

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

PRACTICAL NOTES

© З.Ш. Кочоян, О.Б. Быстрова, В.А. Добронравов, 2022
УДК [616.611-002 +616.74 +616.833]-001

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-95-101

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ В СОЧЕТАНИИ С ПОРАЖЕНИЕМ МЫШЦ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

*Зинаида Шакроевна Кочоян¹, Ольга Борисовна Быстрова²,
Владимир Александрович Добронравов³✉*

^{1,3} Кафедра пропедевтики внутренних болезней с кликой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

^{2,3} Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹ zinshak@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-8433-876X>

² bystr.ol@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6527-6962>

³ dobronravov@nephrolog.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

РЕФЕРАТ

Первичная мембранозная нефропатия (ПМН) – типичная причина развития нефротического синдрома у взрослых. Ключевым моментом патогенеза болезни является образование иммуноглобулинов класса G 4 типа (IgG4) к подцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A2 M-типа (anti-PLA2R) с последующим формированием субэпителиальных депозитов иммунных комплексов (ИК) *in situ*. Представленный нами случай молодого мужчины, 37 лет, с ПМН в сочетании с демиелинизирующей полинейропатией и идиопатическим воспалительным поражением скелетной мускулатуры демонстрирует возможный вариант экстраренальных эффектов IgG4-anti-PLA2R с обсуждением дифференциальной диагностики и вероятных механизмов дисбаланса секретируемых и внутриклеточных фосфолипаз.

Ключевые слова: первичная мембранозная нефропатия, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа, секретируемые фосфолипазы A2, демиелинизирующая полинейропатия, миозит

Для цитирования: Кочоян З.Ш., Быстрова О.Б., Добронравов В.А. Случай первичной мембранозной нефропатии в сочетании с поражением мышц и периферических нервов. *Нефрология* 2022;26(3):95-101. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-95-101

CASE REPORT OF PRIMARY MEMBRANOUS NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH MUSCLE AND PERIPHERAL NERVE DAMAGE

Zinaida Sh. Kochoyan¹, Olga B. Bystrova², Vladimir A. Dobronravov³✉

^{1,3} Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation,

^{2,3} Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

¹ zinshak@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-8433-876X>

² bystr.ol@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6527-6962>

³ dobronravov@nephrolog.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

ABSTRACT

Primary membranous nephropathy (PMN) typical cause of nephrotic syndrome in adults. The key point in its pathogenesis is the production of IgG4 subclass autoantibodies (IgG4) against podocytic transmembrane phospholipase A2 M-type receptor (anti-PLA2R), followed by the deposition of subepithelial immune complexes (IC) *in situ*. We present a case of a 37-year-old young man with PMN associated with demyelinating polyneuropathy and idiopathic inflammatory lesions of skeletal muscles demonstrating a possible variant of extrarenal effects of IgG4-anti-PLA2R with an extended analysis of diagnostics and probable mechanisms of imbalance of secreted and intracellular phospholipases.

Keywords: primary membranous nephropathy, anti-PLA2R antibodies, secreted phospholipases A2, demyelinating polyneuropathy, myolysis

For citation: Kochoyan Z.Sh., Bystrova O.B., Dobronravov V.A. Case report of primary membranous nephropathy associated with muscle and peripheral nerve damage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3):95-101. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-3-95-101

ВВЕДЕНИЕ

Первичная мембранозная нефропатия (ПМН) – гломерулопатия, в основе патогенеза которой лежит образование иммунных комплексов (ИК) *in situ*, включающих иммуноглобулины класса G 4 типа (IgG4) к трансмембранному рецептору секретруемой фосфолипазы A2 M-типа (anti-PLA2R) в подоцитах [1–3] и активацию альтернативного и лектинового путей комплемента [4]. У большинства пациентов в дебюте заболевания развивается нефротический синдром (НС) вследствие субэпителиальной депозиции ИК и поражения подоцитов, структуры гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) [5, 6]. В представляемом случае была выявлена необычная ассоциация ПМН с демиелинизирующей периферической нейропатией, элементами поражения скелетной мускулатуры и миокарда. Публикаций с подобной тематикой в отечественных периодических изданиях мы не обнаружили и сочли необходимым описать данное наблюдение.

