



Оригинальная статья

# Клинико-морфологические особенности аутоиммунного панкреатита 1-го и 2-го типов

Лищук С.В.<sup>1,2</sup> • Дубова Е.А.<sup>2</sup> • Павлов К.А.<sup>2</sup> • Удалов Ю.Д.<sup>2</sup>

**Лищук Сергей Владимирович** – аспирант<sup>1</sup>, заведующий патологоанатомическим отделением<sup>2</sup>  
✉ 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 190 94 90.  
E-mail: slishuk@fmbcfmba.ru

**Дубова Елена Алексеевна** – д-р мед. наук, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение<sup>2</sup>

**Павлов Константин Анатольевич** – канд. мед. наук, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение<sup>2</sup>

**Удалов Юрий Дмитриевич** – канд. мед. наук, заместитель генерального директора по медицинской части<sup>2</sup>

**Актуальность.** В последние годы в мире наблюдается значительный рост интереса к проблеме аутоиммунного панкреатита (АИП), обусловленный расширяющимися возможностями диагностики. В свою очередь, это ведет к росту числа диагностированных случаев АИП. Сегодня принято выделять два типа АИП, характеризующихся различными клиническими проявлениями, а также морфологическими изменениями в ткани железы. При этом воспроизводимость дифференциального диагноза между АИП 1-го и 2-го типов даже среди патологов, специализирующихся в области заболеваний поджелудочной железы, не высока. **Цель** – определить критерии морфологической диагностики АИП 1-го и 2-го типов. **Материал и методы.** Проведено комплексное морфологическое исследование операционного и биопсийного материала от 26 пациентов с АИП. В 22 наблюдениях имел место АИП 1-го типа, в 4 – АИП 2-го типа. Помимо исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили иммуногистохимическое исследование с определением абсолютного количества CD138<sup>+</sup> клеток, IgG<sup>+</sup> и IgG4<sup>+</sup> в воспалительных инфильтратах, а также соотношения IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> и IgG4<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup> клеток. **Результаты.** Для АИП 1-го типа характерно наличие «вихреобразного» фиброза ткани поджелудочной железы (81,8% наблюдений) с распространением на околопанкреатическую жировую клетчатку, умеренно выраженной и выраженной лимфоплазмозитарной инфильтрации, признаков облитерирующего или неoblитерирующего флебита. При АИП 2-го типа в препаратах определялся выраженный фиброз с преобладанием перипротокового фиброза («дольковоцентрический») и слабовыраженная

хроническая воспалительная инфильтрация ткани поджелудочной железы, при этом распространение фиброза и воспалительного инфильтрата на околопанкреатическую клетчатку отсутствовало во всех наблюдениях. При АИП 1-го типа количество CD138<sup>+</sup> клеток достигало  $101,2 \pm 27,9$ , при АИП 2-го типа –  $42,8 \pm 20,9$  клетки в 1 поле зрения при большом увеличении (ПЗБУ). Абсолютное количество IgG<sup>+</sup> клеток было  $99,6 \pm 25,7$  и  $42,1 \pm 20,8$  клетки в 1 ПЗБУ соответственно. При АИП 1-го типа число IgG4<sup>+</sup> плазматических клеток в инфильтратах составило  $74,5 \pm 27,2$  клетки в 1 ПЗБУ, тогда как при АИП 2-го типа насчитывалось всего  $3,4 \pm 2,7$  клетки в 1 ПЗБУ. Соотношение IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> плазматических клеток было  $75 \pm 12,6$  против  $8,4 \pm 6,2\%$ , а соотношение IgG4<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup> клеток –  $72,4 \pm 12,3$  против  $8,3 \pm 5,9\%$  соответственно. **Заключение.** При дифференциальной диагностике различных типов АИП необходимо учитывать не только характерные гистологические изменения, но и количество CD138<sup>+</sup>, IgG<sup>+</sup> и IgG4<sup>+</sup> клеток в воспалительном инфильтрате, а также соотношение IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> и IgG4<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup> клеток.

**Ключевые слова:** аутоиммунный панкреатит, IgG, IgG4, морфологические критерии

**Для цитирования:** Лищук СВ, Дубова ЕА, Павлов КА, Удалов ЮД. Клинико-морфологические особенности аутоиммунного панкреатита 1-го и 2-го типов. Альманах клинической медицины. 2018;46(4):330–7. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-330-337.

Поступила 08.02.2018;  
принята к публикации 03.04.2018

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России; 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46, Российская Федерация



**А**утоиммунный панкреатит (АИП) – особая форма хронического панкреатита, характеризующаяся наличием аутоиммунного воспалительного процесса и связанных с ним фиброзных изменений паренхимы поджелудочной железы, вызывающих нарушение функции этого органа [1, 2]. АИП – достаточно редкое заболевание, его истинная распространенность не известна. Считается, что его частота достигает 5–6% среди всех случаев хронического панкреатита [3]. В Японии распространенность АИП 1-го типа составляет 0,8 случая на 100 тыс. населения, а предполагаемая заболеваемость – от 0,28 до 1,08 на 100 тыс., при этом ежегодно диагностируется от 336 до 1300 новых случаев болезни [4].

