

ЧИ ВСЕ ТАК ПРОСТО В РОЗУМІННІ ПРОБЛЕМИ АВТОІМУННОГО ПАНКРЕАТИТУ? (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

А.О. Смірнова¹, О.В. Барабанчик²

¹Студентка 4-го курсу ОП «Медицина», ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ імені Тараса Шевченка

²Доцентка кафедри внутрішньої медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ імені Тараса Шевченка

Резюме. У статті наведено оновлені дані патогенетичних механізмів розвитку автоімунного панкреатиту (АІП) 1-го та 2-го типів, особливості клінічного й коморбідного перебігу, що пов'язані із цим станом. Описано методи діагностики АІП та їх обмеження; діагностичні критерії АІП згідно з Міжнародним консенсусом із діагностичних критеріїв, а також розглянуто сучасні методи лікування АІП і рівень їх ефективності.

Ключові слова: автоімунний панкреатит, автоімунний панкреатит 1-го типу, автоімунний панкреатит 2-го типу, IgG4-асоційоване захворювання, діагностика автоімунного панкреатиту, глюкокортикостероїди.

Is everything so simple in understanding of problem in autoimmune pancreatitis? (Review)

A.O. Smirnova¹, O.V. Barabanchyk²

¹ 4th year student OP «Medicine» Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv

² MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv

Abstract. The article provides updated data on the pathogenetic mechanisms of the development of autoimmune pancreatitis of the 1st and 2nd types, clinical features and comorbid course associated with this condition. Methods of diagnosing AIP and their limitations are described; diagnostic criteria of AIP in accordance with the International Consensus with diagnostic criteria, as well as noticeably modern methods of treatment of AIP and their level of effectiveness.

Keywords: autoimmune pancreatitis, type 1 autoimmune pancreatitis, type 2 autoimmune pancreatitis, IgG4-related disease, autoimmune pancreatitis diagnostics, glucocorticoids.



УДК: 616-071+616.37-002

DOI: 10.31793/2709-7404.2023.4-4.24

© А.О. Смірнова,
О.В. Барабанчик

Вступ

У 1961 році Sarles et al. уперше описали у своїй роботі таке клінічне захворювання, як склерозуючий панкреатит, що асоційований із гіпергаммаглобулінемією [1]. У 1988 році в Марсельсько-Римській класифікації з'являється третя група захворювань, серед яких хронічний запальний панкреатит, а у 2001 році вже в класифікації хронічних панкреатитів TAGAR-O виділено ізольований автоімунний панкреатит і синдром автоімунного панкреатиту та вперше з'являються дані, що в пацієнтів з автоімунним панкреатитом відмічається підвищення рівня IgG4. Термін АІП у своїх роботах описували Yoshida et al., який у 1995 році узагальнив накопичені клінічні дані щодо особливостей перебігу патології в пацієнтів із хронічною патологією ПЗ і назвав захворювання автоімунним панкреатитом (АІП), та К. Kawaguchi при опису випадку холангіту з ураженням підшлункової залози [2]. У 2002 році світ побачили перші клінічні настанови Японської панкреатологічної асоціації, де були встановлені перші діагностичні критерії АІП, що в подальшому були переглянуті у 2002, 2006, 2011 роках і зрештою у 2020 році. У свою чергу, у 2003-му вперше в літературі з'являються дані щодо позапанкреатичних проявів даної патології та описана нова сутність IgG4-залежних захворювань, а у 2010-му в рамках Голульського консенсусу Chari виділяє типи АІП – тип 1 і тип 2.

АІП – рідкісний варіант хронічного панкреатиту, який клінічно характеризується частим виникненням механічної жовтяниці, із супутнім збільшенням підшлункової залози або без нього, що характеризується запальними змінами в тканині підшлункової залози, гістологічно – лімфоплазмозитарною інфільтрацією та фіброзом підшлункової залози (ПЗ), котрі викликані автоімунними механізмами, а терапевтично – позитивною відповіддю на терапію кортикостероїдами [3]. На сьогодні в базах даних PubMed та Кокранівській бібліотеці нараховується 5218 статей, присвячених проблемі АІП. Нашою метою було провести огляд останніх літературних даних, що стосуються патогенетичних основ захворювання, клінічних проявів, а також сучасної діагностики та принципів лікування пацієнтів із АІП.

Епідеміологічні дані свідчать, що поширеність АІП вища в країнах Азії, ніж в Америці, Європі чи Африканському континенті. Згідно із результатами загальнонаціонального епідеміологічного дослідження, що було проведено в Японії у 2016 році, кількість пацієнтів з АІП сягала 10,1 на 100 000 од. населення, що більш ніж удвічі перевищувало дані за 2011 рік та свідчило про можливо більш якісне проведення діагностичних процедур [4].

У 2010 році Міжнародна спілка панкреатологів запропонувала класифікацію АІП, ґрунтуючись на патогенетичних та гістопатологічних особливостях [3]. Виділяють такі типи АІП:

1. АІП 1-го типу (лімфоплазмозитарний склерозуючий панкреатит) є маніфестацією системного IgG4-асоційованого захворювання (IgG4-залежний) у ПЗ. АІП 1-го типу є більш поширеною формою та найчастіше реєструється в країнах Азії.
2. АІП 2-го типу (ідіопатичний протокоцентричний панкреатит) або АІП з ураженням гранулоцитарного епітелію, вважається ізольованим імуноопосередкованим захворюванням ПЗ. Захворюваність на АІП 2-го типу частіше трапляється в країнах Європи та США, але залишається другорядним підтипом.

Ці два типи АІП мають схожі прояви, проте різні клінічні ознаки. Також останнім часом виділяють **АІП некласифікований та IgG4-залежне захворювання (IgG4-33)**.

