

Применение плазмообмена при системном васкулите с двойной серопозитивностью

Обзор литературы и клинический случай

**Н.В. Чубченко¹, А.В. Марухов¹, А.О. Парфёнов¹, М.В. Захаров¹,
О.А. Корольков¹, М.А. Парфёнова²**

¹ Кафедра нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

² Кафедра кожных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

Application of plasma exchange in systemic vasculitis with dual seropositivity

Review and case report

N.V. Chubchenko¹, A.V. Marukhov¹, A.O. Parfenov¹, M.V. Zaharov¹, O.A. Korolkov¹, M.A. Parfenova²

¹ Department of nephrology and efferent therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

² Department of skin diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит, анти-БМК заболевание, плазмообмен

Резюме

Системные васкулиты (СВ) – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления.

Среди васкулитов мелких сосудов выделяют группу васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ).

Этиология АНЦА-СВ неизвестна, однако установлена связь развития заболевания с генетическими факторами, воздействием окружающей среды, лекарственных средств, инфекций.

Ключевую роль в патогенезе АНЦА-СВ отводят антинейтрофильным цитоплазматическим аутоантителам к протеиназе 3 и миелопероксидазе, содержащихся в первичных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов.

Нейтрофилы являются главными медиаторами повреждения сосудов.

Недавно была описана эффекторная функция нейтрофилов, заключающаяся в высвобождении нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs). NETs могут способствовать инициации аутоиммунного процесса.

Исследования продемонстрировали роль альтернативного пути комплемента, в частности, анафилатоксина C5a и рецептора C5a (CD88) в патогенезе АНЦА-СВ.

В-клетки занимают одну из главных ролей в патогенезе АНЦА-СВ, поскольку они продуцируют АНЦА.

Адрес для переписки: Чубченко Наталья Валерьевна
e-mail: nchubchenko@mail.ru

Corresponding author: Dr. Natalia V. Chubchenko
e-mail: nchubchenko@mail.ru

Лечение АНЦА-СВ направлено прежде всего на подавление аутоиммунного и воспалительного процесса, а также на удаление АНЦА с помощью методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Несмотря на существенные достижения в лечении АНЦА-СВ, остается спорным эффективность применения экстракорпоральных методов гемокоррекции.

С одной стороны, локальные небольшие исследования показывают положительные результаты применения плазмообмена, с другой стороны, проведенные крупные исследования не выявили в отдаленном периоде преимуществ терапии с применением плазмообмена.

В то время как вопрос эффективности применения ПО в комплексном лечении АНЦА-СВ остается спорным, его эффективное применение в лечении заболевания, ассоциированного с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК) доказано.

Опубликованные результаты ранее проведенных исследований показали, что у 40 % пациентов с анти-БМК заболеванием в крови обнаруживаются циркулирующие АНЦА, в преобладающем числе случаев к миелопероксидазе. В литературе имеется мало сведений о лечении пациентов с двойной серопозитивностью и в основном информация представлена описанием клинических случаев. Оценить объективно эффективность ПО у такой категории пациентов ввиду малочисленности случаев и особенностей данного заболевания затруднительно.

Необходимо проведение дополнительных исследований для определения персонализированных подходов к лечению пациентов с АНЦА-СВ и пациентов с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК.

В данной публикации описано клиническое наблюдение применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациента с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК.

Abstract

Systemic vasculitis (SV) is a heterogeneous group of diseases. Their main morphological feature is inflammation of the vascular wall. The clinical manifestations depend on the type, diameter, and localization of the affected vessels and the activity of systemic inflammation.

Vasculitis of small vessels is sometimes associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA-SV). The etiology of ANCA-SV is unknown although their development is associated with genetic factors, environmental exposure, medications, and infections. The key role was assigned to antineutrophil cytoplasmic autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase contained in primary neutrophil granules and monocyte lysosomes.

Recently, the effector function of neutrophils was described: the release of neutrophil extracellular traps (NETs). NETs may contribute to the initiation of the autoimmune process.

The role of an alternative complement pathway, in particular, anaphylatoxin C5A, and the C5A receptor (CD88) in the pathogenesis of ANCA-SV was demonstrated. B cells play a major role in the pathogenesis of ANCA-SV since they produce ANCA.

ANCA-SV treatment is primarily aimed at suppressing the autoimmune and inflammatory process and removing ANCA using extracorporeal hemocorrection methods. Despite significant advances in the treatment of ANCA-SV the effectiveness of extracorporeal hemocorrection remains controversial.

Some local small studies show positive results of plasma exchange. Nevertheless, large-scale studies have not revealed the long-term benefits of plasma exchange therapy.

The effective use of plasma exchange in the treatment of anti-glomerular basement membrane (GBM) disease has been proven.

The results of previous studies have shown that 40% of patients with the anti-GBM disease have ANCA circulating in the blood, in the predominant number of cases to myeloperoxidase. Only a few clinical cases describing the treatment of patients with double seropositivity have been reported.

Here we present a clinical case of successful application of extracorporeal hemocorrection in the treatment of a patient with double seropositivity for ANCA and GBM antibodies.

Key words: ANCA-associated vasculitis, anti-glomerular basement membrane disease plasma exchange

Определение, классификация, патогенез, консервативная терапия АНЦА-ассоциированных васкулитов

Системные васкулиты (СВ) – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления [1]. Системные васкулиты представляют собой относительно редкую группу заболеваний, однако в последнее время частота их выявления в популяции растет [2-4].

Номенклатурная система, согласованная на конференции в Чэпел Хилле (Chapel Hill, США) в 2012 году (Chapel Hill Consensus Conference, СНСС) в отношении терминологии и точного определения различных типов васкулита, получила широкое междисциплинарное и международное признание. В ее основе лежит калибр преимущественно пораженных сосудов, а также учитываются основные патогенетические механизмы их повреждения [1, 5]. В соответствии с классификацией различают васкулиты: крупных, средних, мелких сосудов, вариабельный, единственного органа, ассоциированный с системными заболеваниями, ассоциированный с определенной этиологией [5].

