

# IgG4 – ассоциированная болезнь

Сегодня практически любая нозология неясной природы рассматривается с точки зрения возможной ассоциации с IgG4-опосредованным патогенезом. Большинство научных работ, посвященных IgG4-ассоциированной болезни, представляют собой статьи, консенсусные соглашения, описания отдельных клинических случаев, в связи с чем данную монографию следует рассматривать как первый опыт публикации столь объемного издания, содержащего исчерпывающие на сегодняшний день сведения об IgG4-ассоциированном панкреатите и холангите, а также краткую характеристику поражений других органов. Прочитав эту книгу, приходит понимание о необходимости знания каждым врачом сути IgG4-ассоциированной болезни и проявления особой настороженности при любом органном поражении неясного генеза, особенно с признаками патологического иммунного ответа. Особенно важным представляется наличие возможности излечения больных при своевременном назначении кортикостероидов с остановкой цепи событий, ведущих к развитию фиброза и органной недостаточности.



Книга издана при поддержке представительства компании «Доктор Фальк Фарма ГМБХ», Германия

IgG4-ассоциированная болезнь

А.О. Бугеров, Ю.А. Кучерявый



# IgG4 – ассоциированная болезнь

Москва, 2014

Бугеров А.О.  
Кучерявый Ю.А.

Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова  
Московский государственный медико-стоматологический  
университет им. А.И. Евдокимова

**А.О. Буеверов, Ю.А. Кучерявый**

# **IgG4-ассоциированная болезнь**

**Монография**

Москва  
2014

УДК 616.3-002.155

ББК 54.13

Б90

**Буеверов А.О.**

IgG4-ассоциированная болезнь: монография / А.О. Буеверов, Ю.А. Кучерявый; 1-й Мед. гос. ун-т им. И.М. Сеченова, Московский гос. мед.-стоматол. ун-т им. А. И. Евдокимова. - Москва : Форте Принт, 2014. — 128 с.: ил.

I. Кучерявый Ю. А.

ISBN 978-5-905757-54-9

В монографии представлены последние данные об истории открытия новой нозологической формы — IgG4-ассоциированной болезни, патогенезе, клинических, лабораторных, инструментальных признаках этого заболевания, критериях диагностики. Наиболее подробно освещены чаще регистрируемые поражения органов желудочно-кишечного тракта — поджелудочной железы и желчевыводящих путей. Демонстрируемые монографией систематизированные данные являются первым опытом объемной работы на русском языке.

Монография предназначена для специалистов-гастроэнтерологов, врачей общей практики, врачей, обучающихся в системе последиplomного образования высших медицинских учебных учреждений.

#### Рецензенты:

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий гепатологическим отделом Московского клинического научно-практического центра, главный гастроэнтеролог ДЗ Москвы.

Пасечников Виктор Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, заслуженный врач РФ, главный гастроэнтеролог Ставропольского края.

#### Сведения об авторах:

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России



Книга издана при поддержке представительства компании «Доктор Фальк Фарма ГМБХ», Германия

© А.О. Буеверов, Ю.А. Кучерявый, 2014

## От авторов

Про IgG4-ассоциированную болезнь писать трудно. Нелегко написать даже статью и еще труднее — монографию. Но если обычно трудности связаны с недостатком материала, то в данном случае ситуация обратная — новые данные о тех или иных IgG4-опосредованных заболеваниях появляются каждую неделю. 20 лет назад IgG4 был лишь экзотически редким субклассом иммуноглобулинов, 10 лет назад описывались казуистические случаи патологии, в генезе которой предполагалась его роль. Теперь же практически любая нозология неясной природы рассматривается с точки зрения возможного IgG4-опосредованного патогенеза. Какова вероятность, что этот диагноз станет рутинным в недалеком будущем?

Большинство работ на освещаемую тему пока исходит из азиатских стран — Японии, Кореи, Китая. Но уже появляются статьи из США, Европы, России... Расширение географии публикаций происходит параллельно с расширением спектра анатомических структур, вовлекаемых в IgG4-опосредованный процесс. Возможно, это связано с расовым либо географическим преобладанием патологии, но не исключен вариант, что в этих странах выше настороженность врачей в отношении нее. Определение IgG4 в сыворотке, а тем более в тканях, не относится к стандартным методам обследования, что, возможно, выступает в качестве основной причины гиподиагностики. При этом своевременный диагноз IgG4-ассоциированной болезни у большинства пациентов позволяет быстро и эффективно прервать патологический процесс посредством медикаментозной иммуносупрессии.

В настоящей монографии основное место занимают IgG4-опосредованные заболевания поджелудочной железы и желчных путей. И не потому, что авторы — гастроэнтерологи, а вследствие доминирования публикаций именно по поражению этих анатомических структур. Вместе с тем в той или иной степени внимание уделено поражению всех органов и систем, спектр которых расширяется, что называется, «на глазах». Надеемся, что наша работа покажется интересной представителям самых разных медицинских специальностей и послужит стимулом для целенаправленного диагностического поиска этой весьма активно изучаемой патологии.

## Предисловие

IgG4-ассоциированная болезнь представляет собой недавно описанную нозологическую форму, интерес к которой нарастает с каждым годом. Большинство публикаций относится к поражению поджелудочной железы и желчных протоков, однако наблюдается устойчивый прирост описаний клинических случаев IgG4-опосредованной патологии разнообразных органов и тканей.

Монография А.О. Буеверова и Ю.А. Кучерявого содержит исчерпывающие на сегодняшний день сведения об IgG4-ассоциированном панкреатите и холангите, а также краткую характеристику поражений других органов. Сами авторы отмечают, что новые сообщения появляются практически еженедельно, поэтому охватить весь материал не представляется возможным. Тем не менее в работе содержатся ссылки на новейшие публикации, подчеркивающие актуальность излагаемой темы.

Монография отличается жесткой логической структурой: история проблемы — общие сведения — описание отдельных нозологических форм. Существенно облегчают восприятие многочисленные иллюстрации, таблицы, схемы. Авторы подчеркивают необходимость настороженности в отношении IgG4-ассоциированной болезни при любом органном поражении неясного генеза, особенно с признаками патологического иммунного ответа. Особо отмечается, что своевременное назначение кортикостероидов позволяет прервать цепь событий, ведущих к развитию фиброза и органной недостаточности. В связи с этим нельзя исключить, что ряд трудных для лечения нозологий, таких как первичный склерозирующий холангит, может у определенного числа пациентов оказываться IgG4-ассоциированными заболеваниями, которые успешно поддаются терапевтическим методам на дофибротической стадии.

Несомненно, монография А.О. Буеверова и Ю.А. Кучерявого может быть оценена как интересная и актуальная работа, которая будет полезна врачам самых различных специальностей.

*Главный гастроэнтеролог ДЗ Москвы,  
заведующий гепатологическим отделом  
Московского клинического научно-практического центра,  
профессор, д.м.н.*

*И.Г. Бакулин*

## Предисловие

Монография известных специалистов в области гастроэнтерологии, профессора А.О. Буеверова и доцента Ю.А. Кучерявого, посвященная новой нозологической форме — IgG4-ассоциированной болезни, не имеет на сегодняшний день аналогов не только в России, но и в мире. Несмотря на нарастающий поток публикаций, до сих пор столь солидный материал не был обобщен в едином издании. Очевидно, что актуальность этой работы весьма высока.

Изучение IgG4-ассоциированной болезни началось с панкреатита, несколько позже появились работы по холангиту. Поэтому неудивительно, что данным нозологическим формам авторы уделяют основное внимание. Каждая глава содержит подробные сведения о клинической картине, лабораторных и инструментальных данных, диагностических критериях и схемах лечения. Неоднократно подчеркивается, что раннее начало стероидной терапии ведет не только к остановке прогрессирования, но и к обратному развитию изменений, в том числе фибротических. Безусловно, существует проблема — исследование сывороточного IgG4, а тем более иммуногистохимическое окрашивание биоптата на экспрессирующие его плазматические клетки не относится к рутинным методам, являясь уделом специализированных медицинских учреждений. Но для того и писалась монография, чтобы актуализировать проблему и распространить диагностический поиск IgG4-опосредованной патологии на широкий круг пациентов. И не только гастроэнтерологического профиля, но и с неидентифицированными воспалительными изменениями легких, почек, слюнных и слезных желез, брюшинного пространства, мозговых оболочек, перикарда... Открываются новые горизонты для специалистов самого различного профиля.

Я прочитал эту книгу с удовольствием. Могу утверждать, что в ней содержится всесторонняя и современная информация о заболевании, значение которого в клинической практике мы, возможно, пока недооцениваем.

*Заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии  
ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский  
университет» Минздрава РФ, заслуженный врач РФ,  
главный гастроэнтеролог Ставропольского края,  
профессор, д.м.н.*

*В.Д. Пасечников*

От авторов . . . . . 3

Предисловие . . . . . 4

Список сокращений . . . . . 8

**Глава I. История и общие представления  
об IgG4-ассоциированной болезни . . . . . 11**

1.1. История IgG4-АБ . . . . . 12

1.2. Общие представления об IgG4-АБ. . . . . 20

1.3. Клинические диагностические критерии IgG4-АБ . . . . . 26

1.4. Алгоритм диагностики IgG4-АБ. Комбинация системных  
и локальных (вовлечения отдельных органов) критериев . . . . . 35

1.5. Этиология и патогенез IgG4-АБ. . . . . 36

Литература к главе I . . . . . 39

**Глава II. IgG4-ассоциированный панкреатит . . . . . 47**

2.1. Введение и определение . . . . . 48

2.2. Эпидемиология . . . . . 50

2.3. Классификация . . . . . 51

2.4. Патоморфология . . . . . 51

2.5. Этиопатогенез . . . . . 54

2.6. Диагностика . . . . . 58

2.7. Лечение . . . . . 67

2.8. Прогноз . . . . . 72

Литература к главе II . . . . . 74

**Глава III. IgG4-ассоциированный холангит. . . . . 77**

3.1. Введение и определение . . . . . 78

3.2. Эпидемиология . . . . . 78

3.3. Этиопатогенез . . . . . 78

3.4. Диагностика . . . . . 79

3.5. Лечение . . . . . 95

3.6. Будесонид — альтернатива системным КС . . . . . 96

3.7. Прогноз . . . . . 99

Литература к главе III . . . . . 99

**Глава IV. IgG4-ассоциированное поражение других органов . . . . . 103**

4.1. IgG4-опосредованное поражение кишечника . . . . . 104

4.2. IgG4-ассоциированное поражение глаз . . . . . 105

4.3. IgG4-ассоциированное поражение почек . . . . . 106

4.3. IgG4-ассоциированное поражение легких . . . . . 108

4.4. IgG4- ассоциированное поражение мозговых оболочек . . . . . 112

4.5. IgG4- ассоциированное поражение гипофиза . . . . . 112

4.6. IgG4- ассоциированное поражение слюнных желез . . . . . 114

4.7. IgG4- ассоциированное поражение  
сердечно-сосудистой системы . . . . . 116

4.8. IgG4- ассоциированное поражение  
забрюшинного пространства . . . . . 116

Литература к главе IV . . . . . 117

**Глава V. IgG4-ассоциированная болезнь  
и риск злокачественных новообразований . . . . . 123**

Литература к главе V . . . . . 126

Заключение . . . . . 127

Список сокращений

АИП – аутоиммунный панкреатит  
АЛФ – антитела к лактоферрину  
АНА – антинуклеарные антитела  
БМ – болезнь Микулича  
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника  
ГПП – главный панкреатический проток  
КС – кортикостероиды\*  
КТ – компьютерная томография  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография  
МСКТ – мультиспиральная (мультidetекторная) КТ  
ПБЦ – первичный билиарный цирроз печени  
ПЗБУ – поле зрения при большом увеличении (имеется ввиду просмотр гистологического препарата при увеличении x400)  
ПЖ – поджелудочная железа  
ПСХ – первичный склерозирующий холангит  
РПФ – ретроперитонеальный фиброз  
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия  
ТНБСК – тринитробензолсульфонная кислота  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота  
ХП – хронический панкреатит  
ХЦК – холангиоцеллюлярная карцинома  
ЧЧХГ – чрескожная чреспеченочная холангиография  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография  
ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

CEA – карциноэмбриональный антиген  
GEL – гранулоцитарное эпителиальное повреждение (одна из характеристик АИП II типа)  
JPS – японское общество панкреатологов (Japan Pancreas Society)  
ICDC – международный консенсус диагностических критериев АИП I типа (International consensus of diagnostic criteria)  
IDCP – идиопатический протоково-концентрический панкреатит (синоним АИП II типа)  
IFN – интерферон  
IgG4-АБ – IgG4-ассоциированная болезнь  
IgG4-АИП – IgG4-ассоциированный АИП (синоним АИП I типа)  
IgG4-CX – IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит  
IgG4-MOLPS – IgG4-позитивный мультиорганный лимфопролиферативный синдром  
IgG4-RSSD – IgG4-ассоциированная системная склерозирующая болезнь  
IL – интерлейкин  
LPSP – лимфоплазматитарный склерозирующий панкреатит  
p-ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
OOI – вовлечение других органов в IgG4-ассоциированный процесс (Other organ involvement)  
SIPS – системный IgG4-ассоциированный плазматитарный синдром  
TGF-β – трансформирующий фактор роста β  
Th – Т-хелперы  
Tregs – регуляторные Т-клетки

\* Во всех случаях применения аббревиатуры КС имеется в виду преднизолон. Если речь идет об иных препаратах этой группы (метилпреднизолон, будесонид), указываются именно их названия.



**Эффективность и безопасность, проверенная временем**



Гранулы  
500 мг и 1000 мг



Таблетки  
250 мг и 500 мг



Свечи  
250 мг и 500 мг



Клизмы  
2 г/30 мл и 4 г/60 мл



Ректальная  
пена 1 г

- Первая линия терапии при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона
- Высокая эффективность в индукции и поддержании ремиссии
- Профилактика колоректального рака
- Лекарственные формы для любой локализации заболевания



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

Представительство компании  
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия  
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 933-9904  
E-mail: [info@drfalkpharma.net](mailto:info@drfalkpharma.net), <http://www.drfalkpharma.ru>

**История и общие  
представления  
об IgG4-ассоциированной  
болезни**



## Введение

Еще не минуло десятилетия с того момента, как IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) превратилась в самостоятельную нозологическую форму с неизвестной пока этиологией и мультиорганным вовлечением в специфический воспалительный процесс, характеризующийся выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными клетками и прогрессирующим фиброзом [29, 58, 75, 81, 82, 106, 115, 116, 123].

На сегодняшний день описаны IgG4-ассоциированные поражения:

- поджелудочной железы (ПЖ) [34, 79, 94],
- желчевыводящих путей [67, 69, 79] и желчного пузыря [52, 103],
- печени [79, 117, 118],
- пищевода, желудка и кишечника [48, 57, 79, 88, 113, 114],
- забрюшинного пространства [35, 79],
- слезных [38, 79] и слюнных желез [17, 38, 79],
- щитовидной железы [49, 53, 79],
- легких [60, 79, 94, 98, 128],
- мочеточников и почек [27, 45, 79, 109, 112],
- предстательной железы [71, 79, 125],
- молочных желез [26, 79],
- полости носа [55, 108],
- центральной нервной системы [46, 54, 79, 100, 119],
- артерий [15, 79, 87, 105], вен и миокарда [104],
- лимфатических узлов [79, 89],
- кожи [79, 93],
- костей [20, 54].

До того момента, когда IgG4-АБ была идентифицирована в качестве отдельного заболевания, многие из опубликованных на текущий период времени работ

описывали лишь отдельные случаи или небольшие серии наблюдений с изолированным вовлечением того или иного органа. В последнее время, ориентируясь на растущее число свидетельств о мультиорганном повреждении и формирование представлений о самостоятельной нозологической форме, имеющиеся публикации описывают сочетанное синхронное или метакронное вовлечение множества органов-мишеней [17, 29, 35, 58, 82, 94, 98], описание случаев с изолированным поражением встречается все реже [52, 103].

### 1.1. История IgG4-АБ

На сегодняшний день можно предполагать более чем вековую историю формирования представлений об IgG4-ассоциированной болезни. Одной из первых знаковых работ следует отметить наблюдение Mikulicz и соавт. [63] еще в 1892 г. впервые описавших пациента с симметричным опухолеподобным поражением слезных, околоушных и поднижне-челюстных желез. Процесс оказался не опухолевой, а воспалительной природы, гистологически характеризовался выраженной мононуклеарной воспалительной инфильтрацией. Заболевание по имени первооткрывателя получило название болезни Микуллица (БМ) и в связи с некоторыми общими признаками была классифицирована в качестве атипичного подвида синдрома Шегрена, который также может протекать с симметричным двусторонним безболезненным увеличением слезных, околоушных и поднижнечелюстных желез. Спустя несколько лет Küttner [50] сообщил о похожем случае с опухолеподобным увеличением поднижне-челюстных желез неясной этиологии.

Как это ни покажется странным, но в открытии IgG4-АБ большая роль отводится поджелудочной железе [82]. В конце 50-х годов прошлого века появились первые теоретические работы, пытавшиеся обосновать аутоиммунные механизмы в патогенезе хронического панкреатита (ХП) [110], однако подобные гипотезы не были подтверждены экспериментальными и клиническими исследованиями [7]. В 1961 г. Sarles и соавт. [90] впервые описали необычный случай панкреатита, протекавшего с гипергаммаглобулинемией, выраженной воспалительной инфильтрацией и склерозом паренхимы ПЖ, ставший в последствии прототипом аутоиммунного панкреатита (АИП) [7, 82]. Именно тогда впервые и была высказана концепция о возможности существования панкреатита с предполагаемым аутоиммунным механизмом развития, либо сопряженным с ним, или же иного, весьма специфического заболевания ПЖ [90]. Спустя 4 года свет увидела публикация той же группы авторов (Н. Sarles и соавт., 1965 г. [91]), демонстрирующая одну из первых крупных серий наблюдений за больными ХП с хорошей систематизацией данных. Среди 205 наблюдаемых авторами больных с ХП оказалось уже 4 случая (1,95%), характеризовавшихся выраженным воспалением и склерозом ПЖ без кальцификации. Что особенно интересно с позиций современных знаний об АИП, эти пациенты характеризовались минимальной выраженностью абдоминальной боли, лихорадкой и гипергаммаглобулинемией [91]. Эти данные в некоторой степени укрепили зарождающуюся гипотезу об аутоиммунном компоненте патогенеза некоторых типов ХП или неоднородности самой нозологической формы «хронический панкреатит» [9, 19].

Знаковой является работа Comings и соавт. [28] (1967 г.), впервые представивших случай семейного мультифокального фибросклероза с развитием очагов ретроперитонеального и медиастинального фиброза, склерозирующего холангита, тиреоидита Риделя и псевдоопухолью орбиты (без вовлечения в процесс ПЖ), которая на сегодняшний день ретроспективно может быть расценена как вариант IgG4-АБ. В 1975 г. R. Waldram и соавт. впервые описали ассоциированное поражение ПЖ и билиарного тракта с развитием ХП и склерозирующего холангита у кровных брата и сестры, также предполагая иммунные и генетически-детерминированные механизмы патогенеза [122].

В дальнейшем, опираясь на отдельно взятые наблюдения [21, 18, 64, 65, 99, 121, 122], высказывались предположения о развитии отдельной формы ХП при заболеваниях печени (первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ)), воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК — болезнь Крона и язвенный колит) и синдроме Шегрена или же случайной ассоциации этих заболеваний, в том числе с ретроперитонеальным фиброзом (РПФ), однако отсутствие научной обоснованности предположений оставляло их в рамках гипотезы [6].

Увеличивающееся число публикаций, предполагающих аутоиммунные механизмы патогенеза одной из форм поражения ПЖ, привели к первой попытке классифицировать эту форму ХП в Марсельско-Римской классификации 1988 года [92]. Тогда к третьей группе панкреатитов (хронический воспалительный панкреатит) была отнесена и «особая форма ХП», характеризующаяся уменьшением объема функционирующей панкреатической па-

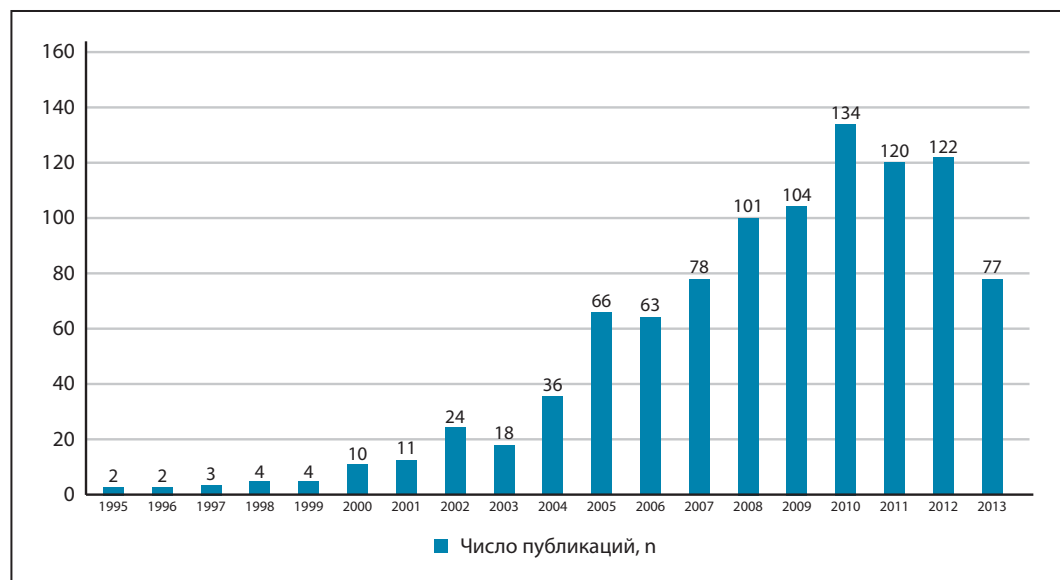


ренхимы вследствие прогрессирующего фиброза и выраженной мононуклеарной инфильтрацией, не получившая, однако, на тот период времени знакомого нам термина «аутоиммунный панкреатит» [10].

Термин «аутоиммунный панкреатит» впервые был предложен Yoshida и соавт. [124] только в 1995 году. Авторы, опираясь на собственный опыт, ряд предшествующих публикаций, большая часть из которых цитировалась выше, а также на блестяще описанное наблюдение лимфоплазматического склерозирующего панкреатита (LPSP), имитирующего опухоль ПЖ [41], представили научному миру первое емкое описание АИП [124], став-

шее прототипом IgG4-ассоциированного АИП (в дальнейшем – I тип АИП).

В течение последующего десятилетия появилось множество сообщений о диагностированных случаях АИП, больше половины из которых было зарегистрировано в Японии. Наиболее многочисленные первые исследования и систематизирующие имеющийся опыт работы были проведены I. Nishimori и соавт. (2000 г.) [70], Т. Hayakawa и соавт. (2001 г.) [36], К. Okazaki (2005 г.) [77]. В этих пионерских, по сути, работах было включено свыше 200 случаев АИП, сообщенных из более чем 40 медицинских учреждений Японии. Это не могло не отразиться на включении



**Рисунок 1.1.** Число новых публикаций по теме «Аутоиммунный панкреатит» за период 1995–2013 гг. по данным Национальной медицинской библиотеки США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; поиск: *autoimmune [Title] AND pancreatitis [Title]*) (из Маев И.В. и соавт. [9] с доп.). По росту числа публикаций можно обнаружить неуклонное усиление интереса к проблеме АИП вплоть до 2010 г., когда был выделен IgG4-ассоциированный АИП и начала формироваться платформа новой патологии – IgG4-АБ. Это сразу же сказалось на снижении числа публикаций. Данный косвенный факт свидетельствует о переоценке накопленных данных на рубеже 2010 г. и формировании нового взгляда на поражение ПЖ в качестве компонента мультиорганного поражения при IgG4-АБ

АИП (впервые) в этиологическую классификацию TIGAR-O [31], которая выделяла 2 типа АИП: изолированный АИП и синдром аутоиммунного хронического панкреатита. Отличия между этими двумя формами заключались по факту наличия или отсутствия сопутствующего аутоиммунного заболевания – ПБЦ, ПСХ, синдрома Шегрена и ВЗК. При отсутствии подобной ассоциации и наличии клинико-инструментальных маркеров АИП рекомендовалось формулировать диагноз как «изолированный АИП» [31]. Таким образом, накопленный к тому периоду времени опыт демонстрировал неоднородность новой нозологической формы – АИП, что отразилось при первой попытке систематизации данных об этом заболевании в классификационной системе TIGAR-O. Не хватало только значимого дифференциального фактора, коим и стала вскоре IgG4-позитивность.

Прогрессивную динамику интереса к проблеме АИП может показать рост публикаций за последние два десятилетия (рис. 1.1). Так, еще 15 лет тому назад имелись только единичные англоязычные публикации, посвященные этой проблеме. Первая работа обзорного характера в отечественной периодической печати датируется 2004 годом [7], а первые клинические случаи описаны еще позже [1, 5, 8]. Общее количество информативных публикаций в России, посвященных этой проблеме, до сих пор едва превышает десяток [1–13]. За рубежом, напротив, интерес к АИП с каждым годом возрастал, о чем свидетельствует интенсивное за последнее время увеличение числа научных публикаций, посвященных данной проблеме, иллюстрируемое рисунком 1.1. Однако динамика роста публикаций сочеталась как с дискуссионными изменениями представлений об АИП, так и с появлением более

новых, усовершенствованных алгоритмов диагностики заболевания, в то время как информированность практикующих врачей оставалась (а в России до сих пор остается) низкой.

Эпохальное открытие в истории IgG4-АБ принадлежит Hamano и соавт. [34], впервые выявивших увеличение сывороточных концентраций IgG4 у японских пациентов с АИП. Данное открытие вызвало оживленный интерес исследователей со всего мира, что отразилось на растущем числе публикаций о вновь выявляемых случаях АИП, ассоциированных с повышенным серологическим уровнем IgG4, большая часть из которых принадлежала перу японских ученых [4, 16, 86]. Систематизация быстро накапливаемых данных, особенно с учетом широкомасштабного применения иммуногистохимических исследований, способствовала четкому формированию представлений о гистологической картине АИП (или, как его ранее называли – LPSP). В общих чертах она характеризовалась перидуктальной воспалительной инфильтрацией преимущественно CD4-позитивными Т-лимфоцитами, IgG4-позитивными плазматическими, сториформным фиброзом (муаровым, «вихревидным», формирующим специфический рисунок, напоминающий «циновку» с разнонаправленным расположением фиброзных пучков), атрофией ацинарной ткани, часто приводящей к стенозу главного панкреатического протока (ГПП) [79].

Увеличивающееся число наблюдений [68, 72, 127] и переоценка старых случаев [18, 21, 41, 64, 65, 67, 99, 121, 122] способствовали обнаружению чрезвычайно частой (приблизительно 60–80% случаев) ассоциации АИП с механической желтухой вследствие сочетанного с поражением ПЖ склерозирующего холангита (IgG4-ассоциированный

склерозирующий холангит; IgG4-CX). Характерные черты ассоциации АИП и IgG4-CX включали холангиографические признаки, типичные для ПСХ, рака ПЖ или холангиогенной карциномы [29, 75, 82, 115]. Наиболее важной в прогностическом плане особенностью IgG4-ассоциированного поражения ПЖ и желчевыводящих путей, в отличие прежде всего от ПСХ, был хороший и стойкий ответ на фармакотерапию кортикостероидами (КС) [9, 10, 82]. Еще одна особенность сочетанного поражения ПЖ и билиарного тракта — довольно частое вовлечение в аналогичный воспалительно-склеротический процесс других органов, называемое в тот период времени «внепанкреатическими изменениями при АИП» [3].

Итак, растущее число публикаций отдельных случаев и целых серий к началу 2000-х гг. оказало влияние на постепенное формирование представлений об АИП как о системном заболевании с обязательным вовлечением ПЖ [9, 10]. Первое предположение об этом было высказано в 2003 г. Kamisawa и соавт. [38], обозначившими АИП как «системную склерозирующую болезнь». Эта гипотеза основывалась на сопоставимой морфологии в разных, но вовлеченных в единый воспалительный процесс органах, характеризовавшейся грубыми фиброзными изменениями и интенсивной воспалительной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками. Подобное представление болезни стало отчетливо напоминать «мультифокальный фиброз», впервые описанный в 1967 г. [28], о чем уже было сказано выше, но с единственным отличием — Comings и соавт. не наблюдали вовлечения в процесс ПЖ.

Дальнейший накопленный опыт с оценкой гистологических и клинических данных привел к выделению двух профилей

пациентов с АИП, названных I и II типом этого заболевания [25, 101]. I тип АИП характеризовался манифестирующим IgG4-ассоциированным поражением ПЖ с частым вовлечением других органов-мишеней, являясь, вероятно, системным аутоиммунным заболеванием со специфически измененным иммунным ответом [82]. Напротив, II тип АИП, скорее всего, является самостоятельным (специфическим) заболеванием ПЖ, характеризующимся гранулоцитарным эпителиальным повреждением [73, 126] и случайным сосуществованием с язвенным колитом [47, 101].

Непрерывно пополняемые данные о вовлеченности разных органов в единый IgG4-ассоциированный фиброзно-воспалительный процесс привели к переоценке представлений не только об АИП, но и о БМ. Было отмечено, что большинство пациентов с этим заболеванием также характеризуются повышением уровня IgG4 в сыворотке крови в сочетании с отсутствием условно специфичных антител, регистрируемых при болезни Шегрена (анти-SS-A/Ro или анти-SS-B/La). Два других признака БМ также близко напоминали АИП — выраженная воспалительная инфильтрация слюнных желез IgG4-позитивными плазматитами и восстановление секреторной функции после терапии КС. Кроме этого, наблюдения за больным с БМ показали частое вовлечение других органов, включая ПЖ с развитием типичного АИП I типа, склерозирующий холангит, РФ, забрюшинную лимфаденопатию, хронический тиреоидит или интерстициальный нефрит [58, 75, 79, 82, 115, 116, 123]. Принципиальным отличием БМ от синдрома Шегрена стал хороший ответ на терапию КС [58, 75, 79, 115, 116, 123], что привело к окончательному разграничению двух этих заболеваний [82].

Таблица 1.1. История изучения IgG4-АБ (из К. Okazaki и соавт., 2013 г. [82], с доп. и испр.)

| Год    | Авторы  | Описание исторического факта   | Ссылки                    |
|--------|---|--|---------------------------|
| 1892   | Mikulicz et al.   | Болезнь Микулича   | [63]                      |
| 1896   | Küttner   | Опухоль Кёттнера   | [50]                      |
| 1961   | Sarles et al.   | Гипергаммаглобулинемия при ХП (первое наблюдение)  | [90]                      |
| 1965   | Sarles et al.   | Гипергаммаглобулинемия при ХП (первая серия случаев, первое описание клинических симптомов)                    | [91]                      |
| 1967   | Comings et al.  | Наследственный мультифокальный фибросклероз (без вовлечения ПЖ)  | [28]                      |
| 1975   | Waldram et al.  | Первое описание ассоциации ХП и склерозирующего холангита с предположительно аутоиммунным патогенезом у сибсов | [122]                     |
| 1980-е | Montefusco et al., Børkje et al., Nagy et al., Versapuech et al., Semba & Morioka, Barreda et al. | Отдельные случаи мультифокального фибросклероза с вовлечением в процесс ПЖ                                     | [18, 21, 64, 65, 99, 121] |
| 1991   | Kawaguchi et al.  | Лимфоплазматитарный склерозирующий панкреатит (LPSP)   | [41]                      |
| 1995   | Yoshida et al.  | Аутоиммунный панкреатит  | [124]                     |
| 2001   | Etemad & Whitcomb   | Выделение отдельной формы ХП — АИП в этиологической классификации TIGAR-O                                      | [31]                      |
| 2001   | Hamano et al.   | Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови у больного склерозирующим панкреатитом (АИП)                           | [34]                      |
| 2002   | Japan Pancreas Society  | Первые клинические диагностические критерии АИП  | [61]                      |
| 2003   | Kamisawa et al.   | IgG4-ассоциированная склеротическая болезнь (вероятно, с обязательным вовлечением ПЖ — АИП)                    | [38]                      |
| 2006   | Okazaki et al.  | Вторые японские клинические диагностические критерии АИП   | [78]                      |
| 2006   | Chari et al.  | Американские критерии АИП (HISORt; клиника Mayo)*  | [22]                      |
| 2006   | Yamamoto et al.   | IgG4-зависимая плазматитарная болезнь  | [123]                     |
| 2006   | Kim et al.  | Корейские критерии АИП   | [44]                      |
| 2008   | Otsuki et al.   | Азиатские критерии АИП   | [84]                      |
| 2008   | Masaki et al.   | IgG4-мультиорганный лимфопролиферативный синдром (MOLPS)   | [58]                      |
| 2009   | Frulloni et al.   | Итальянские критерии АИП   | [32]                      |

**Примечание:**  
\* HISORt — аббревиатура: Histology (гистологические признаки), Imaging (лучевые), Serology (серологические), Other organ involvement (вовлечение других органов), Response to steroid therapy (ответ на терапию КС). Критерии предложены группой ученых клиники Мейо (Рочестер, Миннесота) в 2006 г., обновлены в 2009 г.

<sup>\*\*</sup> M-ANNHEIM – аббревиатура: Multiple (многофакторная), Alcohol (алкоголь), Nicotine (курение), Nutrition (нутритивные факторы), Heredity (наследственность), Efferent pancreatic duct factors (факторы, влияющие на отток секрета ПЖ (обструкция)), Immunological factors (иммунологические факторы), Miscellaneous and Metabolic factors (различные другие и метаболические факторы). Критерии предложены группой ученых мед.факультета Маннгейма, университета Хейдельберга; Маннгейм, Германия [95]; критерии АИП были усовершенствованы и предложены этой же группой авторов в 2010 г.

**Таблица 1.2.** Итальянские диагностические критерии АИП (Верона, 2003 г., 2009 г.; по L. Frulloni и соавт. [32])

|  |   |
|--|---|
| Гистология   | Перидуктальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация; наличие гранулоцитарных эпителиальных повреждений; отсутствие признаков атипии эпителия    |
| Предполагающие диагноз методики визуализации   | Диффузное или очаговое поражение ПЖ, отсутствие расширения ГПП при диффузной форме; отсутствие перипанкреатических и сосудистых повреждений |
| Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями   | Язвенный колит и болезнь Крона, синдром Шегрена, ПБЦ, ПСХ, РФ, аутоиммунный тиреоидит, тубулоинтерстициальный нефрит, увеит, БМ             |
| Ответ на терапию КС  | Разрешение симптомов, редукция всех признаков, включая рентгенологические маркеры   |
| Для установления диагноза достаточно:<br>• у оперированных пациентов – результатов гистологического исследования;<br>• у неоперированных – сочетания 3 и более вышеуказанных критериев |   |

**Таблица 1.3.** Обновленные критерии HISORt (Клиника Мейо; США, 2009 г. [24])

|   |  |
|---|--|
| <b>Группа А</b><br>Гистология (определенные признаки)   | Диагностическая гистология (H <sub>1</sub> ):<br>1) в резецированных образцах<br>2) биопсия ПЖ в зоне с наиболее выраженными изменениями <sup>1</sup>  |
| <b>Группа В</b><br>Методики визуализации <sup>2</sup> и другие признаки   | Типичные признаки АИП по данным методик визуализации <sup>3</sup> (I <sub>1</sub> ) в сочетании с:<br>- повышением IgG4 в плазме крови (S <sub>1</sub> /S <sub>2</sub> ),<br>- вовлечением других органов (O <sub>1</sub> /O <sub>2</sub> ),<br>- сочетаемые результаты гистологического исследования (H <sub>2</sub> ) <sup>4</sup>   |
| <b>Группа С</b><br>Ответ на терапию КС:<br>• пациенты групп А или В;<br>• пациенты без типичных визуализационных признаков, но с другими возможными маркерами АИП | Ответ на терапию КС (Rt <sub>1</sub> ) – разрешение/улучшение панкреатических и/или внепанкреатических повреждений у–больных с показаниями для стероидной терапии:<br>1) Пациенты групп А или В<br>2) Пациенты без типичных визуализационных признаков (I <sub>2</sub> /I <sub>3</sub> ) в отсутствие данных за рак, имеющие 1 из основных (S <sub>1</sub> ,O <sub>1</sub> ) <sup>5</sup> или 2 предполагающих (S <sub>2</sub> ,O <sub>2</sub> ,H <sub>2</sub> ) <sup>6</sup> признаков АИП<br>3) Применение КС в отсутствие убедительных или косвенных признаков АИП должно рекомендоваться с крайней осторожностью |

**Примечание:**

<sup>1</sup> проводится в том случае, если у больного имеет место очаговое образование в ткани ПЖ и/или механическая желтуха как следствие обструкции терминального отдела холедоха в отсутствие убедительных признаков

- злокачественного процесса или недостаточности других диагностических признаков АИП (серологические признаки, вовлечение других органов, в т.ч. и с точки зрения доступности для биопсии);
- <sup>2</sup> компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ);
- <sup>3</sup> диффузное поражение ПЖ с наличием гиподенсивного ободка по периферии органа, диффузное сужение ГПП с неровностью его контуров;
- <sup>4</sup> фиброз в сочетании с лимфоплазмацитарной инфильтрацией;
- <sup>5</sup> повышение IgG4 более чем в 2 раза от верхней границы референтного интервала (S1) или убедительные доказательства внепанкреатических поражений (O<sub>1</sub>);
- <sup>5</sup> повышение IgG4 менее чем в 2 раза от верхней границы референтного интервала (S2), клинические/радиологические признаки внепанкреатических поражений (O<sub>2</sub>), сопоставимые гистологические изменения (H<sub>2</sub>).

**Таблица 1.4.** Обновленные критерии M-ANNHEIM (Маннгейм, Германия, 2008 г., 2010 г. [96, 97])

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>I</b>   | Гистология                                    | Типичные гистологические признаки  |
| <b>II</b>  | Визуализация и серология                      | Типичные признаки по данным методик визуализации <sup>1</sup>  |
| <b>III</b>   | Ответ на терапию КС                           | • Явные признаки вовлеченности ПЖ <sup>2</sup> и<br>• Повышение уровня IgG4, или вовлечение других органов с иммуногистохимическим подтверждением IgG4-позитивности тканей, или другие аутоиммунные заболевания, или другие аутоантитела<br>• Ответ на терапию КС или другими иммуносупрессивными агентами |
| <b>IV</b>  | Серология и другие аутоиммунные заболевания   | Явные признаки вовлеченности ПЖ <sup>2</sup> и повышение уровня IgG4 и другие аутоиммунные заболевания   |
| <b>V</b>   | Серология или другие аутоиммунные заболевания | Явные признаки вовлеченности ПЖ <sup>2</sup> и повышение уровня IgG4 или другие аутоиммунные заболевания   |
| I, или II, или III – определенный АИП<br>IV – вероятный АИП<br>V – возможный АИП |   |  |

**Примечание:**

- <sup>1</sup> КТ или МРТ или эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРХПГ) в сочетании с повышением IgG4 или других аутоантител, например антинуклеарных;
- <sup>2</sup> признаки панкреатита или атрофия паренхимы ПЖ с признаками недостаточности.

Таким образом, исследования последнего десятилетия, существенно дополнив оригинальный термин «мультифокальный идиопатический фибросклероз» 60-х гг. XX века, привели к осознанию нами нового системного заболевания – IgG4-АБ [82]. На сегодняшний день в литературе можно встретить 3 термина, несколько шире определяющие IgG4-АБ:

- IgG4-ассоциированная системная склерозирующая болезнь (IgG4-RSSD) [75],

- системный IgG4-ассоциированный плазмацитарный синдром (SIPS) [123],
  - IgG4-позитивный мультиорганный лимфопролиферативный синдром (IgG4-MOLPS) [58].
- Нельзя не заметить, что все представленные выше термины удовлетворяют современным представлениям об IgG4-АБ, включая понятие о:
- IgG4-ассоциации,
  - системности поражения,



- общности морфологии (лимфоплазмацитарная инфильтрация и фиброз).

Членам созданных исследовательских комитетов по IgG4-RSSD (руководитель — проф. Okazaki) и IgG4-MOLPS (руководитель — проф. Umehara) удалось прийти к единому мнению о том, что термин «IgG4-ассоциированная болезнь» является наиболее универсальным и должен использоваться повсеместно [115, 116], что было финально закреплено решением Первого Международного симпозиума по IgG4-АБ в Бостоне (под председательством проф. Stone из Многопрофильной клиники Массачусетса) [29, 106]. Тогда же были приняты прочие термины, номенклатура и патологические критерии IgG4-АБ, представленные с учетом как общих, так и частных особенностей вовлеченности отдельных органов [106].

