

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минск²,
Республика Беларусь

Аутоиммунный панкреатит (АИП) – редкая форма хронического панкреатита (ХП). Он не имеет свойственной только ему клинической картины. Однако сочетание присущих АИП серологических, гистоморфологических признаков и данных инструментальных методов исследования позволяет установить его наличие. Для установления диагноза АИП требуется системный подход, который наиболее полно отражён в диагностических критериях, предложенных исследователями из клиники Мейо. С практической точки зрения имеет значение наличие схожих симптомов, наблюдающихся у больных раком поджелудочной железы. Это может обусловить выполнение обширных хирургических вмешательств, ухудшающих прогноз течения АИП. В представленной статье обобщены имеющиеся данные литературы, касающиеся патогенеза, клинической картины, принципов диагностики и лечения АИП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, диагностические критерии

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare form of chronic pancreatitis (CP). It has no clinical picture of disease peculiar only to it; however, the combination of particular to it serological, histomorphological and imaging features allows establishing its presence. To establish the diagnosis of AIP, the systemic approach which is more fully reflected in the diagnostic criteria offered by the researchers from clinic of Mayo is required. From the practical point of view the presence of similar symptoms which are observed in the pancreas cancer patents is significant. It can cause the performance of extensive surgical interventions which worsen the prognosis of AIP course. In our article we have tried to summarize the available data of the literature, concerning pathogenesis, clinical picture, and diagnostics and therapy principles of AIP.

Keywords: chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, diagnostic criteria

Введение

Аутоиммунный панкреатит (АИП) является отдельной нозологической формой хронического панкреатита (ХП), с присущей ей клиническими, серологическими, гистоморфологическими особенностями при первичной манифестации заболевания [1, 2, 3, 4]. Впервые АИП как отдельная форма ХП был описан в 1961 г. в статье Н. Sarles et al. [5], посвящённой особенностям клинической картины ранее неизвестной формы ХП у десяти пациентов без связи с употреблением алкоголя. Характерными особенностями клинических проявлений заболевания была механическая жел-

туха, которая появлялась практически без болевого синдрома у пациентов 50–60-летнего возраста, что наводило на мысль о злокачественной этиологии поражения поджелудочной железы (ПЖ). Однако в отличие от рака ПЖ у этих больных отмечалась гипергамма-глобулинемия, характерная для группы заболеваний аутоиммунной этиологии. Патоморфологические изменения в ткани ПЖ характеризовались выраженной воспалительной инфильтрацией и фиброзом. Это побудило авторов назвать выявленную форму ХП – «первичный воспалительный панкреатит». В последующие два десятилетия исследования, посвящённые проблеме АИП, были немногочисленными

и касались описания единичных случаев заболевания.

Впервые АИП был выделен в отдельную нозологическую форму ХП решением Марсельско-Римского симпозиума в 1988 г. [6]. Согласно предложенной классификации его отличительными чертами являлось увеличение размеров ПЖ в сочетании с прогрессирующим фиброзом и мононуклеарной инфильтрацией её ткани [6]. В 1995 г. K. Yoshida et al. [7] проанализировали имеющиеся данные литературы об этой форме ХП. В результате проведённого исследования они выделили десять характерных признаков АИП и предложили термин «аутоиммунный панкреатит» для определения этой формы ХП. По мнению авторов, они заключались в следующем:

- небольшим количеством симптомов, указывающих на ранее перенесённый панкреатит;
- механической желтухе, сопровождавшейся неравномерным расширением желчных протоков и выраженной дилатацией дистального отдела холедоха;
- отсутствием кальцификации ткани ПЖ и интрапанкреатических или перипанкреатических псевдокист, характерных для других форм ХП;
- диффузном увеличении размеров ПЖ;
- неравномерном сужении главного панкреатического протока (ГПП), которое определялось при проведении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ);
- повышении уровня γ -глобулина или IgG, которое в ряде случаев сочеталось с наличием различных классов аутоантител в крови пациентов, страдающих АИП;
- сочетанием с другими аутоиммунными заболеваниями;
- положительным эффектом от терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [7].

Указанные отличительные черты АИП

позволили в 2001 г. В. Etemad и D.C. Whitcomb [8] выделить изолированный аутоиммунный ХП (ИАИХП) и синдром аутоиммунного ХП (САИХП) в предложенной ими классификации TIGAR-O. Название является производным от первых букв модификаторов риска развития ХП, которые, взаимодействуя в разной степени в организме больного, приводят в конечном итоге к развитию ХП: (Т) toxic-metabolic; (I) idiopathic; (G) genetic; (A) autoimmune; (R) recurrent severe acute pancreatitis; (O) obstructive). Принципиальное отличие САИХП от ИАИХП заключается в его сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями, которые, в зависимости от региона, где получены данные, наблюдаются у 60–80% пациентов, страдающих АИП [8, 9].

