

ИММУНОГЛОБУЛИН G4-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ — НОВАЯ ПРОБЛЕМА В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Ильченко А. А.

ЦНИИГ ДЗ г. Москва

Ильченко Анатолий Афанасьевич
111123, Москва, ш. Энтузиастов, 86
E-mail: cholerez@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены последние сведения о новом клинико-патологическом синдроме в гастроэнтерологии, основу формирования которого составляет инфильтрация тканей IgG4-позитивными плазматическими клетками. Рассмотрены клинические варианты IgG4-ассоциированных заболеваний органов пищеварения: IgG4-ассоциированного холецистита, холангита и аутоиммунного панкреатита.

SUMMARY

This review presents the latest information on new clinical and pathological syndrome in gastroenterology, forming the foundation of which is tissue infiltration of IgG4-positive plasma cells. Considered clinical variants of IgG4-associated diseases of the digestive system: IgG4-associated cholecystitis, holangita and autoimmune pancreatitis.

ВВЕДЕНИЕ

В 2008 году Т. Kamisava и А. Okamoto предложили новый клинико-патологический синдромокомплекс, обозначив его как IgG4-связанная склерозирующая болезнь — системное заболевание, характеризующееся инфильтрацией различных органов IgG4-позитивными плазматическими клетками и Т-лимфоцитами [1]. Основой для выделения этого заболевания явились клинические случаи, описанные в последние годы, в которых сообщалось о специфических изменениях в поджелудочной железе, желчном пузыре и желчных протоках, слюнных железах, забрюшинном пространстве, почках, легких, простате, гипофизе и других органах.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГИИ

Интерес к IgG4-ассоциированным заболеваниям возник сравнительно недавно, поэтому данные о распространенности этой патологии отсутствуют. Имеются

лишь отдельные сообщения, касающиеся, в основном, распространенности аутоиммунного панкреатита среди общей популяции больных хроническим панкреатитом, частота которого может достигать 11% [2].

Этиология и причины системного поражения остаются неизвестны, также как и триггерные механизмы. Следует отметить, что у человека описаны четыре подкласса IgG, тяжелые цепи которых обозначаются как гамма-1, гамма-2, гамма-3, гамма-4. Соответственно этому выделяются четыре подкласса иммуноглобулина G: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Порядковый номер указывает на количественное содержание каждого подкласса в сыворотке: в наибольшем количестве представлен IgG1, в наименьшем — IgG4. Степень гомологии между ними высока и у человека составляет 90–95%. В норме преобладает IgG1, а на долю IgG4 приходится около 3–5% [3, 4].

Основу патологических изменений в различных органах при IgG4-ассоциированных заболеваниях составляет выраженная лимфоплазмодитарная инфильтрация, представленная IgG4-позитивными

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА IgG4-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ (ЦИТ. ПО Т. KAMISAVA И СОАВТ, [1])	
Орган	Патология
Поджелудочная железа	Аутоиммунный панкреатит
Желчные протоки	IgG4-связанный склерозирующий холангит
Желчный пузырь	IgG4-связанный склерозирующий холецистит
Слюнные железы	IgG4-связанный склерозирующий сиаладенит
Забрюшинное пространство	IgG4-связанный ретроперитонеальный фиброз
Почки	IgG4-связанный тубулоинтерстициальный нефрит
Легкие	IgG4-связанная интерстициальная пневмония
Предстательная железа	IgG4-связанный простатит

Примечание:

При гистологическом исследовании выявляется выраженная инфильтрация различных органов IgG4-позитивными плазматическими клетками и Т-лимфоцитами;

Клинические проявления со стороны органов, в которых сформировался фиброз тканей с обструктивным флебитом;

Некоторые воспалительные псевдоопухоли (печень, легкие и гипофиз) могут быть включены в эту болезнь;

Ассоциация с лимфаденопатией;

Болеют преимущественно пожилые мужчины;

Течение заболевания сопровождается повышением уровня IgG4 в крови;

Положительный ответ на кортикостероидную терапию;

Характер патологических изменений требует проведения дифференциального диагноза со злокачественными опухолями;

Патогенез и патофизиология заболевания остаются неясными.

плазматическими клетками, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, в отдельных случаях в небольшом количестве В-лимфоцитами. Одновременно отмечается миофибробластная пролиферация, интерстициальный фиброз и облитерирующий флебит. Патологический процесс носит хронический характер, как правило, не сопровождается некрозом тканей и в последующем характеризуется выраженными фиброзно-склеротическими изменениями, что позволило обозначить эту патологию как IgG4-ассоциированная склерозирующая болезнь (IgG4-related sclerosing disease).

Патогенез иммуноглобулин G4-ассоциированной склерозирующей болезни (ИСБ) остается в значительной степени неизвестным. Биохимические и клинические особенности заболевания в виде повышения уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови и особенно IgG4, выявление различных аутоантител и выраженная реакция на стероидную терапию дают убедительные доводы, позволяющие считать, что в развитии ИСБ лежат аутоиммунные процессы. Однако, как известно, положительный ответ на кортикостероидную терапию наблюдается и при аллергических реакциях, а повышенные уровни IgE в крови находят у 35 % пациентов с АИП [5].

В связи с этим возникают резонные вопросы: патогенез ИСБ в большей степени аутоиммунный или аллергический? Основу развития IgG4-ассоциированной склерозирующей болезни составляет Th1-опосредованная реакция (как аутоиммунное нарушение) или Th2-аллергическая реакция [1, 3, 6–9], доминирующая над воспалительным процессом?

Роль IgG4 в патогенезе ИСБ также требует уточнения, несмотря на то, что повышение уровня IgG4 в крови

и инфильтрация плазматическими клетками — основные тесты при ИСБ. Повышенные титры IgG4 найдены при таких аллергических заболеваниях как бронхиальная астма и аллергический дерматит [3, 7], так же как и при аутоиммунных болезнях, включая pemphigus vulgaris (пузырчатка вульгарная), myasthenia gravis (миастения бульбарная), васкулит и системную красную волчанку [4]. Играет ли IgG4 роль в патогенезе ИСБ остается не ясным. IgG4 в состоянии, чтобы активизировать классический путь образования комплемента, что могло бы даже играть противовоспалительную роль, уменьшая пул антигенов к большому количеству патогенных антител [3, 4, 7, 10]. Однако, IgG4 был найден как патогенное аутоантитело при пузырьчатке вульгарной [3, 4, 7], а при ревматоидном артрите в виде преобладания антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (anti-cyclic citrullinated peptide (CCP)) IgG фракции [11]. Сыворотка IgG4 пациентов с ИСБ давала реакцию против биопсийных экземпляров нормальной ткани поджелудочной железы и желчных протоков. Это позволяет предполагать, что IgG4 мог бы действовать как аутоантитело при ИСБ [12]. Однако, остается неясным является ли формирование аутоантител IgG4 причиной или следствием при ИСБ.

Мультифокальный характер поражения сопровождается клиническими проявлениями со стороны поджелудочной железы, желчного пузыря и желчных протоков, забрюшинного пространства, слюнных желез и других органов (таблица 1). Описаны поражения сосудов брюшной полости [13].

