

Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный раусі-иммунный гломерулонефрит

Бекетова Т.В.¹, Фролова Н.Ф.², Столяревич Е.С.²,
Волков М.Ю.¹, Котенко О.Н.², Александрова Е.Н.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52», Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²123182 Москва, ул. Пехотная, 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²3, Pekhotnaya St., Moscow 123182

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Contact:
Tatyana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 30.05.16

Одной из наиболее распространенных причин быстро прогрессирующего гломерулонефрита (ГН) является так называемый раусі-иммунный (малоиммунный) ГН с полулуниями, который характеризуется отсутствием свечения в образцах ткани почки при иммунофлюоресцентной микроскопии и присутствием гиперпродукции антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). Вместе с тем в ряде случаев раусі-иммунного ГН АНЦА в сыворотке крови отсутствуют. На основании собственного опыта наблюдения авторами представлена клиничко-морфологическая характеристика больных АНЦА-негативным раусі-иммунным ГН и проанализированы данные литературы.

Материал и методы. В ретроспективное исследование вошли 8 пациентов с АНЦА-негативным раусі-иммунным ГН, которые с 2011 по 2015 г. наблюдались в двух российских центрах, нефрологическом и ревматологическом.

Результаты и обсуждение. По нашим данным, у 6% пациентов с АНЦА-ассоциированным системным васкулитом (СВ) с поражением почек и/или раусі-иммунным ГН АНЦА не определяются. Средний возраст начала заболевания у АНЦА-негативных больных составил 50 ± 18 лет (от 19 до 74 лет), соотношение мужчин и женщин — 1:1. В четырех случаях (50%) диагностирован микроскопический полиангиит, в двух — гранулематоз с полиангиитом, еще у двух пациентов присутствовало изолированное поражение почек. Бирмингемский индекс активности СВ в среднем составил $19,6 \pm 7,9$. Гематурия наблюдалась во всех случаях и у четверых была массивной. Средняя суточная протеинурия — $3,4 \pm 2,7$ г, у троих пациентов (38%) отмечен нефротический синдром. Средний уровень креатинина крови — 704 ± 405 мкмоль/л, у шести пациентов (75%) ГН характеризовался быстро прогрессирующим течением, и пяти потребовалось лечение гемодиализом. В большинстве случаев при морфологическом исследовании почки определялись полулуния (в среднем в 52% клубочков), у одного больного — гломерулосклероз. У всех пациентов отмечалась разная степень выраженности фиброз интерстиция. В результате лечения в 3 случаях (38%) была достигнута ремиссия. Частота летальных исходов составила 38%. Интересно, что данные нашей группы, так же как и полученные в европейских когортах, имели некоторые отличия от исследований, проведенных в Азии, по данным которых при биопсии почки чаще выявляли клубочки с полулуниями, была выше протеинурия и хуже «почечная выживаемость».

Таким образом, в 3–39% случаев раусі-иммунного ГН с полулуниями в сыворотке крови отсутствуют АНЦА, но клиничко-морфологическая картина соответствует АНЦА-ассоциированному СВ. Биопсия почки помогает установить верный диагноз, своевременно назначить индукционное лечение и улучшить прогноз.

Ключевые слова: системный васкулит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; гломерулонефрит.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Фролова НФ, Столяревич ЕС и др. Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный раусі-иммунный гломерулонефрит. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):543–552.

PROBLEMS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS: IN THE FOCUS OF ANCA-NEGATIVE PAUCI-IMMUNE GLOMERULONEPHRITIS

Beketova T.V.¹, Frolova N.F.², Stolyarevich E.S.², Volkov M.Yu.¹, Kotenko O.N.², Aleksandrova E.N.¹

One of the most common causes of rapidly progressive glomerulonephritis (GN) is the so-called pauci-immune crescentic GN that is characterized by no luminescence in kidney tissue samples during immunofluorescence microscopy and by the hyperproduction of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). At the same time, serum ANCAs are absent in a number of cases of pauci-immune GN. Based on their own experience, the authors present the clinical and morphological characteristics of patients with ANCA-negative pauci-immune GN and analyze the data available in the literature.