Однако только в 2003 г. появилось первое международное соглашение по критериям диагностики и принципам терапии АИП [10]. Последующие пять лет ознаменовались новыми успехами в понимании патофизиологии и иммунологии АИП. Было доказано, что увеличение уровня IgG4 в плазме крови пациентов, страдающих АИП, коррелирует с уровнем инфильтрации ткани ПЖ и других «органов-мишеней» IgG4-позитивными плазматическими клетками [11]. Аналогичные изменения были найдены у пациентов, страдающих лимфоплазматическим склерозирующим панкреатитом с холангитом (вторичный склерозирующий холангит), склерозирующим сиалоаденитом, ретроперитонеальным фиброзом и другими заболеваниями, объединёнными в группу САИХП, что позволило утверждать, что АИП является одним из проявлений «системного IgG4-опосредованного склерозирующего заболевания» [12].

Несмотря на имеющиеся особенности, клиническая картина АИП во многом подобна протоковой аденокарциноме ПЖ.

Это нередко приводит к выполнению расширенных резекционных вмешательств на поражённых отделах ПЖ, тем самым ухудшая прогноз течения АИП [13]. В литературе случаи АИП в Республике Беларусь (РБ) не описаны. Тем не менее, проблема его своевременной диагностики и выбора адекватной тактики лечения является актуальной для нашего региона. Её решение позволит оказывать своевременную квалифицированную помощь больным с этим редко встречающимся заболеванием гепатобилиарной зоны.

В представленном обзоре мы проанализировали данные литературы, касающиеся патогенеза, клинической картины, принципов диагностики и лечения АИП.

Материал и методы

С целью детализации клинической картины и принципов лечения АИП был выполнен поиск в доступной базе данных Pubmed по ключевым словам «хронический панкреатит» и «аутоиммунный панкреатит». В последующем были рассмотрены резюме и полнотекстовые варианты идентифицированных для исследования статей, содержащих результаты оригинальных исследований и характеризующих частоту, особенности патогенеза и варианты лечения АИП. Наиболее значимые из них определены по частоте встречаемости ссылок в Pubmed с помощью перекрестной методики.

Результаты и обсуждение

Терминология

По данным литературы, до настоящего времени существует множество терминов, применяемых для описания АИП, которые, с целью сохранения смыслового значения, мы приведём в англоязычном варианте: «primary inflammatory pancreatitis» [5]; «chronic inflammatory pancreatitis» [6];

«lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis» [14]; «autoimmune pancreatitis» [7]; «non-alcoholic duct-destructive chronic pancreatitis» [15]; «sclerosing pancreatocholangitis» [16]; «idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration or idiopathic tumefactive chronic pancreatitis» [17]; «pseudotumoral pancreatitis» [18]; «IgG4-related sclerosing disease» [12]. Все вышеуказанные термины применялись авторами для описания специфических редко встречающихся форм ХП, имеющих схожие патоморфологические характеристики и аутоиммунный механизм патогенеза. Из всех приведенных терминов «аутоиммунный панкреатит» наиболее правильно отражает сущность этой формы ХП. Под ним в настоящее время понимают «системное заболевание с фибросклерозом и вовлечением в процесс в разной степени ткани ПЖ, желчных протоков и печени, слюнных желез, лимфатических узлов, ткани брюшинного пространства. Для патоморфологических изменений в ткани поражённых органов характерен фиброз с лимфогистиоцитарной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками. Пациенты, страдающие АИП, поддаются лечению глюкокортикостероидами» [19].

Эпидемиология

Заболеваемость и распространённость АИП остаётся малоизученной проблемой. Единственное рандомизированное исследование, посвящённое определению распространённости АИП, основанное на критериях диагностики различных форм ХП, предложенных в 2001 г. Японским панкреатологическим сообществом [20], было проведено I. Nishimori с соавт. [21]. Согласно данным, полученным авторами, распространённость АИП в Японии в 2002 г. составила 0,82 на 100000 населения. Возраст 95% пациентов превышал 45 лет (47% в

возрасте 61–70 лет), а соотношение мужчин к женщинам было 2,85 к 1,0 [21].