АІП некласифікований – використовується в разі, коли пацієнт не відповідає критеріям АІП 1-го чи 2-го типу. Гістологічно АІП може не визначатись, а також дана когорта пацієнтів не має помітно підвищених рівнів IgG4 у сироватці крові, як при АІП 1-го типу.

IgG4-залежне захворювання (IgG4-33) – це імуноопосередковане фіброзно-запальне захворювання, що здатне ушкоджувати декілька органів і характеризується підвищенням IgG4 у сироватці крові та інфільтрацією уражених органів IgG4-позитивними плазматичними клітинами. АІП 1-го типу є однією з найпоширеніших форм цього системного синдрому.

Наразі етіологія АІП є невідомою, проте завдяки даним, що отримані експериментальним шляхом, виділяють генетичні та професійні фактори ризику. У дослідженнях, проведених Kawa et al. та Ota et al., було встановлено вплив генів HLA-DRB1 і ABCF1 у гаплотипі HLA-DRB1*0405-DQB1*0401 на схильність до АІП [5, 6]. De Buy Wenniger et al. та Hubers et al. було встановлено позитивну кореляцію між IgG4-33 жовчних шляхів і ПЗ та виконуваною фізичною працею, зокрема професійними захворюваннями. Причиною цієї кореляції може бути тривалий контакт із побічними продуктами виробництва – мінеральним пилом, атмосферними викидами та азбестом [7, 8]. Це може пояснити переважання захворюваності на АІП 1-го типу серед осіб чоловічої статі, незважаючи на те, що до більшості автоімунних захворювань мають вищу схильність особи жіночої статі [9].

Патогенез

Патогенетичні механізми АІП 1-го типу

Автори Della-Torre et al. припустили загальну патогенетичну модель для IgG4-33, що полягає

в поєднаній хронічній відповіді В- і Т-лімфоцитів на специфічний антиген. Згідно із цією моделлю, після антигензалежного дозрівання Th2 (Т-хелпери 2-го типу) мігрують до органів-мішеней (у даному випадку до ПЗ) і синтезують профібротичні цитокіни – IL-4, IL-10, IL-13, TGF, а також посилюють диференціацію M2-макрофагів та активацію еозинофілів, цим самим спричиняючи фібротично-запальні зміни. IgG4+-плазмоцити синтезують профібротичний цитокін IL-6. IgG4 полегшують антиген-презентацію через взаємодію з Fc-рецепторами, цим самим посилюючи імунну відповідь [10].

Інші японські дослідники Ken Kamata et al. у своїй роботі за допомогою моделювання АІП 1-го типу на мишах шляхом імунологічного аналізу дослідили роль плазмочитарних дендритних клітин (pDC) у патогенезі захворювання [11]. pDC здатні синтезувати інтерферони 1-го типу, головним чином IFN- α . У свою чергу, IFN- α активує синтез фактора активації В-клітин (BAFF) [10], що стимулює дозрівання В-клітин і, відповідно, синтез антитіл [13, 14]. Watanabe et al. також у своєму дослідженні підтвердили, що індукція синтезу IFN- α прозапальних та профібротичних цитокінів IL-33, IL-13 і TGF- β_1 спричиняє фіброз ПЗ [15].

Патогенетичні механізми АІП 2-го типу

У дослідженні Ku et al. було виявлено підвищену експресію IL-8 епітеліоцитами проток ПЗ та імунними клітинами у хворих на АІП 2-го типу [16]. Оскільки IL-8 є фактором хемотаксису та активації нейтрофілів [17], спостерігається гранулоцитарна інфільтрація проток ПЗ. В іншому дослідженні Gupta et al. дослідили, що в 69% біоптатів ПЗ хворих на АІП 2-го типу спостерігалось позитивне імуногістохімічне забарвлення проток на PD-L1. Автори дослідження запропонували використання PD-L1 як діагностичного маркера АІП 2-го типу із чутливістю 70% і специфічністю 99% [18]. PD-L1 активує Treg-лімфоцити, що пригнічують імунну відповідь [19]. Автори M. Loos et al. за допомогою імуногістохімічного дослідження вивчали можливу роль Th17-лімфоцитів у патогенезі захворювання та підтвердили зв'язок високого рівня інфільтрації цими клітинами тканини ПЗ і підвищеною експресією цитокінів IL-17A та IL-21, що секретуються Th17, у хворих на АІП 2-го типу [20]. IL-17, як і IL-8, спричиняють хемотаксис нейтрофілів [21], що також пояснює причину нейтрофільної інфільтрації. Нейтрофіли спричиняють запальні та деструктивні процеси завдяки виділенню протеаз і нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП), що активує моноцити та макрофаги, котрі здатні стимулювати сильну запальну відповідь [22].

Варто зазначити, що всі наведені ланки патогенезу є характерними і для неспецифічного виразкового коліту (НВК) [23, 24], що може пояснити причину частого overlap АІП 2-го типу із НВК.