Клинический случай

Пациент П., 37 лет, поступил в нефрологическое отделение №2 клиники НИИ нефрологии в марте 2018 г. с жалобами на повышение АД до 162/102 мм рт. ст., общую слабость, повышенную утомляемость к концу дня, слабость в стопах, больше слева, онемение в подошвах стоп, чувство скованности и напряжения в мышцах голени, подергивания в мышцах бедер с 2 сторон, периодические судороги в икроножных мышцах. Заболел в начале 2017 г., когда отметил появление слабости в левой стопе, онемение в подошвах обеих стоп, чувство скованности в икроножных мышцах. В марте 2017 г. отметил симметричные отеки стоп, по поводу которых обратился к кардиологу. Были выявлены артериальная гипертензия АД 164/92 мм рт. ст., повышение общего холестерина (7,8 ммоль/л), протеинурия в общем анализе мочи (ОАМ) 3,0 г/л. Диагностика причин протеинурии не была проведена, назначено лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). К сентябрю 2017 г. выросли мышечная слабость в нижних конечностях, больше слева, появились асимметрия в икроножных мышцах, акропарестезии, фасцикуляции в мышцах голени и бедер, стали беспокоить судороги в икроножных мышцах, выросли симметричные отеки ног до нижней трети голени. В течение полугода описанные жалобы прогрессировали с нарастанием протеинурии до 5 г/л, и пациент был госпитализирован в клинику НИИ нефрологии в марте 2018 г.

При физикальном исследовании выявлены симметричные отеки нижних конечностей до средней трети голени, атрофия икроножных мышц (>слева), повышение АД до 162/102 мм рт. ст. Выявлены признаки нефротического синдрома: суточная потеря белка (СПБ) составила 21,8 г без изменений клеточного состава мочи, гипоальбуминемия (28 г/л), повышение общего холестерина (6,71 ммоль/л), гипертриглицеридемия (1,97 ммоль/л). Расчетная СКФ (CKD-EPI) составила 116 мл/мин/1,73 м². Кроме того, выявлено повышение лактатдегидрогеназы 220 ЕД (норма 91 – 180 Е/л), миоглобина 108 (норма 17,4 – 106 нг/мл), общей креатинкиназы 499 Е/л (норма <171 ЕД) и ее МВ-фракции 30,9 нг/мл (норма 0,6 – 6,3 нг/мл), а также небольшое повышение высокочувствительного тропонина I 0,006 нг/мл (норма 0,000 – 0,005).

Иммунологические исследования показали повышение титра anti-PLA2R 1:160 (норма <1:10), нормальные уровни C3, C4-компонентов комплемента; иммуноглобулинов классов А, М, G в плазме крови; антител (АТ) к двуспиральной ДНК, цитоплазме нейтрофилов (АНЦА); антиядерного фактора (АНФ), ревматоидного фактора (РФ), антиядерных АТ (Sm, RNP/Sm, SS-A 60 кДа, SS-A 52 кДа, SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENT-B, ds-DNA, Histone, Nucleosome, Ribo P, AMA-M2, Jo-1) в сыворотке крови. Не были обнаружены парапротеины, представленные IgG, А, М, каппа/лямбда легкими цепями в сыворотке крови и разовой пробе мочи методом иммунофиксации, АТ к миозит-специфическим антигенам (Mi-2, Ku, Pm-Sci 100, Pm-Sci 75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52), как и к антигенам трихинеллы.

Иммунологический скрининг также не выявил наличия антител классов IgG/IgM к ганглиозидам (GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b, сульфатид), которые могли бы указывать на хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию; острые воспалительные заболевания периферической нервной системы (ПНС): острую демиелинизирующую полинейропатию (синдром Гийена–Барре), острую моторно-аксональную и острую моторно-сенсорную аксональную нейропатию, синдром Миллера–Фишера.