Итак, завершая историю открытия и формирования актуальных на сегодняшний день представлений об IgG4-АБ, необходимо привести все важнейшие исторические факты, сведенные в единую таблицу (табл. 1.1), большая часть из которых подробно обсуждалась выше, а также интересные в историческом аспекте, но уже устаревшие сегодня диагностические критерии АИП (табл. 1.1–1.4). Смысл их приведения кроется не только в историческом обзоре, но и в теоретической возможности их ретроспективного использования, оценки данных ранее опубликованных клинических случаев и их серий.

1.2. Общие представления об IgG4-АБ

Пациенты с IgG4-АБ характеризуются диффузным или локальным (очаговым, нодулярным) поражением самых разных органов [25, 26, 28, 35, 41, 50, 57, 63, 71,

88–90, 93, 101, 105, 109, 112–114, 124, 125], возникающих синхронно (одномоментно) или метасинхронно (последовательно с разными временными интервалами) [9, 82]. Патологический процесс обусловлен выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками с последующим развитием фиброза [115]. Этиология этого заболевания до сих пор неизвестна, однако некоторые элементы патогенеза с детализацией аномальных иммунологических реакций активно изучаются. Болеют преимущественно мужчины среднего или пожилого возраста. Клиническая картина варьируется в широких пределах в зависимости от комбинации пораженных органов-мишеней и выраженности процесса. Большая часть известных случаев характеризовалась хорошим ответом на терапию КС [29, 34, 58, 75, 79, 81, 106, 115, 116, 123]. Однако долгосрочный прогноз до сих пор досконально не определен ввиду относительно малого числа наблюдений, чрезвычайного разнообразия клинических форм и вариативности подходов к назначению КС (дозы, сроки). Ограничивающим моментом в определении прогноза можно считать и частое развитие осложнений: механической желтухи (IgG4-CX и/или очаговая форма I типа АИП с локализацией в головке ПЖ); гидронефроза вследствие прогрессирующего РПФ со сдавлением мочеточников; дыхательной недостаточности вследствие вовлечения в воспалительно-фиброзирующий процесс легких и т.д. [29, 34, 35, 39, 40, 58, 75, 79–81, 106, 109, 112, 115, 116, 123].

1.2.1. Номенклатура IgG4-АБ

Первая попытка создать номенклатуру «IgG4-ассоциированной склерозирующей болезни» на модели АИП с внепанкреатическими изменениями [75] главным

Таблица 1.5. Предпочтительная номенклатура системных проявлений IgG4-АБ для отдельных органов поражения (из J.H. Stone и соавт., 2012 г. [106], в модификации K. Okazaki и соавт., 2013 г. [82]; с исправл.)

| Орган, система, ткань   | Предпочтительное название   |
|---|---|
| ПЖ  | I тип АИП (IgG4-ассоциированный АИП или IgG4-АП)  |
| Глаза   | IgG4-ассоциированное офтальмологическое заболевание — общий термин периокулярной манифестации IgG4-АБ. Выделяется множество подтипов, некоторые характеристики которых приведены ниже   |
| Слезные железы  | IgG4-ассоциированный дакриoadенит   |
| Мягкие ткани орбиты   | IgG4-ассоциированное воспаление орбиты (воспалительная псевдоопухоль орбиты)  |
| Поражение мышц орбиты   | IgG4-ассоциированный миозит орбиты глаза  |
| Поражение орбиты с вовлечением множества анатомических структур | IgG4-ассоциированное панорбитальное воспаление (с вовлечением слезных желез, мускулатуры орбиты и другими потенциальными внутриглазными осложнениями)   |
| Слюнные железы (окоушные и поднижнечелюстные)                   | IgG4-ассоциированный сиалоденит или более специфично — IgG4-ассоциированный паротит и IgG4-ассоциированная болезнь поднижнечелюстных желез  |
| Пахименингит (воспаление твердой мозговой оболочки)             | IgG4-ассоциированный пахименингит   |
| Гипофиз   | IgG4-ассоциированный гипофизит  |
| Тиреоидит   | IgG4-ассоциированная тиреоидная болезнь (тиреоидит Риделя)  |
| Аорта   | IgG4-ассоциированный аортит (периаортит)  |
| Артерии   | IgG4-ассоциированный периаартериит  |
| Средостение   | IgG4-ассоциированный медиастинит  |
| Забрюшинное пространство  | IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз   |
| Брыжейка  | IgG4-ассоциированный мезентериит  |
| Кожа  | IgG4-ассоциированная болезнь кожи   |
| Лимфатические узлы  | IgG4-ассоциированная лимфаденопатия   |
| Билиарный тракт   | IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит  |
| Желчный пузырь  | IgG4-ассоциированный холецистит   |
| Печень  | IgG4-ассоциированная гепатопатия (зоны поражения паренхимы без вовлечения протоков)   |
| Легкие  | IgG4-ассоциированная легочная болезнь   |
| Плевра  | IgG4-ассоциированный плеврит  |
| Перикард  | IgG4-ассоциированный перикардит   |
| Почки   | IgG4-ассоциированная болезнь почек. Поражение почечной паренхимы протекает в двух формах — IgG4-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит и мембранозный вторичный гломерулонефрит. Поражение лоханки почек — IgG4-ассоциированный пиелит |
| Молочные железы   | IgG4-ассоциированный мастит   |
| Предстательная железа   | IgG4-ассоциированный простатит  |

образом базировалась на развитии воспалительно-фибротического процесса различной локализации, характеризующегося объемным увеличением вовлеченных в процесс тканей, целых органов или их частей, нередко имитируя опухолевый процесс. Номенклатуры «IgG4+ SIPS» и «IgG4+ MOLPS» [58, 123] базировались преимущественно на лимфоплазмоцитарной инфильтрации в органах-мишенях с акцентом на быструю динамику процесса — увеличение органа в размерах без оценки выраженности фиброза. Причины неоднозначного подхода к номенклатуре болезни понятны — когда речь идет о вовлечении ПЖ [75], протекающем без типичной картины ХП (боли и диспепсия), процесс нередко длится до момента диагностирования весьма долго — фиброз как следствие длительной воспалительной инфильтрации успевает сформироваться, в том числе и в отдаленных от ПЖ орга-

нах-мишенях. Когда процесс локализуется в более доступных для диагностики органах (орбита, слюнные железы, лимфатические узлы, кожа) большее число случаев характеризуется ранним обращением и массивной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с минимальными явлениями фиброзных изменений.

Другим объяснением подобного несоответствия может явиться факт вариабельности фибротических изменений в зависимости от органа-мишени. Несмотря на то что инфильтрация IgG4-позитивными клетками и повышение уровня IgG4 в сыворотке крови представляют характерные признаки IgG4-АБ любой локализации, выраженность фиброза варьируется в различных органах [82]. Эти наблюдения весьма напоминают мультифокальный идиопатический фибросклероз [28]. Так, строриформный фиброз и облитерирующий флебит

Таблица 1.6. Главные и дополнительные гистопатологические критерии IgG4-АБ, минимальные диагностические критерии поражения других органов при IgG4-АБ. Данные международного консенсуса патологоанатомов (из V. Deshpande и соавт., 2012 г. [29], с поясн.)

| №№ | Три главных гистопатологических критерия IgG4-АБ   |
|----|--|
| 1  | Выраженная («плотная») лимфоплазмоцитарная инфильтрация  |
| 2  | Фиброз, имеющий строение сториоформного, по крайней мере в центральной зоне  |
| 3  | Облитерирующий флебит  |
| №№ | Дополнительные гистопатологические особенности IgG4-АБ   |
| 1  | Флебит без облитерации просвета сосуда   |
| 2  | Увеличенное число эозинофилов в воспалительном инфильтрате   |
| №№ | Минимальные диагностические критерии множественности повреждения (вовлечения других органов) в рамках IgG4-АБ*   |
| 1  | Характерные гистопатологические признаки в сочетании с повышением количества IgG4-позитивных плазматиков в крови и соотношения уровней IgG4 / IgG-общий >40% |

Примечание:

\* Для представления о мультиорганности поражения при очевидной вовлеченной одной локализации необходимо наличие по крайней 3 из 4 указанных критериев.



Рисунок 1.2. Схема диагностики IgG4-АБ с использованием гистологических критериев (адаптировано из V. Deshpande и соавт., 2012 г. [29], с изм.)

наиболее характерны при повреждениях ПЖ и билиарного тракта (т.е. для АИП и IgG4-CX), более того, степень повреждения также различается у разных пациентов. Напротив, грубый фиброз очень редко развивается в слезных или слюнных железах, а также лимфатических узлах.

У большинства пациентов с IgG4-АБ имеются мультиорганные повреждения, про-

текающие синхронно или метасинхронно, приблизительно у 10–20% пациентов имеется только одна первичная локализация без вовлечения других органов. Этот факт до сих пор остается предметом изучения, т.к. непонятен патогенетический механизм, обеспечивающий в одном случае системность поражения, а в другом — строгую органоспецифичность.

Впервые в 2012 г. на Международном симпозиуме по IgG4-АБ была предложена номенклатура поражений отдельных органов (табл. 1.5), в которой словосочетание «IgG4-ассоциированный» используется в качестве модификатора, за исключением поражения ПЖ [106], поскольку термин АИП I типа уже закрепился в научной литературе. Альтернативно этот подтип АИП может называться «IgG4-ассоциированным панкреатитом». Из поражений билиарного тракта в этой номенклатурной системе выделено отдельно поражение желчного пузыря и желчевыводящих путей, в последнем случае рекомендовано использовать термин «склерозирующий» для акцентирования отличий IgG4-CX и ПСХ.

### 1.2.2. Морфология IgG4-АБ (международные критерии консенсуса патологов для диагностики IgG4-АБ)

Для стандартизации верификации IgG4-АБ по гистологическим данным приняты международные гистологические критерии (табл. 1.6) [29], включающие три главных гистопатологических признака и дополнительные (малые) гистологические признаки. Иммуногистохимическое исследование выявляет вариабельную инфильтрацию IgG4-позитивными плазматическими клетками, число которых изменяется в зависимости от вовлеченного органа [107] (рис. 1.2). Так, для диагностики IgG4-ассоциированного поражения слезных, слюнных желез и лимфатических узлов необходимо более 100 IgG4-позитивных плазматитов в поле зрения с большим увеличением (ПЗБУ), для кожного поражения — более 200. Напротив, для верификации поражения печени, билиарного тракта и ПЖ необходимо присутствие более чем 10 клеток в ПЗБУ в материале, полученном посредством пункционной биопсии,

и более 50 IgG4-позитивных плазматитов в гистологическом материале, полученном хирургическим путем (резекция).

Для идентификации вовлечения других органов необходимо наличие, по крайней мере, трех, а идеально четырех следующих критериев IgG4-АБ:

- повышение числа IgG4-позитивных плазматических клеток и увеличение коэффициента соотношения IgG4 / IgG в плазме крови;
- высокая концентрация IgG4 в плазме крови;
- положительный ответ на терапию КС;
- вовлечение других органов, укладывающееся в представление об IgG4-АБ.

Таким образом, для верификации новой локализации IgG4-АБ важны гистологические критерии, но для окончательного установления множественности поражения необходима комбинация с клиническими данными, включая содержание IgG4 в крови и ответ на терапию КС.

### 1.2.3. Концепция IgG4-ассоциированного поражения панкреатобилиарной системы

Совокупность двух важнейших клинических аспектов — доминирующая частота поражения ПЖ и билиарного тракта в структуре IgG4-ассоциированной патологии (и, соответственно, их изученность), а также труднодоступность для получения достаточного количества материала морфологического исследования без оперативного вмешательства определили необходимость рассматривать поражение этих органов наиболее подробно. Повышает актуальность этой проблемы и необходимость дифференциальной диагностики подтипов АИП, IgG4-CX и первичного

склерозирующего холангита (ПСХ), главным образом ввиду отличий в прогнозе и возможности ответа на терапию КС. При этом следует отметить, что более подробно все упомянутые вопросы будут освещены в специально отведенных для этого главах (II и III).

#### 1.2.3.1. Тип I АИП (IgG4-АИП)

Суммирование данных со всех регионов мира, прежде всего из Японии, с акцентом на несколько опорных исследований [25,101] позволили сделать однозначное суждение о наличии двух различных подтипов АИП — I и II.

I тип АИП с учетом гистологии можно обозначить как LPSP, поскольку в ПЖ выявляются следующие характерные особенности:

- выраженная инфильтрация плазматическими клетками (более 10 IgG4-позитивных плазматитов под большим увеличением и отношение IgG4 к IgG более 40%) и лимфоцитами;
- специфический сториоформный или циркулярный фиброз;
- перивенулярная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, часто сопровождающимися облитерирующим флебитом.

#### 1.2.3.2. Тип II АИП

II тип АИП предложен американскими и европейскими патологами на основании множества наблюдений гистологических образцов ПЖ, резецированных по поводу ХП неалкогольной этиологии, отличных от АИП I типа. Было сообщено о другой гистопатологической разновидности АИП, которая получила название «идиопатический протоково-

концентрический панкреатит (IDCP)» или «АИП с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями (GEL)» [73, 101, 126]. Наиболее типичным признаком АИП II типа признали именно GEL, которые часто определяют деструкцию и облитерацию панкреатических протоков. Этот тип АИП характеризуется увеличением размеров ПЖ, но число IgG4-позитивных плазматитов в воспалительном инфильтрате невелико. Клинически АИП II типа характеризуется значимыми отличиями от АИП I типа, свидетельствующими об отсутствии «системности» процесса:

- нет повышения IgG и IgG4 в сыворотке крови,
- отсутствуют аутоантитела,
- нет вовлечения других органов (внепанкреатических повреждений).

#### 1.2.3.3. IgG4-CX

IgG4-CX — характерный тип склерозирующего холангита с плотной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматитами и распространенным фиброзом в стенке желчных протоков [127]. Циркулярное и симметричное утолщение стенки желчных протоков наблюдается не только в участках стеноза протоков, но также и в областях без явного стеноза, которые выглядят нормальными на холангиограммах [66]. IgG4-CX часто сопровождается вовлечением других органов: наблюдаются IgG4-ассоциированный дакриoadенит или сиалоденит, IgG4-ассоциированный РПФ и АИП I типа [33, 37, 67, 68, 72]. Важнейшее значение имеет дифференциальный диагноз с ПСХ, холангиокарциномой, вторичным склерозирующим холангитом.



1.3. Клинические диагностические критерии IgG4-АБ

1.3.1. Японские диагностические критерии IgG4-АБ (т.н. всесторонние критерии или критерии системной IgG4-АБ)

Японские диагностические критерии IgG4-АБ основаны на клинических, лабораторных и гистологических данных [116]:

1. Клиническая картина локального или множественного поражения, характеризующегося опухолеподобной воспалительной инфильтрацией очагового или диффузного характера.
2. Повышение в сыворотке крови IgG4 (> 135 мг/дл).
3. Гистологическая картина со следующими признаками:
  - лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз;
  - инфильтрация IgG4-позитивными клетками в пораженном органе;
  - более 10 клеток в ПЗБУ;
  - соотношение IgG4/IgG-позитивных плазматцитов > 40%.

Диагноз IgG4-АБ является убедительно доказанным при наличии всех трех кри-

Таблица 1.7. Приоритетные критерии диагностики АИП в разных регионах мира (на 2010 г.) [4]

| Страна         | Критерии               |
|----------------|------------------------|
| Япония         | Японские, Азиатские    |
| Ю. Корея       | Корейские, Азиатские   |
| США            | HISORt*                |
| Германия       | M-ANNHEIM**, Азиатские |
| Италия         | Итальянские            |
| Великобритания | HISORt                 |

териев; наличие критериев 1 и 3 позволяет говорить о «вероятной IgG4-АБ», 1 и 2 — о «возможной IgG4-АБ».

Диагностически значимый уровень IgG4 в сыворотке крови — 135 мг/дл, аналогичный тому, что установлен для верификации АИП [34]. Безусловно, ряд локализаций IgG4-АБ ставит серьезную задачу по осуществлению биопсии (ПЖ, забрюшинное пространство, глазница), однако для верификации этого заболевания гистологическое исследование остается необходимым. Четкое соответствие установленным патоморфологическим критериям является важным аспектом правильной диагностики IgG4-АБ. Это обусловлено тем, что IgG4-позитивные плазматические клетки могут наблюдаться в воспалительном инфильтрате при самых разных заболеваниях — ревматическом синовите, синдроме Шегрена, воспалительных поражениях полости рта и кожи, ПСХ, гранулематозе Вегенера, саркоидозе, вторичном РПФ, некоторых видах лимфом и карцином, характеризующихся перитуморальной воспалительной инфильтрацией [107]. Важно, что присутствие IgG4-позитивных плазматитов при этих заболеваниях необязательно, а при их наличии — плотность инфильтрации оказывается невысокой. Кроме этого, ряд вышеуказанных нозологий характеризуется разной степенью специфичности отдельных гистологических признаков, отличных от IgG4-АБ. При IgG4-АБ число IgG4-позитивных плазматических клеток превышает 10 в ПЗБУ. Немаловажно для диагностики IgG4-АБ соотношение клеток, позитивных по IgG4, к таковым по IgG, превышающее 40%.

1.3.2. Диагностические критерии вовлеченности отдельных органов гепатобилиарной системы и ПЖ в рамках IgG4-АБ

1.2.3.4. Международный консенсус диагностических критериев (ICDC) АИП I типа

Решения ICDC для АИП [101] были созданы на базе ранее использовавшихся критериев:

- Японского общества панкреатологов 2002 [61] и 2006 гг. [78],
- HISORt 2006 [22] и 2009 гг. [24],
- Корейских (2007 г.) [51],
- Азиатских (2008 г.) [83],
- M-ANNHEIM (2009 г.) [96] и
- Итальянских (2003 г., 2009 г.) [32, 85].

Использование этих критериев в разных странах мира на протяжении последнего десятилетия позволяло диагностировать АИП, в том числе за счет IgG4-позитивности (табл. 1.7). Однако на сегодняшний день все данные критерии можно считать устаревшими, поскольку они не позволяют дифференцировать АИП I и II типа, что стало возможным только с 2010 года [25]. В связи с этим и была создана новая система диагностических критериев ICDC [101].

Диагностика АИП I типа при использовании ICDC базируется на комбинации пяти основных критериев (табл. 1.8 и 1.9):

1. Данные методов визуализации
  - паренхимы ПЖ (при КТ / МРТ),
  - главного панкреатического протока (ГПП) — эндоскопическая ретроградная или магнитно-резонансная панкреато-холангиография (ЭРХПГ, МРХПГ).
2. Серологические данные (содержание IgG4 в сыворотке крови).
3. Вовлечение других органов.

4. Гистологическое исследование ткани ПЖ.
5. Ответ на терапию КС.

Приоритетные критерии диагностики АИП в разных регионах мира (на 2010 г.)

Итак, каждый критерий, за исключением ответа на терапию КС, классифицирован как диагностический критерий уровня 1 или 2. Критерии 1-го уровня свидетельствуют о высокой вероятности IgG4-АИП (табл. 1.8).

У пациентов с механической желтухой и диффузно увеличенной ПЖ (особенно с окружающим ПЖ ободком по типу капсулы) без дилатации / «обрыва» ГПП или очагового образования низкой плотности в ПЖ по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), с высокой вероятностью можно предполагать АИП. Однако у пациентов с гипоехогенным образованием в ПЖ по данным МСКТ с внутривенным контрастированием в сочетании с дилатацией и/или «обрывом» с ГПП, а также признаками атрофии паренхимы ПЖ в дистальных относительно «обрыва» ГПП отделах следует в первую очередь думать о раке ПЖ. У пациентов, не имеющих полного набора маркеров, укладывающихся в типичные для АИП или рака ПЖ критерии, следует исключать первоочередно рак ПЖ как заболевание со значительно худшим прогнозом. При уверенном исключении рака ПЖ в качестве возможной причины поражения ПЖ следует рассмотреть АИП. При отсутствии четких критериев диагноза АИП в диагностике помогает позитивный ответ на терапию КС. Чрезвычайно важно отметить, что пробная терапия КС не может рассматриваться в качестве самостоятельного метода диагностики АИП, заменяя поиск других этиологических факторов (табл. 1.8).

Таблица 1.8. Международные критерии диагностики АИП I типа уровней 1 и 2 в разных регионах мира (ICDC; T. Shimosegawa и соавт., 2011 г., с изм. [101])

|     | Критерий   | Уровень 1   | Уровень 2  |
|-----|--|---|--|
| P   | Изменения паренхимы ПЖ (данные методов визуализации) | Типичные изменения: Диффузное увеличение ПЖ с замедленной динамикой (иногда ассоциированное с ободком по периферии ПЖ, за счет которого определяется увеличение размеров ПЖ)  | Неопределенные изменения, включая атипичные: Сегментарное/локальное увеличение ПЖ с замедленной динамикой  |
| D   | Протоковые изменения (ЭРХПГ)                         | Протяженная (>1/3 длины ГПП) или множественные структуры без явной дистальной дилатации протока   | Сегментарное/локальное сужение без дистального расширения (диаметр протока <5 мм)  |
| S   | Серология  | Содержание IgG4 >2 норм (определенных по верхней границе референтного интервала)  | Содержание IgG4 в пределах от 1 до 2 норм (определенных по верхней границе референтного интервала)   |
| OOI | Вовлечение других органов (Other organ involvement)  | а или b<br><br>а. Гистологические находки внепанкреатической локализации, любые три признака из нижеследующих:<br>I. Лимфоплазматитарная инфильтрация с фиброзом, без инфильтрации нейтрофилами<br>II. Сториформный фиброз<br>III. Облитерирующий флебит<br>IV. Большое количество (>10 в ПЗБУ) IgG4-позитивных плазмочитов | а или b<br><br>а. Гистологические находки внепанкреатических локализаций, включая эндоскопические биопсии желчевыводящих путей b, (оба признака из нижеследующих):<br>I. Лимфоплазматитарная инфильтрация без инфильтрации нейтрофилами<br>II. Большое количество IgG4-позитивных плазмочитов (>10 в ПЗБУ) |
|     | Критерий   | Уровень 1   | Уровень 2  |
|     |  | b. Типичные рентгенологические признаки (по крайней мере, один):<br>I. Сегментарная/множественные проксимальные (внутрипеченочные) или проксимальная и дистальная стриктуры желчного протока<br>II. Ретроперитонеальный фиброз  | b. Физикальные или рентгенологические признаки (по крайней мере, один):<br>I. Симметрично увеличенные слюнные/слезные железы<br>II. Рентгенологический признак поражения почек, описанный в сочетании с АИП  |
| H   | Гистология ПЖ  | LPSP (биопсия / резекционный материал). По крайней мере, 3 из нижеследующих признаков:<br>I. Перидуктальная лимфоплазмочитарная инфильтрация без инфильтрации нейтрофилами<br>II. Облитерирующий флебит<br>III. Сториформный фиброз<br>IV. Большое количество IgG4-позитивных плазмочитов (>10 клеток в ПЗБУ)               | LPSP (биопсия). Любые 2 из нижеследующих признаков:<br>I. Перидуктальная лимфо-плазмочитарная инфильтрация без инфильтрации нейтрофилами<br>II. Облитерирующий флебит<br>III. Сториформный фиброз<br>IV. Большое количество IgG4-позитивных плазмочитов (>10 клеток в ПЗБУ)                                |

| Пробная терапия КС с диагностической целью |                  |  |  |
|--|------------------|--|--|
| (Rt) с                                     | Ответ на терапию | Быстрая положительная динамика (≤2 недель), доказанная рентгенологическими методами визуализации или разрешение признаков поражения ПЖ и внепанкреатических проявлений |  |

**Примечание:**  
**а** - Атипичные: некоторые случаи АИП характеризуются очаговым поражением ПЖ низкой плотности, дилатацией ГПП и атрофией дистальных отделов ПЖ. Подобные атипичные признаки регистрируются у больных с механической желтухой, что в целом весьма напоминает рак ПЖ. В таких случаях целесообразно придерживаться такой же тактики, как и при раке ПЖ, если нет ярких признаков АИП, а полное обследование пациента не подтверждает диагноз рака ПЖ (см. алгоритм).  
**б** - Эндоскопическая биопсия большого дуоденального сосочка — информативный дополнительный метод диагностики, так как ампула часто вовлекается в патологический процесс при АИП.  
**с** - Пробная терапия КС с диагностической целью должна проводиться только специалистом-панкреатологом (подобная специальность в России отсутствует, у нас можно говорить о специалисте-гастроэнтерологе, известном эксперте в области панкреатологии) после отрицательных результатов обследования на рак ПЖ, включая тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ).

Необходимо помнить, что любая эпителиальная опухоль часто сопровождается периканкротным воспалением, которое может уменьшиться на фоне терапии КС в сроки до 4 недель. За этот период времени не всегда фиксируется прогрессирующий рост опухоли, что в целом может имитировать картину положительной динамики и псевдодиагноза АИП. За этим псевдодиагнозом будет скрываться другой, значительно более угрожающий жизни диагноз рака или первичной лимфомы ПЖ, которая тоже может отвечать сокращением объема опухолевого поражения на фоне терапии КС при стандартных для АИП дозах и сроках применения. После учета всех возможных критериев уровня 1 и 2 устанавливается диагноз определенного или вероятного АИП I типа (табл. 1.9).

Таблица 1.9. Критерии диагноза определенного и вероятного АИП I типа согласно международному консенсусу диагностических критериев (ICDC; T. Shimosegawa и соавт., 2011 г., с изм. [101])

| Диагноз                | Основа диагноза            | Косвенные признаки  |
|------------------------|----------------------------|---|
| Определенный I тип АИП | Гистология                 | Гистологически подтвержденный LPSP (уровень 1 H)  |
|                        | Визуализация               | Любой признак уровней 1 или 2 (кроме D)   |
|                        |                            | Два или более признаков уровня 1 и/или уровень 2D   |
| Диагноз                | Основа диагноза            | Косвенные признаки  |
|                        | Ответ на терапию КС        | Уровень 1S / OOI + ответ на терапию КС или ВЗК + уровень 1D + уровень 2S/ OOI / H + ответ на терапию КС |
| Вероятный I тип АИП    | Сочетание разных признаков | Уровень 2S / OOI / H + ответ на терапию КС  |

**Примечание:**  
**H** — гистология, **D** — протоковые изменения, **S** — серология, **OOI** — вовлечение других органов.

Таблица 1.10. Клинические диагностические критерии АИП японского общества панкреатологов (JPS, 2011 г. [102,111], с изм.)

| Критерий диагностики  | Характеристика  |
|---|---|
| I. Увеличение ПЖ (МСКТ, МРТ)  | a. диффузное<br>b. очаговое/сегментарное  |
| II. Данные ЭРХПГ  | Иррегулярное сужение ГПП  |
| III. Серология  | Повышенный уровень IgG4 (≥135 мг/дл)  |
| IV. Гистологические находки (1-4):<br>1. Выраженная инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами с наличием фиброза<br>2. Десять или более диффузно расположенных IgG4-позитивных плазмaцитов в ПЗБУ<br>3. Сториформный фиброз<br>4. Облитерирующий флебит | a. Три или более обнаруженных отклонений<br>b. Два обнаруженных отклонения  |
| Критерий диагностики  | Характеристика  |
| Вовлечение других органов (ООI):<br>• склерозирующий холангит, • склерозирующий дакриoаденит/сиалoденит, • ретроперитонеальный фиброз   | a. Клинические признаки<br>Склерозирующий холангит с поражением внепанкреатического отдела холедоха, БМ или ретроперитонеальный фиброз, которые могут быть диагностированы по клиническим и рентгенологическим данным<br>b. Гистологические признаки<br>Морфологические маркеры склерозирующего холангита, склерозирующего дакриoаденита/сиалoденита или ретроперитонеального фиброза   |
| Дополнительная опция: ответ на терапию КС   | Терапия КС с последующей оценкой ее эффективности в качестве критерия диагноза АИП возможна только после исключения протоковой аденокарциномы ПЖ или холангиокарциномы. При трудности дифференциального диагноза АИП и злокачественного процесса необходимо проведение цитологического исследования с использованием методики ТАБ с помощью ЭУС. Диагностики, основанной на пробной терапии КС в случаях, когда злокачественный процесс не исключен, следует избегать |
| Диагноз АИП   | Характеристика  |
| I. Определенный диагноз   | 1. Диффузный тип*<br>I a + < III / IVb / V (a/b) ><br>2. Сегментарная/очаговая форма*<br>Ib + II + два или более из <III / IVb / V(a/b) ><br>Ib + II + < III / IVb / V(a/b) > + терапия КС<br>3. Определенный диагноз с использованием гистологического исследования IVa  |
| II. Вероятный диагноз   | Сегментарная/очаговая форма*:<br>Ib + II + < III / IVb / V (a/b)>   |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| III. Возможный диагноз** | Диффузный тип*:<br>Ia + II + ответ на терапию КС               |
|                          | Сегментарная/очаговая форма*:<br>Ib + II + ответ на терапию КС |

Примечание:  
\* «+» - обозначает «и»; «/» - «или»  
\*\* у больных, соответствующих «возможному АИП», нельзя исключить II тип АИП

1.3.2.2. Клинические диагностические критерии АИП японского общества панкреатологов (JPS), 2011 г.

Клинические диагностические критерии АИП японского общества панкреатологов 2011 г. [102,111] (табл. 1.10) базируются на фундаментальных положениях двух предыдущих японских консенсусных системах [61, 78] и ICDC для I типа АИП [101].

Данные критерии характеризуются:

- I – простотой для применения в рутинной практике;
- II – акцентом на подразделение топографии поражения ПЖ на диффузную / сегментарную / локальную форму АИП по данным визуализирующих методик;
- III – применением только одного серологического маркера – IgG4;
- IV – возможностью идентификации ОOI (склерозирующий холангит, склерозирующий сиаладенит и РПФ);
- V – отсутствием выделения уровней 1/2 для серологической верификации с использованием IgG4 (включая ОOI);
- VI – возможностью пробной терапии КС после исключения злокачественности процесса путем тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ПЖ с помощью эндоскопической ультрасонографии (ЭУС).

В отличие от ранее использовавшихся [102, 111], критерии JPS-2011 выделяют определенный, вероятный или возмож-

ный АИП, аналогично тому, как это было сделано в критериях ICDC, но более емко (табл. 1.10).

Хотя критерии JPS-2011 сфокусированы на I типе АИП, у некоторых пациентов со II типом АИП данные критерии могут быть положительными в разделе «возможный АИП». Эта неточность допущена авторами

Таблица 1.11. Критерии HISORt диагноза IgG4-склерозирующего холангита (A. Ghazale и соавт., Mayo Clinic [33])

| Гистологическое исследование   |
|--|
| Лимфоплазмoцитарный инфильтрат с содержанием не менее 10 IgG4-позитивных клеток в ПЗБУ в стенке и по периферии желчного протока, ассоциированный с облитерирующим флебитом и сториформным фиброзом |
| Лучевые методы   |
| Не менее одной флотирующей/мигрирующей стриктуры с вовлечением внутрипеченочного, проксимального внепеченочного или интрапанкреатической части желчного протока                                    |
| Серологические методы  |
| Повышенный уровень сывороточного IgG4  |
| Поражение других органов   |
| Поджелудочная железа (типичные холангиографические или гистологические признаки АИП); ретроперитонеальный фиброз; почки; слюнные/слезные железы  |
| Ответ на терапию КС  |
| Нормализация активности печеночных ферментов или обратное развитие стриктуры   |



Таблица 1.12. Клинические диагностические критерии IgG4-CX 2012 г. (Н. Ohara и соавт., 2012 г. [74])

| Критерий диагностики                                      | Характеристика  |
|---|---|
| 1) Инструментальные методы визуализации билиарного тракта | Диффузное или сегментарное сужение внутрипеченочных и/или внепеченочных протоков в сочетании с утолщением стенки протоков   |
| 2) Серологическое исследование                            | Повышение сывороточной концентрации IgG4  |
| 3) Сопутствующие заболевания                              | I тип АИП, IgG4-ассоциированный дакриoadенит/сиаладенит, IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз  |
| 4) Гистологическое исследование                           | a. Выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз   |
|   | b. Инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками: >10 IgG4-позитивных плазматических клеток в ПЗБУ   |
|   | c. Сториформный фиброз  |
|   | d. Облитерирующий флебит  |
| Эффективная терапия КС *                                  | В случаях, когда детальное обследование, включающее эндоскопическую биопсию желчных протоков и ЭУС с ТАБ, не позволяет установить точный диагноз, возможна пробная терапия КС в случае надежного исключения рака ПЖ или билиарного тракта |
| Диагноз IgG4-CX   | Характеристика  |
|   | 1 + 3   |
|   | 1 + 2 + 4 a, b  |
|   | 4 a, b, c   |
|   | 4 a, b, d   |
| Вероятный   | 1 + 2 + эффект КС   |
| Предполагаемый  | 1 + 2   |

только в связи с тем, что II тип практически не встречается в Японии. Важность ЭРХПГ в верификации диагноза АИП объясняется тем, что этот метод является одним из основных для диагностики АИП и рака ПЖ в Японии и используется чаще, чем ЭУС с ТАБ. Глобально проведение ЭРХПГ необходимо для подтверждения очаговой/сегментарной формы АИП.

В том случае, когда у пациента с локальными/сегментарными признаками АИП по данным МСКТ/МРТ не выполнена ЭРХПГ, но имеется больше одного из IVb и V (a/b) критериев – диагноз трактуется

как «возможный АИП» только после отрицательных результатов ТАБ с ЭУС на злокачественный процесс, что позволит в качестве дополнительного диагностического метода применить терапию КС.

Еще одна комбинация критериев требует обсуждения – когда пациент с очаговой/сегментарной формой АИП по данным МСКТ/МРТ и недоступности ЭРХПГ характеризуется более чем одним из III (серология IgG4), IV b (два патологических признака) и V (a/b) (ООИ) критериев. В этом случае может быть установлен диагноз «возможный АИП», но только

после проведения ЭУС с ТАБ и исключения рака; диагноз АИП подтверждается также пробной терапией КС.

1.3.2.3. Диагностические критерии IgG4-CX

Четкие диагностические критерии IgG4-CX необходимы для дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих общие признаки – ПСХ, холангицеллюлярной карциномы (ХЦК) и IgG4-CX. Экспертами клиники Мейо в 2006 г. были предложены первые диагностические критерии IgG4-CX, обозначенные как HISORt (histology, imaging, serology, other organ involvement, response to therapy) [33]. В соответствии с составляющими название аббревиату-

рами, они включают данные гистологического исследования, методов визуализации билиарного тракта, серологические параметры, вовлечение других органов и ответ на терапию (табл. 1.11).

В 2012 г. рабочей группой Комитета по исследованию IgG4-ассоциированных заболеваний и Комитета по исследованию труднодиагностируемых заболеваний печени и билиарного тракта были предложены обновленные диагностические критерии IgG4-CX (табл. 1.12). Согласно этим критериям, диагноз IgG4-CX базируется на комбинации четырех критериев [74]:

- характерные признаки поражения билиарного тракта по данным методов

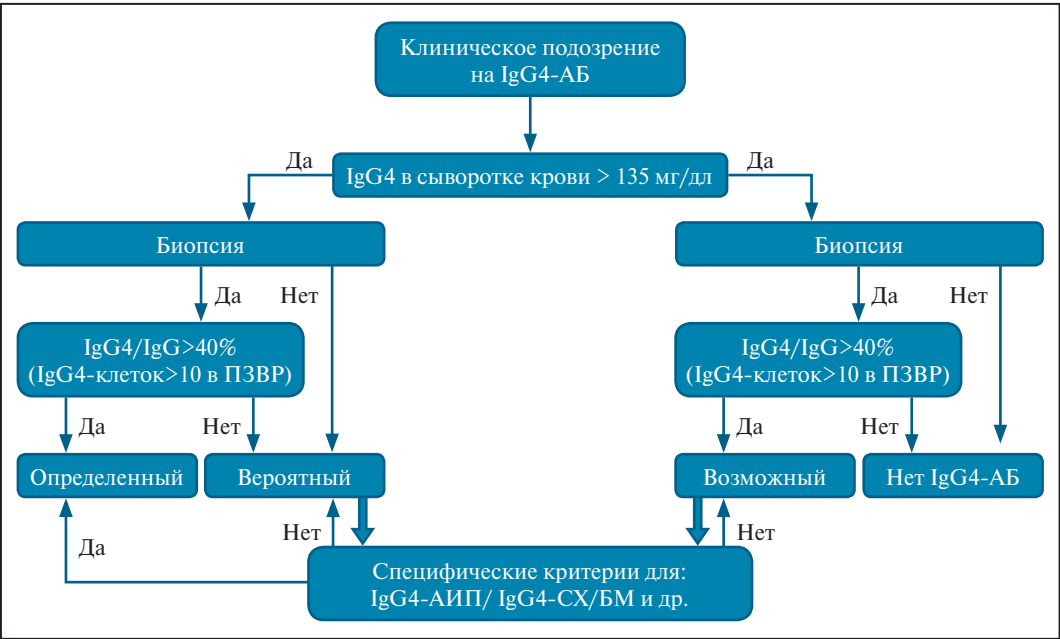


Рисунок 1.3. Алгоритм диагностики IgG4-АБ (адаптировано из Н. Umehara и соавт., 2012 г. [116]). Алгоритм базируется на комбинации всесторонних диагностических критериев IgG4-АБ и критериев вовлечения отдельных органов. Диагноз IgG4-АБ будет определенным у больных с диффузным или локальным увеличением органа-мишени или дисфункции органа (клиническое подозрение), повышенным уровнем IgG4 > 135 мг/дл и специфическими гистологическими изменениями – > 10 IgG4-позитивных клеток в ПЗБУ в сочетании с отношением клеток IgG4+ / IgG+ > 40%

**Таблица 1.13.** Сравнительный анализ диагностических критериев IgG4-RD (К. Okazaki и соавт., 2013 г. [82], с уточн.)

| Критерии, ссылка   | Клинические данные, методы визуализации   | Серология (уровень IgG4) | Гистология   | Вовлечение нескольких органов  | Ответ на терапию КС |
|--|---|--------------------------|--|--|---------------------|
| Минимальные критерии международного консенсуса патологов [6] | -   | Повышен (без уточнения)  | Характерные гистопатологические признаки, увеличение IgG-позитивных плазмацитов и отношения IgG4 / IgG                               | Учитываются  | Учитывается         |
| Всесторонние (японские) критерии [5]                         | Диффузное / очаговое повреждение одного или нескольких органов-мишеней  | ≤135 мг/дл               | I. Выраженная лимфо-плазмацитарная инфильтрация и фиброз<br>II. Отношение IgG4+ / IgG+ клеткам >40%;<br>>10 IgG4+ плазмацитов в ПЗБУ | -  | Нет                 |
| ICDC для I типа АИП [41]                                     | I. Паренхиматозные изменения (МСКТ/МРТ)<br>II. Протоковые изменения (ЭРХПГ)   |                          | LPSP<br>I. Лимфоплазмацитарная инфильтрация<br>II. >10 IgG4+ клеток в ПЗБУ<br>III. Сториформный фиброз<br>IV. Облитерирующий флебит  | a. Гистология ООI<br>b. Данные методик визуализации                              | Учитывается         |
| Уровень 1 ICDC   | Диффузное поражение   | >2-х норм                | 3 и более (I–IV)   | a. Любые три (I–IV); b. Типичный один  |                     |
| Уровень 2 ICDC   | Сегментарное / очаговое поражение   | 1–2 нормы                | Любые 2 из I–IV  | a. Два (I + II); b. Или физикальные данные                                       |                     |
| JPS-2011 [64, 65]  | Диффузное увеличение ПЖ по данным МСКТ / МРТ Сегментарное / очаговое увеличение ПЖ, связанное с иррегулярным сужением ГПП по данным ЭРХПГ | ≤135 мг/дл               | I. Лимфоплазмацитарная инфильтрация<br>II. >10 IgG4+ клеток в ПЗБУ<br>III. Сториформный фиброз<br>IV. Облитерирующий флебит          | Склерозирующий холангит, дакриoadенит / сиалоденит<br>Ретроперитонеальный фиброз | Учитывается         |

|                            |   |            |   |   |             |
|----------------------------|---|------------|---|---|-------------|
| Критерии IgG4-CX 2012 [66] | I. Сужение внутриспеченочных / (множественное / сегментарное) внепеченочных желчных протоков<br>II. Утолщение стенки желчных протоков | ≤135 мг/дл | I. Лимфоплазмацитарная инфильтрация<br>II. >10 IgG4+ клеток в ПЗБУ<br>III. Сториформный фиброз<br>IV. Облитерирующий флебит | АИП<br>Склерозирующий холангит, дакриoadенит / сиалоденит<br>Ретроперитонеальный фиброз | Учитывается |
|----------------------------|---|------------|---|---|-------------|

визуализации (ЭРХПГ и другие лучевые методы);

- повышение уровня IgG4 в сыворотке крови;
- сопутствующие IgG4-ассоциированные заболевания;
- характерные гистопатологические особенности.