Особливості клінічного перебігу захворювання

Клінічні прояви АІП включають у себе механічну жовтяницю, розвиток гострого панкреатиту, наявність вогнищового утворення підшлункової залози, болю в животі, цукрового діабету і запального захворювання кишечника (ЗЗК). Найпоширенішим клінічним симптомом АІП 1-го типу є механічна жовтяниця, а АІП 2-го типу – гострий панкреатит [23]. АІП 1-го типу зазвичай маніфестує у віці понад 60 років у чоловіків, співвідношення чоловіків до жінок – 3:1. Найпоширенішим симптомом є механічна жовтяниця (>60%), що часто має безбольовий перебіг. Різкий біль у животі спостерігається в 30% пацієнтів [26]. Оскільки це захворювання є проявом системного IgG4-ЗЗ, то часто супроводжується залученням інших органів у патологічний процес. Це можуть бути будь-які нозології зі спектра IgG4-ЗЗ, однак згідно з результатами багатоцентрового дослідження, проведеного в Італії, найчастішими супутніми захворюваннями є ураження жовчних проток (39,6%), нирок (11,3%), лімфатичних вузлів (9,4%), слинних залоз (7,5%) та легень (7,5%) [27]. Варто зазначити, що можуть уражатися й інші структури організму, такі як сльозні залози, щитоподібна та прищитоподібні залози, ретроперитонеум, аорта. Для АІП 2-го типу середній вік встановлення діагнозу становить 40 років, співвідношення чоловіків до жінок – 1:1. Характерним симптомом є поява різкого болю (>60%), зазвичай клінічна картина інколи може бути схожою на гострий панкреатит. Також може відзначатися поява жовтяниці, проте значно рідше, на відміну від АІП 1-го типу (30%) [26]. Згідно з результатами дослідження Oh et al., із 27 пацієнтів із підтвердженим діагнозом АІП 2-го типу 17 мали клінічні ознаки гострого панкреатиту [28]. Так, у багатоцентровому дослідженні показано, що із 91 пацієнтів з АІП та ЗЗК 98% мали АІП 2-го типу. В іншому дослідженні S. Nikolic et al. зазначали, що АІП 2-го типу часто супроводжується ЗЗК (>40%) [29]. Із них 75% припадають на НВК та 15% – на хворобу Крона, інші 10% становлять недиференційовані ЗЗК [28, 30].

Супутніми симптомами АІП обох типів може бути епігастральний біль (29,5%) і втрата маси тіла (23%) [27]. Повна втрата апетиту, різке схуднення

та сильний біль, що усувається лише наркотичними анальгетиками, не є типовими симптомами АІП і повинні насторожити на думку про рак ПЗ [3].

Діагностика

Оскільки симптоматика АІП 1-го та 2-го типів суттєво відрізняється, критерії діагностики для них також є різними. Національні або міжнародні діагностичні критерії здебільшого ґрунтуються на загальних діагностичних елементах, таких як візуалізація паренхіми підшлункової залози, зміни при проведенні панкреатографії та наявні екстрапанкреатичні ураження, проведення серологічних тестувань, визначення гістологічних змін ПЗ і відповідь пацієнта на терапію стероїдами. У 2006 році Dr. Chariy запропонував критерії HISORt, а Dr. Myung-Hwan Kim – критерії Кіма. Після появи потреби в міжнародних консенсусних стандартах для діагнозу АІП у 2011 році на зустрічі Міжнародної асоціації панкреатологів в Японії під керівництвом Dr. Shimosegawa та Dr. Chari були прийняті й узгоджені положення Міжнародного консенсусу із діагностичних критеріїв АІП (ICDC).

Наразі стандартом діагностики АІП вважається виконання положень ICDC. ICDC для АІП було створено для того, щоб існували єдині критерії, доступні для застосування в усьому світі. ICDC для АІП було розроблено після перегляду існуючих критеріїв в Японії, США, Кореї та Італії [30].

Відповідно до ICDC, діагностика АІП потребує поєднання таких п'яти основних ознак:

- ознаки візуалізації (панкреатична паренхіма та панкреатична протока);
- наявність серологічних маркерів (IgG4, IgG та антинуклеарні антитіла);
- ураження екстрапанкреатичних органів;
- морфологічні зміни ПЗ;
- відповідь на терапію стероїдами.

У таблиці наведено порівняння типових ознак та основних критеріїв діагностики (1-го рівня) для АІП 1-го і 2-го типів.

Принципи інструментальної та лабораторної діагностики АІП

Першим кроком в алгоритмі діагностичного пошуку при клінічній картині, характерній для

Таблиця.

Порівняльна характеристика основних ознак АІП 1-го та 2-го типів

Ознака	АІП 1-го типу	АІП 2-го типу
Демографічні показники	Чоловіча стать 80%	50%
	Жіноча стать 60%	30%
Клінічна картина	Обструктивна жовтяниця >60	<30
	Біль у животі <30	>60
Типові діагностичні ознаки (ICDC)		
Візуалізація ПЗ	Візуалізація паренхіми (КТ/МРТ)	Дифузне збільшення ПЗ («ковбасоподібна ПЗ») із гіпоехогенною псевдокапсулою
	Візуалізація проток (МРХПГ)	Довгі (>1/3 довжини) і/або численні звуження вірсунгової протоки
Серологічні маркери	Збільшення IgG4 більше ніж 2 норм	Рівень IgG4 у межах норми
Патоморфологічна картина	Три і більше гістологічні ознаки: <ul style="list-style-type: none"> • виражена лімфоплазмочитарна інфільтрація паренхіми • багатоярусний фіброз • облітеруючий флебіт • >10 IgG4+ плазмочитів у полі зору 	Обидві гістологічні ознаки: <ul style="list-style-type: none"> • гранулоцитарна інфільтрація стінок проток ПЗ • відсутня/незначна інфільтрація IgG4+ плазмочитами (0-10 клітин у полі зору)
Супутні захворювання	<ul style="list-style-type: none"> • Спектр IgG4-33 • сегментарне і/або • множинні проксимальні звуження жовчних проток • ретроперитонеальний фіброз 	33К понад 40%
Відповідь на терапію ГКС	Виражена ремісія радіологічних проявів захворювання в ПЗ та поза нею не пізніше ніж через 2 тижні після початку терапії ГКС	Виражена ремісія радіологічних проявів захворювання в ПЗ не пізніше ніж через 2 тижні після початку терапії ГКС
Частота рецидивів	30-50%	<10%