Несмотря на то что причины АИП неизвестны, данные большей части исследований свидетельствуют о его аутоиммунной природе [5, 6]. По аналогии с другими аутоиммунными заболеваниями в развитии АИП предполагается участие множества патогенетических факторов. В патологический процесс могут быть вовлечены генетические факторы, специфические или опосредованные антигены, аномалии врожденного и приобретенного иммунитета [7]. Как и другие аутоиммунные заболевания, АИП часто сочетается с ревматоидным артритом, синдромом Шегрена и воспалительными заболеваниями толстой кишки. При АИП нередко обнаруживаются разнообразные аутоантитела, такие как антитела против карбогидразы II и ядерного антигена, высокая концентрация IgG4 в плазме крови, олигоклональный тип перестройки гена T-клеточного рецептора гамма. Кроме того, заболевание хорошо отвечает на терапию кортикостероидами [8]. S. Kawa и соавт. [9] выявили связь АИП с гаплотипом DRB1\*0405-DQB1\*0401 HLA в японской популяции. Признаки иммунологических дефектов, такие как гипергаммаглобулинемия, высокие уровни плазменного IgG4 и наличие антител к карбоангидразе II типа и лактоферрину, – важные маркеры этого заболевания. Однако в настоящее время очень немного известно о его патогенезе. Так, неясным остается вопрос, каким образом аутоиммунный процесс запускается в поджелудочной железе и почему он обычно имеет фокальный, а не диффузный характер, как при многих других аутоиммунных заболеваниях.

В последнее время установлено, что АИП – клинически неоднородное заболевание. У 47% пациентов с одним из клинических вариантов болезни возникают ее рецидивы после лечения, тогда как при втором варианте болезни рецидивы отсутствуют. Этот и другие факты позволили выделить

два основных клинических типа АИП [10, 11]. Известно, что важнейшими и наиболее типичными гистологическими изменениями при АИП выступают плотные лимфоплазмочитарные воспалительные инфильтраты, расположенные вокруг как мелких, так и крупных протоков, с наличием зон фиброза, а также отсутствие изменений, присущих хроническому алкогольному панкреатиту. При этом для АИП 1-го типа характерно наличие облитерирующего флебита и большого количества IgG4-положительных клеток в инфильтрате, а для АИП 2-го типа – признаков повреждения эпителия протоков [10, 12].

Цель исследования – определить гистологические и иммуногистохимические критерии диагностики АИП 1-го и 2-го типов.

### Материал и методы

Работа основана на комплексном морфологическом исследовании операционного материала больных, оперированных в 2009–2016 гг. в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. АИП был диагностирован у 26 пациентов. При этом на основании состава воспалительного инфильтрата, характера фиброза, отсутствия или наличия сосудистых изменений, повреждения эпителия протоков, а также количества IgG<sup>+</sup>, IgG4<sup>+</sup> и CD138<sup>+</sup> клеток, в 22 наблюдениях был установлен диагноз АИП 1-го типа, а в 4 – АИП 2-го типа. Среди пациентов с АИП 1-го типа было 18 мужчин и 4 женщины (соотношение мужчин и женщин 4,5:1), возраст их колебался от 37 до 72 лет (средний возраст составил 49 ± 7,6 года). Среди пациентов с АИП 2-го типа были 2 женщины в возрасте 30 и 37 лет и 2 мужчин в возрасте 39 и 45 лет.

Материал для морфологического исследования был фиксирован в 10% нейтральном забуференном формалине непосредственно после изъятия. Гистологическая проводка осуществлялась в вакуумном аппарате стандартным методом изопропил/этанол. Материал заливался в блоки гомогенизированного парафина толщиной 5 мм. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм готовились непосредственно перед окрашиванием гематоксилином и эозином и иммуногистохимической реакцией. Монтирование проводилось на положительно заряженные стекла с высушиванием в соответствии с рекомендациями производителя. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к IgG, IgG4 и CD138 выполнялось автоматизированным методом с помощью иммуногистостейнера Ventana BenchMark Ultra с депарафинизацией и демаскировкой в аппарате. Абсолютное значение плазматических клеток,

CD138<sup>+</sup> клеток, IgG<sup>+</sup> и IgG4<sup>+</sup> клеток определялось в 3 полях зрения при увеличении объектива 40, в участках их наибольшего скопления (ПЗБУ). Нами оценивалось соотношение IgG4/IgG клеток, а также IgG4/CD138 клеток.