Subjects and methods. This retrospective study included 8 patients with ANCA-negative pauci-immune GN, who were followed up at two Russian centers (the Center of Nephrology and the Center of Rheumatology) in 2011 to 2015.

Results and discussion. According to our data, ANCAs are not detectable in 6% of the patients with ANCA-associated systemic vasculitis (SV) with renal involvement and/or pauci-immune GN. The mean age at onset of the disease in the ANCA-negative patients was 50 ± 18 years (range 19 to 74 years); the male/female ratio was 1:1. Four (50%) cases were diagnosed with microscopic polyangiitis; 2 cases had granulomatosis with polyangiitis; isolated renal injury was present in other 2 patients. The Birmingham SV activity index averaged 19.6 ± 7.9 . Hematuria was observed in all cases and it was massive in 4. The mean daily urinary protein level was 3.4 ± 2.7 g; three (38%) patients were observed to have nephrotic syndrome. The blood creatinine level averaged 704 ± 405 μ mol/l; GN was characterized by a rapidly progressive course in 6 (75%) patients; hemodialysis was needed in 5. A morphological study of the kidney determined crescents (in on an average of 52 glomeruli) in the majority of cases and glomeru-

losclerosis in one patient. All the patients were observed to have varying degrees of interstitial fibrosis. Three (38%) treated patients achieved remission. The mortality rates were 38%. Interestingly, the data from our group as well those obtained by the study of European cohorts were slightly different from those of the studies conducted in Asia, according to which a renal biopsy more frequently revealed glomerular crescents; the levels of protein in the urine were higher and renal survival was worse.

Thus, serum ANCAs are absent in 3–39% of cases of pauci-immune crescentic GN, but the clinical and morphological picture corresponds to ANCA-associated SV. A kidney biopsy helps establish the correct diagnosis, timely use induction treatment, and improve prognosis.

Key words: systemic vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; glomerulonephritis.

For reference: Beketova TV, Frolova NE, Stolyarevich ES, et al. Problems in the diagnosis and treatment of ANCA-associated systemic vasculitis: In the focus of ANCA-negative pauci-immune glomerulonephritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):543–552 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-543-552>

Заболевания из группы системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), к которым относят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и гломерулонефрит (ГН), обусловленный локальным почечным васкулитом [1], характеризует единство иммунных нарушений в виде гиперпродукции АНЦА и идентичность морфологических изменений в почках в виде так называемого рауси-иммунного (малоиммунного) ГН с полулуниями, при котором отсутствует свечение иммуноглобулинов и фрагментов системы комплемента при иммунофлюоресцентной микроскопии [2, 3].

Рауси-иммунный ГН с полулуниями развивается у 55–85% больных АНЦА-СВ. В его основе лежат фибриноидный некроз капилляров клубочков и экстракапиллярная клеточная пролиферация в пространстве Боумена с формированием полулуний [4, 5], которые постепенно сдавливают капилляры клубочка и затрудняют образование первичной мочи, вплоть до олигоурии и анурии. Клеточные полулуния представлены пролиферирующими париетальными эпителиальными клетками, макрофагами, с присутствием нейтрофилов и лимфоцитов. Без своевременного и адекватного лечения клеточные полулуния быстро трансформируются в фиброзные с последующим склерозом и гиалинозом клубочков, параллельно наблюдаются инфильтрация и склероз почечного интерстиция, атрофия канальцев [6].

