

## ГИСТОТОПОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ И АУТОИМУННОМ ПАНКРЕАТИТЕ I ТИПА: СВЯЗЬ С УРОВНЕМ IgG4-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В ОРГАНЕ

ГУ Институт гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепропетровск)

\*Запорожский медицинский университет (г. Запорожье)

Данная работа является фрагментом НИР «Вивчити механізми розвитку фібротичних процесів при хронічному панкреатиті та удосконалити технології їх хірургічної корекції», №гос. реєстрації 0111U001065.

**Вступление.** Концепцию аутоиммунного панкреатита (АИП) предложил Yoshida et al. в 1995 г. [2]. Согласно описанию автора, АИП страдают обычно мужчины старше 50 лет. Болезнь проявляется слабыми абдоминальными болями или обструктивной желтухой. Обычно к этим симптомам присоединяется диабет 1 типа. У части пациентов болезнь протекает бессимптомно, сильные боли в животе встречаются редко. Рентгенологически, в поджелудочной железе выявляют диффузные или очаговые повреждения, отек, сужение главного панкреатического протока. Серологически, часто выявляют гипергаммаглобулинемию, увеличение уровня IgG и IgG4, различные аутоантитела (антинуклеарные и др.).

В соответствии с международным консенсусом по диагностическим критериям для АИП диагностика основана на выявлении одного или более кардинальных признаков: (1) радиологические изменения паренхимы железы и панкреатических протоков; (2) серологические отклонения; (3) вовлечение в патологический процесс других органов; (4) характерная гистоморфология поджелудочной железы; (5) положительный клинический эффект от применения противовоспалительных стероидных препаратов [7].

Различают два подтипа аутоиммунного панкреатита: тип I и тип II, которые имеют различные, четко очерченные, патоморфологические признаки. Тип I (лимфоплазматитарный склерозирующий панкреатит) чаще встречается в США, Великобритании, Японии и Корее. АИП этого типа отличает плотный вокругпротоковый инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток и IgG4-положительных плазматических клеток (IgG4-ППК) в органе ( $\geq 30$  клеток на большое поле зрения), а также многоярусный фиброз вокруг главного панкреатического и междольковых протоков и перипанкреатической жировой ткани. Дольки поджелудочной

железы относительно хорошо сохранены, в части долек наблюдаются очаги некроза, замещающиеся фиброзной тканью. Пучки фиброзной ткани смешаны с клетками воспаления. Типичен также облитерирующий флебит, а, в ряде случаев, можно наблюдать и облитерирующий артериит. Эозинофильные и тучные клетки выявляются часто [4,5].

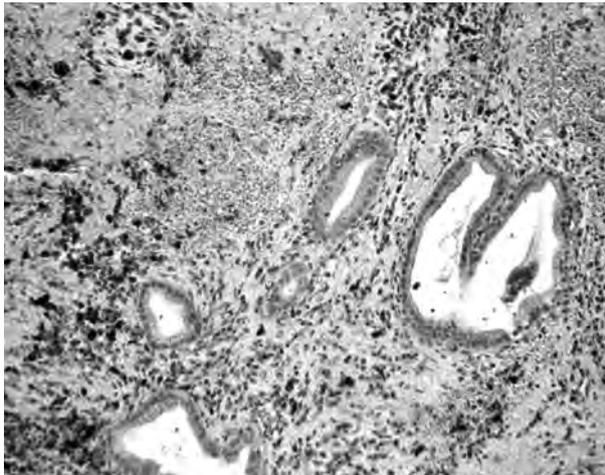
Инфильтрация эпителия главного панкреатического протока и/или междольковых протоков нейтрофильными лейкоцитами – характерная черта АИП II типа (идиопатического протоково-центрического панкреатита). Вместе с тем, недавно описан случай атипичного АИП I протекающий с лейкоцитарной инфильтрацией панкреатических протоков [1].

