

Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: взгляд на феномен гиперпродукции IgG4. Обзор литературы и собственное наблюдение

Т.В. Бекетова¹, Н.В. Кокосадзе²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
² НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России 115478, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 23

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34a
² Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin Oncology Center 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 23

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна; tvbek22@rambler.ru

Contact: Beketova Tatiana; tvbek22@rambler.ru

Поступила 03.06.2019

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, представляют собой многофакторный процесс, характеризующийся вариабельностью эпитопной специфичности данных антител и разнообразием клинических фенотипов заболевания. В последние годы наблюдается рост интереса к сочетанию системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и феномена гиперпродукции IgG4, варьирующей при них в широких пределах, от продукции антинейтрофильных цитоплазматических антител подкласса IgG4 неопределенного значения, присутствия IgG4 позитивных плазматических клеток в очагах иммуновоспалительного поражения у пациентов с несомненным диагнозом системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, до типичных клинических проявлений IgG4-связанного заболевания. Представлено собственное клиническое наблюдение и проанализированы объединенные данные литературы, включившие 35 случаев сочетания системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и IgG4-связанной патологии, свидетельствующие о существующих различиях в клинических проявлениях классического IgG4-связанного заболевания и при его сочетании с системным васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.

Накопленные в настоящее время данные позволяют обсуждать выделение особого клинико-иммунологического варианта системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, с гиперпродукцией IgG4, характеризующегося сочетанием клинических проявлений системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и клинических и/или гистологических признаков IgG4 связанной патологии. Важно подчеркнуть, что выделение фенотипов системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, в перспективе может иметь значение для персонализированного выбора тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз Вегенера, IgG4, IgG4-связанное заболевание

Для цитирования: Бекетова Т.В., Кокосадзе Н.В. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: взгляд на феномен гиперпродукции IgG4. Обзор литературы и собственное наблюдение. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):550–559.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL VARIANTS OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS: A LOOK AT THE PHENOMENON OF OVERPRODUCTION OF IgG4. LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS

Tatiana V. Beketova¹, N.V. Kokosadze²

Systemic vasculitis (SV) associated with anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies is a multifactorial process characterized by the variability of the epitope specificity of anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies and the diversity of clinical phenotypes of the disease. In recent years, there has been an increasing interest in the combination of AAV and the phenomenon of IgG4 hyperproduction, which varies widely within AAV, from anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies products of IgG4 subclass of undetermined significance, the presence of IgG4 positive plasma cells in the foci of immunoinflammatory lesions in patients with a definite diagnosis of AAV, to the typical clinical manifestations of an IgG4-related disease (IgG4-RD). We introduce own clinical case and analyze the combined data of the literature, which included 35 cases of a combination of AAV and IgG4-related pathology, indicating existing differences in the clinical manifestations of classical IgG4-RD and when combined with AAV. The currently accumulated data allows us to discuss the allocation of a specific clinical and immunological variant of AAV with IgG4 hyperproduction, characterized by a combination of clinical manifestations of AAV and clinical and / or histological signs of IgG4-related pathology. It is important to emphasize that the allocation of phenotypes of AAV in the future may be important for the personalized choice of treatment tactics for patients.

Keywords: anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies -associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, IgG4, IgG4-related disease

For citation: Beketova T.V., Kokosadze N.V. Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the phenomenon of overproduction of IgG4. Literature review and own observations. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):550–559 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-550-559

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу иммуновоспалительных ревматических заболеваний, включающую гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа – Стросс (ЭГПА) [1], объединенных ключевой патогенетической ролью АНЦА, преимущественным поражением сосудов мелкого калибра, общностью морфологических изменений в почках в виде раисі-иммунного (малоиммунного) гломерулонефрита (ГН) с полулуниями, полиорганным поражением и фатальным прогнозом при отсутствии своевременного адекватного лечения. АНЦА-СВ характеризуется сложными многофакторными патогенетическими механизмами, вариабельностью эпитопной специфичности АНЦА и разнообразием клинических фенотипов заболевания (рис. 1) [2]. К типичным клиническим проявлениям АНЦА-СВ относится триада поражения органов, включающая патологию верхних дыхательных путей (92–99%), легких (66–85%) и почек (63–77%). Однако возможно поражение и других органов и систем, прежде всего глаз, периферической нервной системы, кожи и суставов.

Среди всех клинико-иммунологических вариантов АНЦА-СВ наиболее часто встречается ГПА со специфичностью АНЦА к протеиназе-3 (аПР3). Отличительной особенностью ГПА является некротизирующее гранулематозное воспаление с преимущественным вовлечением верхних дыхательных путей (ВДП) и легких, которое сопровождается некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Характерными клиническими проявлениями некротизирующего гранулематозного воспаления являются некротический ринит, деструктивный синусит, склонные к распаду и образованию полостей легочные гранулемы, псевдотумор орбиты [3].

МПА свойственно развитие быстро прогрессирующего ГН (БПГН) и геморрагического альвеолита, что определяет его более тяжелый прогноз в сравнении с ГПА и ЭГПА. Выделяют два клинико-иммунологических варианта МПА с присутствием аПР3 или антител к миелопероксидазе (аМПО). Отмечено, что пациенты с МПА-аМПО склонны к развитию интерстициального фиброза легких различной степени выраженности [4].

ЭГПА отличает наличие периферической и тканевой эозинофилии, которая во многом определяет спектр клинических проявлений заболевания с типичным развитием полипозного риносинусита, бронхиальной астмы, эозинофильной пневмонии, относительно частым поражением сердца, периферической нервной системы и склонностью к тромбозам. Для ЭГПА характерна гиперпродукция аМПО, однако АНЦА присутствуют не во всех случаях, в связи с чем выделяют АНЦА-негативный вариант ЭГПА. АНЦА-негативные варианты описаны также при ГПА и у пациентов с раисі-иммунным БПГН [5].

