

© Э.К. Петросян, В.А. Гаврилова, Б.Л. Кушнир, П.Э. Повилайтите, 2021
УДК 616.16-002.151-097.3 +612.017-092

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-73-78

Э.К. Петросян^{1,2}, В.А. Гаврилова^{1,2}, Б.Л. Кушнир², П.Э. Повилайтите³*

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ВАСКУЛИТ И IGG4-АССОЦИИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ – ОДНО ИЛИ ДВА ЗАБОЛЕВАНИЯ?

¹Кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ²Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ³Патологоанатомическое бюро Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) представляет собой фибровоспалительное состояние, характеризующееся повышением сывороточного IgG4 и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками ткани пораженных органов. С точки зрения клинико-морфологических особенностей, существует значительный перекрест между IgG4-АБ и антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) – ассоциированными васкулитами (ААВ). Положительный анализ на АНЦА считается весьма специфичным для ААВ и исключает другие формы системных заболеваний. Однако в ряде недавних исследований было продемонстрировано сочетание IgG4-АБ с позитивными АНЦА в сыворотке крови пациентов, что предполагает пересмотр роли АНЦА как диагностического критерия ААВ. В настоящей работе мы описываем клинический случай сочетания клинико-морфологических маркеров IgG4-АБ у пациентки, в сыворотке которой определялись позитивные АНЦА. У 8-летней пациентки отмечалось сочетание поражения легких и почек. Поражение почек проявлялось в виде пиелонефрита и нефротического синдрома. Гистологически в почках было выявлено сочетание тубулоинтерстициального нефрита и мембранозной нефропатии с выраженной инфильтрацией IgG4 в клубочке. Поиск серологических маркеров системных заболеваний выявил положительный тест на наличие АНЦА к миелопероксидазе, что предполагало течение у больной ААВ. Однако наличие мембранозной нефропатии, нехарактерной для морфологических изменений при ААВ, и выраженное отложение IgG4 в ткани почек предполагает другой патогенетический механизм развития заболевания у данной пациентки.

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ), IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ)

E.K. Petrosyan^{1,2}, V.A. Gavrilova^{1,2}, B.L. Kushnir², P.E. Povilaitite³

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS AND IGG4-ASSOCIATED DISEASE – THE SAME OR DIFFERENT DISEASES?

¹V.A. Tabolin's Department of Hospital Pediatrics of N.I. Pirogov's Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ²Russian Children's Clinical Hospital of N.I. Pirogov's Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³Pathological Bureau of Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-AD), is a fibro-inflammatory condition characterized by an increase of serum IgG4 and infiltration of the tissue of affected organs by IgG4-positive plasma cells. There is a significant cross between IgG4-AB and antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) – associated vasculitis (AAV) because of clinical and morphological features of both pathologies. A positive ANCA test is considered highly specific for AAV and excludes other forms of systemic diseases. However, a number of recent publications have demonstrated a combination of IgG4-AD with positive serum ANCA in patients, which suggests a revision of the role of ANCA as a diagnostic criterion for AAV. In this work, we describe a clinical case of a combination of clinical and morphological markers of IgG4-AD and positive serum ANCA in an 8-year-old girl. She had a combination of lung and kidney injury. Kidney disease was manifested as pyelonephritis and incomplete nephrotic syndrome. Histologically, it was identified a combination of tubulointerstitial nephritis and membranous nephropathy, with severe IgG4 infiltration in the glomerulus. The search for serological markers of systemic diseases revealed a positive test for myeloperoxidase ANCA, which suggested the existence of AAV in the patient. However, the presence of membranous nephropathy, which

Контактная информация:

*Петросян Э.К., 119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 6. Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 2270584, E-mail Ed3565@yandex.ru, ORCID:0000-0002-5160-4512

Corresponding author:

Petrosyan E.K. 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect 117/6 building. The N.I. Pirogov's, Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Tel : (903) 2270584, E-mail Ed3565@yandex.ru, ORCID:0000-0002-5160-4512

is an uncharacteristic morphological pattern of AAV, and massive deposition of IgG4 in the kidney tissue suggests a different pathogenetic mechanism in this patient.