В первую очередь следует отметить, что прижизненная биопсия желчевыводящих путей с получением достаточного количества материала для гистологического исследования — задача трудновыполнимая [42]. По аналогии с критериями диагноза АИП, представленными ICDC и JPS-2011, в качестве дополнительного критерия диагностики IgG4-CX также может применяться оценка эффективности пробной терапии стероидами (ex juvantibus).

**1.4. Алгоритм диагностики IgG4-АБ. Комбинация системных и локальных (вовлечения отдельных органов) критериев**

В 2012 году Н. Umehara и соавт. предложили диагностический алгоритм верификации IgG4-АБ [116], основанный на использовании комбинации всесторонних диагностических критериев этого заболе-

вания и критериев вовлечения отдельных органов (рис. 1.3; табл. 1.13).

При практической реализации этого алгоритма выделяют доказанный, вероятный, возможный и маловероятный диагнозы IgG4-АБ.

Доказанный (определенный) диагноз устанавливается при наличии следующих критериев:

- 1) Диффузное увеличение пораженного органа в размерах, или же его части, или доказанная дисфункция органа.
- 2) Содержание IgG4 в сыворотке крови 135 мг/дл и выше.
- 3) Результаты гистологического исследования, свидетельствующего о большом числе IgG4-позитивных клеток в воспалительном инфильтрате (>10 клеток в ПЗБУ) и соотношении IgG4+ / IgG+ клеток в инфильтрате >40%.

Вероятный диагноз:

- при соответствии критериям 1 и 2, но при отрицательных результатах гистологического исследования, или же в случае невозможности его проведения в силу разных причин.

Возможный диагноз:

- при сочетании критериев 1 и 3, но без увеличения содержания IgG4 в сыворотке крови.

Маловероятный диагноз:

- при наличии признаков вовлечения органа, но с отрицательным серологическим тестированием на IgG4 и отсутствием гистологического подтверждения.

В случае возможных или вероятных отдельных изолированных IgG4-ассоциированных форм могут применяться ранее используемые критерии верификации АИП [78, 101, 102, 111], БМ [59] и IgG4-ассоциированных заболеваний почек [43]. У тех пациентов, которые характеризуются наличием достоверных критериев вовлечения любых других органов в рамках IgG4-АБ, диагноз также считается определенным.

### 1.5. Этиология и патогенез IgG4-АБ

Как этиология, так и патогенез IgG4-АБ остаются недостаточно изученными. По-видимому, как и при других аутоиммунных заболеваниях, можно говорить не об этиологических, а о триггерных факторах, в роли которых могут выступать разнообразные неспецифические иммуномодулирующие воздействия (бактерии, вирусы, лекарства, вакцинация, инсоляция и т.д.), ведущих к манифестации болезни на фоне генетически детерминированной предрасположенности. Не вызывает сомнений ведущая роль патологического изменения иммунного ответа, рассматриваемого в двух вариантах — аллергического и аутоиммунного.

В пользу аутоиммунной гипотезы свидетельствуют, наряду с повышением сывороточной концентрации иммуноглобулинов вообще и IgG4 в частности, также часто выявляемые сывороточные аутоантитела. Вместе с тем другие авторы придерживаются теории аллергического генеза IgG4-ассоциированной болезни, на что указывает повышение сывороточного уровня

IgE, наблюдающееся у 35% больных АИП [129]. Что же касается выраженного положительного ответа на терапию КС, то он характерен как для аутоиммунных, так и для аллергических заболеваний.

Рассматривая аутоиммунную гипотезу патогенеза IgG4-АБ можно полагать, что, вероятно, существуют общие антигены в ПЖ и других экзокринных органах, таких как слюнные железы, гепатобилиарный тракт и каналы почек. Некоторые аутоантитела, в частности антинуклеарные антитела (АНА), антитела к лактоферрину (АЛФ) и углеродистой ангидразе II типа (карбоангидразе) и ревматоидный фактор часто обнаруживаются у пациентов с АИП, однако их наличие не является строго специфичным для этого заболевания [9].

Карбоангидразы — это семейство ферментов (цинксодержащих металлопротеинов), которое катализирует обратимую гидратацию диоксида углерода с образованием ионов бикарбоната и водорода. Эти ферменты главным образом распределены в желудочнокишечном тракте, в особенности в слюнных железах, желудке, двенадцатиперстной и толстой кишке, ПЖ и билиарном тракте, а также в дистальных каналах почек [56]. Углеродистые ангидразы II типа находятся на эпителии панкреатических протоков, и в условиях присутствия специфических противангидразных антител возможно развитие аутоиммунных реакций, направленных на уничтожение антигенов, расположенных в ткани ПЖ. Действительно, у больных АИП в эпителии панкреатических протоков обнаруживаются антигены, гомологичные карбоангидразе II типа. Таким образом, наличие аутоантител против этого фермента может объяснять механизм иммунного поражения эпителия протоков, несущего на своей поверхности антигены-мишени [7].

Лактоферрин — неэнзиматический протеин определяется во многих человеческих тканях, включая лактирующую молочную железу, бронхиальные, слюнные, желудочные железы, панкреатические ацинусы. Высокая встречаемость АЛФ при АИП может свидетельствовать о том, что лактоферрин также может выступать в роли антигена-мишени, вызывая клеточно-опосредованный иммунный ответ при этом заболевании.

Необходимо отметить, что не у всех больных АИП имеются антитела к карбоангидразе II и лактоферрину, предполагая, что в патогенезе этого заболевания могут участвовать и другие аутоантитела.

Иммунный контроль у человека осуществляется преимущественно Т-хелперами (Th) и регуляторными Т-клетками (Tregs). Большинство аутоиммунных болезней, в том числе поражающих органы пищеварительной системы, характеризуются преимущественно Th1-ответом, сопряженным с повышенной продукцией интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), продуцируемым Т-хелперами 1-го типа (Th1). В то же время в основе аллергических заболеваний, например, бронхиальной астмы и атопического дерматита, лежит Th2-ответ, опосредованный интерлейкинами (IL)-4, IL-5 и IL-13. Tregs способны индуцировать супрессию иммунного ответа посредством продукции регуляторных цитокинов, таких как IL-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), что определяет их важную роль в предотвращении развития аутоиммунной патологии [14, 129].

Аутоиммунная реакция к карбоангидразе II и лактоферрину протекает опосредованно с участием Т-хелперов (Th-1, тип CD4+). В ряде исследований было показано, что в аутоиммунном механизме поражения ПЖ, желчевыводящих путей

и слюнных желез эффекторными клетками являлись Т-лимфоциты, в особенности CD4+. В экспериментальных исследованиях на мышах, иммунизированных антигенами карбоангидразы II или лактоферрина, отмечалась высокая частота воспалительных изменений в ПЖ. Следует отметить, что у этих экспериментальных животных имел место апоптоз протокового и ацинарного эпителия при нерегулируемой экспрессии гена IFN- $\gamma$ . Подобные изменения наблюдались в слюнных железах и печени. Выявленные Т-клеточные опосредованные иммунные реакции сопровождались моноклеарной и полиморфнонуклеарной клеточной инфильтрацией тканей ПЖ в течение первых трех недель с последующим развитием фиброза в течение дальнейшего периода (6 недель) и прогрессирующей атрофией ацинусов [9].

В периферической крови и пораженных тканях отмечается повышение CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, несущих HLA-DR. HLA-DR антигены также экспрессированы и на протоковом эпителии ПЖ, что является косвенным доказательством ведущей роли аутоиммунного механизма в процессе развития АИП. Необходимо заметить, что и при склерозирующем холангите основными воспалительными клетками в тканях являются CD4+HLA-DR+ Th1-лимфоциты, в меньшей степени обнаруживается инфильтрация CD8+ и В-лимфоцитами, что также подтверждает взаимосвязь между этими заболеваниями и общность звеньев патогенеза. Необходимо отметить, что у пациентов с АИП чаще встречается специфический HLA гаплотип DRB1\*0405-DQB1\*0401 [9].

Цитокиновый профиль при IgG4-АБ характеризуется значительным увеличением экспрессии мРНК IL-4, IL-5, IL-10, IL-13



и TGF- $\beta$  по сравнению, например, с больными ПБЦ или ПСХ. При этом IFN- $\gamma$  был одинаково повышен в обеих группах. Кроме того, инфильтрат при IgG4-опосредованных заболеваниях содержит большое количество клеток, экспрессирующих Foxp3 — транскрипционный фактор и маркер Tregs [14]. Эти данные позволяют предположить, что в иммунопатогенезе IgG4-АБ значимое, если не ключевое место занимает Th2-опосредованный ответ на неидентифицированный триггерный фактор, с массивной миграцией в очаг воспаления Tregs, что отличает данную нозологическую группу от аутоиммунных болезней. Важно указать, что IL-4 и IL-10 могут выступать факторами стимуляции продукции IgG4 В-лимфоцитами [30]. TGF- $\beta$ , в свою очередь, — мощный профиброгенный цитокин, который может принимать участие в инфильтрации тканей IgG4-позитивными плазматическими клетками и развитии перидуктального фиброза. Последние два феномена представляют две наиболее ценные в диагностическом отношении находки при IgG4-АБ.

Между тем необходимо упомянуть, что более раннее исследование продемонстрировало у больных IgG4-АБ повышенный уровень IFN- $\gamma$ , более характерный для аутоиммунных заболеваний с преобладанием Th1-ответа [76]. Таким образом, на сегодняшний день не вполне ясно, какой тип иммунного ответа доминирует при IgG4-ассоциированной патологии: Th1, типичный для аутоиммунных заболеваний, или Th2, характерный для аллергических реакций. Вполне возможно, что эти два типа иммунного реагирования представляют собой сменяющие друг друга фазы, отражая стадию IgG4-АБ.

### 1.5.1. Роль IgG4

Значительное повышение сывороточного уровня IgG4, наряду с инфильтрацией соответствующими плазматическими клетками, служит патогномоничным маркером IgG4-ассоциированной патологии.

IgG4 представляет собой самый малочисленный субкласс иммуноглобулинов G, в норме составляющий 3–6% общего пула IgG в сыворотке крови человека. IgG4 имеет интересные биологические особенности. IgG1 и IgG3, в отличие от IgG4 и IgG2, имеют выраженную способность связываться классическим путем с Fc-рецепторами мембран лейкоцитов. IgG4, наиболее «необычный» из субклассов IgG, рассматривается как вариант невоспалительных протективных антител. Т-хелперы посредством экспрессии цитокинов типа IFN- $\gamma$  способны стимулировать секрецию IgG1 и IgG2, принимая во внимание, что IL-4, IL-5, и IL-13 регулируют секрецию IgG4 и IgE [9].

По своим биологическим свойствам IgG4 является в своем роде уникальным иммуноглобулином, поскольку он не способен к преципитации с очищенными антигенами. Кроме того, антитела IgG4 слабо контактируют с Fc-рецепторами по сравнению с IgG1 и практически не активируют компоненты комплемента. Антитела типа IgG4 могут защищать от биологических эффектов комплемент связанных субклассов иммуноглобулинов и блокировать IgE-обусловленные эффекты паразитарных антигенов *in vitro* [9].

Повышенные титры IgG4 выявлены как при аллергических, таких как бронхиальная астма или атопический дерматит, так и при аутоиммунных заболеваниях, например, пузырчатке, миастении или системной красной волчанке [14].

Не вполне понятно, имеют ли какое-либо значение IgG4 в патогенезе IgG4-АБ. Однако установлено, что IgG4 способны как запускать классический путь активации комплемента, так и играть противовоспалительную роль посредством уменьшения пула антигенов, доступных для контакта с более патогенными классами антител. Тем не менее IgG4 документированы и в качестве патогенных аутоантител при пузырчатке, индуцирующих дермо-эпидермальную сепарацию [62,120]. При ревматоидном артрите рассматриваемый субкласс описан в качестве доминирующего в общем пуле антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Сывороточные IgG4 у пациентов с IgG4-АБ реагируют с неизменными антигенами ткани, например ПЖ и желчных протоков, что подтверждает их вероятную роль в качестве аутоантител. Вместе с тем остается неизвестным, являются ли IgG4 причинным фактором или патогенетическим последствием прогрессирования IgG4-АБ.

### Литература к главе I

1. Губина А.В., Винокурова Л.В., Ефремов Л.И., Яшина Н.И. Аутоиммунный панкреатит, ассоциированный с синдромом Шегрена. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2009; 7: 98-101.
2. Егоров В.И., Павлов К.А., Дубова Е.А. и соавт. Аутоиммунный панкреатит. Хирургическая или терапевтическая проблема? Журн. им. Н.И. Пирогова. 2008; 1: 62-65.
3. Кучерявый Ю.А. Внепанкреатические изменения при аутоиммунном панкреатите. Consilium medicum. 2007; Приложение №1 «Гастроэнтерология»: 7-13.

4. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2010; 6: 3-10.
5. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Серия клинических наблюдений больных аутоиммунным панкреатитом. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2010; 5 (Прил.36): 64.
6. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Казюлин А.Н., Свиридова А.В. Аутоиммунный панкреатит: современные представления. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2010; 8: 77-82.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Аутоиммунный панкреатит. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004; 6 (14): 47-55.
8. Маев И.В., Бугаев А.О., Котенко Е.С., Кучерявый Ю.А. Трудный диагноз: аутоиммунный панкреатит. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2007; 3: 19-30.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит. Учебное пособие для врачей. М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011: 80 с.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. Тер. архив. 2012; 2: 56-61.
11. Охлобыстин А.В. Аутоиммунный панкреатит: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении. Доказательная гастроэнтерология. 2013; 1: 22-27.
12. Циммерман Я.С. Аутоиммунный панкреатит — особая форма хронического панкреатита. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2013; 3: 9-15.
13. Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Егоров В.И. Аутоиммунный панкреатит. Архив патологии. 2008; 5(70): 46-51.

14. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurmann J., Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39(6): 469–477.
15. Agaimy A., Weyand M., Strecker T. Inflammatory thoracic aortic aneurysm (lymphoplasmacytic thoracic aortitis): a 13-year-experience at a German Heart Center with emphasis on possible role of IgG4. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 6(9): 1713–1722.
16. 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(5): 703–709.
17. Asai S., Okami K., Nakamura N. et al. Localized or diffuse lesions of the submandibular glands in immunoglobulin g4-related disease in association with differential organ involvement. *J. Ultrasound Med.* 2013; 32(5): 731–736.
18. Barreda F., Contardo C., León A. et al. Primary sclerosing cholangitis associated with Sjögren's syndrome, retroperitoneal fibrosis and chronic pancreatitis. Report of a case. *Rev. Gastroenterol. Peru.* 1989; 9(2): 106–114.
19. Bartolomew L.G., Cain J.C., Aldrete J.S. Immunologic implications in chronic pancreatitis. *Prensa. Med. Argent.* 1966; 53(1): 130–138.
20. Bittencourt A.G., Pereira L.V., Cabral F. Jr. et al. IgG4-related sclerosing disease of the temporal bone. *Otol. Neurotol.* 2013; 34(3): e20–e21.
21. Børkje B., Odegaard S., Vetvik K., Schrumpf E. Chronic pancreatitis associated with ulcerative colitis and sclerosing cholangitis. A case report. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1984; 104(8): 585–587.
22. Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J. et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 1010–1016.
23. Chari S.T., Takahashi N., Levy M.J. et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7(10): 1097–1103.
24. Chari S.T., Takahashi N., Levy M.J. et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 1097–1103.
25. Chari S.T., Kloeppel G., Zhang L. et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*. 2010; 39: 549–554.
26. Cheuk W., Chan A.C., Lam W.L. et al. IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(7): 1058–1064.
27. Choi J.W., Kim S.Y., Moon K.C. et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease involving the urethra: case report. *Korean J. Radiol.* 2012; 13(6): 803–807.
28. Comings D.E., Skubi K.B., Van Eyes J., Motulsky A.G. Familial multifocal fibrosclerosis. *Ann. Intern. Med.* 1967; 66: 884–892.
29. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* 2012; 25(9): 1181–1192.
30. 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.
31. Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682–707.

32. Frulloni L., Scattolini C., Falconi M. et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104(9): 2288–2294.
33. Ghazale A., Chari S.T., Zhang L. et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008; 134: 706–715.
34. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(10): 732–738.
35. Hamano H., Kawa S., Ochi Y. et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet*. 2002; 359: 1403–1404.
36. Hayakawa T., Naruse S., Kitagawa M., Kondo T. Clinical aspects of autoimmune pancreatitis in Sjogren's syndrome. *JOP* 2001; 2(3): 88–92.
37. Hirano K., Tada M., Isayama H. et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut*. 2007; 56: 1719–1724.
38. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J. Gastroenterol.* 2003; 38(10): 982–984.
39. Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S. et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J. Gastroenterol.* 2010; 45: 471–477.
40. Kawa S., Okazaki K., Kamisawa T. et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extra-pancreatic lesions, differential diagnosis. *J. Gastroenterol.* 2010; 45: 355–369.
41. Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K. et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum. Pathol.* 1991; 22: 387–395.
42. Kawakami H., Zen Y., Kuwatani M. et al. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: histological assessment of biopsies from Vateampulla and the bile duct. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 648–655.
43. Kawano M., Saeki T., Nakashima H. et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; 15(5): 615–626.
44. Kim K., Kim M., Kim J. et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12(16): 2487–2496.
45. Kim S., Kim T.G., Choi S.K. et al. Immunoglobulin g4-related systemic sclerosing disease: a case involving the ureter and kidney. *Korean J. Urol.* 2013; 54(3): 209–211.
46. Kishimoto M., Okimura Y., Kimura K. et al. Multifocal fibrosclerosis as a possible cause of panhypopituitarism with central diabetes insipidus. *Endocr. J.* 2000; 47(3): 335–342.
47. Klöppel G., Detlefsen S., Chari S.T. et al. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J. Gastroenterol.* 2010; 45: 787–793.
48. Ko Y., Woo J.Y., Kim J.W. et al. An immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the small bowel: CT and small bowel series findings. *Korean J. Radiol.* 2013; 14(5): 776–780.
49. Komatsu K., Hamano H., Ochi Y. et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 1052–1057.
50. Küttner H. Über entzündliche Tumoren der submaxillären Speicheldrüse. *Beitr Klin Chir.* 1896; 15: 815–834.

51. Kwon S., Kim M.-H., Choi E.K. The diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: it is time to make a consensus. *Pancreas*. 2007; 34: 279–286.
52. Lee Y.S., Lee S.H., Lee M.G. et al. Immunoglobulin g4-related disease mimicking unresectable gallbladder cancer. *Gut Liver*. 2013; 7(5): 616–620.
53. Li Y., Nishihara E., Hirokawa M. et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010; 95: 1309–1317.
54. Lin C.K., Lai D.M. IgG4-related intracranial hypertrophic pachymeningitis with skull hyperostosis: a case report. *BMC Surg*. 2013; 13: 37.
55. Lindau R.H., Su Y.B., Kobayashi R., Smith R.B. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the paranasal sinus. *Head Neck*. 2013; 35(10): E321–E324.
56. Lönnerholm G., Selking Ö., Wistrand P.J. Amount and distribution of carbonic anhydrases CA I and CA II in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1985; 88: 1151–1161.
57. Lopes J., Hochwald S.N., Lancia N. et al. Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus. *J. Gastrointest. Surg*. 2010; 14: 1031–1034.
58. Masaki Y., Dong L., Kurose N. et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann. Rheum. Dis*. 2009; 68: 1310–1315.
59. Masaki Y., Sugai S., Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J. Rheum*. 2010; 37: 1380–1385.
60. Matsui S., Taki H., Shinoda K. et al. Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod. Rheumatol*. 2012; 22(1): 31–39.
61. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society (2002). *J. Jpn. Pancreas Soc. (Suizou)*. 2002; 17: 585–587.
62. Mihai S., Chiriac M.T., Herrero-Gonzalez J.E. IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation. *J. Cell Mol. Med*. 2007; 11: 1117–1128.
63. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. Stuttgart: Beitr z Chir Festschr f Theodor Billroth; 1892. pp. 610–630.
64. Montefusco P.P., Geiss A.C., Bronzo R.L. et al. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjogren's syndrome: a syndrome complex. *Am. J. Surg*. 1984; 147(6): 822–826.
65. Nagy F., Döbrönte Z., Libor J. Primary sclerosing cholangitis and chronic pancreatitis in ulcerative colitis. *Orv. Hetil*. 1985; 126(12): 717–720.
66. Naitoh I., Nakazawa T., Ohara H. et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J. Gastroenterol*. 2009; 44: 1147–1155.
67. Nakazawa T., Ohara H., Yamada T. et al. Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*. 2001; 48: 625–630.
68. 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.
69. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K. et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19(43): 7661–7670.

70. Nishimori I., Suda K., Oi I., Ogawa M. Autoimmune pancreatitis. *Nihon Shokak-ibyo Gakkai Zasshi*. 2000; 97(11): 1355–1363.
71. Nishimori I., Kohsaki T., Onishi S. et al. IgG4-related autoimmune prostatitis: two cases with or without autoimmune pancreatitis. *Intern. Med*. 2007; 46(24): 1983–1989.
72. Nishino T., Toki F., Oyama H. et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2005; 30: 76–82.
73. Notohara K., Burgart L.J., Yadav D. et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 2003; 27: 1119–1127.
74. Ohara H., Okazaki K., Tsubouchi H. et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci*. 2012; 19(5): 536–542.
75. Okamoto T., Kamisawa A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J. Gastroenterol*. 2006; 41: 613–625.
76. 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: 573–581.
77. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP*. 2005; 6(1 Suppl): 89–96.
78. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J. Gastroenterol*. 2006; 41: 626–631.
79. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38: 849–866.
80. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol*. 2010; 45: 249–265.
81. Okazaki K., Uchida K., Koyabu M. et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J. Gastroenterol*. 2011; 46(3): 277–288.
82. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takao M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J. Gastroenterol*. 2013; 48(3): 303–314.
83. Otsuki M., Chung J.B., Okazaki K. et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J. Gastroenterol*. 2008; 43: 403–408.
84. Otsuki M., Chung J.B., Okazaki K. et al. Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J. Gastroenterol*. 2008; 43(6): 403–408.
85. 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.
86. Pezzilli R., Corinaldesi R. IgG4 as a serological marker of autoimmune pancreatitis: the latest news. *JOP*. 2004; 5(6): 531–533.
87. Raparia K., Molina C.P., Quiroga-Garza G. et al. Inflammatory aortic aneurysm: possible manifestation of IgG4-related sclerosing disease. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2013; 6(3): 469–475.



88. Ravi K., Chari S.T., Vege S.S. et al. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15(9): 1326–1330.
89. Saegusa H., Momose M., Kawa S. et al. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 27: 20–25.
90. Sarles H., Sarles J.C., Muratore R., Guieu C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am. J. Dig. Dis.* 1961; 6: 688–698.
91. Sarles H., Sarles J.C., Camatte R. et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut.* 1965; 6(6): 545–559.
92. Sarles H. Classification and definition of pancreatitis. *Marseilles-Rome 1988. Gastroenterol. Clin. Biol.* 1989; 13(11): 857–859.
93. Sato Y., Takeuchi M., Takata K. et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod. Pathol.* 2013; 26(4): 523–532.
94. Schmitz D., Klöppel G., Esinger W. IgG4-related systemic disease with autoimmune pancreatitis and lung involvement primarily presenting as pancreatic cancer with pulmonary metastases. *Z. Gastroenterol.* 2013; 51(3): 290–295.
95. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J. Gastroenterol.* 2007; 42(2): 101–119.
96. Schneider A., Löhr J.M. Autoimmune pancreatitis. *Internist (Berl.)* 2009; 50: 318–330.
97. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. Comparison of the Mannheim diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis with other diagnostic criteria systems. *Pancreatol.* 2010; 10: 277.
98. Sekiguchi H., Horie R., Aksamit T.R. et al. Immunoglobulin G4-related disease mimicking asthma. *Can. Respir. J.* 2013; 20(2): 87–89.
99. Semba D., Morioka Y. A case of primary sclerosing cholangitis associated with chronic pancreatitis and Sjogren syndrome. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1987; 84(12): 2745–2749.
100. Shimatsu A., Oki Y., Fujisawa I., Sano T. Pituitary and stalk lesions (Infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr. J.* 2009; 56(9): 1033–1041.
101. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011; 40(3): 352–358.
102. Shimosegawa T. The working Group Members of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease by the Ministry of Labor, Health and Welfare of Japan. The Amendment of the Clinical Diagnostic Criteria in Japan (JPS2011) in Response to the Proposal of the International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas.* 2012; 41(8): 1341–1342.
103. Shin S.W., Kim Y., Jeong W.K. et al. Isolated IgG4-related cholecystitis mimicking gallbladder cancer: a case report. *Clin. Imaging.* 2013; 37(5): 969–971.
104. Song C., Koh M.J., Yoon Y.N. et al. IgG4-related sclerosing disease involving the superior vena cava and the atrial septum of the heart. *Yonsei Med. J.* 2013; 54(5): 1285–1288.
105. Stone J.H., Khosroshahi A., Hilgenberg A. et al. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(10): 3139–3145.

106. Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V. et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthr. Rheum.* 2012; 64(10): 3061–3067.
107. Strehl J.D., Hartmann A., Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J. Clin. Pathol.* 2011; 64(3): 237–243.
108. Suzuki M., Nakamaru Y., Akazawa S. et al. Nasal manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Laryngoscope.* 2013; 123(4): 829–834.
109. Takeda S., Haratake J., Kasai T. et al. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 474–476.
110. Thal A.P., Murray M.J., Egner W. Isoantibody formation in chronic pancreatic disease *Lancet* 1959; 1(7083): 1128–9.
111. The Japan Pancreas Society, the Ministry of Health and Welfare Investigation Research Team for Intractable Pancreatic Disease. Clinical Diagnostic for Autoimmune Pancreatitis 2011 (Proposal). *J. Jpn. Pancreas (Suizo).* 2012; 27: 17–25.
112. Uchiyama-Tanaka Y., Mori Y., Kimura T. et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: e18–e25.
113. Uehara T., Hamano H., Kawa S. et al. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34(9): 1241–1249.
114. Ueno K., Watanabe T., Kawata Y. et al. IgG4-related autoimmune pancreatitis involving the colonic mucosa. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20(11): 1118–1121.
115. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22(1): 1–14.
116. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22(1): 21–30.
117. Umemura T., Zen Y., Hamano H. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology.* 2007; 46(2): 463–471.
118. Umemura T., Zen Y., Hamano H. et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J. Gastroenterol.* 2011; 46(Suppl 1): 48–55.
119. Utsuki S., Kijima C., Fujii K. et al. Investigation of IgG4-positive cell infiltration in biopsy specimens from cases of hypertrophic pachymeningitis. *Clin. Neuropathol.* 2013; 32(2): 84–90.
120. van der Neut K.M., Schuurman J., Lossen M. et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007; 317: 1554–1557.
121. Versapuech J.M., Labayle D., Grange D. et al. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Ann. Med. Interne (Paris).* 1986; 137(2): 147–151.
122. Waldram R., Kopelman H., Tsantoulas D., Williams R. Chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and sicca complex in two siblings. *Lancet.* 1975; 1(7906): 550–552.
123. Yamamoto M., Takahashi H., Ohara M. et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod. Rheumatol.* 2006; 16: 335–340.
124. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al. Chronic pancreatitis caused by an autoim-

mune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40: 1561–1568.

125. Yoshimura Y., Takeda S., Ieki Y. et al. IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. *Intern. Med.* 2006; 45: 897–901.

126. Zamboni G., Luttges J., Capelli P. et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch.* 2004; 445: 552–563.

127. 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.

128. Zen Y., Inoue D., Kitao A. et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinico-pathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(12): 1886–1893.

129. Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 114–118.

## **IgG4-ассоциированный панкреатит**

2.1. Введение и определение

Аутоиммунный панкреатит (АИП) – малочисленная группа редких воспалительных заболеваний ПЖ с неизвестной этиологией и частично изученным патогенезом с доминированием аутоиммунных механизмов и возможностью ответа на терапию КС, что позволяет объединять все эти заболевания под общим названием.

До настоящего момента существовало множество терминов, применяемых при описании АИП, о чем мы упоминали в 1-й главе:

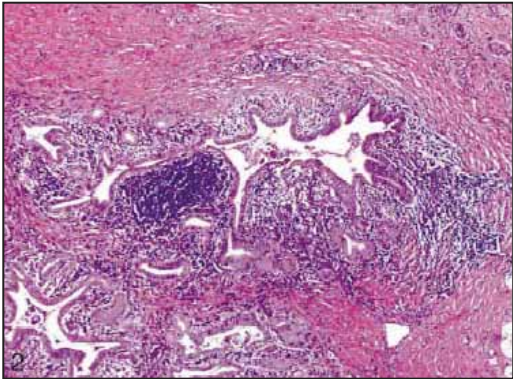
«первичный ХП», «неалкогольный деструктивный ХП», «лимфоплазмочитарный склерозирующий ХП», «гранулематозный ХП» и «склерозирующий панкреатохолангит» [5]. Все вышеуказанные термины применялись при специфических формах ХП, которые в большинстве своем имели аналогичные гистологические характеристики и аутоиммунный механизм патогенеза. Начиная с этиологической классификации ХП TIGAR-O с выделением изолированного АИП и синдрома вторичного аутоиммунного ХП, до разделения АИП на I и II типы

Таблица 2.1. Отличия гистопатологических типов АИП

|  | I тип   | II тип   |
|--|---|--|
| Возраст/пол                              | Старше 50 лет, преимущественно мужчины  | Молодые, чаще болеют женщины   |
| Встречаемость                            | Равномерное распределение во всем мире, большинство случаев сообщено из Японии и Кореи  | Преимущественно в Европе и США   |
| Уровни IgG и IgG4 в плазме крови         | Повышенные  | Чаще нормальные  |
| Аутоантитела в плазме крови              | Выявляются  | Не выявляются  |
| Протоковый эпителий                      | Сохранен  | Гранулоцитарная деструкция   |
| Наличие экстрапанкреатических проявлений | IgG4-ассоциированные поражения<br>Редко язвенный колит<br>Чаще склерозирующий холангит – 60% (IgG4-CX)<br>Сиалоаденит – 13%<br>Ретроперитонеальный фиброз – 9%<br>Интерстициальный нефрит – 9%<br>Лимфоаденопатия - 9%<br>Тиреоидит – 7%<br>Интерстициальная пневмония – 7%<br>Псевдоопухоли – 2% | Чаще язвенный колит (IgG4-негативный), возможно сочетание с синдромом Эванса и тиреоидитом Хашимото  |
| Гистологические признаки                 | Инфильтрация паренхимы ПЖ лимфоцитами и IgG4- позитивными плазмочитами, муароформный фиброз, облитерирующий флебит  | Перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, но он менее выражен, чем при I типе; типична инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами |
| Ответ на терапию КС                      | Хороший   | Не во всех случаях   |

прошло меньше 5 лет. В тот период времени бытовало мнение, что АИП – это системное заболевание, поражающее не только ПЖ, но и другие органы – билиарный тракт, кишечник, слюнные железы, легкие, почки, лимфатические узлы, а также забрюшинное пространство, по-видимому, имеющие общие антигены, к которым вырабатываются соответствующие аутоантитела [1]. Действительно, изолированное поражение ПЖ встречалось не так часто (большинство случаев впоследствии было отнесено ко II типу АИП), в то время как т.н. «внепанкреатические» проявления, одно или несколько, встречались при АИП чрезвычайно часто (I тип АИП). При проведении иммуногисто-

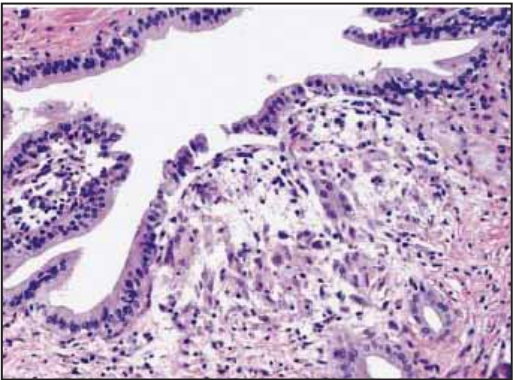
химических исследований выяснилось, что для большей части случаев АИП, особенно протекающих с множественным поражением органов-мишеней, характерна выраженная инфильтрация IgG4-позитивными воспалительными клетками, чего не наблюдается при «классических» ПБЦ, ПСХ, ВЗК, болезнях Шегрена и РПФ. Важнейшей отличительной чертой, подтверждающей факт IgG4-позитивных изменений ПЖ и других органов, помимо морфологических особенностей, является более яркий ответ на терапию КС, в то время как «классические» ПБЦ и ПСХ, РПФ и болезнь Крона значительно реже и в меньшей степени восприимчивы к подобному лечению [7].



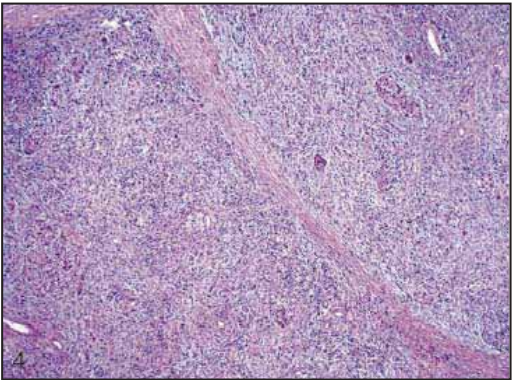
А



Б

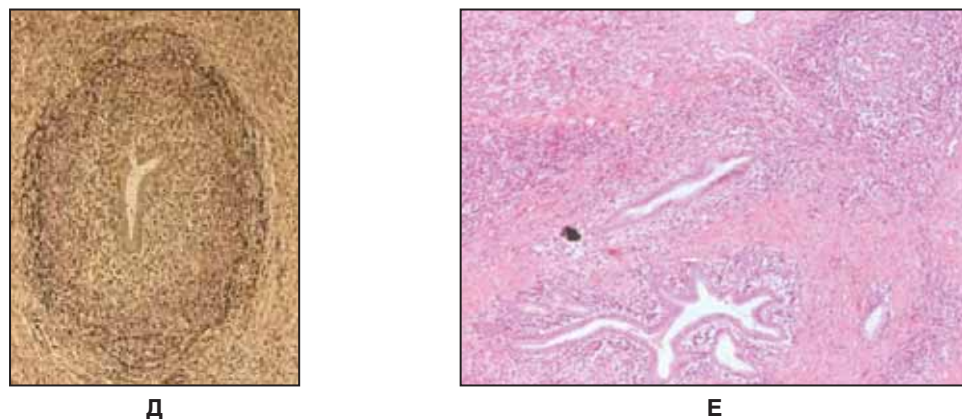


В



Г





**Рис. 2.1.** Аутоиммунный панкреатит. Демонстрируются результаты гистологического исследования ПЖ. На рисунках представлены типичные протоковые и паренхиматозные изменения при использовании стандартных методов окрашивания.

**А** — Воспалительный процесс вокруг междольковых протоков малого и крупного диаметров (окраска гематоксилином и эозином, ув. х 70) (из V. Deshpande и соавт., 2005 г. [11]).

**Б** — Панкреатический проток, окруженный мононуклеарным лимфоплазмочитарным инфильтратом (окраска гематоксилином и эозином, увеличение х 200) (из L. Aparisi и соавт., 2005 г. [9]).

**В** — Перидуктальные эпителиоидно-клеточные гранулемы (окраска гематоксилином и эозином, ув. х 250) (из V. Deshpande и соавт., 2005 г. [11]).

**Г** — Демонстрируется преимущественное поражение дольки (окраска гематоксилином и эозином, ув. х 70) (из V. Deshpande и соавт., 2005 г. [11]).

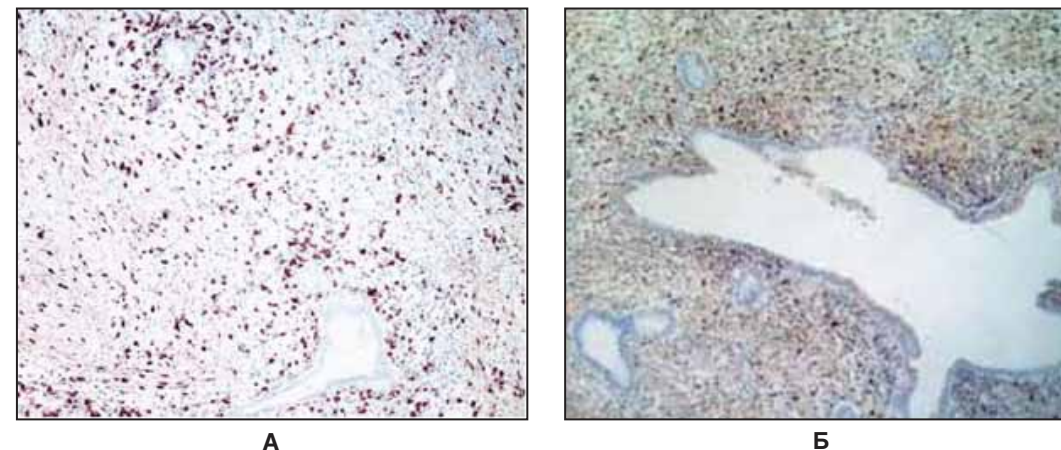
**Д** — Перидуктальный фиброз с лимфоплазмочитарной инфильтрацией. Разрыв эластических волокон в стенке панкреатического протока (окраска эластином по Ван Гизону, ув. х 24) (из T. Kamisawa и соавт., 2003 г. [19]).

**Е** — Дуктоцентрические лимфоплазмочитарные инфильтраты с зародышевыми центрами и интерстициальным фиброзом (окраска гематоксилином и эозином, ув. х 20) (из R. Pezzilli и соавт., 2004 г. [32]).

## 2.2. Эпидемиология

Точная распространенность АИП неизвестна. Частота регистрации в эпидемиологических исследованиях этого редкого заболевания колеблется в пределах 4,8–5,8% относительно прочих этиологических форм панкреатитов (в крупных специализированных клиниках), достигая распространенности 0,71–0,82 случаев на 100 000 населения. Информация относительно половых различий среди пациентов с АИП в современной литературе значительно варьируется, что,

по всей видимости, связано с изучением признака в малых выборках. По данным большинства исследований наиболее часто заболевание регистрируется у мужчин, соотношение мужчин и женщин колеблется в пределах 2:1 – 5:1. Средний возраст манифестации клинической картины АИП на 10–20 лет выше, чем таковой при прочих этиологических вариантах ХП [7, 8, 28, 29]. В недавнем крупном международном исследовании, включавшем 978 пациентов с АИП I типа, средний возраст больных со-



**Рис. 2.2.** Аутоиммунный панкреатит. Демонстрируются результаты иммуногистохимического исследования ПЖ. На рисунках представлены типичные протоковые и паренхиматозные изменения при использовании иммунных методов окрашивания.

**А** — Диффузная инфильтрация IgG4-позитивными клетками (ув. х 250) (из V. Deshpande и соавт., 2005 г. [11]).

**Б** — Панкреатический проток, окруженный выраженным лимфоплазмочитарным инфильтратом преимущественно из IgG4-позитивных плазматических клеток (ув. х 40) (из L. Aparisi и соавт., 2005 г. [9]).

ставлял 61,4 года на момент верификации диагноза [16]. В этом же исследовании было отмечено, что АИП II типа достоверно реже встречается в странах Азии, по сравнению с Европой и Северной Америкой — 3,7%, 12,9% и 13,7% соответственно;  $p < 0,001$  [16].

## 2.3. Классификация

Выделяют 2 гистопатологических типа:

I тип — лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит,

II тип — идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями — GEL (табл. 2.1).