Были выполнены биопсии почки, скелетной мышцы и кожи, а также исследования ликвора. По данным морфологического исследования биоптата почки (морфолог – В.Г. Сиповский), светооптически и иммуноморфологически обнаружены типичные признаки МН: глобальное утолщение базальной мембраны с субэпителиальными фук-

синофильными отложениями, депозиты IgG (2+), C3 (2+) по базальным мембранам. При электронной микроскопии нормальная структура вторичных ножковых отростков была утрачена тотально, базальные мембраны имели неровные контуры и сегментарные утолщения, содержали множественные субэпителиальные электронно-плотные депозиты, формировавшие «шипы». В биоптате мышцы выявлены значительные зоны атрофии мышечных волокон, форма сечения которых была ближе к округлой, с крупными гиперхромными «глыбчатыми» ядрами, неравномерным истончением и волнообразной деформацией отдельных волокон. В эндомизии отмечали умеренно выраженный фиброз и умеренную смешанную инфильтрацию иммунными клетками с инвазией в отдельные мышечные волокна и признаками отека эндотелия микрососудов. В биоптате кожи обнаружены: атрофия эпидермиса, неравномерный склероз дермы, набухание эндотелия микрососудов с периваскулярными мелкими скоплениями лимфоцитов без депозитов IgG, IgA, IgM, C1q, C3.

Отклонений в общем анализе ликвора (бесцветный, прозрачный, белок в норме – 0,25 г/л, глюкоза 4,19 ммоль/л, без цитоза) и при его цитологическом исследовании не обнаружено, содержание олигоклонального IgG также было нормальным. По данным проточной цитометрии – без признаков лимфопролиферативного заболевания.

ЭНМГ показала демиелинизирующие нарушения проведения по периферическим нервам верхних и нижних конечностей по моторным и по сенсорным волокнам. При МРТ очаговых изменений и объемных образований в веществе головного мозга не обнаружено.

В результате проведенной диагностики не были выявлены какие-либо известные причины развития мембранозной нефропатии. Таким образом, установлен диагноз ПМН (anti-PLA2R+) в сочетании с идиопатическим поражением скелетной мускулатуры воспалительного характера и демиелинизирующей нейропатией.

Проспективное наблюдение (рис. 1). С учетом тяжелого НС и высокого риска его осложнений 16.04.2018 г. начата мультитаргетная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) по протоколу, детально описанному ранее [7]. Через 5 мес от старта терапии отмечен отчетливый ответ на лечение в виде достижения полной иммунологической (нормализации anti-PLA2R) и частичной клинической ремиссии заболевания (СПБ 4,8 г, альбумин 39,4 г/л), полного регресса периферических отеков. Через 9 мес констатирована полная клиническая ремиссия (СПБ 0,4 г, альбумин 43,2 г/л), которая сохраняется по февраль 2021 г. Параллельно с регрессом почечных проявлений болезни достигнута явная положительная динамика неврологической и мышечной симптоматики. Через 5 мес от начала ИСТ полностью регрессировали парестезии, фасцикуляции, судороги в икроножных мышцах, а по данным ЭНМГ – признаки поражения периферических нервов. Впоследствии к февралю 2019 г. отмечено нарастание мышечной массы, полное восстановление двигательной активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе детального обследования у пациента молодого возраста при дифференциальной