Статистический анализ количественных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0. Оценку количественных данных с нормальным распределением проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых групп. Оценку количественных данных с ненормальным распределением проводили согласно критериям Манна – Уитни, а также методом Краскела – Уоллиса. Результаты исследования представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). За критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке гипотез было принято значение 0,01.

### Результаты и обсуждение

АИП 1-го типа в 17 наблюдениях (77%) проявился симптомами объемного образования поджелудочной железы, у 5 пациентов (23%) – симптомами хронического панкреатита. У 3 пациентов с АИП 2-го типа на первый план в клинической картине выступили признаки хронического панкреатита, у 1 – симптомы объемного образования в головке поджелудочной железы с развитием обструктивной желтухи. Согласно данным литературы, мужчины пожилого возраста с симптомами обструктивной желтухи и отсутствием болевого синдрома в животе страдают, скорее всего, АИП 1-го типа. Типичные пациенты с АИП 2-го типа – женщины среднего возраста с болями в животе [13], что согласуется с полученными нами данными. При лучевых методах исследования АИП 1-го типа характеризовался наличием признаков объемного образования поджелудочной железы, расположенного в области ее головки в 14 (64%) наблюдениях, тела – в 5 (23%) и хвоста – в 3 (13%), при этом у 15 пациентов данные признаки определялись на фоне выраженных диффузных изменений паренхимы органа. При компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии пациентов с АИП 2-го типа во всех наблюдениях имело место увеличение головки и признаки атрофии дистальных отделов железы. Согласно данным R. Manfredi и соавт. [14], у 40% пациентов с АИП 2-го типа отмечается атрофия поджелудочной железы с преимущественным поражением хвоста, что лежит в основе рентгенологического признака «отсутствия хвоста».

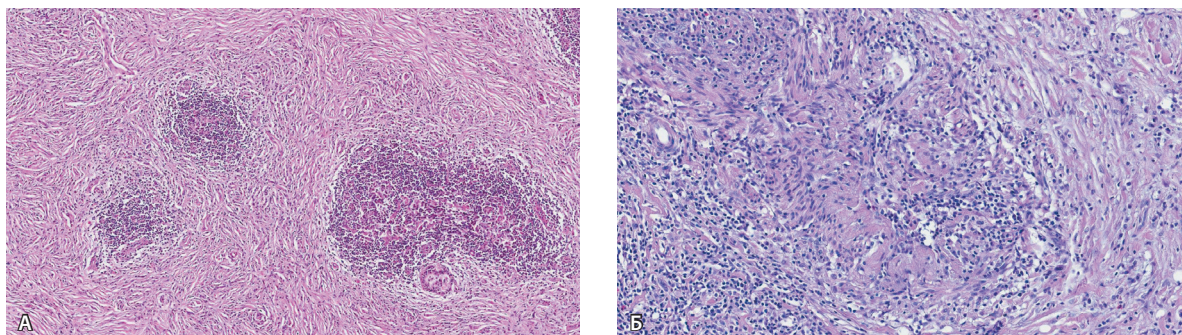
Дооперационная тонкоигольная биопсия образования поджелудочной железы при АИП

1-го типа была выполнена 8 пациентам. По ее результатам в 5 наблюдениях было сделано заключение о наличии у пациента признаков рака поджелудочной железы, в 2 – хронического панкреатита, в 1 случае материал был признан неинформативным. При АИП 2-го типа дооперационная тонкоигольная биопсия образования поджелудочной железы была выполнена 1 пациенту, по ее результатам было сделано заключение о наличии у пациента признаков хронического панкреатита.

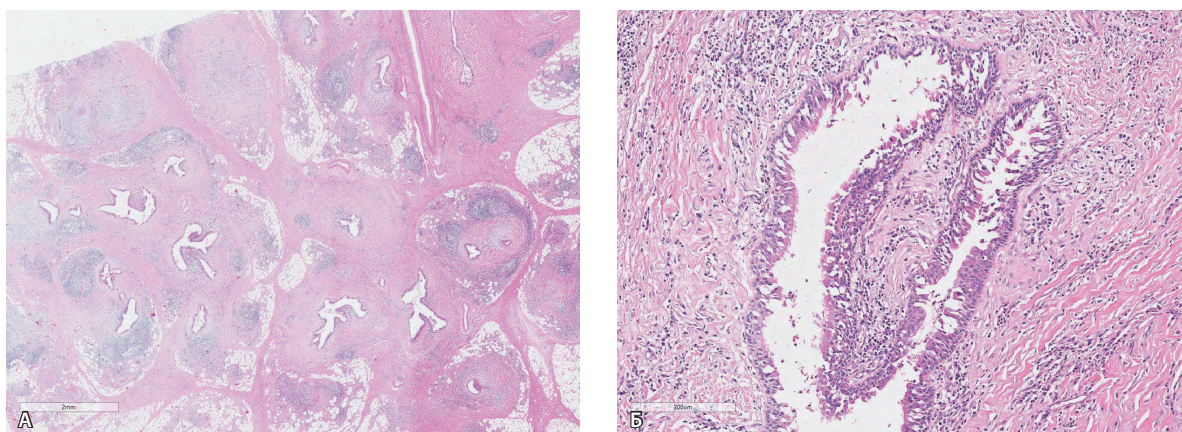
Во всех представленных наблюдениях пациентам была выполнена операция панкреатодуоденальной резекции. При макроскопическом исследовании операционного материала во всех наблюдениях поджелудочная железа была увеличена, плотной консистенции, на разрезе ее ткань была однородной серовато-розовой без очаговых образований. Сдавление вирусунгова протока было отмечено в 9 случаях.

