

© М.О. Пятченков, О.А. Воробьева, А.Н. Бельских, М.В. Захаров, М.Ю. Дендрикова, 2020
УДК 616.611-002-02 : 616-097.3

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-110-121

М.О. Пятченков^{1}, О.А. Воробьева², А.Н. Бельских¹, М.В. Захаров¹,
М.Ю. Дендрикова¹*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНОГО С IgG4-АССОЦИИРОВАННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ²Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В настоящее время IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) рассматривается как хроническое мультисистемное иммуноопосредованное состояние неуточненной этиологии, естественное течение которого может имитировать онкологические, инфекционные, ревматологические и другие заболевания. При IgG4-АБ в патологический процесс синхронно или последовательно может быть вовлечен практически любой орган, однако наиболее часто поражаются поджелудочная железа, гепатобилиарный тракт, параорбитальные структуры, слюнные железы, почки, лимфатические узлы. IgG4-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит является наиболее распространенным почечным проявлением IgG4-АБ. Среди гломерулярных поражений преобладает мембранозная нефропатия. Независимо от органной локализации для больных с IgG4-АБ характерно повышение сыровоточного уровня IgG4, однако данный показатель не является специфичным и может быть изменен при других заболеваниях. Во всех случаях подозрения на IgG4-АБ диагноз должен быть подтвержден при гистологическом исследовании. К характерным гистопатологическим изменениям относятся диффузная или очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация с IgG4-положительными плазматическими клетками, сториформный фиброз и облитерирующий флебит. Больные с IgG4-АБ обычно хорошо отвечают на лечение глюкокортикоидами, однако нередко отмечаются рецидивы заболевания, что может потребовать дополнительного использования иммуносупрессантов или ритуксимаба. В связи с невысокой встречаемостью и широкой вариабельностью клинических проявлений заболевание часто остается вовремя недиагностированным. В данной статье описан случай наблюдения молодого мужчины с хроническим рецидивирующим панкреатитом, течение которого осложнилось развитием нефротического синдрома. Морфологическое исследование нефробиоптата позволило не только уточнить генез гломерулярного поражения, но и диагностировать у пациента IgG4-АБ с поражением поджелудочной железы, почек, легких, лимфатических узлов. На фоне монотерапии глюкокортикостероидами достигнута частичная ремиссия заболевания. Представленный случай наглядно демонстрирует трудности диагностики и лечения IgG4-АБ. IgG4-ассоциированная мембранозная нефропатия должна быть включена в дифференциальный диагностический перечень в каждом случае нефротического синдрома, сопровождающегося мультиорганными дисфункциями.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированная болезнь, мембранозная нефропатия, нефротический синдром, аутоиммунный панкреатит

М.О. Pyatchenkov^{1}, О.А. Vorobyeva², А.Н. Belskykh¹, М.В. Zakharov¹,
М.Ю. Dendrikova¹*

CLINICAL CASE OF MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN A PATIENT WITH IgG4-RELATED DISEASE

¹Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; ²National Center of Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-RD) currently is considered as a chronic fibroinflammatory immune-mediated multisystemic condition of unidentified etiology, which can imitate a wide range of malignant, infectious, rheumatologic, and other diseases. It can affect almost any organ system in the body synchronously or sequentially, but the most often affected are the pancreas, hepatobiliary tract, periorbital structures, salivary glands, kidneys, and lymph nodes. The most frequent renal manifestations of IgG4-RD is IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Membranous nephropathy is the most common glomerular disease accompanied by IgG4-RD. Regardless of the organ localization, patients with IgG4-RD are characterized by elevated serum IgG4, but this laboratory abnormality is not specific and can be changed in other diseases. In all suspected cases of IgG4-RD the diagnosis should be confirmed by histological examination. Characteristic pathologic features include diffuse or focal lym-

*Пятченков М.О. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, клиника нефрологии и эфферентной терапии. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

*Pyatchenkov M.O. 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

phoplasmaic infiltration with prominent IgG4+ plasma cells, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis. Patients with IgG4-RD usually have an excellent clinical response to glucocorticoids, but relapse rates after steroid withdrawal are high, which may require additional use of immunosuppressants or rituximab. Due to the low prevalence and multitude of clinical manifestations the disease often remains underdiagnosed on time. This case report describes middle-aged patients with a history of chronic recurrent pancreatitis complicated by the nephrotic syndrome. Kidney biopsy showed membranous nephropathy and diagnosis IgG4-RD with multiorgan involvement was made. Partial remission was achieved on corticosteroid therapy. The presented case clearly demonstrates the difficulties of diagnosis and treatment of IgG4-RD. IgG4-related membranous nephropathy should be included in the differential diagnosis for patients with nephrotic syndrome accompanied by multiorgan dysfunction.

Keywords: IgG4-related disease, membranous nephropathy, nephrotic syndrome, autoimmune pancreatitis

Для цитирования: Пятченков М.О., Воробьева О.А., Бельских А.Н., Захаров М.В., Дендрикова М.Ю. Клинический случай мембранозной нефропатии у больного с IgG4-ассоциированным заболеванием. Нефрология 2020;24(4):110-121. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-110-121
For citation: Pyatchenkov M.O., Vorobyeva O.A., Belskykh A.N., Zakharov M.V., Dendrikova M.Y. Clinical case of membranous nephropathy in a patient with IgG4-related disease. Nephrology 2020;24(4):110-121 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-110-121

ВВЕДЕНИЕ

Иммуноглобулин G4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) объединяет в себе широкий спектр сложных иммуноопосредованных, фибровоспалительных расстройств различных органов и систем, которые характеризуются однотипными клиническими, серологическими и гистоморфологическими изменениями. В патологический процесс может быть вовлечен практически любой орган, однако наиболее часто поражаются поджелудочная железа, желчные протоки, параорбитальные структуры, слюнные железы, почки, лимфатические узлы. Независимо от локализации уникальным патологическим признаком данного заболевания является наличие диффузной или очаговой лимфоплазмочитарной инфильтрации с IgG4-положительными плазматическими клетками, сториформным фиброзом, облитерирующим флебитом и переменным количеством эозинофилов. У большинства больных также выявляют повышение сывороточного уровня IgG4 [1, 2].

Ранее известное как «гипер-IgG-синдром», «IgG-ассоциированное системное заболевание», «IgG4-ассоциированная склерозирующая болезнь», в настоящее время общепринятый термин IgG4-АБ был предложен на Японской согласительной конференции в 2010 году. Отмеченный на протяжении последних лет существенный рост публикаций с различной терминологией и диагностическими подходами определил необходимость принятия унифицированной номенклатуры IgG4-АБ, которая была утверждена в 2011 году на Международном конгрессе в Бостоне [3, 4].

