Обзор литературы

DOI: 10.16931/1995-5464.2015495-104

Диагностика и лечение аутоиммунного панкреатита (обзор литературы)

Жариков Ю.О., Чжао А.В.

ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

Аутоиммунный панкреатит впервые описан в 1961 г. как "первичный воспалительный склероз поджелудочной железы". В последующих сообщениях это заболевание описывали как лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит, хронический склерозирующий панкреатит, неалкогольный протоково-деструктивный панкреатит, воспалительная псевдоопухоль поджелудочной железы и др. Концепция аутоиммунного панкреатита была предложена Yoshida и соавт. в 1995 г. Проведены многочисленные клинические, серологические, радиологические и патологоанатомические исследования. Для облегчения клинического ведения больных аутоиммунным панкреатитом были введены диагностические критерии, выявлены серологические маркеры и патологические особенности. Также были получены данные, указывающие на то, что аутоиммунный панкреатит является частью новой клинико-патологической нозологической единицы — IgG4-ассоциированной аутоиммунной болезни. Важным остается вопрос хирургического лечения аутоиммунного панкреатита, которое выполняется чаще всего при подозрении злокачественного новообразования поджелудочной железы. Таким образом, аутоиммунный панкреатит представляет собой актуальную проблему современной медицины, которая требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: поджелудочная железа, аутоиммунный панкреатит, диагностика, единые международные диагностические критерии, прогноз, рецидив, глюкокортикостероиды, хирургическое лечение.

Diagnosis and Treatment of Autoimmune Pancreatitis. (Review)

Zharikov Yu.O., Chzhao A.V.

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery of Health Ministry of the Russian Federation; 27, str. Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 117997, Russian Federation

The autoimmune pancreatitis was described in 1961 as "a primary inflammatory sclerosis of the pancreas". Subsequent reports have described this disease as lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, chronic sclerosing pancreatitis, nonalcoholic duct-destructive pancreatitis, inflammatory pseudotumor of pancreas, etc. The concept of autoimmune pancreatitis was proposed by Yoshida et al. in 1995. Numerous clinical, serological, radiological and pathological studies were conducted. Diagnostic criteria, serological markers and pathological features were introduced to facilitate autoimmune pancreatitis patients management. Also data were obtained indicating autoimmune pancreatitis as a part of new clinicopathological entity - IgG4-related sclerosing disease. Important issue is surgical treatment of autoimmune pancreatitis which is performed in case of suspected pancreatic cancer as a rule. Thus, autoimmune pancreatitis is an actual problem of modern medicine and requires further study.

Key words: pancreas, autoimmune pancreatitis, diagnosis, international consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, prognosis, recurrence, steroid therapy, surgical treatment.

Жариков Юрий Олегович — аспирант отдела абдоминальной хирургии, отделения хирургии печени и поджелудочной железы ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ. Чжао Алексей Владимирович — доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ.

Для корреспонденции: Жариков Юрий Олегович — 117148 Москва, ул. Маршала Савицкого, д. 18, кв. 116, Российская Федерация. Тел.: 8-916-647-9938. E-mail: deadmaster 89@mail.ru

Zharikov Yury Olegovich — Postgraduate, Department of Abdominal Surgery, Department of Liver and Pancreatic Surgery, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. **Chzhao Alexey Vladimirovich** — Doct. of Med. Sci., Professor, Deputy Director of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.

For correspondence: Zharikov Yury Olegovich – Apt. 116, 18, Marshala Savickogo str., Moscow, 117148. RussianFederation. Phone: +7-916-647-9938. E-mail: deadmaster_89@mail.ru

Совершенствование методов лабораторной и инструментальной диагностики, развитие иммунологии, расширение хирургических возможностей позволили выделить особое заболевание поджелудочной железы (ПЖ), которое с 90-х гг. XX века получило название "аутоиммунный панкреатит" (АИП). Хроническая форма панкреатита (ХП), известная в настоящее время как АИП, впервые была описана Sarles H. и соавт. в 1961 г. как "первичный воспалительный склероз ПЖ". В этом исследовании в связи с выявленной у больного ХП гипергаммаглобулинемией авторами был поставлен вопрос: является ли хронический воспалительный склероз ПЖ аутоиммунной болезнью ПЖ? [1]. В последующем АИП описывали как лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит, неалкогольный протоково-деструктивный панкреатит, воспалительную псевдоопухоль ПЖ и др. [2-6]. В 1995 г. была предложена концепция АИП, определены основные признаки этого заболевания – диффузное увеличение ПЖ, неравномерное сужение протока поджелудочной железы (ППЖ), увеличение содержания в сыворотке крови IgG, наличие аутоантител, фиброзные изменения ПЖ с лимфоцитарной инфильтрацией, чувствительность заболевания к терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Кроме того, было определено, что в основе его развития лежат аутоиммунные механизмы, что нашло подтверждение в дальнейших исследованиях [7-9]. С тех пор проведены многочисленные клинические, серологические, радиологические и гистологические исследования, чтобы охарактеризовать это относительно новое заболевание [10-15].

Анализ литературы показал, что АИП является редкой формой ХП, характеризующейся специфическими клинико-инструментальными признаками, часто сочетающейся с другими ауто-иммунными заболеваниями и в терапевтическом плане хорошо поддающейся лечению ГКС [8, 10, 16—18].

В 2003 г. специалистами клиники Мауо описаны 35 пациентов с "идиопатическим ХП с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, иногда называемой АИП". Авторами выделены две гистологические формы заболевания [19]:

- 1-й тип лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит (ЛПСП) (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis);
- 2-й тип идиопатический протоково-концентрический панкреатит (ИПКП) (idiopathic duct-centric chronic pancreatitis).