При срочном гистологическом исследовании во всех 11 наблюдениях АИП 1-го типа определялся выраженный фиброз ткани поджелудочной железы с расположенными среди фиброзной ткани деформированными протоковыми структурами. Определялась также очаговая лимфоплазматическая инфильтрация. В 8 наблюдениях по результатам срочного гистологического исследования было сделано заключение о наличии у пациента злокачественной опухоли поджелудочной железы, а в 3 наблюдениях высказано мнение о невозможности полностью исключить злокачественную опухоль.

При плановом гистологическом исследовании операционного материала от пациентов с АИП 1-го типа во всех наблюдениях был выявлен фиброз ткани поджелудочной железы. Фиброз вовлекал преимущественно дольки, имел отчетливо «дольковоцентрический» рисунок, при этом «вихреобразный» фиброз был выявлен в 2/3 наблюдений (рис. 1А), а в 5 случаях фиброз и воспалительный инфильтрат распространялись на околопанкреатическую жировую клетчатку. В 2 наблюдениях определялась выраженная диффузная лимфоплазматическая инфильтрация ткани поджелудочной железы, в остальных наблюдениях инфильтрация была диффузной умеренно-выраженной. Среднее количество плазматических клеток в воспалительном инфильтрате в 1 ПЗБУ составило  $135 \pm 7$ . В 18 наблюдениях среди воспалительного инфильтрата определялись одиночные лимфоидные фолликулы, в 1 случае они были многочисленными, а в 3 отсутствовали. В 10 наблюдениях в воспалительном инфильтрате также присутствовали эозинофилы, причем в 3 – в значительном количестве.



**Рис. 1.** Гистологическая картина аутоиммунного панкреатита 1-го типа: **А** – атрофия ацинусов и «вихреобразный» фиброз ткани поджелудочной железы (×100); **Б** – облитерирующий флебит (×200). Окраска гематоксилином и эозином

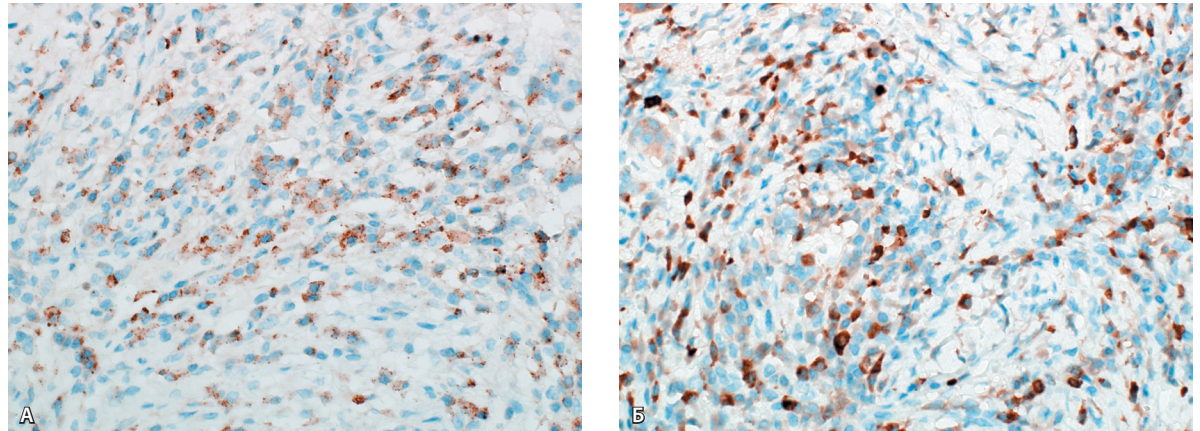


**Рис. 2.** Гистологическая картина аутоиммунного панкреатита 2-го типа: **А** – протоковоцентрический фиброз ткани поджелудочной железы (×40); **Б** – интраэпителиальные абсцессы в протоках поджелудочной железы (×200). Окраска гематоксилином и эозином