Среди васкулитов мелких сосудов выделяют группу васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), к которым относят микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс). Распространенность АНЦА-СВ имеет географические различия [2-4] и по некоторым данным составляет 14-30 пациентов на 100000 [4]. АНЦА-СВ являются тяжелыми жизнеугрожающими аутоиммунными заболеваниями и наиболее тяжелые их проявления представлены быстро прогрессирующим гломерулонефритом, приводящим к почечной недостаточности, требующей проведения диализа, и альвеолярным капилляритом, осложняющимся легочным кровотечением. Тяжелый АНЦА-СВ является смертельным заболеванием при отсутствии лечения. Даже несмотря на проведение терапии, летальность остается на высоком уровне. При отсутствии лечения уровень летальности в течение одного года составляет около 80%, на фоне терапии летальность колеблется от 6 до 25% [6-8]. Недавно проведенный мета-анализ обсервационных исследований показал, что риск смерти пациентов с АНЦА-СВ в 2,7 раза выше в сравнении с общей популяцией (стандартизированный коэффициент смертности от АНЦА-СВ составляет 2,7, 95% – доверительный интервал 2,26-3,24) [7].

Этиология АНЦА-СВ неизвестна, однако установлена связь развития заболевания с генетиче-

скими факторами, воздействием окружающей среды, лекарственных средств, инфекций.

Патогенез АНЦА-СВ сложен и остается недостаточно изученным. Ключевую роль отводят антинейтрофильным цитоплазматическим аутоантителам (АНЦА) к протеиназе 3 (PR3, proteinase 3) и миелопероксидазе (МРО, myeloperoxidase), содержащихся в первичных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов [9, 10]. Помимо АНЦА, установлена патогенетическая роль нейтрофилов и моноцитов как медиаторов повреждения, нарушений в системе комплемента, а также роль Т- и В-клеток.

Недавние открытия позволили лучше понять механизмы развития аутоиммунного процесса и воспаления, приводящих к повреждению сосудов. Однако процесс формирования аутоиммунного ответа остается не до конца ясным. Неизвестно почему вырабатываются антитела к антигенам нейтрофилов, поскольку, как и PR3, так и МРО, изолированы от иммунной системы в первичных гранулах, и после дегрануляции нейтрофилов в местах повреждения тканей они быстро элиминируются специфическими ингибиторами (PR3- α 1-антитрипсином, а МРО-церулоплазмином). Неполюценный апоптоз или нарушение клиренса апоптотических фрагментов клеток может приводить к длительному воздействию этих антигенов на иммунную систему и к выработке антител. [11]. Инфекция может также играть определенную роль в патогенезе АНЦА-СВ за счет молекулярной мимикрии, когда антитела к микробным антигенам перекрестно взаимодействуют с антигенами нейтрофилов.

Помимо миелопероксидазы и протеиназы 3, первичные гранулы содержат и другие антибактериальные белки, включая нейтральные сериновые протеиназы, такие как эластаза и катепсин G, лизоцим, кислотные гидролазы (катепсин B и D) [10-12]. Аутоантитела могут вырабатываться против любого антибактериального белка, но клиническое значение имеют антитела, направленные против МРО и PR3.

Нейтрофилы являются главными медиаторами повреждения сосудов. При воспалении или инфекции нейтрофилы подвергаются воздействию воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1), липополисахарида или комплемента C5a. В результате такого воздействия нейтрофилы проходят первую фазу активации фагоцитов – «прайминг», характеризующуюся перемещением МРО и PR3 от первичных гранул к поверхности нейтрофилов [11]. Таким образом происходит экспрессия аутоантигенов на поверхности нейтрофилов и АНЦА могут связываться с аутоантигенами, вызывая мощную клеточную активацию, в результате которой происходит дегрануляция нейтрофилов с высвобождением активных форм кислорода, протеаз и опосредованное повреждение эндотелиальных клеток [13, 14]. Также, активация нейтрофилов АНЦА сопровождается изменением экспрессии

молекул адгезии и связыванием их с эндотелием сосудов [15].

В последних публикациях, посвященных системным васкулитам, большое внимание уделяется роли нейтрофилов в развитии АНЦА-СВ. Недавно была описана эффекторная функция нейтрофилов, заключающаяся в высвобождении нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs). NETs представляют собой костяк из нитей ДНК с захваченными в них провоспалительными белками, включая гистоны, нейтрофильную эластазу, кальпротектин, MPO и PR3 [16-18]. Было показано, что АНЦА являются также медиаторами специфической формы клеточной гибели – некроза (NETosis), при которой происходит вытеснение из клетки нейтрофильных внеклеточных ловушек [11, 19]. Вытесненные внеклеточные ловушки не только захватывают внеклеточный патоген, но и разрушают его. Помимо разрушения внеклеточного патогена, NETs могут прямо повреждать эндотелиальные клетки своим содержимым, вызывая воспаление. Также, NETs служат потенциальным источником аутоантигенов, против которых могут вырабатываться аутоантитела. Таким образом, NETs могут способствовать инициации аутоиммунного процесса [20, 21]. Все это подтверждается присутствием ловушек в местах тканевого повреждения и наличием повышенного уровня NETs в кровотоке у пациентов при АНЦА-СВ [22-24].

Раньше считалось, что система комплемента играет ограниченную роль в патогенезе АНЦА-СВ, что обусловлено скудным его содержанием в депозитах биооптата почки, а также отсутствием гипокомplementемии. Исследования, проведенные на мышах, продемонстрировали роль альтернативного пути комплемента, в частности, анафилатоксина C5a и рецептора C5a (CD88), занимающих центральное место в этом процессе [25]. Недавние исследования, проведенные на человеке, подтверждают эти выводы. У пациентов с активным АНЦА-СВ выявлен повышенный уровень циркулирующего C5a, а низкий уровень циркулирующего C3 ассоциирован с худшими исходами [12, 19, 24].