Согласно последним мировым обзорам, посвященным АИП, в странах Азии наиболее часто выявляют ЛПСП, в то время как в странах Европы, Ближнего Востока и Америки распространены обе формы болезни. Много научных работ, посвященных изучению АИП, опубликовано учеными из Японии, где заболеваемость АИП растет, что, возможно, связано с улучшением диагностики [6, 12, 20—23]. По данным отечественных ученых, частота этого редкого заболевания в Российской Федерации варьирует в пределах 4,8-5,8% относительно прочих этиологических форм панкреатита, достигая 0,71 на 100 тыс. населения [24, 25]. Согласно трем сериям крупных исследований, распространенность АИП составляет 4-6% от всех больных, которым был поставлен диагноз ХП. Средний возраст пациентов составляет порядка 55 лет (30-70 лет), соотношение мужчин и женщин -1,7:1-2:1 [17].

Клинически АИП может проявляться абдоминальным болевым синдромом, потерей массы тела, нарушением экзо- и эндокринной функций ПЖ, астеническим синдромом и механической желтухой [14, 24, 26]. При АИП желтуха может быть ассоциирована также со стриктурами желчевыводящих путей, чаще общего желчного протока (ОЖП) или общего печеночного протока (ОПП) [25]. При раке ПЖ желтуха прогрессирует постепенно, в то время как при АИП отмечается волнообразный характер желтухи. При АИП также были выявлены наблюдения спонтанного исчезновения симптомов механической желтухи [27].

ЛПСП проявляется как системная IgG-ассоциированная аутоиммунная болезнь с поражением ткани ПЖ как одного из органов, вовлеченных в патологический процесс. При этой форме болезни определяются повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови, наличие аутоантител (аутоАТ) и внепанкреатическая локализация поражений (например, склерозирующий холангит, склерозирующий сиаладенит, ретроперитонеальный фиброз и др.). ИПКП, напротив, проявляет себя не как системная болезнь, а как специфическое заболевание ПЖ. При обследовании больных чаще определяются нормальные показатели IgG и IgG4, аутоАТ не выявляются. При АИП 2-го типа выявляется также неспецифический язвенный колит, синдром Эванса, тиреоидит Хашимото [8, 18, 28–31].

По данным ряда авторов, пациенты с АИП 1-го типа старше, чем заболевшие АИП 2-го типа (средний возраст пациентов — 62 и 48 лет соответственно), а также при АИП 1-го типа отмечается значительно большее повышение уровня IgG4 в сыворотке крови (47/59 (80%) и 1/6 (17%) пациентов соответственно). Пациенты с АИП 1-го типа чаще имеют поражение проксимальных желчных протоков, забрюшинного пространства, почек и слюнных желез (60 и 0%), а также при АИП 1-го типа значительно чаще отмечают рецидив заболевания (47%) [32].

До недавнего времени почти все наблюдения АИП диагностировали ретроспективно после

панкреатодуоденальной резекции (ПДР) по поводу предполагаемого рака ПЖ. Несмотря на улучшение знаний об АИП, дифференциальный диагноз между АИП и раком ПЖ остается сложной залачей.

В 2010 г. на XIV конгрессе Международной ассоциации панкреатологов (International Association of Pancreatology) были предложены Единые международные диагностические критерии АИП (ЕМДК) (International Consensus Diagnostic Criteria for AIP, ICDC for AIP). Было решено, что для постановки диагноза АИП требуется минимум два из пяти основных признаков [14]:

- 1. Инструментальные методы диагностики
 - А. Паренхима ПЖ (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)).
 - Б. ППЖ (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)).
- 2. Серологическое исследование (IgG4, IgG и антинуклеарные антитела).
 - 3. Вовлечение других органов.
 - 4. Гистологическое исследование ткани ПЖ.
 - 5. Реакция на применение ГКС.

Инструментальные методы диагностики

Наличие объемного новообразования ПЖ, диагностированное с помощью КТ и (или) МРТ, часто является первым этапом в предположении о наличии у пациента как рака ПЖ, так и АИП. У пациентов с механической желтухой, имеющих диффузное увеличение ПЖ без расширения ППЖ, отсутствие размытых контуров или гиподенсного массива ткани органа по данным КТ и (или) МРТ, согласно ЕМДК (ICDC for AIP), с большой долей вероятности, при отсутствии других признаков рака ПЖ, можно предположить АИП [14, 33].

При КТ с контрастным усилением в венозную фазу для пациентов с АИП характерно усиление рисунка увеличенной ПЖ. Фиброзно-воспалительные изменения парапанкреатических тканей представлены очерченной гиподенсной однородной зоной мягкотканной плотности, четко дифференцирующейся от окружающей паренхимы. Контур этой зоны гиперденсный, подчеркнуто выражен, он определяет границу между неизмененной и пораженной паренхимой [24, 34].

Диффузное или сегментарное сужение ППЖ при ЭРХПГ является характерной рентгенологической чертой АИП, согласно японским диагностическим критериям и критериям Азиатского медицинского центра [6, 12].

В настоящее время МРХПГ стала распространенным неинвазивным методом получения высококачественных изображений ППЖ и желч-

ных протоков, что используется для контроля их состояния при проведении терапии ГКС [33].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе с тонкоигольной биопсией, может быть использовано для диагностики рака ПЖ, АИП и других форм ХП, однако диагностическая значимость метода остается низкой [24]. Согласно критериям HISORt и ICDC for AIP, рекомендуется проведение соге-биопсии под контролем УЗИ в зоне с наиболее выраженными изменениями. Положительные результаты IgG4-иммуногистохимического исследования биоптатов подтверждают диагноз АИП [14, 26].