Перипротоковая лимфоплазматическая инфильтрация была выявлена в 5 наблюдениях (в 1 случае она вовлекала не только протоки малого и среднего диаметра, но и крупные протоки). Признаки флебита были отмечены в 9 наблюдениях АИП 1-го типа, при этом в 5 это был облитерирующий флебит (рис. 1Б). Атрофия ацинусов отмечалась в 19 наблюдениях АИП 1-го типа, степень ее выраженности варьировала от незначительной до умеренной и коррелировала со степенью фиброза; выраженная атрофия ацинусов была выявлена в 2 случаях. Реактивная гиперплазия регионарных лимфатических узлов была обнаружена в 8 наблюдениях АИП 1-го типа, при этом в 2 наблюдениях также был отмечен очаговый фиброз лимфатических узлов и плазматизация их синусов. У 6 пациентов также отмечалась лимфоплазматическая инфильтрация желчных протоков, желчного пузыря и стенки желудка.

При микроскопическом исследовании препаратов от пациентов с АИП 2-го типа во всех

наблюдениях определялся выраженный фиброз с преобладанием перипротокового фиброза («дольковоцентрический») и слабовыраженная хроническая воспалительная инфильтрация ткани поджелудочной железы (рис. 2А), при этом распространение фиброза и воспалительного инфильтрата на околопанкреатическую клетчатку отсутствовало во всех случаях. Наряду с этим во всех наблюдениях определялись признаки повреждения эпителия протоков поджелудочной железы клетками воспаления в виде язвенных дефектов эпителиальной выстилки и многочисленных внутриэпителиальных абсцессов, содержащих большое количество нейтрофильных гранулоцитов (рис. 2Б). Такие абсцессы обычно хорошо различимы. Язвы были расположены преимущественно в протоках крупного калибра, выстилка которых была замещена грануляционной тканью с многочисленными нейтрофилами. В 2 наблюдениях нейтрофильные инфильтраты затрагивали не только протоки, но и дольки



**Рис. 3.** Иммуногистохимическая характеристика аутоиммунного панкреатита 1-го типа: **А** – экспрессия CD138 в плазматических клетках воспалительного инфильтрата (x400); **Б** – экспрессия IgG4 в плазматических клетках воспалительного инфильтрата (x400). Иммуногистохимическое исследование

**Таблица 1.** Клинические дифференциально-диагностические признаки аутоиммунного панкреатита 1-го и 2-го типов (по К. Okazaki и К. Uchida, 2015 [7])

Подтип АИП	АИП 1-го типа	АИП 2-го типа
Другое название	АИП без ГЭП Связанный с IgG4 Лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит	АИП с ГЭП Не связанный с IgG4 Идиопатический протоковоцентрический хронический панкреатит
Распространенность	Азия > США, Европа	Европа > США > Азия
Возраст	Пожилей	Молодой
Пол	Мужчины >> женщины	Мужчины = женщины (нет значительных различий)
Симптомы		
обструктивная желтуха	Часто	Часто
боль в брюшной полости	Редко	Часто
увеличение поджелудочной железы	Часто	Часто
Серология	Высокий уровень IgG, IgG4, аутоантитела (+)	Нормальный уровень IgG, IgG4, аутоантитела (-)
Вовлечение других органов	Склерозирующий холангит, склерозирующий сиаладенит, ретроперитонеальный фиброз и др.	Нет вовлечения других органов
Язвенный колит	Редко	Часто
Стероиды	Отвечает на терапию стероидами	Отвечает на терапию стероидами
Рецидивы	Высокая частота	Редко

АИП – аутоиммунный панкреатит, ГЭП – гранулоцитарное эпителиальное поражение

поджелудочной железы с формированием гранулем в 1 наблюдении.