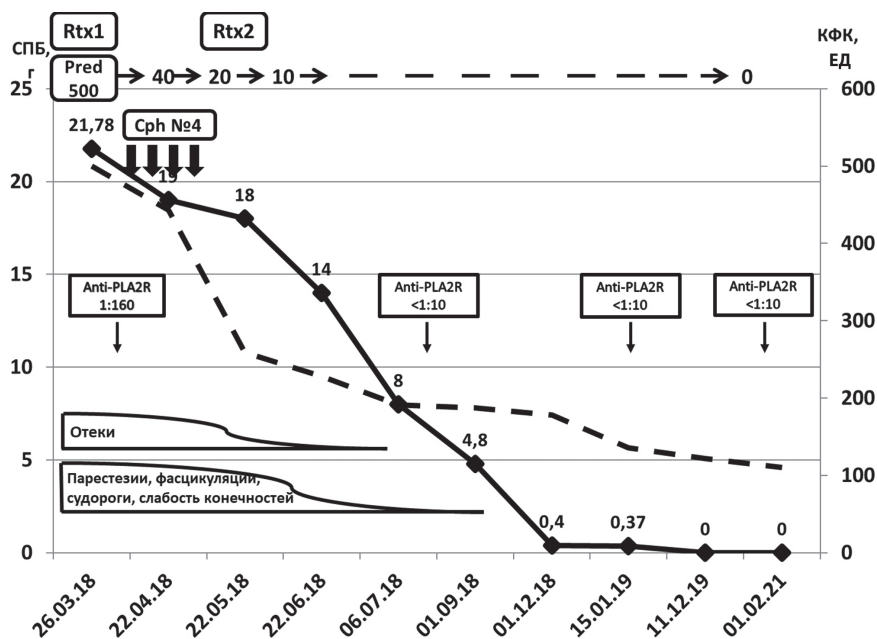


Рисунок 1. Анамнез заболевания и проспективное наблюдение.

anti-PLA2R – иммуноглобулины класса G 4 типа (IgG4) к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A2 M-типа; Bx – биопсия почки; КФК – креатинкиназа общая; КФК-МВ – МВ-фракция креатинкиназы; СПБ – суточная потеря белка; Rtx – ритуксимаб; CPH – циклофосфамид; Pred – стероиды.

Figure 1. Anamnesis of the disease and prospective observation. Note: anti-PLA2R - immunoglobulins of class G type 4 (IgG4) to the podocytic transmembrane receptor of secreted phospholipase A2 M-type; Bx – kidney biopsy; CPK – creatine kinase total; CPK-MV – MV-creatine kinase fraction; SPB – daily protein loss; Rtx – rituximab; CPH – cyclophosphamide; Pred – steroids.

диагностике НС была выявлена ПМН с учетом типичных клинко-морфологических данных, высокого титра anti-PLA2R при исключении известных причин вторичной мембранозной нефропатии. Особенностью случая является необычное сочетание ПМН с явными клиническими и морфологическими признаками воспалительного повреждения мышц и поражения периферических нервов демиелинизирующего характера.

Отсутствие участков воспаления и демиелинизации, очагов склероза в веществе головного мозга, утолщенных спинномозговых корешков, нормальные показатели ликвора позволили исключить поражение ЦНС, включая рассеянный склероз [8]. Ввиду отсутствия острого/подострого прогрессирования слабости конечностей в течение периода от нескольких дней до 4 нед (не более 8 нед), развития неврологической симптоматики после предшествующей в течение 10–14 дней респираторной или кишечной инфекции и отсутствия АТ к ганглиозидам: GM2, GM1 и GD1a, GQ1b и GT1a были исключены острые

воспалительные заболевания ПНС: острая демиелинизирующая полинейропатия (синдром Гийена–Барре), острая моторно-аксональная и острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия, синдром Миллера–Фишера. Был также исключен диагноз первичной хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, опосредованной АТ к GD1a, GD1b, GM3, сульфатиду при отсутствии прогрессирования поражения нервов по восходящему типу и симметричности слабости мышц конечностей. Обследование на предмет вторичных причин (ВИЧ, гепатиты, сахарный диабет, моноклональные гаммапатии, токсическое воздействие, тиреотоксикоз, болезни соединительной ткани) дало негативный результат. Таким образом, не вызывающие сомнений поражения ПНС демиелинизирующего характера, по данным ЭНМГ, критериально не соответствовало ни одной из известных периферических нейропатий [9] и было признано идиопатическим.

То же самое касалось воспалительного поражения скелетной мускулатуры. При детальном



Рисунок 2. Вероятные последствия нарушения anti-PLA2R-опосредованного сигналинга.