Существенный прогресс в гистологической диагностике заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) привнесла эндосонография с прицельной биопсией.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение гистотопографических особенностей поджелудочной железы при хроническом панкреатите и аутоиммунном панкреатите I типа в связи с количеством IgG4-позитивных клеток в органе.

**Объект и методы исследования.** Биоптаты ПЖ забирались во время плановых оперативных вмешательств по поводу осложненной формы ХП в отделении хирургии ГУ «ИГ НАМН Украины» и клинике госпитальной хирургии Запорожского медицинского университета с диагностической целью. Биоптаты забирали из головки, тела и хвоста ПЖ, ткани фиксировали в растворе 10% нейтрального формалина. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по методике Маллори в модификации Слинченко.

Стадии АИП определяли по Zamboni G., Lüttges J., Capelli P. et al (2004). Согласно этим авторам, для первой стадии АИП характерны разбросанные вокругпротоковые лимфо-плазматические инфильтраты; мягкое сужение протоков; почти без междолькового и долькового вовлечения. Вторая стадия развития характеризуется множественными вокругпротоковыми лимфо-плазматическими инфильтратами; мягким вокругдольковым фиброзом и сужением протоков; мягким междольковым и



**Рис. 1.** Аутоиммунный панкреатит I типа, IV стадия. Скопления IgG4-ППК в лимфоплазматическом инфильтрате вокруг междольковых панкреатических протоков. Непрямая иммуногистохимическая реакция, подкрашенная гематоксилином. Ув. x200.



**Рис. 2.** Аутоиммунный панкреатит I типа, IV стадия. Плотный лимфоплазматический инфильтрат вокруг магистрального панкреатического протока. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. x400.

дольковым вовлечением; очаговым многоярусным фиброзом; редким мягким венулитом. Третья стадия АИП сопровождается диффузными вокруг-протоковыми лимфо-плазматическими инфильтратами; заметным вокругдольковым фиброзом и обструкцией/разрушением протоков; выраженным междольковым и дольковым вовлечением; умеренным воспалительным многоярусным фиброзом; часто наблюдается венулит, случайные лимфатические фолликулы. При четвертой стадии АИП выявляется диффузная вокругпротоковая лимфо-плазматическая инфильтрация; выраженный вокругдольковый фиброз и обструкция/разрушение протоков; выраженное междольковое и дольковое вовлечение; выраженный воспалительный многоярусный фиброз и склероз; часто венулит и случайный артериит; разбросанные случайные лимфатические фолликулы со светлым центром.

IgG4 – положительные плазматические клетки (IgG4 – ППК) выявляли с помощью непрямого иммунопероксидазной реакции, используя кроличьи моноклональные антитела к IgG4 (Abcam, США). Звездчатые клетки выявляли с помощью специфических моноклональных антител, используя эпифлуоресцентную конфокальную микроскопию. Подсчет IgG4 –ППК проводили в области наибольшей концентрации клеток, в пяти последовательных полях зрения, при большом увеличении светового микроскопа (объектив x40, окуляр x10). Различали следующие уровни IgG4 –ППК на большое поле зрения (БПЗ): низкий (10-20 клеток), средний (20-30 клеток) и высокий ( $\geq 30$  IgG4-ППК). Уровень IgG крови выявляли с помощью иммуферментного анализа и ракетного иммуноэлектрофореза.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Обследовано 52 больных с хроническим панкреатитом, из них отобрано 13 случаев с подозрением на аутоиммунный панкреатит. АИП I типа и его