АІП, є КТ/МРТ черевної порожнини. Результати цих отриманих візуалізаційних методик не є специфічними для АІП [33], окрім наявності гіпоехогенної псевдокапсули, що вважається патогномонічною ознакою АІП 1-го типу [32]. Методики КТ/МРТ дають можливість та мають на меті лише віддиференціювати або наявність запального процесу, або наявність необластичного процесу, зокрема раку ПЗ [34]. КТ має субоптимальну чутливість (59%) і високу специфічність (99%) для диференціації АІП від раку підшлункової залози, тоді як МРТ має вищу чутливість (83%) з аналогічною специфічністю (97%). У дослідженні, проведеному Jia et al., було доведено ефективність використання МРХПГ як однієї з основних методик диференціації АІП та аденокарциноми проток ПЗ [35]. За наявності КТ/МРТ-ознак, типових для АІП, наступним кроком у діагностичному алгоритмі є *серологічне дослідження рівня IgG4* (≥ 135 мг/дл). Варто зазначити, що саме по собі підвищення рівня сироваткового IgG4 на тлі клінічної картини АІП не дає підставу говорити про остаточний діагноз АІП 1-го типу, адже воно може спостерігатись і при карциномі ПЗ. Проте в такому випадку підвищення IgG4 рідко коли перевищує 2 верхні межі норми [36]. Діагностичні критерії IgG4-33 у перегляді 2020 року визначають як низьку чутливість та специфічність серологічної діагностики (51 та 60% відповідно) [37]. У пацієнтів з АІП може спостерігатись підвищення інших сироваткових антитіл, таких як антитіла до лактоферину, антитіла до карбоангідази II, альфа 2А амілази, панкреатичний секретований трипсин, антинуклеарні антитіла (ANA) і ревматоїдний фактор (РФ). Антитіла SS-A (Ro) і SS-B (La), які є маркерами синдрому Шегрена, рідко виявляються в пацієнтів з АІП, що дає додаткові підстави вважати, що склерозуючий сіаладеніт, який спостерігається в пацієнтів з АІП, відрізняється від синдрому Шегрена.

Біопсія проводиться в разі неможливості достовірно підтвердити діагноз АІП 1-го типу за допомогою інших діагностичних методів або при підозрі на АІП 2-го типу [3]. Для постановки переконливого діагнозу АІП 2-го типу результати біопсії є обов'язковими [3, 38]. Варто зазначити, що зразок, отриманий за допомогою традиційної тонкоігольової аспіраційної біопсії під контролем ультразвукового датчика, може мати недостатній об'єм для достовірної постановки діагнозу (чутливість – 43-80%) [39, 40]. Тому більш оптимальними методами є лапароскопічна або транскатетерна біопсія, що має вищу чутливість – 93% [41]. Ключові гістопатологічні ознаки

АІП 1-го типу включають: дифузну лімфоплазмоцитарну інфільтрацію та фіброз, численні IgG4-позитивні клітини, сторіформний фіброз, облітеруючий флебіт і ураження проток (перидуктальні інфільтрати з фіброзом). Подібно до АІП 1-го типу, тип 2 характеризується наявністю масивної запальної інфільтрації, що включає в себе багато лімфоцитів і плазматичних клітин. Проте однією із суттєвих відмінностей є поширення запалення. При АІП 2-го типу перидуктальне запалення є більш вираженим, ніж часточкове запалення. Ця різниця може бути однією з причин того, чому при АІП 2-го типу рідше виявляється капсулоподібний обідок на зображеннях, ніж при АІП 1-го типу, оскільки ця радіологічна знахідка відображає поширення запалення від часточок до жирової тканини підшлункової залози. Для АІП 2-го типу також характерна відсутність або дуже мала кількість (<10 клітин) IgG4-позитивних плазматичних клітин.

Діагностична терапія ГКС проводиться для верифікації діагнозу АІП. Вона полягає у введенні обстежуваному преднізолону в дозах від 0,6 до 1 мг/кг. Після 2 тижнів проводиться повторне обстеження за допомогою візуалізаційних методів [3]. Також до і після діагностичної терапії проводиться серологічне дослідження рівня маркера СА 19-9, який використовується в діагностиці раку ПЗ [42]. Для АІП характерне зниження СА 19-9 після терапії ГКС, а при його підвищенні варто запідозрити рак ПЗ [3, 43].

Діагностичний алгоритм ICDC передбачає такі можливі діагнози: АІП 1-го типу, АІП 2-го типу, АІП неуточнений.

Алгоритм дій діагностики АІП 1-го типу в пацієнтів із механічною жовтяницею та/або збільшенням підшлункової залози відповідно до Міжнародного консенсусу діагностичних критеріїв АІП (ICDC) зображено на рис. 1.