Быстро прогрессирующее течение раисі-иммунного ГН

с полулуниями может сочетаться с диффузным альвеолярным кровотечением, при этом в некоторых случаях БПГН или легочно-почечного синдрома возможна гиперпродукция одновременно АНЦА и антител к базальной мембране клубочков (аБМК) [6], что формирует клинический фенотип с наиболее неблагоприятным прогнозом.

В последние годы возрастает интерес к сочетанию АНЦА-СВ и феномена гиперпродукции IgG4, варьирующей при АНЦА-СВ в широких пределах, от продукции АНЦА подкласса IgG4 неопределенного значения, присутствия IgG4 позитивных плазматических клеток (ПК) в очагах поражения органов респираторного тракта или в почках у пациентов с несомненным диагнозом АНЦА-СВ до типичных клинических проявлений IgG4-связанного заболевания (IgG4-СЗ).

Изучаемое в последние два десятилетия IgG4-СЗ представляет собой фибровоспалительную патологию, характеризующуюся возникновением в различных органах опухолеподобных очагов с уникальной гистологической картиной (муароподобный фиброз, выраженная очаговая или диффузная инфильтрация ПК, экспрессирующими IgG4, облитерирующий флебит) и частым (70%) повышением в сыворотке крови уровня IgG4 (свыше 135 мг/дл) [7]. Заболевание преимущественно встречается у мужчин среднего возраста. Проявления IgG4-СЗ многообразны, описано поражение самых разных органов и систем (рис. 2) [7–9], к наиболее типичным относят поражение глаз (псевдотумор орбиты, дакриoadенит), сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит 1-го типа. Могут вовлекаться другие ткани и органы, такие как легкие, почки, аорта, ВДП, щитовидная железа, оболочки мозга, сердце и кожа. В 30–50% случаев IgG4-СЗ сопровождается аллергическими реакциями (атопический дерматит, бронхиальная астма, лекарственная аллергия) или умеренной лимфоаденопатией, поликлональная гипергаммаглобулинемия. Применение позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой позволяет уточнить локализацию и степень поражения, аргументировать решение о биопсии и может быть использовано для мониторинга эффективности лечения.

Для унификации оценки патоморфологических изменений в пораженных органах и выработки единых

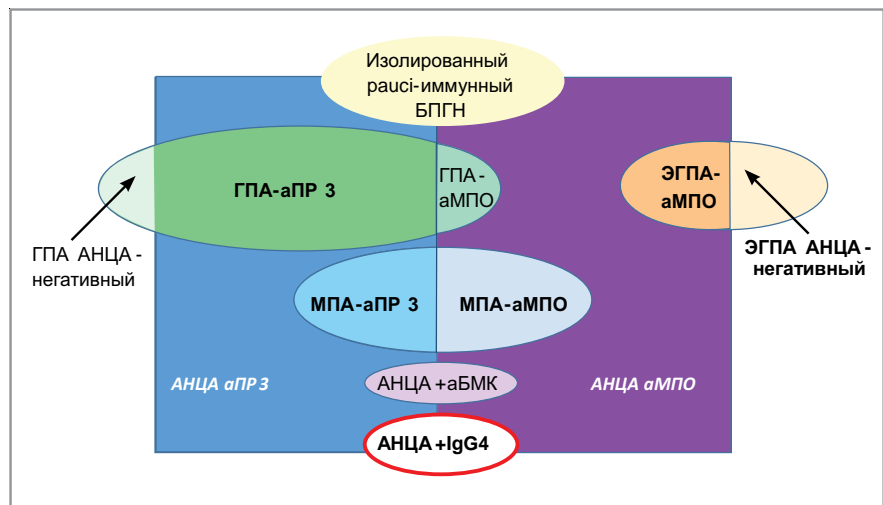


Рис. 1. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-СВ



Рис. 2. Проявления IgG4-C3 (наиболее распространенные выделены жирным шрифтом) [7]

подходов к диагностике IgG4-C3 предложены три «больших» гистологических критерия IgG4-C3 [11]: выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация; фиброз, хотя бы частично напоминающий вихреобразный (муаровый) рисунок; облитерирующий флебит. Диагностика IgG4-C3 возможна при обнаружении двух «больших» гистологических критериев. Высокое содержание в пораженной ткани IgG4+ПК также является важным диагностическим признаком, который должен рассматриваться в комплексе с другими изменениями и не является специфичным. Так, при аутоиммунном панкреатите 1-го типа диагностическое значение имеет содержание более 50 IgG4+ПК в одном поле зрения при большом увеличении микроскопа ($\times 400$) [12]. Поскольку выраженность лимфоплазмоцитарной инфильтрации в различных органах может значительно варьировать, предложено при иммуногистохимическом исследовании определять соотношение IgG4+/IgG+ПК, которое должно составлять более 40%, что рассматривается как наиболее объективный критерий. Кроме того, выделяют так называемые малые гистологические признаки, включающие формирование лимфоидных фолликулов с зародышевыми центрами, облитерирующий артериит и необлитерирующий флебит [13].

Японскими исследователями в 2012 г. предложены так называемые комплексные диагностические критерии IgG4-C3 (Comprehensive Diagnostic Criteria) [14], включившие клинические (локальное или множественное поражение с очаговой или диффузной опухолеподобной воспалительной инфильтрацией органа), лабораторные (концентрация IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл) и гистологические критерии (лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фиброз; инфильтрация IgG4+ПК в пораженном органе; более 10 IgG4+ПК в поле зрения при большом увеличении; соотношение IgG4+/IgG+ПК $>40\%$). Основываясь на комплексных диагностических критериях IgG4-C3, выделяют «достоверное», «вероятное» и «возможное» IgG4-C3. В случае характерного поражения какого-либо внутреннего органа и выявления только гистологических критериев IgG4-C3 без увеличения уровня IgG4 в сыворотке крови диагностируют «вероятное» IgG4-C3. При увеличении

концентрации IgG4 в отсутствие морфологического подтверждения IgG4-C3 рассматривают заболевание как «возможное».