Остальные данные литературы касаются частоты случаев АИП среди пациентов, страдавших различными формами ХП, получавших медикаментозную терапию, или случаев верификации АИП, после выполнения хирургического вмешательства по поводу ХП или рака ПЖ. Частота случаев АИП в группе больных, пролеченных консервативно, колеблется от 4,5% [22] до 15% [23]. В сериях исследований, посвящённых анализу результатов хирургического лечения, пациентов, оперированных по поводу ХП, частота патоморфологической верификации АИП составляет от 10,6% [17] до 26% [24]. В группах больных, у которых исследования, проведённые накануне хирургического вмешательства, не позволили исключить злокачественную природу поражения ПЖ, частота АИП колеблется от 2,4% [25] до 19% [26].

Этиология и патогенез

Этиологические причины и патогенетические механизмы, лежащие в основе развития АИП, до сих пор точно не установлены. Общеизвестным является факт нарушения механизмов клеточного и гуморального иммунитета и механизмов апоптоза. Они обуславливают повреждение эпителиальных клеток и ткани субэпителиального пространства крупных внутридольковых и междольковых протоков ПЖ, распознающихся активированными Т-лимфоцитами, как чужеродные клетки и ткани [27]. Всё вышеизложенное укладывается в концепцию «IgG4-зависимого склерозирующего заболевания» [12], где АИП является звеном в цепи системного аутоиммунного процесса, поражающего в разной степени «органы-мишени». Подтверждением её являются следующие факты:

1. Сочетание АИП с другими аутоим-

мунными заболеваниями, которые имеют подобную патоморфологическую картину поражения их ткани – вторичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит с образованием «воспалительной псевдоопухоли» печени, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, склерозирующий сиалоаденит, синдром Шегрена, ретроперитонеальный фиброз, тубуло-интерстициальный нефрит, интерстициальный пневмонит, тиреоидит Риделя, псевдоопухоли глазницы, аутоиммунный (тип 1А) сахарный диабет (СД) [9, 11, 28, 29].

2. Первоначальным шагом в развитии АИП является антигенное повреждение эпителия панкреатических протоков или ацинарных клеток, проявляющееся в aberrантной экспрессии комплексов тканевой совместимости HLA II класса [15]. В дальнейшем CD4⁺ Т-лимфоциты с гаплотипом HLA DRB1*0405-HLA DRB1*0401 и CD8⁺ Т-лимфоциты (клетки цитотоксичности) [30, 31] распознают как «чужеродные», не только комплекс гистосовместимости HLA II класса этих клеток, находящийся на их мембране, но и ряд пептидов мембраны клетки, которые становятся «аутоантигенами», индуцируя процесс апоптоза несущих их клеток. «Аутоантигенные» пептиды, подобные карбоангидразе II или IV типа [23, 32] или лактоферину [28], находятся на эпителии протоков ПЖ или других «органов-мишеней», поражаемых аутоиммунным процессом.

3. Повышение уровня IgG4 в плазме крови пациентов [12], страдающих АИП, коррелирует с уровнем инфильтрации ткани ПЖ и других «органов-мишеней» IgG4-позитивными плазматическими клетками [11]. Инфильтрация в большей степени затрагивает субэпителиальное пространство, что способствует сужению просвета протоков и формированию их «звёздчатой» структуры [4, 33]. В ткани появляются признаки аутоиммунного поражения сосудов

(в большей степени в системе венозного оттока) и нервных окончаний [23]. При иммуноцитохимическом типировании лимфоцитов большинство из них $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты, остальные $CD20^+$ В-лимфоциты [15, 32].

4. Патоморфологические изменения в тканях, подобные АИП, в эксперименте на животных моделируются после удаления вилочковой железы, путём иммунизации карбоангидразой II или лактоферином [34].

5. В последнее время возникла новая концепция о генетической предрасположенности к развитию АИП в популяции, где имеются генетические модификации комплекса гистосовместимости HLA I и II класса [35]. Имеются факты, подтверждающие роль антигенов H. pylori в развитии АИП. Этот феномен проявляется у пациентов, имеющих генетические мутации, которые приводят к генетическому подобию (мимикрии) генов больного АИП и микроорганизма [36].

Клиническая картина АИП

Средний возраст пациентов с первичной манифестацией АИП, по данным литературы, около 60 лет (46–75 лет) [2, 12, 19, 21]. Мужчины болеют АИП в 1,7–4,0 раза чаще женщин [12, 21, 24, 37]. Все клинические симптомы АИП можно разделить на две группы [1, 13, 19, 38].