Для подтверждения диагноза АИП было выполнено иммуногистохимическое исследование. Во всех наблюдениях АИП 1-го типа было установлено, что воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами и плазматическими клетками, при этом среднее количество плазматических клеток, иммунопозитивных с антителом к CD138 (рис. 3А), достигало  $101,2 \pm 27,9$  клеток в 1 ПЗБУ (варьировало от 52 до 167 клеток). Абсолютное количество IgG<sup>+</sup> клеток варьировало от 50 до 140 в 1 ПЗБУ, при этом среднее число составило  $99,6 \pm 25,7$ . Необходимо отметить, что подсчет IgG<sup>+</sup> клеток удалось произвести только в 58% препаратов (15 из 26), поскольку в остальных образцах отмечалось выраженное фоновое окрашивание. Абсолютное число IgG4<sup>+</sup> плазматических клеток (рис. 3Б) в инфильтратах варьировало от 29 до 132, в среднем составило  $74,5 \pm 27,2$  клетки в 1 ПЗБУ. Соотношение IgG4<sup>+</sup> и IgG<sup>+</sup> плазматических клеток варьировало от 53,7 до 100% (среднее  $75 \pm 12,6\%$ ). В связи с частым фоновым окрашиванием препаратов на IgG и невозможностью определения соотношения IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> плазматических клеток нами было определено соотношение IgG4<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup>, которое варьировало от 50,9 до 99,2% (среднее  $72,4 \pm 12,3\%$ ). При иммуногистохимическом исследовании препаратов от пациентов с АИП 2-го типа среднее количество плазматических клеток, иммунопозитивных с антителом к CD138, было в 2,4 раза меньше ( $p < 0,01$ ), чем при АИП 1-го типа, и достигало  $42,8 \pm 20,9$  клеток в 1 ПЗБУ. Среднее количество IgG<sup>+</sup> клеток составило  $42,1 \pm 20,8$  клеток в 1 ПЗБУ. Количество



**Таблица 2.** Морфологические диагностические критерии аутоиммунного панкреатита 1-го и 2-го типов (по К. Okazaki и К. Uchida, 2015 [7], с дополнениями)

Подтип АИП	АИП 1-го типа	АИП 2-го типа
Характер фиброза	Преимущественно внутريدольковый	Преимущественно перипротоковый
	Наличие «вихреобразного» фиброза	Протоковые/дольковые абсцессы
Особенности воспалительного инфильтрата	Лимфоплазмоцитарный инфильтрат с примесью эозинофилов	Лимфоплазмоцитарный инфильтрат с примесью нейтрофилов
Количество IgG4 <sup>+</sup> клеток в 1 ПЗБУ	> 30	< 10
Соотношение IgG/IgG4	> 40%	< 40%
Соотношение CD138/IgG4	> 40%	< 40%
Наличие флебита	Облитерирующий и необлитерирующий флебит	Повреждение сосудов отсутствует
Эпителий протоков	Не изменен	Изъязвление протоков с нейтрофилами
Ацинусы	Атрофия выражена	Атрофия не выражена
Гранулематозное воспаление	Нет	Относительно редко – перипротоковые эпителиоидноклеточные гранулемы
Распространение фиброза и воспаления за пределы поджелудочной железы	Часто	Нет
Реактивная гиперплазия региональных лимфатических узлов	Часто	Нет

АИП – аутоиммунный панкреатит, ПЗБУ – поле зрения при большом увеличении

IgG4<sup>+</sup> в воспалительном инфильтрате составило  $3,4 \pm 2,7$  клетки (от 0 до 8), что на 95,5% меньше, чем при АИП 1-го типа ( $p < 0,01$ ). Среднее соотношение IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> было  $8,4 \pm 6,2\%$  (от 0 до 21%), IgG4<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup> –  $8,3 \pm 5,9\%$  (от 0 до 20%).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что АИП 1-го и 2-го типов характеризуются различными клиническими и морфологическими проявлениями. Основные клинические дифференциально-диагностические признаки АИП 1-го и 2-го типов приведены в табл. 1 [7]. К характерным микроскопическим признакам АИП 1-го типа следует отнести изменения междольковой стромы, самые заметные из которых – «вихреобразный»/муаровый фиброз и наличие клеточной стромальной реакции, представленной лимфоцитами, плазматическими клетками и реактивными фибробластами/миофибробластами (табл. 2). В зонах воспаления и фиброза часто определяются облитерированные вены. Напротив, при АИП 2-го типа междольковая строма относительно малоклеточная с одиночными лимфоцитами и плазматическими клетками. Типичным признаком АИП 2-го типа считается

наличие явных проявлений повреждения протоков [15]. В большинстве наблюдений АИП 2-го типа определяется резко выраженное перипротоковое воспаление, в то время как при АИП 1-го типа преобладают внутريدольковый фиброз и воспаление. Среднее число протоков с признаками перипротокового воспаления при АИП 1-го типа значительно меньше, чем при АИП 2-го типа [10]. АИП 1-го типа часто сопровождается системными проявлениями, при этом нередко присутствует одно внепанкреатическое поражение или более. К самым частым внепанкреатическим поражениям относят склерозирующий холангит и лимфаденопатию. Другие наиболее частые внепанкреатические локализации системного поражения при АИП включают слезные и слюнные железы, желудок и почки. Увеличение числа IgG4<sup>+</sup> плазматических клеток в околоподжелудочных лимфатических узлах и слизистой оболочке желудка при АИП 1-го типа также подтверждает гипотезу о необходимости разделения АИП на подтипы. Рецидивы АИП 2-го типа ограничены только поджелудочной железой, при этом иногда отмечаются многократные эпизоды острого панкреатита. Внепанкреатические проявления при

#### Конфликт интересов

В указанный в статье период времени С.В. Лищук работал в отделе патологической анатомии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Материал собирался в рамках его работы над диссертационным исследованием. Разрешение этического комитета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского получено.