Гистологическое исследование является «золотым стандартом» диагностики IgG4-АБ. В настоящее время в клинической практике используются несколько групп диагностических критериев и все они, как правило, ориентированы на диагностику аутоиммунного панкреатита I типа и

IgG4-склерозирующего холангита. В то же время, Японские диагностические критерии системной IgG4-АБ, основанные на клинических, лабораторных и гистопатологических данных, применимы к патологии любой локализации [3]. Они включают:

1. локальные или диффузные воспалительные инфильтративные изменения в одном или нескольких органах;
2. концентрацию IgG4 в сыворотке ≥ 135 мг/дл;
3. характерную гистологическую картину: выраженная плазмочитарная инфильтрация (>10 IgG4-положительных плазмочитов в поле зрения при большом увеличении; соотношение IgG4/IgG $>40\%$), сториформный фиброз, облитерирующий флебит.

Диагноз IgG4-АБ считается достоверно доказанным при наличии всех трех критериев; сочетание 1 и 3 критериев позволяет говорить о вероятной IgG4-АБ, 1 и 2 – о возможном диагнозе IgG4-АБ.

IgG4-ассоциированное поражение почек – термин, описывающий различные варианты нефропатии у больных с IgG4-АБ. Они могут протекать как остро, так и хронически. Наиболее часто заболевание манифестирует в виде тубулоинтерстициального нефрита. Среди гломерулярных поражений преобладает мембранозная нефропатия. Склерозирующий пиелит, воспалительные псевдоопухолевые инфильтраты почек и мочеточников, обструктивная уропатия вследствие ретроперитонеального фиброза также могут быть причиной почечной дисфункции при IgG4-АБ [5, 6].

Несмотря на постоянно возрастающее количество описанных случаев IgG4-АБ, осведомленность врачей различных специальностей об особенностях течения данной патологии остается низкой. Учитывая достаточно высокую эффективность глюкокортикостероидов, ранняя диагностика IgG4-АБ является чрезвычайно важной

задачей, так как своевременное начало терапии может позволить избежать прогрессирования дисфункции пораженного органа. Представленный в данной статье клинический случай отражает типичные трудности диагностики IgG4-АБ у пациента с мультиорганным поражением.

Клинический случай

Пациент Л., мужчина 1979 года рождения. Больным себя считает с сентября 2017 года, когда впервые стал отмечать беспричинную общую слабость, снижение работоспособности. В январе 2018 года в экстренном порядке был госпитализирован в хирургический стационар с диагнозом острый холецистит, механическая желтуха. По данным УЗИ – желчный пузырь с утолщенной стенкой до 7 мм, двойным контуром, общий желчный проток 8 мм, структура поджелудочной железы диффузно неоднородная с участками разрежения, увеличением головки поджелудочной железы. Принимая во внимание повышение уровня липазы до 70 ЕД/л, общего билирубина до 76 мкмоль/л, диастазы мочи до 564 ЕД/л, был установлен диагноз билиарного панкреатита. Несмотря на то, что на фоне консервативной медикаментозной терапии отмечалась относительная положительная клинико-лабораторная динамика, отсутствовали данные за наличие холедохолитиаза, спустя несколько дней пациенту была выполнена операция лапароскопической холецистэктомии по поводу обострения хронического некалькулезного холецистита. С купированным болевым синдромом выписан под наблюдение специалистов поликлиники. В течение последующих двух недель чувствовал себя удовлетворительно. В начале февраля 2018 года при контрольном осмотре в поликлинике отмечена иктеричность кожных покровов, в связи с чем был госпитализирован в инфекционный стационар с подозрением на острый вирусный гепатит. За время лечения в инфекционном отделении данных за наличие вирусного гепатита не получено. МР-холангиопанкреатография: внутрипеченочные протоки всех сегментов равномерно расширены. Диаметр общего желчного протока в проксимальном отделе 11 мм. Интенсивность сигнала однородна, включений в просветах не отмечается. Спустя несколько дней боли в животе резко усилились. По данным компьютерной томографии – картина отечного панкреатита, псевдокист поджелудочной железы, признаки билиарной, портальной гипертензии, гепатоспленомегалии. Впервые выявлена лимфоаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства. С диагнозом «острый отечный панкреатит» был переведен в хирургический стационар. Проводилась инфузионная, дезинтоксикационная, антисекреторная, спазмолитическая терапия. Болевой синдром купирован, сохранялся субфебрилитет. На 10-е сутки пребывания в стационаре состояние больного резко ухудшилось, появились выраженные боли в левом подреберье, рвота желчью. При экстренном УЗИ на наружной поверхности селе-

зенки определялось жидкостное образование размером 11,5х6 см. В связи с невозможностью исключить разрыв кисты с прорывом в брюшную полость пациенту выполнено экстренное оперативное вмешательство. В ходе операции выявлены осумкованная гематома левого поддиафрагмального пространства с вовлечением селезенки и нагноением, картина острого панкреатита, парапанкреатита. Выполнены спленэктомия, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости. После стабилизации состояния пациент был выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения амбулаторного лечения. В начале мая 2018 года вновь был экстренно госпитализирован в хирургический стационар с диагнозом: хронический индуративный панкреатит, обострение, билиарная гипертензия, механическая желтуха. При КТ – внутрипеченочные протоки значительно расширены, просвет холедоха 1,9 см. Поджелудочная железа увеличена, паренхима однородная, перфузия снижена, парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована. В области хвоста – жидкостные, отграниченные капсулой образования. От проведения чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков отказался, выписан по собственному желанию.

На всех ранее описанных этапах лечения каких-либо лабораторно-инструментальных отклонений со стороны мочевыделительной системы не определялось.

В конце мая 2018 года в связи с сохраняющимися болями в животе, а также наличием жалоб на прогрессирующую общую слабость, одышку при умеренной физической нагрузке, наличием отеков нижних конечностей, лица пациент вновь госпитализируется в общехирургический стационар. Объективно состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести, обращало на себя внимание наличие субфебрильной температуры тела, выраженного отека конечностей, лица, а также признаков скопления жидкости в плевральной и брюшной полостях. Артериальной гипертензии не отмечалось. В ходе проведенного обследования выявлены следующие отклонения в лабораторных показателях.

Клинический анализ крови: анемия легкой степени тяжести (Hb 107 г/л), тромбоцитоз до 538×10^9 /л, повышение СОЭ до 63 мм/ч. В гемограмме особо обращала на себя внимание выраженная эозинофилия до 23 %. Изменения общего анализа мочи характеризовались протеинурией >3,0 г/л, гематурией до 30 эритроцитов в поле зрения. Суточная потеря белка составила 15 г/сут.

Биохимический анализ крови: глюкоза венозной крови натощак – 8,48 ммоль/л, общий белок – 61 г/л, альбумин – 14 г/л, общий холестерин – 12,49 ммоль/л. Показатели коагулограммы, общего билирубина, АСТ, АЛТ, амилазы, прокальцитонина, СРБ значимо не отклонялись от нормы. На фоне сохраненного темпа диуреза в диапазоне 1900–3100 мл/сут уровни креатинина, мочевины, электролитов сыворотки крови сохранялись в пределах референсных значений.