По локализации поражения ПЖ выделяют диффузную и очаговую формы, последняя из которых наиболее часто встречается в головке ПЖ и имитирует рак этого орга-

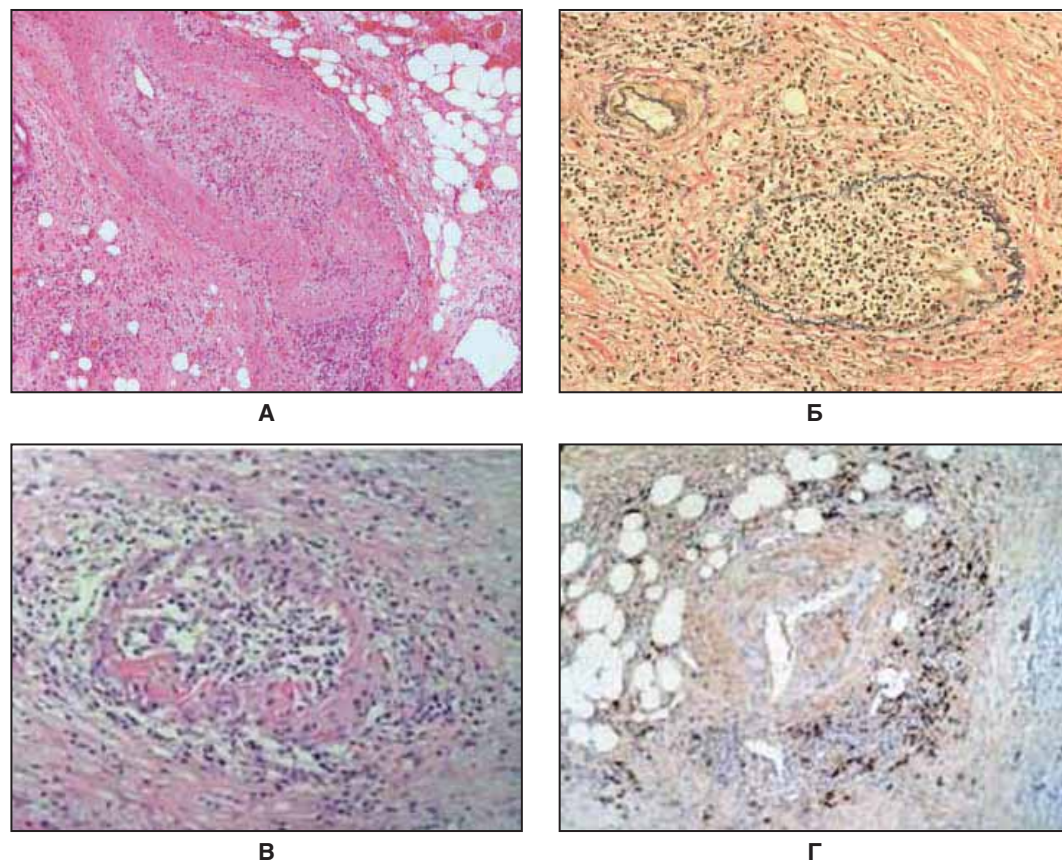
на, особенно при вовлечении в воспалительный процесс холедоха (IgG4-CX) с его сужением и развитием механической желтухи. В значительной степени затрудняет проведение дифференциальной диагностики АИП с раком часто повышенный уровень СА 19-9, облигатно повышающийся при синдроме холестаза любого генеза [2].

## 2.4. Патоморфология

В настоящее время АИП является единственной формой ХП, имеющей яркие морфологические отличия от прочих этиологических форм этого заболевания (рис. 2.1).

Итак, гистологическим признаком АИП является выраженная инфильтрация воспалительными клетками вокруг междольковых протоков среднего и крупного размера





**Рис. 2.3.** Аутоиммунный панкреатит. Результаты гистологического исследования ПЖ. Представлены типичные сосудистые и периваскулярные изменения.

**А** — Перифлебит в ткани ПЖ с распространением на перипанкреатические ткани (окраска гематоксилином и эозином, ув. х 20) (из R. Pezzilli и соавт., 2004 г. [32]).

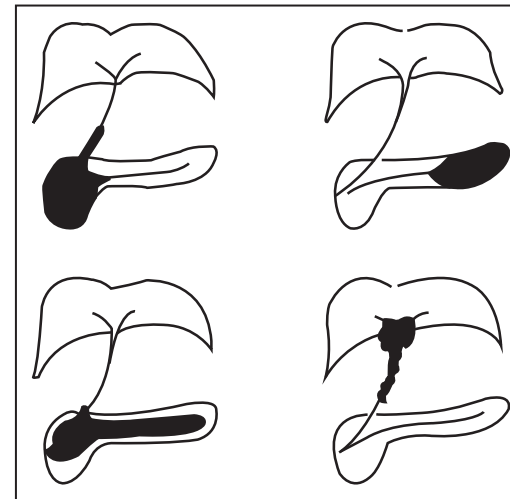
**Б** — Панкреатическая вена с полной облитерацией просвета преимущественно клеточными инфильтратами с развитием фиброза (окраска эластином по Ван Гизону, ув. х 50) (из T. Kamisawa и соавт., 2003 [19]).

**В** — Панкреатическая вена с плотным лимфоплазматическим инфильтратом и перивенулярным фиброзом (окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200) (из Aparisi L. и соавт., 2005 г. [9]).

**Г** — IgG4-позитивные плазматические клетки располагаются внутри плотного лимфоплазматического инфильтрата, окружающего артерию ПЖ (иммуногистохимическое окрашивание, ув. х 40) (из L. Aparisi и соавт., 2005 г. [9]).

(рис. 2.2 а,б). Протоки меньшего диаметра также могут быть вовлечены в процесс. Воспалительный инфильтрат состоит главным образом из лимфоцитов и плазматических клеток, макрофагов и иногда нейтрофилов и эозинофилов. В ряде случаев обнаруживаются перидуктальные эпителиоидно-клеточные гранулемы (рис. 2.1 в).

При иммуноцитохимическом типировании лимфоцитов выявлено, что большинство из них является CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитами; В-лимфоцитарная инфильтрация выражена в меньшей степени. Практически всегда в инфильтрате присутствуют IgG4-позитивные плазматические клетки (рис. 2.2). Инфильтрат полностью окружает протоки и может сужать их просвет, часто придавая последнему вид «звезды» (рис. 2.1 а, б). В более поздних стадиях стенка протока утолщается за счет перидуктального фиброза (рис. 2.1 д, е).



**Рис. 2.4.** Схема, демонстрирующая различные варианты вовлечения поджелудочной железы и билиарного тракта, наблюдаемые у пациентов с аутоиммунным панкреатитом (по Y. Zen и соавт., 2004 г. [16], в модификации G. Klöppel и соавт., 2005 г. [24])

Напротив, при АИП II типа морфологическая картина в ПЖ представлена гранулоцитарными повреждениями эпителия протоков (GEL). Этот островоспалительный компонент АИП характеризуется очаговой деструкцией эпителия протоков. При этом преимущественно нейтрофилы и иногда эозинофилы концентрируются группами под протоковым эпителием. Инфильтрация гранулоцитами может затрагивать мелкие междольковые протоки и ацинусы. Несмотря на то что эти изменения в протоках могут быть весьма выраженными, тотальная протоковая деструкция, оставляющая рубцовые изменения — явление довольно редкое.

Распространенность и выраженность острых и хронических гистологических изменений при АИП в значительной степени вариабельна не только в каждом конкретном случае, но в пределах одного органа. В некоторых случаях воспалительный процесс занимает сравнительно малую площадь ПЖ, по периферии обнаруживаются зоны с минимальными признаками воспаления или неизменная паренхима ПЖ без четкой границы с зоной поражения. Как правило, при незначительно или умеренно выраженном воспалительном процессе инфильтрация почти полностью захватывает близлежащие протоки. При более выраженном поражении в дополнение к протокам в воспалительный процесс вовлекается паренхима с ацинусами, что ведет к диффузному склерозу, очаги которого могут содержать разрозненные лимфоидные фолликулы малых размеров, богатые В-клетками. Ацинарные клетки замещаются воспалительным инфильтратом и фиброзной тканью, что постепенно ведет к утрате дольковой структуры ПЖ (рис. 2.1 г).

В дополнение к изменениям, происходящим в протоковой системе и паренхиме,

в процесс также вовлекаются и сосуды ПЖ. Васкулит, поражающий вены малого калибра — наиболее часто наблюдаемый признак при АИП I типа, тогда как облитерирующий артериит встречается реже. Воспалительный процесс, затрагивающий сосуды, может распространяться на близлежащие участки паренхимы ПЖ, окружающие ее ткани, в ряде случаев заканчиваться полной облитерацией вен клеточным инфильтратом с последующим формированием грубой соединительной ткани, в том числе периваскулярно (рис. 2.3).

Если воспалительный процесс распространяется на головку ПЖ (а это происходит в 80% случаев), то вовлекается также и дистальный отдел общего желчного протока, где развивается выраженное утолщение стенки вследствие диффузной лимфоплазмозитарной инфильтрации с прогрессирующими фиброзными изменениями (рис. 2.4) — сочетанный IgG4-СХ. В некоторых случаях холангит распространяется до зоны бифуркации в воротах печени и на стенку желчного пузыря (IgG4-ассоциированный холецистит). При этом воспалительный процесс, как правило, хорошо отграничен от окружающих тканей. Могут быть увеличены забрюшинные лимфатические узлы (ворот печени, перипанкреатические) и за счет развития в них аналогичных изменений — IgG4-ассоциированная лимфаденопатия. В меньшем числе случаев воспаление концентрируется в теле и хвосте ПЖ.

В отличие от других типов ХП, таких как алкогольный, наследственный и тропический панкреатиты, псевдокисты при АИП встречаются очень редко. Конкременты обычно отсутствуют, но если все-таки они обнаруживаются, то, как правило, при длительном течении заболевания [2, 5, 6].

Исходя из данных дополнительных методов обследования, АИП можно подразделить на диффузную форму, вовлекающую в патологический процесс всю ПЖ и очаговую форму, поражающую преимущественно головку ПЖ, значительно реже — хвост [7]. В недавнем исследовании, включавшем 73 пациента с IgG4-АИП, воспаление терминального отдела холедоха с развитием стриктуры обнаруживалось чрезвычайно часто — в 81% случаев, причем авторам удалось показать, что в развитии стриктуры участвует как самостоятельное IgG4-ассоциированное поражение холедоха, так и компрессия увеличенной за счет воспалительного отека головки ПЖ [40].

## 2.5. Этиопатогенез

Причины и механизмы развития АИП, как и IgG4-АБ, до настоящего времени точно не установлены. Ежегодно появляется все большее число публикаций, в которых рассматриваются различные патофизиологические звенья инициации и прогрессирования этого заболевания. Общие представления о патофизиологии поражения ПЖ, которое сейчас обозначают как АИП. В связи с тем, что часть этих работ проведена в эпоху до открытия IgG4-ассоциированного патогенеза, они имеют во многом историческое значение, но не утратили полностью своей информативности.

### 2.5.1. АИП и заболевания с аутоиммунными звеньями патогенеза

Как мы отмечали ранее, имеется несомненная взаимосвязь АИП и ряда аутоиммунных заболеваний. Если в случае с АИП I типа сегодня мы можем говорить о едином пато-



**Рисунок 2.5.** Экспериментальная модель аутоиммунного панкреатита. Демонстрируется взаимосвязь в эксперименте с другими аутоиммунными заболеваниями органов пищеварения (пояснения в тексте)

морфологическом процессе поражения ПЖ (необлигатном) и множества других органов и тканей, то для АИП II типа возможна ассоциация, не исключено, что случайная, с другими болезнями, демонстрирующими аутоиммунные механизмы патогенеза (табл. 2.1). Причины вовлечения ПЖ при ряде аутоиммунных заболеваний не всегда ясны; возможно, они определяются как самостоятельным аутоиммунным процессом в ПЖ, так и рядом других факторов. Так, у больных ВЗК в 20–30% случаев отмечается снижение экзокринной функции ПЖ. При болезни Крона в дуоденальных аспиратах больных наблюдается снижение активности липазы и амилазы. Наиболее низкие показатели ферментов выявляются у больных с субтотальным поражением кишечника. У больных с терминальным илеитом функция ПЖ в значительной степени снижена в тех случаях, когда тяжесть забо-

левания обусловлена большой площадью поражения кишечника. Степень выраженности клинико-лабораторных признаков ХП при болезни Крона, вероятно, определяет масштаб поражения ПЖ.

Точный патофизиологический механизм взаимосвязи ВЗК с развитием ХП неизвестен. Теоретически обсуждаемые звенья включают:

- недостаточную стимуляцию ПЖ вследствие сниженного выделения секретина и холецистокинина воспаленной слизистой оболочкой кишечника;
- билиарный сладж;
- взаимодействие аутоантител с экзокринной тканью ПЖ;
- нарушения питания.

В последнее время в литературе обсуждается новая концепция о возможных причинах развития АИП, в частности по-



явились публикации о роли инфекции *H.pylori* в генезе этого заболевания.

Предполагается, что *H.pylori* может инициировать развитие АИП у генетически предрасположенных индивидуумов, однако доказательств этого до сих пор получено недостаточно [18, 25].

2.5.2. Экспериментальная модель АИП

В 1996 году V.Puig-Divi и соавт. показали, что введение тринитробензолсульфонной кислоты (ТНБСК) в протоковую систему ПЖ крыс вызвало морфологические изменения, типичные для панкреатита, подобные тем, которые наблюдаются при ХП у человека [33]. Это химическое вещество действовало как гаптен, изменяя мембраны и антигенный профиль протокового эпителия. Новые сформированные антигены стимулировали иммунный Т-клеточный ответ — с мононуклеарной и полиморфно-клеточной инфильтрацией в ПЖ в течение

первых трех недель с последующим развитием фиброза и прогрессирующей атрофии ацинусов в течение 6 недель. Интересно, что введение ТНБСК в желчевыводящие пути крыс стимулировало развитие хронического холангита мелких протоков, как это имеет место при ПСХ, а введение ТНБСК в толстую кишку крыс потенцировало развитие изменений, аналогичных язвенному колиту (рис. 2.5).

Модель ТНБСК-индуцированного экспериментального ХП, является, по сути, первой моделью, приводящей к развитию ХП без частичного внутрипротокового блока. Во-первых, иммуноопосредованный механизм может быть этиопатогенетическим вариантом развития ХП. Во-вторых, возможность инициирования поражений билиарного тракта и толстой кишки одним и тем же веществом указывает на вероятные взаимоотношения между иммуннообусловленными заболеваниями этих органов [6].



Рисунок 2.6. Патогенез аутоиммунного панкреатита (пояснения в тексте)

Недавно опубликованы результаты исследований, в которых была описана новая экспериментальная модель АИП у мышей, иммунизированных антигенами непатогенной *E.coli*, с развитием фиброза ПЖ, повышения в периферической крови экспериментальных животных ЛФ, карбоангидразы II типа и антинуклеарных антител, поражением слюнных желез [17, 42]. К сожалению, в этом исследовании не был оценен уровень IgG4 до и после иммунизации, что не позволяет рассматривать данную экспериментальную модель в качестве базовой для изучения патофизиологии IgG4-АБ и АИП.

2.5.3. Основные патофизиологические механизмы

Как указывалось ранее, причины и механизмы развития АИП до настоящего времени точно не установлены. Ясно, что генетическая предрасположенность, определяющая развитие наследственного панкреатита, не имеет ничего общего с развитием АИП [3].

По всей видимости, первый шаг в развитии заболевания — антигенное повреждение панкреатических протоков или ацинарных клеток. В дальнейшем CD4+ Т-лимфоциты могут распознавать комплекс HLA II класса и аутоиммунных пептидов, гомологичных карбоангидразе II типа или лактоферрину, индуцируя процесс апоптоза несущих их клеток. Вероятно, в механизме также принимают участие и CD8+ Т-лимфоциты, выполняющие функцию цитотоксических клеток [1, 6].

Как известно, нарушение механизмов апоптоза играет ведущую роль в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний. Срыв регуляторных механизмов процесса апоптоза составляет основу развития послед-

них в связи с сохранением аутореактивных лимфоцитов в организме. Повышенное накопление активированных Т-клеток способствует персистенции аутоиммунных реакций, одним из проявлений которого и считают АИП [1].

У некоторых пациентов с АИП выявляется сахарный диабет I типа, в основе патогенеза которого, как известно, лежит аутоиммунный механизм. У этих больных выявляются аутоантитела к глутамин декарбоксилазе, инсулину, тирозинфосфатазе. Клеточно-опосредованный иммунный ответ может участвовать в патофизиологии сахарного диабета, индуцированного Th1-опосредованным апоптозом инсулинпродуцирующих β-клеток.

Исходя из вышеизложенного, можно построить следующую патогенетическую последовательность событий при АИП (рис. 2.6).

Дефекты реализации механизмов апоптоза играют огромную роль в патогенезе таких аутоиммунных заболеваний как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ВЗК и, как предполагается, АИП. Нарушение регуляции процесса апоптоза может лежать в основе патогенеза аутоиммунных заболеваний путем сохранения аутореактивных лимфоцитов в организме. Чрезмерное накопление активированных Т-лимфоцитов ведет к их вовлечению в патологический процесс и способствует персистенции аутоиммунных реакций, включая и АИП.

Представленный выше клеточно-опосредованный механизм развития и прогрессирования АИП подтверждается следующими данными, наблюдаемыми у пациентов с этим заболеванием [7]:

1. Выраженная воспалительная клеточная инфильтрация преимущественно

локализуется вокруг панкреатических протоков среднего размера и междольковых протоков крупного размера, однако в процесс также вовлекаются и другие структуры ПЖ (ацинусы, сосуды и нервы). Воспалительный инфильтрат состоит в основном из лимфоцитов и плазматических клеток, но содержит также определенное количество макрофагов и иногда нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. При иммуноцитохимическом типировании лимфоцитов обнаружено, что большинство из них являются CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, с относительно меньшим количеством В-лимфоцитов.

2. Повышенная экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости II типа (HLA-DR) наблюдается на эпителиальных клетках панкреатических протоков, на которых в норме она отсутствует, а также на CD4+ Т-лимфоцитах.

3. Инфильтрация распространяется главным образом на субэпителиальное пространство, тогда как сам эпителий редко инфильтрируется лимфоцитами. Это может способствовать сужению просве-

та протоков, благодаря чему последний приобретает звездчатую структуру. Воспаление перидуктального пространства и стенок протоков приводит к сужению просвета, обструкции и иногда деструкции протоков. Распространение воспалительного процесса до ацинусов ведет к их постепенному замещению соединительной тканью, способствуя некрозу и/или апоптозу. В итоге дольковая структура ПЖ полностью утрачивается.

4. Т-лимфоциты участвуют в индукции апоптоза ацинарных клеток. В особенности CD4+ Т-лимфоциты, которые осуществляют прямой цитотоксический эффект через экспрессию FasL (Fas-лиганд).

2.6. Диагностика

2.6.1. Клиническая картина

Главная особенность симптоматики АИП – умеренная выраженность или полное отсутствие абдоминальной боли и других признаков, типичных для ХП, по крайней мере на ранних стадиях развития [2, 31]. Длительно персистирующий воспалительный процесс, не контролируемый КС,

Таблица 2.2. Клинические особенности АИП в разных регионах мира (по К. Okaзaki и соавт., 2010 г., [30] с изм., доп.)

|                                 | Япония | США | Германия | Италия | Великобритания |
|---------------------------------|--------|-----|----------|--------|----------------|
| N                               | 127    | 28  | 36       | 87     | 28             |
| Желтуха, %                      | 61     | 79  | 14       | 44     | 64             |
| Боль, %                         | 13     | 50  | 33       | 20     | 18             |
| Признаки острого панкреатита, % | 2      | 25  | 64       | 32     | 0              |
| Внепанкреатические изменения, % | 63     | 75  | 44       | 15     | 82             |
| Ассоциация с ВЗК, %             | 3      | 11  | 8        | 30     | 14             |

либо при крайне редко встречающихся резистентных к КС формам, закономерно завершается формированием фиброза ПЖ и утратой функционирующей паренхимы. В этом случае справедливо ожидать клинических проявлений экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности. В целом в клинической картине заболевания АИП можно выделить следующие симптомы и синдромы [7]:

1. Абдоминальная боль характеризуется малой интенсивностью; более чем в половине случаев она вообще отсутствует, частота ее регистрации не превышает 27–50%; в 20% случаев боль исходно локализуется в спине.

2. Симптомы механической желтухи: иктеричность кожи, зуд, обесцвеченный кал и др. – у 30–79% пациентов из-за сочетанного с АИП IgG4-CX с развитием стеноза интрапанкреатической части общего желчного протока и/или дистальнее расположенных стриктур желчевыводящих путей, чаще холедоха или общего печеночного протока, зоны бифуркации.

3. Симптомы неспецифической диспепсии (10%).

4. Нарушение экзо- и эндокринной функции ПЖ. Типично быстрое прогрессирование панкреатической недостаточности вследствие выраженной воспалительной инфильтрации панкреатических островков и ацинусов. Особенность функциональных нарушений – относительно более благоприятное течение диабета (по сравнению с другими этиологическими формами ХП) с возможным частичным обратным развитием, а в ряде случаев и полной редукцией функциональных нарушений на фоне патогенетической терапии КС.

5. Похудание как следствие анорексии и/или плохо контролируемого сахарного диабета, и/или клинически значимой мальабсорбции в результате экзокринной панкреатической недостаточности.

6. Астенический синдром (общая слабость, повышенная утомляемость).

7. Симптомы поражения других органов (слюнных желез, почек, легких, печени и др.).

Учитывая относительно редкую встречаемость АИП, самые крупные работы насчитывают десятки, реже сотни наблюдений. При этом имеется определенная вариабельность клинических данных в разных регионах мира, что представлено в таблице 2.2.

Поскольку клинически картина поражения ПЖ при АИП малоспецифична, а при экстрапанкреатических повреждениях весьма разнообразна, симптомы заболевания даже с учетом возрастных, гендерных и, вероятно, этнических особенностей не позволяют с высокой степенью вероятности распознать это заболевание. Данные факты в целом объясняют их отсутствие в идентифицирующих критериях, применение которых позволяет достоверно диагностировать АИП (раздел 1.4) [31].

2.6.2. Данные лабораторных методов исследования

У пациентов с АИП I типа в анализах крови обнаруживаются следующие изменения, имеющие определенное диагностическое значение:

- гипергаммаглобулинемия (увеличение IgG и особенно IgG4>135мг/дл);
- наличие различных типов аутоантител (имеют только вспомогательное значение):

- АНА,
- антитела к цитоплазме нейтрофилов (р-ANCA),
- антитела к карбоангидразе I, II и IV типов,
- ревматоидный фактор,
- АЛФ,
- антигладкомышечные антитела,
- антимитохондриальные антитела;
- повышенный уровень панкреатических энзимов в сыворотке;
- гипербилирубинемия, синдром холестаза (30–60% случаев);
- повышение уровня СА 19-9;
- снижение активности фракций комплемента.

#### 2.6.2.1. Гипергаммаглобулинемия

В первых работах, посвященных диагностике АИП, было отмечено, что повышение плазменных уровней IgG встречается при этом заболевании довольно часто. Однако признавалось, что этот тест вряд ли являлся специфичным. Поэтому в последующие годы наибольшее внимание уделялось определению плазменных концентраций подкласса IgG4, повышенный уровень которого наблюдался у 68–90% пациентов с АИП в период, когда это заболевание еще не было дифференцировано на типы. Чувствительность и специфичность определения IgG4 уже в тот период времени были достаточно высоки и составляли 95% и 97% соответственно.

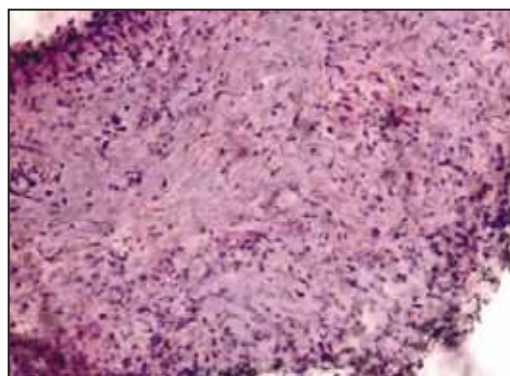
Н.Наманао и соавт. обнаружили, что средняя концентрация IgG4 у пациентов с АИП значительно выше, чем у здоровых людей. В то же время, уровень IgG4 в сыворотке крови у пациентов с раком ПЖ, ХП, ПБЦ, ПСХ и синдромом Шегрена сходен с таковым у здоровых лиц [15].

Рядом исследований было продемонстрировано, что на фоне применения КС плазменные уровни IgG4 значительно снижаются, порой вплоть до нормализации, коррелируя с редукцией клинико-инструментальных проявлений болезни.

Таким образом, определение уровня IgG4 в сыворотке крови является не только надежным методом диагностики АИП и дифференциального диагноза этой формы ХП с другими аутоиммунными заболеваниями, но и одним из маркеров, в динамике показывающим эффективность проводимой терапии [7].

#### 2.6.2.2. Аутоантитела

Существуют данные, что диагностическое значение может иметь определение сывороточных концентраций ревматоидного фактора, АЛФ, АНА, р-ANCA, антител к карбоангидразе I, II и IV типа, которые значительно повышаются у больных АИП. Достаточно показательны исследования К. Uchida и соавт., в которых АНА и АЛФ были обнаружены в полови-



**Рисунок 2.7.** Образцы тонкоигольной биопсии. Цитологическое исследование. Фрагмент паренхимы ПЖ с выраженной мононуклеарной инфильтрацией, содержащий клетки по типу миофибробластов (окр. гематоксилином и эозином, ув. х 500) (из V. Deshpande и соавт., 2005 г. [11])

не случаев, антитела к карбоангидразам II типа – в 30%, антигладкомышечные антитела – в 28,5%, ревматоидный фактор – в 12,5% случаев [39].

Для определения многих аутоантител необходимо специальное лабораторное оборудование, которое недоступно для многих клиник. Кроме того, даже если уровни этих антител будут определяться, чувствительность этих маркеров далека от 100%. Это означает, что хотя указанные антитела и считаются наиболее вероятными антигенами-мишенями при АИП, случаи, при которых повышение данных показателей отсутствует, также встречаются. Низкая специфичность обусловлена тем, что АЛФ и антитела к карбоангидразе II типа могут быть повышены и при целом ряде других заболеваний, наиболее часто у пациентов с раком ПЖ или «обычным» ХП.



**Рисунок 2.8.** Операционный материал. АИП, очаговая форма. Локальное увеличение головки ПЖ, обусловившее механическую желтуху. Клиническая картина имитировала опухоль головки ПЖ (из R. Pezzilli и соавт., 2004 г. [32])

АНА, р-ANCA, анти-SSA/SSB антитела (специфичные для синдрома Шегрена) у больных с изолированным АИП наблюдаются крайне редко, выявляясь чаще при АИП I типа (IgG4+).

#### 2.6.2.3. Онкомаркеры

Серьезную проблему представляет дифференциальный диагноз АИП (преимущественно очаговой формы) и рака ПЖ. Сообщается, что уровень СА 19-9 может быть повышен у 50% с АИП, что в определенной степени затрудняет диагностику. Данное повышение неспецифично, поскольку уровень СА 19-9 в сыворотке крови коррелирует с выраженностью холестатического синдрома, часто осложняющего течение АИП.

#### 2.6.3.4. Комплемент

Диагностическое значение также имеет уровень комплемента в сыворотке. У пациентов с АИП обычно наблюдается снижение фракций комплемента (гипокомплементемия). Также у них выявляется высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, который связан с активацией системы комплемента, преимущественно по классическому пути.



**Рисунок 2.9.** Трансабдоминальное УЗИ ПЖ при АИП. Диффузное увеличение размеров с некоторым уменьшением эхогенности органа (показано стрелками) (из D.V. Sahani и соавт., 2004 г. [35])



### 2.6.3.5. Биохимический анализ крови

К настоящему времени известно, что АИП сочетается с панкреатической гиперферментемией в 36–45% случаев, что вряд ли может служить специфическим диагностическим критерием. У пациентов с сочетанным IgG4-CX выявляются повышенные уровни билирубина и печеночных ферментов. В этих случаях обязательно должны быть исключены другие заболевания печени, в частности вирусный и аутоиммунный гепатит, ПБЦ. После проведения курса стероидной терапии многие лабораторные показатели возвращаются к нормальному уровню.

### 2.6.3. Гистологическое исследование

Золотым стандартом диагностики АИП является гистологическое исследование. В большинстве научных работ диагноз АИП был предположен при помощи ТАБ с последующим проведением цитологического исследования. Материал для гистологического исследования может быть получен практически только посредством оперативного доступа, что является чрезмерно инвазивной манипуляцией, ограничивая применение метода в широкой клинической практике.

Как уже было отмечено выше, для АИП характерна выраженная лимфоцитарная инфильтрация, преимущественно Т-лимфоцитарная, топографически сосредоточенная вокруг ГПП и протоков второго порядка, с локальной или распространенной их деструкцией. Воспалительная клеточная инфильтрация может распространяться на ацинусы, сосуды и нервы ПЖ. Цитологический материал, полученный посредством пункционной биопсии под контролем УЗИ или МСКТ, также характеризуется наличием боль-



А



Б

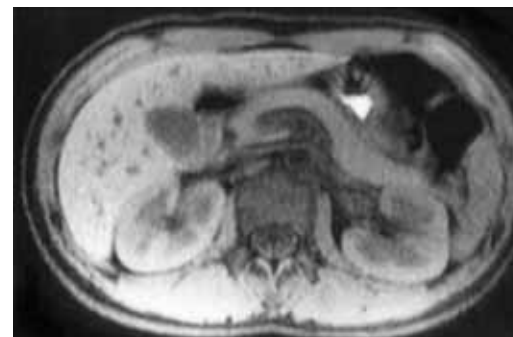
**Рисунок 2.10.** МСКТ органов брюшной полости у больного АИП

**А** — Диффузно увеличенная в размерах ПЖ без кальцификации. По периферии железы наблюдается узкий ободок низкой плотности (по K. Kim и соавт., 2006 г. [23]).

**Б** — Очаговая форма АИП. Диффузное гиподенное образование в проекции головки ПЖ, имитирующее опухоль (из D.V. Sahani и соавт., 2004 г. [35]).

шого количества лимфоцитов, плазматических клеток, в меньшей степени гранулоцитов, и скоплений эпителиальных клеток (рис. 2.7).

Для облегчения верификации диагноза АИП с поражением головки и признаками дистального IgG4-CX T. Kamisawa и соавт. предложили брать образцы биопсии из большого дуоденального сосочка (БДС) с применением методик иммунного окрашивания образцов. Авторами показано,



**Рисунок 2.11.** Магнитно-резонансная томограмма органов брюшной полости у больного АИП. Диффузно увеличенная ПЖ (по K. Fukumori и соавт., 2005 г. [14])



А

Б

**Рисунок 2.12.** ЭРХПГ при АИП (по K. Kim и соавт., 2006 г. [23])

**А** — Сегментарный стеноз ГПП (проксимальная треть, показан стрелками).

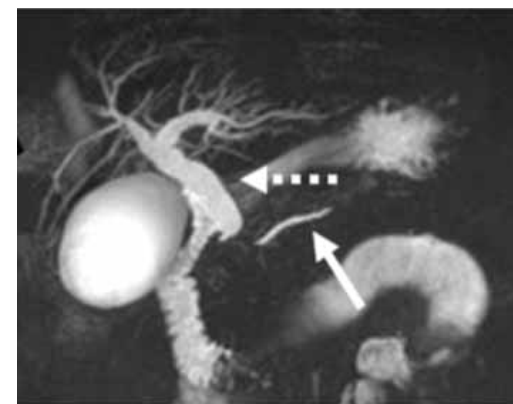
**Б** — Иррегулярный стеноз ГПП в проекции головки и тела ПЖ (показан стрелками).

что у пациентов с АИП при исследовании биоптатов БДС иммуногистохимически выявляется выраженная лимфоцитарная инфильтрация CD4+ или CD8+ Т-лимфоцитами и IgG4-позитивными плазматическими клетками [20].

Необходимо отметить, что наибольшие трудности в дифференциальном диагнозе возникают при очаговой форме АИП, имитирующей опухоль ПЖ (рис. 2.8). К сожалению, низкая информированность ряда практикующих врачей о существовании этого заболевания нередко приводит к неоправданному оперативному вмешательству в объеме панкреатодуоденальной резекции или панкреатэктомии.

### 2.6.4. Методики визуализации

При УЗИ, МСКТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных АИП визуализируется диффузно-увеличенная ПЖ (диффузная форма), реже очаговое



**Рисунок 2.13.** МРХПГ при АИП (по A. Yurci и соавт., 2013 г. [43]). Распространенная стриктура ГПП в области головки и хвоста ПЖ с умеренным проксимальным расширением протока в области тела и хвоста (белая стрелка). Выраженная внутрипеченочная гипертензия вследствие стриктуры терминального отдела холедоха (пунктирная белая стрелка)

образование, имитирующее опухоль (очаговая форма), иррегулярная дилатация ГПП. Конкременты и псевдокисты в ПЖ наблюдаются довольно редко.

УЗИ зачастую является первым методом, который применяется у пациента с обструктивной желтухой и болью в верхних отделах живота. При УЗИ видно гипоэхогенное диффузное увеличение ПЖ с характерным «сосискообразным» (sausage-like) видом (рис. 2.9) или очаговое увеличение одного из отделов ПЖ (как правило, головки), имитирующее неопластический процесс. Часто наблюдается расширение внепеченочных желчных протоков в результате сдавления внутрипанкреатического отдела холедоха увеличенной головкой ПЖ либо развития дистального аутоиммунного холангита (IgG4-CX). На цветных доплерограммах отмечается замедленная васкуляризация ПЖ. При трансабдоминальном УЗИ признаки сужения ГПП (очагового или диффузного) часто не определяются, в то время как этот признак служит одним из главных диагностических критериев АИП. При УЗИ иногда могут определяться стриктуры внутрипеченочных желчных протоков, нередко сопутствующие АИП.

ЭУС с использованием контрастных веществ позволяет визуализировать мелкие сосуды в области повреждений ПЖ и может играть основную роль в распознавании и дифференциальной диагностике опухолей ПЖ. Некоторыми авто-



А

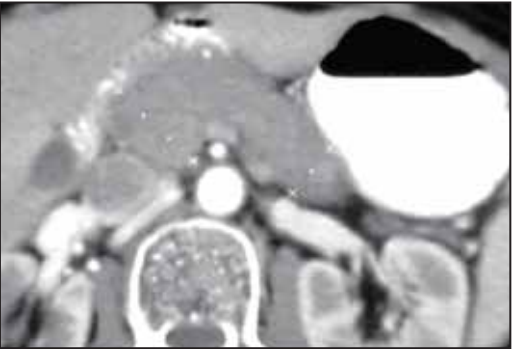


Б

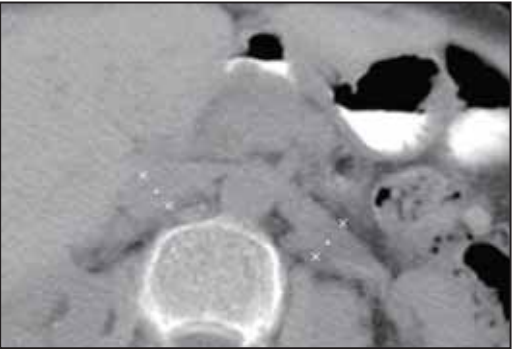
**Рисунок 2.14.** Ультразвуковое исследование поджелудочной железы при аутоиммунном панкреатите. Демонстрируется результат стероидной терапии (из L. Szakó и соавт., 2006 г. [10])

**А** – ПЖ до лечения – диффузное увеличение размеров железы с четкими контурами («сосискообразная ПЖ»).

**Б** – Через 4 недели терапии стероидами – отмечается значительное сокращение железы в размерах, граница с окружающими тканями менее выражена.



А

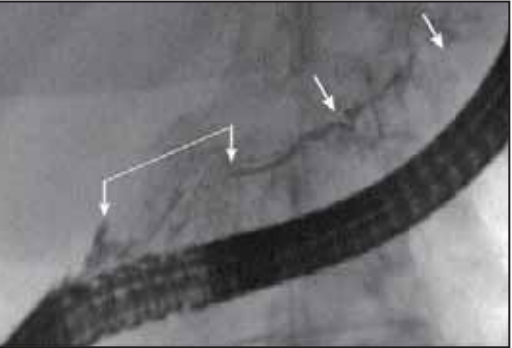


Б

**Рисунок 2.15.** Компьютерная томография поджелудочной железы при аутоиммунном панкреатите. Демонстрируются результаты стероидной терапии (из L. Szakó и соавт., 2006 г. [10])

**А** – До лечения – диффузное увеличение размеров железы с четкими контурами («сосискообразная ПЖ»).

**Б** – Через 4 недели терапии стероидами отмечается значительное сокращение железы в размерах, граница с окружающими тканями менее выражена.



А



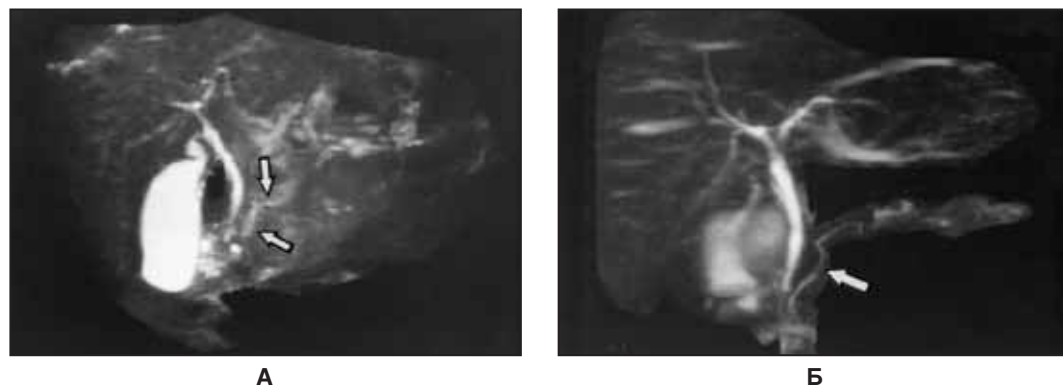
Б

**Рисунок 2.16.** ЭРХПГ при АИП. Демонстрируются результаты терапии КС (из L. Szakó и соавт., 2006 г. [10])

**А** – До лечения – многочисленные стриктуры (показаны стрелками) ГПП без постстенотического расширения (иррегулярное сужение).

**Б** – Через 4 недели терапии КС выраженность стриктур отмечается в меньшей степени.





**Рисунок 2.17.** МРХПГ у больного АИП. Демонстрируются результаты терапии КС (из K. Fukumori и соавт., 2005 г. [14])

**А** — До лечения — ГПП с неравномерным просветом, визуализируется только в области головки ПЖ.

**Б** — После лечения — определяется практически неизменный ГПП на всем протяжении без отчетливых участков сужения.

рами было отмечено, что очаговые образования ПЖ кровоснабжаются в меньшей степени, чем окружающая их нормальная паренхима ПЖ. Чувствительность и специфичность данного метода составляет 98% и 95% соответственно, тогда как при МСКТ — только 73%.

На КТ и МРТ, как правило, видна увеличенная в размерах ПЖ, характерного «сосискообразного» вида, окруженная тонким ободком низкой плотности (при МСКТ и T2-взвешенных МР-томограммах). Кальцификаты или псевдокисты наблюдаются редко. К характерным признакам относится диффузная негомогенность паренхимы, чередование участков различной плотности, в ряде случаев напоминающих солитарные или множественные объемные образования ПЖ (рис. 2.10, 2.11). Нередко отмечается расширение внепеченочных желчных протоков в результате сдавления внутрипанкреатического отдела холедоха увеличенной го-

ловкой ПЖ либо развития дистального аутоиммунного холангита. Чувствительность и специфичность МСКТ в диагностике АИП достигает 86 и 95%.

При ЭРПХГ выявляется сегментарное или диффузное сужение ГПП (рис. 2.12).

Несмотря на то что МРПХГ не всегда в достаточной мере позволяет высказаться о наличии сужения или стеноза ГПП, это исследование ярко демонстрирует изменения общего желчного протока. У пациентов с ассоциацией АИП I типа и IgG4-CX обычно виден стеноз интрапанкреатической части холедоха, приводящий к расширению его верхних отделов. Кроме того, могут наблюдаться склерозирующие изменения внепанкреатической части протока, схожие с таковыми при ПСХ.

При позитронно-эмиссионной томографии у больных АИП выявляются накопительные сигналы в участках повреждения ПЖ, сходных с таковыми при раке. Поэтому данный метод не может применяться

в качестве надежного теста при дифференциальной диагностике очаговой формы АИП и рака ПЖ [27].