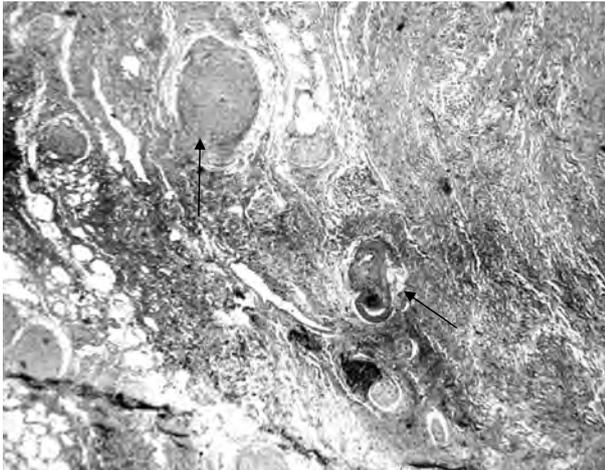
стадию определяли по характерным гистопатологическим изменениям поджелудочной железы, согласно вышеуказанным критериям аутоиммунного панкреатита. Диагноз АИП I типа, как IgG4-ассоциированного склерозирующего заболевания подтвердил высокий уровень IgG4-ППК в ткани ( $\geq 30$  IgG4-ППК на БПЗ). У каждого пациента проанализирована гистоструктура трех топографических зон поджелудочных желез: головки, тела и хвоста. В результате анализа АИП I типа выявлен в 9,62% случаев (5 больных).

У этих больных наблюдалось диффузное поражение поджелудочной железы на III (2 случая) или IV (2 случая) стадии. Все больные были мужчинами в возрасте  $47,8 \pm 7,02$  года, с давностью заболевания от одного до четырех лет. У всех наблюдались осложненные формы течения АИП: у 60% из них (3 человека) хронический фиброзно-кистозный панкреатит, а у 40% (2 человека) – хронический фиброзно-калькулезный панкреатит.

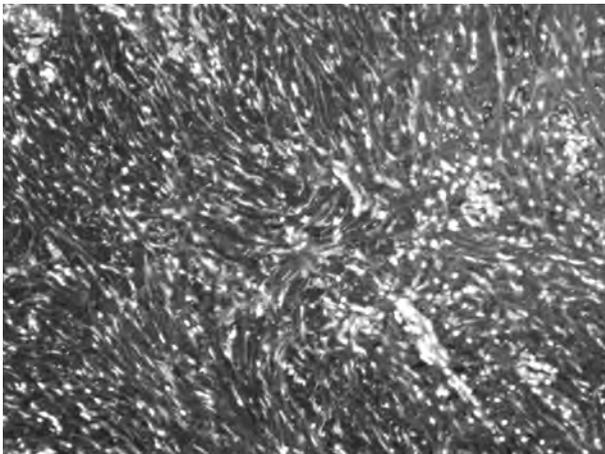
У 80% больных в сыворотке крови наблюдался нормальный уровень IgG, и только в 20% (1 больной) уровень был повышенным. В паренхиме поджелудочной железы у всех больных с АИП I типа в плотном лимфоплазматическом инфильтрате вокруг магистральных и междольковых панкреатических протоков и лимфатических фолликулов выявлялись компактные скопления IgG4-ППК ( $\geq 30$  IgG4-ППК на БПЗ, (рис. 1).

Вокругпротоковый плотный лимфоплазматический инфильтрат наблюдался в 100% случаев АИП I типа (рис. 2).

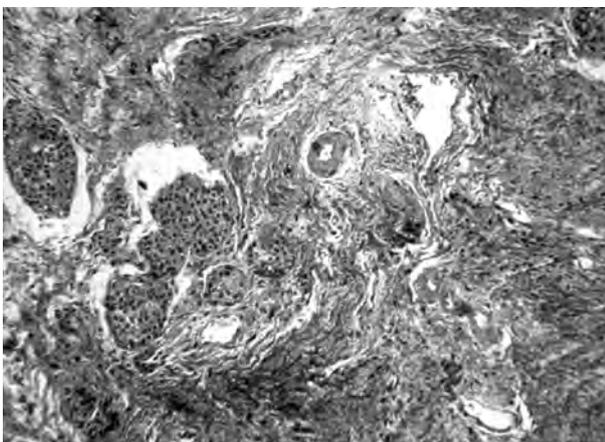
Характерным также являлось наличие в 100% случаев облитерирующего флебита (рис. 3) и многоярусного фиброза (рис. 4). Как при III, так и при IV стадии АИП I типа в фиброзной ткани выявлялись компактные группы эндокринных островков мелкого и среднего размера (рис. 5).