К первой группе относятся симптомы заболевания, связанные с поражением ткани ПЖ (ИАИХП) [8]. Среди них наиболее частым первичным клиническим проявлением является механическая желтуха (у 60–80% пациентов) [17, 19, 32, 37, 39]. Она появляется практически без болевого синдрома и обусловлена блоком на уровне головки ПЖ вследствие диффузного увеличения всех отделов ПЖ или изолированного увеличения головки ПЖ (до 80% всех случаев АИП) [17, 32, 39]. Характерной

особенностью течения АИП является быстрая потеря веса (у 30–50% пациентов) [7, 12, 32, 37]. Эти синдромы, наряду с отсутствием боли у 70–90% больных с АИП [17, 19, 37, 38, 39], столь характерной для других форм ХП, вызывают определённые трудности при проведении дифференциальной диагностики с опухолями ПЖ [17, 24, 26]. В 88% случаев для АИП типично нарушение и быстрое прогрессирование экзокринной функции ПЖ [40]. Нарушение эндокринной функции ПЖ вплоть до манифестации СД (чаще 2 тип, реже аутоиммунный 1А тип) отмечается у 42–75% больных, страдающих АИП [10, 19, 29, 30, 32, 37, 38, 39]. Быстрое прогрессирование экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ происходит из-за выраженной воспалительной инфильтрации панкреатических островков и ацинусов [4, 11, 33], а в случаях СД 1А типа за счёт аутоиммунного поражения β -клеток островков Лангерганса [29, 30]. Однако эти нарушения могут претерпевать обратное развитие на фоне терапии ГКС [16, 19, 38, 39, 41].

Вторая группа клинических симптомов АИП не связана с поражением ткани ПЖ, а возникает вследствие аутоиммунного поражения других органов и систем [9, 11, 12, 28, 29], то есть характерна для САИХП [8]. Большинство из них касаются вовлечения в патологический процесс гепатобилиарной системы. Из них наиболее часто встречается желтуха, которая обусловлена наличием стриктур в различных отделах желчевыводящей системы на фоне вторичного склерозирующего холангита (у 49–88% больных) [9, 28, 42, 43]. Характер поражения билиарного тракта имеет четкие отличительные признаки на холангиограммах, полученных после выполнения ЭРХПГ и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) в T2 режиме [20, 38, 43, 44]. В отличие от первичного склерозирующего холангита (ПСХ), при

котором поражаются в основном мелкие внутриспеченочные протоки, для склерозирующего холангита при АИП характерно поражение желчных внепечёночных протоков и желчного пузыря [28, 42, 43, 44]. Хотя эти изменения без гистологической верификации диагноза не имеют патогномичных отличий от холангиоцеллюлярного рака [10, 25, 44].

Признаки аутоиммунного «лимфоплазмочитарного бескаменного холецистита» обнаруживают у 25% пациентов с АИП, что не свойственно для ПСХ, но порой имитирует опухолевый процесс [42]. Лимфаденопатию в области гепатодуоденальной связки и воротах печени выявляют у 80,4% больных с АИП [9, 43]. Имеются описания единичных случаев аутоиммунного гепатита с образованием «воспалительной псевдоопухоли» печени, что требует проведения дифференциальной диагностики между АИП и раком ПЖ или метастатическим поражением печени [11, 28, 32].

Среди других проявлений САИХП нередко описывают поражения слюнных желез. Склерозирующий сиалоаденит при АИП по иммунологической и патоморфологической картине чаще ассоциируется с инфильтрацией слюнных желез IgG4-позитивными плазмочитами, что свидетельствует об общности механизма поражения слюнных желез и ПЖ. Более редко наблюдается повышение уровня анти-SSA или анти-SSB, что типично для синдрома Шегрена [9, 28, 43]. В связи с редкостью САИХП описаны единичные наблюдения сочетания АИП с ретроперитонеальным фиброзом, болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, тубуло-интерстициальным нефритом, интерстициальным пневмонитом, аутоиммунным тиреоидитом, псевдоопухолью глазницы [9, 19, 28, 38, 39, 43].

На основании вышеизложенного материала клиническая картина АИП малоспе-

цифична и не позволяет достоверно поставить диагноз, поэтому симптомы заболевания не включены в критерии диагностики АИП [10, 19, 38, 39]. Вместе с тем сочетание АИП с другими аутоиммунными заболеваниями (независимо от сроков их манифестации) и уменьшение (или полная редукция) клинических и патоморфологических симптомов АИП на фоне терапии ГКС, являются обязательными диагностическими критериями, предложенными для верификации диагноза АИП в США [19] и Италии [10].