Безусловно, В-клетки занимают одну из главных ролей в патогенезе АНЦА-СВ, поскольку они продуцируют АНЦА. Было показано, что уровень активированных В-клеток коррелирует с активностью заболевания [19, 26].

Более глубокое изучение и понимание патогенеза возможно откроет новые точки приложения для терапевтического воздействия, а также поспособствует корректировке уже существующих и разработке новых подходов в лечении.

Так, по мере получения новых более детальных знаний в области патогенеза менялись и расширялись цели терапии, инициировались и проводились крупные клинические исследования, направленные на оптимизацию терапевтических подходов, создава-

лись новые клинические рекомендации. В 2016 году опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-СВ, которые стали результатом масштабной работы группы экспертов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) и Европейского общества изучения васкулитов (European Vasculitis Society, EUVAS) [27, 28].

Учитывая известные механизмы патогенеза, лечение АНЦА-СВ направлено прежде всего на подавление аутоиммунного и воспалительного процесса, а также на удаление АНЦА с помощью методов экстракорпоральной гемокоррекции. С целью подавления аутоиммунного и воспалительного процесса используют фармакологические препараты, обладающие мощным иммуносупрессивным и противовоспалительным действием (глюкокортикостероиды, цитостатики, генно-инженерные биологические препараты – анти-В клеточные антитела).

В этом плане глюкокортикостероиды (ГК) обособленно заняли место главного компонента терапии, поскольку способны быстро оказывать противовоспалительный эффект. В исследованиях было показано, что применение ГК сопряжено с повышенным риском инфекционных осложнений, которые остаются основной причиной смерти в первые 12 месяцев после установления диагноза АНЦА-СВ [29]. Набор веса, гипергликемия и развитие сахарного диабета, катаракта, остеопороз, гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта являются тяжелыми последствиями приема ГК [30]. Высокая токсичность и неполная эффективность ГК в качестве монотерапии [31] требует дополнительного включения в лечение второго иммуносупрессивного препарата. Комбинация ГК с препаратом из группы цитостатиков стала наиболее применяемой. Так, сочетание ГК с циклофосфамидом (ЦФА) применялось на протяжении десятилетий для лечения АНЦА-СВ. Несмотря на эффективность такой комбинации, применение ее ограничено ввиду существенной токсичности. Метаболиты ЦФА оказывают токсическое действие на эпителий мочевых путей и могут вызвать геморрагический цистит; злокачественные новообразования, в частности, мочевого пузыря в отдаленном периоде [32, 33]. Также прием ЦФА может привести к развитию инфекционных осложнений, цитопени, бесплодию, преждевременной менопаузы.

Высокая токсичность этих препаратов, развитие серьезных побочных эффектов и осложнений способствовала продолжению поиска более безопасных методов лечения, нацеленных на специфические клеточные и молекулярные механизмы аутоиммунного ответа. Экспериментально доказанная роль

В-клеток в патогенезе АНЦА-СВ стала мотивом для изучения эффективности ритуксимаба (РТМ), являющегося анти-CD20 В-клеточным антителом, в лечении АНЦА-СВ. Применение анти-В клеточного препарата ритуксимаба приводит к индукции и поддержанию ремиссии заболевания [34]. Проведенные рандомизированные контролируемые исследования RAVE и RITUXVAS показали, что ритуксимаб по эффективности не уступает ЦФА при индукции ремиссии и превосходит эффективность ЦФА при рецидивирующем течении [34, 35]. Успешные результаты исследований стали основанием для включения в рекомендации РТМ как препарата первого ряда для индукционной терапии.

Установление роли комплемента в патогенезе АНЦА-СВ нацелила исследования на изучение эффективности применения ингибитора рецептора С5а авакопана. Исследование показало, что авакопан эффективен в составе индукционной терапии АНЦА-СВ. Также включение авакопана в состав индукционной терапии позволяет снизить дозу ГК [36, 37].

Проводилось много исследований, в которых сравнивалась эффективность и токсичность различных комбинаций препаратов, разных режимов их дозирования как для индукции, так и для поддержания ремиссии АНЦА-СВ. В клинических рекомендациях 2016 года представлены оптимальные схемы лечения в зависимости от активности, распространенности и тяжести васкулита, в частности наличия поражения внутренних органов (прежде всего почек), которое может привести к смерти или утрате их функции [27, 38, 39].

Плазмообмен при лечении АНЦА-ассоциированных васкулитов

Несмотря на существенные достижения в лечении АНЦА-СВ, остается спорным эффективность применения экстракорпоральных методов гемокоррекции. В соответствии с последними рекомендациями применение ПО следует рассматривать при быстро прогрессирующем гломерулонефрите с уровнем сывороточной концентрации креатинина крови более 500 мкмоль/л или тяжелом геморрагическом альвеолите. Включение плазмообмена (ПО) в комплексную терапию АНЦА-СВ направлено на удаление патогенных циркулирующих факторов – АНЦА, воспалительных цитокинов, молекул адгезии, компонентов комплемента [40, 41]. До недавнего времени МЕРЕХ (methylprednisolone versus plasma exchange) было единственным крупным исследованием, оценивающим эффективность ПО у пациентов с АНЦА-СВ, с подтвержденным биопсией гломерулонефритом и концентрацией креатинина выше 500 мкмоль/л (5,8 мг/дл) или необходимостью проведения диализа при поступлении. В результате исследования было показано,

что у пациентов, в схему лечения которых к стандартной индукционной иммуносупрессивной терапии ЦФА и ГК в качестве адъювантной терапии был добавлен ПО, в течении первых трех месяцев частота развития терминальной стадии хронической болезни почек и смертность были ниже [42]. Однако более долгосрочное наблюдение (медиана 4 года) не выявило различий в смертности и развитии терминальной стадии хронической болезни почек [43]. По результатам мета-анализа был сделан вывод о недостаточности имеющихся данных для оценки эффективности плазмообмена для предотвращения развития терминальной стадии хронической болезни почек и/или смерти при АНЦА-СВ [44].