IgG4 является самым редким из выделяемых четырех подклассов IgG и в норме составляет 4% от всего пула антител. Интересно, что АНЦА преимущественно представлены подклассами IgG1, IgG3 и IgG4 [15, 16], у пациентов с ЭГПА на IgG4 приходится в среднем 20% (9–32%) от общего количества IgG [17]. Считается, что процесс активации нейтрофилов при участии АНЦА IgG1 и IgG3 происходит в результате связывания экспрессированного на клеточной мембране антигена PP-3 и рецепторов Fc γ RIIa/IIIb, АНЦА IgG3, которые способны связываться с белками системы комплемента и ассоциируют-

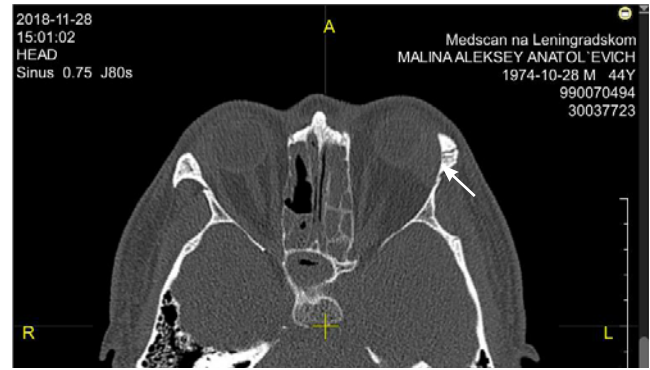
ся с поражением почек. В то же время патогенетическое значение IgG4 окончательно не расшифровано. К основным особенностям антител IgG4 по сравнению с другими подклассами IgG относят отсутствие эффекта активации комплемента и невозможность связывания с Fc-рецепторами моноцитов [18, 19], что дает основания обсуждать возможное протективное значение IgG4. Вместе с тем при таких заболеваниях, как вульгарная пузырчатка и миастения, патогенная роль IgG4 не подвергается сомнению [20, 21]. Кроме того, в отдельных исследованиях продемонстрировано, что IgG4 могут обладать способностью взаимодействовать с рецепторами Fc γ RII и/или Fc γ RIII [16].

Основное место в прогрессировании IgG4-C3 отводят дерегуляции Th2- и T-регуляторных клеток, эффектам противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-10, накоплены данные, подтверждающие важную роль ИЛ-4, ИЛ-13, а также ИЛ-5, ответственного за эозинофилию, нередко сопровождающую IgG4-C3 [22–25]. В механизмах АНЦА-СВ также большое значение отводят реакциям, связанным с Th2-типа, при ЭГПА существенную роль играет эозинофилия, что сближает АНЦА-СВ и IgG4-C3 [26]. К эффективным стратегиям лечения IgG4-C3 относят применение глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерного биологического препарата ритуксимаба (РТМ), вызывающего деплецию CD20 В-клеток [7, 27, 28].

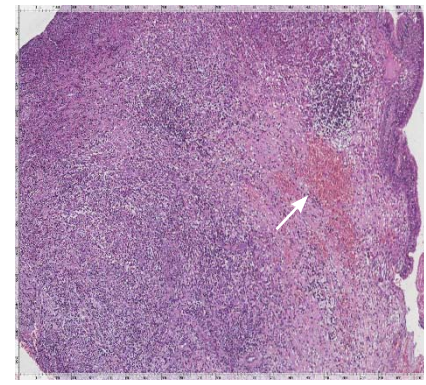
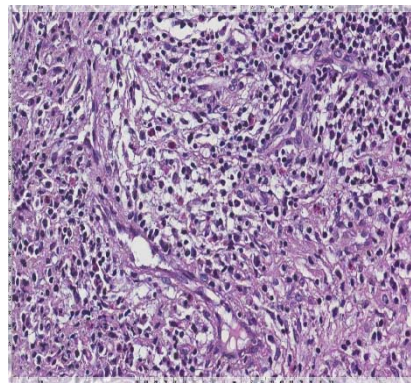
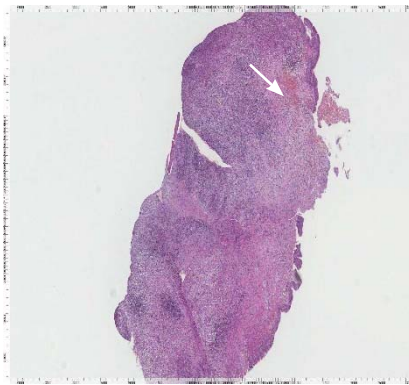
В качестве иллюстрации возможности сочетания АНЦА-СВ и патологии, связанной с IgG4, приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациент М., 44 лет, наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с декабря 2018 г., когда был госпитализирован с жалобами на интенсивную боль в области левой верхнечелюстной пазухи, деформацию спинки носа, отек века (рис. 3 а), серозно-гнойное отделяемое из левого глаза, снижение остроты зрения, онемение левой половины лица, периодические носовые кровотечения, повышение температуры тела до субфебрильных значений.