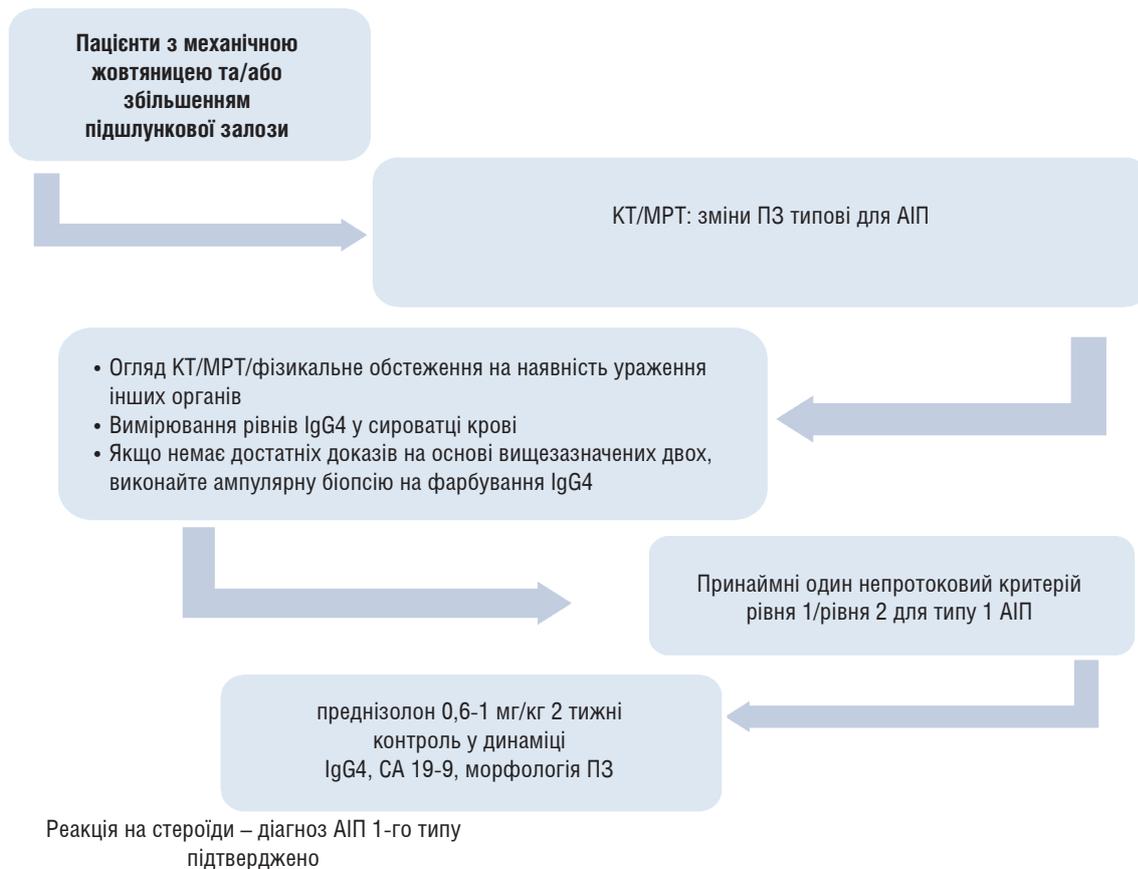
Алгоритм дій діагностики АІП 2-го типу в пацієнтів із механічною жовтяницею та/або збільшенням підшлункової залози відповідно до Міжнародного консенсусу діагностичних критеріїв АІП (ICDC) зображено на рис. 2.

Лікування

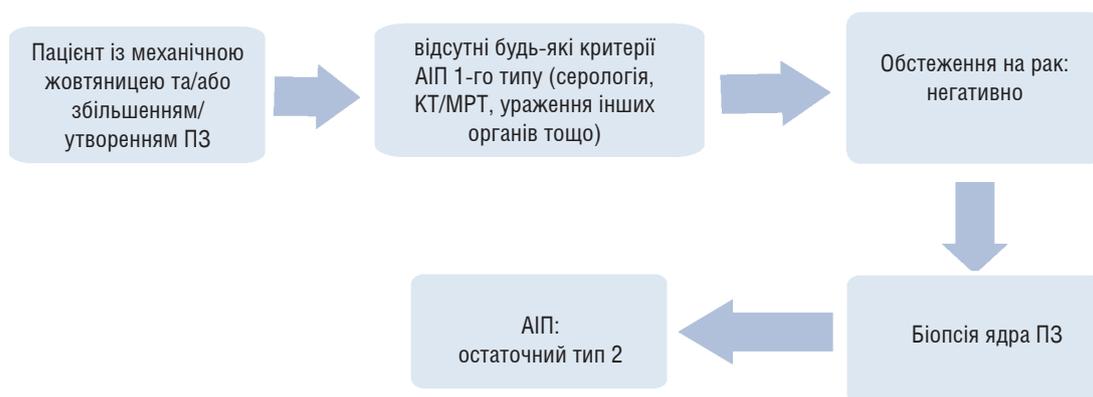
Проведення ініціації лікування АІП необхідне для симптоматичних пацієнтів з ураженням підшлункової залози (наприклад, механічна жовтяниця, біль у животі та спині) або ураженням інших органів (наприклад, жовтяниця внаслідок звуження жовчних проток). У разі безсимптомного перебігу захворювання показання до лікування включають наявне утворення підшлункової залози за результатами візуалізаційних методів

Рисунок 1.

Алгоритм дій при підозрі на АІП 1-го типу згідно з Міжнародним консенсусом діагностичних критеріїв АІП (ICDC)

**Рисунок 2.**

Алгоритм дій при підозрі на АІП 2-го типу згідно з Міжнародним консенсусом діагностичних критеріїв АІП (ICDC)



обстеження або стійкі зміни в біохімічних тестах, зокрема порушення функції печінки в пацієнтів із IgG4-пов'язаним склерозуючим холангітом. Незважаючи на відмінності в патогенезі та клінічних проявах, лікування АІП 1-го і 2-го типів є однаковим. Згідно зі спільними рекомендаціями UEG і Шведської асоціації гастроентерологів, препаратами першої лінії є ГКС. Рекомендується

використання преднізолону в дозуванні 0,6-0,8 мг/кг протягом місяця з подальшим зниження дози на 5 мг кожні 2 тижні аж до припинення терапії через 3-6 місяців [44]. Досягнення терапевтичного ефекту спостерігається в 97-100% випадків лікування ГКС [43, 45, 46]. Проте можливе виникнення великої кількості побічних ефектів від тривалого прийому ГКС – остеопорозу,

порушення глікозотолерантності, атеросклерозу, розвитку артеріальної гіпертензії тощо [46], спонукають шукати альтернативні шляхи терапії. За наявності протипоказань до ГКС, резистентності до лікування або рецидивування АІП альтернативними препаратами є *антиметаболіти тіопуринового ряду*, наприклад азатиоприн [48]. Однак, згідно з даними Міжнародного консенсусу щодо лікування АІП, тіопурини не мають високої ефективності як монотерапія (International Consensus for the Treatment of Autoimmune Pancreatitis.)