**Рис. 3.** Аутоиммунный панкреатит I типа, IV стадия. Облитерирующий флебит (указано стрелками). Вены окутаны фиброзной тканью. Окраска по Маллори в мод. Слинченко. Ув. x100.



**Рис. 4.** Аутоиммунный панкреатит I типа, IV стадия. Стеллатные клетки (окрашены красным цветом) составляют основу многоярусного фиброза. Эпифлуоресцентная конфокальная микроскопия. Ув. x400.



**Рис. 5.** Аутоиммунный панкреатит I типа, IV стадия фиброза. Группы островков окружены многоярусной фиброзной тканью. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. x200.

Известно, что выявление трех основных гистологических признаков в пораженном органе позволяет твердо диагностировать АИП I типа как IgG4-ассоциированного склерозирующего заболевание: 1) плотного лимфоплазматического инфильтрата; 2) многоярусного фиброза; 3) облитерирующего флебита [6,7]. Все эти признаки обнаружены в 100% диагностируемых случаев. Кроме того, важным фактом явилось обнаружение высокого уровня IgG4-ППК в ткани поджелудочной железы у всех больных.

Гистотопографическое изучение АИП I типа позволило обнаружить диффузное поражение поджелудочной железы. Как известно, чаще при АИП I типа в патологический процесс вовлекается вся железа. Однако возможны и очаговые формы АИП I типа, с изолированным поражением головки или хвоста. Диффузное поражение поджелудочной железы в наших случаях мы объясняем осложненным течением заболевания (кисты, калькулез).

При многофакторном корреляционном анализе изучаемых показателей также не было выявлено взаимосвязи между локализацией и выраженностью воспаления, вовлеченностью структур ПЖ в патологический процесс или атрофией ацинарной ткани.

У оставшихся 8 больных с подозрением на АИП выявлен хронический фиброзно-дегенеративный панкреатит с низким уровнем IgG4-ППК в ткани поджелудочной железы. Среди больных этой группы наблюдалось две женщины, 57-ми и 58-ми лет соответственно, и 6 мужчин в среднем возрасте  $47,6 \pm 3,22$  лет. У больных преобладали очаговые поражения ПЖ: вовлечение хвоста выявлено в 37,5% случаев (3 больных, в одном случае обнаружена киста); головки – в 12,5%, головки и тела – в 25%, диффузное поражение железы – только в 25% (2 случая).

Таким образом, полученные данные подтверждают, что только высокий уровень тканевых IgG4-ППК ( $\geq 30$  IgG4-ППК на БПЗ) служит объективным критерием АИП I типа. Обращает на себя внимание и факт преобладания очаговых поражений при хроническом фиброзно-дегенеративном панкреатите с низким уровнем IgG4 –ППК в железе.

#### **Выводы.**

1. Аутоиммунный панкреатит I типа наблюдался в 9,62% случаев осложненных форм хронического панкреатита.

2. Для больных с аутоиммунным панкреатитом I типа типичным оказалось диффузное поражение ПЖ III или IV стадии.

3. У больных с фиброзно-дегенеративным панкреатитом и низким уровнем IgG4 –положительных плазматических клеток в железе в 75% случаев наблюдались очаговые поражения поджелудочной железы.

**Перспектива наших исследований** состоит в продолжении исследований аутоиммунного панкреатита I типа как IgG4-ассоциированного склерозирующего заболевания. Особое внимание будет уделено разработке простой и доступной диагностики заболевания, изучению механизмов развития атрофии экзокринной и эндокринной ткани ПЖ.