PLA2R-Ag – подоцитарный трансмембранный рецептор секретируемой фосфолипазы A2 M-типа; anti-PLA2R – иммуноглобулины класса G 4 типа (IgG4) к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A2 M-типа; sPLA2 – секретируемые фосфолипазы 2 типа; cPLA2 – цитоплазматические фосфолипазы 2 типа; ПМ – плазматическая мембрана.

Note: PLA2R-Ag – podocytic transmembrane receptor of secreted phospholipase A2 M-type; anti-PLA2R – immunoglobulins of class G type 4 (IgG4) to podocytic transmembrane receptor of secreted phospholipase A2 M-type; sPLA2 – secreted phospholipases type 2; cPLA2 – cytoplasmic phospholipases type 2; PM – plasma membrane.

обследовании отрицательный титр антител к различным миозит-специфическим антигенам (Mi-2, Ku, Pm-Sci 100, Pm-Sci 75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52) в отсутствие характерной клинической картины позволил исключить поли- и дерматомиозит [10, 11]. Не было выявлено и других причин поражения скелетной мускулатуры (эндокринных, электролитных нарушений, инфекционных заболеваний, включая паразитарные, болезней накопления).

Сочетанное поражение почек, периферических нервов и мышц делают резонным предполагать патологическую связь между этими процессами. Ранее были описаны ряд случаев сочетания мембранозной нефропатии с демиелинизирующими нейропатиями [12–14] без трактовки возможного патогенеза. Вероятные механизмы развития болезни могут быть следующими.

С одной стороны, образование аутоантител типа IgG4 к PLA2R является характерной чертой ПМН. Вместе с тем, экспрессия PLA2R М-типа не ограничена подоцитами и широко представлена и в многочисленных клеточных популяциях, включая скелетную мускулатуру и нервы [15, 16]. Циркулирующие anti-PLA2R могут связываться с экстраренальными PLA2R, что теоретически делает вероятным развитие иных, внепочечных органических повреждений (рис. 2).

Такое связывание препятствует взаимодействию секретлируемых фосфолипаз А2 (sPLA2) с PLA2R, что может приводить к нарушению рецептор-опосредованного эндоцитоза, клиренса sPLA2 [17] и их избыточному накоплению в межклеточном пространстве [18]. В свою очередь высокая энзиматическая активность sPLA2 может приводить к гидролизу ацильной связи фосфолипидов плазматической мембраны в sn-2 положении и образованию лизофосфолипидов (ЛФЛ) и арахидоновой кислоты (АК) [19]. АК является предшественником эйкозаноидов – высокоактивных молекул, индукторов провоспалительных сигнальных путей. Последние взаимодействуют с лейкотриеновыми трансмембранными рецепторами (LTR), запуская каскад реакций через MAP-киназы [20], которые активируют цитоплазматические фосфолипазы А2 (сPLA2). Под действием сPLA2 может увеличиваться синтез АК с последующим образованием липо- и циклооксигеназ, увеличением лейкотриенов и простагландинов, тромбоксана А2. Последние способны стимулировать локальное воспаление в микроокружении вовлеченных в патологический процесс клеточных популяций и быть вероятной причиной вос-

палительного поражения скелетной мускулатуры и периферических нервов в описываемом случае.

Эффекты sPLA2 не ограничены их каталитическими свойствами [21, 22]. sPLA2 вовлечены в процессы программируемой клеточной гибели – во внутреннем (митохондриальном) пути апоптоза, активируя проапоптотический фактор p53 [23, 24], что подтверждено результатами экспериментальных работ об участии sPLA2 в апоптозе подоцитов [25], нейронов [26], повреждении кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности [27].

С другой стороны – известно, что anti-PLA2R при ПМН представлены преимущественно IgG4. IgG4-аутоантитела могут быть также вовлечены в патогенез хронической воспалительной демиелинизирующей нейропатии, поскольку они связываются с контактином-1, контактин-связывающим белком-1, нейрофасцином 155 [28–30] – протеином нодальной и паранодальной областей периферических нервов, нарушая проведение потенциала действия по миелинизированным волокнам. Последствием являются нарушение иннервации соответствующих миотомов и возникновение атрофии мышц из-за нейромышечного диссонанса.