Учитывая системный характер поражения, клиническая симптоматика может проявляться со стороны различных органов. Анализ литературы

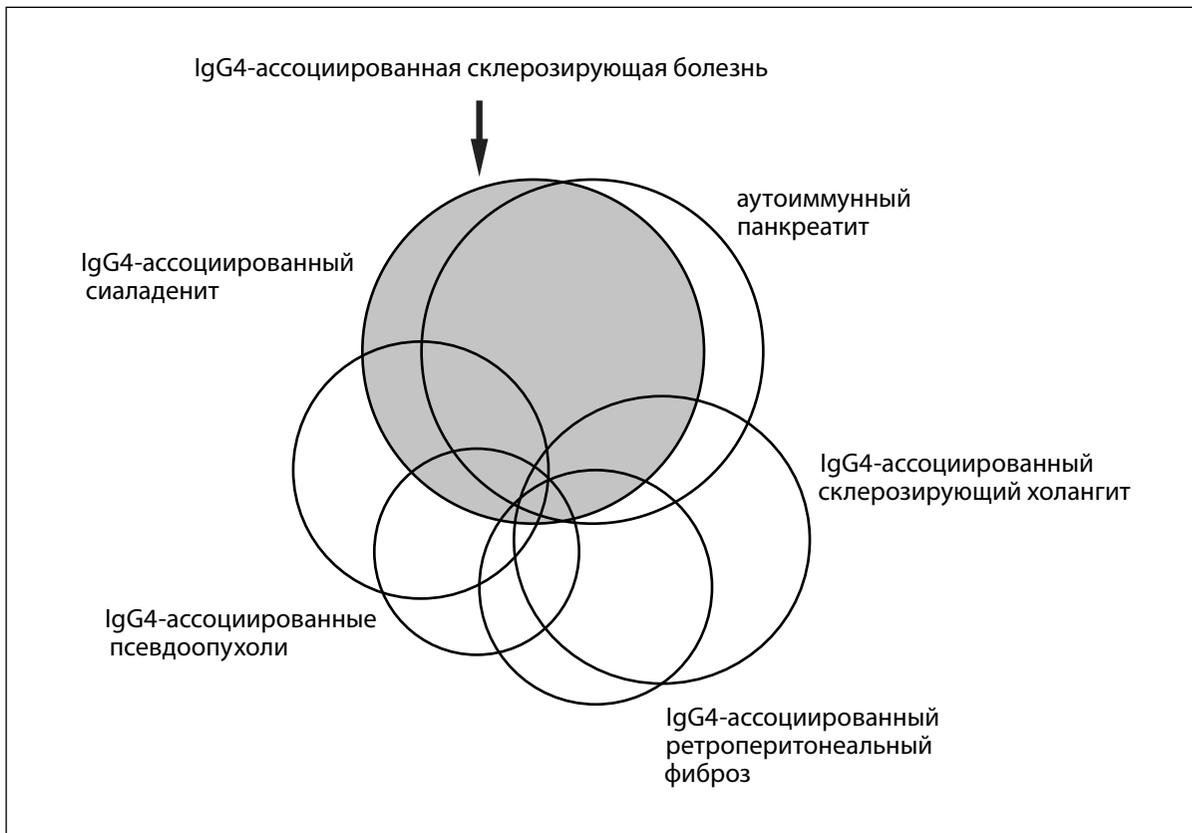


Рис. 1. Частота сочетания IgG4-ассоциированных заболеваний: аутоиммунного панкреатита, холангита, сиаладенита, ретроперитонеального фиброза и псевдоопухолей (цит. по T. Kamisava и соавт. [1])

показывает, что в редких случаях имеется поражение только одного или двух органов [14], чаще заболевание охватывает три или четыре органа [15, 16]. При этом наиболее часто основным заболеванием является аутоиммунный панкреатит (рис. 1).

Диагностика основывается на анализе клинических проявлений и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. В зарубежной литературе они получили название *HISORT критерии* (histology, imaging, serology, other organ involvement and response to corticosteroids). Иммунологическое исследование позволяет выявить повышенные уровни в сыворотке крови IgG4 и IgE. При инструментальных методах исследования (УЗИ, КТ и другие) в подавляющем большинстве случаев выявляется картина, сходная со злокачественным поражением органа, что при отсутствии дооперационного гистологического исследования, приводит к вынужденным обширным резекциям [8, 17–21]. Точный диагноз устанавливается, как правило, после гистологического исследования операционного материала, при котором выявляется выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация тканей, фиброз и облитерирующий флебит. С дифференциально-диагностической целью отдельные авторы предлагают проведение пробной кортикостероидной терапии [17, 22–24], в том числе и для дифференциального диагноза с раком поджелудочной железы [25]. Ответ на стероидную терапию быстрый и четко определяется при КТ в течение 2–4

недель (рис. 2 и 3). Однако трудности, не позволяющие исключить злокачественное поражение органа, и, в ряде случаев, сопутствующий сахарный диабет, не всегда дают возможность воспользоваться этим методом дифференциальной диагностики.

Сведения об отдаленных результатах кортикостероидной терапии немногочисленны. По данным Kenji Hirano и др. [26] у 70% больных, не получавших кортикостероидную терапию, через 25 месяцев развились различные осложнения (склеротические изменения во внепеченочных желчных протоках со стенозом дистальных отделов и механической желтухой, увеличивающиеся в размерах псевдокисты, гидронефроз в результате ретроперитонеального фиброза и другие). В то время как после стероидной терапии через 23 месяца они были отмечены только в 23% случаев.

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГИИ

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — особая форма хронического панкреатита, возникающая в отсутствии желчных камней, злоупотребления алкоголем и других причин, вызывающих поражение поджелудочной железы. Впервые описан Н. Sarles и соавт. в 1961 году, которые обозначили его как «хронический воспалительный склероз поджелудочной железы» и высказали предположение об аутоиммунной этиологии заболевания [27]. В 1995 году К. Yoshida и соавт. представили

концепцию развития аутоиммунного панкреатита [28], а последующие клинические наблюдения в странах Запада и Японии, а также ретроспективный анализ клинического материала подтвердили существование этой формы панкреатита. Истинная распространенность заболевания неизвестна. По отдельным сообщениям частота возникновения АИП составляет 5–6% [29], в то время как гистологическое исследование операционного материала при панкреатодуоденальных резекциях, выполненных по поводу опухолей поджелудочной железы, выявляет хронический панкреатит в 3–11% случаев [30–34], из них в 18–20% выявляется АИП [35]. Заболевание чаще встречается после 45 лет, у мужчин в 2 раза чаще, чем среди женщин [29, 36, 37]. Однако по данным Т. Kamisawa и соавт. [1], обследовавших 50 больных АИП, средний возраст пациентов составил 66,6 лет, а соотношение между мужчинами и женщинами было 4:1.

Патогенез АИП уточняется. Частое сочетание АИП с другими аутоиммунными заболеваниями предполагает существование общих антигенов в поджелудочной железе и других экзокринных органах (печень и билиарный тракт, слюнные железы, каналцы почек). Некоторые аутоантитела, как, например, антинуклеарные, к карбоангидразе II и лактоферрину, действительно обнаруживаются при АИП, однако не являются строго специфичными, так как встречаются и при других заболеваниях. Это связано с тем, что карбоангидразы распределены не только в желудочно-кишечном тракте, но и в других органах — дистальных каналцах почек, бронхиальном дереве, что в определенной степени объясняет сочетанное поражение

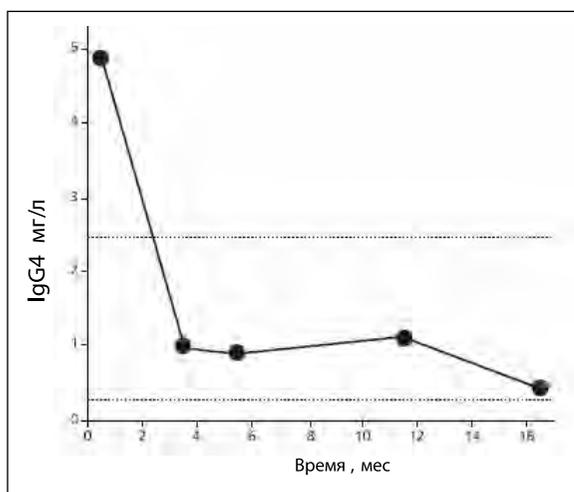


Рис. 2. Динамика уровней IgG4 на фоне стероидной терапии (пунктирной линией обозначен нормальный уровень) (цит. по Hans J. J. van der Vliet, [16])