---

---

## Литература

1. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions / [Ikeura T., Takaoka M., Uchida K., et al.] // International. Medicine. – 2012. – Vol. 51, №7. – P. 733-737.
2. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis / [Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1995. – P. 1561–1568.
3. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges / Deshpande V. // Semin. Diagn. Pathol. – 2012. – Vol. 29, №4. – P. 191-196
4. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens / [Zamboni G., Lüttges J., Capelli P. et al.] // Virchows Arch. – 2004. – P. 552-563.
5. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases / [Notohara K., Burgart L. J., Yadav D., et al.] // American Journal of Surg. Pathol. – 2003. – Vol. 27. – P. 1119–1127.
6. IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders / [Sato Y., Notohara K., Kojima M., et al.] // Pathology International. – 2010. – Vol. 60. – P. 247–258.
7. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology / [Shimosogawa T., Chari S. T., Frulloni L. et al.] // Pancreas. – 2011. – Vol. 40. – P. 352–358.

УДК 616. 3/083. 132+612. 398

### ГИСТОТОПОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ТА АУТОІМУННОМУ ПАНКРЕАТИТІ І ТИПУ: ЗВ'ЯЗОК З РІВНЕМ IGG4-ПОЗИТИВНИХ ПЛАЗМАТИЧНИХ КЛІТИН В ОРГАНІ

Гайдар Ю. А., Ошмянська Н. Ю., Галенко О. П., Стешенко А. А.<sup>1</sup>, Бабій О. М.

**Резюме.** Обстежено 52 хворих з хронічним панкреатитом, з них відібрано 13 випадків з підозрою на аутоімунний панкреатит. У кожного пацієнта проаналізована гистоструктура трьох топографічних зон підшлункової залози: голівки, тіла і хвоста. Аутоімунний панкреатит І типу та його стадію визначали за характерними гістопатологічними змінами підшлункової залози. За результатами комплексного аналізу АИП І типу підтверджений у 5 випадках (9,62% спостережень). Для хворих із аутоімунним панкреатитом І типу типовим виявилось дифузне ураження ПЖ III або IV стадії

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, гистотопографія, IgG4.

УДК 616. 3/083. 132+612. 398

### ГИСТОТОПОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ И АУТОИМУННОМ ПАНКРЕАТИТЕ I ТИПА: СВЯЗЬ С УРОВНЕМ IGG4-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТКИ В ОРГАНЕ

Гайдар Ю. А., Ошмянская Н. Ю., Галенко А. П., Стешенко А. А., Бабий А. М.

**Резюме.** Обследовано 52 больных с хроническим панкреатитом, из них отобрано 13 случаев с подозрением на аутоиммунный панкреатит. У каждого пациента проанализирована гистоструктура трех топографических зон поджелудочных желез: головки, тела и хвоста. Аутоиммунный панкреатит I типа и его стадию определяли по характерным гистопатологическим изменениям поджелудочной железы. В результате комплексного анализа АИП I типа подтвержден в 5 случаях (9,62% наблюдений). Для больных с аутоиммунным панкреатитом I типа типичным оказалось диффузное поражение ПЖ III или IV стадии.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, гистотопография, IgG4.

UDC 616. 3/083. 132+612. 398

### Topographical Features of the Pancreas in Chronic Pancreatitis and Autoimmune Pancreatitis, Type I: Association with the Level Of IGG4-Positive Plasma Cells

Gaidar Y. A., Oshmyanska N. Y., Galenko A. P., Steshenko A. A., Babiy A. M.

**Summary.** The aim of this study was to investigate the characteristics of pancreas with chronic pancreatitis (CP) and autoimmune pancreatitis type I, topographical features and relation to the number of IgG4-positive cells in parenchyma.