Небезынтересно, что выработка IgG4 к специфической мышечной тирозинкиназе лежит в основе патогенеза одного из молекулярных вариантов миастении [28, 30], однако, отсутствие поражения бульбарных мышц, глазного яблока, тяжелой неврологической симптоматики, типичных проявлений ЭНМГ исключали этот диагноз.

Особенностью IgG4-аутоантител является «химеризм», формирование которого обусловлено обменом легкой и тяжелой цепями двумя молекулами IgG4. В результате образуется би-специфическое АТ, способное связываться с двумя разными антигенами [31]. Мы не можем исключить клинические последствия подобного химеризма IgG4 в описываемом случае с образованием АТ, направленного одновременно на PLA2R и нейральные/мышечные антигены. Не исключено, что развитие подобных клинических ситуаций определяется особенностями экспрессии иммуногенного эпитопа рецептора фосфолипазы А2, что требует дальнейших исследований [32]. Эти предположения, однако, остались недоказанными, поскольку определение указанных АТ и их молекулярной структуры находилось за рамками ресурсов стандартной нефрологической диагностики.

Таким образом, представленный случай демонстрирует возможность развития экстраренальных

поражений при ассоциированной с anti-PLA2R первичной МН, которые могут быть следствием вероятных клеточных эффектов фосфолипаз из-за нарушения их рецептор-опосредованной регуляции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Glasscock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis* 2010;56(1):157–167. doi:10.1053/j.ajkd.2010.01.0082
2. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa0810457
3. Schlumberger W, Hornig N, Lange S et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1. *Autoimmun Rev* 2014;13(2):108–113. doi:10.1038/srep08803
4. Ma H, Sander DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2013;33(6):531–542. doi:10.1016/j.semnephrol.2013.08.004
5. Yang Y, Wang Ch Liping J et al. IgG4 anti-phospholipase A2 receptor might activate lectin and alternative complement pathway meanwhile in idiopathic membranous nephropathy: an inspiration from a cross-sectional study. *Immunol Res* 2016;64(4):919–930. doi:10.1007/s12026-016-8790-1
6. Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd ed. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009:261–312. doi:10.1093/med/9780199552887.001.0001
7. Добронравов ВА, Быстрова ОБ, Кочоян ЗШ, Фомичева ЕН. Новый подход к быстрой индукции ремиссии у больных при мембранозной нефропатии. *Терапевтический архив* 2021;93(6):706–712. doi:10.26442/00403660.2021.06.200865 Dobronravov VA, Bystrova OB, Kochoyan ZSh, Fomicheva EN. A novel approach to rapid induction of remission in primary membranous nephropathy. *Ter arkh* 2021;93(6):706–712. (In Russ) doi:10.26442/00403660.2021.06.200865
8. Omerhoca S, Akkas SA, Icen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. *Noro Psikiyatrs Ars* 2018;55(1):1–9. doi:10.29399/npa.23418
9. Van den Bergh PY, Hadden R.D., Bouche P et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur J Neurol* 2010;17(1):356–363. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x
10. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344–347. doi:10.1056/NEJM197502132920706
11. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(8):403–407. doi:10.1056/NEJM197502202920807
12. Kohli A, Tandon P, Kher V. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with membranous glomerulonephritis: report of one case. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(1):31–33. doi:10.1016/0303-8467(92)90115-j
13. Mobbs RJ, Tuck RR, Hurley B. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with membranous glomerulonephritis: case report. *J Clin Neurosci* 2000;7(5):454–455. doi:10.1054/jocn.1999.0235
14. Wong AHY, Kokubun N, Fukami Y et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with membranous nephropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2015;20(1):63–66. doi:10.1111/jns.12113
15. Режим доступа: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLA2R1> [Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLA2R1>]
16. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/22925> [Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/22925>]
17. Hanasaki K, Arita H. Phospholipase A₂ receptor: a regulator of biological functions of secretory phospholipase A₂. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68–69:71–82. doi:10.1016/s0090-6980(02)00022-9
