

УДК 616.37-002.2-092:612.017.1

Аутоиммунный панкреатит — особая форма хронического панкреатита

Я.С. Циммерман

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Autoimmune pancreatitis – the special form of chronic pancreatitis

Ya.S. Tsimmerman

State educational state-funded institution of higher professional education «Wagner Perm state medical academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Представить особенности клини- ки, диагностики и лечения отдельной формы хронического панкреатита – аутоиммунного панкреатита (АИП).

Основные положения. Этиология АИП недо- статочно изучена, рассматривается роль инфекции (в частности, вирусной), антигенного повреждения панкреатических протоков и ацинарных клеток. АИП часто сочетается с другими аутоиммунными забо- леваниями. Наиболее характерным серологическим маркёром АИП является повышение уровня IgG4 в сыворотке крови. В настоящее время выделяют 2 типа АИП, причем АИП второго типа требует обя- зательного морфологического подтверждения. АИП характеризуется хорошим ответом на терапию кор- тикостероидами.

Заключение. Проблема АИП продолжает оста- ваться актуальной и требует проведения дальней- ших исследований.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, дефиниция, патогенез, критерии диагностики, лече- ние.

The aim of review. To present features of clinical presentation, diagnostics and treatment of special form of chronic pancreatitis – *autoimmune pancreatitis* (AIP).

Key points. The etiology of AIP is investigated insufficiently, the role of infection (in particular, viral), antigenic damage of pancreatic ducts and acinar cells is considered. AIP is frequently combined to other autoim- mune diseases. The most typical serological marker of AIP is elevation of serum IgG4 level. Now 2 types of AIP are defined. AIP of the second type requires manda- tory morphological confirmation. AIP is characterized by good treatment response by corticosteroids.

Conclusion. The issue of AIP remains actual and requires further studies.

Key words: autoimmune pancreatitis, definition, pathogenesis, diagnostic criteria, treatment.

Циммерман Яков Саулович — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры факуль- тетской терапии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия» Минздрава России. Контактная инфор- мация: chief@psma.ru; 614990, г. Пермь, ул. Куйбышева, 39

Tsimmerman Yacob S. — Honored scientist of the Russian Federation, MD, PhD, professor of chair of faculty therapy, State educational state-funded institution of higher professional education «Wagner Perm state medical academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: chief@psma.ru; 614990, Perm, Kuybyshev street, 39

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — особая, своеобразная и относительно новая форма *хронического панкреатита* (ХП), которая в последние годы интенсивно изучается панкреатологами всего мира.

Краткая история этой проблемы такова. В 1961 г. один из ведущих панкреатологов того времени Н. Sarles [37] впервые выделил «первичный воспалительный склероз *поджелудочной железы* (ПЖ), протекающий с гипергаммаглобулинемией и развивающийся, по-видимому, вследствие аутоиммунизации». Однако эта публикация почему-то не привлекла к себе внимания исследователей.

Только в 1995 г. К. Yoshida и соавт. [44] отметили существование особой формы ХП, обусловленной аутоиммунными нарушениями, которая успешно лечится кортикостероидами. В последующие годы описание случаев АИП, особенностей его патогенеза, диагностики и лечения было представлено в основном в исследованиях ряда японских панкреатологов [19, 22–24, 39, 43].

В 2000 г. К. Okazaki и соавт. [34] высказали предположение, что в основе патологического процесса в ПЖ при АИП лежат аутоиммунные реакции, направленные против карбоангидразы-II и лактоферрина. В том же году К. Nahn и соавт. [20] установили, что одним из патогенетических механизмов развития АИП является блокада TGF-сигнальной системы, а его аутоиммунное происхождение подтверждается эффективностью лечения кортикостероидами.

В 2001 г. В. Etamad и D.C. Whitcomb [16] впервые включили АИП в предложенную ими этиологическую классификацию ХП, получившую известность как классификация «TIGAR-O» (по начальным буквам выделенных ими этиологических факторов: Toxic-metabolic; Idiopathic; Genetic; Autoimmuna; Recurrent and severe acute pancreatitis; Obstructive). Следует заметить, что этиология АИП пока неизвестна, а речь идет об аутоиммунном патогенезе этой формы ХП (АИП).