органов пищеварения, почек и легких, клетки которых имеют на своей поверхности антигены-мишени [38–40]. Лактоферрин также определяется во многих тканях человека, включая, панкреатические ацинусы, желудочные, слюнные, и бронхиальные железы. Аутоиммунная реакция к карбоангидразе II и лактоферрину протекает с участием Т-хелперов (Th1, тип CD4+). При АИП в периферической крови и тканях повышаются уровни IgG4, CD4+ и CD8+ — Т-лимфоцитов. Имеются исследования, указывающие на положительную корреляцию между уровнями IgG4 и концентрацией антител к карбоан-

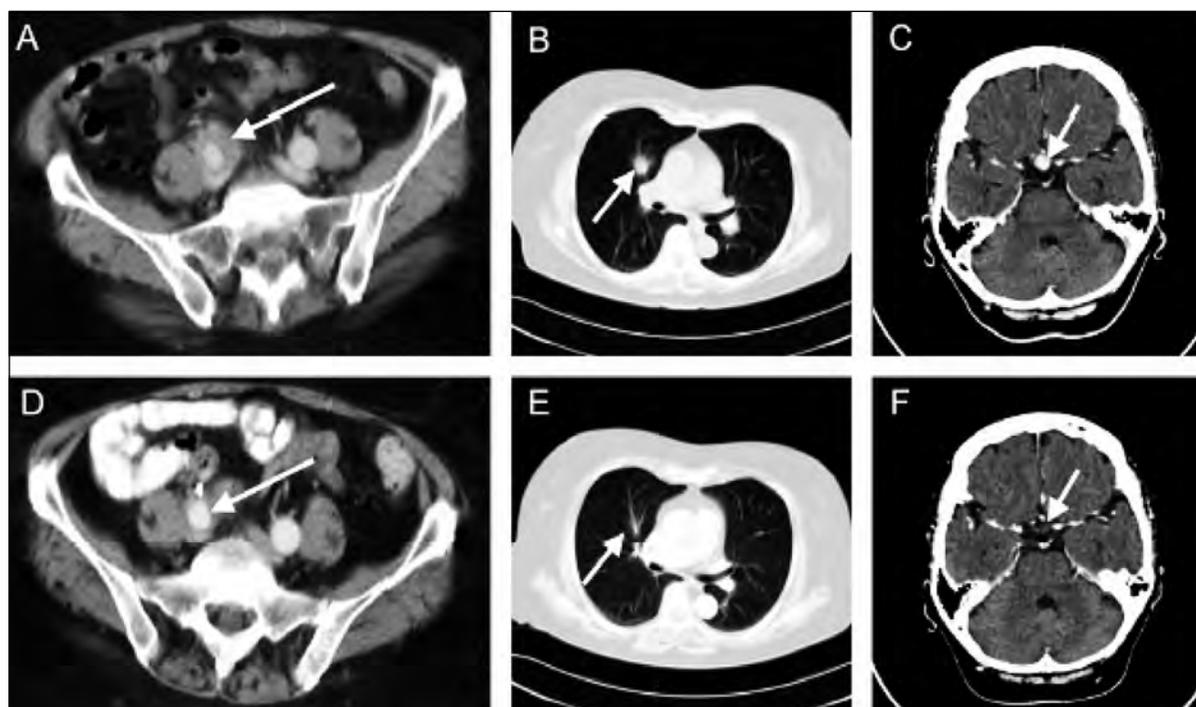


Рис. 3. КТ брюшной полости (A, D), грудной клетки (B, E) и головы (C, F) с опухолью в виде футляра по ходу правой подвздошной артерии (A); опухоль в верхней доле правого легкого (B); опухоль в области гипофиза (C) (отмечены стрелками) и после стероидной терапии (D-F). Томограммы после стероидной терапии (D-F) демонстрируют регресс опухоли. (цит. по Hans J. J. van der Vliet, [16])

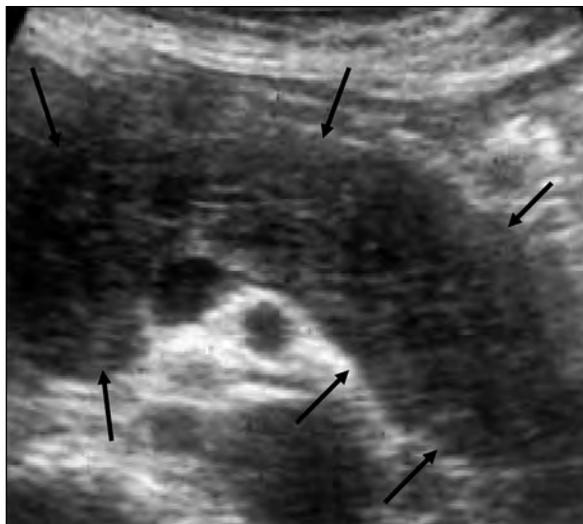


Рис. 4. УЗИ. Диффузное увеличение поджелудочной железы

гидразе II. При АИП эти показатели выше по сравнению с алкогольным панкреатитом, но ниже, чем при синдроме Шегрена [41]. Однако, несмотря на большое количество исследований, включая и экспериментальные [42], свидетельствующие об участии иммунных механизмов в развитии заболевания, специфических антигенов для АИП не найдено [1]. Toyoshi Endo и соавт. предложили новый маркер для АИП — определение антител к α -2А амилазе, которые выявляются у 88% пациентов с АИП, сочетающего с сахарным диабетом первого типа [43].

Точный диагноз при АИП имеет важное клиническое значение, так как часто у таких больных подозревается злокачественное поражение и выполняются ненужные лапаротомия или резекция поджелудочной железы. В связи с тем, что в настоящее время никаких серологических маркеров АИП не выявлено, диагноз основывается на комплексе клинических и лабораторно-инструментальных данных обследования. В 2002 году Японское общество по поджелудочной железе предложило диагностические критерии для АИП [44, 45], которые были пересмотрены в 2006 году [46].

Пересмотренные критерии включали три части:

1. Данные лучевой диагностики, демонстрирующие диффузное или сегментарное сужение главного панкреатического протока с неравномерной стенкой и диффузное или очаговое увеличение поджелудочной железы;
2. Лабораторные данные, демонстрирующие повышенные уровни IgG или IgG4 или наличие аутоантител;
3. Данные гистологического исследования поджелудочной железы, демонстрирующие лимфоплазмочитарную инфильтрацию и фиброз.

Диагноз АИП устанавливается, когда присутствуют все три критерия или один в сочетании со вторым или третьим.

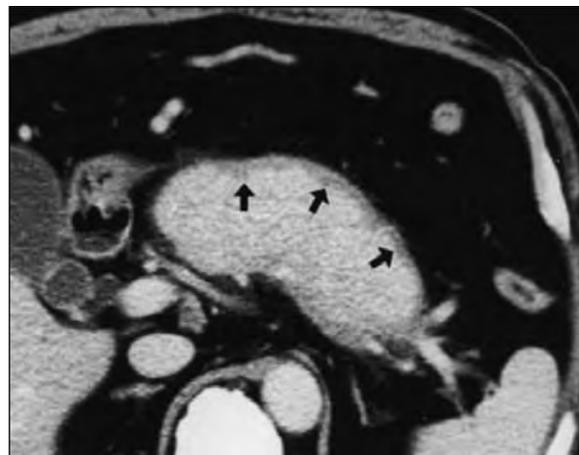


Рис. 5. КТ органов брюшной полости при АИП, при контрастном усилении демонстрируется диффузное увеличение ПЖ с зоной низкой плотности по периферии органа (стрелки) (по Y. Fukukura и соавт., 2003 [70])

В последующем японские критерии были дополнены корейскими исследователями [39], предложившими включить в них реакцию пациента на стероидную терапию и наличие внепанкреатических поражений.