Keywords: antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA), ANCA-associated vasculitis (AAV), IgG4-associated disease (IgG4-AD)

Для цитирования: Петросян Э.К., Гаврилова В.А., Кушнир Б.Л., Повилайте П.Э. АНЦА-ассоциированный васкулит и IgG4-ассоциированная болезнь – одно или два заболевания? *Нефрология* 2021;25(2):73-78. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-73-78

For citation: Petrosyan E.K., Gavrilova V.A., Kushnir B.L., Povilaitite P.E. ANCA-associated vasculitis and IgG4-associated disease – the same or different diseases? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(2):73-78. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-73-78

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время состояние, протекающее с наличием высокого уровня сывороточного IgG4 в комбинации с выраженной эозинофилией, высоким сывороточным IgE, отеком слюнных желез, астмой, интерстициальной пневмонией, аутоиммунным панкреатитом и тубулоинтерстициальным нефритом, было выделено как новая системная патология – IgG4-ассоциированное заболевание. Этот клиничко-патологический комплекс был впервые предложен К. Yoshida и др., описавшими аутоиммунный панкреатит (АИП) в 1995 г. [1]. В последующих публикациях постепенно расширялись клинические, рентгенологические, серологические и гистопатологические характеристики данной патологии, указывающие на то, что аутоиммунный панкреатит является только одним из IgG4-ассоциированных расстройств. Это системное заболевание характеризуется высоким уровнем сывороточного IgG4, а также выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками и Т-лимфоцитами различных органов [2–4], клиническими проявлениями которой могут быть панкреатит, холецистит, сиалоаденит, поражение глаз – болезнь Микулича, забрюшинный фиброз, поражение почек, интерстициальная пневмония и т.д. Поражение почек проявляется либо в виде интерстициального нефрита, либо мембранозной нефропатии (МН), а также сочетанием обеих патологий [5, 6].

Гистологические особенности заболевания включают в себя язвенный фиброз, облитерирующий флебит, тканевую эозинофилию и лимфо-плазмоцитарный инфильтрат, в котором соотношение IgG4- и IgG-позитивных плазматических клеток обычно превышает 0,40 [7].

Системность поражения, характерная для IgG4-АБ, во многом перекликается с таковой при АНЦА-ассоциированных васкулитах (ААВ). При различных формах АНЦА-АВ могут поражаться глазные орбиты, пазухи, легкие, почки, мозговые оболочки и даже гипофиз, патология которых, как известно, также наблюдается при IgG4-АБ. Кроме

того, при ААВ может наблюдаться как периферическая, так и тканевая эозинофилия [8]. Таким образом, ААВ конкурирует с IgG4-АБ в способности вызывать IgG4-позитивную инфильтрацию плазматических клеток в пораженных органах [9].

Повышение концентрации IgG4 в сыворотке является диагностическим биомаркером IgG4-АБ, но более длительный опыт ведения этих пациентов выявил недостатки этого маркера в качестве диагностического критерия [10]. При многих не IgG4-АБ состояниях отмечается повышение концентрации IgG4 в сыворотке. И наоборот, значительная часть пациентов с клиническими проявлениями и биопсией органов, соответствующими IgG4-АБ, имеют нормальные сывороточные концентрации IgG4. Напротив, обнаружение положительного анализа АНЦА для антигена протеиназы 3 (PR3) или миелопероксидазы (МРО) обычно рассматривается как высокоспецифичный маркер в пользу диагноза ААВ. Тем не менее, недавние сообщения о клинических случаях продемонстрировали наличие АНЦА при IgG4-АБ, что предполагает пересмотр роли АНЦА в диагностическом исследовании [11–19].

В настоящей работе мы описываем случай пациента с подтвержденной биопсией IgG4-АБ, у которого мы выявили наличие анти-МРО АНЦА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С ноября 2015 г. в отделении нефрологии РДКБ наблюдается девочка 2007 г.р.

Впервые пациентка поступила в отделение в возрасте 8 лет с симптомами нефротического синдрома с гематурией.

Из анамнеза болезни известно, что в возрасте 5–6 лет у девочки отмечался длительный кашель, который купировался приемом тавегила и супрастина. В 7 лет был диагностирован линейный лихен. Тогда же в анализах крови отмечалось повышение уровня СРБ до 20 мг/л, исследование мочи не проводилось.