Іншою альтернативою до ГКС є *ритуксимаб*. Його перевагою є більш специфічна імуносупресивна дія, ніж у ГКС, – препарат є моноклональним антитілом до С20 рецепторів В-лімфоцитів. Унаслідок виснаження резерву С20+–лімфоцитів відбувається зниження антиген-презентації Т-лімфоцитів, а також знижується синтез С20- В-лімфоцитів, які беруть безпосередню участь у патогенезі АІП 1-го типу [10]. Soliman et al. дослідили, що ефективність ритуксимабу в осіб з АІП, схильних до рецидивів, становила 94%, що суттєво перевищує ефективність інших препаратів [49]. Однак через те, що ритуксимаб впливає безпосередньо на патогенез IgG4-33, механізм його впливу на АІП 2-го типу є невідомим. Ефективність ритуксимабу в лікуванні АІП 2-го типу потребує подальших досліджень.

Висновок

АІП 1-го і 2-го типів є абсолютно не пов'язаними між собою нозологічними одиницями, що мають різний патогенез та, відповідно, характер ураження ПЗ і зміни серологічних маркерів, наявність супутніх захворювань, різну клінічну маніфестацію та потребують власних алгоритмів і критеріїв діагностики. Проте методи лікування, які наразі застосовуються, є спільними для обох варіантів перебігу АІП.

АІП є захворюванням, яке важко діагностувати у зв'язку з відсутністю специфічних маркерів, котрі можна визначити неінвазивним шляхом, та клінічною схожістю з іншими захворюваннями ПЗ і жовчних проток, зокрема з аденокарциномою ПЗ. Визначення специфічних етіологічних та патогенетичних чинників АІП 1-го і 2-го типів, які в подальшому можуть бути застосовані як маркери цих захворювань, є перспективою подальших досліджень.

Незважаючи на високу ефективність ГКС у лікуванні АІП, через велику кількість побічних ефектів, здатних призвести до захворювань, фактором ризику яких є вік і стать багатьох хворих, актуальним є пошук більш прицільних методів лікування даної патології.

Список використаної літератури

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – An autonomous pancreatic disease? *Am. J. Dig. Dis.* 1961;6:688-698. [CrossRef] [PubMed]
2. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S-I, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. *Dig. Dis. Sci.* 1995;40:1561-1568. [CrossRef]
3. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, 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 Apr;40(3):352-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2. PMID: 21412117.
4. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Collaborators. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol.* 2020 Apr;55(4):462-470. doi: 10.1007/s00535-019-01658-7. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31872350.
5. 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 May;122(5):1264-9. doi: 10.1053/gast.2002.33022. PMID: 11984513.
6. Ota M, Katsuyama Y, Hamano H. et al. Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis. *Immunogenetics.* 2007;59:45-52. https://doi.org/10.1007/s00251-006-0178-2
7. de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology.* 2014 Oct;60(4):1453-4. doi: 10.1002/hep.26999. Epub 2014 Aug 25. PMID: 24407836; PMCID: PMC4258085.
8. Hubers LM, Schuurman AR, Buijs J, Mostafavi N, Bruno MJ, Vermeulen RCH, Huss A, van Buuren HR, Beuers U. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas. *JHEP Rep.* 2021 Oct 9;3(6):100385. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100385. PMID: 34816110; PMCID: PMC8593662.
9. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Aug;35(3):347-69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004. Epub 2014 May 2. PMID: 24793874.
10. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol.* 2015 Aug;181(2):191-206. doi: 10.1111/cei.12641. Epub 2015 Jun 8. PMID: 25865251; PMCID: PMC4516435.
11. Kamata K, Watanabe T, Minaga K, Strober W, Kudo M. Autoimmune Pancreatitis Mouse Model. *CurrProtocImmunol.* 2018 Feb21;120:15.31.1-15.31.8. doi: 10.1002/cpim.41. PMID: 29512140; PMCID: PMC5880538.
12. Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol.* 2009 Jul;9(7):491-502. doi: 10.1038/nri2572. PMID: 19521398.
13. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, Ambrose C, Lawton P, Bixler S, Acha-Orbea H, Valmori D, Romero P, Werner-Favre C, Zubler RH, Browning JL, Tschopp J. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J ExpMed.* 1999 Jun 7;189(11):1747-56. doi: 10.1084/jem.189.11.1747. PMID: 10359578; PMCID: PMC2193079.

14. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, Watanabe T. Plasmacytoid Dendritic Cell Activation and IFN- α Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *J Immunol*. 2015 Oct 1;195(7):3033-44. doi: 10.4049/jimmunol.1500971. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26297761.
15. Watanabe T, Yamashita K, Arai Y, Minaga K, Kamata K, Nagai T, Komeda Y, Takenaka M, Hagiwara S, Ida H, Sakurai T, Nishida N, Strober W, Kudo M. Chronic Fibro-Inflammatory Responses in Autoimmune Pancreatitis Depend on IFN- α and IL-33 Produced by Plasmacytoid Dendritic Cells. *J Immunol*. 2017 May 15;198(10):3886-3896. doi: 10.4049/jimmunol.1700060. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28373582.
16. Ku Y, Hong SM, Fujikura K, Kim SJ, Akita M, Abe-Suzuki S, Shiomi H, Masuda A, Itoh T, Azuma T, Kim MH, Zen Y. IL-8 Expression in Granulocytic Epithelial Lesions of Idiopathic Duct-centric Pancreatitis (Type 2 Autoimmune Pancreatitis). *Am J Surg Pathol*. 2017 Aug;41(8):1129-1138. doi: 10.1097/PAS.0000000000000891. PMID: 28614208.
17. Mitsuyama K, Toyonaga A, Sasaki E, Watanabe K, Tateishi H, Nishiyama T, Saiki T, Ikeda H, Tsuruta O, Tanikawa K. IL-8 as an important chemoattractant for neutrophils in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 1994 Jun;96(3):432-6. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06047.x. PMID: 8004812; PMCID: PMC1534558.
18. Gupta R, Neyaz A, Chougule A, Akita M, Zen Y, Forcione D, Castillo CF, Ferrone CR, Deshpande V. Autoimmune Pancreatitis Type 2: Diagnostic Utility of PD-L1 Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2019 Jul;43(7):898-906. doi: 10.1097/PAS.0000000000001282. PMID: 31135488.
19. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010 Jul;236:219-42. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x. PMID: 20636820; PMCID: PMC2919275.
20. Loos M, Lauffer F, Schlitter AM, Kleeff J, Friess H, Klöppel G, Esposito I. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of type 2 autoimmune pancreatitis. *Virchows Arch*. 2015 Dec;467(6):641-648. doi: 10.1007/s00428-015-1850-4. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26427656.
21. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*. 2023;23:38-54. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00746-9>
22. Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2022 Feb;19(2):177-191. doi: 10.1038/s41423-021-00832-3. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35039631; PMCID: PMC8803838.
23. Ghali M, Bensted K, Williams DB, Ghaly S. Type 2 autoimmune pancreatitis associated with severe ulcerative colitis: Three case reports. *World J Clin Cases*. 2022 Aug 26;10(24):8788-8796. doi: 10.12998/wjcc.v10.i24.8788. PMID: 36157795; PMCID: PMC9453340.
24. Yan JB, Luo MM, Chen ZY, He BH. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2020 Dec 15;2020:8813558. doi: 10.1155/2020/8813558. PMID: 33381606; PMCID: PMC7755495.
25. Kim SH, Lee YC, Chon HK. Challenges for clinicians treating autoimmune pancreatitis: Current perspectives. *World J Clin Cases*. 2023;11(1):30-46. doi:10.12998/wjcc.v11.i1.30
26. Webster GJ. Autoimmune Pancreatitis – A Riddle Wrapped in an Enigma. *DigDis*. 2016;34(5):532-9. doi: 10.1159/000445234. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27333053.
27. Barresi L, Tacelli M, Crinò SF, Attili F, Petrone MC, De Nucci G, Carrara S, Manfredi G, Capurso G, De Angelis CG, Crocellà L, Fantin A, Dore MF, Garribba AT, Tarantino I, De Pretis N, Pagliari D, Rossi G, Manes G, Preatoni P, Barbuscio I, Tuzzolino F, Traina M, Frulloni L, Costamagna G, Arcidiacono PG, Buscarini E, Pezzilli R. Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis: Clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency. *UEG Journal*. 2020;8: 705715. <https://doi.org/10.1177/2050640620924302>
28. Oh D, Song TJ, Moon SH, Kim JH, Lee NJ, Hong SM, Lee JS, Jo SJ, Cho DH, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Type 2 Autoimmune Pancreatitis (Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis) Highlighting Patients Presenting as Clinical Acute Pancreatitis: A Single-Center Experience. *Gut Liver*. 2019 Apr 17;13(4):461-470. doi: 10.5009/gnl18429. Erratum in: *Gut Liver*. 2019 Sep 15;13(5):583. PMID: 30970429; PMCID: PMC6622566.
29. Nikolic S, Lanzillotta M, Panic N, Brismar TB, Moro CF, Capurso G, Della Torre E, Löhner JM, Vujasinovic M. Unraveling the relationship between autoimmune pancreatitis type 2 and inflammatory bowel disease: Results from two centers and systematic review of the literature. *United European Gastroenterol J*. 2022 Jun;10(5):496-506. doi: 10.1002/ueg2.12237. Epub 2022 May 8. PMID: 35526270; PMCID: PMC9427095.
30. Hart PA, Levy MJ, Smyrk TC, Takahashi N, Abu Dayyeh BK, Clain JE, Gleeson FC, Pearson RK, Petersen BT, Topazian MD, Vege SS, Zhang L, Chari ST. Clinical profiles and outcomes in idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (type 2 autoimmune pancreatitis): the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2016 Oct;65(10):1702-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309275. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26085439.
31. 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. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:456965. doi: 10.1155/2013/456965. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24348535; PMCID: PMC3857831.
32. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med*. 2016 Jan;27:1-9. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.022. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26481243.
33. Blaho M, Dítě P, Kunovský L, Kianička B. Autoimmune pancreatitis – An ongoing challenge. *Adv Med Sci*. 2020 Sep;65(2):403-408. doi: 10.1016/j.advms.2020.07.002. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32805624.
34. Tornel-Avelar AI, Velarde Ruiz-Velasco JA, Pelaez-Luna M. Pancreatic cancer, autoimmune or chronic pancreatitis, beyond tissue diagnosis: Collateral imaging and clinical characteristics may differentiate them. *World J Gastrointest Oncol*. 2023 Jun 15;15(6):925-942. doi: 10.4251/wjgo.v15.i6.925. PMID: 37389107; PMCID: PMC10302998.
35. Jia H, Li J, Huang W, Lin G. Multimodal magnetic resonance imaging of mass-forming autoimmune pancreatitis: differential diagnosis with pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Med Imaging*. 2021 Oct 15;21(1):149. doi: 10.1186/s12880-021-00679-0. PMID: 34654379; PMCID: PMC8518199.
36. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):732-8. doi: 10.1056/NEJM200103083441005. PMID: 11236777.
37. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M; Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021 May;31(3):529-533. doi: 10.1080/14397595.2020.1859710. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33274670.
38. Zen Y. Type 2 Autoimmune Pancreatitis: Consensus and Controversies. *Gut Liver*. 2022 May 15;16(3):357-365. doi: 10.5009/gnl210241. PMID: 34670874; PMCID: PMC9099380.
39. Iwashita T, Yasuda I, Doi S, Ando N, Nakashima M, Adachi S, Hirose Y, Mukai T, Iwata K, Tomita E, Itoi T, Moriwaki H. Use of samples from endoscopic ultrasound-guided 19-gauge fine-needle aspiration in diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;10(3):316-22. doi: 10.1016/j.cgh.2011.09.032. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22019795.
40. Kanno A, Ishida K, Hamada S, Fujishima F, Unno J, Kume K, Kikuta K, Hirota M, Masamune A, Satoh K, Notohara K, Shimosegawa T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria. *Gastrointest Endosc*. 2012 Sep;76(3):594-602. doi: 10.1016/j.gie.2012.05.014. PMID: 22898417.
41. Dettlfeisen S, Mortensen MB, Pless TK, Criebe AS, de Muckadell OB. Laparoscopic and Percutaneous Core Needle Biopsy Plays a Central Role for the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis in a Single-Center Study From Denmark. *Pancreas*. 2015 Aug;44(6):845-58. doi: 10.1097/MPA.0000000000000312. PMID: 25872173.
42. Poruk KE, Gay DZ, Brown K, Mulvihill JD, Boucher KM, Scaife CL, Firpo MA, Mulvihill SJ. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr Mol Med*. 2013 Mar;13(3):340-51. doi: 10.2174/1566524011313030003. PMID: 23331006; PMCID: PMC4419808.