При электрофорезе белков плазмы выявлено значимое повышение фракции гамма-протеина до 46,48 %

(норма 11,50–18,60%). Уровень IgG был существенно повышен до 31,08 г/л (норма 7–16 г/л). Принимая во внимание полученные результаты, дополнительно был исследован уровень IgG4, значение которого составило 3,99 г/л (норма 0,1–1,35 г/л).

Скрининг аутоиммунных заболеваний не выявил отклонений АНФ, АНЦА-антиМРО (pANCA), АНЦА антиPR3 (cANCA). Титр антител к рецепторам фосфолипазы А2 в сыворотке крови был в норме.

Цитологическое исследование асцитической и плевральной жидкости каких-либо существенных отклонений, в том числе наличие атипичных клеток, не выявило.

По рекомендации гематолога пациенту была выполнена стерильная пункция. Данные миеелограммы: эритропоэз нормобластический, мегакарициты в небольшом количестве с достаточным тромбообразованием, эозинофильный росток расширен до 17,2% за счет зрелых форм. При цитогенетическом анализе костного мозга исследовано 10 метафаз, выявлен низкий митотический индекс, кариотип 46 XY, видимых структурных нарушений не выявлено.

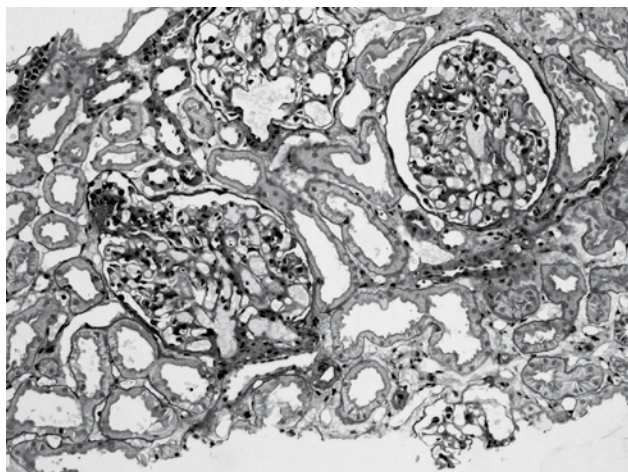
При КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием: поджелудочная железа выражено отечная, долячато-сть ее сглажена, контуры нечеткие, контрастирование железы неравномерное за счет наличия в хвосте железы гиподенсных участков максимальными размерами 17х24 мм. Парапанкреатическая клетчатка уплотнена, имbibирована жидкостью с наличием в области хвоста железы жидкостного скопления с тенденцией к отграничению размером 35х62 мм. Отмечаются лимфатические узлы панкреатической группы размером 10х15 мм, расширение внутрипеченочных желчных протоков, левого долевого до 9 мм, правого долевого до 6 мм, сегментарных до 5 мм. Холедох в экстрапанкреатическом отделе расширен до 19 мм, в интрапанкреатическом отделе отмечается его коническое сужение, стенка холедоха утолщена до 4 мм, активно накапливает контрастное вещество. Изменений со стороны почек и надпочечников не выявлено. Визуализируются лимфатические узлы чревной группы размером 9х10 мм, парагастральной группы – 12х14 мм, парааортальной группы – 10х16 мм, множественные узлы мезентериальной группы – 11х15 мм. Заключение: КТ-картина острого деструктивного панкреатита с явлениями парапанкреатита, изменений стенки холедоха, вероятнее воспалительного характера; коническое сужение интрапанкреатического отдела холедоха, вероятнее за счет сдавления отечной головкой поджелудочной железы; билиарная гипертензия.

МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства: внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки не расширены, дефектов накопления в них не определяется. Диаметр правого и левого долевого протоков – до 3,5 мм, общего печеночного – до 5,5 мм, общего желчного – до 3 мм в проксимальном отделе, 1,5 мм в дистальном. Стенки правого и левого доле-

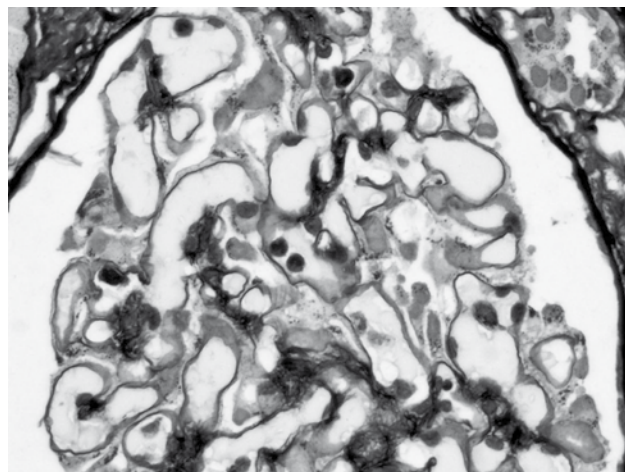
вых, общего печеночного протока и холедоха несколько утолщены (до 1,3 мм на уровне общего печеночного). МР-сигнал от них гипointенсивный на T2 ВИ фиброз и/или инфильтрация без отека. Поджелудочная железа имеет нормальное положение, фестончатые контуры. Структура паренхимы однородная. МР-сигнал от паренхимы диффузно минимально повышен на T2 ВИ и ДВИ (b=1000) – отчетно инфильтративные изменения. В области хвоста органа выявляется образование неправильной округлой формы с четкими неровными контурами, неоднородной структуры, характеризующееся изогипointенсивным МР-сигналом на T2 и T1 по периферии, гипер на T2 ВИ и гипо на T1-ВИ в центральной части. Диффузия в образовании не ограничена (отсутствие интерстициального и цитотоксического отека), более вероятно псевдоопухоль. Патологии со стороны почек не выявлено. В зоне сканирования признаки ателектаза в области задних нижних сегментов левого легкого, двусторонний гидроторакс, признаки объемного образования (псевдоопухоли) по ходу париетальной плевры в зоне ателектаза (неправильной формы с четкими неровными контурами размером 3,5х3,1х5,2 см, характеризующегося изогипointенсивным МР-сигналом на T1 и T2-ВИ). С учетом данных анамнеза изменения соответствует мультиорганному поражению с признаками холангита, панкреатита, псевдоопухоли хвоста поджелудочной железы, псевдоопухоли левой плевральной полости.

За время пребывания пациента в стационаре при относительно благоприятном течении хронического панкреатита отмечалась классическая картина развернутого нефротического синдрома с прогрессирующим отечным синдромом, вплоть до анасарки, что послужило поводом для перевода больного в нефрологическое отделение. С целью уточнения выявленных изменений пациенту произведена нефробиопсия. Гистологическое исследование выполнено в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, методами световой и иммунофлюоресцентной микроскопии.

Светооптическое исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием окрасок гематоксилином–эозином, PAS-реакции, трихромом по Массону, импрегнации солями серебра по Джонсу. В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки; 37 клубочков (СМ-29, ИФ-8), из них полностью склерозированы 5 (14%) клубочков (СМ). Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на свежемороженых срезах прямым методом с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриногену, легким цепям kappa и lambda.