Рауси-иммунный ГН является одной из наиболее распространенных причин быстро прогрессирующего ГН (БПГН), для которого характерно стремительное (в течение 3 мес) ухудшение функции почек, сопровождающееся повышением уровня креатинина сыворотки крови более чем в два раза при активном мочевого осадке [7], при этом быстрое прогрессирование ГН в первую очередь связано с образованием полулуний в подавляющем числе клубочков. В большинстве случаев рауси-иммунный ГН служит проявлением АНЦА-СВ и нередко рассматривается как его синоним [6].

АНЦА не только являются общепризнанным серологическим маркером СВ [8, 9], но и играют ключевую патогенетическую роль, подтвержденную многочисленными экспериментами *in vitro* и *in vivo* [10–12], что прежде всего связано с патологической активацией нейтрофилов, клеточными иммунными реакциями, индуцируемыми АНЦА. Тем не менее в ряде случаев рауси-иммунного ГН с полулуниями в сыворотке крови отсутствуют АНЦА, доля таких пациентов составляет 10–20% [13–15]. Интересно, что при локальной форме ГПА, ограниченной поражением респираторного тракта, частота АНЦА-негативных случаев может достигать 40% [16–18], что не объясняется только су-

ществованием объективных проблем выявления АНЦА в сыворотке крови больных [19].

Механизмы повреждения почек при АНЦА-негативном рауси-иммунном ГН, который может сопровождаться экстраренальными проявлениями, не расшифрованы. Получены подтверждения ключевой роли активации нейтрофилов, что сближает эту патологию почек с АНЦА-СВ [15, 20, 21]. Клинические данные свидетельствуют об ассоциации АНЦА-негативности с увеличением тяжести поражения гломерул, тубулоинтерстициальным фиброзом и ухудшением почечного прогноза [15, 22, 23], что, видимо, следует учитывать при планировании индукционной терапии.

Несомненно, изучение серонегативных случаев имеет важное значение для расшифровки рауси-иммунного ГН. За последние годы опубликованы результаты ряда когортных исследований в Европе, Великобритании, США, Китае, Индии [20, 24–27]. В России это первое клиническое исследование АНЦА-негативного рауси-иммунного ГН, объединившее опыт нефрологов и ревматологов.

Материал и методы

В ретроспективное объединенное когортное исследование вошли случаи ГН с доказанной гиперпродукцией АНЦА и/или с морфологически подтвержденным рауси-иммунным ГН, которые с 2011 по 2015 г. наблюдались в ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» и/или ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия). Все случаи соответствовали определениям АНЦА-СВ, принятым в 2012 г. на конференции в Chapel Hill [1]. Во всех случаях были исключены IgA-ассоциированный васкулит (Шенлейна–Геноха), узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков (БМК), злокачественные новообразования, гематологическая патология, хронические инфекции (в том числе вирусы гепатита В и С, ВИЧ, туберкулез).

Для дифференциальной диагностики между отдельными нозологическими формами АНЦА-СВ проводили анализ на соответствие международным классификационным критериям ГПА и ЭГПА [28, 29], суррогатным критериям васкулита и гранулематоза [30, 31], современному определению МПА [1].

Оценка тяжести клинических проявлений СВ осуществлялась с использованием Бирмингемского индекса клинической активности (BVAS) [32]. Для клинической характеристики поражения почек учитывали уровень креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [33], изменение диуреза, степень протеинурии, эритроцитурии, наличие и степень артериальной гипертензии и периферических отеков.

У всех пациентов в сыворотке крови исследовали АНЦА с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) и/или иммуноферментного анализа (ИФА).

Для морфологической верификации рауси-иммунного ГН использовали светооптическое и иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптатов. Оценивали выраженность экстракапиллярной реакции с учетом процента клубочков с полулуниями, степень зрелости полулуний, выраженность склеротических изменений с определением числа клубочков с явлениями склероза, распространенность интерстициального фиброза.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, США).