В сентябре 2015 г. появились жалобы на поллакиурию, болезненные мочеиспускания, был

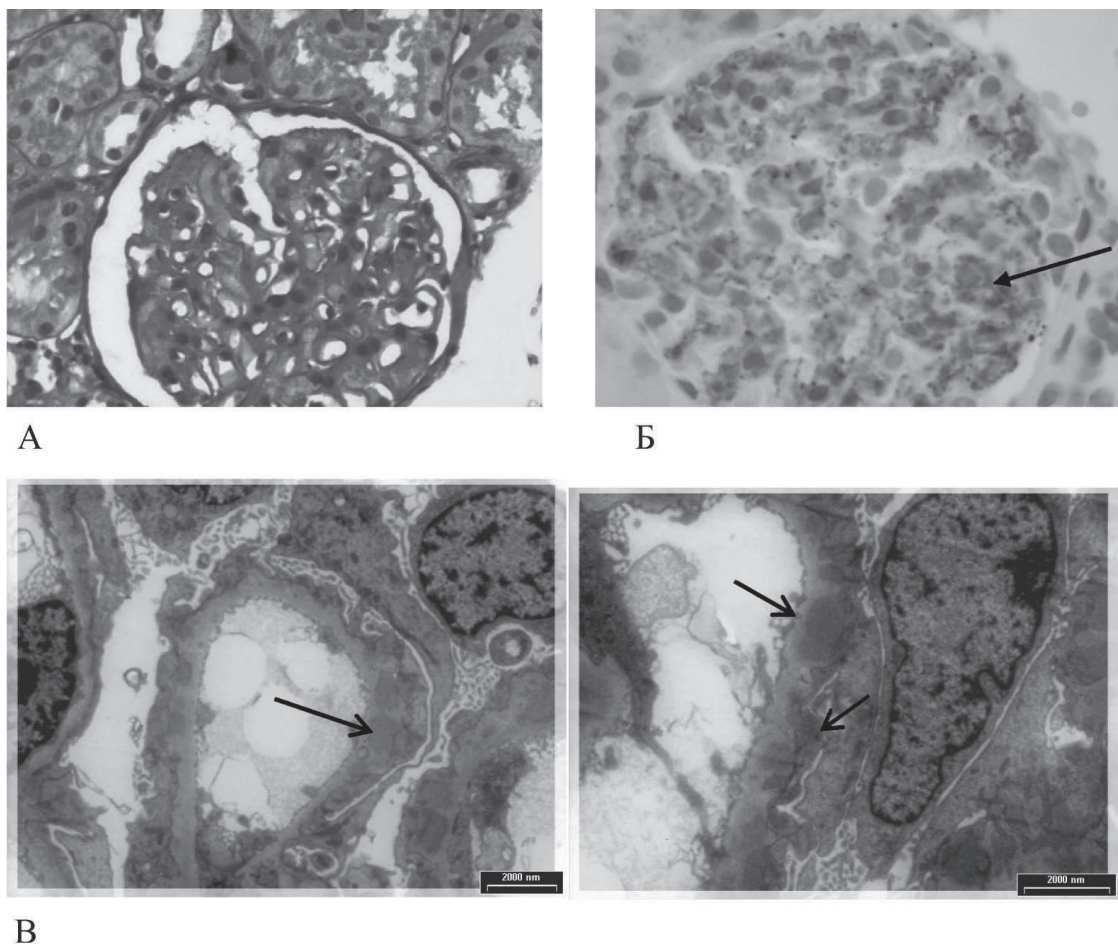


Рисунок. Данные световой, электронной микроскопии и иммуногистохимического исследования.

А – световая микроскопия, окраска гематоксилином. Стенки капиллярных петель выражено утолщены, в толще стенок некоторых капиллярных петель имеются просветления. Отмечается расширение мезангиального матрикса. В двух клубочках определяется мезангиальная пролиферация от 5 до 11 клеток на зону мезангия. В одном из клубочков имеется сегментарная эндокапиллярная пролиферация. Высота нефроцитов в части канальцев снижена, просвет расширен, нефроциты с зернистой цитоплазмой, десквамацией апикальных частей в просвет канальцев. Имеется единственный гипертрофированный каналец. Единичные канальцы содержат в просвете белковые массы. Крупные очаги склероза интерстиция и атрофии канальцев занимают 15–20 % площади. В области склероза отмечается умеренная мононуклеарная инфильтрация без тенденции к инвазии в канальцы. Артериолы и артерия без особенностей; Б – отложение IgG4-позитивных депозитов; В – электронная микроскопия (стрелки указывают на внутримембранные депозиты). Ув.: А – 400; В – 18 000.