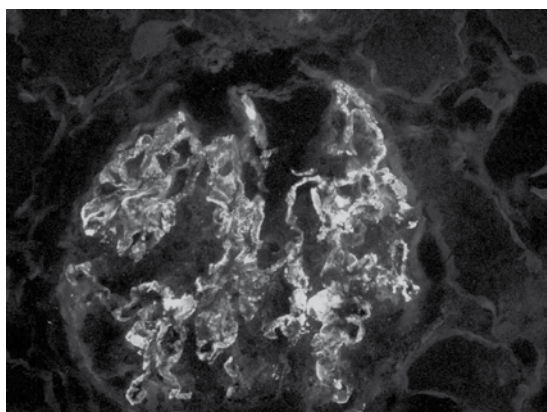
А



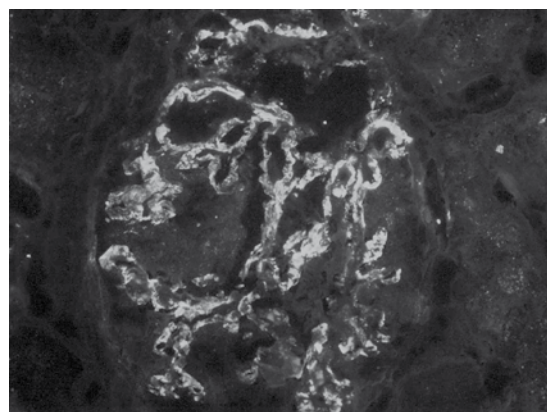
Б

Рисунок 1. А – резкое увеличение размеров клубочков; подчеркнутая капиллярная стенка; сегментарный гломерулосклероз в тубулярном полюсе одного из клубочков. Острое повреждение эпителия канальцев в виде частичной утраты щеточной каймы и уплощения цитоплазмы. PAS-реакция; Б – подчеркнутость гломерулярной базальной мембраны и едва заметная неравномерность импрегнирования солями серебра. Гипертрофия подоцитов с обильной вакуолизированной цитоплазмой. Импрегнация солями серебра по Джонсу. Ув.: А – 100; Б – 400

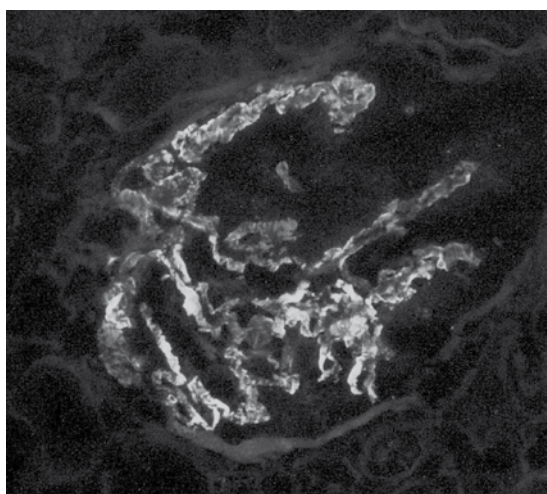
Figure 1. A – a sharp increase in the size of the glomeruli; underlined capillary wall; segmental glomerulosclerosis in the tubular pole of one of the glomeruli. Acute damage to the tubular epithelium in the form of a partial loss of brush border and flattening of the cytoplasm. PAS reaction x100. B – the underlined glomerular basement membrane and the barely noticeable unevenness of impregnation with silver salts. Hypertrophy of podocytes with abundant vacuolated cytoplasm. Jones impregnation of silver salts; x400



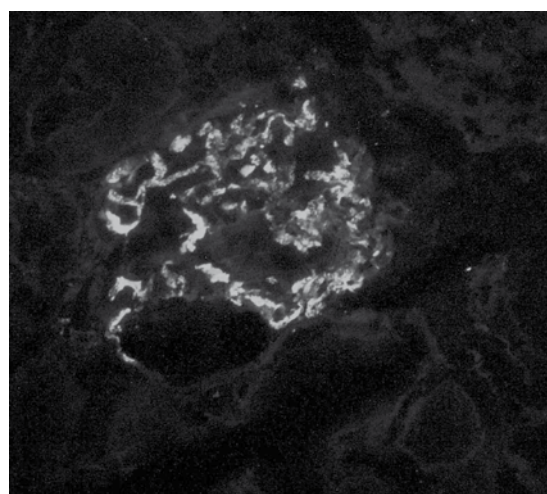
А



Б



В



Г

Рисунок 2. Иммунофлуоресцентное исследование на свежемороженых срезах. Гломерулярная субэпителиальная гранулярная экспрессия: А – иммуноглобулин G; Б – C3-компонента комплемента; В – легкой цепи kappa; Г – легкой цепи lambda

Figure 2. Immunofluorescence study on freshly frozen sections. Glomerular subepithelial granular expression: A – immunoglobulin G; B – C3-component of complement; C – Kappa light chain; D – Lambda light chain

Гистологическое заключение: диффузная мембранозная нефропатия, I стадия, с вторичным гломерулосклерозом «tip-lesion» (11%) и острым повреждением эпителия канальцев; полный гломерулосклероз (14%); без полулуний, тубулоинтерстициального воспаления, тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза.

К гистологическому заключению патологом дан комментарий, что, на основании поражения наиболее частых «органов-мишеней» (поджелудочная железа, почки), а также повышения уровней IgG (>2N), IgG4 (>2N) и эозинофилии (>3N) костного мозга, приоритетным в дифференциальном диагнозе является поражение почки в рамках IgG4-ассоциированного заболевания. Кроме того, рекомендован постоянный мониторинг уровней креатинина, IgG и IgG4, а также обследование других наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс локализаций и органов-мишеней (ретроперитонеальная, периуретральная и ретроорбитальная клетчатка, щитовидная железа, легкие, аорта, лимфатические узлы, слюнные железы, гипофиз). В представленном материале отсутствовали признаки воспалительного тубулоинтерстициального поражения, в связи с чем иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD138 и IgG4 было не показано.

При дополнительном магнитно-резонансном и ультразвуковом исследовании данных за патологические образования хиазмально-селлярной области, орбит, слюнных желез получено не было.

Несмотря на то, что отсутствовал наиболее специфический диагностический критерий в виде значимого увеличения количества IgG4-позитивных плазматических клеток хотя бы в одном из пораженных органов, на основании наличия у пациента неспецифических воспалительных инфильтративных изменений желчных протоков, поджелудочной железы, плевральной полости, лимфаденопатии, а также поражения почек по типу мембранозной нефропатии в сочетании с выраженным повышением уровня IgG4, был установлен диагноз IgG4-АБ с мультиорганным поражением.