Серологическое исследование

Аутоиммунная гипотеза заболевания была подтверждена в ряде исследований, в которых изучали вырабатываемые у пациентов с АИП специфические аутоАТ. Последние были обнаружены у 79,5% пациентов с АИП. Эти АТ можно разделить на две большие категории, включающие органонеспецифические и органоспецифические ауто-АТ. Широкий спектр АТ включает антилактоферрин (анти-LF), антикарбоангидразу IV (анти-CA-IVAb), АТ к секреторному панкреатическому ингибитору трипсина (анти-PSTI), антитрипсиногены, АТ к α-амилазе, белку теплового шока — 10 (анти-HSP10) и к плазминоген-связывающему белку (анти-PBP) [5, 14, 30, 35—37].

При исследовании сыворотки крови у многих больных АИП отмечаются гипергаммаглобулинемия и повышение уровня IgG, преимущественно IgG4 (допустимые значения IgG4 — 8–135 мг/дл) [14, 35, 38–40]. Также были выявлены ревматоидный фактор, гладкомышечные и антинуклеарные АТ. Иммуногистохимическое типирование показывает незначительное преобладание CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов над В-лимфоцитами [41].

Повышенный уровень IgG4 сыворотки крови может быть также выявлен и у больных раком ПЖ [42]. По данным исследователей, уровень IgG4 сыворотки крови был повышен у 13 (10%) из 135 больных раком ПЖ, однако лишь у 1% пациентов уровень IgG4 составил >280 мг/дл по сравнению с 53% пациентов с АИП [15]. Повышение уровня IgG4, согласно ЕМДК, без учета остальных критериев недостаточно для постановки диагноза АИП [14].

Повышение уровня IgG4 также отмечено при атопическом дерматите, астме, паразитарных болезнях, пузырчатке обыкновенной и фолиативной. Следовательно, этот признак не является специфичным только для АИП [34, 43].

В другом исследовании анти-РВР были диагностированы у 93–95% пациентов с АИП и у 8–10% больных раком ПЖ. При анализе сыворотки крови больных АИП были выявлены высокие титры анти-PSTI (в среднем 76,9% наблюдений). В том же исследовании был определен повышенный титр ауто-AT к трипсиногену PRSS1 и PRSS2. Анти-HSP10 были выявлены у 90—92% пациентов с АИП и у 6—9% больных раком ПЖ. Антинуклеарные AT были выявлены при АИП в среднем в 69,2% наблюдений, у больных РПЖ — в 18,2%, в 0,5% наблюдений — среди обследованных здоровых людей [37].

- В ЕМДК отмечены следующие принципы серологического обследования при АИП [9]:
- 1. Для АИП характерно повышение титра одного или нескольких типов IgG, IgG4 или антинуклеарных АТ. Однако ложноположительные результаты могут быть получены при раке ПЖ и других заболеваниях. Вероятность получения ложноположительных результатов может достигать 40%.
- 2. Повышение титра IgG4 сыворотки крови в два и более раз относительно нормы на фоне обструктивной желтухи и (или) увеличения ПЖ является диагностически значимым при АИП.
- 3. Повышение серологических маркеров является недостаточным для постановки диагноза АИП, поэтому необходимо рассматривать этот показатель совместно с результатами инструментальных методов диагностики.

Внепанкреатические проявления

АИП часто ассоциируется с различными внепанкреатическими поражениями, которые обычно имеют патогистологические признаки, аналогичные таковым при АИП. Выявляют лимфоплазмоцитарные инфильтраты на фоне фиброзных изменений пораженного органа, облитерирующий флебит и увеличение количества IgG4+ плазматических клеток. При этом у пациентов отмечают повышенный уровень IgG4 сыворотки крови [14, 20, 44]. Внепанкреатические проявления заболевания включают склерозирующий холангит, ретроперитонеальный фиброз, склерозирующий сиаладенит (опухоль Кюттнера), лимфаденопатию, нефрит, интерстициальную пневмонию, воспалительные псевдоопухоли печени, молочной железы, средостения, аорты, IgG4-ассоциированный простатит, тиреоидит Риделя, склерозирующий мезентерит и др. [9, 25, 28, 30, 45–48].

При IgG4-ассоциированной аутоиммунной болезни может быть поражен только один орган или заболевание может затрагивать 2—4 органа, что особенно важно знать врачам различных специальностей для постановки правильного диагноза (табл. 1) [9].

Гистологическое исследование

Роль гистологического исследования ткани ПЖ в диагностике АИП заключается в следующем [5, 8, 10, 14, 49]:

- 1. Диагноз АИП может быть поставлен после изучения резецированного материала или биоптата ПЖ. При этом биопсия позволяет выявить признаки ЛПСП или ИПКП (лимфоплазмоцитарную инфильтрацию и интерстициальный фиброз).
- 2. По данным современной литературы, диагноз ЛПСП может быть поставлен без гистологического исследования, в то время как для постановки диагноза ИПКП требуется гистологическое исследование образца ткани ПЖ.
- 3. В качестве дополнительного метода при дифференциальной диагностике двух типов АИП может быть использовано иммуногистохимическое исследование биоптатов на IgG4. Несмотря на это, по данным зарубежных исследователей, IgG4-позитивные плазмоциты также выявляются в биоптатах ПЖ при других формах ХП и внутрипротоковой аденокарциноме ПЖ. Чувствительность метода составляет 43%, а специфичность 100%.

ЛПСП и ИПКП имеют гистопатологические сходства, такие как перидуктальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация паренхимы и воспаление стромы ПЖ (табл. 2) [5, 8, 9, 18, 19].