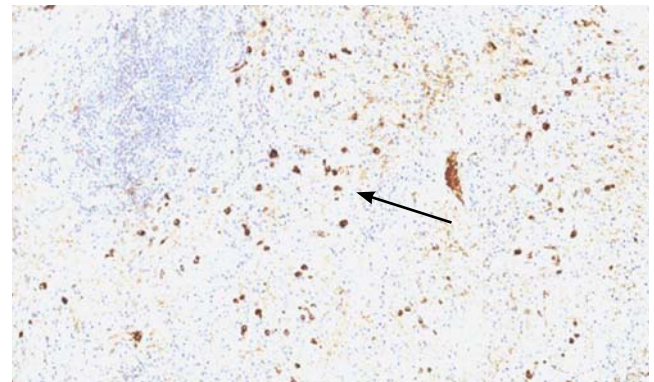
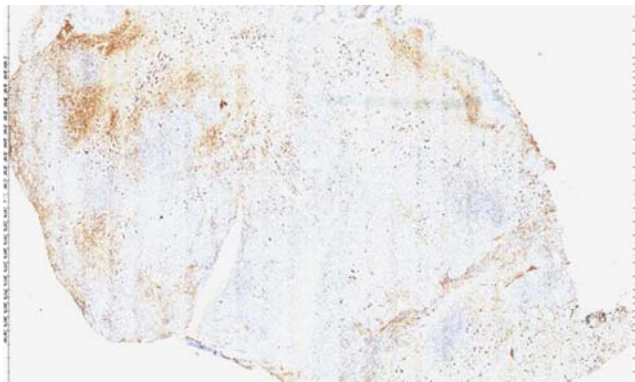
Заболел в августе 2018 г., когда появились боли в левой половине лица, отек и птоз левого века, при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлен



а **б**
Рис. 3. Пациент М. до назначения лечения: птоз левого века и седловидная деформация носа (а); МСКТ-картина полисинусита и двустороннего дакриоаденита (стрелка), более выраженного слева (б)



а **б** **в**
Рис. 4. Биопсия ткани орбиты, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 20$ (а), $\times 400$ (б) и $\times 40$ (в). Выраженная инфильтрация ПК (б) и эозинофилами (а, в)



а **б**
Рис. 5. Биопсия ткани орбиты, иммуногистохимическое исследование экспрессии IgG4, ув. $\times 20$ (а) и $\times 40$ (б). При реакции с IgG4 позитивно более 10% IgG+ПК

двусторонний дакриоаденит (более выраженный слева), пансинусит (рис. 3 б). В дальнейшем присоединилась фебрильная лихорадка, образование кровянистых корок в полости носа и носовые кровотечения, инъекция склеры левого глаза, что сопровождалось лабораторной воспалительной активностью (повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ), нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз). Выполнена левосторонняя гайморотомия, при морфологическом исследовании в биоптате обширные области некроза, множественные фрагменты фиброзной ткани с участками гиалинизации, диффузная и очаговая инфильтрация лимфоцитами, макрофагами с примесью эозинофильных лейкоцитов,

присутствием гигантских многоядерных клеток. Атипичные клетки не выявлены. При биопсии тканей орбиты гистологическая картина характеризовалась выраженной инфильтрацией ПК и эозинофилами (рис. 4 а–в).

При лабораторном исследовании отмечена изолированная эритроцитурия (10–12 в поле зрения), выявлена гиперпродукция АНЦА со специфичностью к ПР3 200 Ед/мл (20 норм), повышение концентрации IgG4 до 310 мг/дл. Диагностирован ГПА, высказано предположение о его сочетании с IgG4-СЗ. При иммуногистохимическом исследовании ткани орбиты отмечена выраженная инфильтрация IgG+ПК, более 10% ПК позитивных по IgG4 (рис. 5 а, б).



а Рис. 6. Пациент М. после назначения индукционного лечения: значительное уменьшение отека левого века (а); МСКТ-признаки уменьшения размеров слезных желез, картина деструктивного этмоидита с разрушением стенок решетчатой кости (стрелка) и распространением воспалительного инфильтрата в левую орбиту (б)



Назначена индукционная терапия, включавшая высокие дозы ГК (преднизолон 50 мг в сутки, внутривенное (в/в) пульсовое введение метилпреднизолона суммарно 5 г), циклофосфан в/в (суммарно 2 г) и РТМ (суммарно 2 г), затем азатиоприн. Отмечено улучшение с уменьшением отека левого века (рис. 6 а), вместе с тем присоединился стероидный сахарный диабет, потребовавший назначения инсулина. Через месяц после завершения курса РТМ вновь отмечено прогрессирующее усиление боли в области левого глаза и левой половины лица, остро развился левосторонний амавроз. При МСКТ придаточных пазух носа и орбит картина деструктивного этмоидита с разрушением стенок решетчатой кости и распространением воспалительного инфильтрата в левую орбиту, вместе с тем размеры слезных желез значительно уменьшились (рис. 6 б). При оптической когерентной томографии с определением толщины сетчатки в макулярной области признаки отека сетчатки глаза, ишемии зрительного нерва за счет сдавления воспалительным инфильтратом. Продолжена активная терапия, включавшая повторное в/в пульсовое введение метилпреднизолона, в/в нормального человеческого иммуноглобулина в сочетании с антибиотиками и противогрибковыми препаратами с положительным эффектом.

Таким образом, в представленном наблюдении у пациента с типичными клиническими проявлениями ГПА, морфологическими признаками некротизирующего гранулематозного воспаления с гигантскими многоядерными клетками, гиперпродукцией АНЦА со специфичностью к ПР3, рядом особенностей заболевания, включая двусторонний дакриoadенит, повышение в сыворотке крови уровня IgG4 до 310 мг/дл, выявленную при исследовании биоптата слизистой ВДП картину фиброза с присутствием в инфильтрате лимфоцитов и эозинофилов, наблюдавшуюся при исследовании биоптата тканей орбиты выраженную инфильтрацию эозинофилами и ПК с соотношением IgG4+/IgG+ПК >10%, есть основания обсуждать сочетание ГПА и патологии, связанной с IgG4. Известно, что пациенты с IgG4-C3 демонстрируют хороший ответ на иммуносупрессивную терапию. В представленном нами случае на фоне индукционного лечения отмечено, с одной стороны, разрешение двустороннего дакриoadенита, связанного с IgG4, с другой – прогрессирование поражения ВДП с деструкцией стенок решетчатой кости и распространением в глазницу некротизирующего гранулематозного воспаления.