За время нахождения в стационаре пациент получал инфузионную терапию, фуросемид в/в 40 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, верошпирон 100 мг/сут, гепарин 20000 ЕД/сут подкожно, рамиприл 5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, омепразол 40 мг/сут, креон 25 000 ЕД 3 раза в сутки. Учитывая полученные данные нефробиопсии, а также принимая во внимание наличие у пациента нефротического синдрома с прогрессирующей гипоальбуминемией и клинической картины анасарки, патогенетическая

терапия была начата с внутривенных инъекций метилпреднизолона в дозе 1000 мг/сут на протяжении трех дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 32 мг/сут в течение 4 нед с дальнейшим постепенным снижением дозы под динамическим контролем лабораторных показателей.

Проспективное наблюдение: при контрольном обследовании в апреле 2019 года удалось выяснить, что на фоне ранее назначенной терапии отмечалась отчетливая положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, нормализации температуры тела, постепенной регрессии отеков с полным отсутствием периферических отеков к октябрю 2018 года. В то же время, сохранялись диспептические явления, периодические боли в животе на фоне погрешностей в диете, не потребовавшие госпитализации.

В клиническом анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови существенных отклонений не выявлено. Суточная потеря белка составила 300 мг/сут. Несмотря на положительную клиническую динамику, отмечалось значимое повышение уровня IgG4 до 4,08 г/л. На основании повышения уровня гликозилированного гемоглобина до 7,8%, был диагностирован сахарный диабет.

Особо стоит отметить, что пациент не в полной мере следовал предписанному режиму приема глюкокортикостероидов и на момент контрольного обследования продолжал принимать метипред в дозе 20 мг/сут.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости: в S6 правого и S8, S9, S10 левого легкого прослеживаются участки консолидации легочной ткани с наличием фиброзных тяжей в окружающую легочную ткань, вероятнее, воспалительного характера. В S5 левого легкого визуализируется локальный участок уплотнения легочной ткани диаметром 4 мм. КТ-картина образования в хвосте поджелудочной железы, учитывая данные анамнеза, вероятнее всего псевдоопухоли хвоста поджелудочной железы. КТ-картина уплотнения парапанкреатической клетчатки, учитывая данные анамнеза, вероятнее парапанкреатический фиброз.

МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства: дефектов наполнения во вне- и внутрипеченочных желчных протоках не определяется, стенки их с признаками фиброза; поджелудочная железа в размерах не увеличена, в области хвоста визуализируется участок структурных изменений неправильной формы с нечеткими, неровными контурами, изогипоинтенсивный на T2-ВИ, DWI, изогипо- на T1-ВИ размером до 59x37x42 мм, которое прилежит к диафрагме. После внутривен-

ного введения парамагнитного контрастного вещества отмечается его неоднородное накопление вышеописанным участком (менее интенсивное по сравнению с интактной паренхимой железы) в сосудистые фазы сканирования с последующим удержанием контрастного препарата.

Таким образом, на фоне продолжительного приема преднизолона, несмотря на регрессию протеинурии, у пациента сохранялись инфильтративные изменения в поджелудочной железе, легких и высокие титры IgG4, что не позволяет сделать вывод о достижении полной ремиссии заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным эпидемиологическим данным, предположительная распространенность и частота новых случаев IgG4-АБ широко варьирует и в среднем оценивается как 6 и 0,28–1,08 случаев на 100,000 населения соответственно. Среди больных в разной степени от 1,6:1 до 4:1 преобладают лица мужского пола. Пик заболеваемости приходится на 5–7-ю декаду жизни [3].

IgG4-АБ, как правило, имеет тенденцию к мультиорганному поражению. В большинстве описанных к настоящему времени выборок больных сообщается о двух пораженных органах и более. По данным Y. Chen et al. (2016), среднее число вовлеченных органов на момент постановки диагноза IgG4-АБ составляет $3,0 \pm 1,6$ с диапазоном от 1 до 10 [8]. Наиболее часто поражаемыми органами являются поджелудочная железа (до 60%), лимфатические узлы различной локализации (до 56,5%), поднижнечелюстные слюнные железы (до 51%), слезные железы (до 42%) [1, 7, 8].

Классически заболевание имеет подострое, малосимптомное течение. Пациенты могут предъявлять как общие неспецифические (снижение массы тела, лихорадка, кожный зуд, астения), так и органоспецифические жалобы (боль в животе, отек поднижнечелюстных слюнных, слезных желез и др.). Нередко диагноз можно заподозрить в процессе рентгенорадиологических процедур и морфологических исследований биоптатов [9].

Считается, что повышение сывороточного уровня IgG4 является наиболее типичным лабораторным показателем IgG4-АБ. Однако недавние исследования показали, что до половины пациентов с гистологически подтвержденной и клинически активной IgG4-АБ могут иметь нормальные концентрации IgG4. Кроме того, только у 10% больных с повышением содержанием IgG4 была диагностирована IgG4-АБ, что может свидетельствовать о низкой специфичности данного пока-

зателя. Периферическая эозинофилия, поликлональная гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgE и С-реактивного белка в сыворотке крови, а также гипокомплементемия считаются относительно распространенными, но не специфичными находками у больных с IgG4-АБ [10].

Частота поражения почек у больных с IgG4-АБ достигает 25%, что делает их одними из наиболее часто поражаемых органов [7, 11]. В большинстве случаев IgG4-ассоциированная нефропатия манифестирует в виде IgG4-ассоциированного тубулоинтерстициального нефрита (IgG4-ТИН). Большинство таких пациентов имеют признаки острой или прогрессирующей почечной недостаточности. Однако может встречаться малосимптомное течение с умеренной протеинурией и/или гематурией, которое выявляется в ходе углубленного обследования других органов при уже диагностированной IgG4-АБ [5].

Характерной лабораторной находкой для больных с IgG4-ТИН в большей степени по сравнению с другими органами локализация является повышение уровня общего IgG или IgG4, которое регистрируется в 88–100% случаев. Другие подклассы IgG, такие как IgG1 и IgG3, также могут быть повышены, в то время как IgM и IgA находятся в пределах нормальных значений. Более чем половина больных с активным IgG4-ТИН имеют гипокомплементемия со снижением уровня C3 (42%) и/или C4 (46%). В качестве возможной причины гипокомплементемии предполагается её активация либо по классическому, либо по лектиновому пути. Считается, что IgG4 не обладает способностью к образованию иммунных комплексов, приводящему к гипокомплементемии, поэтому ведущая роль в этом процессе отводится IgG1 и IgG3 [11, 12]. В качестве подтверждения данной теории K. Yamada et al. (2017) выявили у больных с IgG4-АБ значимую обратную корреляцию уровня C3-комплемента с концентрацией не-IgG4 (определяемую как IgG–IgG4) [2].

Гистологическое исследование является золотым стандартом в диагностике IgG4-АБ, поэтому доступность биопсийного материала ткани почки предоставляет значимые преимущества по сравнению с другими органами поражениями. Морфологическое исследование рекомендуется проводить до начала лечения, с целью исключения злокачественных новообразований и других находок, имитирующих течение IgG4-АБ.