В последующие годы были разработаны критерии диагностики АИП, методы (стратегия и тактика) его лечения [38].

Терминология. В разное время для обозначения АИП использовались различные термины: 1) неалкогольный ХП с деструкцией панкреатических протоков; 2) лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит; 3) хронический склерозирующий панкреатит; 4) псевдотуморозный ХП; 5) ХП с сужением главного панкреатического потока; 6) идиопатический протоковый ХП и, наконец, 7) аутоиммунный панкреатит [4], получивший международное признание.

Дефиниция. В 2009 г. на объединенной встрече американской и японской ассоциаций панкреатологов (4–7.11.2009, г. Гонолулу, Гавайи, США) было предложено следующее определение [13]:

АИП — это особая форма хронического панкреатита, в патогенезе которого участвуют аутоиммунные механизмы, наблюдаются гипергаммаглобулинемия, повышенные уровни IgG и IgG4 в сыворотке крови, присутствуют антинуклеарные антитела и регистрируется отчетливый положительный ответ на лечение кортикостероидами.

В 2010 г. на объединенной встрече Международной ассоциации панкреатологов (11–13.07.2010, г. Фукуока, Япония) дефиниция АИП была изменена: АИП — это особая форма хронического панкреатита, которая клинически характеризуется частым развитием обструктивной желтухи, протекает с увеличением или без увеличения размеров поджелудочной железы; гистологически — с перидуктулярной лимфоплазмочитарной инфильтрацией и муароформным фиброзом; терапевтически — с быстрым и выраженным ответом на кортикостероиды [38].

Вероятнее всего, дефиниция АИП еще не раз будет пересматриваться.

Распространенность. В связи с трудностями диагностики АИП его истинную распространенность установить трудно. Называют различные цифры: от 4,8–5,8% (0,71 случая на 100 тыс. населения) [13] до 5–7% и 3–11% [28, 33]. Мужчины болеют чаще, чем женщины (в 1,5–2 раза). Преобладающий возраст больных — старше 40–45 лет.

Этиология и патогенез. Этиология АИП до сих пор не установлена. Одно время высказывалось предположение о возможной связи его развития с вирусной инфекцией, в частности с вирусом *Коксаки В* (*Coxsackie В*) рода энтеровирусов. У больных с энтеровирусной инфекцией были выявлены антитела к структурным элементам ПЖ (антиядерные, антигладкомышечные), а также к лактоферрину и карбоангидразе-II, характерные для АИП [36, 42]. Была высказана концепция о вирусном повреждении ткани ПЖ с трансформацией ее клеток в антигены и образованием аутоантител, реагирующих с клетками железы и тем самым способствующих прогрессированию заболевания [1].

Были попытки каким-то образом связать развитие АИП и с *Helicobacter pylori* — неинвазивной низковирулентной бактерией, жизнедеятельность которой ограничена желудочным компартментом [6]. Однако они представляются нам абсурдными, не имеющими под собой никакой доказательной базы [7]. Даже авторы—составители «Маастрихтского консенсуса-4» (2011) были вынуждены признать: «Пока недостаточно доказательств о связи *Helicobacter pylori*-инфекции с другими (внежелудочными) заболеваниями» [8].

Среди предложенных гипотез патогенеза АИП можно назвать концепцию, согласно которой первым шагом в развитии болезни является

антигенное повреждение панкреатических протоков или ацинарных клеток, в частности aberrантная экспрессия HLA-DR. В последующем CD4+ Т-лимфоциты могут распознавать комплекс HLA II класса и аутоантигенные пептиды, гомологичные карбоангидразе-II или лактоферрину, с реализацией хелперной или цитотоксической функции, индуцируя при этом процесс апоптоза. В качестве цитотоксических клеток выступают CD8+ Т-лимфоциты [5].

В 2010 г. G. Kloppel и соавт. [29] предложили рассматривать патогенез АИП как первичное повреждение протокового эпителия ПЖ иммунными комплексами, состоящими из неизвестного пока антигена компонентов комплемента (возможно, C3) и антител, относящихся к IgG (преимущественно к IgG4).