При УЗИ отмечается диффузное увеличение поджелудочной железы обычно гипоэхогенное, иногда местами с гиперэхогенными очагами (рис. 4). КТ выявляет уплотнение паренхимы поджелудочной железы, типичные случаи АИП демонстрируют диффузное увеличение поджелудочной железы, приобретающий колбасоподобный вид. Воспаление и фиброзные изменения в некоторых случаях охватывают поджелудочную железу и перипанкреатическую жировую ткань, как оправу, что хорошо выявляется на КТ в виде образований низкой плотности (рис. 5). Кальциноз или кисты поджелудочной железы встречается редко. При локализации патологии в области увеличенной центральной части поджелудочной железы часто возникают трудности в проведении дифференциального диагноза с раком поджелудочной железы [1]. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография демонстрирует на значительном протяжении неравномерный, узкий (<2мм в диаметре) главный панкреатический проток (рис. 6). У больных с сегментарным сужением протока, выше него характерно отсутствие дилатации главного панкреатического протока [47].

При АИГ уровни IgG4 в крови значительно повышены и высоко специфичны (> 135 мг/дл). По данным ряда исследований чувствительность при повышении уровня IgG4 составляет 67% — 95% [48, 49]. Определение уровня IgG4 в крови полезно для дифференциального диагноза между АИП и раком поджелудочной железы, хотя необходимо отметить, что при раке поджелудочной железы в отдельных случаях также могут быть повышенные уровни IgG4 в сыворотке крови. Так, по данным A. Ghazale и соавт. [50] увеличение уровня IgG4 выше 140 мг/дл было у 13 из 135 (10 %) пациентов с раком поджелудочной железы.



Рис. 6. АИП. ЭРХПГ. Неравномерное сужение главного панкреатического протока (отмечено стрелками) (по Taguchi M, 2005 [71])

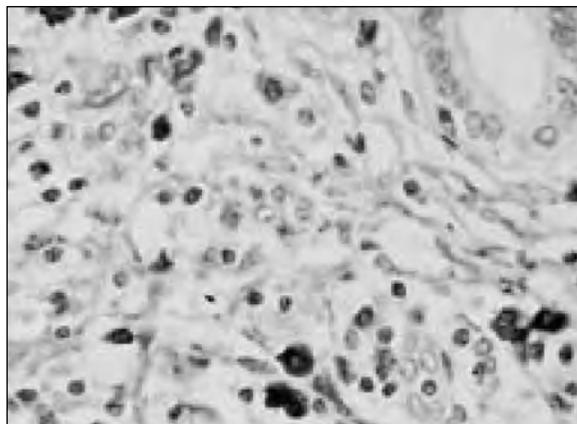


Рис. 7. АИП. Инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками (цит. по T. Kamisawa и соавт., [1])

При гистологическом исследовании выявляется плотная лимфоплазмочитарная инфильтрация с фиброзом тканей. Иммуногистохимическое исследование демонстрирует воспалительную инфильтрацию поджелудочной железы, состоящую из CD4+ — или CD8+ Т-лимфоцитов и IgG4-позитивных плазматических клеток (рис. 7). Формируются лимфоидные фолликулы. Панкреатический проток сужен перидуктальным фиброзом и за счет лимфоплазмочитарной инфильтрации. Другая особенность АИП — наличие облитерирующего флебита, который поражает мелкие и главные вены, включая портальную вену. Постепенно воспалительный процесс переходит на смежные ткани и перипанкреатическое забрюшинное пространство.

КТ — основной метод диагностики АИП, особенно с внепанкреатическими проявлениями (рис. 8). При обнаружении диффузного расширения поджелудочной железы без выраженной дилатации главного панкреатического протока, особенно в сочетании с уплотнением стенки общего желчного протока и желчного пузыря, следует подозревать лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреа-

тит и проводить дополнительные клинические, инструментальные и иммунологические исследования [51].

Эффективность кортикостероидов при АИП известна, но стандартные режимы терапии не разработаны [25]. Лечение преднизолоном *per os* обычно начинается с 30–40 мг и затем снижается на 5 мг каждые 1–2 недели. Периодически проводятся иммунологические тесты, отражающие эффективность стероидной терапии. Обычно размеры поджелудочной после терапии нормализуются в течение нескольких недель и восстанавливается нарушенный отток желчи. Для предотвращения рецидива иногда требуется поддерживающая терапия преднизолоном в дозе 5 мг/сут. Отдаленный прогноз при АИП не известен. Предпринимаются попытки по данным КТ прогнозировать эффективность стероидной терапии [52].

Таким образом, несмотря на то, что патогенез АИП не изучен, клинические признаки заболевания известны и включают:

1. Умеренные абдоминальные симптомы, без выраженных атак панкреатита;

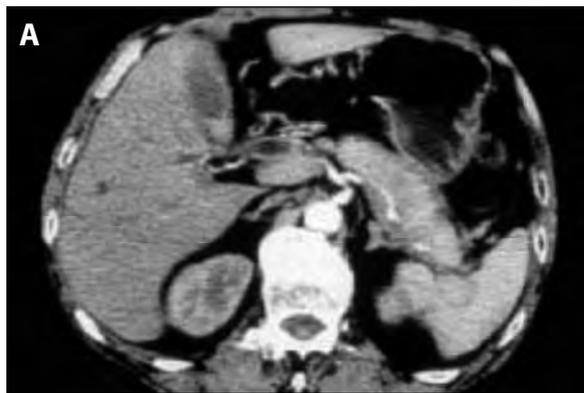


Рис. 8. КТ органов брюшной полости при АИП, ассоциированного с ретроперитонеальным фиброзом (по T. Kamisawa и соавт., 2005 [72]): а — диффузное увеличение ПЖ; б — инфильтрат, окружающий аорту, правосторонний гидронефроз

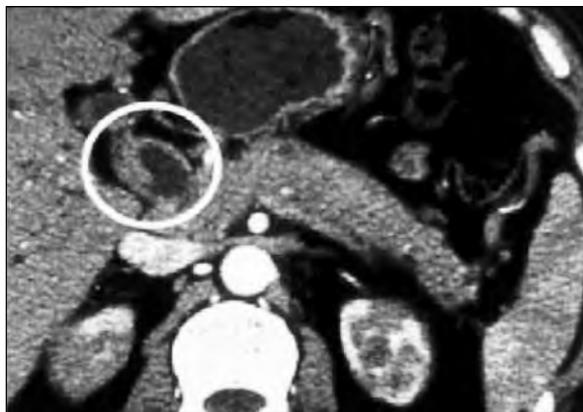


Рис. 9. КТ органов брюшной полости при АИП. Видна диффузно увеличенная ПЖ. В левом верхнем углу (отмечено циркулярной линией) визуализируется расширенный общий желчный проток с неравномерно утолщенными стенками (по М. Taguchi и соавт., 2005 [71])

2. Спонтанное появление обструктивной желтухи;
3. Повышенные уровни в крови гаммаглобулина, IgG или IgG4;
4. Наличие аутоантител;
5. Диффузное увеличение поджелудочной железы;
6. Неравномерное сужение панкреатического протока (склерозирующий панкреатит), часто в сочетании со стенозом интрапанкреатической части холедоха или сопутствующим поражением желчных протоков (склерозирующий холангит, подобный первичному склерозирующему холангиту).
7. Фиброзные изменения с инфильтрацией лимфоцитами и IgG4-позитивными плазмоцитами, и облитерирующим тромбофлебитом;
8. Случайная ассоциация с другими системными поражениями, такими как сиаладенит, ретроперитонеальный фиброз, тубулоинтерстициальный нефрит;
9. Эффективная стероидная терапия.