Figure 1. Data from light (magnification 1: 400), electron (magnification 18,000) microscopy and immunohistochemical studies.

Notes: А – light microscopy, staining with hematoxylin: The walls of the capillary loops are markedly thickened, in the thickness of the walls of some capillary loops there are enlightenments. Expansion of the mesangial matrix is noted. In two glomeruli, mesangial proliferation is determined from 5 to 11 cells per mesangial zone. In one of the glomeruli there is segmental endocapillary proliferation. The height of nephrocytes in a part of the tubules is reduced, the lumen is enlarged, nephrocytes with granular cytoplasm, with desquamation of the apical parts into the lumen of the tubules. There is a single hypertrophied tubule. Single tubules contain protein masses in the lumen. Large foci of interstitial sclerosis and tubular atrophy occupy 15–20 % of the area. In the area of sclerosis, there is moderate mononuclear infiltration without a tendency to invasion into the tubules. Arterioles and artery were normal. Б – deposition of IgG4-positive deposits. В – electron microscopy (arrows indicate intramembrane deposits).

диагностирован вульвовагинит, в связи с чем проводилась местная противовоспалительная терапия с положительным эффектом. Позже у девочки наблюдался эпизод фебрильной лихорадки с ознобом, боль в горле и поясничной области слева, в связи с чем она была госпитализирована в стационар.

При первичном обследовании в анализах мочи выявили протеинурию до 1 г/л, лейкоцитурию до 35–40 в п/зр., микрогематурию до 12–15 в п/зр.

Для дальнейшего обследования и лечения девочка была направлена в отделение нефрологии, где в результате лабораторных и инструментальных исследований были выявлены: лейкоцитоз до 25,3 тыс/мкл., увеличение СОЭ до 50 мм/ч, гипопротейнемия до 53,9 г/л, гипоальбуминемия до 23 г/л, нарастающая гиперхолестеринемия до 9,01 ммоль/л, гипертриглицеридемия до 4,07 ммоль/л, повышение СРБ до 236,41 мг/л, повышение АСЛО до 275 МЕ/л. В общем анализе

мочи отмечалась протеинурия до 5,83 г/л, лейкоцитурия до 665 в п/зр., бактериурия, микрогематурия до 43 в п/зр. Суточная потеря белка составляла 2,42 г/сут. Посев мочи выявил бактериурию – *E.coli* 10⁸ КОЕ/мл. При ультразвуковом исследовании почек отмечалось увеличение их размеров: правая почка 100х40 мм, левая почка 104х43 мм, пиелозктазия слева до 8,5 мм.

Клинические проявления и лабораторные изменения соответствовали картине острого пиелонефрита в сочетании с нефротическим синдромом. На фоне проводимой антибактериальной терапии наблюдалась положительная динамика в течении пиелонефрита: симптомы купировались, самочувствие улучшилось. Но в анализах мочи сохранялась протеинурия на уровне 1,2–2,44 г/л в разовых порциях и 1,85–1,87 г/сут, микрогематурия до 75 в п/зр., в биохимическом анализе крови сохранялась гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, что соответствовало течению неполного нефротического синдрома.

Для дальнейшего обследования и верификации диагноза пациентка была направлена в отделение нефрологии РДКБ. При поступлении в отделение состояние оценивалось как среднетяжелое, клинических проявлений нефротического синдрома не отмечалось (отсутствовал отечный синдром). В легких дыхание по всем полям проводилось везикулярное дыхание, хрипов не было. Сердечно-сосудистая деятельность соответствовала возрасту. АД 113/68 мм рт. ст. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до 15,55 тыс., увеличение СОЭ до 133 мм/ч, в биохимическом анализе крови – гипопроотеинемия до 43 г/л, гипоальбуминемия до 20 г/л, гиперхолестеринемия до 10,2 ммоль/л, гипертриглицеридемия до 3,99 ммоль/л, гиперальфа-2-глобулинемия до 27,1 %, гипогаммаглобулинемия до 8,1 %, уровень сывороточного IgG составлял 692 мг/дл, субклассы IgG не определялись. Антитела к двухцепочечной ДНК в пределах нормы. В общем анализе мочи – протеинурия 0,52–2,1 г/л, микрогематурия до 70 в п/зр., отмечался однократный эпизод макрогематурии. Суточная протеинурия – 0,916–1,4117 г. Транзиторная пиелозктазия на УЗИ почек сохранялась.