Неопределенность в отношении эффективности ПО послужила толчком для проведения еще одного крупного исследования PEXIVAS (Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis). В исследование включено 704 пациента с тяжелым АНЦА-СВ с гломерулонефритом (скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²) и диффузным альвеолярным кровотечением. Это исследование не показало различий в частоте развития терминальной стадии хронической болезни почек или смерти от любой причины в течении семи лет между пациентами, получавшими стандартную терапию ГК и ЦФА или РТМ в сочетании с ПО и пациентами, получавшими стандартную терапию без ПО [45-47].

Японскими исследователями проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, которым впервые диагностировали АНЦА-СВ с быстро прогрессирующим гломерулонефритом в период с 2008 по 2018 год. В исследование включено 11 пациентов, получавших ПО в составе терапии. У семи из них было тяжелое почечное повреждение и у четырех легочное кровотечение. Пациентам с тяжелым почечным повреждением и получающих гемодиализ проводили семь сеансов ПО (50 мл/кг или 1,3 объема циркулирующей плазмы) в течение 2 недель. Через восемь недель все пациенты не нуждались в проведении гемодиализа. Через 3 месяца восстановление функции почек наблюдалось у 100% пациентов и через 12 месяцев – у 80%. У всех пациентов с легочным кровотечением функция почек была сохранена. Можно предположить, что у пациентов с нормальной функцией почек до начала заболевания ПО будет индуцировать восстановление нарушенной функции почек, требующей проведения гемодиализа, с последующим уходом от потребности в гемодиализе [48].

Опубликованные результаты обсервационного ретроспективного исследования, проведенного во Франции с 2006 года по 2014 год, показали эффективность ПО при острой респираторной недостаточности в результате диффузного легочного кровотечения, связанного с АНЦА-СВ. В исследование включено 12 пациентов, из них пяти про-

водилась инвазивная механическая вентиляция. Все пациенты получали ПО в дополнение к комбинации ГК с иммуносупрессивными препаратами. Оксигенация улучшилась в течение первых 7 дней после начала ПО, о чем свидетельствует резкое увеличение медианы отношения SpO_2/FiO_2 с 183 [137- 321] до 353 [239-432] ($P=0,003$), а также снижение уровня респираторной поддержки. Все, кроме одного пациента, выжили. Авторы заключили, что мульти-модальный режим индукции, сочетающий иммуносупрессивную терапию с ПО при АНЦА-СВ может быстро способствовать регрессу респираторной дисфункции, связанной с диффузным легочным кровотечением [49].

Крупные исследования отличались критериями включения и схемами лечения и включали пациентов только с тяжелым почечным повреждением (критерий включения: уровень креатинина крови >500 мкмоль/л; необходимость проведения гемодиализа; скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²) и легочным кровотечением. Такой подход не позволяет дифференцировать более однородные по другим критериям подгруппы пациентов, в лечении которых ПО может показать свою эффективность. Присутствуют различия касательно частоты сеансов, необходимого объема замещения, режима ПО. Проведенный мета-анализ ставит под сомнение результаты одного крупного исследования, указывая на недостаточность данных для оценки эффективности плазмообмена для предотвращения развития терминальной стадии хронической болезни почек и/или смерти при АНЦА-СВ.

В то время как вопрос эффективности применения ПО в комплексном лечении АНЦА-СВ остается спорным, его эффективное применение в лечении заболевания, ассоциированного с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК) доказано. Анти-БМК заболевание – это редкий аутоиммунный васкулит, характеризующийся выработкой антител против неколлагенового (NC1) домена $\alpha 3$ цепи коллагена IV типа – $\alpha 3(IV)$ NC1. Основным клиническим проявлением данного васкулита является быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) с легочным кровотечением или без него. Лечение направлено на быстрое удаление циркулирующих аутоантител с помощью плазмообмена, предотвращение дальнейшей выработки антител и подавление воспаления с помощью применения иммуносупрессоров и кортикостероидов. Ретроспективные исследования показали, что данная комбинация лечения приводит к достижению лучших результатов терапии по сравнению с историческим контролем [50-52].

Levy J.V. и соавт. (2001) провели ретроспективное исследование, посвященное изучению исходов лечения тяжелой формы анти-БМК заболевания у 71 пациента. Авторы пришли к выводу, что интенсивная терапия пациентов с анти-БМК заболеванием

и тяжелой почечной недостаточностью должна включать ПО. Такой подход позволяет увеличить шансы восстановления функции почек и снизить уровень летальности [53].

В соответствии с клиническими практическими рекомендациями KDIGO по лечению гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране (2012) всем пациентам с анти-БМК ГН иммуносупрессивную терапию следует начинать циклофосфамидом, кортикостероидами и плазмаферезом (за исключением диализ-зависимых пациентов на момент установки диагноза, имеющих 100% полулуний по данным адекватной нефробиопсии и не имеющих при этом легочных кровотечений) [54]. Таким образом, ПО является методом лечения анти-БМК заболеванием с доказанной эффективностью.