Эта гипотеза находит подтверждение в результатах иммуногистохимического анализа ткани ПЖ, полученной при хирургическом вмешательстве у больных АИП: у них определяется C3-компонент комплемента (3+) и положительная окраска на IgG4. В этом процессе участвует интерлейкин-6, который индуцирует продукцию белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, α_2 -макроглобулин, церулоплазмин, α_1 -антитрипсин), а также C3-компонент комплемента.

Для подтверждения или опровержения выдвинутых гипотез, безусловно, необходимы дальнейшие всесторонние исследования.

Тем не менее, об аутоиммунном патогенезе АИП свидетельствуют как клинические, так и (особенно) лабораторные и гистологические данные, а также эффективность кортикостероидной терапии [17, 18, 41].

Клинически АИП часто сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы: первичным и (чаще всего) вторичным склерозирующим холангитом, протекающим со стенозом терминальной части холедоха, которая проходит через головку ПЖ; механической желтухой; со склерозирующим сиалоаденитом; синдромом Шегрена–Гужеро (H.S.C. Sjorgen, H. Gougerat); с аутоиммунным тиреоидитом; язвенной колитом — ЯК и (реже) с терминальным илеитом — *болезнью Крона* (БК) и др.

Указывают на значительную частоту экстрапанкреатических аутоиммунных заболеваний и синдромов при АИП: склерозирующий холангит — 60%, склерозирующий сиалоаденит — 13%, ретроперитонеальный фиброз — 9%, аутоиммунный тиреоидит — 7%, лимфаденопатия — 9% [17, 18, 41]. По данным Т. Kamisawa и соавт., экстрапанкреатические поражения встречаются еще чаще: склерозирующий холангит — 100%, склерозирующий сиалоаденит — 44,4%; ретроперитонеальный фиброз — 11,1%; лимфаденопатия — 55,5% [25, 26].

По лабораторным показателям при АИП обнаруживаются наличие гипергаммаглобулинемии, повышенные уровни IgG и IgG4 в сыворотке крови, повышенные титры аутоантител (антину-клеарных, антигладкомышечных) [10].

Гистологически выявляют диффузную или очаговую перидуктулярную лимфоплазматическую инфильтрацию ПЖ [45].

Терапевтически отмечают быстрый и отчетливый эффект лечения кортикостероидами.

К. Uchida и соавт. [41] у больных АИП найдены аутоантитела к структурным элементам железы (*антиядерные* — ANA и *антигладкомышечные* — SMA), а также к лактоферрину и карбоангидразе-II; гипергаммаглобулинемию. При *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии* (ЭРХПГ) был обнаружен сегментарный стеноз главного (вирсунгова) панкреатического протока. При гистологическом изучении биоптатов выявлены перидуктулярная лимфоплазматическая инфильтрация ПЖ с участием CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов и экспрессия HLA-DR (иммуногенетический фактор) на CD4+ клетках и протоковом эпителии железы.

Л. Aparisi и соавт. [11] определили достоверную связь между развитием АИП, лимфоплазматической инфильтрацией ткани ПЖ, полученной при хирургическом вмешательстве, и повышением содержания IgG4 в сыворотке крови (реакция на IgG4-позитивные клетки) [9, 20, 34, 41].

Фиброз ткани ПЖ при АИП обусловлен активацией звездчатых клеток, которые синтезируют трансформирующие факторы роста (TGF α и TGF β), а также PDGF, стимулирующие синтез коллагена и фибронектина лимфофибробластами. Именно повышение продукции факторов роста (прежде всего TGF β) является ключевым звеном фиброгенеза в ПЖ.

Клиника. АИП невозможно диагностировать только на основании клинических данных. Важно подчеркнуть, что это заболевание ПЖ, которое было выделено в особую форму ХП не благодаря наличию типичной клинической симптоматики, а в связи с его гистологическими и лабораторно-инструментальными особенностями.

Клинические симптомы при АИП неспецифичны. К наиболее частым проявлениям относятся механическая желтуха (60%) и увеличение размеров железы за счет ее диффузного отека. Нехарактерными клиническими симптомами можно считать: похудение, связанное с анорексией (70–80%), вплоть до кахексии, низкую толерантность к пище, абдоминальный дискомфорт и болевой синдром (35%), который никогда не бывает интенсивным и не требует назначения анальгетиков. Изредка встречаются симптомы неспецифической диспепсии (до 10%). Следует также указать на наличие астенического синдрома (общая слабость, быстрая утомляемость и др.).