Девочке была инициирована стероидная терапия в дозе 2 мг/кг/сут. С диагностической целью была выполнена нефробиопсия с гистологическим исследованием нефробиотата. По данным исследования диагностирована мембранозная нефропатия, стадия III, в сочетании с тубулоинтерстициальным нефритом (рисунок).

В период пребывания в отделении у девочки появился сухой, приступообразный кашель, при физикальном осмотре – жесткое дыхание, единичные сухие хрипы, в связи с чем было проведено исследование ФВД с пробами, при котором выявлено умеренное обструктивное нарушение вентилиционной функции легких периферической локализации, проба с вентолином положительная. По данным рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

Дополнительно к рентгенографии грудной клетки нами была проведена компьютерная томография органов грудной клетки и органов средостения, выявившая в базальных отделах правого легкого в плевродиафрагмальном синусе на уровне S₉ нижней доли субплеврально фокус неспецифической интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла». В S₁₀ справа утолщены костальная плевра и субплевральный интерстиций. Участки локального уплотнения отмечены в междолевой плевре на уровне S₂/S₆ слева и S₃/S₆ справа. В S₂ и S₆ справа небольшие участки локального уплотнения интерстиция субплеврально.

Наличие пульморенального синдрома обусловило определение антинейтрофильных антител в крови, выявившее повышение титра антител к миелопероксидазе (МРО), что наиболее часто встречается при микроскопическом полиангиите и эозинофильном гранулематозном полиангиите.

На основании новых полученных данных: бронхообструктивный синдром, легочные инфильтраты, мембранозная нефропатия в сочетании с интерстициальным нефритом (клинически протекавшим, как пиелонефрит) и IgG4-позитивная инфильтрация плазматическими клетками, – нами была заподозрена IgG4-АБ в сочетании с позитивными анти-МПО-антителами.

Дискуссия

Анализ литературы демонстрирует множество клинических случаев, протекающих как IgG4-АБ, с характерной для нее гистологической картиной, и при этом с появлением АНЦА со специфичностью либо к МРО, либо к PR3, с сопутствующим присутствием явного ААВ или без него. Это открытие предполагает осторожность при интерпретации позитивности АНЦА, которые традиционно считаются высокоспецифичными для ААВ, если это подтверждается как иммунофлюоресценцией, так и иммуноферментным анализом [11–15, 20].

Случай, который мы здесь описываем, является символическим, в том смысле, что в диагно-

стике любого системного заболевания мы используем сочетание клинических, инструментальных, иммунологических и гистологических критериев. В нашем случае у пациентки клинически наблюдались бронхообструктивный синдром, пиелонефрит и нефротический синдром. В ходе обследования нами были выявлены инфильтративные изменения в легких, мембранозная нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит и выраженное отложение IgG4-плазматических клеток в ткани почек. Совокупность выявленных изменений позволила нам предположить IgG4-АБ, однако наличие анти-МРО предполагало течение ААВ, предположительно синдрома Чарга–Строса (учитывая бронхообструктивный синдром). АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит и мембранозная нефропатия обычно считаются независимыми патологиями, и сочетание их обеих обусловлено случайностью [21]. Мацумото и соавт. [22] впервые сообщили о гранулированном отложении МРО вдоль стенок клубочковых капилляров у пациента с АНЦА-МРО-ассоциированным гломерулонефритом в сочетании с мембранозной нефропатией. Ханамура и соавт. [23] также сообщили, что МРО была обнаружена в электронно-плотных депозитах у пациентов с МРО-АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом и МН, и предположили, что высококатионная МРО высвобождается из активированных нейтрофилов и может быть захвачена клубочковой базальной мембраной, тем самым образуя иммунные комплексы и МН. Этот же патогенетический механизм может быть наблюдался и у нашей пациентки. Либо положительные АНЦА могут предшествовать явным проявлениям ААВ [24]. Эти предположения основываются на патогенетической значимости антител АНЦА. Действительно, ранее было показано, что у пациентов с ААВ как МРО-, так и PR3-АНЦА вызывают респираторный взрыв, поток кальция и дегрануляцию нейтрофилов, таким образом, внося непосредственный вклад в патофизиологию ААВ [25–27]. Известно, что IgG4-АНЦА вызывают массивное образование активных форм кислорода *in vitro* в сравнении с IgG3-АНЦА и IgG1-АНЦА [28]. АНЦА при ААВ чаще всего представляют собой субкласс IgG1 и IgG4 [24, 29], что мы предполагаем у нашей пациентки на основании иммуногистохимического исследования почек. Поэтому возможно предположить, что гиперпродукция IgG1 и IgG4, характерная для IgG4-АБ, может способствовать развитию ААВ у некоторых пациентов с соответствующим генетическим фоном [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае мы можем наблюдать наличие нескольких диагностических критериев (признаки гиперреактивности легких, легочные инфильтраты), антител к миелопероксидазе, морфологической картины мембранозной нефропатии, инфильтрации ткани почек IgG4.