ЛПСП (АИП без гранулоцитарных эпителиальных повреждений) характеризуется четырьмя основными признаками: циркулярной перидуктальной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией паренхимы ПЖ, интерстициальным фиброзом, флебитом с инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками стенки сосудов, часто приводящим к облитерации поврежденных вен, обильной (более 10 клеток в поле зрения) инфильтрацией ткани ПЖ IgG4-позитивными плазмоцитами [2, 14, 24]. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация при ЛПСП часто развивается в венах (флебит), располагающихся внутри и около ПЖ. Воспаление обычно начинается на периферии венозной стенки и в дальнейшем прогрессирует, приводя к развитию перивенулита и облитерирующего флебита. Облитерирующий флебит представляет собой обструкцию вен с разрушением их стенок вследствие выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрации. Артериит редко встречается при ЛПСП и характеризуется лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и фиброзом адвентиции, иногда с вовлечением интимы сосуда [8].

Характерным гистологическим признаком ИПКП (АИП с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями) является гранулоцитарная деструкция протокового эпителия. В таких ситуациях наблюдают значительное снижение числа ацинусов в дольке вследствие околопротоковой и внутрипротоковой инфильтрации нейтрофилами просвета средних и малых протоков, приводящей к их разрушению и облитерации. При ИПКП обычно отсутствуют или отмечается

Таблица 1. Органы-мишени при IgG4-связанных системных заболеваниях [9]

Локализация	Клинико-патологические признаки		
Поджелудочная железа	Лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит (АИП 1-го типа) Идиопатический протоково-концентрический хронический панкреатит		
	с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями (АИП 2-го типа)		
Желчный проток	Склерозирующий холангит или IgG4-ассоциированный холангит		
	Воспалительная псевдоопухоль		
Печень	Склерозирующий холангит с вовлечением внутрипеченочных протоков		
	Портальное воспаление с клинической картиной гепатита или без таковой		
	Портальный склероз		
	Долевой гепатит		
	Каналикулярный холестаз		
	Воспалительная псевдоопухоль		
	Расширенный желчный проток вследствие обструкции его проксимальных отделов		
Желчный пузырь	Диффузный бескаменный лимфоплазмоцитарный холецистит		
Желудочно-кишечный	Повышенный уровень IgG4+ клеток в слизистой оболочке		
тракт	Воспалительные заболевания кишечника		
Слюнные	Опухоль Кюттнера (хронический склерозирующий сиаладенит)		
и слезные железы	Болезнь Микулича		
	Хронический склерозирующий дакриоаденит		
Почки	Тубулоинтерстициальный нефрит		
	Мембранозная гломерулопатия с отложением депозитов IgG4 иммунных		
	комплексов в базальной мембране канальцев		
Забрюшинная клетчатка	Ретроперитонеальный фиброз		
и брыжейка	Склерозирующий мезентерит		
Щитовидная железа	Гипотиреоз		
	Тиреоидит Риделя		
Молочная железа	Воспалительная псевдоопухоль		
Легкие	Интерстициальная пневмония		
	Воспалительная псевдоопухоль		
Аорта	Воспалительная абдоминальная аневризма аорты		
Глазница	Воспалительная псевдоопухоль		
Средостение	Склерозирующий медиастинит		
Железы гипофиза	Гипофизит		
	Воспалительная псевдоопухоль		
Предстательная железа	IgG4-ассоциированный простатит		
Лимфатические узлы	Лимфаденопатия Кастлемана		
	Лимфаденопатия с фолликулярной гиперплазией		
	Лимфаденопатия с внутрифолликулярным внедрением иммунобластов и плазматических клеток		

Таблица 2. Диагностические признаки АИП 1-го и 2-го типов [8]

Характеристика	Признак	ЛПСП	ИПКП
Общие черты АИП	Перидуктальная лимфоцитарно- плазмоцитарная инфильтрация	Да	Да
	Воспаление клеток стромы	Да	Да
Диагностические	Интерстициальный фиброз	Выражен	Редко
признаки АИП 1-го типа	Облитерирующий флебит	Да	Редко
	Лимфоидные фолликулы	Выражены	Редко
	Инфильтрация IgG4+ плазматическими клетками*	Выявляется	Менее выражена
Диагностические	ГЭП	Нет	Да
признаки АИП 2-го типа	Ацинарные нейтрофильные инфильтраты	Нет	Очень часто

Примечание. * — иммунологическое исследование на IgG4 не было включено. Критерий основан на данных литературы и предложен с согласия всех рецензентов. $\Gamma \ni \Pi$ — гранулоцитарные эпителиальные повреждения.

незначительное число (<10 клеток в поле зрения) IgG4-позитивных плазмоцитов [14, 18, 50, 51].

Реакция на применение ГКС [3, 14, 22, 27, 30]

Одним из критериев постановки диагноза АИП является положительная динамика при применении ГКС. Улучшение на фоне гормональной терапии по данным инструментальных методов исследования является существенным доказательством АИП. В некоторых наблюдениях разрешение патологических изменений может проходить неделями или месяцами — это связано с атрофией ПЖ в результате заболевания [15, 51].

Выполняют диагностическую стероидную пробу, которая представляет собой использование преднизолона в дозе 0,6-1 мг/кг. Проба должна проводиться только после исключения рака ПЖ и желчных протоков, включая результаты соге-биопсии под контролем УЗИ. Через 2 нед после начала терапии должны быть проведены повторные серологические тесты и клинико-инструментальный контроль. Быстрая реакция на ГКС подтверждает диагноз АИП [27, 33, 52]. Слабый ответ на лечение может свидетельствовать в пользу рака или других форм ХП [15, 24, 51, 52]. Согласно ЕМДК, при оценке "реакции" на лечение глюкокортикоидами необходимо учитывать только данные инструментальных методов обследования, относя результаты физического и лабораторного обследования к косвенным признакам [14].