Кроме того, необходимо учитывать частое сочетание АИП с другими аутоиммунными заболеваниями, которые были перечислены ранее.

Диагностика. В связи со значительными трудностями диагностики АИП в 2010 г. в рамках XIV Конгресса Международной ассоциации панкреатологов (11–13.07.2010) в г. Фукуока (Япония) международная группа экспертов разработала «*Диагностические критерии аутоиммунного панкреатита*» (Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group – APICS) [13, 38]. Было предложено различать два типа АИП.

Первый тип гистологически характеризуется как «*лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит* (ЛПСП)», или «*АИП без гранулоцитарных эпителиальных повреждений* (ГЭП)». Его отличают четыре гистологические особенности:

1. Плотная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, локализованная преимущественно в перидуктулярных зонах ПЖ.
2. Специфический муароформный фиброз («муаровый» – похожий на плотную шелковую ткань с волнообразными разводами).
3. Лимфоплазмоцитарный венулит, протекающий часто с облитерацией пораженных вен.
4. Значительное увеличение количества (более 10 в поле зрения) IgG4-позитивных плазматических клеток [14, 21, 31, 35].

Первый тип АИП проявляется поражением ПЖ в рамках IgG4-системного заболевания, протекающего с повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови, а также рядом внепанкреатических заболеваний и синдромов (склерозирующий холангит, склерозирующий сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз и др.) с массивной инфильтрацией ПЖ IgG4-позитивными плазматическими клетками.

АИП первого типа болеют чаще всего пожилые мужчины в возрасте старше 45–50 лет; клинически он протекает обычно с механической желтухой, хорошо реагирует на пробную (в течение 2 нед) терапию кортикостероидами. Диагноз в части случаев может быть установлен и без гистологического исследования ткани железы.

Второй тип, распространенный чаще в Европе и США, получил наименование: «*идиопатический протоково-концентрический панкреатит* (ИПКП)», или «*идиопатический протоковый панкреатит* (ИПП), с *гранулоцитарными эпителиальными повреждениями* (ГЭП)».

Как и АИП первого типа (ЛПСП), АИП второго типа (ИПКП) протекает с перидуктулярной лимфоплазмоцитарной воспалительной инфильтрацией и муароформным фиброзом ПЖ.

Отличительные особенности АИП второго типа:

1. Наличие ГЭП в виде скопления нейтрофильных лейкоцитов в просвете средних и мел-

ких протоков ПЖ, расположенных также интраэпителиально и в ацинусах железы, что приводит к облитерации протоков и их повреждению.

2. Количество IgG4-позитивных плазматических клеток у многих пациентов не увеличивается (менее 10 в поле зрения); ИПКП – это не системный патологический процесс, а специфическое заболевание ПЖ.

3. Вовлечения в заболевание других (внепанкреатических) органов, как правило, не наблюдается, но в 30% случаев этот тип АИП ассоциируется с ЯК.

По возрасту больные со вторым типом АИП примерно на 10 лет моложе, а частота его развития не зависит от пола.

Серологические маркёры АИП второго типа до сих пор не обнаружены [29].

Таким образом, ЛПСП и ИПКП – это два различных серологических типа АИП.

Аутоиммунный патогенез АИП второго типа вызывает у части панкреатологов определенные сомнения. Однако сходство клинических проявлений (механическая желтуха) и гистологических признаков, а также положительный ответ на пробную терапию кортикостероидами дают достаточно оснований отнести ИПКП к АИП.

Необходимо отметить, что при обоих типах требуется проведение дифференциальной диагностики с раком ПЖ.

Согласно рекомендациям Международного консенсуса по диагностике АИП, в диагностике АИП следует учитывать следующее [2, 3, 13, 38]:

1. Наиболее частым острым проявлением АИП является механическая желтуха и/или увеличение размеров ПЖ вследствие ее отека (диффузного или очагового) – по данным УЗИ или компьютерной томографии (КТ). При наличии желтухи с помощью ЭРХПГ или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МР-ХПГ) определяются локальные четкообразные стриктуры интрапанкреатической (дистальной) части холедоха в виде «обрезанного дерева».