В связи с тем, что плазмоциты, несущие IgG4, могут быть вовлечены в патогенетический механизм ААВ, нельзя исключить что некоторые формы ААВ могут быть одной из клинических форм IgG4-ассоциированной болезни.

У пациентов с подтвержденной биопсией IgG4-АБ и наличием АНЦА необходимо проводить исключение сопутствующего васкулита. Положительные АНЦА не исключают диагноз IgG4-АБ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-1568. doi: 10.1007
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-738. doi: 10.1056
3. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3948-3955. doi: 10.3748
4. Masaki Y, Dong L, Kurose N et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1310-1315. doi: 10.1136
5. Rudmik L, Trpkov K, Nash C et al. Autoimmune pancreatitis associated with renal lesions mimicking metastatic tumors. *CMAJ* 2006;175:367-369. doi: 10.1503
6. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007;242:791-801. doi: 10.1148
7. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25:1181-1192. doi: 10.1038
8. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117:39-50. doi: 10.1016
9. Chang SY, Keogh KA, Lewis JE, Ryu JH, Cornell LD, Garrity JA, Yi ES. IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinicopathologic and immunohistochemical study on 43 granulomatosis with polyangiitis and 20 control cases. *Hum Pathol* 2013; 44:2432-2437. doi: 10.1016
10. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:190-195. doi: 10.1136
11. Alexandraki KI, Kaltsatou M, Chatzellis E, et al. Hypophysitis in IgG4-related disease associated with p-ANCA vasculitis. *Am J Med* 2016; 129:25-27. doi: 10.1016
12. Tosovsky M, Bradna P, Laco J et al. Case 1-2012: ANCA associated glomerulonephritis in combination with IgG4-positive mediastinal mass in a patient with ankylosing spondylitis treated with TNF alpha inhibitors. *Acta Medica* 2012; 55:42-46. doi: 10.14712
13. Ohno K, Matsuda Y, Arai T, Sugihara T, Iga S, Kimura Y. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive otitis media and rhinosinusitis with pathological features of im-

munoglobulin G4-related disease: a case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016; 125:516–521. doi: 10.14712

14. Hanioka Y, Yamagami K, Yoshioka K, et al. Churg-Strauss syndrome concomitant with chronic symmetrical dacryoadenitis suggesting Mikulicz's disease. *Intern Med* 2012; 51:2457–2461. doi: 10.2169

15. Paulus YM, Cockerham KP, Cockerham GC, Gratzinger D. IgG4-positive sclerosing orbital inflammation involving the conjunctiva: a case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20:375–377. doi: 10.3109

16. Aragonès JM, Arias-Rivero M, García-Barrionuevo JM, Lucchetti G. IgG4- and MPO-ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis. *Rev Neurol* 2015; 61:454–457

17. Popkirov S, Kowalski T, Schlegel U, Skodda S. Immuno-globulin-G4-related hypertrophic pachymeningitis with antineutrophil cytoplasmic antibodies effectively treated with rituximab. *J Clin Neurosci* 2015; 22:1038–1040. doi: 10.1016

18. Popkirov S, Kowalski T, Schlegel U, Skodda S. Proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) positive IgG4-related retroperitoneal fibrosis: utility of PET-CT with 18F-fluorodeoxy glucose (FDG). *Intern Med* 2012; 51:755–758. doi: 10.2169