Опубликованные результаты ранее проведенных исследований показали, что у 40 % пациентов с анти-БМК заболеванием в крови обнаруживаются циркулирующие АНЦА, в преобладающем числе случаев к миелопероксидазе [55, 56, 57]. Пациенты с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК имеют клинико-патогенетические особенности. Так, в литературе описан клинический случай двойной серопозитивности на АНЦА и антитела к БМК, при котором обследование пациента не выявило характерных для АНЦА-СВ изменений в почках, таких как ангиит мелких сосудов или гранулемы, но выявило поражение легких [55]. В этом случае, лечение пациента преднизолоном в сочетании с ПО привело к нормализации уровня антител к БМК и устранению потребности в проведении гемодиализа в течение трех недель [55]. Другой клинический случай, также демонстрирует успешный результат лечения пациента с двойной серопозитивностью сочетанием иммуносупрессивной терапии ГК и циклофосфамидом с ПО. Гистологическая картина почек у данного пациента характеризовалась наличием гломерулонефрита с полулуниями и линейными отложениями IgG вдоль капилляров клубочков [65]. В опубликованной статье, посвященной изучению четырех случаев двойной серопозитивности, авторы отметили, что у всех пациентов развитию БПГН и легочному кровотечению предшествовал легочный фиброз. В трех случаях гистологическое исследование почечной ткани выявило полулуния и линейные отложения IgG вдоль капилляров клубочков. В двух аутопсийных образцах обнаружен васкулит мелких артерий и артериол почек, а в одном из них обнаружен аналогичный васкулит в стенках желудочно-кишечного тракта и жировой ткани надпочечников [64]. АНЦА-положительные пациенты, как правило, имеют более низкие титры антител против БМК, чем АНЦА-отрицательные пациенты [55, 56].

Имеются данные о том, что наличие АНЦА может определять прогноз в отношении восстановления функции почек у пациентов с двойной серо-

позитивностью [55, 56]. В литературе информация по этому поводу противоречива. Так, в более ранних публикациях сообщается, что вероятность восстановления функции почек у пациентов с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК выше, чем у пациентов, в крови которых определяются только антитела против БМК [58, 59]. Авторы пришли к выводу, что более высокие титры АНЦА и более низкие титры антител против БМК ассоциированы с более высокими шансами на восстановление функции почек у пациентов с двойной серопозитивностью.

В противоположность этому, Levy J.B. и соавт. (2004) сообщили, что прогноз в отношении восстановления функции почек у пациентов с двойной серопозитивностью хуже, чем у пациентов, при иммунологическом исследовании которых обнаруживаются только антитела к БМК [56]. В своем исследовании они изучили специфичность антител к БМК и пришли к выводу, что прогноз лучше у пациентов с двойной серопозитивностью с антителами к БМК специфичными к другим ее компонентам, а не к $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$. Hellmark T. и соавт. (1999) установили, что существует обратная зависимость между шансами на восстановление функции почек и титром аутоантител к БМК специфичных к $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ [60].

Rutgers A. и соавт. (2005), изучив лимбургский регистр биопсии почек (с 1978 по 2003 год; $n=1373$) с целью отбора случаев быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), выявили 46 случаев пациентов с поражением почек АНЦА к миелопероксидазе, 13 – антителами к БМК и 10 случаев двойной серопозитивности. Авторы отметили, что у пациентов с поражением почек АНЦА к миелопероксидазе и у пациентов с двойной серопозитивностью выявлялось гранулематозное перигломерулярное воспаление, в отличие от пациентов с поражением почек только антителами к БМК. Также, в результате исследования они пришли к выводу, что у пациентов с двойной серопозитивностью исход в отношении восстановления функции почек не лучше, чем у пациентов с поражением почек только антителами к БМК, но хуже, чем у пациентов только с АНЦА к миелопероксидазе [61].

В литературе имеется мало сведений о лечении пациентов с двойной серопозитивностью и в основном информация представлена описанием клинических случаев [62-64]. Исходя из представленных литературных данных лечение пациентов заключалось в назначении иммуносупрессивной терапии ГК и циклофосфамидом в сочетании с ПО. Murakami T. и соавт. (2011), опубликовавшие клинический случай успешного лечения пациента с двойной серопозитивностью, отводят основную роль в снижении антител к БМК ПО [55]. Оценить объективно эффективность ПО у такой категории пациентов ввиду малочисленности случаев и особенностей данного заболевания затруднительно.

В данной публикации описано клиническое наблюдение применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациента с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК.

Клинический случай

Пациент К., 38 лет, 15.12.2018 года поступил в ВМедА им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург). Из анамнеза известно, что во втором полугодии 2018 г. отмечал заложенность носа, дважды эпизод носовых кровотечений. В конце декабря 2018 г. отмечено возникновение гипертермии до $38,5-39,0^{\circ}\text{C}$ с ознобом, боль в горле, сухой кашель, общая слабость. За медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно, принимал жаропонижающие средства. В связи с сохраняющейся лихорадкой, появлением прожилок крови в мокроте обратился в приемное отделение военного госпиталя. При обследовании выявлено: протеинурия $0,03$ г/л, гематурия – 100 эритроцитов в поле зрения, в общем анализе крови: Hb 100 г/л, лейкоциты $11,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 255×10^9 /л, СОЭ 64 мм/ч. По данным рентгенографии легких обнаружены множественные диффузные очагово-инфильтративные образования обоих легких. Лечение антибактериальными препаратами не привело к улучшению состояния. Сохранялась лихорадка, было отмечено снижение массы тела. 01.01.2019 г. у пациента развилось тяжелое легочное кровотечение с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Пациент был переведен на ИВЛ, проводилась гемостатическая терапия, инфузия свежемороженой плазмы, пульстерапия метилпреднизолоном по $3000-2500$ мг/сут, 3 сеанса плазмафереза (01.01, 02.01, 03.01.2019 г.), объем каждого составил 1000 мл с замещением свежемороженой плазмой. Ввиду развития постгеморрагической анемии выполнена трансфузия 5 доз эритроцитарной массы. Состояние больного оставалось стабильно тяжелым, дыхательная недостаточность не прогрессировала, однако сохранялась необходимость проведения инвазивной респираторной поддержки с целью поддержания приемлемых показателей газообмена.