2. Наблюдается снижение эхогенности паренхимы ПЖ (при УЗИ). В поздних стадиях АИП обнаруживают атрофию железы, расширение панкреатических протоков, но отсутствуют болевой синдром и клинически выраженные рецидивы заболевания.

В качестве нехарактерных клинических проявлений АИП называют:

1. Резкое похудение, вплоть до кахексии.
2. Низкую толерантность к пище.
3. Появление абдоминальных болей, требующих назначения наркотических анальгетиков, что дает основание заподозрить рак ПЖ.

В диагностике АИП предлагается учитывать не менее 2 из 5 перечисленных ниже признаков:

1. Поражение протоков и паренхимы ПЖ (по данным КТ или МРТ, ЭРХПГ или МР-ХПГ).

Отмечается протяженная (более 6 см) или несколько сегментарных стриктур главного панкреатического протока без супрастенотической дилатации, одновременно поражаются боковые ветви вирсунгова протока, исходящие из зоны его сужения.

2. Серологические исследования указывают на повышенный уровень IgG и IgG4 в сыворотке крови и наличие антинуклеарных антител.

3. В патологический процесс вовлечены другие (внепанкреатические) органы.

4. Наблюдаются характерные особенности гистопатологии (перидуктулярная лимфоплазматическая инфильтрация и др.).

5. Положительный ответ на пробное лечение кортикостероидами [11, 45].

Дифференциально-диагностические критерии АИП первого и второго типов [2, 3]:

1. Типичные серологические показатели и вовлечение других (внепанкреатических) органов в патологический процесс встречаются только при АИП первого типа, однако воспалительные заболевания кишечника (ЯК и БК) ассоциируются с обоими типами АИП.

2. Отсутствие серологических маркеров и/или вовлечения в патологический процесс других (внепанкреатических) органов характерно только для АИП второго типа, но и АИП первого типа в части случаев может быть серонегативным и протекать без вовлечения других органов.

3. Диагноз АИП первого типа может быть установлен на основании упрощенных критериев, не включающих гистологическое исследование ткани ПЖ. В то же время диагностика АИП второго типа требует обязательного морфологического подтверждения.

4. В тех случаях, когда ХП не соответствует основным критериям диагностики АИП и не подтвержден гистологически, но имеются основания предположить наличие последнего, следует диагностировать «возможный АИП».

5. Результаты визуализации ПЖ и положительный ответ на пробное лечение кортикостероидами не позволяют дифференцировать АИП первого и второго типов.

Установление диагноза АИП и его разграничение со злокачественным новообразованием возможны только при использовании методов визуализации ПЖ (КТ и МРТ; ЭРХПГ и МР-ХПГ):

1. В дифференциальной диагностике АИП и рака ПЖ наиболее информативны КТ и/или МРТ, которая проводится с использованием расчетной дозы парентерально вводимого секретина с индукцией 0,1 N HCl через назобилиарный дренаж (ENBD) со скоростью 2,2 мл/мин каждые 2 мин в течение 20 мин. Этим методом можно определить наличие протоковой гипертензии в ПЖ. При диффузном увеличении размеров желе-

зы и уплотнении ее капсулы, наличии механической желтухи без резкого сужения (или расширения) панкреатических протоков и снижения плотности ткани ПЖ с большой вероятностью устанавливается диагноз АИП без дополнительных критериев.

2. При обнаружении типичных признаков злокачественной опухоли (наличие в ткани железы образования с низкой плотностью контрастирования, резкого сужения или расширения панкреатических протоков с атрофией или без атрофии органа) следует диагностировать рак ПЖ.

3. В тех случаях, когда рак ПЖ исключен (особенно важно исключить его при наличии механической желтухи), нужно склоняться к диагнозу АИП.