Типичными находками при световой микроскопии у больных с IgG4-ТИН являются выраженная диффузная или фокальная интерстициальная ин-

филтрация плазматическими клетками и лимфоцитами и интерстициальный фиброз, в том числе со сториоформным паттерном, который редко можно встретить при других формах ТИН. Иногда можно обнаружить клетки Мотта (плазматические клетки с множественными крупными вакуолями в цитоплазме, содержащими иммуноглобулины). Эозинофильная инфильтрация – еще один часто встречаемый паттерн IgG4-ТИН, однако данный признак не является специфичным и также может встречаться при интерстициальных нефритах другой этиологии (лекарственном, аллергическом). Выявляется разной степени выраженности тубулит, который сам по себе не несет никаких специфических черт и является неотъемлемой частью ТИН любой этиологии. Учитывая малый размер биопсийного материала ткани почки, облитерирующий флебит является крайне редкой морфологической находкой [6, 12].

При иммуногистохимическом исследовании в большинстве случаев выявляется повышение IgG4-позитивных плазматических клеток, определяемое как более 10 клеток в одном поле зрения при большом увеличении (400). Определение соотношения IgG4/IgG может быть полезно в случае выраженного фиброза при отсутствии активного воспаления. Следует помнить, что подобные изменения не являются патогномоничными, и увеличение количества IgG4-позитивных плазматических клеток в воспалительном инфильтрате можно наблюдать при ANCA-васкулитах, воспалительных заболеваниях кишечника, волчаночном нефрите, болезни Кастельмана [6].

Депозиты иммуноглобулинов и фракций компонента в тубулярной базальной мембране являются важным отличительным признаком IgG4-ТИН и определяются более чем в 80% случаев. В то время как IgG4 является доминирующим подклассом депонированного IgG, другие подклассы IgG и IgA также встречаются в базальной мембране. Более редкими находками являются C3 и C1q. Y. Raissian et al. (2011) установили интересную закономерность, а именно, что частота выявляемости депозитов в тубулярных базальных мембранах прямо пропорциональна давности поражения. При остром ТИН с минимально выраженным фиброзом депозиты не определялись. При хроническом ТИН с распространенным фиброзом депозит выявлены в 95% случаев. При развитии склероза с незначительным воспалением депозиты встречаются в 100% случаев [13]. Наличие и степень отложения электроно-плотных депозитов в тубулярных базальных мембранах, выявляемых при электронной микроскопии, обычно коррелируют с данны-

ми иммунофлюоресцентного исследования [14].

Компьютерная томография с контрастным усилением является наиболее информативным методом инструментальной диагностики для выявления структурных аномалий почек у больных с IgG4-ассоциированной нефропатией. Классическими находками являются двусторонние одиночные или множественные гиподенсные кортикальные узелки округлой или клиновидной формы. В случаях, когда использование рентгеноконтрастных веществ противопоказано ввиду нарушения выделительной функции, двустороннее увеличение почек с диффузными неоднородными включениями, выявленными с помощью УЗИ или нативной КТ, может помочь в установке правильного диагноза. Кроме того, в подобной ситуации альтернативной методикой может служить диффузионно-взвешенная МРТ, которая в исследовании В. Kim et al. показала 100% чувствительность в детекции структурных изменений почек на ранней стадии IgG4-ТИН [15]. Наибольшие диагностические сложности представляют случаи выявления односторонних экстраренальных, в том числе расположенных на почечной капсуле, образований, которые зачастую бывает трудной дифференцировать со злокачественным новообразованием, что может привести к необоснованной нефрэктомии [16].

IgG4-ассоциированная мембранозная нефропатия (IgG4-MN) является редким проявлением IgG4-АБ и диагностируется приблизительно у 7–10% больных с IgG4-ТИН. Другие формы гломерулопатий, такие как болезнь минимальных изменений, IgA-нефропатия, пролиферативные варианты гломерулонефритов встречаются редко, и патогенетическая связь их с IgG4-АБ пока малодоказана. Изолированные формы поражения почек в виде IgG4-MN описаны в единичных случаях. IgG4-MN чаще диагностируется у мужчин и обычно манифестирует выраженной протеинурией с клиническими проявлениями нефротического синдрома, сопровождается повышением IgG4 в сыворотке крови и отсутствием специфической патологии при инструментальных исследованиях. К этому времени, как правило, имеются другие экстраренальные проявления заболевания [17,18].

IgG4-MN можно отнести к одному из вариантов вторичной мембранозной нефропатии. В то же время, в литературе описаны случаи первичной мембранозной нефропатии у пациентов с IgG4-АБ, что предполагает возможность синхронного существования этих двух патологий [19]. IgG4-ассоциированная нефропатия в большинстве случаев манифестирует тубулоинтерстициальным нефритом, следователь-

но, дебют заболевания в виде IgG4-МН может быть неверно интерпретирован, особенно при отсутствии признаков поражения других органов.

Классические гистологические находки, включающие интерстициальный фиброз и IgG4-позитивную лимфоплазмочитарную инфильтрацию, в случае изолированного гломерулярного поражения чаще всего отсутствуют. Иммунофлюоресцентное исследование ткани почки у больных с IgG4-МН обычно демонстрирует наличие гранулярных депозитов C3 и IgG вдоль гломерулярной базальной мембраны, из которых IgG4 является доминирующим. Однако, учитывая, что идиопатическая МН также имеет IgG4-опосредованный патогенез, выявление депозитов IgG4 не может иметь решающего значения в ее дифференциальной диагностике с IgG4-МН. Кроме того, наличие субэндотелиальных и мезангиальных депозитов в дополнение к субэпителиальным может свидетельствовать о вторичной этиологии заболевания.

Антитела к рецепторам фосфолипазы A2 (anti-PLA2R), являющиеся классическим тканевым маркером одного из вариантов первичной мембранозной нефропатии, у больных с IgG4-МН в подавляющем большинстве случаев не определяются. Так, в работе M. Alexander et al. (2013) ни у одного из 8 больных с гистологически подтвержденным диагнозом IgG4-МН при иммунофлюоресцентном исследовании биоптатов не выявлено экспрессии anti-PLA2R [18]. Кроме того, A. Khosroshahi et al. (2012), исследовав 28 больных с IgG4-АБ с вовлечением различных органов, не выявили у них циркулирующих anti-PLA2R [20]. В то же время, следует помнить, что серологический метод определения титра anti-PLA2R в отличие от тканевого не показал своей высокой чувствительности и специфичности.