Принципы диагностики АИП

Одним из основных критериев диагностики АИП являются показатели лабораторных методов исследования [12, 19, 38, 39].

Повышение уровня α -амилазы и фосфолипазы отмечается у 36–45% больных с АИП и не относится к специфическим диагностическим критериям этой формы ХП. При вовлечении в патологический процесс печени и билиарного тракта отмечается повышение уровня билирубина и маркеров синдрома цитолиза, что требует проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями гепатобилиарной зоны, протекающими со сходной симптоматикой. После проведения курса терапии ГКС многие лабораторные показатели нормализуются [10, 19, 32, 37, 38, 39].

Наиболее информативным в случае АИП является определение концентрации в плазме крови IgG4. Так в исследовании Н. Hamano et al. [37] было показано, что увеличение в плазме крови IgG4 более 135 mg/dL имеет чувствительность 95% и специфичность 97% у пациентов, страдающих АИП. По данным А. Ghazale et al. [22], полученным после обследования 510 пациентов (45 – АИП, 135 – рак ПЖ, 268 – заболевания ПЖ, включая острый панкреа-

тит и ХП, 62 – группа сравнения без панкреатических болезней), чувствительность, специфичность и прогностическая ценность при повышении IgG4 более 140 mg/dL составили – 76%, 93% и 36%, соответственно. В случае увеличения IgG4 более 280 mg/dL чувствительность, специфичность и прогностическая ценность этого показателя составляли 53%, 99% и 75% соответственно [22]. В этом же исследовании показано, что повышение IgG, выявленное у 76% больных, не имеет специфического значения для диагностики АИП без увеличения фракции IgG4 [22].

У 30–50% больных АИП отмечается увеличение уровня онкомаркера Са 19-9, что связано с наличием желтухи и не может служить критерием дифференциальной диагностики между очаговыми формами АИП и раком ПЖ [17, 22, 24, 26, 32].

Диагностическое значение имеет определение сывороточной концентрации антител карбоангидразе II или IV типа [12, 23, 32], лактоферину [28], антинуклеарных антител [30], повышение уровня ревматоидного фактора [12, 30, 32]. Однако они не имеют самостоятельного диагностического значения у пациентов с АИП, так как их содержание в сыворотке повышается при целом ряде других заболеваний и наиболее часто у пациентов, страдающих раком ПЖ или другими формами ХП [12, 17, 23, 30, 32, 37, 38, 39].

С целью визуализации изменений, свойственных АИП, используются: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) в различных режимах, эндосонография (ЭУС), ЭРХПГ, спиральная компьютерная томография (СКТ) с внутривенным болюсным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ) [1, 19, 37, 38, 39, 44, 45]. Типичные изменения со стороны ПЖ у больных с АИП включают: диффузное увеличение размеров ПЖ (до 76% случаев); изолиро-

ванное увеличение головки ПЖ (28–80% случаев), имитирующее опухолевый процесс; неравномерное (очаговое или диффузное) сужение ГПП ПЖ [17, 19, 32, 37, 39, 44]. Кальцификация ткани ПЖ, камни в панкреатических протоках, пара- и интрапанкреатические кисты, наличие которых свойственно другим формам ХП, наблюдаются не более чем у 3% больных с АИП [19, 32, 37, 44].

Трансабдоминальное УЗИ ОБП используется только как скрининговый метод для дифференциальной диагностики причины желтухи и не входит в стандарты критериев диагностики АИП. Основополагающими методами визуализации, на основании результатов которых построены критерии диагностики АИП, являются СКТ, МРТ, ЭРХПГ и МРХПГ, ЭУС с выполнением биопсии ткани ПЖ [10, 19, 38, 39].

Согласно результатам исследования D.V. Sahani et al. [44], опубликованного в 2004 г., для КТ-образов при АИП характерна диффузная негомогенность с исчезновением дольчатости структуры паренхимы ПЖ, чередование участков ткани ПЖ различной плотности, в ряде случаев напоминающих одиночные или множественные очаговые образования, увеличение времени накопления контраста. При выполнении СКТ, как правило, визуализируется увеличенная в размерах ПЖ, характерного «сосискообразного» вида, окружённая тонким ободком «низкой плотности» КТ-образов. Изолированное увеличение головки ПЖ при АИП имитирует КТ-картину протоковой аденокарциномы ПЖ. Чувствительность и специфичность СКТ для диагностики АИП составляет 86% и 95%, соответственно [44]. Аналогичные изменения со стороны ткани и капсулы ПЖ выявляют и при выполнении МРТ ПЖ, для которых помимо вышеперечисленных признаков характерно снижение интенсивности сигнала со стороны паренхимы ПЖ в T1 режи-

ме и усиление – в T2 режиме [19, 37, 44, 45, 46].