В литературе представлено описание 35 случаев сочетания АНЦА-СВ, при которых выявлялись признаки патологии, связанной с IgG4 [29–31, 37, 39–51] (Таблица 1). Наиболее крупное наблюдение включает 18 пациентов [29]. В 70% случаев, описанных в литературе, при иммуногистохимическом исследовании материала, полученного при выполнении биопсий различной локализации, количество IgG4+ПК превышало 10 в поле зрения или соотношение IgG4+/IgG+ПК было более 40%. Повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови выше 135 мг/дл отмечено у 61% пациентов. Характерные для IgG4-C3 проявления встречались при всех нозологических формах АНЦА-СВ, частота гиперпродукции аПР3 и аМПО не различалась. Имеется описание IgG4-C3 у пациента с АНЦА-негативным ГПА [30] при ЭГПА [31]. В ряде случаев характерные для IgG4-C3 проявления при АНЦА-СВ не сопровождалось повышением сывороточной концентрации IgG4 или отсутствовали типичные гистологические критерии IgG4-C3. В представленном нами клиническом наблюдении у пациента с ГПА концентрация IgG4 в крови значительно превышала референсное значение; морфологические признаки, которые могут соответствовать IgG4-C3, включали фиброз, присутствие в инфильтрате эозинофилов и инфильтрацию ПК с соотношением IgG4+/IgG+ПК >10%.

Анализируя объединенные данные литературы, следует отметить, что у больных АНЦА-СВ спектр клинических проявлений патологии, связанной с IgG4, варьировал в широких пределах, но отличался от картины классического IgG4-C3. У больных АНЦА-СВ наиболее частыми проявлениями IgG4-C3 были периаортит (28%) и поражение глаз в виде дакриoadенита (22%) и/или псевдотумора орбиты (17%). Следует отметить, что при АНЦА-СВ наряду с типичным поражением мелких сосудов возможно поражение сосудов крупного и среднего калибра. Относительно часто у пациентов с АНЦА-СВ и феноменом IgG4 диагностировали тубулоинтерстициальный нефрит (19%) и поражение головного мозга (19%), проявлявшееся пахименингитом (у 6) и гипофизитом (в одном случае). Частота медиастинального/ретроперитонеального фиброза составила 17%, мезентериальный фиброз встречался редко (у 1). Интерстициальное поражение легких описано в 11% случаев. У трех (8%) пациентов с ГПА и ЭГПА высокое содержание IgG4+ПК также отмечали в воспаленных тканях слизистой ВДП. Интересно, что

Таблица 1. Характеристика пациентов с АНЦА-СВ и признаками IgG4-связанной патологии

Авторы, год	Число больных АНЦА-СВ	Клинические проявления IgG4-СЗ	Гистологические признаки IgG4-СЗ*	IgG4 (мг/дл)	Специфичность АНЦА
Tosovský M. и соавт. [39]	1	1 – медиастинальный фиброз	1/1	470	1 – PR3
Hanioka Y. и соавт. [40]	1	1 – ринит*, дакриoadенит, поражение слюнных желез	1/1	343	1 – aMPO
Paulus YM. и соавт. [41]	1	1 – поражение глаз	1/1	143	1 – aMPO
Kotani S. и соавт. [42]	1	1 – ретроперитонеальный фиброз	–	351	1 – PR3
Iguchi A. и соавт. [43]	1	1 – пахименингит, поражение орбиты	0/1	185	1 – aMPO
Aragonès JM. и соавт. [44]	1	1 – пахименингит	–	–	1 – aMPO
Popkirov S. и соавт. [45]	1	1 – пахименингит	1/1	–	1 – не уточнена
Ohno K. и соавт. [46]	1	1 – риносинусит, поражение почек	1/1	249	1 – aMPO
Alexandraki K.I. и соавт. [47]	1	1 – поражение орбиты, гипопфиза	1/1	377	1 – aMPO
Della-Torre E. и соавт. [48]	1	1 – дакриoadенит	1/1	253	1 – PR3
Danlos F.X. и соавт. [29]	18	9 – периаортит, 4 – тубулоинтерстициальный нефрит, 4 – поражение орбиты, 3 – медиастинальный/ретроперитонеальный фиброз, 2 – аутоиммунный панкреатит, 2 – пахименингит, 1 – поражение слюнных желез, 1 – дакриoadенит, 1 – мезентериальный фиброз, 1 – интерстициальное поражение легких	10/18	>135 мг/дл у 8/18	9 – PR3 5 – MPO 1 – нет данных
Su T. и соавт. [37]	1	1 – тубулоинтерстициальный нефрит	1/1	102	1 – aMPO
Bravais J. и соавт. [49]	1	1 – дакриoadенит, интерстициальное поражение легких	1/1	227	1 – aMPO
Touge H. и соавт. [50]	1	1 – интерстициальное поражение легких	1/1	258	1 – PR3
Akiyama K. и соавт. [31]	1	1 – дакриoadенит, поражение слюнных желез, синусит*	1/1	15	–
Sato S. и соавт. [51]	1	1 – дакриoadенит		119	1 – aMPO
Kawashima H. и соавт. [30]	2	1 – периаортит, ретроперитонеальный фиброз, 1 – тубулоинтерстициальный нефрит, пахименингит, интерстициальное поражение легких	1/2	1 – 187 1 – 407	1 – aMPO 1 – АНЦА негативный
Собственное наблюдение	1	1 – дакриoadенит	1/1	310	1 – PR3
ИТОГО:	36	10/36 – периаортит 7 – тубулоинтерстициальный нефрит 7 – поражение мозга 7 – дакриoadенит 6 – поражение орбиты 6 – медиастинальный/ретроперитонеальный фиброз 4 – интерстициальное поражение легких 3 – поражение слюнных желез 3 – ринит/синусит* 2 – аутоиммунный панкреатит 1 – мезентериальный фиброз	24/34 (71%)	>135 мг/дл у 21/34 (62%)	14/31 – PR3 15/31 – MPO 2/31 – нет данных

* Присутствие при иммуногистохимическом исследовании IgG4+ПК >10 в поле зрения или соотношение IgG4+/IgG+ПК >40%.