Таким образом, при наличии симптомов механической желтухи и признаков объемного образования ПЖ по данным физического обследования и инструментальных методов следует проводить дифференциальный диагноз между АИП и раком ПЖ, чтобы избежать ненужной операции по поводу предполагаемого злокачественного заболевания. Диагноз АИП в настоящее время следует ставить на основании тщательной оцен-

ки комбинации характерных клинических, серологических, радиологических, морфологических и гистопатологических особенностей заболевания [14, 33, 34].

Группой исследователей проведено сравнение различных диагностических критериев АИП. Авторами сделан вывод, что ЕМДК с дополнениями Японского сообщества панкреатологов 2011 г. имеют более высокую чувствительность по сравнению с диагностическими критериями, разработанными ранее. Чувствительность ЕМДК составляет 95%, Корейских критериев – 92,2%, HISORT — 88,7%, Азиатских критериев 2006 г. — 87,2%. Почти все системы критериев демонстрировали высокую специфичность — порядка 100%. Однако оценить диагностические возможности критериев для выявления ИПКП авторам не удалось. По мнению ученых, необходимы дальнейшие исследования диагностики АИП с проведением многонациональных и многоцентровых исследований, чтобы определить возможности применения ЕМДК в каждой стране [17].

Лечение

В связи с тем что фиброзно-воспалительный процесс при АИП хорошо поддается лечению гормональными препаратами, назначение пероральных ГКС стало стандартной терапией АИП [3, 5, 13, 27, 40, 51, 52]. Согласно результатам недавнего международного исследования, ГКС используют при АИП во всем мире [27]. В Японских единых методических рекомендациях по лечению АИП показаниями к назначению ГКС являются следующие симптомы: механическая желтуха, связанная со склерозирующим холангитом, и наличие внепанкреатических поражений [52].

После диагностической стероидной пробы начальная доза преднизолона составляет 0,6 мг/кг/сут. Такую дозу ГКС сохраняют в течение

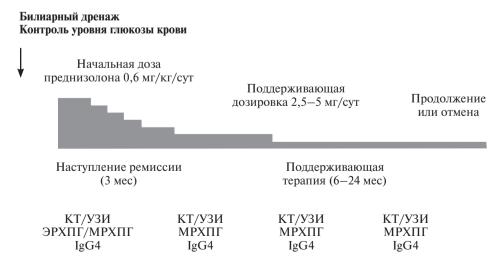


Схема стероидной терапии при АИП (прием препаратов per os) [27, 39].

2—4 нед с постепенным снижением до поддерживающей дозы 2,5—5 мг/сут в течение 2—3 мес (рисунок) [39].

В клинике Мауо используют преднизолон в дозе 40 мг/сут в течение 4 нед с постепенным снижением до 5 мг/сут до достижения общего срока лечения в 11 нед [4]. По данным корейских авторов, ремиссия достигалась курсом преднизолона 0,5 мг/кг в день в течение 1—2 мес, после чего дозу постепенно уменьшали по 5—10 мг в месяц до поддерживающей дозы 2,5—7,5 мг/сут [22]. Серологические тесты и инструментальное обследование следует проводить периодически после начала лечения ГКС [14, 39].

В одном из исследований поддерживающая терапия ГКС (преднизолон внутрь 2,5—5 мг/сут) проводилась после ремиссии у 82% пациентов [27]. Частота рецидивов у пациентов при поддерживающей дозе составила 23% (63/273), что было значительно меньше, чем у пациентов, которые прекратили лечение (34%, 35/104). У пациентов, получавших ГКС, поражения при рецидиве выявляли в ПЖ, желчных протоках, слюнных железах, в легких [52].

В Соединенных Штатах и Соединенном Королевстве, где поддерживающую терапию не назначают, частота рецидива составила 38-60% [29, 42, 51, 53]. По данным корейских ученых, при полном прекращении приема поддерживающей терапии через 6 мес частота рецидива АИП составила 33% (13/40) [22]. Учитывая эти данные, можно сделать вывод, что поддерживающая терапия низкими дозами преднизолона может предотвратить или существенно уменьшить риск рецидива заболевания. В Японии поддерживающая терапия продолжается в течение 1-3 лет. Тем не менее оптимальная продолжительность требует изучения и уточнения, поскольку продолжение терапии ГКС способно увеличить риск побочных эффектов [27].

Отмечено, что при применении ГКС происходит улучшение нарушенных экзо- и эндокринной функций ПЖ у пациентов с АИП [46].

Рецидив АИП представляет собой появление симптомов поражения панкреатических и (или) внепанкреатических структур по данным инструментальных методов обследования и (или) повышение уровня IgG4 сыворотки крови. При рецидиве АИП является эффективным повторное назначение или увеличение дозы ГКС [5, 27].

В Соединенных Штатах и Соединенном Королевстве пациентам с АИП для поддержания ремиссии также назначают иммуносупрессивные препараты, несмотря на побочные эффекты, такие как аллергические реакции, подавление функции костного мозга и повышение риска инфекционных осложнений [42, 51, 53]. Пациентов с АИП, рефрактерным к ГКС, успешно лечили 6-меркаптопурином с ритуксимабом, монокло-

нальными AT к антигену CD20 В-лимфоцитов [29, 54, 55].