По результатам выполнения ЭРХПГ, выявляют сегментарное (менее 1/3 длины у 28–50% пациентов) или диффузное (в 16–56% случаев) неравномерное сужение ГПП ПЖ до диаметра менее 3 мм [19, 38, 39, 45]. Данные МРХПГ, по мнению большинства исследователей, не имеют самостоятельного значения для верификации диагноза АИП и могут учитываться только в комплексе с информацией, полученной во время проведения СКТ, МРТ, ЭРХПГ [19, 39, 44, 45, 46].

При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) выявляют сигналы накопления контрастного вещества в участках поражённой ткани ПЖ, сходные с таковыми при наличии злокачественного поражения. Поэтому ПЭТ целесообразно использовать только для контроля эффективности проводимого лечения АИП [47].

Наиболее перспективным методом диагностики АИП в настоящее время признаётся ЭУС. В опытных руках она позволяет получить информацию не только о характере изменений со стороны паренхимы и протоковой системы ПЖ, но и выполнить тонкоигольную биопсию с цитологическим и иммуногистологическим исследованием полученного материала. Результаты последних являются основополагающими критериями при постановке диагноза АИП [10, 19, 38, 39]. По мнению всех авторов, предложивших диагностические критерии АИП, результаты гистологического или цитологического исследования должны быть включены в стандарты диагностики этой формы ХП [10, 19, 38, 39, 44].

Макроскопическая характеристика материала, полученного после хирургического вмешательства, подобна протоковой аденокарциноме. На разрезе участок поражённой ПЖ представлен серой или жёлто-белого цвета плотной тканью, в которой от-

сутствует, присущая ей дольчатая структура. Гистологическая картина АИП характеризуется выраженной перидуктальной и перилобулярной лимфоплазматической инфильтрацией, сопровождающейся диффузным фиброзом вокруг междольковых протоков [4, 14, 17, 24, 25, 26, 33, 45]. В связи с этим АИП ещё называют и «лимфоплазматическим склерозирующим панкреатитом» [14]. Воспалительный инфильтрат состоит в основном из лимфатических и плазматических клеток и содержит определённое количество макрофагов, а иногда – нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. При иммуноцитохимическом типировании лимфоцитов большинство из них составляют $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты, остальные $CD20^+$ В-лимфоциты [11, 15, 32]. У 90% пациентов с АИП присутствует аутоиммунный «облитерирующий» флебит [23]. Гистологическая картина «облитерирующего» артериита определяется только в 10% случаев АИП [23]. Прогрессирование воспалительного процесса приводит к постепенному замещению островковых и ацинарных клеток ПЖ фиброзной тканью с лимфоплазматической инфильтрацией преимущественно IgG4-позитивными плазматическими клетками, которая определяется иммуногистохимическими методами [4, 11, 12, 19, 27, 38, 45]. В Японии диагностическое значение имеет наличие более 30 плазматических IgG4-позитивных клеток в поле зрения [12], а в США более десяти [19].

Атрофия или кальцификация паренхимы ПЖ, наличие камней в панкреатических протоках, пара- и/или интрапанкреатические кисты, которые свойственны другим формам ХП, появляются только в случае рецидивирующего течения АИП (6–19% пациентов) и свидетельствуют о прогрессировании процесса [48, 49].

Таблица

Сравнение диагностических критериев аутоиммунного панкреатита

Критерии	США	Япония	Корея	Италия
1. Визуальные образы	Не является обязательными, но учитываются типичные образы на СКТ, МРТ	Обязательно учитываются: вовлечение в процесс не менее 1/3 длины ГПП ПЖ (ЭРХПГ)	Обязательно учитываются: Объем поражения ГПП ПЖ не лимитируется	Не включены
2. Лабораторные критерии	Увеличение IgG4, но не учитываются аутоантитела	Увеличение уровня γ -глобулина и/или IgG, или наличие аутоантител	Увеличение IgG или IgG4 или наличие аутоантител	Не включены
3. Гистологические критерии	Лимфоплазматическая инфильтрация и фиброз + инфильтрация IgG4-позитивными плазмócитами	Лимфоплазматическая инфильтрация и фиброз	Лимфоплазматическая инфильтрация и фиброз	Лимфоплазматическая инфильтрация и фиброз
4. Ответ на терапию ГКС	Обязательно учитывается	Не включены	Обязательно учитывается	Обязательно учитывается
5. Сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями	Обязательно учитывается	Не включены	Не включены	Обязательно учитывается
6. Критерии установления диагноза АИП	Критерии: «А» - 3 «золотой стандарт» «В» - 1+2+4 «С» - 1+4+5	Критерии: 1+2 1+2+3 1+3	Критерии: 1 плюс любой из 2–5	Учитывается только гистология