Однако для дальнейшего уточнения особенностей клинического течения заболевания, а также возможного выделения различных подтипов АИП, в том числе и в сочетании с внепанкреатическими поражениями, необходимы более обширные международные обзоры с большим числом клинических наблюдений. Необходимо также отметить, что внепанкреатические поражения при АИП мало знакомы как клиницистам, так и радиологам, что создает определенные трудности в их обнаружении и трактовке диагноза [53], так как в ряде случаев они могут расцениваться как отдаленные метастазы [54].

IgG4-ассоциированный холангит (ИАХ) является гепатобилиарным вариантом IgG4-ассоциированной болезни [55] и часто связан с АИП (рис. 9). По данным А. Ghazale и соавт. [56] наиболее частые клинические симптомы при ИАХ — желтуха (77%), потеря в весе (51%), умеренная абдоминальная боль (26%), стеаторея (15%) и вновь сформировавшийся диабет (8%).

На холангиограмме обычно выявляется поражение обоих печеночных протоков, подобно изменениям при ПСХ, а также внепеченочные стриктуры, имитирующие холангиокарциному с локализацией в воротах печени, дистальных отделах желчных путей или рак поджелудочной железы. Чаще отмечается поражение дистальных желчных протоков, которое выявляется у 68–88% пациентов с АИП [1, 57–59]. Множественные стриктуры желчных путей, как признак ИАХ, встречаются при АИП в 32%, с внепеченочной локализацией — в 37%, с внутрипеченочной локализацией, подобных при ПСХ — в 31% [56]. Однако у части пациентов внутрипеченочные стриктуры могут быть самостоятельной патологией и не сочетаться с АИП [56].

Фиброзно-склеротические процессы, сопровождающие ИАХ, обосновывают проведение дифференциальной диагностики этого заболевания с другими видами холангита. Следует отметить, что термин склерозирующий холангит — понятие гетерогенное и включает в себя патологические изменения в желчных протоках, развивающиеся при холедохолитиазе, опухолях желчных путей или инфекции. Склерозирующий холангит неизвестной этиологии обозначают как ПСХ, который имеет много сходного с ИАХ, что обосновывает необходимость проведения дифференциальной диагностики.

Одной из клинических особенностей течения ПСХ является постепенное прогрессирование, несмотря на консервативную терапию, с вовлечением внутри — и внепеченочных желчных протоков, что в конечном итоге приводит к формированию цирроза печени. Эффект стероидной терапии при ПСХ сомнительный и трансплантация печени в настоящее время дает определенную надежду на возможное выздоровление. ПСХ встречается обычно в возрасте от 30 до 40 лет и часто связан с воспалительными заболеваниями кишечника.

При ПСХ панкреатография не выявляет патологии в большинстве случаев [60]. В то время как IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит часто связан с АИП и другими заболеваниями, такими, например, как склерозирующий сиаладенит. В отличие от ПСХ IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит не связан с воспалительными заболеваниями кишечника. Однако, когда стриктуры локализуется во внутрипеченочных протоках или протоках в области ворот печени, холангиография может иметь вид, очень схожий с ПСХ (рис. 10) [60, 61].

Сложность проведения дифференциального диагноза между ИАХ и ПСХ обусловлена и тем фактом, что имеются описания случаев IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита с изолированным поражением только билиарного тракта, в отсутствии патологии со стороны поджелудочной железы [61, 62]. В пользу ИАХ указывает повышение в крови IgG4, которое является характерным для этой патологии.

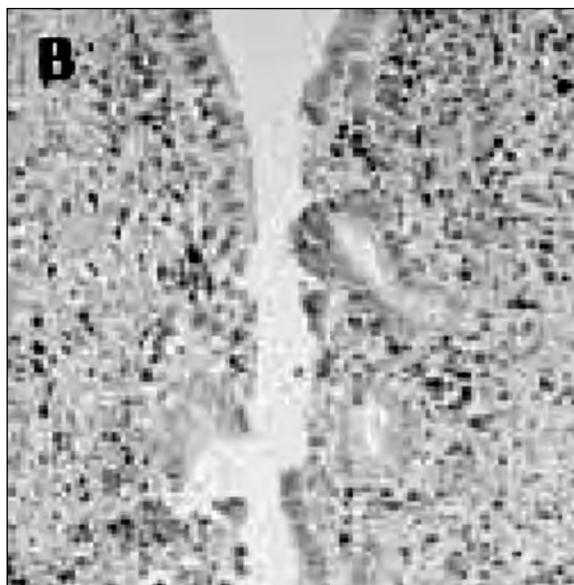
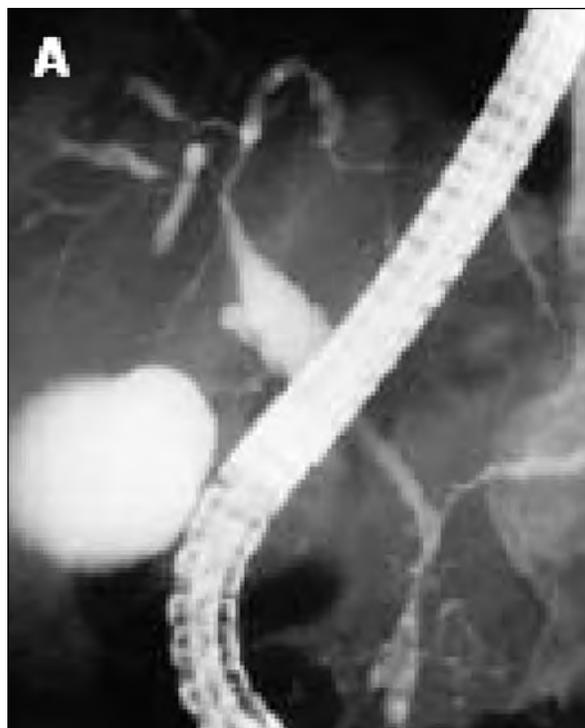


Рис. 10. IgG4-ассоциированный холангит. (А) Стриктуры внутрипеченочных протоков, симулирующих ПСХ. (В) Обильная инфильтрация стенки желчного протока IgG4-положительными плазматическими клетками (цит по по Т. Kamisava и соавт, [1])

Как показывают клинические наблюдения, больные с IgG4-связанным склерозирующим холангитом старше, чем с ПСХ, имеют более выраженную обтурационную желтуху, тогда как желтуха при ПСХ появляется, как правило, на более поздних стадиях заболевания.

Анализ гистологической картины материалов эндоскопической биопсии эпителия желчных протоков выявляет IgG4-положительные клетки (более 10 в поле зрения) в 88 % случаев [56]. Биопсия из желчных протоков или печени может быть полезной в диагностировании ИАХ и дифференцировании его не только с ПСХ, но также и раком билиарного тракта или поджелудочной железы.

Гистологическая картина при ИАХ подобна изменениям в поджелудочной железе больных с АИП и характеризуется трансмуральным фиброзом, плотной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией стенки желчного протока. Наряду с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и фиброзом в перипортальной области печени выявляется также облитерирующий флебит. Несмотря на выраженное перидуктальное воспаление, желчный эпителий при ИАХ обычно интактен, в то время как при ПСХ на слизистой оболочке часто находят эрозии. Нейтрофилы, обычно выявляемые в гистологических препаратах при ПСХ, не характерны для ИАХ.

В связи с тем, что диагностика ИАХ на основании клинических признаков затруднена, а биопсия не всегда выполнима, предпринимаются попытки поиска дополнительных признаков, помогающих установлению диагноза. Так, Т. Nishino и др. [63] выявили несколько отличительных признаков, сравнивая 24 пациента с ИАХ и ПСХ. На холангиографии ИАХ

характеризовался большим количеством сегментальных стриктур и стриктур дистальных желчных протоков, по сравнению с ПСХ, у которых преобладали стриктуры, напоминающие связку бус. В анализе материалов пункционной биопсии печени при ПСХ облитерация была обусловлена фиброзирующим холангитом, в то время как при ИАХ она была связана с выраженной инфильтрацией IgG4-положительными плазматическими клетками. Прогрессирующее повреждение печени или развитие рака желчных путей встретилось только у 8 и 3 пациентов с ПСХ.