**Material and methods.** Biopsies were collected during routine surgery for complicated form of CP. Samples were taken from the head, body and tail of the pancreas and were immediately fixed in 10% formalin, paraffin-embedded sections were cut at 3-5 microns and mounted on glass slides.

Stage of autoimmune pancreatitis (AIP) was determined by Zamboni G., Lüttges J., Capelli P. et al (2004). IgG4-positive plasma cells (IgG4-PPC) were detected by indirect immunoperoxidase reaction, using rabbit monoclonal antibodies (Abcam, USA). IgG4-PPC were counted in the regions of highest concentration in five fields of view with high magnification optical microscope (lens x 40, ocular x 10). Different levels of IgG4-PPC per high power field (HPF) were observed: low (10-20 cells), medium (20-30 cells), and high ( $\geq 30$  IgG4-PPC). Blood levels of IgG were detected by enzyme-linked immunosorbent analysis and electroimmunoassay.

**Results and discussion.** The study involved 52 patients with chronic pancreatitis. 13 cases of suspected autoimmune pancreatitis were selected.

---

---

Stage of AIP type I were determined by the indicative histopathological changes of the pancreas, according to the above criteria of autoimmune pancreatitis. Association with IgG4-sclerosing diseases in cases of AIP type I was confirmed by the high level of IgG4-PPC in parenchyma ( $\geq 30$  IgG4-PPC per HPF). Three topographical zones in pancreas were analyzed in each case: head, body and tail. AIP type I was confirmed in 5 patients (9.62% of cases).

In patients with AIP type I a diffuse lesion in the III (2 cases) or IV (2 cases) stage were observed. All patients with AIP were men, mean age  $47,8 \pm 7,02$ , disease duration from one to four years. In all patients the complications of CP were present: chronic fibro-cystic pancreatitis in 60%, and fibro-calculous chronic pancreatitis in 40%. In 80% of patients the normal serum levels of IgG were discovered, and in 20% mentioned level was elevated. In the parenchyma of the pancreas in all identified patients with AIP type I, dense lymphocytic infiltrate around the main and interlobular ducts and pancreatic lymph follicles were observed, along with compact focuses of IgG4-PPC ( $\geq 30$  IgG4-PPC per HPF).

Obliterative phlebitis and layered fibrosis were a specific feature, also evidenced in all cases. In stages III and IV of AIP type I the compact groups of endocrine islets of small and medium size were located in the fibrous tissue.

In the remaining 8 patients with suspected AIP chronic fibro-degenerative pancreatitis was diagnosed with low IgG4-PPC in pancreatic parenchyma.

Among the patients in this group was two women of 57 and 58 years and 6 men (mean age  $47,6 \pm 3,22$  years). Focal lesions of pancreas was predominant in this cases: involvement of the tail observed in 37.5% (3 patients, in one case cyst was found), head – in 12.5%, head and body – in 25%, diffuse lesion – only 25% (2 cases).

Thus, achieved data suggests that only a high level of tissue IgG4-PPC ( $\geq 30$  IgG4-PPC per HPF) is a valid diagnostic aid AIP type I. Attention also is drawn to the fact of the prevalence of focal lesions in chronic fibro-degenerative pancreatitis with low IgG4-PPC.

*Conclusions.* AIP type I was observed in 9.62% of complicated chronic pancreatitis. In patients with AIP type I diffuse lesion of the pancreas stage III or IV was a typical observation. In patients with fibrotic degenerative pancreatitis and low levels of IgG4-positive plasma cells the focal lesions of the parenchyma is predominant (75% of cases) in comparison with the diffuse involvement.

*Prospects for the study.* Further study of autoimmune pancreatitis type I has to be performed as the study of IgG4-associated sclerosing disease. Particular attention should be paid to the processes of atrophy and apoptosis and involvement of endocrine tissue.

**Key words:** chronic pancreatitis, histopathology, IgG4.

*Рецензент – проф. Скрипник І. М.*

*Стаття надійшла 14.08.2013 р.*