у больных АНЦА-СВ лишь в единичных случаях выявляли такие распространенные проявления IgG4-СЗ, как аутоиммунный панкреатит (6%) и поражение слюнных желез (8%). Следует отметить и различия офтальмологических проявлений при IgG4-СЗ и АНЦА-СВ (табл. 2), которые при последнем более многообразны [8]. Кроме того,

лихорадка и уровень СРБ значительно выше у больных АНЦА-СВ, чем при IgG4-СЗ [30].

Таким образом, локализация поражений, связанных с IgG4, у больных АНЦА-СВ имеет особенности. Изменения часто возникают в зонах воспалительного повреждения, свойственного АНЦА-СВ (сосуды, почки,

голова), и относительно редко затрагивают поджелудочную и слюнные железы. S. Chang и соавт. [32] ретроспективно проанализировали биоптаты различных органов у 43 пациентов с достоверным диагнозом ГПА и в 8 случаях (18,6%) выявили присутствие патоморфологических критериев IgG4-C3 (авторы ориентировались на присутствие IgG4+ПК в количестве более 30 в поле зрения или IgG4+/IgG+ПК >40%). При этом во всех 8 случаях IgG4-связанное поражение локализовалось в области головы, включая придаточные пазухи носа и глазницу, в большинстве случаев ГПА характеризовался генерализованным течением. Вместе с тем при анализе биоптатов, полученных из других областей, инфильтрация IgG4+ПК была менее выраженной, случаи соответствия критериям IgG4-C3 отсутствовали (табл. 3).

В последние годы риносинусит включают в перечень возможных проявлений IgG4-C3. Вместе с тем следует обратить внимание на возможность присутствия IgG4+ПК в пораженных тканях ВДП у больных АНЦА-СВ без клинических признаков IgG4-C3 [32, 33]. Так, Y. Piao и соавт. при исследовании биоптатов слизистой ВДП у пациентов с ГПА выявляли присутствие IgG4+ПК, однако их количество было меньше, чем у пациентов с IgG4-C3 (соответственно $13 \pm 9,428$ и $79,6 \pm 51,59$, $p < 0,0001$), при этом лишь в 10% случаев ГПА соотношение IgG4+/IgG+ПК превышало 40%, в то время как при IgG4-C3 – в 90% [33].

Взаимосвязь между гиперпродукцией IgG4 и патологическими процессами окончательно не расшифрована. Обсуждается участие IgG4 и IgG4+ПК в патогенезе АНЦА-СВ, в его пользу могут свидетельствовать

Таблица 2. Варианты офтальмологических проявлений при ГПА и IgG4-C3

Локализация поражения	ГПА	IgG4-C3	
Поверхностная и фиброзная оболочки глаза	Конъюнктивит		
	Гранулема конъюнктивы		
	Эписклера	Эписклерит	
	Склера	Склерит	Склерит
Роговица	Периферический язвенный кератит		
	Стромальный кератит		
	Экспозиционная кератопатия		
Внутренние оболочки и содержимое глаза	Передний, задний и пануеит	Увеит	
	Отек макулы глаза		
	Васкулит сетчатки		
	Окклюзия центральной артерии сетчатки Окклюзия центральной вены сетчатки Острая мультифокальная плакоидная эпителиопатия		
Зрительный нерв	Передняя и задняя ишемическая оптическая нейропатия	Ишемия зрительного нерва	
Глазница и придаточный аппарат глаза	Мягкая ткань орбиты	Псевдотумор орбиты (гранулема с воспалительным инфильтратом)	Псевдотумор
	Слезная железа		Дакриоаденит (двусторонний, реже односторонний)
	Слезотводящие пути	Стеноз и облитерация слезных канальцев Вторичный дакриоцистит	Стеноз и облитерация слезных канальцев Вторичный дакриоцистит
	Веки	Птоз, блефарит, гранулема века, трихиаз, сращение бульбарной и пальпебральной конъюнктивы	Птоз
	Кости орбиты	Деструкция костей орбиты	Деструкция костей орбиты

Таблица 3. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии IgG4 в биоптатах различных органов у 43 больных ГПА по данным S. Chang и соавт. [32]

Локализация биопсии	n	Варианты течения ГПА	Специфичность АНЦА	Количество IgG4+ПК в поле зрения (в среднем)	Соотношение IgG4+/IgG+ПК, % (в среднем)
Различные структуры орбиты	7	Генерализованный – 7	аПР3 – 3 аМРО – 1 АНЦА-негативный – 2 нет данных – 1	50	55,4
ВДП, полость рта	14	Генерализованный – 10 Ограниченный – 4	аПР3 – 12 аМРО – 1 АНЦА-негативный – 1	21,1	42,9
Различные участки легких, трахея	14	Генерализованный – 8 Ограниченный – 6	аПР3 – 12 аМРО – 1 Нет данных – 1	13,8	40,2
Другие (кожа, почка, твердая мозговая оболочка)	8	Генерализованный – 6 Нет сведений – 2	аПР3 – 2 АНЦА-негативный – 1 Нет данных – 5	14,2	28,4