Принципы лечения

В настоящее время, по мнению большинства исследователей, основным компонентом в лечении АИП является терапия ГКС. Положительную динамику состояния ткани ПЖ и других органов на фоне этой терапии рассматривают в качестве диагностического критерия в Италии, США и Корее [10, 19, 39]. Начальная доза преднизолона составляет 30–40 мг/сутки на срок 4 недели. Затем, при наличии положительной динамики процесса, основанном на редукции симптомов заболевания (СКТ, МРТ, ЭУС) и уменьшении IgG4 в сыворотке крови, доза преднизолона уменьшается на 5 мг/сутки еженедельно до поддержи-

вающей дозы 2,5–5 мг/сутки [10, 19, 39, 49]. Попутно при наличии стриктур желчных протоков или ГПП ПЖ рекомендуется применение как эндохирургических методов коррекции этих осложнений, так и наложение билиодигестивных анастомозов путём выполнения лапаротомии [10, 39, 49]. В случае отсутствия эффекта от терапии ГКС целесообразно выполнение лапаротомии для уточнения диагноза и при необходимости резекции, пораженных отделов ПЖ [10, 24, 25, 50].

Критерии диагностики

В настоящее время не существует единых принципов диагностики АИП. Наибо-

лее часто используемые диагностические критерии, были предложены учёными из Италии [10], США [19], Кореи [39], Японии [38]. Сравнительная характеристика их представлена в таблице.

Результаты лечения

Долговременный прогноз и результаты лечения АИП остаются неизученными, так как опубликованные серии наблюдений ограничены небольшим количеством пациентов и кратковременным сроком наблюдения [2, 3, 48, 49, 50]. В ряде случаев отмечена самопроизвольная ремиссия симптомов заболевания [48, 49]. На ранних стадиях АИП нарушения эндокринной и экзокринной функции ПЖ являются обратимыми на фоне проведения терапии ГКС [10, 19, 38, 39, 49]. Однако у 25–65% пациентов, страдающих АИП, на фоне проводимого лечения наблюдается рецидив симптомов заболевания, который порой сопровождается кальцификацией паренхимы ПЖ, полной утратой её экзокринной и эндокринной функции [3, 17, 24, 50]. У 7–20% больных АИП возможно развитие рака ПЖ и других злокачественных образований [2, 24, 25, 49, 50].

Выводы

1. АИП является редкой формой ХП. Данные литературы не позволяют однозначно рекомендовать медикаментозную терапию ГКС, как метод лечения, который позволяет улучшить качество жизни пациентов, страдающих АИП.

2. Хирургические методы лечения АИП не должны противопоставляться терапии ГКС. Разумное сочетание хирургических методов лечения АИП с терапией ГКС, возможно, позволит улучшить прогноз течения этой формы ХП.

3. На наш взгляд, целесообразно более

широкое внедрение в Республике Беларусь иммуногистологических методов исследования тканей, которые в настоящее время применяются только в научных целях. Это позволит разработать рациональный алгоритм диагностики и лечения различных форм ХП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев, И. В. Панкреатиты / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // *Болезни поджелудочной железы: практ. рук.* / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 223-489.
2. Autoimmune pancreatitis / P. Dite [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 22, N 1. – P. 131-143.
3. Gardner, T. B. Autoimmune pancreatitis / T. B. Gardner, S. T. Chari // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2008. – Vol. 37. – P. 439-460.
4. Kloppel, G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions / G. Kloppel // *Modern Pathology*. – 2007. – Vol. 20. – P. 113-131.
5. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – An autonomous pancreatic disease? / H. Sarles [et al.] // *Am. J. Dig. Dis.* – 1961. – Vol. 6. – P. 688-698.
6. Sarles, H. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988 / H. Sarles, G. Adler, R. Dani // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24, N 6. – P. 641-642.
7. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis / K. Yoshida [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40. – P. 1561-1568.
8. Etemad, B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120. – P. 682-707.
9. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis / H. Hamano [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 1197-1205.
10. Controversies in clinical pancreatology: Autoimmune pancreatitis: Does it exist? / R. K. Pearson [et al.] // *Pancreas*. – 2003. – Vol. 27. – P. 1-13.
11. Kamisawa, T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa // *Pancreas*. – 2004. – Vol. 29. – P. 167-168.
12. Kamisawa, T. Autoimmune pancreatitis: Proposal of IgG4-related sclerosing disease / T. Kamisawa, A. Okamoto // *J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 613-625.