Несмотря на то, что у ряда пациентов с IgG4-АБ могут отмечаться спонтанные ремиссии, большинству пациентов требуется незамедлительное начало лечения с целью предотвращения прогрессирования заболевания и развития осложнений. Глюкокортикоиды являются препаратом первой линии для лечения больных с IgG4-АБ. В качестве стартовой дозы наиболее часто рекомендуют преднизолон в дозе 30–40 мг/сут или 0,6 мг/кг/день в течение 2–4 нед с последующим постепенным снижением дозы и полной отменой по истечении 3–6 мес. Данная стратегия рекомендована решением Международного консенсуса по лечению IgG4-АБ всем симптомным пациентам в активной стадии заболевания, а также для терапии субклинических форм с вовлечением жизненно

важных органов, таких как почки, поджелудочная железа, гепатобилиарный тракт с целью предотвращения необратимого повреждения органов [21]. Альтернативный подход предполагает прием поддерживающей дозы кортикостероидов в дозе 2,5–5 мг/сут длительностью до 3 лет [22]. Эффективность глюкокортикоидной терапии варьирует в разных когортах больных в зависимости от особенностей течения заболевания, но, в целом, позволяет добиться ответа более чем в 80 % случаев. Исходя из данного факта, хороший ответ на терапию стероидами может служить косвенным подтверждением диагноза IgG4-АБ. В случаях рецидива повторные курсы глюкокортикоидов могут быть использованы в режиме, на котором ранее была достигнута ремиссия заболевания [16]. Изучая механизмы высокой эффективности глюкокортикоидов у больных с IgG4-АБ, T. Iguchi et al. (2018) выявили более выраженную экспрессию глюкокортикоидных рецепторов в фибро- и миофибробластах, CD4-позитивных Т-клетках и IgG4-позитивных плазматических клетках ткани почки в сравнении с редкой и слабовыраженной экспрессией аналогичных рецепторов у больных с синдромом Шегрена [23].

Кортикостероидная терапия считается высокоэффективной у большинства больных с IgG4-ТИН, однако не всегда приводит к полному восстановлению функции почек. Так, T. Saeki et al. (2013) в длительном наблюдательном исследовании, оценивавшем эффективность глюкокортикоидов у 34 больных с IgG4-ассоциированной нефропатией, показали, что при исходной СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² в течение всего периода наблюдения среднее значение СКФ существенно не изменялось. При этом в подгруппе больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², несмотря на исходно выраженную положительную динамику, было достигнуто лишь частичное восстановление выделительной функции почек [24].

Несмотря на высокую эффективность инициальной терапии, на фоне снижения дозы или отмены глюкокортикоидов у больных с IgG4-АБ отмечается высокая частота рецидивирования заболевания, которая может достигать 26–46 %. С целью поддержания ремиссии заболевания, а также снижения кумулятивного риска длительной стероидной терапии у больных с IgG4-АБ могут быть использованы азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, циклофосфамид. Данные об эффективности этих иммуносупрессивных средств в основном получены по результатам неконтролируемых наблюдательных исследований, поэтому

оптимальная фармакологическая стратегия их применения к настоящему времени остается неясной [25].

Исследования последних лет показали высокую эффективность ритуксимаба в лечении больных с IgG4-АБ, в том числе с поражением почек. Подтверждением этому служат результаты недавнего систематического обзора L. Betancur-Vásquez et al. (2019) 27 статей с включением 264 пациентов, рефрактерных к глюкокортикоидам и другим иммуносупрессантам, в лечении которых применяли ритуксимаб. В случаях, когда ритуксимаб использовался в качестве средства второй линии терапии, его эффективность составила 90,7%. В 10% случаев, когда ритуксимаб был препаратом первой линии, все пациенты ответили на лечение со 100% эффективностью [26].

Отмечено, что реакция на глюкокортикоидную терапию отличается в случаях IgG4-ТИН и IgG4-МН. В то время как изолированное тубулоинтерстициальное поражение имеет лучший ответ на терапию, гломерулярные формы обычно хуже поддаются лечению и часто требуют комбинированной терапии. Так, в серии случаев IgG4-МН, описанных M. Alexander et al. (2013), 2 пациента получали монотерапию преднизолоном, 2 – преднизолон в сочетании с микофенолата мофетилем, 1 – комбинированную терапию преднизолоном и таблетированным циклофосфамидом, 1 – микофенолата мофетил после неэффективной терапии ритуксимабом. При этом в 3 случаях достигнуто снижение суточной протеинурии менее 1 г/сут, в остальных 3 – отмечено снижение протеинурии >50%, но не ниже 1 г/сут. Еще один пациент не получал лечения и в течение 3 лет достиг конечной стадии хронической болезни почек [18]. K. Miyata et al. (2014) сообщили о двух случаях с IgG4-ТИН, ассоциированных с IgG4-МН, в которых протеинурия сохранялась на фоне проводимой монотерапии глюкокортикоидами и полностью разрешилась только после дополнительной иммуносупрессии мизорибином [17]. В клиническом случае, описанном W. Zhang et al. (2018), у пациента с IgG4-ТИН и IgG4-МН только длительная терапия кортикостероидами в течение 24 мес привела к полной ремиссии нефротического синдрома и частичному восстановлению выделительной функции почек [27]. Таким образом, можно констатировать, что лечение IgG4-МН является трудной задачей, требует индивидуального подхода, крайне редко обходится применением одного препарата и, в целом, сопряжено с высоким риском неблагоприятного прогноза.

В описанном клиническом случае у пациента имелись только два диагностических критерия IgG4-АБ, а именно, инфильтративные изменения в поджелудочной железе, легких и повышение уровня IgG4, поэтому можно говорить только о возможном диагнозе IgG4-АБ. При гистологическом исследовании материала нефробиопсии отсутствовали признаки активного интерстициального воспаления и фиброза. Как следствие, это не позволило нам располагать наиболее специфичным диагностическим критерием, которым является IgG4-позитивная плазмочитарная инфильтрация. Системный характер заболевания с вовлечением наиболее часто поражаемых органов, отсутствие альтернативных причин выявленных изменений, эозинофилия крови и костного мозга, положительная динамика на фоне терапии глюкокортикостероидами являются дополнительными аргументами в пользу диагноза IgG4-АБ. Стоит отметить нетипичный характер поражения почек, дебютировавшее нефротическим синдромом при отсутствии более характерного для данной патологии тубулоинтерстициального нефрита. При этом отрицательный анализ на наличие антител к PLA2R в сыворотке крови позволяет с определенной степенью вероятности утверждать, что диагностированная мембранозная нефропатия является вторичной по отношению к IgG4-АБ. На фоне длительного приема преднизолона удалось добиться регрессии нефротического синдрома, значительно уменьшились клинические проявления хронического панкреатита. Наряду с этим, сохранялись инфильтративные изменения в поджелудочной железе, легких, повышение уровня IgG4. Диагностированный при контрольном обследовании сахарный диабет, вероятнее всего, связан как с вторичной инкреторной недостаточностью поджелудочной железы, так и с длительным приемом глюкокортикоидов, что ставит вопрос о необходимости коррекции дальнейшей терапии. В качестве оптимального варианта лечения у данного пациента целесообразно рассмотреть использование ритуксимаба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в изучении IgG4-АБ, по-прежнему остаются ряд нерешенных проблем. Этиология заболевания и точные механизмы патогенеза до конца не изучены, в разных популяциях широко варьирует спектр демографических особенностей и клинико-лабораторных проявлений, не определены единые подходы к терапии заболевания, отсутствуют критерии ответа

на проводимое лечение, нет четкого определения понятий ремиссия и рецидив IgG4-АБ, особенно при мультиорганном поражении.