накопленные сведения о возможном повышении концентрации IgG4 в сыворотке крови больных АНЦА-СВ без признаков IgG4-СЗ [32, 34, 35] и присутствии в очагах воспаления IgG4+ПК [32, 36]. Описано сочетание IgG4-связанного тубулоинтерстициального нефрита и АНЦА-ассоциированного некротизирующего ГН с полуниями, характеризовавшегося гиперпродукцией аМПО подкласса IgG4 [37]. В исследовании А. Al-Soudi и соавт. [38], включившем 35 больных ГПА, с помощью полимеразной цепной реакции выявлено достоверное повышение в периферической крови соотношения IgG4/IgG РНК В клеток в период активности ГПА в сравнении с ремиссией ($p < 0,0001$), что коррелировало с BVAS ($p < 0,0001$). J. Yoo и соавт. [34], обследовав 46 больных АНЦА-СВ (28 МПА и 18 ГПА) с отсутствием диагностических критериев IgG4-СЗ, у 80% выявили повышение в сыворотке крови содержания IgG4 выше 135 мг/дл (в среднем 1202,7 мг/дл), что коррелировало с показателями активности АНЦА-СВ, включая индекс активности BVAS ($r = 0,367$), тромбоцитоз ($r = 0,398$), СОЭ ($r = 0,327$) и уровень СРБ ($r = 0,373$). При ЭГПА сывороточная концентрация IgG4 также коррелирует с активностью заболевания [17, 35]. Так, А. Vaglio и соавт. при обследовании 46 больных ЭГПА выявили повышение в сыворотке крови IgG4 в 75% случаев с активностью заболевания и отметили корреляцию с BVAS ($r = 0,64$,

$p = 0,001$). Вместе с тем по данным морфологического исследования увеличения инфильтрации IgG4+ПК по сравнению с контролем не отмечено [35].

Таким образом, накопленные в настоящее время данные позволяют обсуждать выделение особого клинико-иммунологического варианта АНЦА-СВ, связанного с гиперпродукцией IgG4, характеризующегося присоединением к типичным клинико-иммунологическим проявлениям АНЦА-СВ гиперпродукции IgG4, клинических и/или гистологических признаков IgG4, клинических и/или гистологических признаков IgG4-связанной патологии. Важно подчеркнуть, что выделение фенотипов АНЦА-СВ в перспективе может иметь значение для персонализированного выбора тактики лечения пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715
- Бекетова Т.В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):13–21. [Beketova T.V. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2018;90(5):13–21 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890513-21
- Watts R., Lane S., Hanslik T., et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):222–227. DOI: 10.1136/ard.2006.054593
- Comarmond C., Crestani B., Tazi A., et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):340–349. DOI: 10.1097/MD.0000000000000217
- Бекетова Т.В., Фролова Н.Ф., Столяревич Е.С. и др. Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный пауци-иммунный гломерулонефрит. *Научно-практическая ревматология.* 2016;5:543–552. [Beketova T.V., Frolova N.F., Stolyarevich E.S., et al. Problems in the diagnosis and treatment of ANCA-associated systemic vasculitis: in the focus of ANCA-negative pauci-immune glomerulonephritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;5(5):543–552 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-543-552
- Lindic J., Vizjak A., Ferluga D., et al. Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. *Ther Apher Dial.* 2009;13(4):278–281. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00724.x
- Chen L.Y.C., Mattman A., Seidman M.A., Carruthers M.N. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica.* 2019;104(3):444–455. DOI: 10.3324/haematol.2018.205526
- Васильев В.И., Сафонова Т.Н., Сокол Е.В. и др. Диагностика IgG4-связанного офтальмологического заболевания в группе больных с различными поражениями глаз и области орбит. *Терапевтический архив.* 2018;5:61–71. [Vasilyev V.I., Safonova T.N., Sokol E.V., et al. Diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease in a group of patients with various lesions of the eye and orbits. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2018;90(5):61–71 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890561-71
- Сокол Е.В. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (5): 104–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000632 [Sokol E.V. IgG4-related disease: what do we know after 20 years. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2020; 92 (5): 104–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000632]
- Kamisawa T., Anjiki H., Egawa N., Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(10):1136–1139. DOI: 10.1097/meg.0b013e3283297417
- Deshpande V., Zen Y., Chan J.K., et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181–1192. DOI: 10.1038/modpathol.2012.72
- Dhall D., Suriawinata A.A., Tang L.H., et al. Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. *Hum Pathol.* 2010 May;41(5):643–652. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.10.019
- Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenger. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2012;29(4):191–196. DOI: 10.1053/j.semdp.2012.08.001
- Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb;22(1):21–30. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z
- Brouwer E., Tervaert J.W., 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(3):379–386. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05647.x
- Holland M., Hewins P., Goodall M., et al. Anti-neutrophil cytoplasm antibody IgG subclasses in Wegener's granulomatosis: a