С момента поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии отмечалось нарастание уровней мочевины (до $25,8$ ммоль/л) и креатинина (до 270 мкмоль/л) на фоне нормальных показателей электролитного состава крови и темпа диуреза адекватного водной нагрузке. Проводилась дифференциальная диагностика между двусторонней пневмонией, синдромом Гудпасчера. По решению консилиума для дальнейшего лечения пациент был переведен в клинику анестезиологии и реаниматологии ВМедА им. С.М. Кирова. При поступлении в клинику состояние расценивалось как тяжелое, обусловленное синдромом эндогенной ин-

токсикации, дыхательной недостаточностью. При иммуноферментном анализе (ИФА) обнаружена гиперпродукция АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, уровень которых в тридцать раз превышал верхнее референтное значение (312 Ед/мл.), а также антитела к базальной мембране клубочков, в шестнадцать раз превышающие верхнюю границу нормы (320 Ед/мл). По данным компьютерной томографии органов грудной полости и придаточных пазух носа: картина инфильтрации во всех сегментах обоих легких и определялось содержимое в левой верхнечелюстной пазухе с гиперденсным компонентом, в основной пазухе, в клетках решетчатого лабиринта, в нижних носовых ходах с обеих сторон. Пациент консультирован врачом-ревматологом, установлен диагноз: Системный васкулит, ассоциированный с АНЦА и антителами к базальной мембране клубочков, с поражением легких, почек, околоносовых пазух, острое течение, активность 3 ст. Учитывая клиническую картину и эффект от плазмафереза в анамнезе, принято решение о выполнении сеансов плазмообмена: проведены четыре операции в объеме 100% ОЦП (3000 мл) с замещением донорской плазмой. Сосудистый доступ: двухпросветный перфузионный катетер, установленный в правую подключичную вену. Гепаринизация: региональная, 20 тыс. ЕД гепарина в контур. Последние 3 операции выполнялись в сочетании с пульс-терапией метил-преднизолоном 1000 мг и циклофосфамидом 1000 мг. После проведения первой операции плазмообмена отмечалась некоторая положительная динамика, проявляющаяся снижением выраженности дыхательной недостаточности – роста индекса оксигенации со 161 до 171 при уменьшении FiO₂ с 80 до 50%, снижения параметров респираторной поддержки. Была продолжена терапия глюкокортикоидами и антибиотиками. Вместе с тем на 13-е сутки от момента развития выраженной дыхательной недостаточности на фоне проводимой комплексной терапии пациент был переведен на спон-

танное дыхание через естественные дыхательные пути. По данным контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки отмечалась положительная динамика в виде уменьшения степени интенсивности участков консолидации легочной паренхимы. Пристеночное утолщение слизистой оболочки основной, приустьевых отделов, лобной, обеих верхнечелюстных пазух и в единичных клетках решетчатого лабиринта. Динамика лабораторных показателей представлена в таблице 1.

Отмечено снижение показателей креатинина до 115 мкмоль/л и мочевины крови до 12,3 ммоль/л. При контрольном иммунологическом исследовании крови от 20.01.2019 г. отмечалось снижение титра АНЦА (в 20 раз – 15 Ед/мл) и к базальной мембране клубочков (в 10 раз – 32). Пациент выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения амбулаторного лечения.

Обсуждение

Исходя из данных, представленных в современных литературных источниках, можно предположить, что у пациентов с двойной серопозитивностью, несмотря на наличие и АНЦА, и антител к БМК, в организме протекают не два параллельных процесса, характерных для АНЦА-СВ и анти-БМК заболевания, а один единый процесс со своими особенностями. Изучению значения АНЦА в развитии двойной серопозитивности уделялось достаточно внимания. Существует мнение, что после предварительного повреждения базальной мембраны клубочков в следствии АНЦА-СВ происходит последовательная сенсбилизация к антигенам БМК [66, 67]. При АНЦА-СВ эффективность ПО не подтверждена, напротив, при анти-БМК заболевании эффективность доказана. Влияет ли включение ПО в терапию двойной серопозитивности на прогноз и исход заболевания? Имеет ли значение в отношении эффективности ПО специфичность антител

Таблица 1 | Table 1

Динамика лабораторных показателей
Dynamics of laboratory parameters

	FiO ₂ ,%	Индекс оксигенации	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	АНЦА, Ед/мл	АТ к БМК, Ед/мл
При поступлении в ОРИТ	-	-	270	25,8	312	320
1-ый ПО До 14.01.2019 г.	80	161	255	23,4	-	-
1-ый ПО После	50	171	237	21,8	-	-
2-ой ПО До 17.01.2019 г.	50	183	218	23,1	-	-
2-ой ПО После	50	178	224	19,0	-	-
3-ий ПО До 18.01.2019 г.	40	212	188	17,3	-	-
3-ий ПО После	40	223	151	15,2	-	-
4-ый ПО До 19.01.19 г.	30	248	169	16,8	-	-
4-ый ПО После	30	308	134	14,0	-	-
20.01.2019 г.	30	340	115	12,3	15	32

FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; АТ – антитела; ПО – плазмообмен.

к БМК? Ответы на эти вопросы пока окончательно не найдены.

Таким образом, необходимо проведение дополнительных исследований для определения персонализированных подходов к лечению пациентов с АНЦА-СВ и пациентов с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК.