### 2.6.5. Клинический ответ на терапию кортикостероидами

К настоящему времени основным подходом в лечении АИП является терапия КС, о чем более подробно будет сказано далее. Поэтому положительная динамика состояния ПЖ, других органов, вовлеченных в общий патологический процесс (РПФ, ВЗК, воспалительные поражения почек и слюнных желез и т.п.) может рассматриваться в качестве диагностического теста, особенно в сложных для верификации заболеваний случаях.

К основным признакам, позволяющим оценить эффективность пробной терапии стероидами, относятся [7]:

- редукция биохимических маркеров холестаза;
- уменьшение уровня IgG4 и различных аутоантител (в случае их исходного повышения) в сыворотке крови;
- положительная динамика по данным методик визуализации:
  - уменьшение размеров и восстановление структуры ПЖ (редукция гипоехогенности) по данным УЗИ, МСКТ и МРТ (рис. 2.14 и 2.15);
  - редукция иррегулярного стеноза ГПП по данным ЭРПХГ (рис. 2.16), МРПХГ (рис. 2.17);
- стабилизация течения (или редукция) сахарного диабета;
- уменьшение проявлений экзокринной недостаточности ПЖ;
- редукция типичных морфологических признаков АИП по данным ТАБ ПЖ в динамике;

- улучшение течения сочетанных с АИП других IgG4-ассоциированных поражений органов-мишеней (РПФ, IgG4-CX, ВЗК и др.).

### 2.6.7. Дифференциальный диагноз АИП и злокачественных опухолей поджелудочной железы

Исходя из вышеизложенного материала, установление диагноза АИП является сложной задачей. Особенные трудности возникают при наличии очаговой формы панкреатита, которая при обнаружении в первую очередь наводит клиницистов на мысли о злокачественном новообразовании ПЖ. Однако диагностические признаки АИП при тщательном сборе анамнеза и правильно спланированном обследовании существенно отличаются от рака и лимфомы ПЖ (см. Приложение).

## 2.7. Лечение

Основной метод лечения АИП — применение КС. Начальная доза преднизолона должна составлять 30–40 мг/сутки. Длительность курса стероидной терапии зависит от клинического ответа, побочных эффектов, наличия сопутствующих аутоиммунных заболеваний и необходимости их лечения. Минимальные сроки лечения составляют 4–8 недель [7].

В последнее время появились публикации, в которых апробированы и рекомендуются более высокие дозы преднизолона (1 мг/кг веса больного в сутки), но более коротким курсом — 2–3 недели с последующей постепенной редукцией по 5 мг в неделю до полной отмены. Исходя из известных японских рекомендаций, следует назначать меньшие дозы преднизолона для стартовой терапии (0,6 мг/кг



веса больного в сутки), но с более плав-  
ной отменой — 5 мг в 2 недели под чет-  
ким контролем методов визуализации,  
свидетельствующих об эффективности  
лечения.

Первичный ответ на терапию КС может  
быть оценен уже через 3—4 недели. У боль-  
шинства пациентов на фоне применения  
преднизолона наблюдается благоприят-  
ный долгосрочный эффект.

Основными признаками, позволяющими  
оценить эффективность терапии КС, яв-  
ляются [7]:

- Редукция биохимических маркеров холестаза
- Уменьшение концентрации в плазме крови уровня IgG4 и различных ауто-антител (в случае их исходного повы-  
шения)
- Положительная динамика по данным инструментальных методов исследова-  
ния: уменьшение размеров и восстано-  
вление структуры ПЖ (редукция гипо-  
эхогенности); редукция иррегулярного  
стеноза ГПП
- Стабилизация течения (или редукция)  
сахарного диабета
- Уменьшение проявлений экзокринной  
недостаточности ПЖ
- Регресс типичных морфологических  
признаков АИП по данным динамиче-  
ской ТАБ
- Улучшение течения сопутствующей по-  
ражению ПЖ патологии других органов

В случае сочетанного IgG4-CX и отсут-  
ствия признаков клинического улучшения  
часто возникает необходимость в хирургиче-  
ском вмешательстве для облегчения со-  
стояния больного, а также дифференци-  
альной диагностики со злокачественным  
процессом. Малоинвазивные методики

— стентирование холедоха и/или ГПП  
с целью декомпрессии протоковой систе-  
мы, считаются предпочтительными. При  
невозможности их выполнения наклады-  
вается гепатикоэнтеро- или холецисто-  
энтероанастомоз. К сожалению, большое  
количество пациентов с очаговой формой  
АИП и вовлечением холедоха (как прави-  
ло, в форме ассоциированного с АИП тер-  
минального холангита, значительно реже  
за счет компрессии) были оперированы  
в объеме панкреатодуоденальной резек-  
ции, тогда как ретроспективно такое трав-  
матичное хирургическое вмешательство  
было признано чрезмерным.

При гистологически или цитологически  
верифицированном диагнозе АИП, ког-  
да не имеет смысла пробная монотерапия  
КС, можно рекомендовать расширение  
терапии с включением в схему (в допол-  
нение к преднизолону) ингибиторов про-  
тонной помпы и полиферментных пре-  
паратов. Данные средства назначаются,  
как правило, с заместительной целью,  
поскольку абдоминальная боль выраже-  
на умеренно. С симптоматической целью  
могут использоваться спазмолитики и не-  
стероидные противовоспалительные сред-  
ства по показаниям.

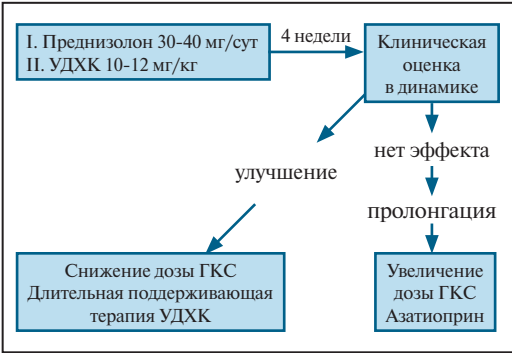


Рисунок 2.18. Тактика консервативной терапии при АИП



УРСОФАЛЬК® – ЕВРОПЕЙСКИЙ ЭТАЛОН УДХК

Оптимальным лекарственным препаратом урсодеоксихолевой кислоты является Урсофальк®. Урсофальк® про-  
изводится в Германии с 1979 г. Другие лекарственные средства, содержащие урсодеоксихолевую кислоту, явля-  
ются аналогами и могут иметь различия как по эффективности действия, так и по побочным реакциям.



Препарат Урсофальк® производится в Германии на заводе Losan Pharma (главный акционер завода – компания  
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ») из качественной субстанции и с применением самых современных технологий.  
Это позволяет обеспечить более высокую стабильность действующего вещества по сравнению с другими пре-  
паратами УДХК, что наглядно и однозначно подтверждается сроком хранения Урсофалька – 5 лет, в отличие  
от аналогов (4 года). Соответственно, более высокая стабильность действующего вещества обеспечивает более  
высокую клиническую эффективность препарата Урсофальк®, надежный и длительный клинический эффект.

Урсофальк® является референтным препаратом УДХК в Евросоюзе. Это  
значит, что все другие препараты УДХК для регистрации в Евросо-  
юзе обязаны предоставить данные о полной фармакологической  
и клинической эквивалентности Урсофальку. Только в таком случае  
они могут быть зарегистрированы. Именно поэтому Урсофальк является ос-  
новным препаратом УДХК практически во всех странах Европы.

Практически все исследования по клинической эффективности  
УДХК в Европе проводились с применением оригинального немец-  
кого препарата Урсофальк® начиная с 1979 года. На сегодняшний  
день опубликовано около 4 тысяч научных работ с Урсофальком.  
Это подтверждает высокое качество препарата, и именно Урсофальк® при-  
меняется в большинстве стран Евросоюза.



Страны Европы,  
где применяется Урсофальк®



# УРСОФАЛЬК® – ЕВРОПЕЙСКИЙ ЭТАЛОН УДХК

Сравнение препаратов УДХК, зарегистрированных в России

| Параметр  | УРСОФАЛЬК®<br>(Германия)  | Другие<br>препараты УДХК                 | Практическое значение  |
|---|---|--|--|
| Срок годности /<br>стабильность<br>субстанции<br>(по данным<br>инструкции)  | 5 лет   | 4 года                                   | УДХК в УРСОФАЛЬКЕ более стабильна,<br>что свидетельствует о более совершенной<br>технологии производства   |
| Форма выпуска   | ■ капсулы 250 мг<br>■ суспензия 250 мг/5мл<br>■ таблетки 500 мг | Только капсулы<br>или только<br>таблетки | Постоянное совершенствование технологии<br>изготовления препаратов и разработка новых<br>лекарственных форм<br>Наличие разных форм позволяет более<br>индивидуализированно подбирать лечение |
| Число научных<br>исследований<br>(по данным Medline) <sup>2</sup>           | 4175  | Единичные                                | Большинство клинических эффектов УДХК<br>было доказано именно для УРСОФАЛЬКА   |
| Референтный препарат<br>УДХК в Евросоюзе <sup>3</sup><br>и США <sup>4</sup> | Да  | Нет                                      | Именно УРСОФАЛЬК® был первым<br>препаратом УДХК в Европе<br>Регистрация других препаратов требует<br>доказательств биоэквивалентности<br>УРСОФАЛЬКУ  |

Сегодня компания «Доктор Фальк Фарма ГмбХ» совместно с ведущими гастроэнтерологами и гепатологами всего мира в строгом соответствии с условиями GMP активно работает над разработкой новых препаратов и их лекарственных форм, изучением новых показаний к их применению.

Так, в Западной Европе, в России и других странах СНГ компанией зарегистрирована новая лекарственная форма УДХК – **суспензия Урсофалька**, рекомендуемая для применения у детей и у больных с затрудненным глотанием. Скоро на фармацевтический рынок будут представлены **таблетки Урсофалька по 500 мг**, что позволит оптимизировать дозировки, особенно у больных с холестатическими заболеваниями печени.



На правах рекламы

Стероидная терапия обычно эффективна при поражении желчных протоков, слюнных желез, повреждении панкреатических протоков, рассматриваемых в рамках единого IgG4-ассоциированного процесса. Однако отмечено, что у некоторых пациентов состояние спонтанно улучшается без применения каких-либо лекарственных препаратов. В ряде случаев, когда течение АИП осложняется сахарным диабетом, последний может улучшиться после проведенного курса стероидной терапии. Предполагается также, что при АИП может применяться азатиоприн, хотя сведений о его клинической эффективности пока недостаточно.

Продемонстрирован эффект от применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при АИП, протекающем с синдромом холестаза на фоне стеноза терминального отдела холедоха и сахарного диабета [38], а также комбинации УДХК и КС при ассоциации АИП и ПБЦ [26]. Клинический результат заключался в снижении уровня маркеров холестаза, уменьшении размеров ПЖ и стабилизации диабета. Полученный эффект позволяет предполагать, что терапия УДХК может рассматриваться в качестве дополнительного компонента стандартной терапии КС. Как известно, УДХК успешно применяется при ПБЦ и ПСХ, способствуя увеличению стимуляции оттока желчи. Кроме того, УДХК обладает гепатопротективной и иммуномодулирующей активностью, заключающейся в уменьшении экспрессии молекул HLA I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижении продукции провоспалительных цитокинов – IL-1, 2, 6 и ИФН-γ. Предполагается, что этот препарат может назначаться при АИП, особенно при вовлечении билиарной системы [7].

В случае ассоциации АИП с поражением билиарного тракта или печени УДХК является препаратом выбора, поскольку она не только улучшает клинические (уменьшение слабости, зуда, желтухи), биохимические (снижение ферментов цитолиза и холестаза) и гистологические (уменьшение воспаления ткани печени) показатели, но также может положительно влиять на продолжительность жизни, что продемонстрировано в ряде клинических исследований. Применение УДХК при различных заболеваниях печени по данным множества проведенных исследований обеспечивает ряд долгосрочных последствий, таких как замедление прогрессирования заболевания и улучшение выживаемости [4].

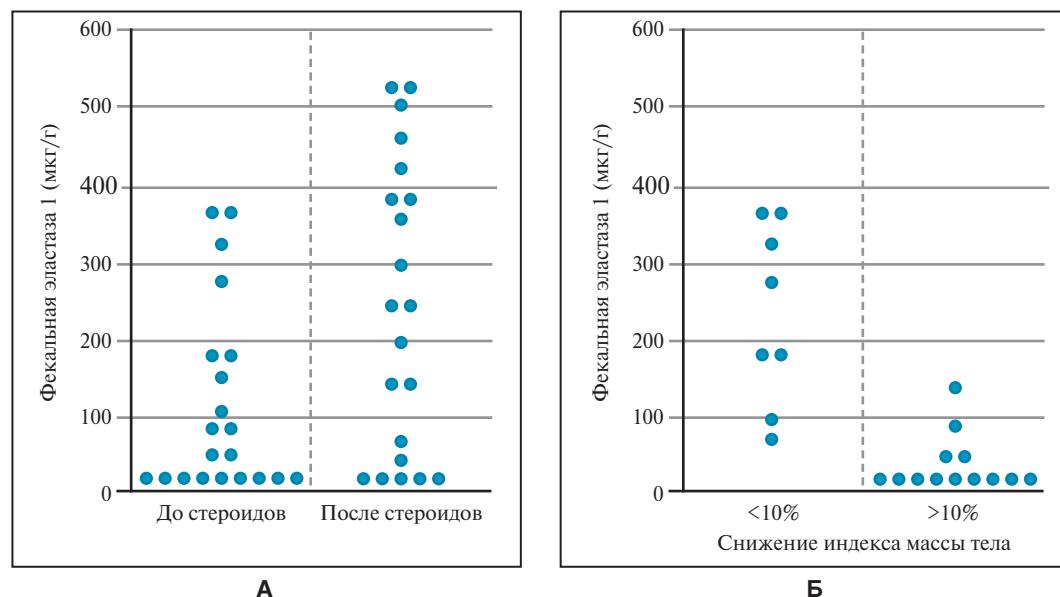
- К «достоинствам» УДХК можно отнести:
- Уменьшение выраженности синдромов цитолиза и холестаза
  - Антиапоптический и иммуномодулирующий эффекты с опосредованным антифибротическим действием
  - Возможность применения в детском возрасте с рождения (у детей до 3 лет – только в виде суспензии)
  - Минимальные побочные эффекты (послабление стула)
  - Обширная доказательная база (степень доказательности А-В)

### Алгоритм консервативной терапии

Учитывая вышеизложенное, можно предложить следующий алгоритм консервативной терапии АИП, представленный на рисунке 2.18.

При длительной терапии преднизолоном необходим контроль течения заболевания, включающий:

- оценку субъективных симптомов,



**Рисунок 2.19.** Показатели фекальной эластазы у больных АИП. Горизонтальные линии демонстрируют границу между тяжелой (менее 100 мкг/г) и умеренной (100–200 мкг/г) экзокринной панкреатической недостаточностью (по L. Frulloni и соавт., 2010 г. [13])

**А** — До и после терапии КС (положительная динамика — восстановление экзокринной функции у части больных).

**Б** — У пациентов с выраженным снижением индекса массы тела отмечалась преимущественно тяжелая панкреатическая недостаточность, что объясняет необходимость своевременного лечения, особенно у лиц с нутритивной недостаточностью.

- диагностику нарушений экзо- и эндокринной функции ПЖ,
- контроль общего и биохимического анализов крови,
- контроль маркеров аутоиммунитета,
- УЗ- и эндоУЗ-контроль с биопсией ПЖ, МСКТ или МРТ.

## 2.8. Прогноз

Прогноз при АИП зависит от тяжести осложнений, сопутствующих поражений других органов и наличия СД. Относительно редкая встречаемость АИП, использование разных диагностических критериев в странах Азии, Западной Европы и США,

часто встречаемый «радикализм» в подходах к лечению (панкреатодуоденальная резекция с установлением диагноза АИП постфактум) обуславливают плохую изученность долгосрочного прогноза больных АИП [1, 7, 22]. Однако некоторые исследования по рассматриваемому вопросу все же были проведены.

Так, целью одной из первых объемных работ, проведенных итальянскими учеными, была оценка экзокринной и эндокринной функции у пациентов, страдающих АИП до и после проведенной стероидной терапии [13]. В это исследование включен 21 пациент (13 мужчин и 8 женщин, средний

возраст  $43 \pm 16,5$  лет) с диагнозом АИП, установленным в период 2006–2008 гг. Выполнялась оценка панкреатической эластазы-1 кала и маркеров сахарного диабета до стероидной терапии и в течение 1 месяца от ее начала. Уровень панкреатической эластазы-1 кала до начала терапии составил в среднем  $107 \pm 126$  мкг/г. У 13 пациентов (62%) диагностирована тяжелая панкреатическая недостаточность (фекальная эластаза  $<100$  мкг/г), у 4 (19%) была легкая недостаточность (100–200 мкг/г), остальные 4 пациента (19%) характеризовались сохранной функцией ПЖ ( $>200$  мкг/г). При этом явные клинические признаки стеатореи зарегистрированы при первичном осмотре только у 14% больных. Более низкие значения эластазы кала были отмечены при диффузной форме по сравнению с очаговой, но без статистических отличий. Важно отметить, что низкие значения эластазы кала коррелировали также и с индексом массы тела, встречаясь преимущественно у больных с редукцией веса более 10% от начала болезни ( $p < 0,0001$ ) (рис. 17).

Диагноз «сахарный диабет» в ходе исследования был установлен у 10 пациентов. Следует отметить, что до начала терапии этот диагноз имел место только у 5 пациентов (24%), у которых отмечен очень низкий уровень фекальной эластазы-1 ( $<19$  мкг/г кала). В 90% случаев назначалась инсулинотерапия, в 10% — пероральные гипогликемические средства. После завершения терапии КС потребность в инсулинотерапии сохранялась только у 4 пациентов, при этом именно у них наблюдались крайне низкие значения фекальной эластазы до и после лечения, свидетельствующие о тяжести поражения как экзокринной, так и эндокринной паренхимы ПЖ.

Через 1 месяц от начала терапии КС показатели эластазы-1 кала увеличились у всех пациентов, что в среднем достоверно превысило исходные показатели до начала лечения ( $237 \pm 193$  мкг/г кала;  $p = 0,001$ ) (рис. 2.19). Однако у 7 пациентов сохранялись ее низкие значения, свидетельствующие о тяжелой панкреатической недостаточности.

Таким образом, исследователи сделали вывод, что течение экзокринной и/или эндокринной панкреатической недостаточности у пациентов с АИП улучшается после проведения терапии КС. При этом у части пациентов наблюдаются необратимые изменения ПЖ, что сопровождается стойкими функциональными нарушениями работы органа (тяжелая внешнесекреторная недостаточность и СД) [13]. В данной работе не отмечена зависимость длительности анамнеза заболевания до установления диагноза и назначения КС. Возможно, именно своевременность установления диагноза будет играть роль в перспективной успешности терапии КС в отношении отсроченных результатов, повышая шансы на обратимость функциональных нарушений работы ПЖ. Другими словами, вероятно, на ранних стадиях АИП, когда максимально выражена воспалительная инфильтрация и минимален фиброз, снижение функции ПЖ условно обратимо. При длительном течении болезни прогрессирующий фиброз экзо- и эндокринной паренхимы ПЖ приводит к необратимой утрате функции органа. По всей видимости, даже на данной стадии терапия КС необходима, т.к. подобный подход является основным методом предотвращения дальнейшего прогрессирования функциональной недостаточности ПЖ.



Систематизация недавних данных длительного наблюдения в целом показывает, что применение КС значительно уменьшает риск рецидива у больных IgG4-АИП относительно лиц со спонтанной ремиссией заболевания. Долгосрочные наблюдательные исследования продемонстрировали медленную трансформацию АИП в выраженные фиброзные и атрофические изменения паренхимы ПЖ, что оставляет возможность клиницисту своевременно назначить терапию КС с целью индукции длительной ремиссии [37].

Работы последних лет в первую очередь рассматривают прогноз АИП с позиций повышенного риска злокачественных опухолей [22]. Так, в исследовании, включавшем 106 японцев, за период наблюдения 3,1 года в 11 случаях (10,4%) были диагностированы злокачественные опухоли пораженных IgG4-ассоциированным процессом органов, включая ПЖ, толстую кишку и легкие [27]. Общая частота злокачественных заболеваний оказалась в 3,5 раза выше, чем в группе контроля сопоставимого возраста. В другом исследовании, также проведенном в Японии и включавшем 108 пациентов с АИП, наблюдавшихся в среднем 3,3 года, частота развития рака различных локализаций достигла 15% в течение первого года после установления диагноза АИП [28]. Ряд других наблюдений также продемонстрировал повышенный риск рака ПЖ [29, 30]. Несмотря на отмеченные факты, данных об ассоциации IgG4-АБ со злокачественными опухолями пока недостаточно. Так, в работе R.P. Sah и соавт. показано, что долгосрочная выживаемость в группах больных АИП I и II типов была сопоставима по возрасту между собой и с контрольной группой [31].

## Литература к главе II

1. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2010; 6: 3–10.
2. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Казюлин А.Н., Свиридова А.В. Аутоиммунный панкреатит: современные представления. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 8: 77–82.
3. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Тибилова З.Ф. Генетическое тестирование у больных аутоиммунным панкреатитом: применение критериев HISORT и M-ANNHEIM. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011; 2-3: С.49.
4. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. Учебное пособие для врачей. Москва, 2012.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Аутоиммунный панкреатит. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004; 6 (14): 47–55.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит. Учебное пособие для врачей. М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011: 80 с.
8. Охлобыстин А.В. Аутоиммунный панкреатит: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении. Доказательная гастроэнтерология. 2013; 1: 22–27.
9. Aparisi L., Farre A., Gomez-Cambronero L., Martinez J., De Las Heras G., Corts J. et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gut. 2005; 54(5): 703–709.

10. Czako L., Hegyközi E., Pálkás A., Lonovics J. Autoimmune pancreatitis: functional and morphological recovery after steroid therapy. World J. Gastroenterol. 2006; 12(11): 1810–1812.
11. Deshpande V., Mino-Kenudson M., Brugge W., Lauwers G.Y. Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology. Arch. Pathol. Lab Med. 2005; 129(9): 1148–1154.
12. Frulloni L., Scattolini C., Falconi M., Zamboni G., Capelli P., Manfredi R. et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104: 2288–2294.
13. Frulloni L., Scattolini C., Katsotourchi A.M., Amodio A., Gabbriellini A., Zamboni G. et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. Pancreatol. 2010; 10: 129–133.
14. Fukumori K., Shakado S., Miyahara T., Fukuizumi K., Takemoto R., Nishi H. et al. Atypical manifestations of pancreatitis with autoimmune phenomenon in an adolescent female. Intern. Med. 2005; 44(8): 886–891.
15. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A., Unno H., Furuya N., Akamatsu T. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N. Engl. J. Med. 2001; 344(10): 732–738.
16. Hart P.A., Kamisawa T., Brugge W.R., Chung J.B., Culver E.L., Czako L. et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. Gut. 2013; 62(12): 1771–1776.
17. Haruta I., Yanagisawa N., Kawamura S., Furukawa T., Shimizu K., Kato H. et al. A mouse model of autoimmune pancreatitis with salivary gland involvement triggered by innate immunity via persistent exposure to avirulent bacteria. Lab Invest. 2010; 90(12): 1757–1769.
18. Jesnowski R., Isaksson B., Möhrcke C., Bertsch C., Bulajic M., Schneider-Brachert W. et al. Helicobacter pylori in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. Pancreatol. 2010; 10(4): 462–466.
19. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y., Eishi Y., Koike M., Tsuruta K. et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J. Gastroenterology 2003; 38(10): 982–984.
20. Kamisawa T., Tu Y., Nakajima H., Egawa N., Tsuruta K., Okamoto A. Usefulness of biopsy of the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: a prospective study using IgG4-immunostaining. World J. Gastroenterol. 2006; 12(13): 2031–2033.
21. Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K., Nishino T., Watanabe H., Kanno A. et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut 2009; 58: 1504–1507.
22. Ketwaroo G.A., Sheth S. Autoimmune Pancreatitis. Gastroenterol. Rep. 2013; 1(1): 27–32.
23. Kim K.P., Kim M.H., Kim J.C., Lee S.S., Seo D.W., Lee S.K. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. World J. Gastroenterol. 2006; 12(16): 2487–2496.
24. Klöppel G., Lüttges J., Sipos B., Capelli P., Zamboni G. Autoimmune pancreatitis: pathological findings. JOP. 2005; 6(1 Suppl): 97–101.
25. Kountouras J., Zavos C., Gavalas E., Tzilies D. Challenge in the pathogenesis of autoimmune pancreatitis: potential role of helicobacter pylori infection via molecular mimicry. Gastroenterology. 2007; 133(1): 368–369.
26. Li A., Wang Y., Deng Z. Concurrent autoimmune pancreatitis and primary biliary cirrhosis: a rare case report and literature review. BMC Gastroenterol. 2014; 14: 10.
27. Nakatani K., Nakamoto Y., Togashi K. Utility of FDG PET/CT in IgG4-related systemic disease. Clin. Radiol. 2012; 67(4): 297–305.

28. Nishimori I., Tamakoshi A., Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J. Gastroenterology* 2007; 42(Suppl18): 6-8.
29. Okazaki O., Uchida K., Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J. Gastroenterology* 2008; 43: 409-18.
30. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T., Shimosegawa T., Tanaka M. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2010; 45(3): 249-265.
31. Okazaki K., Tomiyama T., Mitsuyama T., Sumimoto K., Uchida K. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5): 451-458.
32. Pezzilli R., Casadei R., Calculli L., Santini D. Autoimmune pancreatitis. A case mimicking carcinoma. *JOP.* 2004; 5(6): 527-530.
33. Puig-Diví V., Molero X., Salas A., Guarner F., Guarner L., Malagelada J.R. Induction of chronic pancreatic disease by trinitrobenzene sulfonic acid infusion into rat pancreatic ducts. *Pancreas.* 1996; 13(4): 417-424.
34. Sah R.P., Chari S.T., Pannala R., Sugumar A., Clain J.E., Levy M.J. et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 140-148.
35. Sahani D.V., Kalva S.P., Farrell J., Maher M.M., Saini S. et al. Mueller PR Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology.* 2004; 233(2): 345-352.
36. Shiokawa M., Kodama Y., Yoshimura K., Kawanami C., Mimura J., Yamashita Y. et al. Risk of Cancer in Patients With Autoimmune Pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108(4): 610-617.
37. Takahashi H., Yamamoto M., Shinomura Y., Imai K. Long-term outcomes and necessity of early intervention for IgG4-related disease. *Nihon Rinsho. Meneki. Gakkai Kaishi.* 2013; 36(6): 442-451.
38. Tsubakio K., Kiriyama K., Matsushima N., Taniguchi M., Shizusawa T., Katoh T. et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern. Med.* 2002; 41(12): 1142-1146.
39. Uchida K., Okazaki K., Konishi Y., Ohana M., Takakuwa H., Hajiro K. et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(10): 2788-2794.
40. Watanabe T., Maruyama M., Ito T., Maruyama M., Muraki T., Hamano H. et al. Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2014; 43(2): 255-260.
41. Yamamoto M., Takahashi H., Tabeya T., Suzuki C., Naishiro Y., Ishigami K. et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 414-418.
42. Yanagisawa N., Haruta I., Shimizu K., Furukawa T., Higuchi T., Shibata N. et al. Identification of commensal flora-associated antigen as a pathogenetic factor of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2014; 14(2): 100-106.
43. Yurci A., Stevens T., Shah S.N., Law R.E., Walsh M.R., Yerian L. et al. Evolution in the diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: experience from a single tertiary care center. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 6(7): 1317-1326.
44. Zen Y., Harada K., Sasaki M., Sato Y., Tsuneyama K., Haratake J. 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(9): 1193-1203.

## IgG4-ассоциированный холангит

### 3.1. Введение и определение

IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG4-CX) представляет собой особую форму холангита, характеризующуюся повышенным сыровоточным уровнем IgG4 и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками стенок желчных протоков в сочетании с фибротическими изменениями в них. Помимо указанной инфильтрации, для IgG4-CX, в отличие от «классического» ПСХ, характерна ассоциация с АИП и выраженный ответ на терапию КС. Еще одна специфическая особенность рассматриваемого заболевания — необычная холангиографическая картина с признаками ПСХ, ХЦК и рака ПЖ. Это существенно затрудняет дифференциальный диагноз IgG4-CX со злокачественными новообразованиями на основании только холангиографических данных, особенно в отсутствие ассоциации с АИП.

Первые два случая склерозирующего холангита, сочетающегося с морфологическими изменениями ПЖ, были документированы Bartholomew и соавторами в 1963 г. В 1984 г. Montefusco и соавторы описали серию экстрапанкреатических изменений в виде склерозирующего холангита у больных хроническим панкреатитом, которые были представлены как типичным ПСХ, так и ПСХ-подобными изменениями желчных протоков. В 1999 г. Erkelens впервые опубликовал результаты успешного лечения склерозирующего холангита преднизолоном, что послужило основанием для формулирования гипотезы аутоиммунного генеза данного типа холангита. Описание подтвержденного IgG4-CX, как «билиоцентрической» формы IgG4-ассоциированной болезни опубликовано Y. Zen и соавторами в 2004 году [3, 11, 31, 36, 44, 46].

### 3.2. Эпидемиология

Эпидемиологические сведения об IgG4-CX весьма скудны и базируются только на результатах ретроспективных исследований. Распространенность этого варианта IgG4-ассоциированной болезни, вероятно, сопоставима с таковой АИП и определено ниже, чем ПСХ. Однако данных, подтверждающих эту точку зрения, на сегодняшний день недостаточно. Наиболее крупные выборки, включающие несколько десятков пациентов, свидетельствуют о значимом (>80%) преобладании мужчин старше 50 лет [7, 20, 37].

### 3.3. Этиопатогенез

Как было отмечено выше в I главе — этиология и патогенез IgG4-CX остаются недостаточно изученными. По-видимому, как и при других аутоиммунных заболеваниях, можно говорить не об этиологических, а о триггерных факторах, в роли которых могут выступать разнообразные неспецифические иммуномодулирующие воздействия (бактерии, вирусы, лекарства, вакцинация, инсоляция и т.д.), ведущих к манифестации болезни на фоне генетически детерминированной предрасположенности. Не вызывает сомнений ключевая роль патологического изменения иммунного ответа, рассматриваемого в двух вариантах — аллергического и аутоиммунного. В пользу аутоиммунной гипотезы свидетельствуют, наряду с повышением сыровоточной концентрации иммуноглобулинов вообще и IgG4 в частности, также часто выявляемые сыровоточные аутоантитела. В тоже время повышение сыровоточного уровня IgE, наблюдающееся у 35% больных АИП, может указывать на состоятельность гипотезы об аллергическом генезе IgG4-АБ [43]. Что же касается выраженного положительного ответа на терапию КС,

то он характерен как для аутоиммунных, так и для аллергических заболеваний.

Для аутоиммунных болезней более типичен Th1-ответ, а в основе аллергической патологии лежит Th2-ответ, опосредованный интерлейкинами IL-4, IL-5 и IL-13 [2, 43]. Цитокиновый профиль при IgG4-CX характеризуется значительным увеличением экспрессии мРНК IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 и TGF- $\beta$  по сравнению, например, с больными ПБЦ или ПСХ. Кроме того, инфильтрат при IgG4-ассоциированных заболеваниях содержит большое количество клеток, экспрессирующих Foxp3 — транскрипционный фактор и маркер Tregs [2]. Эти данные позволяют предположить, что в иммунопатогенезе IgG4-CX значимое, если не ключевое место занимает Th2-опосредованный ответ на неидентифицированный триггерный фактор, с массивной миграцией в очаг воспаления Tregs, что в некоторой степени отличает данную нозологическую группу от аутоиммунных болезней [10]. TGF- $\beta$  в свою очередь — мощный профиброгенный цитокин, который может принимать участие в инфильтрации тканей IgG4-позитивными плазматическими клетками и развитии перидуктального фиброза. Последние два феномена представляют две наиболее ценные в диагностическом отношении находки при IgG4-CX.

Между тем необходимо упомянуть, что более раннее исследование продемонстрировало у больных IgG4-CX повышенный уровень IFN- $\gamma$ , более характерный для аутоиммунных заболеваний с преобладанием Th1-ответа [30]. Таким образом, на сегодняшний день не вполне ясно, какой тип иммунного ответа доминирует при IgG4-ассоциированной патологии: Th1, типичный для аутоиммунных заболеваний, или Th2, характерный для аллергических

реакций. Вполне возможно, что эти два типа иммунного реагирования представляют собой сменяющие друг друга фазы, отражая стадию IgG4-ассоциированной болезни.

В 2009 г. G.J.M. Webster высказал предположение, что IgG4-CX представляет собой раннюю стадию ПСХ, что обуславливает разный ответ на стероидную терапию. Согласно его теории, «классический» ПСХ вследствие скудности клинической симптоматики диагностируется на поздних стадиях, когда в патогенезе уже доминируют фиброгенетические процессы, а иммуновоспалительный компонент минимальный. Напротив, первым шагом к диагностике IgG4-ассоциированного холангита в большинстве случаев становится АИП, имеющий весьма яркую клиническую картину и побуждающий врача к активному диагностическому поиску. Именно в такой ситуации реально прервать цепь иммунопатологических процессов назначением КС [40].

### 3.4. Диагностика

#### 3.4.1. Клиническая картина

Представления о клинических проявлениях IgG4-CX базируются на описании серий наблюдений, преимущественно пациентов азиатской расы [5, 16, 18, 28, 36, 46]. Пока нельзя определиться, насколько это соотносится с большей распространенностью IgG4-ассоциированных заболеваний у жителей Юго-Восточной Азии. Не исключено, что такая географическая неоднородность связана с особой настороженностью врачей в этих регионах, обусловленной доминирующим пулом информации.

Среди 53 пациентов клиники Мейо (США), составляющих наиболее крупную когорту больных IgG4-CX, существенно преобла-



дали пожилые мужчины (85%, средний возраст 60 лет), у которых болезнь дебютировала механической желтухой [7]. Сочетание с ВЗК – ЯК, болезнью Крона – наблюдается значительно реже, чем при ПСХ, и описывается преимущественно как отдельные клинические случаи. Важно заметить, что у этих больных может развиваться IgG4-ассоциированный колит со скоплениями экспрессирующих в соответствующие иммуноглобулины плазматических клеток, обнаруживаемых в кишечных биоптатах. Этот феномен иногда провоцирует ложную диагностику ВЗК.

В упомянутой серии наблюдений наиболее частым клиническим проявлением была желтуха (77%). Реже отмечались потеря массы тела (53%), малоинтенсивная или умеренная абдоминальная боль (26%), стеаторея (15%) и впервые выявленный сахарный диабет. Среди серологических показателей чаще всего выявлялись повышенные концентрации IgG4 (74%), щелочной фосфатазы (ШФ) (84%), билирубина (65%), АлАТ (62%), СА19-9 (48%) и АсАТ (32%). IgG4-позитивные клетки в желчных протоках обнаружены в 88% биоптатов. Билиарные стриктуры, ограниченные интрапанкреатической частью холедоха, наблюдались у 51% больных; проксимальная часть внепеченочных либо внутрипеченочных протоков была вовлечена в патологический процесс у 49%. Поражение других органов распределялось в порядке убывания частоты следующим образом: ПЖ (АИП) – 92%, почки (тубулоинтерстициальный нефрит) – 26%, забрюшинное пространство (РПФ) – 9%, кишечник (ВЗК) – 6%, слюнные железы (сиаладенит) – 6%, лимфатические узлы (медиастенальный и аксиллярный лимфаденит) – 4%, легкие (легочные инфильтраты) – 4%. Стероидная терапия привела

к нормализации активности печеночных ферментов у 61%. Рецидивы наблюдались у 53% после отмены КС; в 44% случаев отмечен рецидив после хирургического вмешательства, как правило, у пациентов с проксимальными внепеченочными и внутрипеченочными стриктурами.

J. Li и соавторы из госпиталя Гуанчжоу (Китай) на основании собственного опыта представили следующий типичный портрет больного IgG4-CX [19, 20]. Это 50-60-летний мужчина, предъявляющий жалобы на абдоминальную боль и снижение массы тела. При физикальном обследовании обращает на себя внимание желтушность или субиктеричность склер, а также чувствительность эпигастральной области при пальпации. Выявление при лабораторном исследовании, помимо увеличения активности печеночных ферментов, повышенной концентрации амилазы в крови и моче, нередко в сочетании с нарастанием уровня сывороточного карбогидратного антигена СА19-9, заставляет заподозрить ХЦК. Все инструментальные методы – УЗИ, КТ, МРТ – выявляют билиарную стриктуру, таким образом подтверждая предположение. Пациенту выполняется операция Уиппла, однако при гистологическом исследовании операционного материала опухолевые клетки не обнаруживаются, несмотря на то, что патологически измененные участки желчного протока макроскопически весьма напоминают опухоль. Только на этом этапе возникает предположение об IgG4-CX, подтверждаемое иммуногистохимическим методом – выявлением скопления IgG4-позитивных клеточных инфильтратов в стенке протока. Далее при углубленном обследовании может быть диагностировано поражение других органов аналогичного генеза, которое оставалось «в тени» клинической картины холангита.

### 3.4.2. Сочетанная патология

IgG4-CX наиболее часто сочетается с АИП [3, 28, 36, 40, 46]. Более того, наличие последнего существенно облегчает диагностику IgG4-CX. Существенно реже наблюдается комбинация с другой IgG4-ассоциированной патологией, например дакриoadенитом/сиаладенитом (чаще двусторонним) или РПФ. Вместе с тем в ряде случаев IgG4-CX протекает в отсутствие какой-либо сопутствующей патологии.

#### 3.4.2.1. Сочетание с аутоиммунным гепатитом

IgG4-АБ может в редких случаях проявляться хроническим активным гепатитом [8]. Эти пациенты соответствуют диагностическим критериям аутоиммунного гепатита, обычно 1-го типа, в связи с чем их заболевание обозначается как IgG4-ассоциированный аутоиммунный гепатит. T. Umemura (2011) описал развитие IgG4-CX через 5 лет после диагностики IgG4-ассоциированного аутоиммунного гепатита, что подтверждает принадлежность последнего к пулу IgG4-АБ [39].

### 3.4.3. Серологическая диагностика

Один из ключевых диагностических критериев IgG4-CX – повышение сывороточной концентрации IgG4  $\geq 135$  мг/дл, определенной нефелометрическим методом. Повышенный сывороточный уровень IgG4 не является строго специфическим показателем IgG4-CX и может наблюдаться при таких заболеваниях как атопический дерматит, пузырчатка, бронхиальная астма и др. [10, 23]. Кроме того, концентрация IgG4 часто повышается при злокачественных новообразованиях холангиопанкреатодуоденальной зоны – раке ПЖ, ХЦК и т.д. В трудных диагностических

случаях, особенно при дифференциальном диагнозе ПСХ и IgG4-CX, K. Boonstra (2013 г.) рекомендует определять соотношение IgG4/IgG1, которое при последнем составляет 0,24 и более [6].

В отличие от ПСХ, у больных IgG4-CX р-ANCA, как правило, не обнаруживаются. Антинуклеарные антитела в диагностическом титре, эозинофилия и повышенный уровень сывороточного IgE выявляются у 20–40% пациентов.

#### 3.4.3.1. Карбогидратный антиген СА19-9

Сывороточный уровень карбогидратного антигена СА19-9 у больных IgG4-CX часто повышен. Имеется сообщение об увеличении концентрации СА19-9 в желчи свыше 50 000 МЕ/мл при референсных значениях 0–39 МЕ/л [20]. Литературные источники указывают, что у 48% пациентов с IgG4-CX уровень данного онкомаркера  $>37$  МЕ/мл, у 18% –  $>100$  МЕ/мл.

СА19-9 также повышен при ХЦК, в среднем  $>290$  МЕ/мл. Уровень 129 МЕ/мл для ХЦК обладает чувствительностью 78,6% и специфичностью 98,5%, при этом позитивное предсказательное значение составляет 56,6%. Проведение дифференциального диагноза между IgG4-CX и ХЦК на основании определения концентрации СА19-9 затруднительно и требует рассмотрения в совокупности с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями [19].