Результаты

В исследование включен 141 пациент, 80 из них были представлены ГБУЗ «ГКБ №52» и 61 – ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, часть пациентов одновременно наблюдались в двух центрах. В 8 случаях из 141 (6%) при биопсии почки была получена картина рауси-

иммунного ГН, но в сыворотке крови не обнаружены АНЦА. Атипичное свечение при определении АНЦА с помощью НРИФ также отсутствовало. Клиническая характеристика 8 пациентов с АНЦА-негативным рауси-иммунным ГН представлена в табл. 1. Средний возраст больных составил 50 ± 18 лет, соотношение мужчин и женщин – 1:1, средняя длительность наблюдения – 12 (3–24) мес. Из 8 пациентов шестеро имели коморбидную патологию, способную оказывать влияние на функцию почек, включая продолжительную артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), длительный прием анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов, стентирование коронарных артерий в анамнезе.

Период от появления первых признаков заболевания до установления диагноза в среднем составил 2,5 (1–7) мес. В 6 случаях ГН характеризовался быстро прогрессирующим течением, среднее содержание креатинина сыворотки крови – 704 ± 405 (129–1339) мкмоль/л, 5 пациентам потребовалось лечение ГД. Гематурия присутствовала у всех пациентов и у 4 была массивной (эритроциты сплошь в поле зрения или макроге-

Таблица 1 Характеристика собственной группы больных с АНЦА-негативным рауси-иммунным ГН (n=8)

п	Пол	Возраст, годы	В активную стадию заболевания							Биопсия почки	Лечение	Длительность наблюдения, мес	Исход	
			креатинин, мкмоль/л	эритро- цитурия	СПУ, г/сут	ГД	поражение органов	BVAS	СОЗ, мм/ч					СРБ, мг/л
1	М	65	1339 (БПГН)	Макро-гематурия	2,5	+	Л	16	37	12	Полулуния – 25% (фиброзно-клеточные – 13%, фиброзные – 22%), склероз клубочков – 26%, фиброз интерстиция – 40%	ЦФ, ГК, ВВИГ ГД	12	Ремиссия, отмена ГД
2	Ж	74	844 (БПГН)	До 340 в поле зрения	4,8	+	Л, С, А, М, Т	26	67	78	Полулуния – 20%, склероз клубочков – 40%, фиброз интерстиция – 30%	ЦФ, РТМ, ГК	3	Летальный (двусторонняя пневмония)
3	Ж	19	870 (БПГН)	До 8 в поле зрения	1	+	Л	16	37	21	Полулуния (фиброзные) – 100%, фиброз интерстиция – 70%	ЦФ, ГК, ГД	24	ГД
4	Ж	47	780 (БПГН)	Все поля зрения	0,8	+	Л, ПН, Г, А, М, Т	32	73	69	Полулуния – 61% (фиброзно-клеточные – 28%, фиброзные – 33%), склероз клубочков – 39%, фиброз интерстиция – 50%	ЦФ, ГК, ГД	6	ГД
5	М	54	950 (БПГН)	Все поля зрения	2,7	+	Л, ЛОР, ПН, К, А, М, Т	28	51	81	Полулуния (фиброзно-клеточные) – 90%, фиброз интерстиция – 50%	ЦФ, ГК, плазма-ферез, ГД	12	Летальный (активность ГПА)
6	М	65	540 (БПГН)	До 60 в поле зрения	8,8	+	М, А	13	31	15	Полулуния (фиброзно-клеточные) – 37%, фиброз интерстиция – 30%	РТХ, ГК, ГД	4	Летальный (псевдо-мембранозный колит, кишечное кровотечение)
7	М	36	182	Макро-гематурия	4,7	–	ПН, Т	16	70		Склероз клубочков – 17%, фиброз интерстиция – 15%	ЦС, ММФ, ГК	12	Ремиссия
8	Ж	41	129	До 15 в поле зрения	1,8	–	А, Т	10	94	22	Полулуния – 79% (фиброзно-клеточные – 64%, фиброзные – 14%), склероз клубочков – 21%, начальный фиброз интерстиция	ЦФ, ММФ, ГК	26	Ремиссия

Примечание. СПУ – суточная протеинурия, ГД – гемодиализ, ЦФ – циклофосфан, ГК – глюкокортикоиды, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, РТМ – ритуксимаб, ЦС – циклоспорин, ММФ – микофенолата мофетил, Л – легкие, ЛОР – ЛОР-органы, Г – глаза, ПН – периферическая нервная система, С – сердце, К – кожа, А – артрит/артралгии, М – миалгии, Т – повышение температуры тела, М – мужской, Ж – женский.