19. Iguchi A, Wada Y, Kobayashi D et al. A case of MPO- and PR3-ANCA-positive hypertrophic cranial pachymeningitis with elevated serum IgG4. *Mod Rheumatol* 2013; 23:151–155. doi: 10.1007

20. Radice A, Sinico RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity* 2005; 38:93–103. doi: 10.1080

21. Nasr SH, Said SM, Valeri AM et al. Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2):299–308. doi: 10.2215

22. Matsumoto K, Honda H, Shibata T et al. MPO-ANCA crescentic glomerulonephritis complicated by membranous nephropathy: MPO demonstrated in epimembranous deposits. *NDT Plus* 2009; 2(6):461–465. doi: 10.1093

23. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S et al. Detection of myeloperoxidase in membranous nephropathy-like deposits in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol* 2011; 42:649–658. doi: 10.1016

24. Jayne DR¹, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM* 1995; 88:127–133

25. Segelmark M, Wieslander J. IgG subclasses of antineutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA). *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:696–702. doi: 10.1093

26. Kallenberg CGM. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:59–63

27. Harper L, Radford D, Plant T, Drayson M, Adu D, Savage CO. IgG from myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive patients stimulates greater activation of primed neutrophils than IgG from proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:921–930. doi: 10.1002

28. Holland M, Hewins P, Goodall M, Adu D, Jefferis R, Savage CO. Anti-neutrophil cytoplasm antibody IgG subclasses in Wegener's granulomatosis: a possible pathogenic role for the IgG4 subclass. *Clin Exp Immunol* 2004; 138:183–192. doi: 10.1111

29. Brouwer E, Tervaert JW, Horst G et al. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders. *Clin Exp Immunol* 1991; 83:379–386. doi: 10.1111

30. Brouwer E, Tervaert JW, Horst G et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385:1460–1471. doi: 10.1016

31. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Ann Rev Pathol* 2014; 9:315–347. doi: 10.1146

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

Сведения об авторах:

Проф. Петросян Эдита Константиновна, д-р мед. наук 119571, Россия, Москва, Ленинский пр. д. 117, корпус 6. Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 2270584, E-mail Ed3565@yandex.ru, ORCID:0000-0002-5160-4512

Гаврилова Валерия Аркадьевна, д-р мед. наук 119571, Россия, Москва, Ленинский пр. д. 117, корпус 6. Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-нефролог. Тел.: 8(916) 826-36-67. ORCID:0000-0002-5160-4512

Кушнир Берта Леонидовна 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект д. 117, корпус 6. Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-патологоанатом. Тел.: 8(910) 401-60-63. ORCID:0000-0002-5160-4512

Повилайтите Патриция Эдмундовна, канд. мед. наук Россия, 344015, г. Ростов-на-Дону, Благодатная, д. 170а. Государственное учреждение здравоохранения, Ростовской области «Патологоанатомическое бюро», врач-патологоанатом. Тел.:8(918) 554-98-35. ORCID:0000-0002-5160-4512

About the authors:

Prof. Edita K. Petrosyan, MD, PhD, DMedSci 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect 117/ 6 building. The N.I. Pirogov's, Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Tel : (903) 2270584, E-mail Ed3565@yandex.ru, ORCID:0000-0002-5160-4512

Gavrilova Valeria A., MD, PhD, DMedSci, nephrologist 119571, Russia, Moscow, Leninsky prospect, 117/ 6 building. Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov's Russian National Research Medical University. Tel.: 8(916) 826-36-67. ORCID:0000-0002-5160-4512

Kushnir Berta L., pathologist 119571, Russia, Moscow, Leninsky prospect, 117/ 6 building. Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov's Russian National Research Medical University. Tel.: 8(910) 401-60-63. ORCID:0000-0002-5160-4512

Povilaitite Patricia E., Ph.D. pathologist Russia, 344015, Rostov-on-Don, Blagodatnaya, 170a. State institution of health care, Rostov region "Pathological Bureau". Tel.: 8 (918) 554-98-35. ORCID:0000-0002-5160-4512

Поступила в редакцию: 27.09.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 27.09.2020

Accepted for publication: 25.01.2021