18. Liu W, Gao Ch, Dai H et al. Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: focus on PLA2R1 and its role. *Front Immunol* 2019;10:1809. doi:10.3389/fimmu.2019.01809
19. Dennis EA, Cao J, Hsu YH et al. Phospholipase A₂ Enzymes: Physical structure, Biological Function, Disease Implication, Chemical Inhibition, and Therapeutic Intervention. *Chem Rev* 2011;111(10):6130–6185. doi:10.1021/cr200085w
20. Quach ND, Arnold RD, Cummings BS. Secretory Phospholipase A2 enzymes as pharmacological targets for treatment of disease. *Biochem Pharmacol* 2014;90(4):338–348. doi:10.1016/j.bcp.2014.05.022
21. Sribar J, Krizaj I. Secreted phospholipids a2 – not just enzymes. *Acta Chem Slov* 2011;58(4):678–688. PMID:24061115
22. Murakami M. Lipoquality control by Phospholipase A₂ enzymes. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017;93(9):677–702. doi:10.2183/pjab.93.043
23. Galluzzi L, Kepp O, Krautwald S et al. Molecular mechanisms of regulated necrosis. *Semin Cell Dev Biol* 2014;35:24–32. doi:10.1016/j.semcdb.2014.02.006
24. Augert A, Payre C, Launoit Y et al. The M-type Receptor PLA2R Regulates Senescence Through the p53 Pathway. *EMBO Rep* 2009;10(3):271–277. doi:10.1038/embor.2008.255
25. Pan Y, Wan J, Liu Y et al. sPLA2 IB induces human podocyte apoptosis via the M-type Phospholipase A2 receptor. *Sci Rep* 2014;4:6660:1–11. doi:10.1038/srep06660
26. Yagami T, Ueda K, Asakura K et al. Group IB secretory Phospholipase A2 induces neuronal cell death via apoptosis. *J Neurochem* 2002;81(3):449–461. doi:10.1046/j.1471-4159.2002.00800.x
27. Tappia P, Singal T, Dent M et al. Phospholipid-mediated signaling in diseased myocardium. *Future Lipidol* 2006;1(6):701–717. doi:10.2217/17460875.1.6.701
28. Huijbers MG, Querol LA, Niks EH et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol* 2015;22(8):1151–1161. doi:10.1111/ene.12758
29. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R et al. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* 2017;13(9):533–547. doi:10.1038/nrneuro.2017.84
30. Koneczny I. A new classification system for IgG4 Autoantibodies. *Front Immunol* 2018;9:97. doi:10.2289/fimmu.2018.00097
31. Umehara H, Nakajima A, Nakamura T et al. IgG4-related disease and its pathogenesis-cross-talk between innate and acquired immunity. *Int Immunol* 2014;26(11):585–595. doi:10.1093/intimm/idx074
32. Ronco P, Debiec H. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies and the pathogenesis of membranous nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2014;128(3–4):232–237. doi:10.1159/000368588

Сведения об авторах:

Кочоян Зинаида Шакроевна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, клиническийординатор. Тел.: +7(812)338-69-22; e-mail: zinshak@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8433-876X

Быстрова Ольга Борисовна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-

исследовательский институт нефрологии, врач-нефролог нефрологического отделения №2. Тел.: +7(812)338-69-22; e-mail: bystr.ol@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6527-6962

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, директор научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

About the authors:

Zinaida Sh. Kochoyan, clinical resident of Department of Propedeutics of Internal Diseases with the clinic

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University. Phone: +7(812)338-69-22; e-mail: zinshak@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8433-876X

Olga B. Bystrova, nephrologist

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Research Institute of Nephrology, 2nd

Nephrology Unit, Pavlov University. Phone: +7(812)338-69-22; e-mail: bystr.ol@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6527-6962

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Director; Department of Propedeutics of Internal Diseases with the clinic, Professor. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

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

Статья поступила в редакцию 29.12.2021;
одобрена после рецензирования 03.08.2022;
принята к публикации 25.07.2022
The article was submitted 29.12.2021;
approved after reviewing 03.08.2022;
accepted for publication 25.07.2022