матурия). Средняя СПУ — $3,4 \pm 2,7$ (0,8–8,8) г, развернутый нефротический синдром (НС) отмечен в трех случаях. АГ наблюдалась у 6 пациентов.

При иммунофлюоресцентном исследовании почки во всех случаях отсутствовали иммунные депозиты. При морфологическом исследовании клеточные, фиброзно-клеточные и/или фиброзные «полулуния» в клубочках присутствовали у 7 больных (в 20–100% клубочков), глобальный и/или сегментарный гломерулосклероз — у 5 (в 17–40% клубочков), у всех отмечалась разной степени выраженности фиброз интерстиция (от небольших очаговых изменений до поражения 70% почечной паренхимы).

Во всех наблюдениях присутствовали экстраренальные проявления СВ. В результате анализа клинических данных у четырех пациентов диагностирован МПА, у двух — ГПА, в двух случаях не представлялось возможным определить нозологическую принадлежность заболевания. При оценке клинической активности BVAS в среднем составлял $19,6 \pm 7,9$ балла.

Лихорадка наблюдалась у пяти пациентов, артралгии (преимущественно мелких суставов) — у пяти, миалгии — у четырех. Кожные геморрагические высыпания на конечностях присутствовали в одном случае. У одного пациента наблюдалась вовлеченность в патологический процесс ЛОР-органов в виде синусита и отита, еще у одного — поражение глаз в виде псевдотумора орбиты и конъюнктивита. У пяти пациентов при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) было диагностировано поражение легких в виде инфильтратов в легочной паренхиме или участков «матового стекла», что в одном случае сочеталось с экссудативным плевритом. Признаки патологии сердца присутствовали у одного пациента. Поражение периферической нервной системы наблюдалось у троих в виде множественного мононеврита.

Лечение включало высокие дозы ГК, у четырех больных в сочетании с ЦФ, у одного — с ЦС, у двух — с ММФ. Два пациента получали РТМ, один — ВВИГ, еще одному проводился плазмаферез.

В результате лечения в трех случаях достигнута ремиссия, в том числе у одного пациента — с отменой ГД. Общая частота летальных исходов составила 38% (3 из 8), двое умерли от инфекционных осложнений, еще один пациент — от прогрессирования ГПА.

В качестве иллюстрации приводим одно из клинических наблюдений (№1).

Пациент с 60 лет страдает АГ (максимально до 180/100 мм рт. ст.) и СД 2-го типа, который он контролировал приемом пероральных сахароснижающих препаратов. В возрасте 65 лет, в марте 2015 г., отметил окрашивание мочи в красный цвет, вскоре появились и стали нарастать общая слабость и головокружение. 30 марта 2015 г. на улице потерял сознание и был госпитализирован в стационар, где диагностированы перелом V пястной кости без смещения, сотрясение головного мозга. При обследовании выявлены макрогематурия

и повышение уровня креатинина сыворотки до 1007 мкмоль/л. В связи с дальнейшим прогрессированием почечной недостаточности (креатинин до 1339 мкмоль/л) вскоре переведен в ГБУЗ «ГКБ №52».