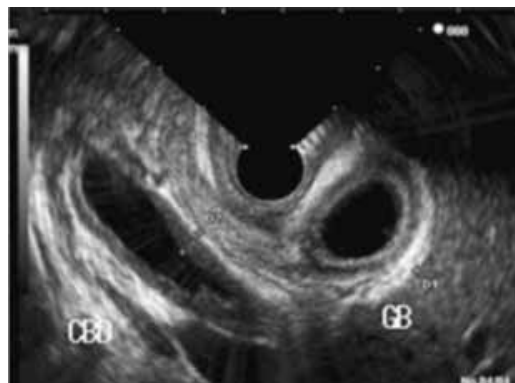
В клинической практике СА19-9 преимущественно применяется для диагностики рака ПЖ, при котором его повышение наблюдается в 80% случаев. Эксперты Американского общества клинической онкологии отмечают корреляцию сывороточной концентрации СА19-9 с размером новообразования. При этом учитывается возмож-

ность получения ложноотрицательных результатов определения при Льюис-негативном фенотипе опухоли и ложноположительных при обструктивной желтухе любого генеза. После радикальной резекции опухоли уровень СА19-9 нормализуется через 2–4 нед.

Помимо рака ПЖ, СА19-9 повышается при раке других органов пищеварительной системы: желудка (50–70%), толстой кишки (45%), желчного пузыря и про-



А



Б

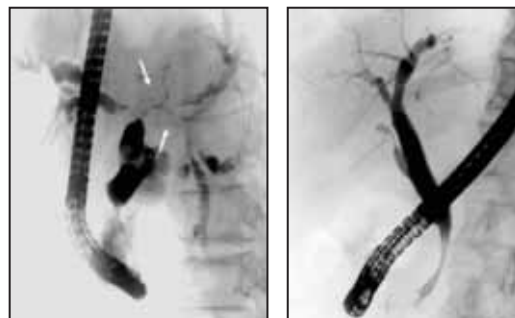
**Рисунок 3.1.** IgG4-склерозирующий холангит. МСКТ (А) и ЭУС (Б). Демонстрируется утолщение стенки холедоха и желчного пузыря (из T.Nakazawa и соавт., 2011 г. [25])

токов (40%), пищевода, печени, а также метастазах в печень. Дополнительными онкомаркерами в этих случаях служат карциноэмбриональный антиген (СЕА) и карбогидратный антиген СА72-4.

Кроме того, повышенная сывороточная концентрация СА19-9 может наблюдаться при панкреатите, хроническом гепатите, циррозе печени, холецистите, желчно-каменной болезни, воспалительных заболеваниях пищеварительного тракта, муковисцидозе, ревматоидных болезнях, сахарном диабете, васкулитах и даже при регулярном употреблении крепкого чая.

Показательно, что уровень СА19-9 может быть нормальным или незначительно повышенным в сыворотке и при этом крайне высоким в желчи [33]. Рассматриваются три основные, иногда взаимодополняющие друг друга причины, объясняющие данное обстоятельство:

1. Повышенное внутрипротоковое давление, механически воздействующее на



А

Б

**Рисунок 3.2.** IgG4-склерозирующий холангит (из T. Nakazawa и соавт., 2011 г. [25])

А — Стеноз внутрипеченочного желчного протока (указан стрелками) и дистальной части холедоха.

Б — После курса терапии КС — исчезновение внутрипеченочного стеноза.

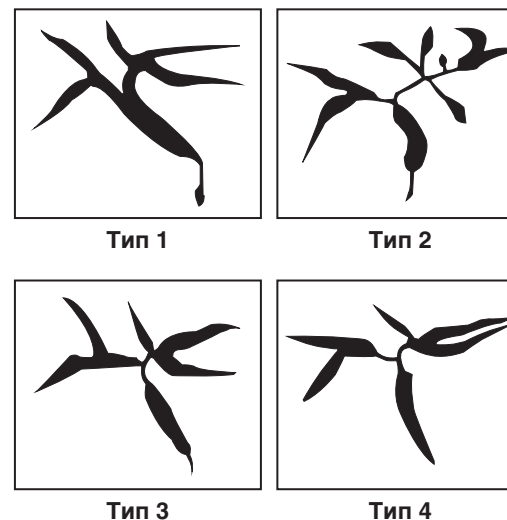
холангиоциты и стимулирующее продукцию ими СА19-9.

2. Хроническое воспаление, индуцирующее пролиферацию холангиоцитов с аналогичными последствиями.

3. Билиарная обструкция, способствующая аккумуляции СА19-9 в просвете желчных протоков.

#### 3.4.4. Лучевая диагностика

При трансабдоминальном УЗИ, МСКТ, МРТ, ЭУС и внутривидеовой эндосонографии в первую очередь обращает на себя



Тип 1

Тип 2

Тип 3

Тип 4

**Рисунок 3.3.** Холангиографическая классификация IgG4-склерозирующего холангита (из T.Nakazawa и соавт., 2013 г. [26])

**Тип 1** — изолированный стеноз дистальной части холедоха

**Тип 2** — стеноз внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков

**Тип 3** — стеноз бифуркации и дистальной части холедоха

**Тип 4** — изолированный стеноз области бифуркации

внимание циркулярное симметричное утолщение стенки желчных протоков. Следует отметить, что первые три метода дают лишь ориентировочную информацию и не обладают достаточной диагностической точностью для дифференцирования с другой патологией билиарного тракта. В исследовании Itoh et al. (2009 г.) из 15 больных IgG4-СХ при МСКТ вовлечение в патологический процесс области бифуркации наблюдалось у 14, утолщение протоковой стенки до 4,9 мм при сохранении гладкого контура — у 10, суженный, но визуализируемый просвет — у 6, гиператтенуация в позднюю артериальную фазу — у 9, гомогенная гиператтенуация в отсроченную фазу — у 11, отсутствие сосудистой инвазии — у 14 пациентов [15].

Утолщение имеет гладкие внутренние и внешние контуры и характеризуется ультразвуковой гомогенностью. Эти специфические признаки выявляются не только в стенозированных участках (а также иногда в желчном пузыре), но и в холангиографически неизмененных областях билиарного тракта (рис. 3.1). В исследовании Коуата (2008 г.) изменения стенки протоков и желчного пузыря были отмечены у 14 (37,8%) из 37 пациентов с АИП, при этом терапия преднизолоном обусловила быстрое разрешение патологической картины [17]. Nakazawa и соавт. (2011 г.) при помощи внутривидеовой эндосонографии у больных IgG4-СХ выявили циркулярное симметричное утолщение стенки с гладким внутренним краем и гомогенным эхосигналом в стенозированных областях протоков [25].

Типичной эндосонографической находкой при IgG4-СХ считают толщину стенки более 0,8 мм на участках, выглядящих неизмененными на холанги-



ограмме: чувствительность при дифференциальном диагнозе с ХЦК составляет 93,8%, специфичность – 90,9%, точность – 92,6% [24, 26]. Толщина стенки желчных протоков в большинстве случаев нарастает от интрапанкреатической части холедоха к его вышележащим отделам.

Наиболее точно оценить изменения желчных протоков возможно с помощью прямой холангиографии – ЭРХПГ или чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ). Ценную диагностическую информацию дает также МРХПГ,



**Рисунок 3.4.** IgG4-склерозирующий холангит (макропрепарат). Диффузное циркулярное утолщение стенок желчных протоков по типу «курительной трубки» (из Y. Zen и соавт., 2012 г. [44])

которая, однако, имеет определенные ограничения и не заменяет вышеуказанные методы. При IgG4-СХ, по крайней мере, ассоциированном с АИП, часто выявляется сужение дистальной части общего желчного протока (рис. 3.2). Такая картина может быть обусловлена как



**Рисунок 3.5.** Воспалительная псевдоопухоль печени у больного IgG4-склерозирующим холангитом (макропрепарат). Протоки в области ворот печени окружены белой гомогенной массой (из Y. Zen и соавт., 2012 г. [44])

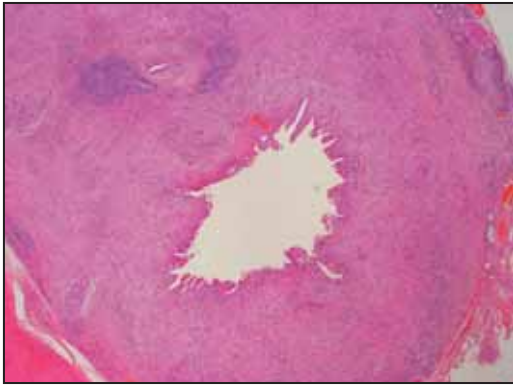
**Таблица 3.1.** Сравнительная характеристика 3 типов биопсии в диагностике IgG4-СХ

|  | Ампулярная биопсия  | Биопсия желчного протока                             | Пункционная биопсия печени   |
|--|---|--|--|
| Чувствительность IgG4-клеточной инфильтрации | 50%   | 50%  | 20%  |
| Специфичность IgG4-клеточной инфильтрации    | 90%   | 90%  | 95%  |
| Преимущества                                 | Технически доступна   | Во многих случаях существенно помогает в диагностике | Позволяет провести дифференциальную диагностику с другими болезнями печени |
| Недостатки                                   | Диагностическая значимость ограничивается подсчетом IgG4-позитивных плазмоцитов | Трудна для выполнения                                | Требуется высококвалифицированный морфолог                                 |

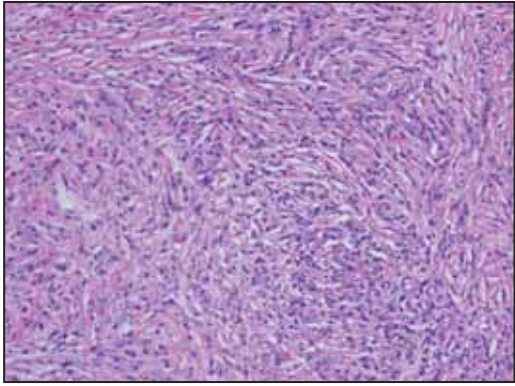
собственно утолщением стенки протока, так и воспалительным отеком ПЖ [25, 26, 29, 31].

К характерным особенностям IgG4-СХ относится постстенотическое расширение протока. В то же время типичные

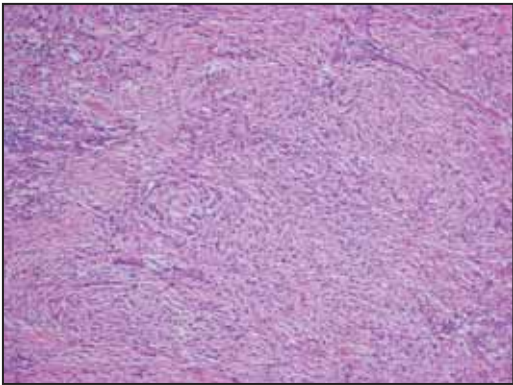
холангиографические проявления ПСХ, такие как ленточные стриктуры, симптомы «бус» или «четок», «обрезанного дерева», дивертикулоподобные выпячивания, не наблюдаются при IgG4-СХ (см. «Дифференциальный диагноз»).



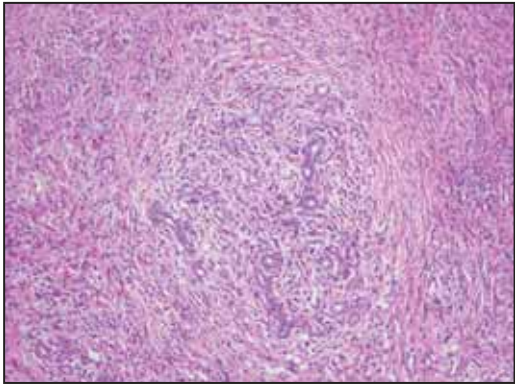
**Рис. 3.6.** IgG4-склерозирующий холангит. Диффузные фибровоспалительные изменения желчного протока. Целостность эпителия не нарушена. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 100 (из Y. Zen и соавт., 2012 г. [44])



**Рисунок 3.7.** IgG4-склерозирующий холангит. Воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток с примесью эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 200 (из Y. Zen и соавт., 2012 г. [44])



**Рисунок 3.8.** IgG4-склерозирующий холангит. Сториоформный фиброз в стенке желчного протока. Окраска гематоксилином и эозином, ув.х 100 (из Y. Zen и соавт., 2012 г. [44])



**Рисунок 3.9.** IgG4-склерозирующий холангит. Фибровоспалительный процесс в стенке желчного протока с вовлечением перипортальных желчных протоков. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 100 (из Y. Zen и соавт., 2012 г. [44])



Холангиографические признаки IgG4-СХ представлены 4 типами в зависимости от локализации стриктуры (рис. 3.3.). Тип 1 характеризуется стенозом только дистальной части холедоха. Его необходимо дифференцировать с хроническим панкреатитом, раком ПЖ и ХЦК. Для точной диагностики, как правило, требуются высокотехнологичные методы исследования, такие как внутрипротоковая ультрасонография и эндоскопическая аспирация с биопсией билиарного эпителия.

Тип 2 IgG4-СХ отличается диффузным распространением стеноза на внутри- и внепеченочные желчные протоки, что требует проведения дифференциальной диагностики с ПСХ. Он подразделяется на подтип 2а, с сужением просвета внутривнутрипеченочных протоков и престенотической дилатацией, и подтип 2б, с отсутствием последней и уменьшением числа боковых протоков; последнее является следствием густой лимфоплазмочитарной инфильтрации стенок периферических протоков.

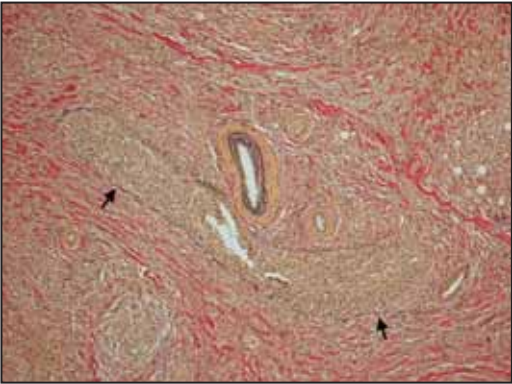


Рисунок 3.10. IgG4-склерозирующий холангит. Облитерирующий флебит (отмечен стрелками). Окраска по ван Гизону, ув. х 100 (из Y.<Zen и соавт., 2012 г. [44])

Для типа 3 характерны стенозы как области бифуркации, так и дистальной части холедоха. Наконец, при типе 4 IgG4-СХ стриктура локализуется только в области бифуркации. Холангиографическая картина 3-го и 4-го типов требует проведения дифференциального диагноза с ХЦК [26].

Дополнительные методы исследования должны включать ЭУС, внутривнутрипротоковую эндосонаграфию и цитологическое

Таблица 3.2. Гистологические признаки IgG4-склерозирующего холангита

| Лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз стенок желчных протоков              |
|--|
| Лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз перипортальных областей              |
| Сториформный (лучистый) фиброз   |
| Трансмуральный фиброз  |
| Облитерирующий флебит  |
| Инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками стенки желчных протоков |
| Интактный билиарный эпителий   |

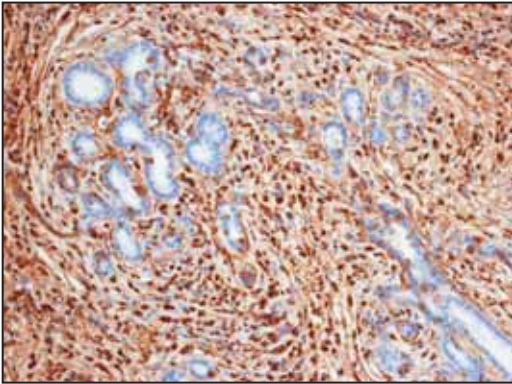


Рисунок 3.11. IgG4-склерозирующий холангит. Иммуногистохимическая окраска на IgG4+, ув. х200 (из Y.<Zen и соавт., 2012 г. [44])

или гистологическое исследование стенок желчных протоков. Необходимо принимать во внимание, что в некоторых случаях IgG4-СХ холангиографические находки отличаются от всех рассмотренных типов.

3.4.5. Гистологическая диагностика

Гистологический материал стенки желчных протоков может быть получен либо оперативным путем, либо одним из трех способов биопсии, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки (табл. 3.1).

IgG4-СХ обычно поражает крупные протоки – преимущественно внепеченочные, включая область бифуркации; также может наблюдаться вовлечение желчного пузыря [44]. Пораженные протоки диффузно утолщаются по типу «курильничка» (рис. 3.4). Характерно, что воспалительные и фибротические изменения при IgG4-СХ наблюдаются преимущественно в подслизистом слое стенки желчных протоков, тогда как эпителиальный слой обычно остается интактным. Поверхность слизистой гладкая, порой имеет волнистый вид. Отмечается макроскопически заметное перидуктальное воспаление в области ворот печени (рис. 3.5). Однако в случаях присоединения вторичного холангита иногда можно обнаружить признаки деструкции билиарного эпителия и/или нейтрофильной инфильтрации. При наличии выраженной инфильтрации, особенно внутриэпителиальной, требуется исключение ПСХ. С целью диагностики ХЦК наиболее часто применяется цитологическое исследование [34, 45].

Гистологические признаки IgG4-СХ сходны с таковыми в других органах при IgG4-ассоциированной болезни (табл. 3.2).

Типично трансмуральное воспаление с массивной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, иногда ассоциированной с умеренно выраженной тканевой эозинофилией (рис. 3.6 и 3.7). Воспалительные инфильтраты перемежаются с патогномичным для этой нозологической формы сториоформным фиброзом, напоминающим лучи или спицы колеса с веретеновидными клетками, расходящимися от центра (рис. 3.8). Билиарный эпителий остается интактным, но воспалительно-фибротические изменения затрагивают перибиллярные железы (рис. 3.9). Также наблюдаются облитерирующий флебит и периневральное воспаление, заметные в наружном слое стенки протока (рис. 3.10). В воспалительный процесс вовлекаются портальные тракты, при этом распространение инфильтрата на прилежащую паренхиму печени минимально [24, 25, 34, 44].

При иммуногистохимическом исследовании антитела к IgG4 фиксируются на многих плазматических клетках, диффузно распределенных в зоне воспаления (рис. 3.11). Диагноз IgG4-СХ требует обнаружения не менее 100 IgG4-позитивных плазматических клеток в ПЗБУ в случае исследования операционного материала и не менее 10 – при изучении биоптата. Соотношение IgG4/IgG-позитивных клеток, равное 40%, достаточно для дифференцирования IgG4-СХ от других форм хронического холангита, при которых возможно обнаружение некоторого количества IgG4-позитивных плазматических клеток. Дуктопения и перидуктальный фиброз в типичных случаях IgG4-СХ не выявляются; наличие этих гистологических признаков характерно для ПСХ [44, 45].

Эндоскопическая транспапиллярная биопсия, выполняемая с диагностической целью при подозрении на ХЦК, во многих случаях не позволяет получить достаточный объем

ткани для выявления таких характерных гистологических признаков IgG4-CX, как сториформный фиброз и облитерирующий флебит. Биопсия печени может быть информативна в случае изолированного или преимущественного поражения внутрипеченочных желчных протоков [44]).

### 3.4.6. Диагностические критерии

Существует 2 группы диагностических критериев IgG4-CX — HISORt (2006 г.) [12] и Международные критерии 2012 г., представленные рабочей группой Комитета по исследованию IgG4-АБ и Комитета по исследованию труднодиагностируемых заболеваний печени и билиарного тракта [29]. Подробно эти критерии представлены в разделе 1.3.2.3. И те, и другие базируются на комплексе клинических, лабораторных и морфологических данных. При этом получение достаточного количества биопсийного материала для достоверной диагностики IgG4-CX представляет собой непростую задачу. В связи с данным обстоятельством, при исключении опухолевой природы изменений, возможна диагностика *ex juvantibus*, то есть оценка ответа на стероидную терапию.

### 3.4.7. Дифференциальный диагноз

Дифференцировать IgG4-CX необходимо с неопухолевыми заболеваниями и злокачественными опухолями. К первой группе относятся ПСХ, ишемическое повреждение, лекарственное поражение вследствие интраартериальной химиотерапии, ВИЧ-холангиопатия, холедохолитиаз, врожденные аномалии, последствия оперативных вмешательств на желчных протоках, а также особые редкие формы холангита — фолликулярный холангит и холангит с гранулоцитарным повреждением эпителия. Вторая включает ХЦК и протоковую инвазию рака ПЖ или желчного пузыря.

#### 3.4.7.1. Первичный склерозирующий холангит

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся диффузным воспалением и фиброзом внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков и ведущее в конечном итоге к развитию вторичного билиарного цирроза [1].

Распространенность ПСХ составляет 8,5–13,6 случаев на 100 000 населения, заболеваемость — 0,9–1,3 на 100 000. Средний возраст на момент диагностики составляет 36–52 года. У 60–80% пациентов ПСХ сочетается с ВЗК, в первую очередь с язвенным колитом.

Этиология ПСХ неизвестна. Имеются описания случаев семейной заболеваемости; у родственников первой линии вероятность развития болезни в 100 раз превышает таковую в общей популяции. В большом количестве исследований выявлена ассоциация с гаплотипами HLA A1, B8, DR3, DR2, DR6, DRw52a, что позволило выдвинуть гипотезу доминирующей роли аутоиммунных реакций в патогенезе ПСХ. В роли кандидатов на антигены-мишени р-ANCA, секретирующихся как при язвенном колите, так и при ПСХ, рассматриваются катепсин G, антиген BPI (bactericidal/permeability increasing protein), эндотоксин-связывающий белок полиморфноядерных лейкоцитов и β-тубулин 5-го изотипа, перекрестно реагирующий с белком FtsZ, экспрессирующимся почти всеми кишечными бактериями. Этот феномен, вероятно, отражает аномальный иммунный ответ на кишечную микрофлору у предрасположенных лиц. Транслокация бактерий и эндотоксинов через кишечную стенку может играть определенную роль в патогенезе ПСХ, в част-

ности посредством рекрутирования регуляторных Т-клеток под воздействием хемокинов CCL 25 и/или CCL 28.

ПСХ может поражать представителей любой расы и возрастной группы, однако наиболее часто (до 70% случаев) развивается у молодых мужчин. Описаны случаи ПСХ у детей и подростков, нередко в форме перекрестного синдрома с аутоиммунным гепатитом. Первым шагом к диагнозу часто становится выявление повышенного уровня ЩФ при рутинном биохимическом исследовании; в других случаях диагноз устанавливается только при развитии признаков декомпенсации цирроза. Чаще всего подозрение на развитие ПСХ возникает при обнаружении измененных биохимических показателей у больного ЯК.

Развернутая картина ПСХ включает желтуху, зуд, боли в животе, слабость, лихорадку и потерю веса в различных комбинациях. Лихорадка наблюдается далеко не у всех больных, обычно имеет перемежающийся характер и обусловлена, как правило, сопутствующим рецидивирующим бактериальным холангитом. Аналогичная причина вероятна и для эпизодов абдоминальной боли.

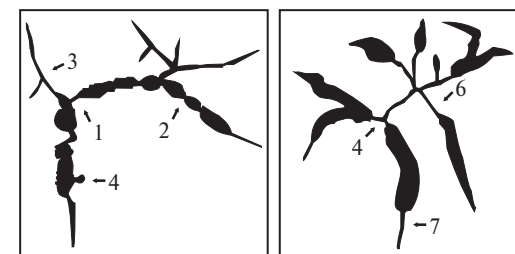
На момент диагностики объективные клинические признаки заболевания обнаруживаются у 75% больных. Наиболее частый симптом — гепатомегалия (55%), реже наблюдаются желтуха (45%), спленомегалия (35%), гиперпигментация (25%) и расчесы (21%).

ПСХ может сочетаться со многими заболеваниями: ВЗК, целиакией, саркоидозом, хроническим панкреатитом, ревматоидным артритом, РПФ, тиреоидитом, синдромом Шегрена, аутоиммунным гепатитом, системной склеродермией, системной

красной волчанкой, аутоиммунной гемолитической анемией, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой и др.

При длительном течении ПСХ развивающиеся осложнения можно разделить на три группы:

1. Осложнения холестаза: кожный зуд, остеопения, нарушения липидного обмена, стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов.
2. Осложнения цирроза: кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, асцит, печеночная энцефалопатия, бактериальные инфекции.
3. Специфические осложнения: конкременты желчного пузыря и протоков; стриктуры желчных протоков и рецидивирующий бактериальный холангит; перистомальные варикозные вены; ХЦК.



**Рисунок 3.12.** Холангиографические отличия IgG4-склерозирующего холангита от первичного склерозирующего холангита. Слева — ПСХ, справа — IgG4-CX (из E.L. Culver и соавт., 2011 г. [8])

- 1 — Лентовидная стриктура.
- 2 — Феномен «буса».
- 3 — Феномен «обрезанного дерева».
- 4 — Дивертикуллоподобное выпячивание.
- 5 — Сегментарная стриктура.
- 6 — Протяженная стриктура с престенотическим расширением.
- 7 — Стриктура нижней части общего желчного протока.



Наиболее опасным осложнением является ХЦК, которая развивается у 5–30% больных, чаще на цирротической стадии, и нередко выступает в роли непосредственной причины летального исхода [32].

Для ПСХ характерен стабильный биохимический синдром холестаза, который, однако, не имеет специфических особенностей. Как наиболее частое отклонение в биохимическом анализе крови описывается не менее чем двукратное повышение ЩФ. В то же время опубликованы данные о больных с холангиографически и гистологически подтвержденным диагнозом и при этом нормальным уровнем ферментов холестаза. Сывороточные трансаминазы повышены у 90% больных, как правило, у взрослых не более чем в 5 раз превышая норму. Более выраженный цитоллиз, наблюдающийся у детей, дает основания заподозрить наличие перекрестного синдрома с аутоиммунным гепатитом.

Концентрация билирубина обычно повышена, однако степень повышения варьирует в значительных пределах. На-

блюдается также характерное для хронического холестаза повышение сывороточной и печеночной концентрации меди, сывороточного церулоплазмينا и экскреции меди с мочой, что в ряде случаев требует дифференциальной диагностики с болезнью Вильсона. Гипергаммаглобулинемия выявляется у 30% больных ПСХ, при этом у 40–50% доминирует повышение IgM. У 5% наблюдается эозинофилия, достигая в некоторых случаях высоких значений. Сывороточные аутоантитела (кроме р-ANCA, выявляемые у 80%) обнаруживаются довольно редко.

Типичная ЭРХПГ- или МРХПГ-картина представлена мультифокальными кольцевидными стриктурами внутри- и внепеченочных желчных протоков, чередующимися с участками нормального диаметра или слегка дилатированными (симптом бус или четок). Приблизительно в 20% случаев изменения затрагивают только внепеченочные или только внутрипеченочные протоки [8].

Таблица 3.3. Дифференциальный диагноз IgG4-склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита

| Признак  | IgG4-склерозирующий холангит | Первичный склерозирующий холангит |
|--|------------------------------|-----------------------------------|
| Дебют  | 50–60 лет                    | 30–40 лет                         |
| Ассоциация с ВЗК                                       | Редко                        | Часто                             |
| Механическая желтуха                                   | Часто в дебюте               | Обычно на поздней стадии          |
| Повышение сывороточного уровня IgG4                    | Типично                      | Нетипично                         |
| Повреждение билиарного эпителия                        | Нетипично                    | Типично                           |
| Инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками | Типична                      | Нетипична                         |
| Холангиокарцинома                                      | Крайне редко                 | 10–30%                            |
| Ответ на КС  | Есть                         | Нет                               |

Наиболее часто наблюдающиеся холангиографические отличия IgG4-СХ от ПСХ схематично изображены на рисунке 3.12.

Гистологические изменения мелких внутрипеченочных протоков на ранних стадиях представлены пролиферацией и отеком в одних портальных трактах и исчезновением в других, часто в сочетании с фиброзирующим перихолангитом. Поздние стадии заболевания характеризуются прогрессированием фиброзных изменений, ведущих к трансформации желчных протоков в соединительнотканые тяжи. Выделяют 4 гистологические стадии: портальную, перипортальную, септальную и цирротическую.

Общепринятые схемы патогенетического лечения ПСХ отсутствуют, так как ни один из многочисленных назначавшихся препаратов не продемонстрировал эффективность в рандомизированных исследованиях. Препараты УДХК могут назначаться в качестве симптоматического средства с целью купирования зуда. Применение преднизолона обосновано только у больных с признаками перекреста с аутоиммунным гепатитом [22].

ПСХ характеризуется хроническим прогрессирующим, хотя и вариабельным по скорости течением. Медиана выживаемости составляет приблизительно 12 лет. Ортотопическая трансплантация печени позволяет существенно улучшить прогноз: 1-летняя выживаемость – 90–97%, 5-летняя – 85–88%. Снижению выживаемости в значительной мере способствуют случаи нераспознанной ХЦК (до 10% трансплантаций) [1, 37].

Рядом авторов особо выделяется ПСХ малых протоков – заболевание с характерными клиническими, биохимическими и гистологическими признаками ПСХ, но нормальной холангиографи-

ческой картиной. Наблюдение за 83 пациентами продемонстрировало поражение больших желчных протоков у 23% в среднем за 7,4 года (5,1 – 14 лет). Течение ПСХ малых протоков менее агрессивное по сравнению с «классической» формой, с достоверно более длительной выживаемостью без трансплантации печени (13 и 10 лет соответственно,  $P < 0,0001$ ). Важно констатировать, что ХЦК описана только у пациентов с развитием поражения крупных протоков. Лечение УДХК ведет к улучшению биохимических показателей без значимого влияния на прогноз.

По данным сравнения выборок пациентов, IgG4-СХ по сравнению с ПСХ характеризовался более высоким уровнем сывороточного билирубина ( $P = 0,009$ ) и ЩФ ( $P = 0,01$ ) и несравнимо более низкой частотой сочетания с ВЗК ( $P < 0,0001$ ). Повышенный уровень IgG4 выявляется у 9% больных ПСХ [8, 22].

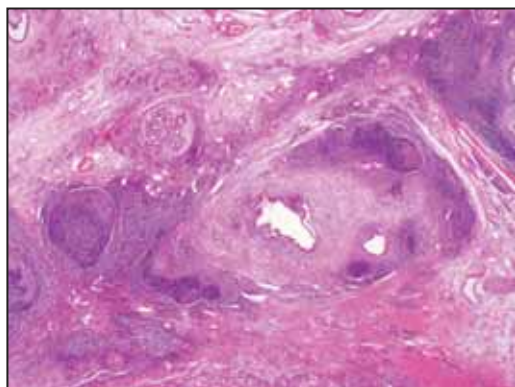
Дифференциально-диагностические признаки IgG4-СХ и ПСХ (за исключением представленных на рисунке 3.12 холангиографических) суммированы в таблице 3.3.

3.4.7.2. Вторичный склерозирующий холангит

К числу основных причин вторичного склерозирующего холангита относятся:

- Опухоль желчных протоков (за исключением случаев предварительно установленного диагноза ПСХ)
- Хирургическое вмешательство на желчных протоках
- Холедохолитиаз
- Врожденные аномалии желчевыводящих путей





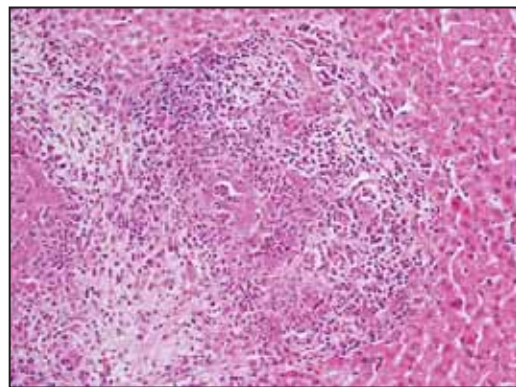
**Рисунок 3.13.** Фолликулярный холангит. Перидуктальная соединительная ткань инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками с образованием лимфоидных фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200 (из Y. Zen и соавт., 2012 г. [44])

- Холангиопатия при ВИЧ-инфекции
- Ишемическая стриктура желчных протоков
- Токсическая стриктура желчных протоков вследствие внутриартериального введения флюоксуридина

Клиническая диагностика вторичного склерозирующего холангита базируется в первую очередь на анамнестических сведениях. Лабораторные данные неспецифичны; в случаях бактериальной инфекции возможно выявление лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

При УЗИ, МСКТ, МРХПГ желчные протоки часто расширены, однако отсутствие дилатации не противоречит диагнозу. Могут обнаруживаться абсцессы. Уточнение локализации патологического процесса обычно требует выполнения ЭРХПГ или ЧЧХГ.

Гистологическая картина характеризуется расширением мелких желчных протоков с признаками пролиферации и дегенера-



**Рисунок 3.14.** Склерозирующий холангит с гранулоцитарным повреждением эндотелия. В мелком желчном протоке виден инфильтрат, состоящий из нейтрофилов, который разрушает выстилающий билиарный эпителий. Окраска гематоксилином и эозином, у в. х 200 (из Y. Zen и соавт., 2012 г. [44])

ции эпителия. Просвет и стенка протоков инфильтрирована полиморфно-ядерными лейкоцитами с распространением инфильтрата на соседние участки печеночной паренхимы. По мере прогрессирования развивается перидуктальный фиброз и формируются билиарные стриктуры [14].

#### 3.4.7.3. Фолликулярный холангит

Ряд авторов как самостоятельную нозологическую форму выделяют фолликулярный холангит, характеризующийся множественными лимфоидными фолликулами с локализацией вокруг желчных протоков, образующих область бифуркации. Возможно сочетание с фолликулярным холециститом [4, 42]. Развивается обычно в старших возрастных группах и проявляется формированием бифуркационных стриктур и перидуктальных бляшкоподобных наложений. Сывороточные антитела и экстрабилиарная патология (ВЗК и т.д.), как правило, от-

сутствуют. Воспалительный инфильтрат характеризуется формированием четко обозначенных лимфоидных фолликулов, что отличает этот тип холангиопатии от IgG4-CX (рис. 3.13). Могут обнаруживаться IgG4-позитивные плазматические клетки, однако их распределение очаговое и соотношение IgG4/IgG-позитивных клеток < 40%. Облитерирующий флебит и сториформный фиброз не выявляются. При фолликулярном холангите преднизолон неэффективен. Во всех документированных случаях выполнена резекция пораженных протоков.

#### 3.4.7.4. Склерозирующий холангит с гранулоцитарным повреждением эндотелия

Недавно была описана новая нозологическая форма, представляющая собой чувствительный к стероидной терапии холангит с уникальными гистологическими особенностями. В гепатобиоптате, по крайней мере на начальной стадии заболевания, определяется нейтрофильное повреждение желчных протоков, весьма сходное с гранулоцитарным повреждением эндотелия (GEL) при АИП II типа (рис. 3.14). Крупное исследование позволило выявить GEL в 5 из 254 образцов печеночной ткани пациентов с аутоиммунным склерозирующим холангитом (2%) [40]. Во всех 5 случаях применение КС и/или УДХК привело к достижению стойкой ремиссии, что послужило основанием для гипотезы о билиарном проявлении АИП II типа. У 1 пациента с GEL-позитивным холангитом действительно имелся сопутствующий стероид-чувствительный панкреатит, соответствующий II типу АИП. IgG4-позитивные плазматические клетки об-

наруживались в единичных экземплярах, при этом сывороточная концентрация IgG4 была в пределах нормы.

Таким образом, на основании имеющегося на сегодняшний день небольшого материала можно предполагать существование особой формы КС-чувствительного холангита, требующего дифференциального диагноза с IgG4-CX.

#### 3.4.7.5. Холангиоцеллюлярная карцинома

Так как гистопатология IgG4-CX представлена собственно склерозирующим холангитом и псевдотуморозными изменениями тканей, последнее определяет важность дифференциального диагноза с ХЦК, вследствие высокой степени сходства холангиографической картины и принципиально разной лечебной тактики. С клинической точки зрения, ложный диагноз ХЦК представляется более вероятным по сравнению с ПСХ. В случае сочетания заболеваний (например, ХЦК на фоне ПСХ) дифференциальная диагностика, особенно при помощи только лучевых методов, существенно затруднена.

ХЦК представляет собой злокачественную эпителиальную опухоль билиарного тракта. Она встречается относительно нечасто, хотя и занимает второе место по распространенности среди злокачественных новообразований гепатобилиарной системы после гепатоцеллюлярной карциномы — 10–15%. В последние десятилетия частота внутрипеченочной ХЦК растет во всем мире [19].

По локализации различают внутрипеченочную и внепеченочную ХЦК. Внутрипеченочный вариант характеризуется разрастанием опухоли в ткани печени, которое следует дифференцировать в первую очередь с метастатическим поражением.

Таблица 3.3. Дифференциальный диагноз IgG4-склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита

| Характеристика                                | IgG4-СХ | ПСХ | ХЦК |
|---|---------|-----|-----|
| Пожилыи возраст                               | +++     | +   | +++ |
| Преобладание мужчин                           | +++     | ++  | ++  |
| Выраженная симптоматика                       | +       | +   | +++ |
| Обструктивная желтуха                         | ++      | +   | +++ |
| Повышение трансаминаз и билирубина            | ++      | ++  | +++ |
| Повышение ЩФ                                  | +       | +++ | ++  |
| Ассоциация с ХЦК                              | -       | ++  |     |
| Ассоциация с билиарными паразитогами          | -       | -   | ++  |
| Ассоциация с кистами холедоха, гепатолитиазом | -       | -   | ++  |
| Поражение ПЖ, слюнных желез, почек и т.д.     | +++     | -   | -   |
| Ассоциация с ВЗК                              | -       | +++ | -   |
| Повышение сывороточного СА19-9                | ++      | +   | +++ |
| Повышение сывороточного IgG4                  | +++     | +   | +   |
| Повышение билиарного IgG4                     | +++     | -   | -   |
| IgG4-позитивные инфильтраты                   | +++     | +   | -   |
| Ответ на терапию КС                           | +++     | +   | -   |

При внепеченочном варианте, составляющем 2/3 всех случаев ХЦК, наблюдается перидуктальная, интрадуктальная или папиллярная инфильтрация.

- Этиология ХЦК остается неясной. Идентифицированы несколько факторов риска, к которым разные источники относят:
- хроническое воспаление (ПСХ, хронические паразитарные инфекции билиарного тракта, хроническое носительство *S. typhi*)
  - хроническая невоспалительная патология желчных путей (билиарная аденома, билиарный папилломатоз, киста холедоха, гепатолитиаз)
  - химическое воздействие (диоксин, винилхлорид, нитрозамины, торотраст, алкоголь)
  - генетическая предрасположенность (полиморфизм CYP 1A2 и глутатион-S-трансферазы ω-1и ω-2)
  - билиодигестивные анастомозы
  - ожирение

Среди вышеперечисленных факторов наиболее хорошо изучен ПСХ. По данным С.В. Rosen, D.M. Nagorney (1991г.), у 42% умерших больных ПСХ при вскрытии определяется ХЦК [31]. У большинства больных ПСХ уже в первые 2,5 года развивается ХЦК и лишь у 6,8% – через 4,1 года. Существенным предрасполагающим фактором позднего дебюта ХЦК служит кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.

Вообще, хронический воспалительный процесс билиарного тракта выступает в роли важного триггера канцерогенеза. Избыток провоспалительных цитокинов и ростовых факторов ведет к ускорению клеточного цикла, нарушению репарации ДНК, накоплению соматических мутаций и изменению соотношения протоонкоге-

нов/генов-супрессоров опухолевого роста. Развернутая клиническая картина ХЦК включает желтуху, кожный зуд, слабость и потерю массы тела. Изменения лабораторных параметров представлены биохимическим синдромом холестаза и повышением сывороточного уровня СА 19-9.

ХЦК – опухоль, характеризующаяся агрессивным течением. Наиболее частыми причинами смерти являются билиарный сепсис, печеночная недостаточность и/или раковая кахексия. Общепринятые рекомендации по лечению больных на поздних стадиях опухолевого процесса на сегодняшний день отсутствуют. Между тем в большинстве случаев ХЦК распознается поздно, когда оперативное вмешательство невозможно, что определяет весьма низкую 5-летнюю выживаемость после установления диагноза – менее 10%.

ХЦК, особенно локализующаяся в воротах печени, требует наиболее тщательной дифференциальной диагностики с IgG4-СХ, особенно в отсутствие сочетания с АИП. В сравнении с IgG4-СХ, для ХЦК типичны следующие признаки:

1. Более низкий уровень сывороточного IgG4. Хотя данный показатель может быть повышен у больных как IgG4-СХ, так и ХЦК, титр более 300 мг/дл высокоспецифичен для IgG4-СХ.
2. Отсутствие повышения IgG4 в желчи. Билиарный уровень IgG4 повышается только при IgG4-СХ, но не при ХЦК и другой патологии желчевыводящих путей, что служит важным дифференциально-диагностическим признаком.
3. Факторы риска – такие как ПСХ и другие хронические воспалительные процессы желчевыводящих путей.