4. При отсутствии характерных признаков АИП и злокачественного новообразования сначала должен быть исключен рак ПЖ, а о наличии АИП можно предположить только тогда, когда диагноз рака будет полностью отвергнут. При проведении ЭРХПГ или МР-ХПГ диагностическая панкреатограмма при АИП указывает на наличие протяженной (более $\frac{1}{3}$) стриктуры главного панкреатического протока с его супрастенотической дилатацией (или без нее). Вместе с тем нельзя забывать, что ЭРХПГ — это инвазивный метод исследования, использование которого таит в себе опасность грозных осложнений (острый панкреатит развивается в 5,3% случаев), поэтому предпочтительнее применение МР-ХПГ или *эндоскопическая ультрасонография* (ЭУС) с контрастным усилением при помощи инфузии SANAZOID (CE-US). Используют также стандартную позитронно-эмиссионную томографию (FDG-PET).

При серологическом исследовании об АИП свидетельствуют:

1. Повышенный уровень IgG, а также титров антинуклеарных и (реже) антигладкомышечных антител, но эти показатели не могут считаться патогномичными для АИП. Кроме того, определяются гипергаммаглобулинемия и HLA-специфический гаплотип DRB1*0405 — DQB1*0401 [14].

2. Наилучшим, а возможно, и единственным серологическим маркером АИП следует считать повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови. При этом рекомендуется проводить его оценку не в абсолютных величинах (они вариабельны), а в кратных повышениях нормальных величин (например, более 2 раз). Содержание IgG4 в сыворотке крови считается повышенным при его уровне более 140 мг/дл. Этот показатель приобретает особую значимость в случаях, когда АИП протекает с механической желтухой.

3. Серологические методы диагностики АИП для большей достоверности рекомендуется сочетать с методами визуализации ПЖ и ее протоковой системы.

Вовлечение при АИП других (внепанкреатических) органов:

1. АИП первого типа как проявление IgG4-системного заболевания часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (серопозитивный синдром Шегрена–Гужеро, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, склерозирующий сиалоаденит и др.).

2. Для диагностики других аутоиммунных заболеваний, протекающих одновременно с АИП, используют методы визуализации (УЗИ и ЭУС; КТ и МРТ; ЭРХПГ и МР-ХПГ) и всестороннее клиническое обследование больных.

Гистологическая диагностика АИП:

1. АИП первого типа может быть диагностирован и без гистологического исследования ткани ПЖ, однако для диагноза АИП второго типа последнее является обязательным.

2. Биоптат может быть получен при тонкоигльной прицельной биопсии под контролем УЗИ или при резекции ПЖ.

3. Диагноз АИП подтверждается при наличии типичных гистологических изменений в ткани железы (лимфоплазмочитарная перидуктулярная инфильтрация, муароформный фиброз и т. п.).

Ответ на лечение кортикостероидами:

1. Пробный курс терапии кортикостероидами предполагает назначение преднизолона (метипреда, будесонида) в дозе 0,6–1,0 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 2 нед с диагностической оценкой результатов визуализации ПЖ и определением онкомаркёра (карбоантигена) СА-19-9 до и после курса лечения [35]. Ни один пациент с раком ПЖ не отвечает на пробный курс лечения кортикостероидами (в отличие от пациентов с АИП).

2. Содержание СА 19-9 в норме не превышает 37–40 ЕД/мл. При АИП уровень онкомаркёра

остается в норме, а при раке ПЖ он повышается в 3 и более раз. Анализ мутаций гена *k-ras* и иммуногистохимические исследования указывают на то, что АИП является фактором риска панкреобилиарного рака [15, 21, 31].

3. При лечении кортикостероидами наблюдается снижение уровня IgG4 в сыворотке крови [27].

4. Оценку пробной терапии АИП кортикостероидами следует проводить с осторожностью, — она не должна заменять других методов, подтверждающих диагноз АИП. Нельзя утверждать: «Если кортикостероиды дают положительный эффект, то это АИП», нужны и другие доказательства [32].

5. При лечении АИП, протекающего с механической желтухой, оправдано назначение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 13–15 мг/кг/сут на 2–3 нед [30, 40].

6. Представляется целесообразным дополнительный прием при АИП антиоксидантов: *антиоксиканса* (α -токоферол ацетат 30 мг + селен 30 мкг + аскорбиновая кислота 1000 мг + β -каротин 6 мг) или *бетамора* (селен 600 мг + аскорбиновая кислота 540 мг + β -каротин 9000 МЕ + α -токоферол ацетат 270 МЕ + α -метионин 2000 мг) — по 1 капсуле в день после еды длительно (2–3 мес) [9, 12].