Заключение

Проведенные за последние два десятилетия исследования привели к существенному усовершенствованию терапии АНЦА-СВ и анти-БМК заболевания, превратив в настоящее время данные заболевания из смертельных в хронические с рецидивирующим течением и сопутствующей патологией. Высокая токсичность препаратов, развитие тяжелых побочных эффектов и ассоциированных с лечением заболеваний определяют низкое качество жизни пациентов и обуславливают по-прежнему высокую летальность. Открытым остается вопрос об эффективности применения ПО в комплексном лечении АНЦА-СВ. С одной стороны, локальные небольшие исследования показывают положительные результаты применения ПО, с другой стороны, проведенные крупные исследования не выявили в отдаленном периоде преимуществ в терапии с применением ПО. В описанном клиническом случае сочетание иммуносупрессивной терапии с ПО позволило стабилизировать показатели газообмена, перевести пациента на самостоятельное дыхание, курировать почечную недостаточность. Эффективность проведенного ПО подтверждается снижением титра антител по данным иммунологического исследования крови в динамике.

Авторы не имеют конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов. Терапевтический архив. 2014; 5: 94-98.
Beketova T.V. The current classification of systemic vasculitides. Therapeutic Archive. 2014; 5: 94-98.
2. Fujimoto S., Watts R.A., Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. Rheumatology (Oxford). 2011; 50(10): 1916-1920. DOI:10.1093/rheumatology/ker205
3. Pamuk O.N., Donmez S., Calayir G.B. et al. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. Clinical rheumatology. 2016; 35(8): 2063-2071. DOI: 10.1007/s10067-016-3232-y
4. Berti A., Cornec D., Cronson C.S. et al. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-

Based Study. Arthritis Rheumatol. 2017; 69(12): 2338-2350. DOI: 10.1002/art.40313

5. 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
6. Phillip R., Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2008; 26 (51): 94-104.
7. Tan J.A., Dehghan N., Chen W. et al. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2017; 76(9): 1566-1574. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210942
8. Luqmani R.A. Treat-to-target in vasculitis: is this a sensible approach?. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30(4 Suppl 73): 149-153.
9. Kallenberg C.G., Stegeman C.A., Abdulahad W.H. et al. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: new possibilities for intervention. Am J Kidney Dis. 2013; 62(6): 1176-1787. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.05.009
10. Gapud E.J., Seo P., Antiochos B. ANCA-Associated Vasculitis Pathogenesis: A Commentary. Curr Rheumatol Rep. 2017; 19(4):15. DOI: 10.1007/s11926-017-0641-0
11. Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020; 75(1): 124-137. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031
12. Hutton H.L., Holdsworth S.R., Kitching A.R. ANCA-associated vasculitis: pathogenesis, models, and preclinical testing. Semin Nephrol. 2017; 37(5): 418-435. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.016
13. Savage C.O., Gaskin G., Pusey C.D. et al. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies can recognize vascular endothelial cell-bound anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated autoantigens. Exp Nephrol. 1993; 1(3): 190-195.
14. Schreiber A., Xiao H., Jennette J.C. et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(2): 289-298. DOI: 10.1681/ASN.2008050497
15. Radford D.J., Luu N.T., Hewins P. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells. Arthritis Rheum. 2001; 44(12): 2851-2861.
16. Kessenbrock K., Krumbholz M., Schönemarker U. et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. Nat Med. 2009; 15(6): 623-625. DOI: 10.1038/nm.1959
17. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(36): 15880-15885. DOI:10.1073/pnas.1005743107
18. Hakkim A., Fürnrohr B.G., Amann K. et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(21): 9813-9818. DOI: 10.1073/pnas.0909927107
19. Predecki M., Pusey C.D. Recent advances in understanding of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1113. Published 2018 Jul 19. DOI: 10.12688/f1000research.14626.1
20. Schreiber A., Rousselle A., Becker J.U. et al. Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis. Proc

- Natl Acad Sci U S A. 2017; 114(45): E9618-E9625. DOI: 10.1073/pnas.1708247114
21. Panda R., Krieger T., Hopf L. et al. Neutrophil Extracellular Traps Contain Selected Antigens of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Front Immunol.* 2017; 8:439. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00439
 22. Kessenbrock K., Krumbholz M., Schönhermarcke U. et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009; 15(6): 623-5 DOI: 10.1038/nm.1959
 23. Söderberg D., Segelmark M. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol.* 2016 Jun 30;7:256. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00256
 24. Fousert E., Toes R., Desai J. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Take the Central Stage in Driving Autoimmune Responses. *Cells.* 2020 Apr 8;9(4). pii: E915. DOI: 10.3390/cells9040915
 25. Xiao H., Schreiber A., Heeringa P. et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol.* 2007; 170(1): 52-64. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060573
 26. Popa E.R., Stegeman C.A., Bos N.A. et al. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103(5 Pt 1): 885-94. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70434-3
 27. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(9): 1583-1594. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209133 Epub 2016 Jun 23
 28. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О. и соавт. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017, 26 (1): 80-86.
Novikov P.I., Zyкова A.S., Smitienko I.O. et al. Treatment of ANCA-associated vasculitis: EULAR/ERA-EDTA 2016 recommendations. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2017, 26 (1): 80-86.
 29. McGregor J.G., Hogan S.L., Hu Y. et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(2): 240-247. DOI: 10.2215/CJN.05610611
 30. Robson J., Doll H., Suppiah R. et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(3): 471-481. DOI: 10.1093/rheumatology/keu366
 31. Sada K.E., Yamamura M., Harigai M. et al. Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015 Nov 2; 17:305. DOI: 10.1186/s13075-015-0815-y
 32. Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M. et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1996; 124(5): 477-484. DOI: 10.7326/0003-4819-124-5-199603010-00003
 33. Knight A., Asklung J., Granath F. et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(10): 1307-1311. DOI: 10.1136/ard.2003.019125
 34. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 211-20.
 35. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 221-232. DOI: 10.1056/NEJMoa090990517
 36. Jayne D.R.W., Bruchfeld A.N., Harper L. et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(9): 2756-2767. DOI: 10.1681/ASN.2016111179
 37. Merkel P.A., Jayne D.R., Wang C. et al. Evaluation of the Safety and Efficacy of Avacopan, a C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Treated Concomitantly With Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial. *JMIR Res Protoc.* 2020; 9(4): e16664. DOI: 10.2196/16664
 38. Бекетова Т.В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – 2016. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55(1): 12-16. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-12-16
Beketova T.V. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(1): 12-16 (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2017-12-16
 39. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология.* 2019; 13(1): 19-25. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25
Beketova T.V. International guidelines for the management of ANCA-associated systemic vasculitides. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019; 13(1): 19-25. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25
 40. Gaskin G., Pusey C.D. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Ther Apher.* 2001; 5(3): 176-181.
 41. Walters G. Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(2): 217-225. DOI: 10.1007/s00467-014-3038-6
 42. Jayne D.R., Gaskin G., Rasmussen N. et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis (MEPEX). *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(7): 2180-2188. DOI: 10.1681/ASN.2007010090
 43. Walsh M., Casian A., Flossmann O. et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* 2013; 84: 397-402. DOI: 10.1038/ki.2013.131
 44. Walsh M., Catapano F., Szpirt W. et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Amer J Kidney Dis.* 2011; 57(4): 566-74. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.10.049
 45. Walsh M., Merkel P.A., Peb C.A. et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil

cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 14:73. DOI: 10.1186/1745-6215-14-73

46. *Walsh M., Merkel P.A., Peh C.A. et al.* Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020; 382(7): 622-631. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1803537

47. *Wallace Z.S., Miloslavsky E.M.* Management of ANCA associated vasculitis. *BMJ*. 2020 Mar 18; 368:m421. DOI: 10.1136/bmj.m421

48. *Nishida R., Kaneko S., Usui J. et al.* Plasma Exchange Is Highly Effective for Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Patients With Rapidly Progressive Glomerulonephritis Who Have Advanced to Dialysis Dependence: A Single-Center Case Series. *Ther Apher Dial*. 2019; 23(3): 253-260. DOI: 10.1111/1744-9987.12830

49. *Geri G., Terrier B., Heshmati F. et al.* Effect of plasma exchange in acute respiratory failure due to Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Crit Care*. 2018; 22(1): 328. Published 2018 Dec 4. DOI: 10.1186/s13054-018-2264-x

50. *Predecki M., Charles P.* Plasma exchange in anti-glomerular basement membrane disease. *Presse medicale*. 2019; 48(11): 328-337. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.03.017

51. *Nakabayashi K., Fujioka Y., Arimura Y. et al.* Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease accompanied by vasculitis that was not positive for antineutrophil cytoplasmic antibodies to myeloperoxidase and proteinase 3: a report of two cases and the incidence of anti-GBM disease at one institution. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(4): 504-513. DOI: 10.1007/s10157-011-0435-z

52. *Gulati K., McAdoo S.P.* Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018; 44(4): 651-673. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.06.011

53. *Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J. et al.* Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med*. 2001; 134(11): 1033-1042. DOI: 10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009

54. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.* KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 139-274.

55. *Murakami T., Nagai K., Matsuura M. et al.* MPO-ANCA-positive anti-glomerular basement membrane antibody disease successfully treated by plasma exchange and immunosuppressive therapy. *Ren Fail*. 2011; 33(6): 626-631. DOI: 10.3109/0886022X.2011.581401

56. *Levy J.B., Hammad T., Coulthart A. et al.* Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004; 66: 1535-1540.

57. *Jayne D.R., Marshall P.D., Jones S.J. et al.* Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1990; 37: 965-970

58. *Bosch X., Mirapeix E., Font J. et al.* Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol*. 1991; 36: 107-113.

59. *Segelmark M., Hellmark T., Wieslander J.* The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of anti-glomerular-basement-membrane antibodies. *Nephron Clin Pract*. 2003; 94: 59-68

60. *Hellmark T., Segelmark M., Unger C. et al.* Identification of a clinically relevant immunodominant region of collagen IV in Goodpasture disease. *Kidney Int*. 1999; 55: 936-944.

61. *Rutgers A., Slot M., van Paassen P. et al.* Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(2): 253-262. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.05.003

62. *Yamazaki C., Arai S., Tamura Y. et al.* [Case of rapidly progressive glomerulonephritis with anti-glomerular basement membrane antibody in the course of MPO-ANCA-associated pachymeningitis] *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2009; 51(4): 490-495.

63. *Yamazaki K., Kanehira K., Inaba Y. et al.* [A case of rapidly progressive glomerulonephritis with anti-glomerular basement membrane antibody in the course of MPO-ANCA positive interstitial pneumonia]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2012; 54(8): 1203-1208.

64. *Nakabayashi K., Fujioka Y., Nagasawa T. et al.* Dual myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody- and anti-glomerular basement membrane antibody-positive cases associated with prior pulmonary fibrosis: a report of four cases [published correction appears in *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(4):614. Arimura, Yasuhiro [corrected to Arimura, Yoshihiro]]. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(2): 226-234. DOI: 10.1007/s10157-010-0390-0

65. *Fernandes P., Lopes J.A., Correia L. et al.* Coexistence of anti-GBM antibodies and MPO-ANCA in a patient with systemic vasculitis and crescentic glomerulonephritis. *Nefrologia*. 2010; 30(6): 709-710. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Aug.10563

66. *Hellmark T., Niles J.L., Collins A.B. et al.* Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 376-385. [PubMed] [Google Scholar]

67. *Manabe S., Banno M., Nakano M. et al.* A case of PR3-ANCA-positive anti-GBM disease associated with intrarenal arteritis and thrombotic microangiopathy. *CEN Case Rep*. 2017; 6(1): 39-45. DOI: 10.1007/s13730-016-0240-3

Дата получения статьи: 01.06.2020

Дата принятия к печати: 27.11.2020

Submitted: 01.06.2020

Accepted: 27.11.2020