4. Более тяжелая симптоматика: потеря массы тела, обструктивная желтуха, повышение уровня печеночных ферментов и билирубина.
5. Инфильтрация желчных протоков IgG4-негативными лимфоцитами.
6. Отсутствие эффекта от КС (табл. 3.4).

3.5. Лечение

КС – терапия первой линии IgG4-СХ. Обычная иницирующая доза преднизолона составляет 40 мг/сут на протяжении 4 недель с последующим снижением на 5 мг в неделю. Поддерживающая доза, видимо, может быть ниже таковой при аутоиммунном гепатите и составлять 5 мг/сут в течение 6 мес. На фоне лечения КС положительная динамика клинических, лабораторных и морфологических проявлений болезни отмечается у 80% пациентов. Если симптоматика рецидивирует после завершения стероидной терапии, в качестве средства второй линии рекомендуется азатиоприн [3]. В роли перспективного КС для длительного применения, ввиду меньшего побочного действия, может рассматриваться будесонид, хорошо зарекомендовавший себя при аутоиммунном гепатите, хотя данных по его эффективности при IgG4-СХ пока недостаточно.

Назначение КС ведет к разрешению желтухи, улучшению биохимических показателей и обратному развитию стриктур. Иммуносупрессивная терапия демонстрирует значимое влияние на активность IgG4-СХ и может приводить к достижению полной ремиссии уже через 3 мес. В упомянутой группе пациентов из клиники Мейо у 40% отмечен рецидив после 11-недельного курса стероидной терапии. Ретроспективный анализ позволил установить, что проксимальные внепе-



чеченные, а также внутрипеченочные протоковые стриктуры ассоциировались с повышенным риском рецидива, тогда как при поражении дистальных протоков у большего числа больных наблюдалась длительная ремиссия (64% vs 32%) [12, 13].

У пациентов с предполагаемым высоким риском рецидива в качестве варианта тактики ведения может рассматриваться назначение азатиоприна в дозе до 2 мг/кг/сут, одновременно с КС или после завершения курса стероидной терапии. Описано успешное применение ритуксимаба (анти-CD20) у пациента с отсутствием ответа на другие иммуносупрессоры [38].

Перед назначением КС необходима максимально надежная верификация диагноза, направленная в первую очередь на исключение патологии, при которой данное лечение противопоказано. Следует учитывать, что злокачественные новообразования могут быть чувствительны к КС. При отсутствии уверенности в надежности исключения опухоли требуется ревизия диагноза в случае возникновения любых сомнений.

3-месячная продолжительность терапии, как правило, достаточна для большинства пациентов, но в случае персистирования клинических, биохимических или иммунологических проявлений, а также при возникновении рецидива может потребоваться длительная поддерживающая иммуносупрессия.

В случаях выраженной механической желтухи иногда выполняется установка временного билиарного стента.

### 3.6. Будесонид – альтернатива системным КС

Альтернативой системных КС может быть топический стероид будесонид (Буденофальк®), обладающий минимальным ко-

личеством системных побочных эффектов. Опыта применения при IgG4-СХ до сих пор недостаточно, однако теоретические предпосылки рассуждать о перспективах применения этого препарата все же есть. Так, высвобождение будесонида происходит в терминальном отделе подвздошной кишки и продолжается в нижележащих отделах толстой кишки. Всасываясь из кишечника, препарат попадает через сосуды портальной системы в печень, где 90% будесонида метаболизируется, обеспечивая уровень системной биодоступности всего лишь 10%, что способствует уменьшению количества и выраженности нежелательных побочных реакций. За счет эффекта «первого пассажа» через печень практически не подавляется выработка собственного кортизола ниже критического уровня 5,4 мкг/дл, что также способствует существенному снижению числа системных побочных эффектов. В недавнем (крупнейшем в мире по терапии АИГ) двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, в которое было включено 208 пациентов с вновь выявленным аутоиммунным гепатитом легкой или умеренной степени активности без признаков цирроза печени, было показано, что будесонид обладает достоверно более высокой эффективностью и лучшей переносимостью, чем системные КС. Биохимическая ремиссия (нормализация уровня трансаминаз) без стероидных побочных эффектов в группе пациентов, получавших будесонид и азатиоприн, была достигнута в 47,0% случаев, среди пациентов, получавших преднизон и азатиоприн – в 18,4% [21].

Учитывая частую ассоциацию АИП с сахарным диабетом и возраст манифестации IgG4-АБ старше 50–60 лет, можно ожидать высокий риск нежелательных явлений КС. Потенциальной альтернативой, эффектив-

будесонид  
**Буденофальк®**

*Направленная топическая терапия первой линии  
при воспалительных заболеваниях кишечника и печени*

- Топический кортикостероид для эффективной терапии воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунных заболеваний печени
- Эффективность, равная традиционным кортикостероидам, без системных побочных эффектов
- Альтернатива системным стероидам при болезни Крона, язвенном колите, микроскопическом колите и аутоиммунном гепатите



На правах рекламы



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

Представительство компании  
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия  
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 933-9904  
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru



# Урсофальк

Урсодеоксихолевая кислота

**Золотой стандарт в лечении  
холестатических заболеваний печени**



- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни

**Мы превращаем надежду  
в эффективную терапию**

На правах рекламы

ность которой еще предстоит изучать, является применение топических стероидов. На наш взгляд, особую актуальность их применения может подчеркнуть ассоциация IgG4-CX с IgG4-опосредованными поражениями кишечника и печени.

### 3.7. Прогноз

Естественное течение IgG4-CX пока остается недостаточно изученным. Долгосрочный прогноз также не вполне ясен. Данные о естественном течении IgG4-CX противоречивы, возможно, ввиду малого числа наблюдений. В упомянутой выше когорте из клиники Мейо среди 53 пациентов в течение пяти лет у 4 отмечено развитие цирроза и портальной гипертензии. Из 52 пациентов, наблюдавшихся в Великобритании и Японии, цирроз развился у 1 в отсутствие патогенетического лечения [12, 44].

К настоящему времени описаны только один случай ХЦК, развившейся на фоне IgG4-CX [9], и один случай печеночной недостаточности. Последнему пациенту выполнена трансплантация печени [35].

### Литература к главе III

1. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М., М-Вести, 2011: 112 с.
2. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurmann J., Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. Clin. Exp. Allergy 2009; 396: 469–477.
3. Alderlieste Y.A., van den Elzen B.D.J., Rauws E.A.J., Beuers U. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: one variant of immunoglobulin G4-related systemic disease. Digestion 2009; 79: 220–228.
4. Aoki T., Kubota K., Oka T. et al: Follicular cholangitis: another cause of benign biliary stricture. Hepatogastroenterology 2003; 50: 639–642.

5. Bjornsson E., Chari S.T., Smyrk T.C., Lindor K.D. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of literature. Hepatology; 2007; 45: 1547–1554.

6. Boonstra K., Culver E.L., de Buy Wenniger L.M. et al. Serum IgG4 and IgG1 for distinguishing IgG4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2013; 58: 2045–2055.

7. Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 4: 1010–1016.

8. Culver E.L., Chapman R.W. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 33: 1273–1291.

9. Douhara A., Mitoro A., Otani E. et al. Cholangiocarcinoma developed in a patient with IgG4-related disease. World J Gastrointest Oncol. 2013; 5: 181–185.

10. 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.

11. Erkelens G.W., Vleggaar F.P., Lesterhuis W. et al. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. Lancet 1999; 354: 43–44.

12. Ghazale A., Chari S.T., Zhang L. et al: Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008; 134: 706–715.

13. Hirano K., Tada M., Isayama H. et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis without and with corticosteroid treatment. Gut 2007; 56: 1719–1724.



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

Представительство компании  
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия:  
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 933-9904  
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

14. Imam M.H., Talwalkar J.A., Lindor K.D. Secondary sclerosing cholangitis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Liver Dis.* 2013; 17: 269–277
15. Itoh S., Nagasaka T., Suzuki K. et al. Lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis: assessment of clinical, CT, and pathological findings. *Clin. Radiol.* 2009; 64: 1104–1114.
16. Khosroshahi A., Stone J.H. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 57–66.
17. Koyama R., Imamura T., Okuda C. et al. Ultrasonographic imaging of bile duct lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2008; 37: 259–264.
18. Laco J. IgG4-related systemic sclerosing disease: a review. *Cesk. Patol.* 2010; 46: 82–85.
19. Li J., Zhao C., Shen Y. Autoimmune cholangitis and cholangiocarcinoma. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 1783–1789.
20. Li J., Zhao C.C., Wang X.M. et al. Hepatobiliary and pancreatic: autoimmune cholangitis, pancreatitis and sialadenitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27: 988–996.
21. Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W., Lurie Y., Rust C., Zuckerman E. et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterol.* 2010; 139 (4): 1198–1206.
22. Mendes F.D., Jorgensen R., Keach J. et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 2070–2075.
23. Mihai S., Chiriac M.T., Herrero-Gonzalez J.E. IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation. *J. Cell Mol. Med.* 2007; 11: 1117–1128.
24. Naitoh I., Nakazawa T., Ohara H. et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J. Gastroenterol* 2009; 44: 1147–1155.
25. Nakazawa T., Ando T., Hayashi K. et al. Diagnostic procedures for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18: 127–136.
26. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K. et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 7661–7670.
27. 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.
28. Novotný I., Dítě P., Trna J. et al. Immunoglobulin G4-related cholangitis: a variant of IgG4-related systemic disease. *Dig Dis.* 2012; 30: 216–219.
29. Ohara H., Okazaki K., Tsubouchi H. et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J. Hepatobil. Pancreat. Sci.* 2012; 19: 536–542.
30. 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: 573–581.
31. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takao M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 303–314.
32. Rosen C.B., Nagorney D.M. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Semin. Liver Dis.* 1991; 11: 26–30.
33. Sawai H., Matsubayashi H., Sasaki K. et al. A case of sclerosing cholangitis without pancreatic involvement thought to be associated with autoimmunity. *Intern. Med.* 2011; 50: 433–438.

34. Smyrk T.C. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 74–79.
35. Stathopoulos G., Nourmand A.D., Blackstone M. et al. Rapidly progressive sclerosing cholangitis following surgical treatment of pancreatic pseudotumor. *J. Clin. Gastroenterol.* 1995; 21: 141–148.
36. Takuma K., Kamisawa T., Igarashi Y. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 80–87.
37. Tanaka A., Tazuma S., Okazaki K. et al. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2014; 21: 43–50.
38. Topazian M., Witzig T.E., Smyrk T.C. et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 364–366.
39. Umemura T., Zen Y., Hamano H. et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 48–45.
40. Webster G.J.M., Pereira S.P., Chapman R.W. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated sclerosing cholangitis — overlapping of separate diseases? *J. Hepatol.* 2009; 51: 398–402.
41. Zen Y., Grammatikopoulos T., Heneghan M. et al. Sclerosing cholangitis with granulocytic epithelial lesion: a benign form of sclerosing cholangiopathy. *Am J. Surg. Pathol.* 2012; 36: 1555–1561.
42. Zen Y., Ishikawa A., Ogiso S. et al. Follicular cholangitis and pancreatitis—clinicopathological features and differential diagnosis of an under-recognized entity. *Histopathology* 2012; 60: 261–269.
43. Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 114–118.
44. Zen Y., Nakanuma Y., Portmann B. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: pathologic features and histologic mimics. *Semin. Diagn. Pathol.* 2012; 29: 205–211.
45. Zhang L.L., Abraham S.C., Leung S. et al. IgG4+ plasma cell infiltrates in liver explantes with primary sclerosing cholangitis. *Modern. Pathol.* 2009; 22: 1480–1484.
46. Zhang L., Smyrk T.C. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2010; 25: 491–504.



# Передовые исследования в области гастроэнтерологии и гепатологии

На правах рекламы

## Полость рта

Проявления реакции «трансплантат против хозяина»

Будесонид раствор для полоскания  
(стероид местного действия)  
Новое показание – новая  
галеновая форма  
Фаза III

## Пищевод

Эозинофильный эзофагит

Вязкий пероральный будесонид  
(стероид местного действия)  
Новое показание – новая  
галеновая форма  
Фаза II

## Печень

Первичный билиарный цирроз

Будесонид капсулы  
(стероид местного действия  
в комбинации с УДХК)  
Новое показание  
Фаза III

Первичный  
склерозирующий холангит

Нор-урсодезоксихолевая  
кислота (желчная кислота)  
Новая галеновая форма –  
новое показание  
Фаза II

Неалкогольный стеатогепатит

Нор-урсодезоксихолевая  
кислота (желчная кислота)  
Новая галеновая форма –  
новое показание  
Фаза II

Портальная гипертензия

Уденафил  
(ингибитор фосфодиэстеразы 5)  
Новая галеновая форма –  
новое показание  
Фаза II

## Кишечник

Язвенный колит

Фосфатидилхолин  
(фосфолипид слизистой оболочки)  
Новая молекула  
Фаза III

Язвенный колит

Будесонид капсулы  
(стероид местного действия)  
Новая галеновая форма  
с высвобождением в толстой кишке  
Фаза I

Болезнь Крона

Trichuris suis ova  
(яйца хлыстовика свиного)  
Новый биологический агент  
Фаза II

Болезнь Крона

Будесонид гранулы  
(стероид местного действия)  
Новое показание  
Фаза III

Проктит

Будесонид суппозитории  
(стероид местного действия)  
Новая галеновая форма  
Фаза II

Дивертикулит

Рифамицин  
(плохо абсорбируемый антибиотик)  
Новое показание – новая  
галеновая форма  
с высвобождением в толстой кишке  
Фаза II

Лимфоцитарный колит

Будесонид гранулы  
(стероид местного действия)  
Новое показание  
Фаза III

Целиакия

ZED 1227  
(ингибитор транскляминазы)  
Новое показание – новая  
галеновая форма  
Доклинические исследования

Диарея путешественников

Рифамицин  
(плохо абсорбируемый антибиотик)  
Новое показание – новая  
галеновая форма с высвобождением в толстой кишке  
Фаза III

## IgG4-ассоциированное поражение других органов

Больше информации на  
[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leiningerweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

Представительство компании  
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия  
Россия: 121055, Москва, ул. Бутырские Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 9334904  
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru



В данной главе мы решили представить читателю описание только некоторых локализаций IgG4-АБ, показавшихся нам актуальными, демонстрирующими тем не менее широту локализаций потенциального поражения при данном заболевании.

#### 4.1. IgG4-опосредованное поражение кишечника

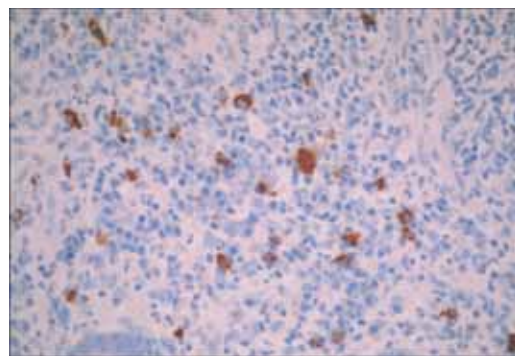
Хотя инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками слизистой толстой кишки описана у пациентов с АИП, до настоящего времени остается неясным, существует ли IgG4-позитивный колит в качестве самостоятельной нозологической формы.

В то время как распространенность ВЗК в общей популяции составляет 0,4% — 0,5%, К. Ravi и соавторы среди 71 пациента с АИП в 5,6% случаев диагностировали ЯК [43]. Из 85 больных АИП в другой группе наблюдения IgG4-позитивный колит был выявлен у 2 человек (2,4%) [25].

IgG4-позитивные пациенты с ЯК не имеют принципиальных отличий по половозрастным характеристикам, протяженности поражения кишки, клинической и эндоскопической тяжести воспаления. Вместе с тем отмечается тенденция к более высокой активности заболевания по сравнению с IgG4-негативным колитом, при этом более выраженное воспаление ассоциируется с массивной тканевой инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками (рис. 4.1) [25].

Остается неясным, может ли IgG4-ассоциированный колит быть изолированным заболеванием либо он всегда сочетается с АИП. Вполне возможно, что отсутствие иммуногистохимическо-

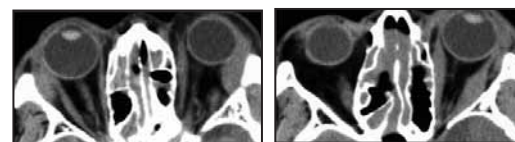
го окрашивания на IgG4 в наборе стандартных диагностических методик при ВЗК обуславливает гиподиагностику IgG4-ассоциированного колита.



**Рисунок 4.1.** Массивная инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками слизистой толстой кишки у пациента с язвенным колитом (иммуногистохимическое окрашивание, ув.  $\times 400$ ) (из G. Kuwata и соавт., 2014 г. [25])



А



Б

В

**Рисунок 4.2.** IgG4-ассоциированное поражение орбиты у 72-летнего мужчины. (а) Набухание век КТ. Двустороннее увеличение слезных желез (б), левосторонняя гиперплазия окологлазничных мышц, инфильтраты в решетчатой и верхнечелюстной пазухах (в). (из T. Kubota и соавт., 2012 г. [23])

Лечение предусматривает назначение КС в стандартных для ЯК дозировках. Описана редукция проявлений АИП при сохраняющейся активности колита, что послужило основанием для добавления к терапии азатиоприна с хорошим эффектом. В отдельных случаях при прогрессирующем панколите возникает необходимость выполнения колэктомии [25].

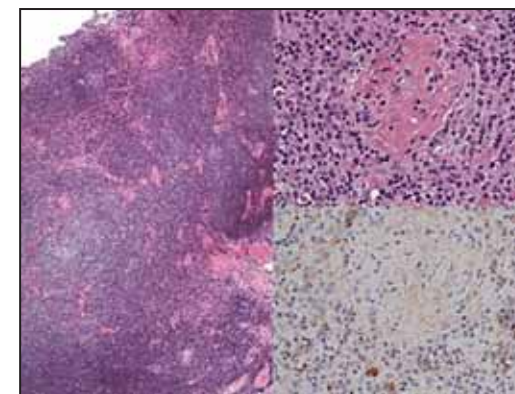
#### 4.2. IgG4-ассоциированное поражение глаз

Поражение тканей глаза впервые было описано в рамках болезни Микулича и существенно позже отнесено к группе IgG4-опосредованных болезней (общее название — IgG4-ассоциированное офтальмологическое заболевание). Средний возраст пациентов с документированным IgG4-опосредованным поражением орбиты — 59 лет (от 30 до 86 лет), с соотношением мужчины/женщины 1:1 [23, 40]. Однако для билатеральных изменений слезных желез в рамках болезни Микулича последнее составляет 1:3. Нередко имеются анамнестические указания на аллергическую патологию, такую как бронхиальная астма и вазомоторный ринит.

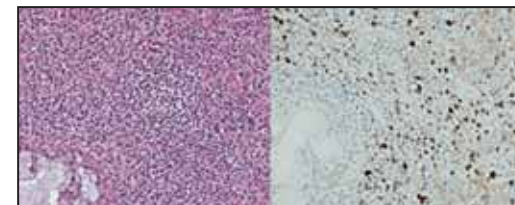
Клинические проявления включают набухание век и проптоз (рис. 4.2), при этом признаки воспаления и боль в области глазницы выражены слабо или отсутствуют вовсе. Отмечается набухание окружающих глазницу лицевых мышц, однако движения глазного яблока ограничены незначительно. Нарушения зрения чаще отсутствуют, хотя может наблюдаться диплопия. У пациентов с орбитальным IgG4-опосредованным воспалением орбиты из сочетанной патологии чаще всего отмечается поражение поднижнечелюстных желез (29%), лимфатических узлов

(14%), ПЖ (5%) и желчных протоков (5%). Описаны также соответствующие патологические изменения щитовидной железы, гипопфиза, придаточных пазух носа [15].

Методы визуализации позволяют выявить инфильтраты в окружающих глаз тканях, в том числе в слезных железах, окологлаз-



А



Б

**Рисунок 4.3.** IgG4-опосредованное поражение орбиты (T. Kubota и соавт., 2012 г. [23])

А — Слезная железа. Слева. Лимфоидная гиперплазия с плазматическими клетками в инфильтрате (гематоксин-эозин,  $\times 200$ ). Справа сверху. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация (гематоксин-эозин,  $\times 400$ ). Справа внизу. Иммуногистохимическое окрашивание на IgG4-позитивные плазматические клетки.

Б — Решетчатый синус. Слева. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация (гематоксин и эозин,  $\times 200$ ). Справа. Иммуногистохимическое окрашивание на IgG4-позитивные плазматические клетки.

нических мышцах, подорбитальных нервах, оболочке зрительного нерва, слезном мешке и даже в пещеристом синусе [46].

Лабораторные исследования выявляют гипергаммаглобулинемию и повышение сывороточных уровней IgG4 и IgE, хотя у отдельных пациентов, напротив, наблюдается, пониженная концентрация IgE. Повышение IgG4 в сыворотке ассоциируется с повышением концентрации растворимых рецепторов к IL-2 [15].

Гистологическая картина характеризуется лимфоплазмочитарной инфильтрацией разной степени выраженности, иногда с образованием лимфоидных фолликулов, а также склеротическими изменениями [23, 46] (рис. 4.3). Описаны также эозинофильные инфильтраты. Типичный для других IgG4-ассоциированных болезней облитерирующий флебит наблюдается редко. При иммуногистохимическом окрашивании обнаруживаются IgG4-позитивные плазматические клетки.

Дифференциальную диагностику следует проводить с такими заболеваниями, как идиопатическое воспаление орбиты, идиопатический орбитальный миозит, В-клеточная лимфома маргинальной зоны, ANCA-опосредованные системные васкулиты (гранулематоз Вегенера, синдром Чардж–Стросса и др.), реактивная лимфоидная гиперплазия без IgG4-позитивных плазматических клеток.

В качестве методов лечения IgG4-опосредованного поражения орбиты предложены системные КС, лучевая терапия и ритуксимаб [15, 23, 40]. Как правило, эти больные хорошо отвечают на преднизолон, но возможны рецидивы после завершения курса. Учитывая небольшое число наблюдений, оценка отдаленных результатов затруднительна. В связи с этим предложен

метод длительной терапии преднизолоном 5–10 мг в день в комбинации с азатиоприном [68]. В рефрактерных случаях целесообразно назначение ритуксимаба [18].

### 4.3. IgG4-ассоциированное поражение почек

IgG4-ассоциированная болезнь почек представлена патологическими изменениями паренхимы и лоханок. Поражение почечной паренхимы протекает в двух формах – IgG4-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит и мембранозный гломерулонефрит; последний вариант наблюдается весьма редко. Поражение лоханки почек документировано как IgG4-ассоциированный пиелит.

Первым проявлением IgG4-ассоциированного нефрита нередко выступает острая или хроническая прогрессирующая почечная недостаточность. У некоторых пациентов поводом для обследования служит протеинурия, иногда со всеми признаками нефротического синдрома. IgG4-ассоциированный пиелит обычно дебютирует клинической картиной пиелонефрита [24]. В подавляющем большинстве случаев (> 80%) выявляются те или иные IgG4-опосредованные органные поражения.

Лабораторные изменения представлены повышением общего уровня  $\gamma$ -глобулинов, IgG или IgG4. Приблизительно в 1/3 случаев отмечается эозинофилия в периферической крови. Более чем у половины больных выявляется гипокомplementемия с преимущественным снижением C3 и/или C4. Возможно появление аутоантител (к компонентам ядра, к миелопероксидазе), обычно транзиторное и в невысоких титрах. В анализе мочи обращает на себя внимание протеинурия, иногда в сочетании с гематурией [41, 69].

Лучевые методы диагностики выявляют двустороннее увеличение почек, множественные очаговые или опухолеподобные изменения. При одностороннем поражении надежное исключение опухоли нередко возможно только после выполнения нефрэктомии.

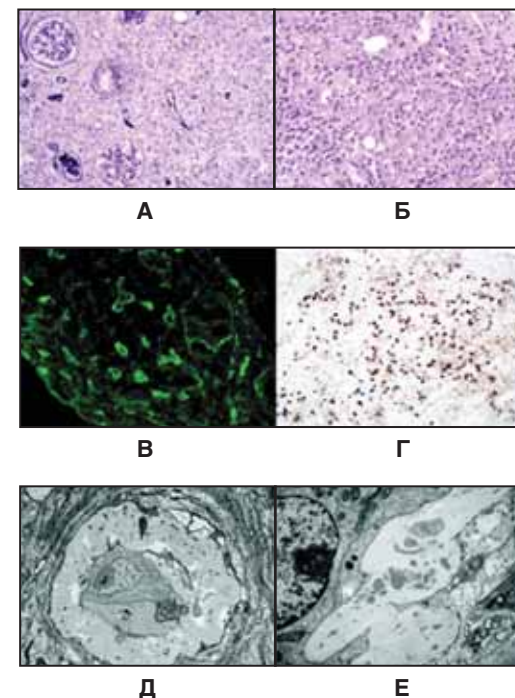
Клинические, лабораторные и инструментальные диагностические признаки тубулоинтерстициального нефрита и мембранозного гломерулонефрита сходны между собой, более того, оба варианта поражения почек могут сочетаться [3]. Документирован случай сочетания IgG4-опосредованного тубулоинтерстициального нефрита, мембранозного гломерулонефрита, тромбоцитопенической пурпуры и АИП у 80-летнего пациента [34].

При гистологическом исследовании отмечаются признаки диффузного или мультифокального тубулоинтерстициального нефрита с инфильтрацией плазматическими клетками, мононуклеарами и эозинофилами. Чаще доминируют диффузные фибровоспалительные изменения с тубулярной атрофией, хотя соотношение фиброза и воспаления вариабельно у разных пациентов.

С определенной степенью допущения различают 3 типа гистологической картины [41] (рис. 4.4):

- тип А – острый интерстициальный нефрит с минимальным фиброзом,
- тип В – интерстициальное воспаление с диффузным фиброзом,
- тип С – доминирующий фиброз с минимальным воспалением.

При IgG4-ассоциированном тубулоинтерстициальном нефрите клубочки выглядят неизменными либо характеризуются минимальной пролиферацией мезангия. Иммунофлюоресцентное исследование у



**Рисунок 4.4.** Типичная гистологическая картина IgG4-ассоциированного тубулоинтерстициального нефрита (из Y. Raissian 2011 г. [41]).

**А** – Диффузные деструктивные фибровоспалительные изменения с остаточными тубулярными структурами. Перигломерулярный фиброз и гломерулосклероз (Jones-methenamine silver,  $\times 200$ ).

**Б** – Интерстициальный инфильтрат из мононуклеаров, плазматических клеток и единичных эозинофилов (окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 400$ ).

**В** – Тубулярная иммунофлюоресценция IgG с исключением на капсулу Боумена (IgG-FITC, ув.  $\times 200$ ).

**Г** – Иммуногистохимическое окрашивание на IgG4 выявляет большое количество IgG4-позитивных плазматических клеток (ув.  $\times 200$ ).

**Д** – Электронная микроскопия позволяет обнаружить утолщение тубулярной мембраны и депозиты иммунных комплексов (ув.  $\times 5800$ ).

**Е** – Аморфные тубулярные депозиты (ув.  $\times 9700$ ).



некоторых пациентов позволяет выявить депозиты иммунных комплексов, содержащие IgG, C3,  $\kappa$ - и  $\lambda$ -легкие цепи иммуноглобулинов. Иммуногистохимически определяются IgG4-позитивные плазматические клетки. Типичная для первичного мембранозного гломерулонефрита иммуногистохимическая окраска на рецептор к фосфолипазе A2 дает отрицательный результат [3].

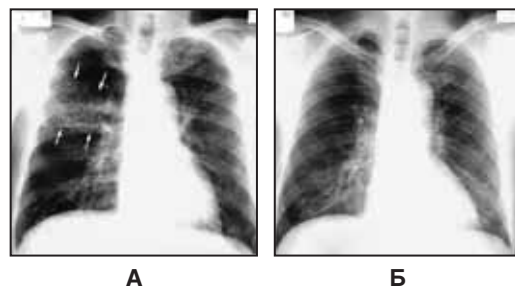
Дифференциальная диагностика проводится с другими вариантами тубулоинтерстициального нефрита и нефрита в рамках системных заболеваний соединительной ткани, хотя ряд авторов подчеркивают, что наличие другой иммуноопосредованной патологии не обязательно исключает IgG4-АБ. Одностороннее поражение выводит на первый план необходимость дифференцирования с опухолью почки или почечной лоханки [41].

Сведения о применении КС при IgG4-ассоциированной болезни почек ограничены. В сериях наблюдений отмечено снижение изначально повышенного уровня сывороточного креатинина на фоне назначения преднизолона в течение 1 месяца [45]. При недостаточной эффективности рекомендуется комбинация с мофетила микофенолатом. Предполагают, что снижение сывороточной концентрации креатинина на фоне стероидной терапии может отражать тенденцию к лизису фибровоспалительных изменений почечной паренхимы [41].

Долгосрочный прогноз не вполне ясен. Описан случай нелеченого IgG4-ассоциированного мембранозного гломерулонефрита, диагностированного на стадии терминальной почечной недостаточности, по поводу чего была выполнена трансплантация почки с рецидивом болезни в трансплантате через 12 лет [3].

### 4.3. IgG4-ассоциированное поражение легких

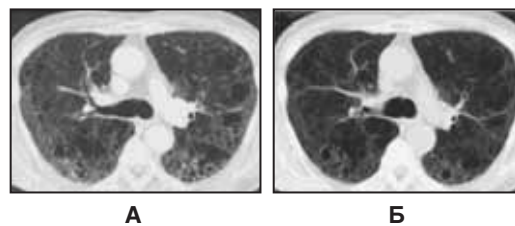
Пациенты с IgG4-ассоциированной болезнью легких чаще всего предъявляют неспецифические жалобы на сухой кашель и одышку. Нередко болезнь манифестируют клиническими симптомами дыхательной недостаточности. При аускультации



**Рисунок 4.5.** IgG4-ассоциированное поражение легких. Очаговая форма (K. Hirano и соавт., 2006 г. [13])

**А** — На рентгенограмме грудной клетки в средней доле правого легкого видна инфильтративная тень.

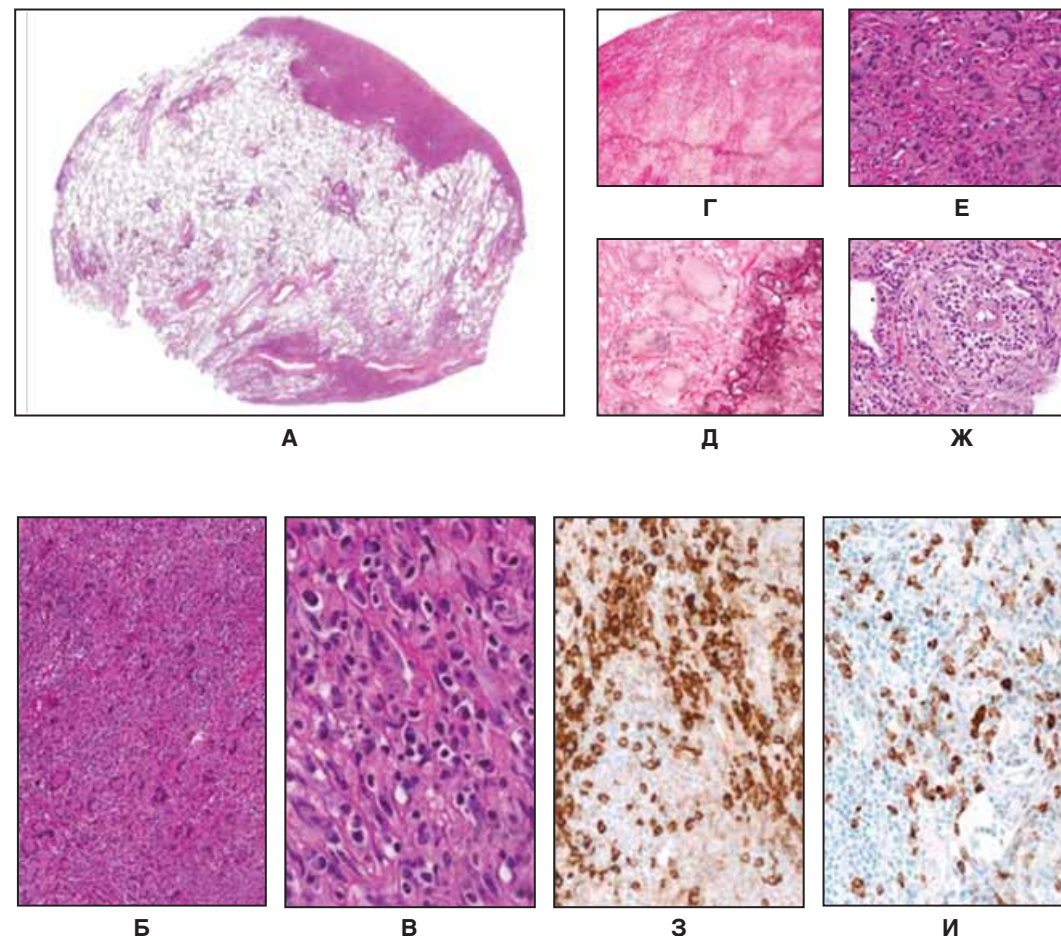
**Б** — Тень полностью редуцировалась после проведенного курса лечения преднизолоном.



**Рисунок 4.6.** IgG4-ассоциированное поражение легких. Диффузная форма (Kamizawa T. и соавт., 2005 [17])

**А** — Демонстрируются множественные тени и ячеистая структура обоих легких, картина напоминает идиопатический фиброз.

**Б** — Повторное исследование после курса кортикостероидов — отмечается положительная динамика.



**Рисунок 4.7.** Гистологическая картина IgG4-опосредованного поражения легких и плевры (из I.H. Choi, 2014 г. [8])

**А** — Сканированное изображение утолщения плевры и субплеврального фиброза.

**(Б-Г, Е, Ж)** — Инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток на фоне выраженного фиброза. В некоторых полях — хаотично расположенные гигантские клетки **(Б, В, Е, Ж — окр. гематоксилином и эозином; Г х 12.5; Д х 40; Е х 100; Б х 200; В, З, И х 400)**.

**Д** — Мелкие кровяные сосуды, инфильтрированные лимфоплазматическими элементами без фибриноидного некроза и гранулем.

**З, И** — Иммуногистохимическое окрашивание на IgG4-позитивные плазматические клетки.



на фоне ослабления дыхательных шумов отмечают билатеральную крепитацию на вдохе в нижних отделах легких [8, 66].

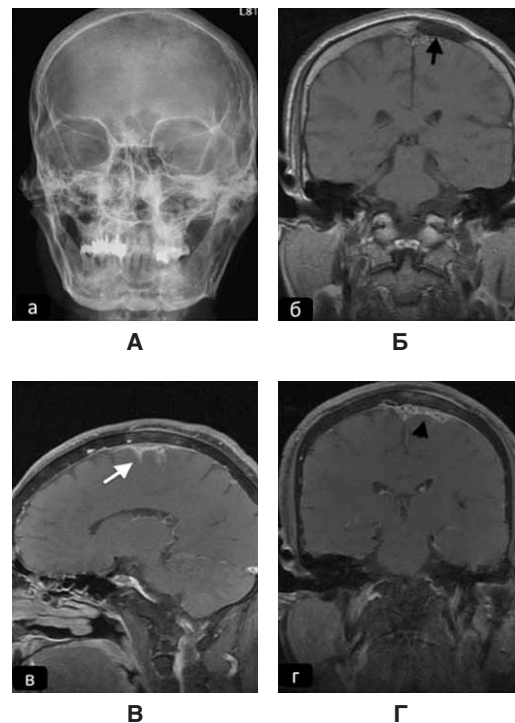
Сопутствующие IgG4-ассоциированные заболевания обычно представлены АИП. Вместе с тем документированы случаи изолированного поражения легких [66].

Лабораторные изменения характеризуются повышенным уровнем сывороточного IgG и IgG4, иногда в сочетании с эозинофилией. Обнаруживаются аутоантитела, преимущественно антинуклеарные. Снижается уровень комплемента за счет C3 и C4 компонентов. Можно обнаружить повышение KL-6 (Krebs von den Lungen) — серологического маркера активности фиброза в легких [50].

Функция внешнего дыхания нарушается по рестриктивному типу. Изменения в легких по данным лучевых методов напоминают интерстициальную пневмонию. На рентгенограмме грудной клетки могут быть обнаружены стойкие или мигрирующие тени, постоянные или эпизодически спонтанно редуцирующиеся, напоминающие рецидивирующую пневмонию при облитерирующем бронхиолите (рис. 4.5). На КТ грудной клетки могут встречаться «стертые» тени с ячеистой структурой в одном или обоих легких (рис. 4.6). В целом КТ-картина сходна с таковой при идиопатическом фиброзе легких [17]. Описан случай с доминирующими изменениями плевры, мимикрирующими под мезотелиому [8].

Торакоскопическая биопсия или краевая резекция легкого — обязательный метод для верификации диагноза. Гистологические изменения в легких характеризуются признаками выраженного венулита с периваскулярной лимфоплазмочитарной инфильтрацией интерстиция, наличием большого количества IgG4-

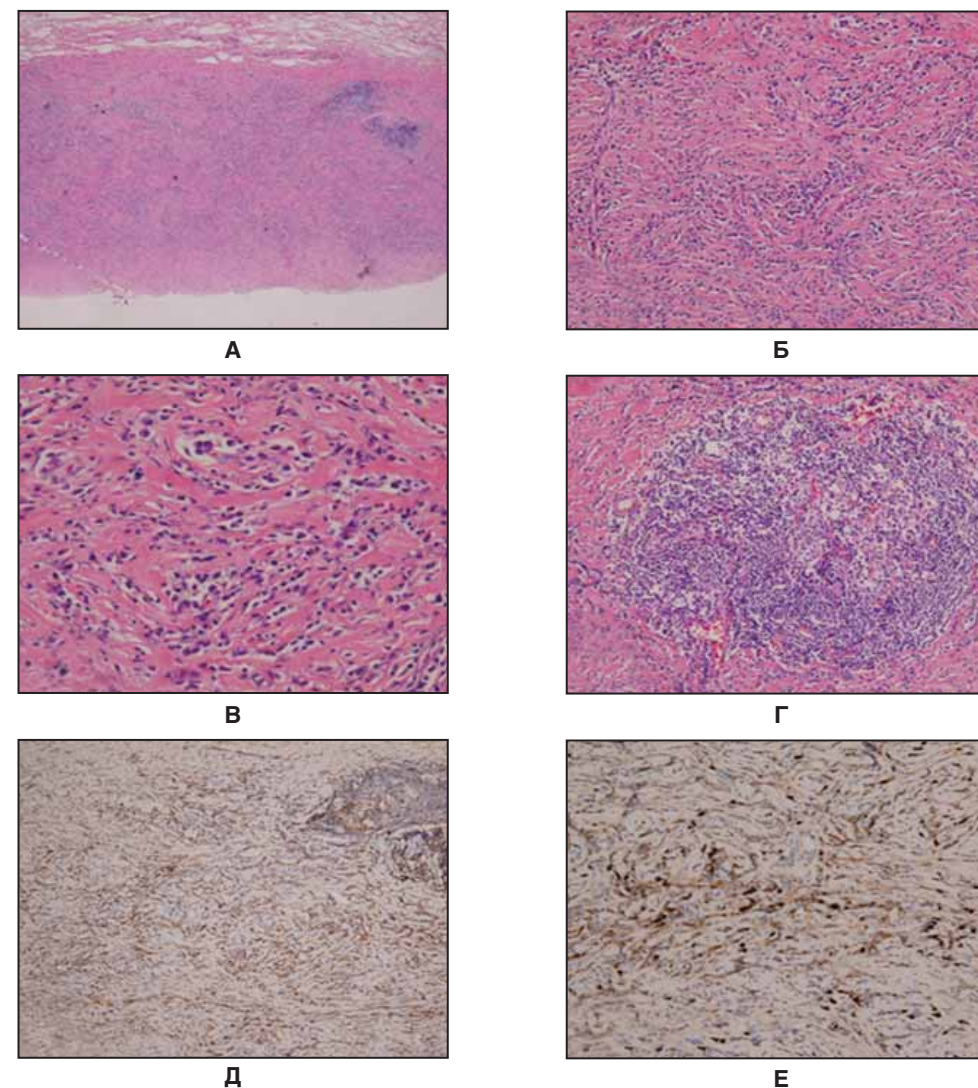
позитивных плазматических клеток в инфильтрате. В цитологическом анализе бронхоальвеолярного лаважа можно выявить большое количество макрофагов и лимфоцитов при относительно меньшей представленности нейтрофилов (20% от числа лейкоцитов), при этом до 90% всех лимфоцитов составляют Т-клетки (рис. 4.7) [8, 58, 66].