#### Финансирование

Источником финансирования научной работы является ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».



АИП 2-го типа отсутствуют, однако отмечено, что АИП 2-го типа, так же как и первичный склерозирующий холангит, часто сочетается с язвенным колитом [7].

### Заключение

Разделение АИП на подтипы имеет не только академическое значение, но может быть

использовано для прогнозирования риска развития и рецидива заболевания. При дифференциальной диагностике АИП 1-го и 2-го типов необходимо учитывать не только характерные гистологические изменения, но и количество CD138<sup>+</sup>, IgG<sup>+</sup> и IgG4<sup>+</sup> клеток в воспалительном инфильтрате, а также соотношение IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> и IgG4<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup> клеток. ©

## Литература

1. Щеголев АИ, Павлов КА, Дубова ЕА, Егоров ВИ. Аутоиммунный панкреатит. Архив патологии. 2008;5(70):46–51.
2. Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. *J Gastroenterol.* 2009;44(6):503–17. doi: 10.1007/s00535-009-0054-6.
3. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(8):1605–16. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30336.x.
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2012;22(1): 1–14. doi: 10.1007/s10165-011-0508-6.
5. Егоров ВИ, Павлов КА, Дубова ЕА, Шевченко ТВ, Мелехина ОВ, Свитина КА. Аутоиммунный панкреатит. Хирургическая или терапевтическая проблема? Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008;(1):62–5.
6. Vasile D, Ilco A, Popa D, Belega A, Pana S. The surgical treatment of chronic pancreatitis: a clinical series of 17 cases. *Chirurgia (Bucur).* 2013;108(6):794–9.
7. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune pancreatitis: the past, present, and future. *Pancreas.* 2015;44(7):1006–16. doi: 10.1097/MPA.0000000000000382.
8. Cai O, Tan S. From pathogenesis, clinical manifestation, and diagnosis to treatment: an overview on autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:3246459. doi: 10.1155/2017/3246459.
9. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology.* 2002;122(5): 1264–9. doi: 10.1053/gast.2002.33022.
10. Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, Liu X, Longnecker DS, 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):1172–9. doi: 10.1097/MPA.0b013e-318233bec5.
11. Majumder S, Takahashi N, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7): 1762–9. doi: 10.1007/s10620-017-4541-y.
12. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel 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):552–63. doi: 10.1007/s00428-004-1140-z.
13. Wu L, Li W, Huang X, Wang Z. Clinical features and comprehensive diagnosis of autoimmune pancreatitis in China. *Digestion.* 2013;88(2): 128–34. doi: 10.1159/000353597.
14. Manfredi R, Graziani R, Cicero C, Frulloni L, Carbognin G, Mantovani W, Mucelli RP. Autoimmune pancreatitis: CT patterns and their changes after steroid treatment. *Radiology.* 2008;247(2):435–43. doi: 10.1148/radiol.2472070598.
15. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas.* 2015;44(7):1072–7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000438.

## References

1. Shchegolev AI, Pavlov KA, Dubova EA, Egorov VI. Autoimmune pancreatitis. *Archive of Pathology.* 2008;70(5):46–51. Russian.
2. Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. *J Gastroenterol.* 2009;44(6):503–17. doi: 10.1007/s00535-009-0054-6.
3. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(8):1605–16. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30336.x.
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2012;22(1): 1–14. doi: 10.1007/s10165-011-0508-6.
5. Egorov VI, Pavlov KA, Dubova EA, Shevchenko TV, Melekhina OV, Svitina KA. Autoimmune pancreatitis: is this surgical or therapeutic problem? *Khirurgiia (Mosk).* 2008;(1):62–5. Russian.
6. Vasile D, Ilco A, Popa D, Belega A, Pana S. The surgical treatment of chronic pancreatitis: a clinical series of 17 cases. *Chirurgia (Bucur).* 2013;108(6):794–9.
7. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune pancreatitis: the past, present, and future. *Pancreas.* 2015;44(7):1006–16. doi: 10.1097/MPA.0000000000000382.
8. Cai O, Tan S. From pathogenesis, clinical manifestation, and diagnosis to treatment: an overview on autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:3246459. doi: 10.1155/2017/3246459.
9. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology.* 2002;122(5): 1264–9. doi: 10.1053/gast.2002.33022.



10. Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, Liu X, Longnecker DS, 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):1172–9. doi: 10.1097/MPA.0b013e-318233bec5.
11. Majumder S, Takahashi N, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7): 1762–9. doi: 10.1007/s10620-017-4541-y.
12. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel 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):552–63. doi: 10.1007/s00428-004-1140-z.
13. Wu L, Li W, Huang X, Wang Z. Clinical features and comprehensive diagnosis of autoimmune pancreatitis in China. *Digestion*. 2013;88(2): 128–34. doi: 10.1159/000353597.
14. Manfredi R, Graziani R, Cicero C, Frulloni L, Carboogni G, Mantovani W, Mucelli RP. Autoimmune pancreatitis: CT patterns and their changes after steroid treatment. *Radiology*. 2008;247(2): 435–43. doi: 10.1148/radiol.2472070598.
15. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 2015;44(7):1072–7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000438.

## Clinical and morphological characteristics of type 1 and 2 autoimmune pancreatitis

S.V. Lishchuk<sup>1,2</sup> • E.A. Dubova<sup>2</sup> • K.A. Pavlov<sup>2</sup> • Yu.D. Udalov<sup>2</sup>

**Rationale:** In the recent years, an increased interest to autoimmune pancreatitis (AIP) has been seen, related to growing diagnostic potential. In its turn, this leads to an increase in numbers of diagnosed AIP cases. At present, two types of AIP have been described with diverse clinical manifestation and morphology of the pancreas. However, the reproducibility of the differential diagnosis between AIP type 1 and 2 is low even among pancreatic pathologists. **Aim:** To identify criteria for the morphologic diagnosis of AIP type 1 and 2. **Materials and methods:** A morphological study of biopsy and surgical specimens from 26 patients with AIP was performed. There were 22 cases of AIP type 1 and 4 cases of AIP type 2. In addition to hematoxylin eosin staining of the specimens, immunohistochemistry was used with counting of CD138<sup>+</sup> absolute numbers, determination of IgG<sup>+</sup> and IgG4<sup>+</sup> cells in the inflammatory infiltrates, as well as the ratios of IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> and IgG4<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup> cells. **Results:** AIP type 1 was characterized by storiform fibrosis of the pancreatic tissue (81.8% cases), involving the peripancreatic fat tissue, by moderate-to-severe lymphoplasmocytic infiltration and signs of obliterative/non-obliterative phlebitis. Type 2 AIP was characterized by severe fibrosis with predominantly periductal (centrilobular) fibrosis and mild chronic inflammatory infiltration of the pancreas, while there was no extension of

fibrosis and inflammatory infiltration to the peripancreatic tissues in any case. The mean number of CD138<sup>+</sup> cell in AIP type 1 was 101.2 ± 27.9 per 1 high-power field (HPF), and in AIP type 2, it was 42.8 ± 20.9 per 1 HPF. The mean absolute number of IgG<sup>+</sup> cells in AIP type 1 was 99.6 ± 25.7 per 1 HPF, whereas in AIP type 2, 42.1 ± 20.8 per 1 HPF. In AIP type 1, the mean number of IgG4<sup>+</sup> plasmatic cells in the infiltrates was 74.5 ± 27.2 per 1 HPF, whereas in AIP type 2, it was 3.4 ± 2.7 per 1 HPF. The IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> ratio was 75 ± 12.6% vs. 8.4 ± 6.2%, and the IgG4<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup> ratio was 72.4 ± 12.3% vs. 8.3 ± 5.9% in AIP type 1 and type 2, respectively. **Conclusion:** For the differential diagnosis of type 1 and 2 AIP, it is necessary to take into consideration not only typical histological abnormalities, but also the numbers of CD138<sup>+</sup>, IgG<sup>+</sup> and IgG4<sup>+</sup> cells within the inflammatory infiltrate, as well as the IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> and IgG4<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup> ratios.

**Key words:** autoimmune pancreatitis, IgG, IgG4, morphological criteria

**For citation:** Lishchuk SV, Dubova EA, Pavlov KA, Udalov YuD. Clinical and morphological characteristics of type 1 and 2 autoimmune pancreatitis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(4):330–7. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-330-337.

Received 8 February 2018; accepted 3 April 2018

### Conflicts of interests

In the period related to this study, S.V. Lishchuk worked in the Department of Pathological Anatomy of the Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). The study material was collected as part of his activities within his dissertational research. The study had been approved by the Ethical Committee of the MONIKI.

### Acknowledgments

The research was funded by the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Human Morphology".

**Sergey V. Lishchuk** – MD, Postgraduate Student<sup>1</sup>, Head of Department of Pathology<sup>2</sup>  
✉ 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 190 94 90.  
E-mail: slishuk@fmbcfmba.ru

**Elena A. Dubova** – MD, PhD, Pathologist, Department of Pathology<sup>2</sup>

**Konstantin A. Pavlov** – MD, PhD, Pathologist, Department of Pathology<sup>2</sup>

**Yuriy D. Udalov** – MD, PhD, Head Physician<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy ul., Moscow, 117418, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency; 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation