

Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом

Н.А. Томилина^{1,2,3}, Л.С. Бирюкова^{2,3}, Н.Ф. Фролова³, Е.С. Столяревич^{1,2,3}, Г.В. Волгина², А.В. Фролов³, В.В. Тындин³

¹ Отдел нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Щукинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФДПО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУЗ "ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Clinical and morphological characteristics and prognosis of different histomorphological variants of rapidly progressing glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis

N.A. Tomilina^{1,2,3}, L.S. Biryukova^{2,3}, N.D. Frolova³, E.S. Stolyarevich^{1,2,3}, G.V. Volgina², A.V. Frolov³, V.V. Tyurin³

¹ Department of Nephrology Issues of Kidney Transplantation, V.I. Shumakov Federal National Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Tschukinskaya Str., 123182, Moscow, Russian Federation

² Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld.1, 127473 Moscow, Russian Federation

³ Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: быстро прогрессирующий гломерулонефрит, АНЦА-ассоциированный васкулит, гистоморфологический вариант, ближайшие и отдаленные результаты лечения

Резюме

Введение: васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ААВ), является одной из наиболее частых причин быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН). В условиях современной терапии его прогноз остается весьма серьезным, главным образом, в связи с токсичностью длительной иммуносупрессии. Поиски оптимальных предикторов исхода ААВ-БПГН имеют важное значение.

Адрес для переписки: Томилина Наталья Аркадьевна
e-mail: natomilina@yandex.ru

Corresponding author: Prof. Natalia A. Tomilina
e-mail: natomilina@yandex.ru

Цель: анализ клинико-морфологических корреляций, ближайших и отдаленных результатов лечения БПГН при ААВ в зависимости от гистоморфологического характера заболевания.

Материал и методы: ретроспективно проанализированы результаты лечения 115 больных с ААВ-БПГН в возрасте $56 \pm 14,3$ лет (40% старше 60 лет) с уровнем креатинина сыворотки крови 570 [380; 830] мкмоль/л. По гистоморфологической картине БПГН больные разделены на 4 категории: с очаговым (22 больных), экстракапиллярным (34 больных), склерозирующим (30 больных), смешанным (29 больных) БПГН.

Индукционная терапия состояла в комбинации пульсов метилпреднизолона и циклофосфана с преднизолоном внутрь. У 21 больного применен ритуксимаб. Для поддерживающей терапии применялись преднизолон и азатиоприн или микофенолаты.

Результаты: к концу индукционной терапии улучшение достигнуто у 77% больных: в 100% при очаговом БПГН, в 80% – при смешанном, в 57% при экстракапиллярном и в 52% при склерозирующем БПГН. В целом в группе 5-летняя выживаемость больных составляла 67,7%, в возрасте старше 60 лет она снижалась до 38% против 80% в группе более молодых пациентов. 5-летняя почечная выживаемость равнялась 59% и зависела от гистоморфологической категории БПГН: при очаговом она составляла 89%, при смешанном 78%, при экстракапиллярном 56%, при склерозирующем 34% ($p < 0,05$).

Заключение: полученные результаты демонстрируют тесную связь между ответом на терапию и гистоморфологическим вариантом БПГН. В меньшей степени это относится к ближайшим результатам, но отчетливо проявляется при оценке отдаленных результатов лечения.

Abstract

Background: anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is the most common cause of rapidly progressing glomerulonephritis (RPGN). Its prognosis has improved, however long-term patient morbidity and mortality still remain relatively high due to toxic effects of immunosuppressive treatment. Therefore, a search for optimal predictors of long-term outcome of this disease is of particular importance.

Aim: to evaluate the short- and long-term outcomes of AAV-RPGN and their dependence the histopathologic classification.

Materials and Methods: 115 biopsy-proven AAV-RPGN patients, aged 56 ± 14.3 years (40% older than 60), were included in the retrospective study. The serum creatinine level by the time of presentation was 570 [380; 830] $\mu\text{mol/L}$.

According to histopathology, the patients were divided into 4 groups: focal (22 pts), crescentic (34 pts), sclerotic (33 pts), and mixed (29 pts) RPGN.

Induction therapy was carried out with methylprednisolone and cyclophosphamide IV pulses followed by oral prednisolone. Rituximab was used in 21 patients. Maintenance therapy was carried out with prednisolone and azathioprine or MMF.

Results: improvement was observed in 77% of patients: 100% in group with focal, 80% in mixed, 57% in crescentic, and 52% in sclerotic RPGN. Five-years patient survival rate was 67.7%. It decreased to 38% in the group of patients older than 60 years versus 80% in the younger group. Five-years renal survival was 59% and was closely associated with the categories of glomerular lesions: 89% in group with focal RPGN, 78% in mixed RPGN, 56% in crescentic, and 34% in sclerotic RPGN ($p < 0.05$).

Conclusion: our results show that histopathologic category of glomerular lesions in AAV-RPGN has predictive value for renal outcome.

Key words: anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, rapidly progressive glomerulonephritis, short-term and long-term outcomes, histopathologic category of glomerular lesions

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) объединяют группу системных заболеваний, характеризующихся хроническим некротизирующим воспалением стенки малых сосудов, полиморфной клинической картиной, обусловленной разной локализацией вовлеченных сосудов, с частым и нередко тяжелым поражением почек и легких и наличием циркулирующих антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) [2, 10-13, 21, 24]. Это понятие вошло в клиническую практику со времени обнаружения последних у больных с некротизирующим гломерулонефритом, а также установления отчетливой связи

присутствия АНЦА-антител с клиническим синдромом гранулематоза Вегенера [5, 23].

Среди первичных васкулитов, в основе которых лежит некротизирующее воспаление сосудистой стенки, именно васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов, наиболее распространены. Будучи жизнеугрожающими вследствие поражения жизненно-важных органов, эти заболевания имеют неблагоприятный прогноз даже в условиях патогенетической терапии [13, 22].

Исторически к ААВ относят гранулематоз Вегенера, синдром Чарга-Стросс и микроскопический

полиангиит, которые в настоящее время по классификации, принятой группой ревматологов и патологов на согласительной конференции в Chapel Hill в 2012 году, носят названия гранулематоз с полиангиитом (ГПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и микроскопический полиангиит (МПА) [13, 14]. Обычно они являются первичными аутоиммунными заболеваниями, но иногда могут возникать как вторичная болезнь при опухолях или хронических инфекциях.

АНЦА являются представителями семейства антител, реагирующих с различными компонентами первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов и лизосом моноцитов, Идентифицированы 2 различных образца свечения антител – цитоплазматическое, направленное против протеиназы-3 (ц-АНЦА), и перинуклеарное, направленное против миелопероксидазы (п-АНЦА). АНЦА выявляются в большинстве (около 90 %) случаев активного васкулита. При этом ГПА имеет более тесную ассоциацию с ц-АНЦА, ЭГПА – с п-АНЦА, а МПА – как с п-, так и с ц-АНЦА. Вместе с тем в 10% случаев, даже при активном васкулите, АНЦА могут отсутствовать, и это не исключает диагноза ААВ. С другой стороны, АНЦА могут быть обнаружены у больных с другими аутоиммунными заболеваниями, а также воспалительными заболеваниями кишечника, туберкулезной инфекцией и др. [12].

Хотя причина появления аутоантител до настоящего времени неизвестна, тем не менее, их патогенность подтверждается в исследованиях *in vitro* [7, 8], показавших, что в присутствии АНЦА возрастает адгезия нейтрофилов к эндотелиальной стенке, трансмиграция их через эндотелий и дегрануляция с высвобождением цитокинов и хемокинов. Ewert В.Н. и соавт. в 1992 г. [6] обнаружили также способность АНЦА *in vitro* вызывать нейтрофил-обусловленное воспаление и эндотелиальное повреждение. В настоящее время уточнены патогенетические механизмы эндотелиального повреждения. Согласно полученным данным, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли увеличивают экспрессию Р и Е селектина на поверхности нейтрофила, а АНЦА – экспрессию $\beta 2$ -интегрина, что ведет к возрастанию адгезии нейтрофилов к эндотелию и трансмиграции через него с высвобождением цитокинов и повреждением эндотелия [20]. Именно патогенетическая роль АНЦА определяет аутоиммунную природу ААВ. В настоящее время обнаружен также другой тип аутоантител, направленный против лизосомального мембранного белка-2 (anti-LAMP-2), выявляемый у анти-протеиназа 3 и анти-миелопероксидаза – позитивных пациентов с активным васкулитом и вызывающий апоптоз эндотелиальных клеток микрососудистого русла и малоиммунный некротизирующий гломерулонефрит (ГН) [16, 21].

Хотя ГПА и МПА, как полагают, генетически различны и могут иметь разный патогенез, клинически

они часто проявляются сходной картиной, которая определяется, как отмечено выше, органной локализацией васкулита. При этом патогномоничных для АНЦА-ААВ признаков при физикальном обследовании нет. Из-за длительно неявных признаков васкулита диагноз ставится отсрочено.

Как и все системные заболевания, ААВ начинается с общих симптомов: субфебрилитета, слабости, потери в весе, головной боли, полимиалгии, полиартралгии, которые могут длиться от 6 до 12 месяцев до появления признаков какого-либо очагового вовлечения и предположения диагноза ААВ. Дальнейшая клиническая картина определяется калибром и локализацией вовлеченных сосудов. Внепочечными симптомами могут быть летучие артриты, сыпь, язвы, эписклерит, синуситы, астма. Присоединяется поражение жизненно важных органов – наиболее часто почек и легких. Клиническое течение ГПА определяется поражением органов с вовлечением верхних дыхательных путей, легких и почек. При МПА клиническая картина у половины больных проявляется тяжелым легочно-почечным синдромом. Для ЭГПА характерен бронхообструктивный синдром [2].

Почки – наиболее часто вовлекаемый при ААВ орган, и выживаемость пациентов определяется тяжестью почечного повреждения ко времени установления диагноза и ответом на терапию. При отсутствии адекватной терапии прогрессирует ХПН. Доказательства эффективности современной терапии очевидны. Со времени введения в клиническую практику циклофосфана (ЦФ) прогноз ААВ в последние 35 лет драматически изменился: от 20% выживаемости пациентов к концу первого года до 70-80% 5-летней выживаемости [11, 12, 22]. Во многих случаях терапия переводит ААВ из фатальной быстро прогрессирующей болезни в заболевание с хроническим рецидивирующим течением, но со значительным хроническим поражением органов и снижением качества жизни. С другой стороны, токсичность современных препаратов при необходимости их длительного применения остается большой проблемой. Угнетение костного мозга, лейкопения с возможными фатальными инфекциями, особенно у пожилых пациентов, вероятный рост опухолей и сердечно-сосудистая заболеваемость ухудшают отдаленный прогноз ААВ.

Несмотря на определенные различия, все три ААВ объединяет сходство морфологических изменений в почках. АНЦА-ассоциированный ГН (или почечный васкулит) представляет собой малоиммунный (отсутствие иммунных депозитов в ткани почки) фокальный и/или сегментарный некротизирующий ГН со склонностью к образованию полудуний, с которыми в большинстве случаев связано быстро прогрессирующее течение почечной недостаточности – быстро прогрессирующий ГН (БПГН). Последний развивается наиболее часто при МПА (от 70 до 90% случаев), особенно тяжело протекая в случаях выявления антител к протеиназе-3, несколько реже при

ГПА. Для ЭГПА свойственно более доброкачественное течение и более редкое вовлечение почек в патологический процесс (20-30%). В большинстве случаев АНЦА-ГН развивается как один из компонентов ААВ, однако возможен и изолированный почечный васкулит. ААВ является наиболее частой причиной БПГН, особенно у пожилых лиц.

Диагноз ААВ ставится на основании клинических проявлений, обнаружения АНЦА, гистологических изменений в почках и исключения вторичных причин заболевания.

Хотя быстро прогрессирующая почечная недостаточность у больных с серопозитивными АНЦА бесспорно предполагает АНЦА-ГН, морфологические изменения, выявляемые при почечной биопсии, все еще являются золотым стандартом диагностики. Это связано прежде всего с тем, что данные биопсии почки позволяют не только уточнить или подтвердить клинический диагноз, исключив БПГН при болезни Гудпасчера или иммунокомплексный БПГН при IgA-нефропатии, бактериальном эндокардите и пр., но и оценить прогноз заболевания.

Современная морфологическая классификация АНЦА-ГН базируется на определении доминирования какого-либо клубочкового повреждения, выявляемого при световой микроскопии [3], и имеет целью на основании соотношения потенциально обратимых острых и необратимых хронических гистологических изменений в момент манифестации болезни прогнозировать ее исход в условиях современной патогенетической терапии. Соответственно этой классификации выделяют 4 гистологических типа АНЦА-ГН – очаговый, экстракапиллярный (полулунный), склерозирующий и смешанный. При очаговом АНЦА-ГН более половины клубочков нормальны, при экстракапиллярном – более половины клубочков имеют полулуния, при склерозирующем – более половины клубочков глобально склерозированы, а при смешанном – нет доминирования какого-либо из перечисленных вариантов клубочкового повреждения.

Исследования, направленные на оценку прогностического значения предложенной классификации, малочисленны и выполнены на относительно небольших выборках клинического материала, что диктует необходимость дальнейшего изучения этого вопроса. В связи с этим целью настоящей работы явился анализ клинико-морфологических корреляций, ближайших и отдаленных результатов патогенетического лечения БПГН при впервые выявленном АНЦА-васкулите в зависимости от исходного типа клубочкового повреждения и оценка прогностического значения последнего.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно проанализированы исходы БПГН при впервые выявленном ААВ у 115 больных

(47 мужчин, 68 женщин), леченных патогенетически за период 2002-2014 гг. в ГБУЗ "ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы". Возраст больных находился в диапазоне от 18 до 76 лет, составляя в среднем $56 \pm 14,3$ лет, 54 больных (40%) были старше 60 лет.

Во всех случаях ГН характеризовался быстро прогрессирующим течением с длительностью почечной недостаточности 6 [4; 11] недель, исходным тяжелым нарушением функции почек (креатинин сыворотки крови 570 [380; 830] мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 7,5 [4,6; 12,5] мл/мин/1,73 м²) и потребностью в гемодиализе (ГД) у 47% пациентов ($n=54$ из 115). Гематурия присутствовала у всех пациентов и у 57 была массивной (дисморфные эритроциты сплошь в поле зрения или макрогематурия), суточная протеинурия 1,9 [0,2; 4,0] г, развернутый нефротический синдром отмечен в 13 случаях.

Обращал на себя внимание длительный (84 [3; 180] мес) период от появления первых симптомов васкулита до госпитализации в отделение нефрологии, показанием к которой было, как правило, нарушение функции почек. Запоздалая госпитализация была в значительной мере связана с неспецифичностью ранней общей симптоматики АНЦА-АВ (продолжительность периода неспецифических симптомов васкулита находилась в диапазоне от 1,5 до 21 месяца и более) и обусловленными этим трудностями диагностики заболевания. Общая длительность наблюдения составила от 6 месяцев до 13 лет.

У всех больных диагноз АНЦА-ассоциированного ГН верифицирован морфологически (светооптическое и иммунофлюоресцентное исследование). Медиана процента клубочков с полулуниями была равна 61 % [39; 87].

О протеинурии судили по суточной экскреции белка. Гематурию оценивали полуколичественно, определяя ее как 2+ при количестве эритроцитов от 100 до 200 клеток в мкл, как 3+, если в осадке мочи выявлялось от 200 до 500 клеток и как 4+ при эритроцитурии более 500 клеток/мкл – покрывают все поля зрения.

О функции почек судили по уровню креатинина сыворотки крови (SCr) и расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), которую рассчитывали по формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009 г. в модификации 2011 г.).

Иммунологическое исследование проводили в соответствии с международным стандартом с использованием иммуноферментных тест-систем для серологических исследований. Выполнялись не прямой иммунофлюоресцентный скрининг АНЦА; иммунофлюоресценция на нейтрофилах здоровых доноров, фиксированных этанолом; подтверждение специфичности АНЦА при помощи иммуноферментного анализа. Определялся также уровень

в крови иммуноглобулинов А, М и G и компонентов компонента С3, С4.

У 102 больных (88,7%) обнаруживались АНЦА, причем у 37 из них (32,2%) определялись антитела к протеиназе 3 (п-АНЦА), у 65 (56,5%) – антитела к миелопероксидазе (п-АНЦА); 11,3% больных были серонегативными (13 больных).

Патогенетическая терапия проводилась в соответствии с существующими рекомендациями [17] и включала на стадии индукции пульс-терапию метилпреднизолоном (по 1000 мг №3), преднизолоном в дозе 60 мг/сут (как правило, в течение 2 мес с последующим снижением дозы кортикостероидов – КС – до 20-30 мг/сут к 6 мес) и циклофосфан (ЦФ) болюсно по 400-1000 мг (доза определялась в зависимости от состояния функции почек и возраста пациента) один раз в 4 недели. У 21 больного в качестве индукционной терапии был применен ритуксимаб (375 мг/м² № 2-4 с интервалом 7 дней), который вводился в сочетании с КС, а у части больных и с ЦФ. Поддерживающая терапия проводилась в течение 6-176 месяцев и состояла в применении преднизолона в дозе 5-15 мг/сут, азатиоприна 2 мг/кг или препаратов микофенолата мофетила 2 г/сут.

Статистический анализ

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее и стандартное отклонение. Для них межгрупповой анализ проводился с применением двухстороннего критерия Стьюдента, внутривнутригрупповой – с применением парного критерия Стьюдента. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах, и для выявления различий между группами применялись критерии Манна-Уитни и Краскела-Уолиса.

О ближайшем эффекте терапии судили по частоте ремиссий (полных или частичных). При этом полную ремиссию констатировали при полном восстановлении почечной функции и нормализации анализов мочи. Улучшение почечных функций и, в частности, прекращение потребности в ГД и уменьшение выраженности мочевого синдрома (устранение микрогематурии) рассматривали как частичную ремиссию.

Об отдаленных результатах судили по выживаемости больных и почечной выживаемости по истечении 5 и 7 лет наблюдения. Выживаемость рассчитывалась методом Kaplan-Meier. "Почечную смерть" констатировали при сохранении или возникновении потребности в гемодиализе; случаи смерти пациента рассматривали как потерянные из наблюдения.

Достоверность различий кривых актуаральной выживаемости устанавливалась с помощью статистических тестов Logrank и Breslow. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS (версия 17.0, допустимая ошибка E=5%, USA).

Результаты исследования

Ближайший, то есть непосредственный эффект терапии отмечен у 88 из 115 больных (77%). Он выявлялся на протяжении первых 3-6 месяцев лечения, причем у 32 больных констатирована полная ремиссия, у остальных 56 – частичная ремиссия заболевания. Динамика основных лабораторных параметров и состояния функции почек к концу индукционной терапии представлена в таблице 1.

Как показано в таблице, медиана уровня СКФ при этом возросла с 7,5 [4, 6; 12,5] до 27,9 [11,2; 38,9] мл/мин/1,73 м². Соответственно потребность в ГД уменьшилась с 47% до 15%, так что у 36 из 54 (67%) больных, нуждавшихся в гемодиализе, последний был прекращен. В то же время, почечная недостаточность регрессировала только у 2 из 10 больных, имевших к началу лечения анурию. Во всех случаях констатации эффекта терапии заметно уменьшилась или практически исчезла микрогематурия. Протеинурия также снизилась в большинстве случаев.

Развитие ремиссии не коррелировало с серологическим статусом пациентов. Так, ремиссии наблюдались одинаково часто при выявлении антител как к протеиназе 3, так и к миелопероксидазе – у 30 из 37 (81%) и у 52 из 65 (80%), соответственно. Они констатированы также у 6 из 13 серонегативных пациентов.

На фоне постоянной поддерживающей терапии 5-летняя кумулятивная выживаемость пациентов в наших наблюдениях составила 67,7%, к 7 годам она была равна 64%, что полностью сопоставимо с данными других авторов (Рис. 1).

Таблица 1 | Table 1

Динамика основных лабораторных параметров быстро прогрессирующего гломерулонефрита в рамках АНЦА-ассоциированного васкулита под влиянием индукционной терапии

Changes in the principal laboratory parameters of rapidly progressive glomerulonephritis in anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated vasculitis under the influence of induction therapy

Показатели	Индукционная терапия		P
	до лечения	к концу лечения	
Гематурия	3+ - 4+	1+ / +	<0,01
Протеинурия, г/сут	1,8 [0,3-4,0]	0,8 [0,5 -1,8]	<0,05
SCr, мкмоль/л	560 [390; 825]	190 [145; 390]	<0,05
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	7,5 [4,6;12,5]	27,9 [11,2; 38,9]	<0,05
Потребность в ГД, п (%)	47%	15%	<0,01

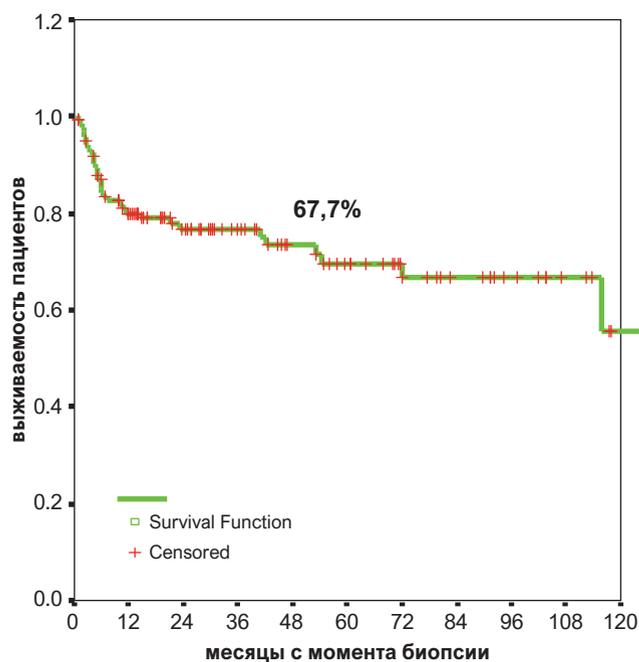


Рис. 1. Выживаемость больных к 5- и 7-летнему сроку наблюдения при АНЦА- быстро прогрессирующем гломерулонефрите в целом во всей группе леченных пациентов

Fig. 1. The 5- and 7-year overall survival of treated anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated rapidly progressive glomerulonephritis patients

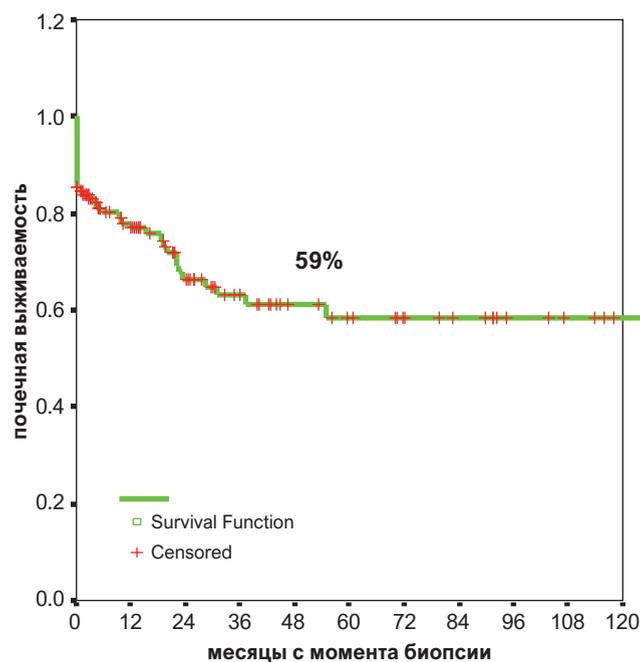


Рис. 3. Почечная выживаемость к 5- и 7-летнему сроку наблюдения при АНЦА-БПГН в целом во всей группе леченных пациентов

Fig. 3. The 5- and 7-year renal survival in ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) in the whole group of the treated patients

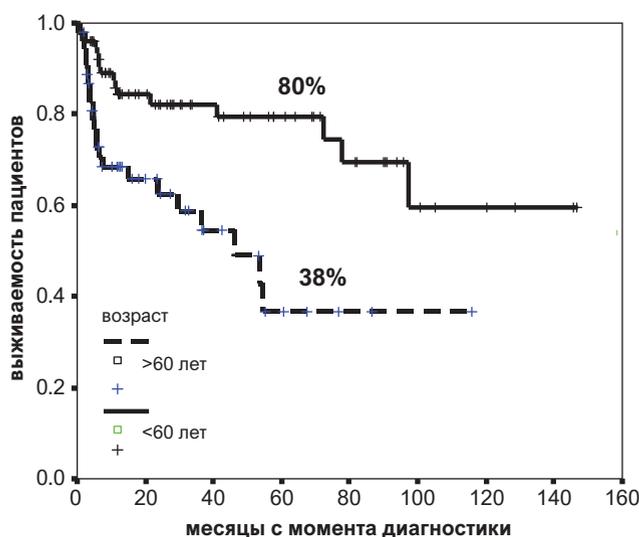


Рис. 2. Выживаемость больных к 5-летнему сроку наблюдения в зависимости от возраста

Fig. 2. The age distribution of the 5-year survival of the patients

Умер всего 31 больной, из которых 26 – в течение первого года наблюдения, 5 – на протяжении последующих 12 лет. Причиной смерти у 41% больных являлась резистентность к проводимой терапии и сохраняющаяся активность болезни, а у 52% – инфекционные осложнения.

Показатель 5-летней выживаемости больных коррелировал с их возрастом, достигая 80% в подгруппе

больных моложе 60 лет и составляя лишь 38% в более старшей возрастной группе ($p < 0,004$) (Рис. 2).

Пятилетняя почечная выживаемость в целом во всей группе больных составила 59% (Рис. 3), и к 7 годам она оставалась такой же – 59%. Величина этого показателя не различалась существенно в зависимости от возраста, будучи равной примерно 50% в подгруппах пациентов как моложе, так и старше 60 лет.

Далее мы оценили эффективность применявшейся нами терапии в зависимости от типа исходных гистоморфологических изменений почечных клубочков. С этой целью был выполнен ретроспективный анализ всех нефробиопсий, который позволил выделить 4 подгруппы пациентов. Двадцать два больных были отнесены в подгруппу с очаговым АНЦА-ГН, 34 – в подгруппу с полунным (экстракапиллярным) АНЦА-ГН, 30 – в подгруппу со склерозирующим типом, и у 29 больных не выявлено доминирования какого-либо клубочкового повреждения, что означало смешанный тип изменений (таблица 2).

Важнейшие исходные клинико-лабораторные показатели и их динамика под влиянием индукционной терапии у больных этих подгрупп представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы, характер гистоморфологических изменений почечных клубочков не коррелировал с важнейшими исходными клинико-лабораторными параметрами заболевания, за исключением уровня SCr. Медиана последнего была максимальной

Таблица 2 | Table 2

Важнейшие патоморфологические параметры при АНЦА-ассоциированном быстро прогрессирующем гломерулонефрите в целом и в группах, выделенных по доминирующему типу гломерулярного повреждения*

The most essential pathologic parameters of the ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis in the general population and according to the predominant type of glomerular damage*

Параметры	Морфологические варианты АНЦА-гломерулонефрита				
	Группа в целом	Очаговый	ЭКГН	Склерозирующий	Смешанный
Количество больных, n (%)	115 (100%)	22 (19%)	34 (29.6%)	30 (26%)	29 (25%)
Число интактных клубочков, %	19 [8; 33]	86 [62.3; 75.7]	10 [3; 17]	16 [6.5; 27]	25 [11.5; 39.5]
Общее число клубочков с полулуниями, %	61 [39; 87]	40 [29.5; 48.3]	82 [61.7; 93]	50 [33.0; 81]	50 [39.5; 76.5]
Число клеточных/фиброзно-клеточных полулуний, %	32 [13; 59]	22.5 [16; 34.5]	63 [57; 85]	12 [0; 21.5]	33 [8.5; 43.8]
Число глобально склерозированных клубочков, %	26 [11; 50]	12.5 [0; 32.3]	13.5 [0; 27.8]	62 [49; 66]	24.5 [13; 40.2]
Тубулоинтерстициальный склероз (от площади коркового слоя), %	30 [20; 50]	30 [23.7; 40]	10 [0; 37.5]	47.5 [30; 70]	40 [23; 50]