**Рисунок 4.8.** Данные лучевых методов диагностики при IgG4-ассоциированном менингите (из С.К. Lin, D.M. Lai, 2013 г. [29]).

**А** — Рентгенография черепа. Сглаженный контур черепа в левой теменной области.

**Б-Г** — Магнитно-резонансная томография. Нарушение структуры костного мозга с умеренным усилением после контрастирования. Утолщение твердой и мягкой мозговой оболочек.



**Рисунок 4.9.** Гистологическая картина IgG4-ассоциированного менингита (из С.К. Lin, D.M. Lai, 2013 г. [29]).

**А-Г.** Воспалительный инфильтрат твердой мозговой оболочки (**а** — окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 40$ ), состоящий преимущественно из лимфоплазмочитарных элементов с единичными эозинофилами. Сториформный фиброз (**Б** — окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 100$ ; **В** — окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 200$ ). Лимфоидные фолликулы с герминативными центрами (**Г** — окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 100$ ).

**Д, Е.** IgG4-позитивные плазматические клетки, составляющие более 50% IgG-позитивных клеток (иммуногистохимическое окрашивание **Е** — ув.  $\times 100$ ; **Ф** — ув.  $\times 200$ )



Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями легочного интерстиция, в первую очередь с неспецифическим интерстициальным пневмонитом.

Как правило, пробная терапия антибактериальными и противогрибковыми препаратами оказывается неэффективной. Терапия КС приводит к улучшению изменений в легких, однако динамика может быть менее очевидной по сравнению с положительной картиной в ПЖ [13]. Имеются указания на необходимость назначения более высоких доз преднизолона (60 мг/сут) [66].

#### 4.4. IgG4-ассоциированное поражение мозговых оболочек

IgG4-опосредованное поражение мозговых оболочек чаще всего дебютирует симптоматикой, обусловленной наличием внутричерепного объемного образования: генерализованными или локальными судорогами, головной болью, тошнотой, рвотой, нарушением функций черепных нервов (офтальмоплегия, птоз, изменение чувствительности кожи лица и др.) и т.д. Представлены описания вовлечения в патологический процесс твердой и мягкой мозговых оболочек [33]; в последнем случае болезнь проявилась прогрессирующей когнитивной дисфункцией. Документированы как изолированные, так и сочетанные с другой IgG4-ассоциированной патологией формы заболевания [70].

В крови наблюдаются типичные для IgG4-ассоциированной болезни изменения: повышенные уровни  $\gamma$ -глобулинов, IgG и IgG4.

Из лучевых методов наиболее информативна МРТ головного мозга, при которой выявляется утолщение мозговых оболочек (рис. 4.8). Диагноз подтверждается гистологически (рис. 4.9) [6, 29]. Дифференциро-

вать IgG4-ассоциированный менингит ввиду неспецифичности клинической картины необходимо с разными заболеваниями как мозговых оболочек, так и головного мозга.

Возможна полная редукция симптоматики после хирургического вмешательства, однако, учитывая вероятность рецидивов, целесообразно назначение КС. Преднизолон рекомендуется применять в повышенных дозах (1 мг/кг/сут) с постепенной редукцией.

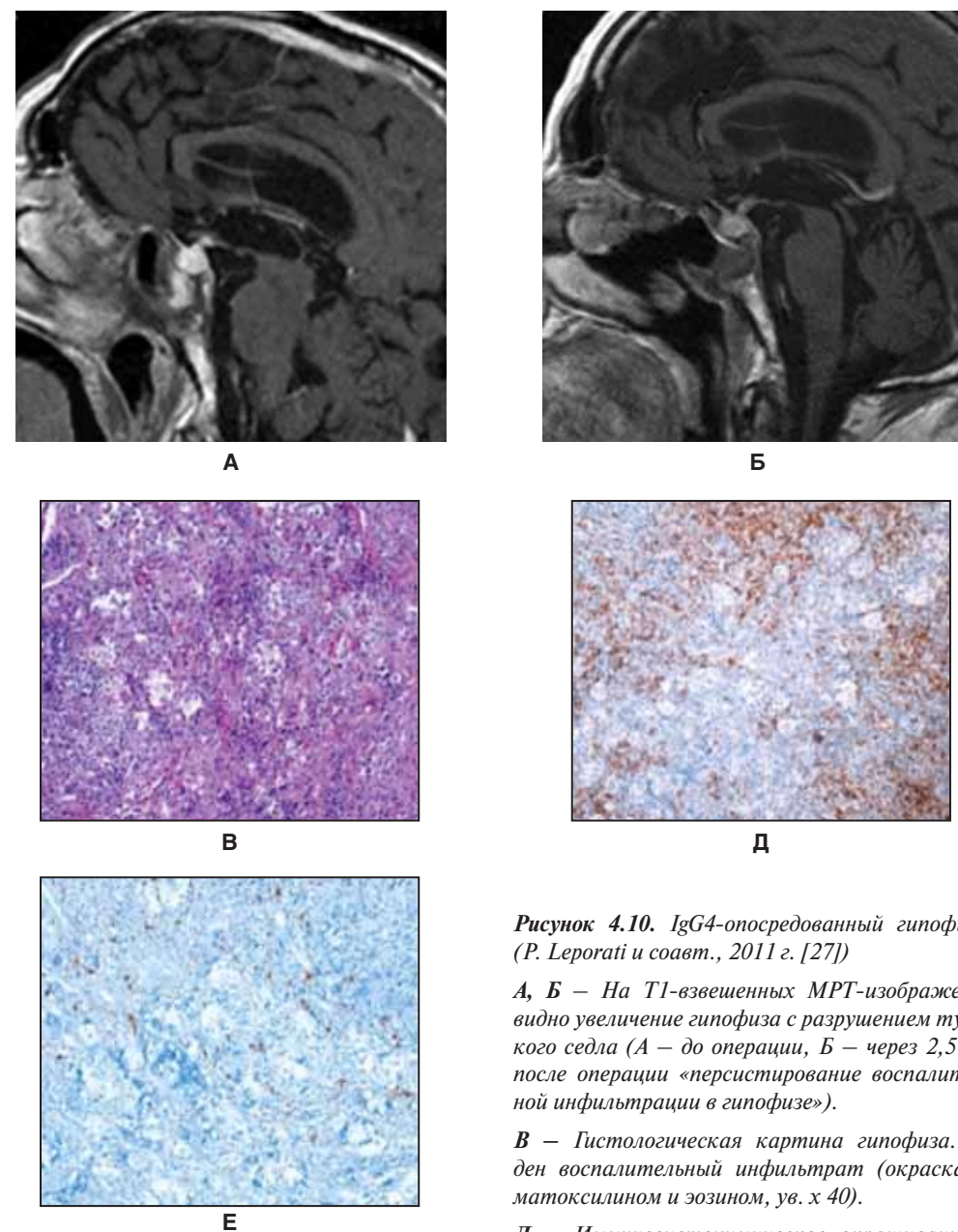
#### 4.5. IgG4-ассоциированное поражение гипофиза

Клинически поражение гипофиза манифестирует общемозговыми симптомами, признаками компрессии близлежащих анатомических образований и проявлениями гипопитуитаризма. В анализах крови могут быть обнаружены характерные иммунологические признаки IgG4-АБ и снижение уровней гипофизарных гормонов [67].

При МРТ головного мозга выявляется симметрично увеличенный гипофиз с увеличением интенсивности сигнала после контрастирования гадолинием (рис. 4.10).

Диагноз подтверждается исследованием гистологического материала, полученного при трансфеноидальной биопсии или при оперативном вмешательстве (рис. 4.10). Предложены 5 диагностических критериев диагноза IgG4-опосредованного гипопизита [27]:

1. Мононуклеарный воспалительный инфильтрат с не менее 10 IgG4-позитивных плазматических клеток в ткани гипофиза в поле зрения.
2. Данные МРТ гипофиза.
3. IgG4-опосредованное поражение других органов.



**Рисунок 4.10.** IgG4-опосредованный гипопизит (P. Leparati и соавт., 2011 г. [27])

**А, Б** — На T1-взвешенных МРТ-изображениях видно увеличение гипофиза с разрушением турецкого седла (**А** — до операции, **Б** — через 2,5 года после операции «персистирование воспалительной инфильтрации в гипофизе»).

**В** — Гистологическая картина гипофиза. Виден воспалительный инфильтрат (окраска гематоксилином и эозином, ув. х 40).

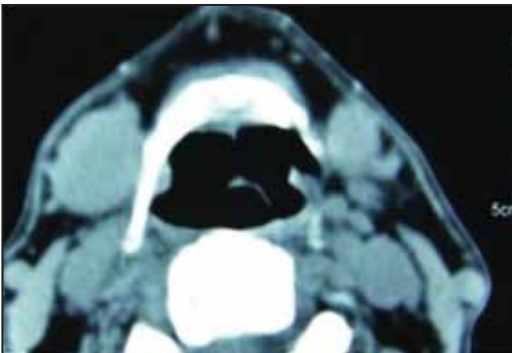
**Д** — Иммуногистохимическое окрашивание на CD138 (маркер плазматических клеток), ув. х 40.

**Е** — Иммуногистохимическое окрашивание на IgG4 в ткани гипофиза, ув. х 64.

- 4. Повышенный уровень сывороточного IgG4.
  - 5. Быстрый ответ на стероидную терапию.
- Наличие критерия 1 достаточно для верификации диагноза. В тех случаях, когда гистологическое исследование невозможно, учитываются другие критерии.



А

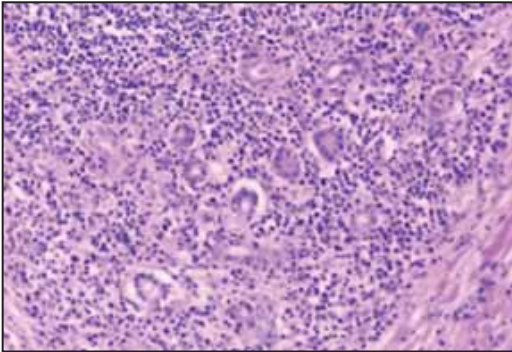


Б

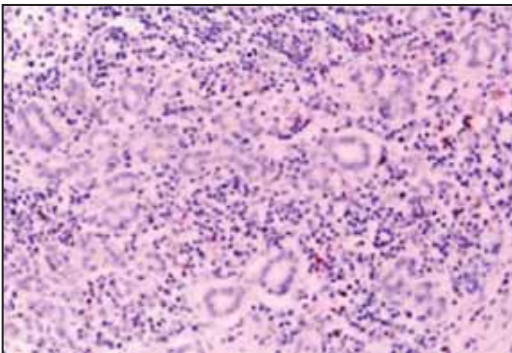
**Рисунок 4.11.** IgG4-ассоциированное поражение слюнных желез (из K. Nagai и соавт., 2010 г. [35])  
А — Двустороннее увеличение поднижнечелюстных желез, больше справа.  
Б — КТ шеи. Воспалительный отек желез.

**4.6. IgG4-ассоциированное поражение слюнных желез**

Связь поражения поджелудочной и слюнных желез отмечена еще до описания IgG4-АБ. Так, при синдроме Шегрена у 58% больных присутствует панкреатит, а у 37,5% больных нарушена экзокринная функция ПЖ. Примерно у 30–40%



А

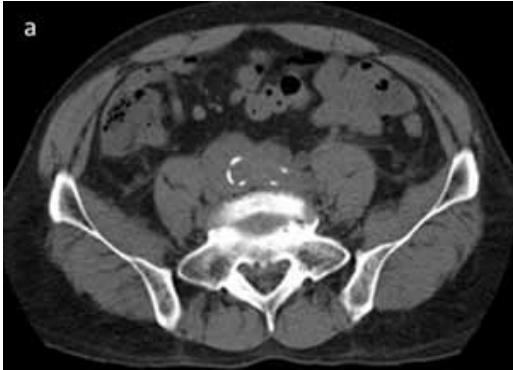


Б

**Рисунок 4.12.** Гистологическая картина IgG4-ассоциированного сиаладенита (из K. Nagai и соавт., 2010 г. [35])  
А — Воспалительный мононуклеарный инфильтрат с фиброзными прослойками (окраска гематоксилином и эозином).  
Б — Иммуногистохимическое окрашивание на IgG4-позитивные плазматические клетки.

больных с синдромом Шегрена имеются повышенные уровни панкреатической амилазы, липазы и иммунореактивного трипсина в плазме крови [1].  
Клиническая картина IgG4-ассоциированного сиаладенита характеризуется увеличением слюнных желез (рис. 4.11) и сухостью во рту. Наличие лабора-

торных изменений определяется вовлечением в патологический процесс других органов. Как и для других IgG4-опосредованных заболеваний, часто наблюдается повышение сывороточных уровней общего IgG и фракции IgG4. Антитела анти-SSA или анти-SSB, специфичные для синдрома Шегрена, выявляются редко [35, 53].



А



Б



В



Г

**Рисунок 4.13.** Ретроперитонеальный фиброз (из N. Fujimori и соавт., 2013 г. [10])  
А, Б — Компьютерная томография пациента 65 лет. Ретроперитонеальный фиброз, распространяющийся на ткани, окружающие аорту и общую подвздошную артерию. Проведен курс лечения преднизолоном 40 мг/сут с постепенной отменой.  
В, Г — Тот же пациент через 6 мес. после отмены преднизолона. Появились признаки аутоиммунного панкреатита. Проявления РПФ уменьшились.



При КТ выявляется двустороннее увеличение субмандибулярных желез (рис. 4.11). Диагноз подтверждается гистологическим исследованием (рис. 4.12). Дифференциальный диагноз, помимо синдрома Шегрена, проводится с опухолями слюнных желез и хроническим склерозирующим сиаладенитом.

Лечение проводится преднизолоном, назначаемым в дозе 40 мг в сутки на 4 недели с последующей редукцией дозы. На фоне лечения наблюдается регресс сиаладенита с параллельным снижением уровня IgG4 в крови. Пациенты должны находиться под длительным наблюдением с целью своевременного распознавания рецидивов [35, 53].

#### 4.7. IgG4-ассоциированное поражение сердечно-сосудистой системы

Кардиоваскулярные проявления IgG4-АБ включают перикардит, периаортит и воспалительную аневризму аорты. В документированных случаях перикардит имел констриктивный характер и манифестировал яркой клинической картиной сердечной недостаточности [71]. Термин «периаортит» применяется для обозначения сочетанного вовлечения в патологический процесс абдоминальной аорты и окружающих забрюшинных тканей (РПФ).

Наиболее часто IgG4-опосредованное воспаление развивается в адвентиции аорты. Распространение воспалительного инфильтрата в глубину ведет к разрушению эластических волокон и формированию аневризм с возможным последующим расслоением. В серии из 125 аневризм грудного отдела аорты в 4% случаев выявлен лимфо-

плазмочитарный аортит, что позволяет предполагать IgG4-опосредованный генез последнего [14].

Для диагностики IgG4-опосредованных аневризм, как и аневризм иного генеза, применяется трансторакальная или чреспищеводная эхокардиография с последующим выполнением КТ.

При микроскопическом изучении операционного материала чаще всего можно видеть воспаление адвентиции, распространяющееся на глубокие слои стенки аорты. Воспаление сопровождается сториоформным гиалиновым склерозом, ограниченными агрегатами плазматических клеток. У некоторых пациентов обнаруживаются лимфоплазмочитарные инфильтраты, формирующие фолликулы в tunica media с разрушением эластических волокон. Изредка обнаруживаются изолированные гигантские многоядерные клетки. Массивная эозинофильная инфильтрация нетипична, хотя отдельные эозинофилы встречаются часто. Диагноз верифицируется иммуногистохимическим окрашиванием на IgG4.

#### 4.8. IgG4-ассоциированное поражение забрюшинного пространства

РПФ представляет собой редкое заболевание, характеризующееся воспалительно-фибротическими изменениями мягких тканей забрюшинного пространства и прилежащих органов брюшной полости. Чаще всего процесс распространяется на ткани, прилежащие к брюшной аорте, несколько реже поражаются подвздошные артерии, мочеточники и почечные артерии, еще реже — перипанкреатическая клетчатка. Выделяют идиопатический и вторичный РПФ, развивающийся на фоне злока-

чественных опухолей, лекарственной терапии, хирургических вмешательств и облучения; последний составляет до 30% в общей структуре. Идиопатический РПФ в настоящее время рассматривается в рамках IgG4-опосредованного поражения [10].

РПФ обычно проявляется тупой болью в боковых отделах живота и спине, общей слабостью, лихорадкой и потерей массы тела. При сдавлении мочеточников и нижней полой вены возможно появление симптомов гидронефроза и отеков нижних конечностей. Нередко РПФ выступает случайной диагностической находкой, например при выполнении КТ по поводу АИП. Помимо КТ, из лучевых методов диагностики наиболее часто применяется МРТ (рис. 4.13).

Гистологические признаки РПФ представлены диффузным фиброзом, облитеративным флебитом, инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками, эозинофилами и формированием лимфоидных фолликулов.

КС — первая линия терапии IgG4-ассоциированного РПФ [10]. Эффективность альтернативных средств — азатиоприна и тамоксифена — уступает таковой преднизолона [65, 74].

#### Литература к главе IV

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит. Учебное пособие для врачей. М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011: 80 с.
2. Agaimy A., Weyand M., Strecker T. Inflammatory thoracic aortic aneurysm (lymphoplasmacytic thoracic aortitis): a 13-year-experience at a German Heart Center with emphasis on possible role of IgG4. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 6(9): 1713-1722.

3. Alexander M.P., Larsen C.P., Gibson I.W. et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int.* 2013; 83: 455–462.

4. Asai S., Okami K., Nakamura N. et al. Localized or diffuse lesions of the submandibular glands in immunoglobulin g4-related disease in association with differential organ involvement. *J. Ultrasound Med.* 2013; 32(5): 731-736.

5. Bittencourt A.G., Pereira L.V., Cabral F. Jr. et al. IgG4-related sclerosing disease of the temporal bone. *Otol. Neurotol.* 2013; 34(3): e20-e21.

6. Chan S.-K., Cheuk W., Chan K.-T., Chan J.K.C. IgG4-related sclerosing pachymeningitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33: 1249–1252.

7. Cheuk W., Chan A.C., Lam W.L. et al. IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(7): 1058–1064.

8. Choi I.H., Jang S.H., Lee S. et al. A case report of IgG4-related disease clinically mimicking pleural mesothelioma. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)* 2014; 76: 42–45.

9. Choi J.W., Kim S.Y., Moon K.C. et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease involving the urethra: case report. *Korean J. Radiol.* 2012; 13(6): 803-807.

10. Fujimori N., Ito N., Igarashi H. et al. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 35–41.

11. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(10): 732–738.

12. Hamano H., Kawa S., Ochi Y. et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet.* 2002; 359: 1403–1404.

13. Hirano K., Kawabe T., Komatsu Y. et al. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *J. Int. Med.* 2006; 36: 58–61.
14. Ishizaka N., Sakamoto A., Imai Y. et al. Multifocal fibrosclerosis and IgG4-related disease involving the cardiovascular system. *J. Cardiol.* 2012; 59: 132–138.
15. Jakobiec F.A., Stacy R.C., Hatton M.P. Clinical characterization and immunopathologic features of sclerosing dacryoadenitis and Riedel thyroiditis. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128: 1626–1628.
16. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J. Gastroenterol.* 2003; 38(10): 982–984.
17. Kamisawa T., Okamoto A., Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas.* 2005; 31: 28–31.
18. Khosroshahi A., Bloch D.B., Deshpande V., Stone J.H. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthrit. Rheumat.* 2010; 62: 1755–1762.
19. Kim S., Kim T.G., Choi S.K. et al. Immunoglobulin g4-related systemic sclerosing disease: a case involving the ureter and kidney. *Korean J. Urol.* 2013; 54(3): 209–211.
20. Kishimoto M., Okimura Y., Kimura K. et al. Multifocal fibrosclerosis as a possible cause of panhypopituitarism with central diabetes insipidus. *Endocr. J.* 2000; 47(3): 335–342.
21. Ko Y., Woo J.Y., Kim J.W. et al. An immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the small bowel: CT and small bowel series findings. *Korean J. Radiol.* 2013; 14(5): 776–780.
22. Komatsu K., Hamano H., Ochi Y. et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 1052–1057.
23. Kubota T., Moritani S. Orbital IgG4-related disease: clinical features and diagnosis. *Rheumatology* 2012; 2012: 412–416.
24. Kuroda N., Nakamura S., Miyazaki K. et al. Chronic sclerosing pyelitis with an increased number of IgG4-positive plasma cells // *Med. Mol. Morphol.* — 2009. — Vol. 42 — P. 236–238.
25. Kuwata G., Kamisawa T., Koizumi K., Tabata T., Hara S., Kuruma S. et al. Ulcerative Colitis and Immunoglobulin G4. *Gut Liver* 2014; 8: 29–34.
26. Lee Y.S., Lee S.H., Lee M.G. et al. Immunoglobulin g4-related disease mimicking unresectable gallbladder cancer. *Gut Liver.* 2013; 7(5): 616–620.
27. Leporati P., Landek-Salgado M.A., Lupi I. et al. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 1971–1980.
28. Li Y., Nishihara E., Hirokawa M. et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 1309–1317.
29. Lin C.K., Lai D.M. IgG4-related intracranial hypertrophic pachymeningitis with skull hyperostosis: a case report. *BMC Surg.* 2013; 13: 37–38.
30. Lindau R.H., Su Y.B., Kobayashi R., Smith R.B. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the paranasal sinus. *Head Neck.* 2013; 35(10): E321–E324.
31. Lopes J., Hochwald S.N., Lancia N. et al. Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus. *J. Gastrointest. Surg.* 2010; 14: 1031–1034.
32. Matsui S., Taki H., Shinoda K. et al. Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22(1): 31–39.

33. Mehta S.H., Switzer J.A., Biddinger P., Rojiani A.M. IgG4-related leptomeningitis: a reversible cause of rapidly progressive cognitive decline. *Neurology.* 2014; 82: 540–542.
34. Morimoto J., Hasegawa Y., Fukushima H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis-like glomerular disease and concurrent tubulointerstitial nephritis complicating IgG4-related autoimmune pancreatitis // *Int. Med.* — 2009. — Vol. 48 — P. 157–162.
35. Nagai K., Andoh K., Ogata A., Aoki N., Nakamura N., Hosaka H. et al. A new category for chronic sclerosing sialadenitis as an IgG4 related syndrome. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010: 2412.
36. Nakazawa T., Ohara H., Yamada T. et al. Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepato-gastroenterology.* 2001; 48: 625–630.
37. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K. et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(43): 7661–7670.
38. Nishimori I., Kohsaki T., Onishi S. et al. IgG4-related autoimmune prostatitis: two cases with or without autoimmune pancreatitis. *Intern. Med.* 2007; 46(24): 1983–1989.
39. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2009; 38: 849–866.
40. Plaza J.A., Garrity J.A., Dogan A., Ananthamurthy A., Witzig T.E., Salomão D.R. Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells: manifestation of IgG4 systemic disease. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129: 421–428.
41. Raissian Y., Nasr S.H., Larsen C.P. et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 1343–1352.
42. Raparia K., Molina C.P., Quiroga-Garza G. et al. Inflammatory aortic aneurysm: possible manifestation of IgG4-related sclerosing disease. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 6(3): 469–475.
43. Ravi K., Chari S.T., Vege S.S., Sandborn W.J., Smyrk T.C., Loftus E.V. Jr. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15: 1326–1330.
44. Saegusa H., Momose M., Kawa S. et al. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 27: 20–25.
45. Saeki T., Nishi S., Imai N. et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis // *Kidney Int.* — Vol. 78. — P. 1016–1023.
46. Sato Y., Ohshima K.I., Ichimura K., Sato M., Yamadori I., Tanaka T. et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol. Intern.* 2008; 58: 65–70.
47. Sato Y., Takeuchi M., Takata K. et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod. Pathol.* 2013; 26(4): 523–532.
48. Schmitz D., Klöppel G., Esinger W. IgG4-related systemic disease with autoimmune pancreatitis and lung involvement primarily presenting as pancreatic cancer with pulmonary metastases. *Z. Gastroenterol.* 2013; 51(3): 290–295.
49. Sekiguchi H., Horie R., Aksamit T.R. et al. Immunoglobulin G4-related disease mimicking asthma. *Can. Respir J.* 2013; 20(2): 87–89.
50. Shigemitsu H., Koss M.N. IgG4-related interstitial lung disease: a new and evolving concept. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 8: 513–516.

51. Shimatsu A., Oki Y., Fujisawa I., Sano T. Pituitary and stalk lesions (Infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr. J.* 2009; 56(9): 1033–1041.
52. Shin S.W., Kim Y., Jeong W.K. et al. Isolated IgG4-related cholecystitis mimicking gallbladder cancer: a case report. *Clin. Imaging.* 2013; 37(5): 969–971.
53. Shin Y.U., Oh Y.H., Lee Y.J. Unusual involvement of IgG4-related sclerosing disease in lacrimal and submandibular glands and extraocular muscles. *Korean J. Ophthalmol.* 2012; 26: 216–221.
54. Song C., Koh M.J., Yoon Y.N. et al. IgG4-related sclerosing disease involving the superior vena cava and the atrial septum of the heart. *Yonsei Med. J.* 2013; 54(5): 1285–1288.
55. Stone J.H., Khosroshahi A., Hilgenberg A. et al. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(10): 3139–3145.
56. Suzuki M., Nakamaru Y., Akazawa S. et al. Nasal manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Laryngoscope.* 2013; 123(4): 829–834.
57. Takeda S., Haratake J., Kasai T. et al. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 474–476.
58. Tanaka K., Nagata K., Tomii K., Imai Y. A case of isolated IgG4-related interstitial pneumonia: a new consideration for the cause of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Chest.* 2012; 8: 228–230.
59. Uchiyama-Tanaka Y., Mori Y., Kimura T. et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: e18–e25.
60. Uehara T., Hamano H., Kawa S. et al. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34(9): 1241–1249.
61. Ueno K., Watanabe T., Kawata Y. et al. IgG4-related autoimmune pancreatitis involving the colonic mucosa. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20(11): 1118–1121.
62. Umemura T., Zen Y., Hamano H. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology.* 2007; 46(2): 463–471.
63. Umemura T., Zen Y., Hamano H. et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J. Gastroenterol.* 2011; 46(Suppl 1): 48–55.
64. Utsuki S., Kijima C., Fujii K. et al. Investigation of IgG4-positive cell infiltration in biopsy specimens from cases of hypertrophic pachymeningitis. *Clin. Neuropathol.* 2013; 32(2): 84–90.
65. Vaglio A., Salvarani C., Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006; 367: 241–251.
66. Wibmer T., Kropf-Sanchen C., Rüdiger S. et al. Isolated IgG4-related interstitial lung disease: unusual histological and radiological features of a pathologically proven case. *Multidiscip. Respir. Med.* 2013; 8: 22–23.
67. Wong S., Lam W.Y., Wong W.K., Lee K.C. Hypophysitis presented as inflammatory pseudotumor in immunoglobulin G4-related systemic disease. *Hum. Pathol.* 2007; 38: 1720–1723.
68. Yamamoto M., Takahashi H., Ohara M., Suzuki C., Naishiro Y., Yamamoto H. et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Modern Rheumatol.* 2006; 16: 335–340.

69. Yamamoto M., Takahashi H., Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologists // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 10 — P. 148–159.
70. Yamashita H., Takahashi Y., Ishiura H. et al. Hypertrophic pachymeningitis and tracheobroncheal stenosis in IgG4-related disease: case presentation and literature review. *Intern. Med.* 2012; 51: 935–941.
71. Yanagi H., Yamazaki I., Shimizu S. et al. Constrictive pericarditis caused by immunoglobulin G4-related disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 97: 71–74.
72. Yoshimura Y., Takeda S., Ieki Y. et al. IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. *Intern. Med.* 2006; 45: 897–901.
73. Zen Y., Inoue D., Kitao A. et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(12): 1886–1893.
74. Zen Y., Onodera M., Inoue D. et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33: 1833–1839.



*Подготовка к исследованию  
становится приятной*

Эндофальк® – препарат нового поколения для подготовки кишечника к исследованиям и оперативным вмешательствам

- Высокое качество подготовки к исследованию
- Обладает приятным сбалансированным вкусом апельсина и маракуйи
- Не содержит сульфата натрия



# Эндофальк®

Раствор полиэтиленгликоля без сульфата натрия



**IgG4-ассоциированная  
болезнь и риск  
злокачественных  
новообразований**



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

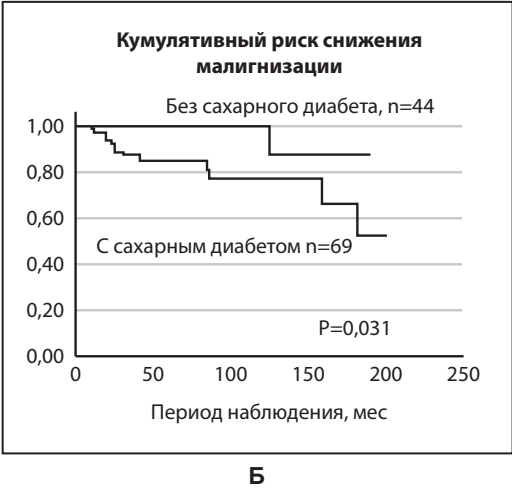
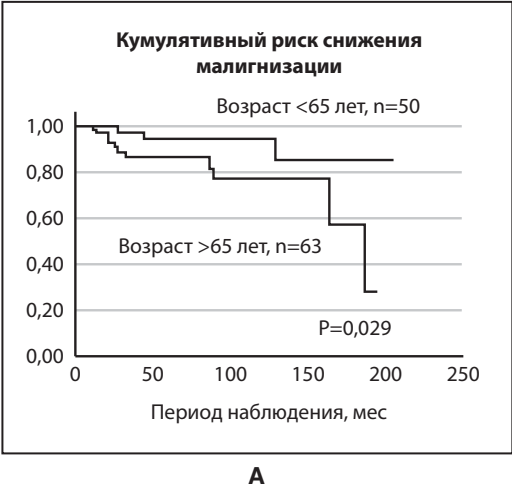
Представительство компании  
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия  
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 933-9904  
E-mail: [info@drfalkpharma.net](mailto:info@drfalkpharma.net), <http://www.drfalkpharma.ru>

На правах рекламы

Публикации об ассоциации IgG4-АБ и развития рака стали появляться не так давно. В первых работах отмечалась взаимосвязь АИП и рака различных локализаций, включая ПЖ [1, 8]. Так, среди 42 пациентов с АИП были выявлены 3 случая злокачественных новообразований (7,1%) – рак ПЖ, легких и миелолейкоз [1]. К. Kubota и соавт. описали два случая рака ПЖ и два случая других локализаций (молочная железа и прямая кишка), при этом частота рака у больных АИП составила 20% [6]. К. Такума и соавт. сообщили о возникновении рака у 6 из 50 пациентов с АИП (12%) (рак легких у 4 пациентов, а также по одному случаю рака пищевода и предстательной железы) [10]. Аналогичная частота малигнизации отмечена в крупном исследовании, включавшем 106 больных IgG4-АБ (10,4%) [11]. В двух недавних небольших исследованиях констатированы высокие показатели стандартизированной заболеваемости злокаче-

ственными новообразованиями у больных IgG4-АБ в целом [11], селективных когортах пациентов с БМ [12] и АИП [9]. На текущий момент описана ассоциация с эпителиальными [1, 2, 6, 7, 10] и мезенхимальными [1–5] опухолями различной локализации.

Развитие рака ПЖ на фоне АИП теоретически возможно, однако почему АИП повышает риск развития неоплазий других органов? Возможно, данная взаимосвязь обусловлена процессами хронического воспаления и фиброза, наблюдаемыми у больных с IgG4-АБ, включая АИП, повышающими риск развития злокачественных новообразований [2]. В то же время возраст пациентов с IgG4-АБ может являться самостоятельным фактором риска опухолей различных локализаций. Действительно, достаточно сложно оценить взаимосвязь рака и IgG4-АБ в случае одновременной диагностики. Так, в одной из наиболее значительных серий



**Рисунок 5.1.** Кривые Каплана–Майера, сравнивающие риск злокачественного новообразования в разных возрастных группах (А) и в зависимости от наличия сахарного диабета (Б) при IgG4-ассоциированной болезни (из К. Hirano и соавт., 2014 [2])

**Таблица 5.1.** Клиническая характеристика пациентов с IgG4-АБ и злокачественными новообразованиями в процессе проспективного наблюдения (из К. Hirano и соавт., 2014 г. [2])

| Возраст на момент включения | Пол (м/ж) | Тип IgG4-АБ   | Вид опухоли         | Период до диагностики злокачественного процесса, мес. | Сахарный диабет (да/нет) | КС  |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------|---|--------------------------|-----|
| 72                          | м         | Сиалоденит    | Рак легких          | 12  | Да                       | Нет |
| 70                          | м         | АИП           | Рак легких          | 20  | Да                       | Да  |
| 59                          | м         | АИП + РПФ     | Рак легких          | 26  | Да                       | Нет |
| 76                          | м         | АИП           | Рак легких          | 32  | Да                       | Да  |
| 73                          | м         | АИП           | Рак легких          | 88  | Да                       | Да  |
| 55                          | м         | АИП           | Рак желудка         | 128   | Нет                      | Да  |
| 58*                         | м         | АИП           | Рак желудка         | 43  | Да                       | Да  |
| 58*                         | м         | АИП           | Рак ПЖ              | 119   | Да                       | Да  |
| 70                          | м         | АИП           | Рак ПЖ              | 162   | Да                       | Нет |
| 71                          | м         | АИП           | Рак желчных путей   | 20  | Да                       | Да  |
| 77                          | м         | Сиалоденит    | Рак почки           | 10  | Да                       | Нет |
| 69                          | ж         | РФП           | Рак молочной железы | 24  | Да                       | Нет |
| 65                          | м         | АИП + IgG4-CX | Рак языка           | 186   | Да                       | Да  |
| 66                          | м         | АИП + РПФ     | Меланома            | 86  | Да                       | Да  |
| 70                          | ж         | АИП           | Острый миелолейкоз  | 26  | Да                       | Да  |

**Примечание:**  
\* Рак желудка и ПЖ развились метакронно у одного пациента.

**Таблица 5.2.** Факторы риска малигнизации у лиц с IgG4-АБ (из К. Hirano и соавт., 2014 г. [2])

| Параметры                    | Малигнизация | Нет малигнизации | Достоверность отличий (p) |
|------------------------------|--------------|------------------|---------------------------|
| Возраст манифестации IgG4-АБ | 67,9±6,6     | 64,1±10,1        | 0,179                     |
| Пол (м/ж)                    | 12/2         | 78/21            | 0,731                     |
| Сахарный диабет (+/-)        | 13/1         | 56/43            | 0,0084                    |
| Уровень IgG4 в крови         | 645          | 566              | 0,604                     |

наблюдений, включавших 126 пациентов с IgG4-АБ, общая частота злокачественных новообразований составила 16,7%, развившихся к моменту диагностики IgG4-АБ (21 случай), в том числе у 14 пациентов в отсроченном периоде и у 7 при одновременном выявлении с IgG4-АБ (66,7% и 33,3% соответственно) [2].

В данном исследовании можно отметить крупную серию проспективного наблюдения [2], включавшую 113 пациентов с IgG4-АБ (90 мужчин и 23 женщины, средний возраст на момент включения 65 лет), наблюдавшихся не менее 6 мес. (в среднем 73 мес.; диапазон: 7–204 мес.). IgG4-АБ характеризовалась поражением ПЖ (АИП – 82 пациента, 72,6%), слюнных и/или слезных желез (22 пациента, 19,5%), аорты (включая забрюшинный процесс – 20 пациентов, 17,7%), внепанкреатической части билиарного тракта (9 больных 8%), легких (3 пациента, 2,7%), глаз (2 случая, 1,8%) и твердой мозговой оболочки (1 случай, 0,89%). В 5 случаях отмечено 3 локализации IgG4-АБ (4,4%), у 16 пациентов было вывлено по 2 поражения (14,2%). Ряд случаев характеризовался метакронным поражением ПЖ в динамике проспективного наблюдения, что в целом составило 95 наблюдений АИП (84%). Авторами за время наблюдения выявлено 14 случаев опухолевого поражения (12,4%), представленных в таблице 5.1.

Графики на рисунке 5.1 подтверждают взаимосвязь возраста и сахарного диабета с риском малигнизации у больных IgG4-АБ. Мультивариативный анализ также продемонстрировал, что риск малигнизации у больных IgG4-АБ достоверно возрастает в возрасте старше 65 лет (риск 3,82; 95% ДИ 1,03–14,2;  $p=0,045$ ) и при наличии сахарного диабета (риск 6,71, 95% ДИ 0,87–51,5;  $p=0,067$ ) [2].

Таким образом, у больных IgG4-АБ имеется повышенный риск развития злокачественных опухолей различных локализаций, примерно в 3,5 раза превышающий таковой в общей популяции. Риск малигнизации повышается с возрастом и при наличии сахарного диабета.

### Литература к главе V

1. Hirano K., Tada M., Isayama H., Yagioka H., Sasaki T., Kogure H. et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719-1724.
2. Hirano K., Tada M., Sasahira N., Isayama H., Mizuno S., Takagi K. et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern. Med.* 2014; 53(3): 171-176.
3. Ishida M., Hodohara K., Yoshida K., Kogotani A., Iwai M., Yoshii M. et al. Occurrence of anaplastic large cell lymphoma following IgG4-related autoimmune pancreatitis and cholecystitis and diffuse large B-cell lymphoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 6(11): 2560-2568.
4. Kanda G., Ryu T., Shirai T., Ijichi M., Hishima T., Kitamura S. et al. Peripheral T-cell lymphoma that developed during the follow-up of IgG4-related disease. *Intern. Med.* 2011; 50(2): 155-160.
5. Kase S., Noda M., Ishijima K., Yamamoto T., Hatanaka K., Ishida S. IgG4-related inflammation of the orbit simulating malignant lymphoma. *Anticancer Res.* 2013; 33(6): 2779-2783.
6. Kubota K., Iida H., Fujisawa T., Yoneda M., Inamori M., Abe Y. et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2007; 66: 1142-1151.

7. Migita K., Miyashita T., Mizuno A., Jiuchi Y., Ito M., Matsuo M. et al. IgG4-related epididymo-orchitis associated with bladder cancer: possible involvement of BAFF/BAFF-R interaction in IgG4-related urogenital disease. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24(1): 188-194.
8. Sah R.P., Chari S.T. Long term prognosis in IgG4-related systemic disease. *Curr. Immunol. Rev.* 2011; 7: 239-245.
9. Shiokawa M., Kodama Y., Yoshimura K., Kawanami C., Mimura J., Yamashita Y. et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 610-617.

10. Takuma K., Kamisawa T., Tabata T., Inaba Y., Egawa N., Igarashi Y. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23: 146-152.

11. Yamamoto M., Takahashi H., Tabeya T., Suzuki C., Naishiro Y., Ishigami K. et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22(3): 414-418.

12. Yamamoto M., Takahashi H., Tabeya T., Suzuki C., Naishiro Y., Ishigami K. et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22(3): 414-418.

## Заключение

Научные труды не предназначены для чтения в обычном понимании этого слова. Они нужны для поиска необходимой информации по интересующему вопросу. А еще для размышления. Вопросов по IgG4-ассоциированной болезни остается много, и это не удивляет – слишком мало времени прошло с первых шагов ее изучения. Последний раздел нашей монографии вообще дискуссионный – может, и нет никакой связи IgG4-опосредованной патологии и злокачественных новообразований. Мало наблюдений, мало пациентов в выборках. Да и другие разделы вызовут сомнения, возражения, дополнения...

Скажем так, это и было основной целью нашей работы.



Научное издание

**IgG4-ассоциированная болезнь**



Книга издана при поддержке представительства  
компании «Доктор Фальк Фарма ГМБХ», Германия

Сдано в набор

Подписано в печать

Формат 60х90 1/16. Бумага

Гарнитура NewtonС. Печать офсетная

Тираж 1000 экз. Заказ 03335

Оригинал-макет подготовлен ООО «Форте принт»  
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1  
Тел.: (495) 234-40-88