43. Matsubayashi H, Ishiwatari H, Imai K, Kishida Y, Ito S, Hotta K, Yabuuchi Y, Yoshida M, Kakushima N, Takizawa K, Kawata N, Ono H. Steroid Therapy and Steroid Response in Autoimmune Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 30;21(1):257. doi: 10.3390/ijms21010257. PMID: 31905944; PMCID: PMC6981453.
44. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Detlefsen S, Dominguez-Muñoz E, Czubkowski P, Ewald N, Frulloni L, Gubergits N, Duman DG, Hackert T, Iglesias-Garcia J, Kartalis N, Laghi A, Lammert F, Lindgren F, Okhlobystin A, Oracz G, Parniczky A, Mucelli RMP, Rebours V, Rosendahl J, Schleinitz N, Schneider A, vanBommel EF, Verbeke CS, Vullierme MP, Witt H; UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020 Jul;8(6):637-666. doi: 10.1177/2050640620934911. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32552502; PMCID: PMC7437085.
45. Buijs J, Cahen DL, vanHeerde MJ, Rauws EA, deBuy Wenniger LJ, Hansen BE, Biermann K, Verheij J, Vlegaar FP, Brink MA, Beuers UH, van Buuren HR, Bruno MJ. The Long-Term Impact of Autoimmune Pancreatitis on Pancreatic Function, Quality of Life, and Life Expectancy. *Pancreas.* 2015 Oct;44(7):1065-71. doi: 10.1097/MPA.0000000000000451. PMID: 26355549.
46. Matsubayashi H, Yoneyama M, Nanri K, Sugimoto S, Shinjo K, Kakushima N, Tanaka M, Ito S, Takao M, Ono H. Determination of steroid response by abdominal ultrasound in cases with autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2013 Dec;45(12):1034-40. doi: 10.1016/j.dld.2013.06.006. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23906519.
47. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low-to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *AnnRheumDis.* 2009 Dec;68(12):1833-8. doi: 10.1136/ard.2008.100008. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19066177.
48. de Pretis N, Amodio A, Bernardoni L, Campagnola P, Capuano F, Chari ST, Crinò S, Gabrielli A, Massella A, Topazian M, Frulloni L. Azathioprine Maintenance Therapy to Prevent Relapses in Autoimmune Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017 Apr 27;8(4):e90. doi: 10.1038/ctg.2017.17. PMID: 28448071; PMCID: PMC5543465.
49. Soliman H, Vullierme MP, Maire F, Hentic O, Ruszniewski P, Lévy P, Rebours V. Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis: Rituximab is safe and effective. *United European Gastroenterol J.* 2019 Oct;7(8):1073-1083. doi: 10.1177/2050640619862459. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31662864; PMCID: PMC6794684.

Для цитування: Смірнова АО, Барабанчик ОВ. Чи все так просто в розумінні проблеми аутоімунного панкреатиту? (Огляд літератури). *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького.* 2023;4(4):24-32. DOI: 10.31793/2709-7404.2023.5-4.24.

Адреса для листування: Барабанчик Олена Володимирівна, alenabarabanchyk@gmail.com; Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, Київ, 01601, Україна.

Відомості про авторів: Барабанчик Олена Володимирівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. ORCID: 0000-0003-2670-8448. Смірнова Анастасія Олексіївна, студентка 4-го курсу ОП «Медицина», ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ ім. Тараса Шевченка. ORCID: 0009-0007-8573-7245.

Особистий внесок: Барабанчик О.В. – написання статті, збір інформації, підготовка статті до друку.

Смірнова А.О. – написання статті, збір матеріалів.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Декларація з етики: Авторка задекларувала відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 08.12.2023 р.; прийнята на друкування 15.12.2023 р.; надрукована 29-12-2023 р.

For citation: Smirnova AO, Barabanchyk OV. Is everything so simple in understanding of problem in autoimmune pancreatitis? (Review). *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnynsky.* 2023;4(4):24-32. DOI: 10.31793/2709-7404.2023.5-4.24.

Correspondence address: Barabanchyk Olena, alenabarabanchyk@gmail.com, Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska street, 64/13, 01601, Ukraine.

Information about the authors: Barabanchyk OV, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv. ORCID: 0000-0003-2670-8448. Smirnova AO. 4th year student OP «Medicine» Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv. ORCID:0009-0007-8573-7245.

Personal contribution: Barabanchyk OV – writing an article, analytical review of the information, preparation of the article for publication. Smirnova AO – writing an article, analysis of information.

Funding: The article was prepared in the framework of self-financing.

Declaration of Ethics: The author declare that there is no conflict of interest or financial obligations.

Article: Received 8 December 2023; accepted 15 December 2023; published 29 December 2023.