* Все показатели представлены как медиана, 25 и 75 перцентили

Таблица 3 | Table 3

Динамика основных клинико-лабораторных параметров при разных гистоморфологических вариантах АНЦА-быстро прогрессирующего гломерулонефрита под влиянием индукционной терапии

Changes in the principal clinical and laboratory parameters in different histomorphological variants of ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis under the influence of induction therapy

Показатели	Морфологические варианты гломерулярных изменений			
	Очаговый (n=22)	ЭКГН (n=34)	Склерозирующий (n=30)	Смешанный (n=29)
До начала индукционной терапии				
SCr, мкмоль/л	310 [205; 520]	740 [490; 1025]	665 [395; 822]	530 [400; 817]
pСКФ, мл/мин/1.73 м ²	13,6 [8.6; 25]	5,7 [3.8; 10.5]	5,95 [4.6; 13.7]	8,5 [5.1; 11.7]
Гематурия	3+	4+	2+	3+
Протеинурия, г/сут	1,1 [0.3; 2.5]	2,2 [0.8; 4.0]	1.1 [0.1; 4.0]	2.1 [0.5; 3.8]
Потребность в ГД число б-х, n (%)	9 (41%)	19 (55%)	19 (64%)	14 (48%)
К моменту окончания индукционной терапии				
SCr, мкмоль/л	140 [120; 160] *	200 [157; 800] *	195 [167; 570] *	200 [140; 295] *
pСКФ, мл/мин/1.73 м ²	37.3 [19.8; 57.8] *	24.7 [6.5; 39.8] *	28.2 [10.4; 34.8] *	28.9 [18; 38.4] *
Гематурия	+ \ - *	1 + *	- *	+ \ - *
Протеинурия, г/сут	0.4 [0.1; 0.6] *	0.8 [0.6; 1.1] *	1.1 [0.9; 3.1] *	0.6 [0.4; 1.1] *
Прекращение ГД (% от числа нуждавшихся в ГД)	100%	63%	47%	86%
Непосредственный эффект	100%	57%**	52%**	80%

Примечание:

* различия с величиной того же показателя до индукционной терапии статистически значимы: $p < 0,01$;

** терапевтический эффект статистически значимо реже, чем при очаговом типе: $p < 0,05$.

при экстракапиллярном и склерозирующем вариантах гломерулярных изменений (740 [490; 1025] и 665 [395; 822] мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$) и минимальной при очаговом варианте (310 [205; 520] мкмоль/л, $p < 0,01$). Вне зависимости от морфологических вариантов ГН лечение ГД требовалось значительному количеству пациентов: 41% и 48% при очаговом и смешанном вариантах и более чем половине пациентов с экстракапиллярным и склерози-

рующим вариантами ГН (55% и 64% соответственно, $p < 0,05$).

В целом ближайший эффект терапии проявлялся при очаговом типе гломерулярных изменений ремиссией, характеризующейся достоверным снижением к концу индукционной терапии SCr с 310 [205; 520] до 140 [120; 160] мкмоль/л и повышением pСКФ до 37,3 [19,8; 57,8] мл/мин/1.73 м², чему сопутствовало заметное уменьшение или

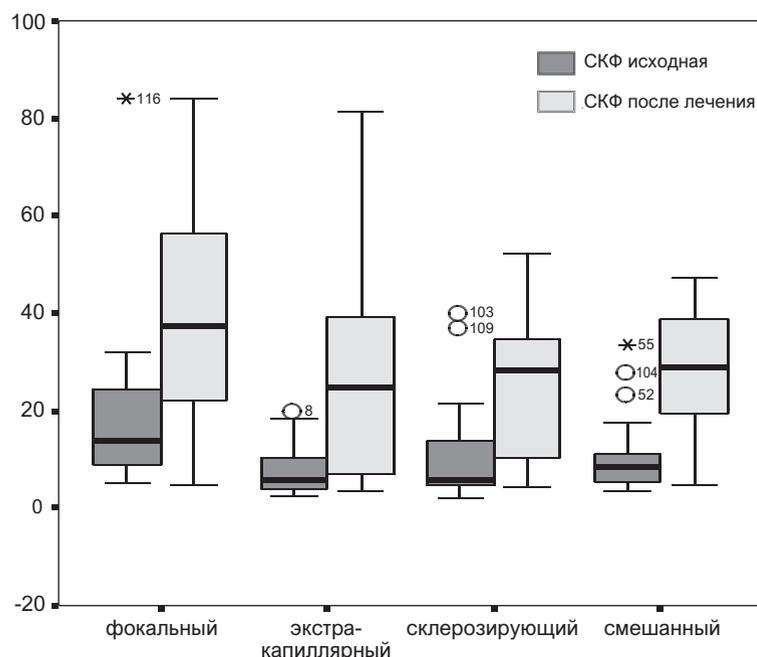


Рис. 4. Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации под влиянием индукционной терапии при разных морфологических типах АНЦА-быстро прогрессирующего гломерулонефрита

Fig. 4. The dynamics of the estimated glomerular filtration rate under the influence of induction therapy in different morphological types of ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis

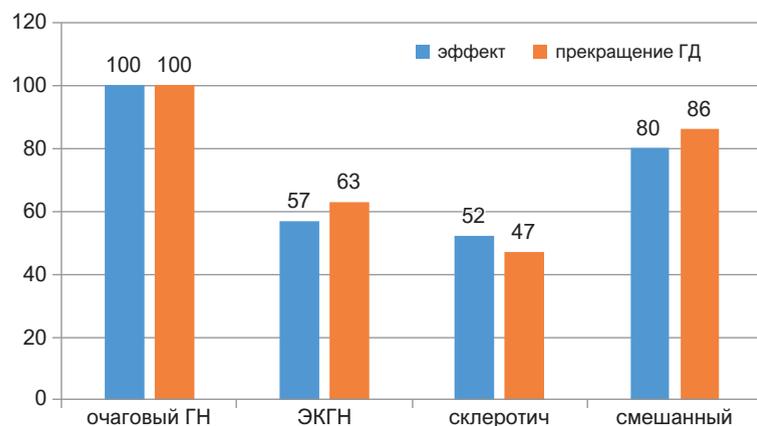


Рис. 5. Частота непосредственного эффекта индукционной терапии и прекращения потребности в гемодиализе при разных гистоморфологических типах гломерулярных изменений при АНЦА-быстро прогрессирующем гломерулонефрите

Fig. 5. The frequency of the direct effect of induction therapy and the hemodialysis treatment cessation in different histomorphological types of ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis

практически полное исчезновение микрогематурии и протеинурии. В остальных 3 подгруппах непосредственный эффект лечения проявлялся, как правило, частичной ремиссией заболевания, о чем свидетельствовали как повышение показателей функции почек, так и уменьшение выраженности протеинурии и минимизация или исчезновение микрогематурии.