Учитывая низкую встречаемость IgG4-АБ, а также вариабельность ее клинических проявлений, дифференциальный диагноз должен включать инфекционные, системные заболевания, злокачественные новообразования. Только интеграция клинических проявлений, результатов лабораторных и гистологических исследований должна лежать в основе диагноза IgG4-АБ. Исходя из того, что патоморфологические находки являются основой верификации диагноза IgG4-АБ, клиницисты и патологи в равной степени должны быть всесторонне осведомлены о клинико-патологических особенностях данного заболевания, его диагностических критериях и дифференциальном диагнозе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Wolfson A, Hamilos D. Recent advances in understanding and managing IgG4-related disease. *F1000Res* 2017;23(6). pii: F1000 Faculty Rev-185. doi: 10.12688/f1000research.9399.1
2. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Research & Therapy* 2017;19(1). doi: 10.1186/s13075-017-1467-x
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Modern Rheumatology* 2012;22(1):21–30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z
4. Stone J, Khosroshahi A, Deshpande V et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64(10):3061–3067. doi: 10.1002/art.34593
5. Cornell L. IgG4-related kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:279–288. doi: 10.1097/mnh.0b013e32835265ac
6. Zheng K, Teng F, Li X. Immunoglobulin G4-related kidney disease: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chronic Diseases and Translational Medicine* 2017;3(3):138–147. doi: 10.1016/j.cdtm.2017.05.003
7. Chen Y, Zhao J, Feng R et al. Types of Organ Involvement in Patients with Immunoglobulin G4-related Disease. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(13):1525–1532. doi: 10.4103/0366-6999.184459
8. Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I et al. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev* 2017;16(2):168–172. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.008
9. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N et al. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(15):e680. doi: 10.1097/md.0000000000000680
10. Bledsoe J, Della-Torre E, Rovati L et al. IgG4-related disease: review of the histopathologic features, differential diagnosis, and therapeutic approach. *APMIS* 2018;126(6):459–476. doi: 10.1111/apm.12845
11. Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Modern Rheumatology* 2019;29(2):231–239. doi: 10.1080/14397595.2018.1554321
12. Zhang P, Cornell L. IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2017;24(2):94–100. doi: 10.1053/j.ackd.2016.12.001
13. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(7):1343–1352. doi: 10.1681/ASN.2011010062
14. Nishi S, Imai N, Yoshida K et al. Clinicopathological findings of immunoglobulin G4-related kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology* 2011;15(6):810–819. doi: 10.1007/s10157-011-0526-x
15. Kim B, Kim J, Byun J et al. IgG4-related kidney disease: MRI findings with emphasis on the usefulness of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology* 2014;83(7):1057–1062. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.03.033
16. Masaki Y, Shimizu H, Sato Nakamura T et al. IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. *J Clin Exp Hematop* 2014;54(2):95–101. doi:10.3960/jslrt.54.95
17. Miyata K, Kihira H, Haneda M et al. IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis Associated with Membranous Nephropathy in Two Patients: Remission after Administering a Combination of Steroid and Mizoribine. *Case Reports in Nephrology* 2014;1–6. doi:10.1155/2014/678538
18. Alexander M, Larsen C, Gibson I et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney International* 2013;83(3):455–462. doi: 10.1038/ki.2012.382
19. Ribó M, Hormigos F, Diaz F et al. IgG4-related disease and idiopathic membranous nephropathy: “The clothes do not make the man.” *Clinical Nephrology* 2016;86(12):345–348. doi: 10.5414/cn108888
20. Khosroshahi A, Ayalon R, Beck L et al. IgG4-Related Disease Is Not Associated with Antibody to the Phospholipase A2 Receptor. *International Journal of Rheumatology* 2012;1–6. doi: 10.1155/2012/139409
21. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7):1688–1699. doi: 10.1002/art.39132
22. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 2014; 49(4):567–588. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2
23. Iguchi T, Takaori K, Mii A et al. Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2018;31:890–899. doi: 10.1038/s41379-018-0036-4
24. Saeki T, Kawano M, Mizushima I et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 2013;84(4):826–833. doi: 10.1038/ki.2013.191
25. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Research & Therapy* 2017;19(1). doi: 10.1186/s13075-017-1467-x
26. Betancur-Vásquez L, Gonzalez-Hurtado D, Arango-Isaza D et al. IgG4-Related Disease: Is Rituximab the Best Therapeutic Strategy for Cases Refractory to Conventional Therapy? Results of a Systematic Review. *Rheumatol Clin* 2019;19. pii: S1699-258-X(18)30265-1. doi: 10.1016/j.reuma.2018.11.011
27. Zhang W, Glaze J, Wynne D. Combined membranous nephropathy and tubulointerstitial nephritis as a rare renal manifestation of IgG4-related disease: a case-based literature review. *CEN Case Reports* 2018;7(1):137–142. doi: 10.1007/s13730-018-0311-8

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Пятченков Михаил Олегович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, помощник начальника клиники нефрологии и эфферентной терапии по лечебной работе. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Воробьева Ольга Алексеевна, канд. мед. наук
192283, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8,
корп. 2. ООО «Национальный центр клинической морфо-
логической диагностики». Тел.: +7 (812) 244-02-50; E-mail:
olvorob70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6946-6816

Бельских Андрей Николаевич, член-корреспондент РАН,
профессор
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева,
д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО
РФ, заведующий кафедрой нефрологии и эфферентной те-
рапии. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru.
ORCID: 0000-0002-0421-3797

Захаров Михаил Владимирович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева,
д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО
РФ, заместитель начальника клиники нефрологии и эффе-
рентной терапии. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@
mil.ru. ORCID: 0000-0001-6549-3991

Дендрикова Марина Юрьевна
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева,
д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО
РФ, заведующая терапевтическим отделением клиники не-
фрологии и эфферентной терапии. Тел.: +7 (812) 5424314;
E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-7068-7093

About the authors:

Mikhail O. Pyatchenkov, PhD
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical
Academy, Department of nephrology and blood purification.

Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:
0000-0002-5893-3191

Olga A. Vorobyeva, PhD
National Center of Clinical Morphological Diagnostics, 8 Oleko
Dundich Str, Build 2, Saint Petersburg 192283, Russian Federa-
tion. Phone: +7 (812) 244-02-50; E-mail: olvorob70@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-6946-6816

Andrei N. Belskykh, professor, Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences
Affiliations: 194044, Russia, St-Petersburg, Military Medical
Academy, Department of nephrology and blood purification.
Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:
0000-0002-0421-3797

Mikhail V. Zakharov, PhD
Affiliations: 194044, Russia, St-Petersburg, Military Medical
Academy, Department of nephrology and blood purification.
Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:
0000-0001-6549-3991

Marina Y. Dendrikova
Affiliations: 194044, Russia, St-Petersburg, Military Medical
Academy, Department of nephrology and blood purification.
Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:
0000-0002-7068-7093

Поступила в редакцию: 28.11.2019

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 28.11.2019

Accepted for publication: 20.05.2020