При поступлении в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ №52» наблюдались гиперазотемия (креатинин — 1163 мкмоль/л, мочевины — 35,2 ммоль/л), снижение диуреза до 800 мл/сут, СПУ — 2,5 г, эритроцитурия (1922 в поле зрения), нарушение электролитного обмена (снижение содержания общего кальция до 1,74 ммоль/л, повышение концентрации фосфора до 3,44 ммоль/л), нормохромная анемия (Hb — 58 г/л). Тр. — $238 \cdot 10^9$ /л, л. — $10,6 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 37 мм/ч. Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) — до 12,1 мг/л, $\alpha 2$ -глобулинов — до 13,8% и γ -глобулинов — до 16,8%. Снижение содержания общего белка (57 г/л) и альбумина (26,1 г/л). Общий холестерин — 2,8 ммоль/л.

При подробном иммунологическом обследовании с помощью ИФА установлено отсутствие гиперпродукции АНЦА, антител к БМК, ДНК, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo, РНП и $\beta 2$ -гликопротеину, антинуклеарного фактора, антител к кардиолипину (IgM, A, G). С3- и С4-компоненты комплекса в пределах нормы, криоглобулины не обнаружены. Отмечено умеренное снижение уровня IgM (46 мг/дл) и IgG (991 мг/дл), повышение содержания IgA (452 мг/дл). При иммунохимическом исследовании крови и суточной мочи моноклональной секреции не выявлено. Исследование мокроты на БК трижды дало отрицательный результат.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), размеры почек не изменены, паренхима сохранна, чашечно-лоханочная система не расширена. При МСКТ органов грудной клетки (рис. 1, а) — картина двустороннего гидроторакса, участка «матового стекла» справа, диффузного пневмосклероза. При эхокардиографии признаков вегетаций на клапанах сердца не обнаружено. При эзофагогастродуоденоскопии отмечались признаки гастрита, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Выполнены биопсия почки, световая микроскопия препаратов с окраской гематоксилином и эозином, PAS (рис. 2), трихром по Массону (рис. 3), иммуногистохимическое исследование с определением IgG, IgA, IgM, С3, С1q, фибрина, κ - и λ -легких цепей. Наблюдалась морфологическая картина фокального некротизирующего и склерозирующего ГН: 6 из 23 клубочков полностью склерозированы (в одном из них определяются фрагменты фиброзного полулуния), в 10 клубочках отмечаются участки сегментарного склероза капиллярных петель по типу постнекротического рубцевания с адгезией к капсуле Боумена (в пяти из

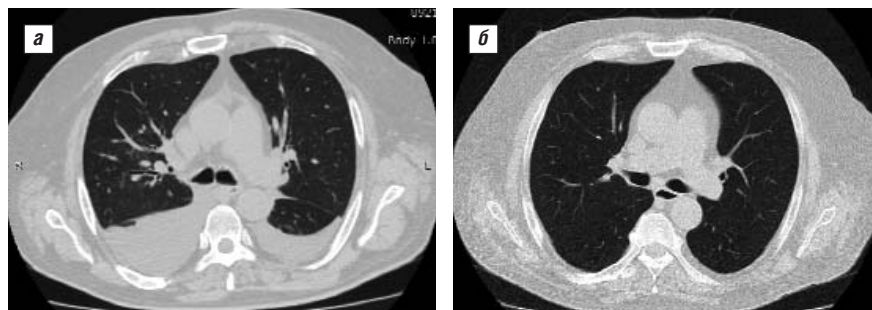


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки пациента в динамике. а — до лечения: двусторонний гидроторакс, «матовое стекло» справа, диффузный пневмосклероз; б — через 12 мес после начала лечения: без существенной патологии