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, до начала терапии ГКС при наличии механической желтухи у пациентов с АИП необходимо выполнять дренирование желчных протоков. Миниинвазивные методы дренирования — стентирование ОЖП и (или) ППЖ — наиболее предпочтительны; также возможно проведение чрескожной чреспеченочной холецистостомии под контролем УЗИ [3, 24, 25, 39].

Важным является вопрос хирургического лечения АИП, которое выполняют чаще всего при подозрении на рак ПЖ. Установлено, что у 63 (9,86%) из 639 пациентов, перенесших ПДР при подозрении на рак ПЖ, после гистологического исследования резецированных образцов были диагностированы различные формы ХП. Из этих пациентов 24 (38%) больным был поставлен диагноз ЛПСП, у 31 (49%) пациента был выявлен очаговый ХП. Восемь (13%) пациентов имели промежуточный тип с характерными признаками обеих форм [56].

В другом исследовании было показано, что в 37 из 1398 выполненных ПДР по поводу рака ПЖ в последующем был поставлен диагноз ЛПСП. При выполнении операций авторы указывают на трудности при отделении ПЖ от верхней брыжеечной вены или комплекса воротной вены в связи с выраженным фиброзным процессом. Также отмечалась значительная операционная кровопотеря, составившая в среднем 1290 мл (250—5200 мл); продолжительность оперативного вмешательства в среднем составила 401 мин (289—643 мин) [38].

Есть мнение, что после выполнения ПДР снижается риск развития рецидива АИП. Однако по данным современной литературы, частота рецидива болезни после проведенного оперативного вмешательства варьирует от 0% [38] до 28% [34], что демонстрирует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы [32].

Заключение

Многие исследователи наблюдали заметное клиническое улучшение у больных ЛПСП после терапии ГКС. Необходимо также учитывать, что от 2,2 до 10% пациентов подвергаются ненужной лапаротомии и выполнению расширенных операций [38, 46, 56, 57]. При этом достаточно простая стероидная проба способна предотвратить выполнение операции. Однако стратегия консервативной терапии несет риск задержки лечения при раке ПЖ. Таким образом, только после полного и тщательного предоперационного обследования пациентов, включающего использование Единых международных диагностических критериев АИП, принятых на XIV конгрессе Международной ассоциации панкреатологов,

и поправок Японского сообщества панкреатологов 2011 г., возможно уточнить необходимость хирургического вмешательства у больных АИП.

Список литературы / References

- 1. Sarles H., Sarles J.C., Muratore R., Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas an autonomous pancreatic disease? *Am. J. Dig. Dis.* 1961; 6: 688–698.
- 2. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И., Егоров В.И. Аутоиммунный панкреатит: клинико-морфологические сопоставления. Российский медицинский журнал. 2008; 6: 53–55.
 - Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchegolev A.I., Egorov V.I. Autoimmune pancreatitis: clinical and morphological comparisons. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2008; 6: 53–55. (In Russian)
- 3. Chari S.T. Current concepts in the treatment of autoimmune pancreatitis. *JOP*. 2007; 8 (1): 1–3.
- Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J., Topazian M.D., Takahashi N., Zhang L., Clain J.E., Pearson R.K., Petersen B.T., Vege S.S., Farnell M.B. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4 (8): 1010–1016.
- 5. Ketwaroo G.A., Sheth S. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol. Rep. (Oxf.).* 2013; 1 (1): 27–32. doi: 10.1093/gastro/got011.
- Kim K.P., Kim M.H., Lee S.S., Seo D.W., Lee S.K. Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity. *Gastroenterology*. 2004; 126 (4): 1214.
- Yoshida K., Toki F., Takeuchi T., Watanabe S., Shiratori K., Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40 (7): 1561–1568.
- Zhang L., Chari S., Smyrk T.C., Deshpande V., Klöppel G., Kojima M., Liu X., Longnecker D.S., Mino-Kenudson M., Notohara K., Rodriguez-Justo M., Srivastava A., Zamboni G., Zen Y. Autoimmune Pancreatitis (AIP) Type 1 and Type 2. An International Consensus Study on Histopathologic Diagnostic Criteria. *Pancreas*. 2011; 40 (8): 1172–1179. doi: 10.1097/MPA.0b013e318233bec5.
- 9. Zhang L., Thomas C. Smyrk. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2010; 3 (5): 491–504.
- Chari S.T., Kloeppel G., Zhang L., Notohara K., Lerch M.M., Shimosegawa T. Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*. 2010; 39 (5): 549–554. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181e4d9e5.
- Finkelberg D.L., Sahani D., Deshpande V., Brugge W.R. Autoimmune pancreatitis. N. Engl. J. Med. 2006; 355 (25): 2670–2676.
- Kawa S., Okazaki K., Kamisawa T., Shimosegawa T., Tanaka M.;
 Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J. Gastroenterol*. 2010; 45 (4): 355–369. doi: 10.1007/s00535-009-0197-5.
- Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T., Ito T., Inui K., Irie H., Irisawa A., Kubo K., Notohara K., Hasebe O., Fujinaga Y., Ohara H., Tanaka S., Nishino T., Nishimori I., Nishiyama T., Suda K., Shiratori K., Shimosegawa T., Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38 (8): 849–866. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181b9ee1c.