- possible pathogenic role for the IgG4 subclass. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(1):183–192. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02566.x
17. Yamamoto M., Takahashi H., Suzuki C., et al. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome—the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med.* 2010;49(14):1365–1370. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3532
 18. Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366(6):539–551. DOI: 10.1056/NEJMra1104650
 19. Aalberse R.C., Platts-Mills T.A., Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis, and the modified TH2 response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(6):45. DOI: 10.1007/s11882-016-0621-x
 20. Lo A.S., Mao X., Mukherjee E.M., et al. Pathogenicity and epitope characteristics do not differ in IgG subclass-switched anti-desmoglein 3 IgG1 and IgG4 autoantibodies in pemphigus vulgaris. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156800. DOI: 10.1371/journal.pone.0156800
 21. Huijbers M.G., Zhang W., Klooster R., et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(51):20783–20788. DOI: 10.1073/pnas.1313944110
 22. Zen Y., Fujii T., Harada K., et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology.* 2007;45(6):1538–1546. DOI: 10.1002/hep.21697
 23. Kanari H., Kagami S., Kashiwakuma D., et al. Role of Th2 cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(Suppl 1):47–53. DOI: 10.1159/000312125
 24. Detlefsen S., Sipos B., Zhao J., et al. Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(7):986–995. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815d2583
 25. Okazaki K., Umehara H. Current Concept of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;401:1–17. DOI: 10.1007/82_2016_47
 26. Valenzuela L.M., Draibe J.B., Oliveras X.F., et al. T-lymphocyte in ANCA-associated vasculitis: what do we know? A pathophysiological and therapeutic approach. *Clinical Kidney Journal.* 2019;12(4):503–511. DOI: 10.1093/ckj/sfz029
 27. Сокол Е.В., Васильев В.И. Лечение IgG4-связанного заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):352–360. [Sokol E.V., Vasilyev V.I. Treatment of IgG-related disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):352–360 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-352-360
 28. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М. и др. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом. *Терапевтический архив.* 2013;85(2):48–53. [Sedyshv S.K., Vasil'ev V.I., Kovrigina A.M., et al. IgG4-related disease: patient group characterization and rituximab therapy. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2013;85(2):48–53 (In Russ.)].
 29. Danlos F.X., Rossi G.M., Blockmans D., et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome. *Autoimmun Rev.* 2017;16(10):1036–1043. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.020
 30. Kawashima H., Utsugi A., Shibamiya A., et al. Consideration concerning similarities and differences between ANCA-associated vasculitis and IgG-4-related diseases: case series and review of literature. *Immunol Res.* 2019;67(1):99–107. DOI: 10.1007/s12026-019-9070-7
 31. Akiyama K., Yonezaki M., Dobashi H., et al. Case of EGPA and Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Concomitant with IgG4 Related Disease. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2017 Feb;120(2):123–130. DOI: 10.3950/jibiinkoka.120.123. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033930>
 32. Chang S.Y., Keogh K.A., Lewis J.E., et al. 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(11):2432–2437. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.05.023
 33. Piao Y., Zhang Y., Yue C., et al. Immunoglobulin G4-related chronic rhinosinusitis: a pitfall in the differential diagnosis of granulomatosis with polyangiitis, Rosai-Dorfman disease, and fungal rhinosinusitis. *Hum Pathol.* 2018;73:82–88. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.12.011
 34. Yoo J., Ahn S.S., Jung S.M., et al. No overlap between IgG4-related disease and microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis despite elevated serum IgG4 at diagnosis: a retrospective monocentric study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1147–1154. DOI: 10.1007/s10067-018-4402-x
 35. Vaglio A., Strehl J.D., Manger B., et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):390–393. DOI: 10.1136/ard.2011.155382
 36. Alba M.A., Milisenda J., Fernandez S., et al. Small-vessel vasculitis with prominent IgG4 positive plasma cell infiltrates as potential part of the spectrum of IgG4-related disease: a case report. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):138–141.
 37. Su T., Yang L., Cui Z., et al. Concurrent IgG4-related tubulointerstitial nephritis and IgG4 myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive crescentic glomerulonephritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(20):e6707. DOI: 10.1097/MD.0000000000006707
 38. Al-Soudi A., Doorenspleet M.E., Esveldt R.E., et al. IgG4:IgG RNA ratio differentiates active disease from remission in granulomatosis with polyangiitis: a new disease activity marker? A cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):43. DOI: 10.1186/s13075-018-1806-6
 39. 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 (Hradec Kralove).* 2012;55(1):42–46. DOI: 10.14712/18059694.2015.74
 40. Hanioka Y., Yamagami K., Yoshioka K., et al. Churg-Strauss syndrome concomitant with chronic symmetrical dacryoadenitis suggesting Mikulicz's disease. *Intern Med.* 2012;51(17):2457–2461. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7725
 41. Paulus Y.M., Cockerham K.P., Cockerham G.C., et al. IgG4-positive sclerosing orbital inflammation involving the conjunctiva: a case report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(5):375–377. DOI: 10.3109/09273948.2012.709574
 42. Kotani S., Wakamatsu R., Itoh A., et al. 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(7):755–758. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6599
 43. 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(1):151–155. DOI: 10.1007/s10165-012-0613-1
 44. Aragonès J.M., Arias-Rivero M., García-Barrionuevo J.M., et al. IgG4- and MPO-ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis. *Rev Neurol.* 2015;61(10):454–457. DOI: 10.33588/rn.6110.2015121
 45. Popkurov S., Kowalski T., Schlegel U., et al. Immunoglobulin-G4-related hypertrophic pachymeningitis with antineutrophil cytoplasmic antibodies effectively treated with rituximab. *J Clin Neurosci.* 2015;22(6):1038–1040. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.12.020
 46. Ohno K., Matsuda Y., Arai T., et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive otitis media and rhinosinusitis with pathological features of immunoglobulin G4-related disease: a case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(6):516–521. DOI: 10.1177/0003489415625072
 47. Alexandraki K.I., Kaltsatou M., Chatzellis E., et al. Hypophysitis in IgG4-related disease associated with p-ANCA vasculitis. *Am J Med.* 2016;129(6):25–27. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.021

48. Della-Torre E., Lanzillotta M., Campochiaro C., et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in IgG4-related disease: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(34):e4633. DOI: 10.1097/MD.0000000000004633
49. Bravais J., Pogliaghi M., Polivka M., et al. IgG4-related disease and ANCA positivity: an overlap syndrome? *QJM*. 2017;110(11):749–750. DOI: 10.1093/qjmed/hcx134
50. Touge H., Tomita K., Yamasaki A., Shimizu E. A case of proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) positive/IgG4-related lung disease. *Respir Med Case Rep*. 2017;20:92–94. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.01.001
51. Sato S., Morimoto J., Oguchi Y., et al. A Case of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Complicated with A IgG4 Related Disease Like Symptoms. *Case Reports Immunol*. 2018;2018:3763084. DOI: 10.1155/2018/3763084

Бекетова Т.В. *orcid.org/0000-0003-2641-9785*