7. Хирургические методы лечения (проксимальная панкреатодуоденальная или дистальная резекция ПЖ) допустимы только в тех случаях, когда после использования всех ранее перечисленных диагностических критериев не удается разграничить АИП и рак ПЖ.

Заключая обзор по проблеме АИП, следует заметить, что в ней еще много непознанного и спорных вопросов, требующих дальнейшего всестороннего изучения.

Список литературы*

1. Васильев ЮВ. Аутоиммунный панкреатит. Экспер клин гастроэнтерол, 2005; 2:83–6.
1. Vasil'yev YuV. Autoimmune pancreatitis. Ekspert klin gastroenterol, 2005; 2:83–6.
2. Губергриц НБ. Новости американской и японской панкреатологии (Материалы объединенной встречи Американской и Японской Ассоциации панкреатологов. — Гонолулу, ноябрь 2009). Вестн клуба панкреатол, 2010; 1:6–9.
2. Gubergrits NB. News of the American and Japanese pancreatology (Proceedings of the joint meeting of the American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society. — Honolulu, November 2009). Vestn kluba pankreatol, 2010; 1:6–9.
3. Губергриц НБ. Новости мировой панкреатологии (Материалы объединенной встречи Международной Ассоциации панкреатологов и Японского панкреатологического общества — Фукуока, июль 2010). Вестн клуба панкреатол, 2010; 4:6–13.
3. Gubergrits NB. News of the world pancreatology (Information of the joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Japan Pancreas Society 2010, July, Fukuoka, Japan). Vestn kluba pankreatol, 2010; 4:6–13.
4. Егоров ВИ, Вишневецкий ВА, Кармазановский ГГ. и др. Аутоиммунный панкреатит: оперировать или нет? Consilium medicum. Прил.: Гастроэнтерология, 2008; 1:14–9.
4. Yegorov VI, Vishnevsky VA., Karmazanovsky GG. et al. Autoimmune pancreatitis: to operate or not to operate? Consilium medicum. Suppl.: Gastroenterology, 2008; 1:14–9.
5. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Оганесян ТС. Аутоиммунный панкреатит: Учебное пособие. — М., 2011.
5. Mayev IV, Kucheryavy YuA, Oganetsyan TS. Autoimmune pancreatitis: manual. — M., 2011.
6. Маев ИВ, Кучерявый ЮА. Аутоиммунный панкреатит. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल, 2004; 6:47–55.
6. Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A. Autoimmune pancreatitis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol, 2004; 6:47–55.
7. Циммерман ЯС. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ). Клин мед, 2006; 4:63–7.

*Представлен авторский вариант списка литературы.