Динамику рСКФ под влиянием индукционной терапии при каждом из выделенных типов демонстрирует рисунок 4.

Как показано на рисунке, степень повышения этого показателя при разных гистоморфологических вариантах изменений была примерно одинаковой, однако при очаговом типе, при котором исходное снижение рСКФ было наименее тяжелым, ее уровень к концу индукционной терапии оказался наиболее высоким. При этом лечение ГД было прекращено у всех 7 пациентов этой подгруппы, нуждавшихся в нем к началу терапии. В остальных 3 подгруппах непосредственный эффект лечения констатирован в среднем примерно у 2/3 пациентов. При этом он наблюдался у большинства (80%) больных при смешанном типе повреждения клубочков, более чем у половины – при экстракапиллярном (57%) и склерозирующем типе АНЦА-ГН (52%) (Рис. 5).

Тем не менее, следует отметить, что у части больных как с ЭКГН, так и со склерозирующим типом изменений, имевших примерно одинаково высокий уровень SCr и нуждавшихся в ГД, проведение индукционной терапии привело к улучшению функции почек, что позволило прекратить ГД. Гемодиализ был прекращен у 86% больных при смешанном типе, реже при экстракапиллярном (63%) и наиболее редко, но все же в 47% случаев при склерозирующем типе гистоморфологических изменений (Рис. 5).

Таким образом, хотя показатель SCr и можно рассматривать как предиктор ответа на индукционную терапию, однако его прогностическое значение, как показывают приведенные данные, не играет абсолютной роли и уступает по своей значимости гистоморфологическому типу изменений почечных клубочков.

Кумулятивная выживаемость пациентов к 5 годам наблюдения при разных типах клубочкового повреждения не различалась статистически значимо и составляла 73, 72 и 70% при очаговом, склерозирующем и смешанном типах соответственно. При экстракапиллярном типе величина

этого показателя была несколько, но статистически незначимо ниже (59%) (Рис. 6).

Из общего числа умерших за время наблюдения 31 больного 3 относились к очаговому гистоморфологическому типу, 11 – к ЭКГН, 8 – к склерозирующему и 9 к смешанному. Причиной смерти были резистентность к проводимой терапии и персистирующая активность васкулита (у 13 больных), инфекционные осложнения (16 больных) и в 2 случаях сердечно-сосудистые заболевания.

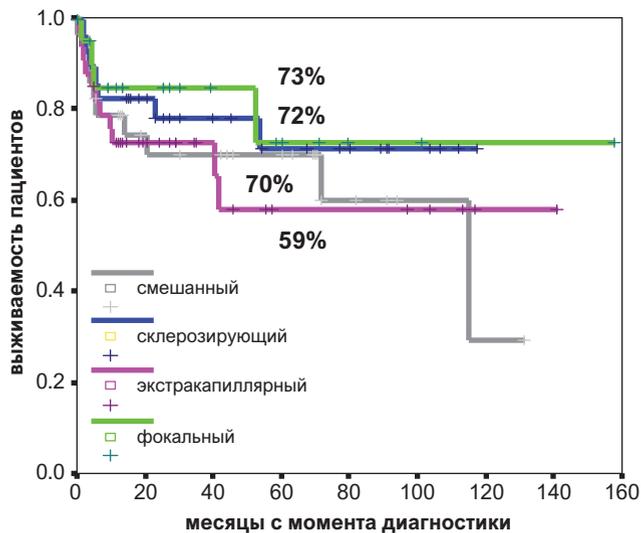


Рис. 6. Кумулятивная выживаемость пациентов к 5 годам наблюдения при разных морфологических типах клубочкового повреждения

Fig. 6. The cumulative survival in different morphological types of glomerular damage by five years of observation

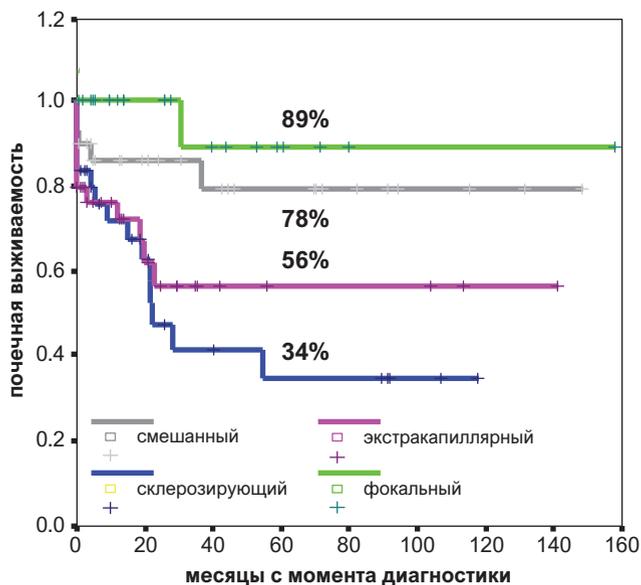


Рис. 7. Пятилетняя почечная выживаемость при разных гистоморфологических типах повреждения почечных клубочков при ANCA-быстро прогрессирующем гломерулонефрите

Fig. 7. The five-year renal survival in the different histomorphological types of ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis

В отличие от выживаемости больных отдаленная почечная выживаемость коррелировала с гистоморфологическим типом заболевания (Рис. 7).

Она оказалась наилучшей при очаговом типе (89%), при котором у всех пациентов на протяжении всего срока наблюдения сохранялась нормальная почечная функция, и была наименьшей при склеротическом типе (34%) ($p < 0,05$). При экстракапиллярном и смешанном типах почечная выживаемость составила соответственно 56% и 79%.

Обсуждение результатов

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ), в основе которых лежит некротизирующее воспаление сосудистой стенки, относится к категории тяжелых жизнеугрожающих заболеваний с серьезным прогнозом, даже в условиях патогенетической терапии [12, 13, 22]. При этом поражение почек с развитием БПН весьма характерно для этих заболеваний и особенно для микроскопического полиангиита и гранулематозного полиангиита, в меньшей степени – для эозинофильного гранулематозного полиангиита. При отсутствии адекватной терапии большинство больных ААВ умирает в течение 1-го года вследствие активности болезни, либо ее исходом является быстро прогрессирующая почечная недостаточность с развитием терминальной ХПН [18, 19, 20, 22].

Выживаемость пациентов при этих заболеваниях в значительной мере определяется тяжестью почечного повреждения ко времени установления диагноза и ответом на лечение. Доказательства эффективности последнего на современном этапе очевидны. В результате применения комбинации высоких доз кортикостероидов и цитостатиков (в первую очередь, ЦФ) прогноз ААВ резко изменился, так что выживаемость пациентов возросла к 1 году болезни до 84%, к 5 годам – до 70-73%, а 10 годам – до 63% [11, 12, 22]. Правда, почечная выживаемость при этом оказывается несколько ниже, ибо примерно у четверти выживших пациентов сохраняется потребность в гемодиализе. Установлено, что почечный прогноз (исход) не зависит от типа АНЦА и может скорее определяться возрастом пациента и состоянием почечной функции к моменту диагностики болезни. Результаты нашего исследования, базирующиеся на ретроспективном анализе 115 больных с МПА и ГПА, практически полностью согласуются с международными данными. Пятилетняя выживаемость больных наблюдавшихся нами больных составила 67,7%, 7-летняя – 64%, а почечная выживаемость к 5 и 7 годам болезни равна 59%. При этом, как и в работах других авторов, пожилой возраст в наших наблюдениях был значимым фактором риска смерти пациентов, но не почечной смерти. Соответственно при 67% 5-летней выживаемости больных в целом во всей когорте выживаемость пациентов до 60 лет составила 80%, а в более старшей возрастной подгруппе – 38%.

Ближайший, то есть непосредственный эффект инициальной терапии мы констатировали в целом у 77% больных. При этом прослеживалась его известная связь с исходным состоянием функции почек, которая, однако, не была абсолютной. Так достижение полной ремиссии заболевания было тем вероятнее, чем ниже был исходный уровень SCr , а при анурии почечная недостаточность, как правило, оказывалась необратимой. Но в то же время, у 48 из 69 (69%) больных, нуждавшихся к началу лечения в ГД, последний был прекращен. Более того, при исходно высоком

уровне SCr эффект отсутствовал у 30% пациентов, в то время как в 70% таких случаев развивалась частичная ремиссия. Приведенные данные, таким образом, свидетельствуют о том, что в условиях патогенетической терапии тяжесть исходного нарушения почечных функций не может рассматриваться как надежный критерий прогнозирования исхода болезни.

Одновременно обращает на себя внимание тот факт, что при наиболее высоком исходном показателе SCr в подгруппе больных с экстракапиллярным типом повреждения почечных клубочков 5-летняя почечная выживаемость была равна 56%, тогда как при склерозирующем морфологическом типе с исходно близкими значениями креатининемии она составляла лишь 34% ($p < 0,05$). Приведенные данные, таким образом, свидетельствуют о том, что в условиях патогенетической терапии тяжесть исходного нарушения почечных функций не означает необратимость последнего, а высокий уровень сывороточного креатинина не может рассматриваться как надежный критерий прогнозирования исхода болезни.

С другой стороны, специальные клинико-патологические исследования показывают, что более важным, чем состояние функции почек, предиктором почечного прогноза является характер (тип) развивающихся при БПГН ААВ гломерулярных повреждений. В то время как снижение исходной СКФ и ее восстановление связаны с острыми потенциально обратимыми почечными повреждениями, такими как фибриноидный некроз и клеточные полулуния, об отдаленном прогнозе (к 12 или 18 месяцу болезни), как показал ряд исследований, предпочтительнее судить по исходному числу интактных клубочков или хронических необратимых изменений, таких как фиброзные полулуния и тубулярная атрофия [1, 4, 9, 18]. Было показано, что процент нормальных клубочков является сильным и, возможно, лучшим предиктором благоприятного ближайшего и отдаленного почечного исхода, в то время как процент глобально склерозированных клубочков ассоциирован с плохим прогнозом.

Эти представления стали отправной точкой для разработки предложенной в 2010 г. Verden A.F. и соавт. морфологической классификации АНЦА-ГН, которая базируется на светооптической оценке доминирующего характера клубочкового повреждения [3]. Авторы предлагают прогнозировать исход болезни в условиях современной патогенетической терапии по соотношению потенциально обратимых острых и необратимых хронических гистологических изменений. Соответственно они выделяют следующие четыре типа гломерулярной патологии при АНЦА-ассоциированном БПГН: очаговый, при котором более половины клубочков интактны, экстракапиллярный, когда более половины клубочков имеют полулуния, склерозирующий, если более половины клубочков глобально склерозированы, и смешанный, при котором нет доминирования

какого-либо из перечисленных вариантов повреждения клубочков,

Валидность этой классификации была оценена у 100 больных с впервые выявленным АНЦА-ГН. У 16 из них диагностирован очаговый тип гломерулярных повреждений, у 55 – экстракапиллярный, у 13 – склерозирующий и у 16 – смешанный. Отдаленные исходы удалось проследить у 82 больных. Через 5 лет ХПН наступила у 25 больных (30%), при этом она наблюдалась только у 1 из 14 пациентов (7%) с очаговым АНЦА-ГН, у 11 из 45 (24%) – с экстракапиллярным, у 6 из 13 (46%) – со смешанным. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) значительно чаще (в 70%) прогрессировала до терминальной стадии у пациентов со склерозирующим типом АНЦА-ГН. При множественном регрессионном анализе, включавшем значения возраста, лечение, исходную СКФ и гистологический тип АНЦА-ГН было показано, что пациенты с очаговым АНЦА-ГН с менее поврежденной функцией почек имеют более благоприятный почечный исход. Пациенты с экстракапиллярным АНЦА-ГН с высокой активностью почечного заболевания и тяжелым исходным снижением почечной функции имеют значительный шанс для почечного восстановления и меньший риск развития ХПН в сравнении с пациентами со склерозом. Пациенты же со склерозирующим типом АНЦА-ГН имеют высокий риск развития терминальной ХПН и более высокий риск смерти [3, 4].

В нашем исследовании количество больных с впервые выявленным АНЦА-ГН мало отличалось от такового в цитированном выше исследовании и составляло 115 человек, но их распределение по морфологическим типам в прослеженной нами когорте было более равномерным. Соответственно доля больных с экстракапиллярным, склерозирующим и смешанным типами изменений была примерно одинаковой и составляла для каждого не многим менее одной трети.

Гистоморфологический тип изменений клубочков как интегральное отражение и функционального и морфологического повреждения почек коррелировал в наших наблюдениях как с ближайшим, так и с отдаленным ответом на терапию. Так ближайший эффект наблюдался у всех пациентов с очаговым типом АНЦА-ГН, у большинства (в 80%) – при смешанном повреждении клубочков, немного более чем у половины (57%) – при экстракапиллярном типе и при склеротическом типе АНЦА-ГН (52%). При этом обращает на себя внимание тот факт, что при исходно близких, практически одинаково высоких значениях уровня SCr при экстракапиллярном и склерозирующем типах клубочкового повреждения частота непосредственного эффекта терапии при последнем наблюдалась несколько реже (52%), чем при экстракапиллярном (57%), хотя эти различия и не достигли статистической значимости ($p = 0,07$).

В то же время, имеются все основания считать, что доминирование глобального гломерулосклероза при склерозирующем морфологическом типе (медиана числа глобально склерозированных клубочков 62% против 13,5% при экстракапиллярном типе) является серьезным фактором, резко ограничивающим возможность эффективной терапии при этом типе заболевания. Так, если при экстракапиллярном типе гломерулярного повреждения к 5 и 7 годам наблюдения почечная выживаемость составляла 56%, то при склерозирующем типе она достигала только 34%. Наиболее высоким (89%) этот показатель был при очаговом морфологическом типе, для которого было характерно максимальное (86%) число интактных клубочков при минимальном количестве (12,5%) глобально склерозированных. Промежуточное значение (79%) 5-летней почечной выживаемости мы констатировали при смешанном типе изменений клубочков, для которого не характерно доминирования какого-либо характера клубочкового повреждения.