Существенные различия между ИАХ и ПСХ имеются в возрасте начала заболевания, существовании сахарного диабета, ассоциации с воспалительными заболеваниями толстой кишки и сиаладенитом, а так же уровнями IgG4 в крови [1, 3, 7, 8, 64], что отражено в таблице 2. Интересно, что при ретроспективном анализе больших когорт у 7–9 % больных ПСХ находили увеличенные уровни IgG4 в крови [7]. Поэтому часть из них могли бы быть пациентами с ИАХ, однако ошибочно были расценены как ПСХ.

Диагноз IgG4-ассоциированной патологии и его проявлений в различных органах основывается в основном на комбинации данных серологического (как показано выше) и гистологического исследования. При ИАХ изменяются биохимические показатели крови, а также выявляются патологические изменения на холангиограмме, однако они не всегда отличимы от таковых при ПСХ. А. Ghazale и соавт. [56] недавно предложили ряд диагностических критериев для выявления ИАХ (рис. 11). Эти диагностические рекомендации могут служить временной основой для обнаружения ИАХ, так как еще отсут-

Таблица 2

ИАХ и ПСХ: РАЗЛИЧИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ, ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ И ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ НА КОРТИКОСТЕРОИДНУЮ ТЕРАПИЮ [1, 3, 8, 63, 64].		
Показатель	ПСХ	ИАХ
Возраст, годы	25–45	65
Мужской пол	65 %	80 %
Реакция на кортикостероиды	-	+++
Ассоциация с ВЗК	+++	-
Ассоциация с холангиокарциномой	+++	?
Участие других органов	?	+++
Гистологические особенности	облитерирующий холангит и цирроз	обильная инфильтрация IgG4-положительными плазматическими клетками
Особенности холангиограмм	бусо-подобные стриктуры	сегментарные стриктуры и стриктуры дистальных желчных протоков
Повышение в крови уровней IgG4	7–9 %*	приблизительно 70%

* *Примечание:* поскольку сами авторы предполагают, что при ретроспективном анализе обследованного контингента пациентов с ПСХ, некоторые из них с повышенными уровнями IgG4 могли бы расценены как пациенты с ИАХ. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

твуют сравнительные исследования, проведенные на достаточном количестве пациентов с ИАХ.

Лечение при АИХ. После трех месяцев иммуносупрессивной терапии достигается эффект в отношении подавления активности ИАХ и, как правило, наступает полная ремиссия заболевания. Однако, особенности локализации патологического процесса отражаются на отдаленных результатах лечения. Ретроспективный анализ показывает, что пациенты с повреждением проксимальных внепеченочных

и внутрипеченочных желчных протоков имеют более высокий риск рецидивов по сравнению с больными, имеющими только дистальные стриктуры желчных протоков (64 против 32 %) [56]. Это позволяет расценивать кортикостероиды как препараты выбора при ИАХ. Лечение кортикостероидами назначается в той же дозировке, что и при АИП. Азатиоприн в дозе до 2 мг/кг/день назначают при проксимальных внепеченочных и внутрипеченочных стенозах, а также при рецидивах. Значительный процент пациентов



Рис. 11. HISORT диагностические критерии для ИАХ [57]. *пояснение в тексте

с ИАХ требуют временного стентирования желчных протоков с целью восстановления желчеоттока [56, 58]. Продолжительность лечения в течение 3 месяцев является достаточным для большинства больных, но поддерживающая терапия в пониженных дозах может потребоваться, когда активность болезни исчезла не полностью и имеется угроза обострения.

Отдаленный прогноз не известен. Несмотря на развитие перипортального склерозирующего воспаления, фиброз или цирроз встречаются редко [1, 5, 8, 56, 63, 65]. При ИАХ количество IgG4-положительных плазматических клеток, главным образом, найденных в портальных трактах, значительно выше, чем у больных с другими гепатопатиями (включая ПСХ, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит или хронический вирусный гепатит), коррелируя с уровнем IgG4 в крови и уменьшением на фоне лечения кортикостероидами [5, 7, 65, 66]. Имеются только отдельные сообщения о возможности прогрессирования заболевания до цирроза с развитием портальной гипертензии.

Таким образом, с учетом возраста, связанного с началом заболевания, изменений в желчных протоках и поджелудочной железы при холангиографии и панкреатографии, повышении уровня IgG4 в крови, особенностей гистологической картины и данных гистохимии, реакции на стероидную терапию, а также прогноза заболевания, можно заключить, что IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит является другим заболеванием, существенно отличающимся от ПСХ [56, 67].

IgG4-ассоциированный холецистит в настоящее время принято считать одним из вариантов системной IgG4-связанной патологии. На этом основании вместо предложенного ранее (S. C. Abraham и соавт., 2003 год [67, 68], названия «лимфоплазмочитарный холецистит» в 2006 году японские исследователи Т. Kamisawa и соавт. предложили называть его «склерозирующий холецистит» [69].

IgG4-ассоциированный холецистит описан, в основном, в ассоциации с аутоиммунным панкреатитом. Такое частое сочетание, вероятно, обусловлено тем фактом, что развитие патологии начинается с поражения поджелудочной железы, а затем распространяется на желчные пути и, сравнительно редко, на желчный пузырь.

При сочетанном поражении поджелудочной железы, желчных путей и/или желчного пузыря выявляется однотипная гистологическая картина, характеризующаяся инфильтрацией тканей IgG4-позитивными плазматическими клетками и лимфоцитами. При выраженном процессе эти изменения становятся макроскопически видимыми, что легко выявляется при УЗИ или КТ (рис. 12).

По данным УЗИ выделяют 3 степени утолщения стенки желчного пузыря: выраженная (толщина 8 мм и более); средняя (толщина 4–8 мм); и умеренная (толщина <4 мм), а по глубине инфильтрации два

типа — трансмуральный, когда воспалительные инфильтраты проникают через всю стенку желчного пузыря, подвергая деструкции мышечную оболочку (рис. 13); и поверхностный, когда воспалительные инфильтраты не проникают за пределы собственной пластинки. Как правило, вместе с поражением стенки желчного пузыря в патологический процесс вовлекается пузырный и рядом расположенные желчные протоки. Предложена гистологическая градация степени утолщения желчных протоков: выраженная (толщина 4 мм и более); средняя (толщина 2–4 мм); и умеренная (толщина <2 мм). По количеству иммуногистохимически идентифицированных клеток в одном поле зрения выделяют 3 степени инфильтрации: высокая (> 20 клеток в поле зрения) (рис. 14); средняя (10–20); умеренная (5–9); и незначительная (1–4).

Примечателен тот факт, что слизистая оболочка желчного пузыря, даже при выраженной трансмуральной лимфоплазмочитарной инфильтрации, как правило, остается интактной, а в его полости редко формируются желчные камни, несмотря на полную утрату сократительной функции.

Т. Kamisawa и соавт. [69] обследовали 19 пациентов с АИП, у которых были удалены желчные пузыри в связи с утолщением его стенки. Ретроспективный анализ операционного материала выявил у 10 IgG4-ассоциированный холецистит. У 3 больных утолщение стенки желчного пузыря было резко выраженным (рис. 12), а у 7 умеренное. Все 10 пациентов также имели стриктуры внепеченочных желчных протоков. Наличие желчных конкрементов было отмечено только у 2 больных.