7. *Tsimmmerman YaS. Helicobacter pylori*-infection: extra-gastric effects and diseases (critical assessment). *Klin med*, 2006; 4:63–7.
8. Циммерман ЯС. «Маастрихтский консенсус-4» (2011): основные положения и комментарии к ним. *Клин мед*, 2012; 9:28–34.
8. *Tsimmmerman YaS. «Maastricht consensus-4»* (2011): key points and comments. *Klin med*, 2012; 9:28–34.
9. Циммерман ЯС. Хронический панкреатит / В кн.: ЯС. Циммерман: Гастроэнтерология. – М., 2012:415–44.
9. *Tsimmmerman YaS. Chronic pancreatitis* / in: *JaS. Tsimmmerman: Gastroenterology*. – М., 2012; 415–44.
10. *Aoki S, Nakazawa T, Ohara H*, et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4-antibody and patients sera. *Histopathology*, 2005; 47:147–58.
11. *Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L*, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 level in idiopathic chronic pancreatitis. Relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut*, 2005; 54:703–9.
12. *Bhardway P, Sarg PK, Maulik SK*, et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patient with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2009; 136 (1):325–33.
13. *Chari ST, Kloppel G, Zhang L*, et al. The autoimmune pancreatitis International cooperative study group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: The Honolulu consensus document / *Pancreas*, 2010; 39:549–54.
14. *Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ*, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic Experience. *Clin Gastroenterol, Hepatol*, 2006; 4:1010–6.
15. *Chari ST, Takahashi N, Levy MJ*, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol, Hepatol*, 2009; 7:1097–103.
16. *Etamad B, Whitcomb DC*. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*, 2001; 120:682–707.
17. *Fukui T, Okazaki K, Yochizawa H*, et al. A case of autoimmune pancreatitis, associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjogren's syndrome. *Pancreatol*, 2005; 5; 86–91.
18. *Fukukura Y, Fujiyochi F, Nakamara F*, et al. Autoimmune pancreatitis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Am J Roentgenol*. 2003; 181:993–5.
19. *Furukawa N, Muranaka T, Yasumory K*, et al. Autoimmune pancreatitis: Radiologic findings in three histologically proven cases. *J Comput Assist Tomogr*, 1998; 22:880–3.
20. *Hahn K, Im Y, Lee C*, et al. Loss of TGF-signaling contributes to autoimmune pancreatitis. *J Clin Invest*, 2000; 105:1057–65.
21. *Hong SP, Park SW, Chung JP*, et al. Autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Yonsey Med J*, 2003; 44 (3):534–8.
22. *Horiuchi A, Kaneko T, Yamamura N*, et al. Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am J Gastroenterol*, 1996; 91; 2607–9.
23. *Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T*, et al. Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: A case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93:260–3.
24. *Ito T, Nakano I, Koyanagi S*, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci*, 1997; 42:1458–68.
25. *Kamisawa T, Matsukawa M, Ohkawa M*. Autoimmune pancreatitis associated with retroperitoneal fibrosis. *JOP J Pancreas (Online)*, 2005; 6 (3):260–3.
26. *Kamisawa T, Tu Y, Egawa N*, et al. Involvement of pancreatic and bile ducts in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2006; 12 (4):612–4.
27. *Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N*, et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: Results from a long –term follow-up study. *Pancreatol*, 2005; 5:234–8.
28. *Kim KP, Kim MU, Song MH*, et al. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99:1605–16.
29. *Kloppel G, Detiefesen S, Chari ST*, et al. Autoimmune pancreatitis: The clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol*, 2010; 45:787–93.
30. *Kojirna E, Kimura K, Noda Y*, et al. Autoimmune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid. *J Gastroenterol*, 2003; 38:303–7.
31. *Lohr JM, Faissner R, Koczan D*, et al. 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; 105:2060–71.
32. *Moon S-H, Kim MH, Park DH*, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancers? – A prospective outcome study. *Gut*, 2008; 57:1704–12.
33. *Nishimori I, Tomakoshi A, Olsuki MJ*. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *Gastroenterology*, 2007, 42 (suppl 18):6–8.
34. *Okazaki K, Uchida K, Ohana M*, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2 – type cellular immune response. *Gastroenterology*, 2000; 118:573–81.
35. *Otsuki M, Chung JB, Okazaki K*, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*, 2008; 43:403–8.
36. *Ozsvar Z, Deak J, Pap A*. Possible role of Coxsackie B virus infection in pancreatitis. *Int J Pancreatol*, 1992, 11:105–8.
37. *Sarles H, Sarles Y, Muratore R*, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis*, 1961; 6:688–99.
38. *Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L*, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*, 2011; 40:352–8.
39. *Taniguchi T, Seko S, Azuma K*, et al. Autoimmune pancreatitis detected as a mass in the tail of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000; 15:461–4.
40. *Tsubakio K, Kiriyaama K, Matsushima N*, et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med*, 2002; 41 (12):1142–6.
41. *Uchida K, Okazaki K, Konichi Y*, et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95:2788–94.
42. *Van Bieveliet S, de Waele K, van Winckel M, Roberecht E*. Transient exocrine pancreatic insufficiency as a possible complication of an enterovirus infection. *Eur J Pediatr*, 2003; 162 (12):872–4.
43. *Wakabayashi T, Motoo Y, Kojima Y*, et al. Chronic pancreatitis with diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Dig Dis Sci*, 1998; 43:2415–25.
44. *Yoshida K, Toni F, Takeuchi T*, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 1995; 40:1561–8.
45. *Zamboni G, Luttges J, Capelli P*, et al. Histopathologic features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: A study of 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchow's Arch*, 2004; 445:552–3.