- 14. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L., Kamisawa T., Kawa S., Mino-Kenudson M., Kim M.H., Klöppel G., Lerch M.M., Löhr M., Notohara K., Okazaki K., Schneider A., Zhang L. International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011; 40 (3): 352–358. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
- Yurci A., Stevens T., Shah S.N., Law R.E., Walsh M.R., Yerian L., Liu X. 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.
- Kamisawa T., Chari S.T., Giday S.A., Kim M.H., Chung J.B., Lee K.T., Werner J., Bergmann F., Lerch M.M., Mayerle J., Pickartz T., Lohr M., Schneider A., Frulloni L., Webster G.J., Reddy D.N., Liao W.C., Wang H.P., Okazaki K., Shimosegawa T., Kloeppel G., Go V.L. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas*. 2011; 40 (6): 809–814. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182258a15.
- Maruyama M., Watanabe T., Kanai K., Oguchi T., Muraki T., Hamano H., Arakura N., Kawa S. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis and its Japanese amendment have improved diagnostic ability over existing criteria. *Gastroent. Res. Pract.* 2013; 2013: 456965. doi: 10.1155/2013/456965.
- Zamboni G., Luttges J., Capelli P., Frulloni L., Cavallini G., Pederzoli P., Leins A., Longnecker D., Kloppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch.* 2004; 445 (6): 552–563.
- Notohara K., Burgart L.J., Yadav D., Chari S., Smyrk T.C. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27 (8): 1119–1127.
- 20. 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 (3): 279–286.
- Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T., Naruse S., Tanaka S., Nishimori I., Ohara H., Ito T., Kiriyama S., Inui K., Shimosegawa T., Koizumi M., Suda K., Shiratori K., Yamaguchi K., Yamaguchi T., Sugiyama M., Otsuki M. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J. Gastroenterol.* 2006; 41 (7): 626–631.
- 22. Otsuki M., Chung J.B., Okazaki K., Kim M.H., Kamisawa T., Kawa S., Park S.W., Shimosegawa T., Lee K., Ito T., Nishimori I., Notohara K., Naruse S., Ko S.B., Kihara Y. 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. doi: 10.1007/s00535-008-2205-6.
- 23. Salari M., Hosseini M.R., Nekooei S., Ataei Azimi S., Farzanehfar M.R. Autoimmune pancreatitis: A case report. Middle East. *J. Dig. Dis.* 2014; 6 (1): 42–46.
- 24. Егоров В.И., Вишневский В.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И., Яшина Н.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Мелехина О.В., Шевченко Т.В. Опыт диагностики и лечения аутоиммунного панкреатита. Новости хирургии. 2008; 4: 9–18.

- Egorov V.I., Vishnevskij V.A., Karmazanovskij G.G., Shchegolev A.I., Yashina N.I., Pavlov K.A., Dubova E.A., Melekhina O.V., Shevchenko T.V. Experience of diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis. *Novosti khirurgii*. 2008; 4: 9–18. (In Russian)
- Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 6: 3–10.
 - Kucheryavy Yu.A., Oganesyan T.S. Autoimmune pancreatitis: algorithms of diagnosis and approaches to treatment. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii.* 2010; 6: 3–10. (In Russian)
- Chari S.T., Takahashi N., Levy M.J., Smyrk T.C., Clain J.E., Pearson R.K., Petersen B.T., Topazian M.A., Vege S.S. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (10): 1097–1103. doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.020.
- Kamisawa T., Takeuchi T. Treatment of autoimmune pancreatitis with the anecdotes of the first report. *Int. J. Rheum.* 2012; 2012: 597643. doi: 10.1155/2012/597643.
- 28. Шапошникова Ю.Н., Просоленко К.А. Аутоиммунный панкреатит: современные взгляды на диагностику и лечение. Ліки України. ProGastro. 2011; 3: 50–55. Shaposhnikova Yu.N., Prosolenko K.A. Autoimmune pancreatitis: modern views on the diagnosis and treatment. *Liki Ukraïni. ProGastro*. 2011; 3: 50–55. (In Russian)
- Kamisawa T., Chari S.T., Lerch M.M., Kim M.H., Gress T.M., Shimosegawa T. Republished: recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Postgrad. Med. J.* 2014; 90 (1059): 18–25. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-304224rep.
- 30. Li A., Wang Y., Deng Zh. Concurrent autoimmune pancreatitis and primary biliary cirrhosis: a rare case report and literature review. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 10. (http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/10). doi: 10.1186/1471-230X-14-10.
- 31. Tan T.J., Ng Y.L., Tan D., Fong W.S., Low A.S. Extrapancreatic findings of IgG4-related disease. *Clin. Radiol.* 2014; 69 (2): 209–218. doi: 10.1016/j.crad.2013.09.021.
- 32. Sah R.P., Chari S.T., Pannala R., Sugumar A., Clain J.E., Levy M.J., Pearson R.K., Smyrk T.C., Petersen B.T., Topazian M.D., Takahashi N., Farnell M.B., Vege S.S. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 vs type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010; 139 (1): 140–148. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.054.
- Takuma K., Kamisawa T., Gopalakrishna R., Hara S., Tabata T., Inaba Y., Egawa N., Igarashi Y. Strategy to differentiate autoimmune pancreatitis from pancreas cancer. World J. Gastroenterol. 2012; 18 (10): 1015–1020. doi: 10.3748/wjg.v18.i10.1015.
- Weber S.M., Cubukcu-Dimopulo O., Palesty J.A., Suriawinata A., Klimstra D., Brennan M.F., Conlon K. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7 (1): 129–137; discussion 137–129.
- Frulloni L., Lunardi C., Simone R., Dolcino M., Scattolini C., Falconi M., Benini L., Vantini I., Corrocher R., Puccetti A. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (22): 2135–2142. doi: 10.1056/NEJMoa0903068.
- 36. Löhr J.M., Faissner R., Koczan D., Bewerunge P., Bassi C., Brors B., Eils R., Frulloni L., Funk A., Halangk W.,