Таким образом, результаты наших исследований полностью согласуются с данными Berden A.F. и соавт. [3] и подтверждают правомочность предложенной этими авторами морфологической классификации АНЦА-БПГН. Как и эти авторы, мы наблюдали четкую связь между ответом на терапию впервые выявленного АНЦА-БПГН и гистоморфологическим типом гломерулярного повреждения. Эта связь в меньшей степени относится к непосредственному эффекту лечения, но отчетливо проявляется при оценке его отдаленных результатов. Полученные данные позволяют считать, что в условиях терапии впервые выявленного АНКА-ГН отдаленная почечная выживаемость более тесно коррелирует с гистологическим типом – характером клубочкового повреждения, чем с исходным уровнем креатинина плазмы крови. Благоприятный прогноз заболевания прямо коррелирует с числом интактных клубочков. Преобладание же глобального гломерулосклероза означает высокую вероятность развития терминальной ХПН. При экстракапиллярном типе АНКА-ГН, для которого характерен высокий процент (в нашем наблюдении 67%) клеточных и фиброзно-клеточных полудуний, что позволяет предполагать их потенциальную обратимость, возможно как восстановление почечных функций, так и прогрессирование с исходом в терминальную ХПН. В целом, результаты наших наблюдений полностью согласуются с представлением о том, что характер клубочкового повреждения при манифестации АНКА-ГН является лучшим предиктором отдаленного прогноза при впервые выявленном ААВ.

Выводы

1. Непосредственный эффект патогенетической терапии впервые выявленного АНЦА-ассоциированного быстро прогрессирующего гломеруло-

нефрита комбинацией высоких доз кортикостероидов и циклофосфана может быть достигнут примерно у 70% больных.

2. Уровень креатинина сыворотки к крови к началу лечения не является абсолютным предиктором как непосредственного, так и отдаленного ответа на современную патогенетическую терапию АНЦА-БПГН.
3. Отдаленный эффект современной патогенетической терапии в наиболее полной мере может быть определен по исходному, определяемому к началу лечения, гистоморфологическому типу повреждения клубочков почки, будучи максимальным при очаговом типе гломерулярных изменений, для которого характерно преобладание интактных клубочков, и наиболее неблагоприятным (минимальным) при склерозирующем типе со свойственным ему доминированием гломерулосклероза.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Егорова Е.Т., Томилина Н.А., Бирюкова Л.С. и др. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит при АНЦА-ассоциированных васкулитах: течение, эффективность лечения, прогноз. *Нефрология и диализ*. 2007. 9. 3: 228-239.
E.T. Egorova, N.A. Tomilina, L.S. Biryukova et al. Rapidly progressing glomerulonephritis in patients with ANCA-associated vasculitis: natural history, efficacy of treatment and prognostic. *Nephrology and dialysis*. 2007. 9. 3: 228-239.
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению АНКА-ассоциированных гломерулонефритов / Под ред. Шилова Е.М., Смирнова А.В., Козловской Н.А. 2015: 202-218.
Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu ANCA-associirovannyh glomerulonefritov / Pod red. Shilova E.M., Smirnova A.V., Kozlovskoj N.L. 2015: 202-218.
3. Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C. et al. Histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc.Nephrol*. 2010. 21: 1628-1636.
4. Biryukova L.S., Stolyarevich E.S., Frolova N.F. et al. The long-term renal outcome in patients with ANCA-associated vasculitis: predictive value of kidney biopsy. Abstract ERA-EDTA 52nd Congress. London. May 28th – 31th, 2015: 108.
5. Davies D.J., Moran J.E., Niall J.F. et al. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982. 285: 6342-606.
6. Ewert B.H., Jennette J.C., Falk R.J. Antimyeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kid Int*. 1992. 41. 2: 375-383.
7. Falk R.J., Jennette J.C. Antineutrophil cytoplasmic antibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *NEJM*. 1988. 318. 25: 1651-1657.
8. Falk R.J., Terrell R.S., Charles L.A., Jennette J.C. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to

degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Nat Acad Sci USA. 1990. 87. 11: 4115-4119.

9. *Hauer H.A., Bajema I.M., Houvelingen H.C. et al.* Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinic-histopathological analysis of 96 patients. Kid Int. 2002. 62: 1732-1742.

10. *Jayne D.* Evidence-based treatment of systemic vasculitis. Rheumatology. 2000. 39: 585-595.

11. *Jayne D.* Review article: Progress of Treatment in ANCA-associated vasculitis. Nephrology. 2009. 14: 42-48.

12. *Jayne D.* The clinical presentation and treatment of renal vasculitis// in Rheumatology and the kidney, second edition, ed. By Adu D., Emery P., Madaio M., 2013: 163-180.

13. *Jayne D., Rasmussen N.* Twenty-five years of European Union collaboration in ANCA-associated vasculitis research. NDT. 2015. 30: 11-17.

14. *Jennette J.C., Falk R.J.* Small vessel vasculitis. NEJM. 1997: 1512-1522.

15. *Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P. et al.* Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum. 2013. 65: 1-11.

16. *Kain R., McKinney E.F. et al.* High prevalence of auto-antibodies to hlamp-2 in antineutrophil cytoplasmic antidiagn associated vasculitis. J Am S Neph. 2012. 23: 556-566.

17. KDIGO practice guideline for glomerulonephritis. Ed by Radhakrishnan J. and Cattran D.C. Treatment of Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis. Kidney Int. 2012. 13: 233-239.

18. *Little M.A., Pusey C.D.* Rapidly progressive glomerulonephritis: current and evolving treatment strategies. J Nephrol. 2004. 17. S8: 10-19.

19. *Little M.A., Nazar L., Farrington.* Outcome in glomerulonephritis due to systemic small vessel vasculitis: effect of functional status and non-vascular co-morbidity. NDT. 2004.-19: 356-364.

20. *McClellan A., Savage C.O.S* The immunopathology of vasculitis. in Rheumatology and the kidney, second edition, ed. By Adu D., Emery P., Madaio M. 2013: 131-144.

21. *Tesar V., Hruskova Z.* ANCA-associated Renal Vasculitis. An update. Contrib. Nephrol Basel Karger. 2013. 181: 216-228.

22. *Westman K., Flossmann O., Gregorinig.* The long-term outcomes of systemic vasculitis. NDT. 30: 160-166.

23. *van der Woude F. J., Rasmussen N., Lobatto S. et al.* Auto-antibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegeners granulomatosis. Lancet. 1985. 1: 425-429.

24. *Zand L., Specks U., Sethi S., Ferrenza F.* Treatment of ANCA-associated vasculitis: new therapies and a Look at old Entities. Advanc. in Chr. Kidn. Dis. 2014. 21. 2: 182-193.

Дата получения статьи: 09.10.2017

Дата принятия к печати: 03.12.2017

Submitted 09.10.2017

Accepted 03.12.2017