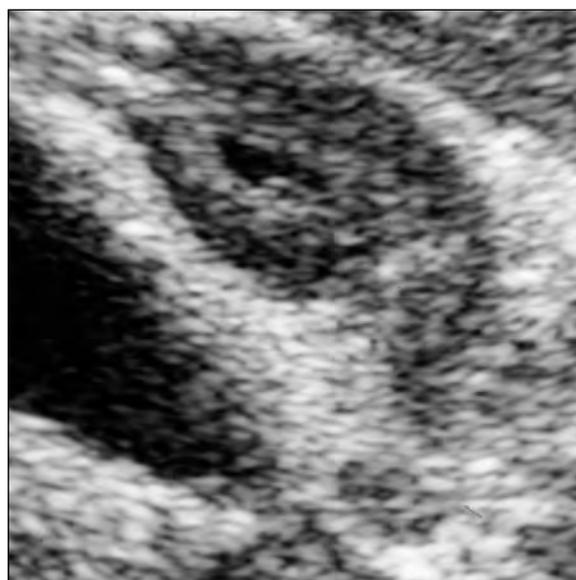


Рис. 12. IgG4-ассоциированный холецистит. УЗИ. Резко утолщенная стенка желчного пузыря, просвет пузыря значительно уменьшен (цит по Т. Kamisawa и соавт., [69])



Рис. 13. IgG4-ассоциированный холецистит. Трансмуральная лимфоплазмацитарная инфильтрация с фиброзом стенки желчного пузыря (цит. по Т. Kamisawa и соавт., [69])

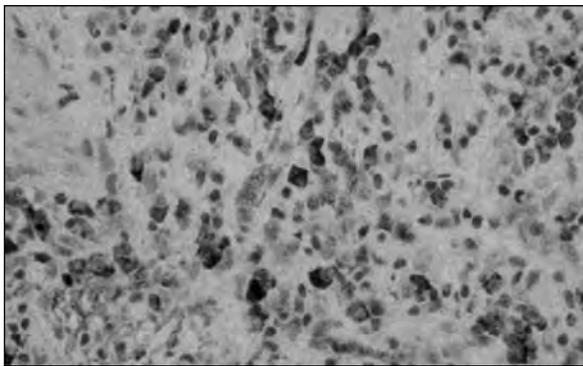


Рис. 14. IgG4-ассоциированный холецистит. Высокая степень инфильтрации IgG4-позитивными плазматическими клетками в стенке желчного пузыря (цит. по Т. Kamisawa и соавт., [69])

По данным гистологического исследования утолщение стенки желчного пузыря выявлено у 6 из 8, из них у 4 имелась трансмуральная лимфоплазмацитарная инфильтрация с фиброзом (рис. 13), а у 2-х — поверхностная. Формирование лимфоидных фолликулов обнаружено у 2-х пациентов. Ни у одного больного не было выявлено диспластических или других пред- или опухолевых изменений в эпите-

лии желчного пузыря. Значительное трансмуральное утолщение стенки внепеченочных желчных протоков с плотным фиброзом и диффузной лимфоплазмацитарной инфильтрацией было обнаружено у 7 пациентов. В то время как трансмуральное утолщение стенки желчного пузыря с лимфоплазмацитарной инфильтрацией и фиброзом отсутствовало во всех контрольных группах больных (холецистэктомии по различным причинам: 10 по поводу холецистолитиаза, 10 по поводу рака поджелудочной железы).

Иммуногистохимически, высокая степень инфильтрации IgG4-позитивными плазматическими клетками была обнаружена в поджелудочной железе всех пациентов и у 6 больных в стенке желчных протоков. Умеренная инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками была также обнаружена у больных с неутолщенной стенкой желчного пузыря. В то время как в группах контроля инфильтрация плазматическими клетками стенки желчного пузыря, желчных протоков и поджелудочной железы была классифицирована как незначительная (таблица 3).

Учитывая однотипность изменений в изученных органах, авторы по аналогии с аутоиммунными склерозирующими панкреатитом и холангитом, выявленные изменения в стенке желчного пузыря предположили также обозначать как склерозирующий холецистит. Авторы на объеме своего материала не выявили самостоятельного поражения желчного пузыря, все случаи IgG4-ассоциированного склерозирующего холецистита были связаны с АИП. Эти данные дали основание считать, что склерозирующий холецистит также является одним из вариантов внепанкреатического поражения билиарного тракта. Действительно, сообщений в литературе о возможном изолированном поражении желчного пузыря нам не встретились. Однако мы располагаем таким наблюдением, описание которого будет опубликовано в одном из последующих номеров журнала «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИСБ и её гепатобилиарные и панкреатические проявления в виде АИП, ИАХ и холецистита представляют новый уникальный клинический синдромокомплекс в гастроэнтерологии, еще мало знакомый для широкого круга клиницистов. Несмотря на то, что патогенез основных звеньев патологических процессов в значительной степени остается неизвестным, все эти заболевания очень хорошо отвечают на противовоспалительную терапию кортикостероидами.

АИП — самое общее проявление ИСБ, часто имитируется как рак поджелудочной железы. Точный диагноз имеет важное клиническое значение, так как позволяет предотвратить ненужную операцию. Знание клиницистов об этой патологии и понимание основных механизмов развития ИСБ — ключ к своевременной постановке точного диагноза.

Таблица 3

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ТОЛЩИНОЙ СТЕНКИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ИНФИЛЬТРАЦИЕЙ IgG4-ПОЗИТИВНЫМИ ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ В СТЕНКЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ, ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ.						
Утолщение стенки желчного пузыря (n)	Инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками					
	Стенка желчного пузыря		Стенка желчного протока		Поджелудочная железа	
	выраженная	умеренная	выраженная	умеренная	выраженная	умеренная
Трансмуральное: (4)	4	0	4	0	4	0
Поверхностное: (2)	2	0	2	0	2	0

Исследование сыворотки крови на содержание IgG4 в настоящее время является самым легким и доступным биохимическим маркером для диагностирования ИСБ. Более чем 2-х кратное повышение содержания IgG4 в 99 % является характерным для ИСБ. Однако, повышенные в крови уровни IgG4 могут быть найдены и при других заболеваниях, не связанных с ИСБ, включая ПСХ и рак поджелудочной железы.

Ткань, содержащая инфильтраты из IgG4-позитивных плазматических клеток является более точным субстратом для постановки диагноза, хотя эти изменения могут также наблюдаться при раке поджелудочной железы или хроническом панкреатите. Диагностические HISORt критерии [57] для ИАХ и АИП демонстрируют чрезвычайно вы-

сокий гетерогенный характер проявлений при ИСБ, наиболее важными из которых являются лимфоплазматические инфильтраты и склероз ткани. Биопсия желудка, желчных протоков, дуоденального сосочка или печени являются наиболее информативными в диагностике ИСБ.

При подозрении на ИСБ, лечение кортикостероидами может быть применено в качестве диагностического критерия. Расшифровка патогенетических и патофизиологических изменений при ИСБ является ключом для разработки новых диагностических тестов и терапевтических подходов в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

- Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008 July 7; 14 (25): 3948–3955.
- Pearson R.K., Longnecker D.S., Chari S.T. et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1–13.
- Zen Y, Fujii T, Harada K. et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538–1546.
- Mihai S, Chiriac MT, Herrero-Gonzalez JE, et al. IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation. *J Cell Mol Med* 2007; 11: 1117–1128.
- Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007; 46: 463–471.
- Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 409–418.
- Bjornsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 389–394.
- Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*. 2006; 41: 613–625.
- Zandieh I, Byrne M.F. Autoimmune pancreatitis: a review. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6327–6332.
- van der Neut K.M., Schuurman J., Losen M., et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007; 317: 1554–1557.
- Engelmann R, Brandt J, Eggert M., et al. IgG1 and IgG4 are the predominant subclasses among auto-antibodies against two citrullinated antigens in RA. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1489–1492.
- Aoki S, Nakazawa T, Ohara H., et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. *Histopathology* 2005; 47: 147–158.
- Chen T.S., Montgomery E.A. Are tumefactive lesions classified as sclerosing mesenteritis a subset of IgG4-related sclerosing disorders? *Journal of Clinical Pathology* 2008; 61: 1093–1097.
- Dai Inoue, Yoh Zen, Hitoshi Abo et al. Immunoglobulin G4 — related Lung Disease: CT Findings with Pathologic Correlations. *Radiology* 2009; 251: 260–270.
- Duvic C., Desrame J., Lerve C., Nedelec G. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2397–2399.
- Hans J.J. van der Vliet, Roos M. Perenboom. Multiple Pseudotumors in IgG4-Associated Multifocal Systemic Fibrosis. *Annals of Internal Medicine*. 2004; Vol 141, N 11: 896–897.
- Hamano H., Kawa S., Uehara T. et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc.* 2005 Jul; 62 (1): 152–7.
- Cheung M.T., Lo I.L. IgG4-related sclerosing lymphoplasmacytic pancreatitis and cholangitis mimicking carcinoma of pancreas and Klatskin tumour. *ANZ J Surg.* 2008 Apr; 78 (4): 252–6.
- Erdogan D, Kloek J.J., ten Kate F.J. et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. *Br J Surg.* 2008 Jun; 95 (6): 727–34.
- Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N. et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology* 2006; 6: 132–137.
- Егоров В.И., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. и др. Аутоиммунный панкреатит. Возможна ли предоперационная диагностика? *Клин. и эксперим. гастроэнтерол.*, 2007; 6: 13–20.
- Shimosegawa T. Autoimmune pancreatitis. *Nippon Rinsho.* 2008 Dec; 66 (12): 2393–406.

23. Villalobos Sánchez A., Muñoz Morente A., Pérez de Pedro I. et al. Autoimmune pancreatitis: Related to a case. *An Med Interna*. 2008 Jul;25 (7):359–61.
24. Егоров В.И., Павлов К.А., Дубова Е.А. и др. Аутоиммунный панкреатит. Хирургическая или терапевтическая проблема? *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008; 1: 50–58.
25. Moon S.H., Kim M.H., Park D.H. et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study *Gut* 2008;57:1704–1712.
26. Hirano K., Tada M., Isayama H. et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007;56:1719–1724.
27. Sarles H., Sarles J., Muratore R. et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas — an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688–699.
28. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–1568.
29. Kim K.P., Kim M.H., Song M.H. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1605–16.
30. Pearson R.K., Longnecker D.S., Chari S.T. et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003;27:1–13.
31. Abraham S.C., Wilentz R.E., Yeo C.J. et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple) resections in patients without malignancy: Are they all «chronic pancreatitis»? *Am J Surg Pathol*. 2003;27:110–20.
32. Gulik T.M., Reeders J.W.A.J., Bosma A. et al. Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc*. 1997;46:417–23.
33. Smith C.D., Behrns K.E., van Heerden J.A., et al. Radical pancreatoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass. *Br J Surg*. 1994;81: 585–9.
34. Thompson J.S., Murayama K.M., Edney J.A. et al. Pancreaticoduodenectomy for suspected but unproven malignancy. *Am J Surg*. 1994;169: 571–5.
35. Егоров В.И., Вишневецкий В.А., Кармазановский Г.Г. и др. Аутоиммунный панкреатит. Оперировать или нет? *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2008; 1: 30–33.
36. 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;118:573–81.
37. Nishimori I., Tamakoshi A., Otsuki M.J. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *Gastroenterol*. 2007 May;42 Suppl 18:6–8.
38. 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; 54: 703–9.
39. Kim K., Kim M., Kim J. et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (16): 2487–96.
40. Okazaki K., Uchida K., Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *Gastroenterology* 2001; 36: 293–302.
41. 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;54:703–709.
42. Uchida K., Okazaki K., Nishi T. et al. Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatal thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin. *Lab Invest* 2002; 82: 411–24.
43. Toyoshi Endo, Soichi Takizawa, Shoichiro Tanaka et al. Amylase α -2A Autoantibodies. Novel Marker of Autoimmune Pancreatitis and Fulminant Type 1 Diabetes. 2009; 58:732–737.
44. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society (in Japanese). *Suizou (J Jpn Pan Soc)* 2002; 17: 585–587.
45. Pearson R.K., Longnecker D.S., Chari S.T. et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003; 27: 1–13.
46. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626–63.
47. Kamisawa T., Egawa N., Nakajima H. et al. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2694–2699.
48. Kamisawa T., Okamoto A., Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas* 2005; 31: 28–31.
49. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A., Unno H., Furuya N., Akamatsu T., Fukushima M., Nikaido T., Nakayama K., Usuda N., Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732–738.
50. Ghazale A., Chari S.T., Smyrk T.C. et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1646–1653.
51. Kawamoto S., Siegelman S., Hruban R. et al. Lymphoplasmacytic Sclerosing Pancreatitis (Autoimmune Pancreatitis): Evaluation with Multidetector CT. *Radio Graphics* 2008;28:157–170.
52. Dushyant V. Sahani, Nisha I. Sainani, Vikram Deshpande et al. Autoimmune Pancreatitis: Disease Evolution, Staging, Response Assessment, and CT Features That Predict Response to Corticosteroid Therapy. *Radiology* 2009;250:118–129.
53. Kale D. Bodily, Naoki Takahashi, Joel G. Fletcher et al. Autoimmune Pancreatitis: Pancreatic and Extrapancreatic Imaging Findings. *AJR* 2009; 192:431–437.
54. Rudmik L., Trpkov K., Nash K. et al. Autoimmune pancreatitis associated with renal lesions mimicking metastatic tumours. *CMAJ*, 2006; 175 (4).
55. Yasser A, Alderlieste Bram D. J, van den Elzen Erik A. J, Rauws Ulrich Beuers. Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis: One Variant of Immunoglobulin G4-Related Systemic Disease. *Digestion* 2009;79:220–228.
56. Ghazale A., Chari S.T., Zhang L., et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706–715.
57. Chari S.T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J Gastroenterol* 2007; 42 (suppl 18):39–41.
58. Church N.I., Pereira S.P., Deheragoda M.G., et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2417–2425.
59. Takahashi N., Kawashima A., Fletcher J.G., Chari S.T. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007; 242: 791–801.
60. Nakazawa T., Ohara H., Sano H., et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 20–25.
61. Kamisawa T., Egawa N., Tsuruta K., et al. Primary sclerosing cholangitis may be overestimated in Japan. *J Gastroenterol* 2005; 40: 318–319.
62. Zen Y., Harada K., Sasaki M., et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1193–1203.
63. Nishino T., Oyama H., Hashimoto E. et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 550–559.
64. Kamisawa T. Immunoglobulin G4-positive plasma cells in organs of patients with autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 715.
65. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y., et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982–984.
66. Nakanuma Y., Zen Y. Pathology and immunopathology of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: The latest addition to the sclerosing cholangitis family. *Hepato Res* 2007; 37 Suppl 3: S478-S486/
67. Abraham S.C., Cruz-Correa M., Argani P. et al. Diffuse lymphoplasmacytic chronic cholecystitis is highly specific for extrahepatic biliary tract disease but does not distinguish between primary and secondary sclerosing cholangiopathy. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27 (10):1313–20.
68. Abraham S.C., Cruz-Correa M., Argani P. et al. Lymphoplasmacytic chronic cholecystitis and biliary tract disease in patients with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Am J Surg Pathol*. 2003 Apr;27 (4):441–51.
69. Kamisawa T., Tu Y., Nakajima H., et al. Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006 Jun 21;12 (23):3736–9.
70. Fukukura Y., Fujiyoshi F., Nakamura F. et al. Autoimmune pancreatitis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 993–5.
71. Taguchi M., Aridome G., Abe S. et al. Autoimmune pancreatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration in salivary glands and biliary tract. *World J Gastroenterol* 2005;11 (35):5577–5581.
72. Kamisawa T., Matsukawa M., Ohkawa M. Autoimmune pancreatitis associated with retroperitoneal fibrosis. *JOP J Pancreas (Online)* 2005; 6 (3): 260–3.