- Jesenofsky R., Kaderali L., Kleeff J., Krüger B., Lerch M.M., Lösel R., Magnani M., Neumaier M., Nittka S., Sahin-Tóth M., Sänger J., Serafini S., Schnölzer M., Thierse H.J., Wandschneider S., Zamboni G., Klöppel G. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (9): 2060–2071. doi: 10.1038/ajg.2010.141.
- Smyk D.S., Rigopoulou E.I., Koutsoumpas A.L., Kriese S., Burroughs A.K., Bogdanos D.P. Autoantibodies in autoimmune pancreatitis. *Int. J. Rheumatol.* 2012; 2012: 940831. doi: 10.1155/2012/940831.
- Hardacre J.M., Iacobuzio-Donahue C.A., Sohn T.A., Abraham S.C., Yeo C.J., Lillemoe K.D., Choti M.A., Campbell K.A., Schulick R.D., Hruban R.H., Cameron J.L., Leach S.D. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann. Surg.* 2003; 237 (6): 853–858; discussion 858–859.
- 39. Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S., Shimosegawa T., Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J. Gastroenterol.* 2010; 45 (5): 471–477. doi: 10.1007/s00535-010-0221-9.
- Kamisawa T., Yoshiike M., Egawa N., Nakajima H., Tsuruta K., Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a longterm follow-up study. *Pancreatology*. 2005; 5 (2–3): 234–238; discussion 238–240.
- Deshpande V., Chicano S., Finkelberg D., Selig M.K., Mino-Kenudson M., Brugge W.R., Colvin R.B., Lauwers G.Y. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (12): 1537–1545.
- Ghazale A., Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J., Topazian M.D., Takahashi N., Clain J.E., Pearson R.K., Pelaez-Luna M., Petersen B.T., Vege S.S., Farnell M.B. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (8): 1646–1653.
- 43. Ding X., Diaz L.A., Fairley J.A., Giudice G.J., Liu Z. The antidesmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris sera are pathogenic. *J. Inves. Dermatol.* 1999; 112 (5): 739–743.
- 44. Hirano K., Tada M., Sasahira N., Isayama H., Mizuno S., Takagi K., Watanabe T., Saito T., Kawahata S., Uchino R., Hamada T., Miyabayashi K., Mohri D., Sasaki T., Kogure H., Yamamoto N., Nakai Y., Yoshida H., Ito Y., Akiyama D., Toda N., Arizumi T., Yagioka H., Takahara N., Matsubara S., Yashima Y., Koike K. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern. Med.* 2014; 53 (3): 171–176.
- Mehta M., Jakobiec F., Fay A. Idiopathic fibroinflammatory disease of the face, eyelids, and periorbital membrane with immunoglobulin G4-positive plasma cells. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133 (8): 1251–1255. doi: 10.1043/1543-2165-133.8.1251.
- 46. Schnelldorfer T., Lewin D., Adams D. Long-term results after surgery for autoimmune sclerosing pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11 (1): 56–58.
- 47. Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V., Stone J.R. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Care Res.* (*Hoboken*). 2010; 62 (3): 316–322. doi: 10.1002/acr.20095.
- Yoshimura Y., Takeda S., Ieki Y., Takazakura E., Koizumi H., Takagawa K. IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. *Intern. Med.* 2006; 45 (15): 897–901.
- 49. Levy M.J., Reddy R.P., Wiersema M.J., Smyrk T.C., Clain J.E., Harewood G.C., Pearson R.K., Rajan E., Topazian M.D., Yusuf

- T.E., Chari S.T., Petersen B.T. EUS-guided tru-cut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 61 (3): 467–472.
- Frulloni L., Scattolini C., Falconi M., Zamboni G., Capelli P., Manfredi R., Graziani R., D'Onofrio M., Katsotourchi A.M., Amodio A., Benini L., Vantini I. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (9): 2288–2294. doi: 10.1038/aig.2009.327.
- 51. Raina A., Yadav D., Krasinskas A.M., McGrath K.M., Khalid A., Sanders M., Whitcomb D.C., Slivka A. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large us center. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (9): 2295–2306. doi: 10.1038/ajg.2009.325.
- 52. Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K., Nishino T., Watanabe H., Kanno A., Okumura F., Nishikawa T., Kobayashi K., Ichiya T., Takatori H., Yamakita K., Kubota K., Hamano H., Okamura K., Hirano K., Ito T., Ko S.B., Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009; 58 (11): 1504–1507. doi: 10.1136/gut.2008.172908.
- 53. Sandanayake N.S., Church N.I., Chapman M.H., Johnson G.J., Dhar D.K., Amin Z., Deheragoda M.G., Novelli M., Winstanley A., Rodriguez-Justo M., Hatfield A.R., Pereira S.P.,

- Webster G.J. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (10): 1089–1096. doi: 10.1016/j.cgh.2009.03.021.
- 54. Pezzilli R. Immunosuppressive drugs for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Immunotherapy*. 2014; 6 (4): 477–483. doi: 10.2217/imt.14.20.
- Topazian M., Witzig T.E., Smyrk T.C., Pulido J.S., Levy M.J., Kamath P.S., Chari S.T. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6 (3): 364–366. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.020.
- 56. de Castro S.M., de Nes L.C., Nio C.Y., Velseboer D.C., ten Kate F.J., Busch O.R., van Gulik T.M., Gouma D.J. Incidence and characteristics of chronic and lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis in patients scheduled to undergo a pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2010; 12 (1): 15–21. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00112.x.
- 57. Miura F., Sano K., Amano H., Toyota N., Wada K., Kadowaki S., Shibuya M., Takada T., Soejima Y., Kondo F. Long-term surgical outcomes of patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *World J. Surg.* 2013; 37 (1): 162–168. doi: 10.1007/s00268-012-1803-x.

Статья поступила в редакцию журнала 02.12.2014. Received 2 December 2014.