13. Autoimmune pancreatitis / A. M. Krasinskas [et al.] // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2007. – Vol. 36. – P. 239-257.
14. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas / K. Kawaguchi [et al.] // *Hum. Pathol.* – 1991. – Vol. 22. – P. 387-395.
15. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis / N. Ectors [et al.] // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 263-268.
16. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy / G. W. Erkelens [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 43-44.
17. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: Clinical profile, histology, and natural history after resection / D. Yadav D [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – N 1. – P. 129-135.
18. A case of pseudotumorous pancreatitis that presented unique pancreatoscopic findings with the per oral electronic pancreatoscope / T. Kodama [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 108-111.
19. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience / S. T. Chari [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – N 4. – P. 1010-1016.
20. Otsuki, M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria / M. Otsuki // *Pancreatol.* – 2004. – N 4. – P. 28-41.
21. Nishimori, I. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002 / I. Nishimori, A. Tamakoshi, M. Otsuki // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – Suppl. 18. – P. 6-8.
22. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer / A. Ghazale [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1646-1653.
23. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: Relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis / L. Aparisi [et al.] // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 703-709.
24. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: A study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens / G. Zamboni [et al.] // *Virchow Arch.* – 2004. – Vol. 445. – P. 552-563.
25. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma / M. B. Farnell [et al.] // *Surgery.* – 2005. – Vol. 138, N 4. – P. 618-628.
26. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma / S. M. Weber [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2003. – Vol. 7, N 1. – P. 129-137.
27. Stevens, T. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments / T. Stevens, D. L. Conwell, G. Zuccaro // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 2256-2270.
28. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis / H. Ohara [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – Suppl. 18. – P. 15-21.
29. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies / A. Imagawa [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, N 5. – P. 301-307.
30. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response / K. Okazaki [et al.] // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118. – P. 573-581.
31. HLA DRB1*0405-DQB1 Haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in Japanese population / S. Kawa [et al.] // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1264-1269.
32. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis / K. Uchida [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 2788-2794.
33. Autoimmune pancreatitis: histo- and immunopathological features / G. Kloppel [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – Suppl. 18. – P. 28-31.
34. Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin / K. Uchida [et al.] // *Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 82. – P. 411-424.
35. Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis / M. Ota [et al.] // *Immunogenetics.* – 2007. – Vol. 59, N 1. – P. 45-52.
36. Challenge in the pathogenesis of autoimmune pancreatitis: potential role of *Helicobacter pylori* infection via molecular mimicry / J. Kountouras [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133, N 1. – P. 368-369.
37. Kawa, S. Clinical features of autoimmune pancreatitis / S. Kawa, H. Hamano // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – Suppl. 18. – P. 9-14.
38. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal / K. Okazaki [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 626-631.
39. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited / K. P. Kim [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, N 16. – P. 2487-2496.
40. Digestion and absorption of patients with autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – Vol. 53. – P. 138-140.
41. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis

before and after steroid therapy / T. Kamisawa [et al.] // *Pancreas*. – 2006. – Vol. 27. – P. 235-238.

42. Lymphoplasmacytic chronic cholecystitis and biliary tract disease in patients with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis / S. C. Abraham [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P. 441-451.

43. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy / T. Kamisawa [et al.] // *Pancreatology*. – 2006. – Vol. 6, N 1-2. – P. 132-137.

44. Autoimmune pancreatitis: imaging features / D. V. Sahani [et al.] // *Radiology*. – 2004. – Vol. 233, N 2. – P. 345-352.

45. Comparison of radiological and histological findings in autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2006. – Vol. 53, N 72. – P. 953-956.

46. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics / H. Irie [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1998. – Vol. 170, N 5. – P. 1323-1327.

47. The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT

for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions / M. Nakajo [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2007. – Vol. 34. – P. 2088-2095.

48. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation / M. Takayama [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 932-937.

49. Kamisawa, T. Prognosis of autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa, A. Okamoto // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – Suppl. 18. – P. 59-62.

50. IgG4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy / A. Ghazale [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – P. 706-715.

Адрес для корреспонденции

220007, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Жуковского 23-7,
е-mail: rashchyn@mail.ru,
Рашинский С.М.

Поступила 14.07.2009 г.