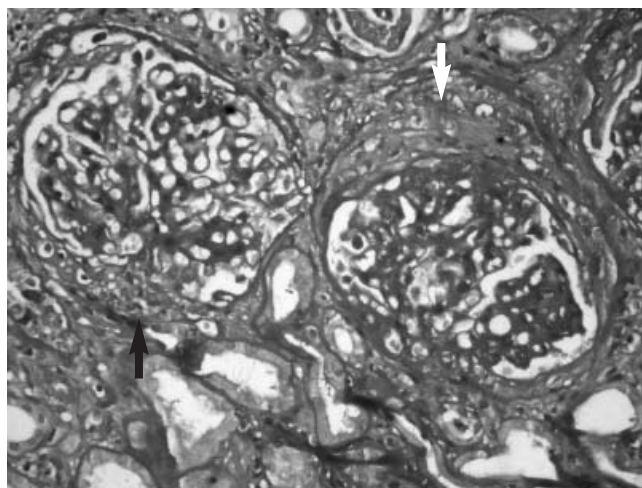


Рис. 2. Фиброзное (белая стрелка) и фибрино-клеточное (черная стрелка) полулуние в клубочке в биоптате почки пациента. Окраска PAS. Ув. 200

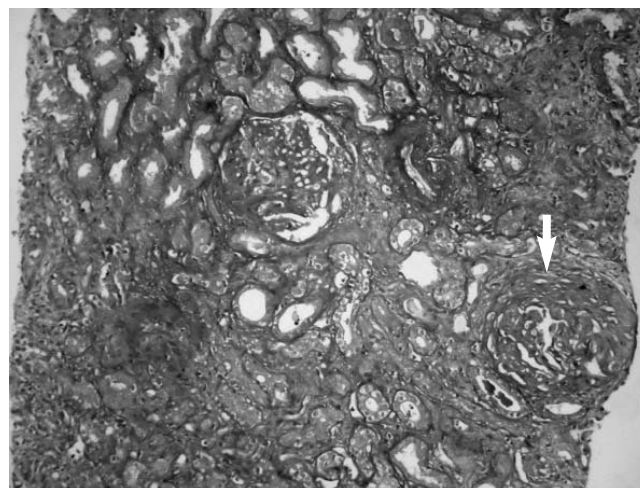


Рис. 3. Фиброзное полулуние в клубочке (стрелка), диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев в биоптате почки пациента. Окраска по Массону. Ув. 100

них — с образованием сегментарных фиброзных полулуний), в трех клубочках — сегментарные фибрино-клеточные полулуния (см. рис. 2), оставшиеся четыре клубочка выглядят малоизмененными, за исключением небольшой мезангиальной пролиферации. Около 40% почечной паренхимы занимают диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев (см. рис. 3), сохраненные канальцы гипертрофированы. Диффузно-очаговая неспецифическая интерстициальная инфильтрация мононуклеарами в зонах склероза. В артериях — гипертрофия мышечного слоя, в артериолах — картина артериолосклероза. При иммуногистохимическом исследовании иммунофлуоресцентное свечение отсутствовало.

В сыворотке крови при повторном ИФА и НРИФ АНЦА не обнаружены. Учитывая отсутствие гиперпродукции аутоантител, включая АНЦА, и наличие морфологической картины фокального некротизирующего и склерозирующего ГН с преимущественно фиброзными полулуниями в 39% клубочков и полным склерозом 26% клубочков, отсутствие свечения при иммуногистохимическом исследовании диагностирован АНЦА-негативный рауси-иммунный ГН.

Лечение включало сеансы ГД, внутривенные пульсовые введения метипреда (МП) 1 г трижды и ЦФ 0,4 г, преднизолон (ПРЕД) внутрь 60 мг/сут. Сформирована артериовенозная фистула. В дальнейшем лечение ГК осложнилось декомпенсацией СД, потребовавшей назначения инсулина с последующим полным контролем гликемии.

В результате лечения достигнуто улучшение с восстановлением диуреза до 2 л/сут, регрессом анемии (Hb 108 г/л) и азотемии, снижением уровня креатинина до 320 мкмоль/л, что позволило прекратить сеансы ГД.

Через 1 год на фоне лечения ГК с постепенным снижением дозы, ЦФ (суммарно 3,6 г), введением ВВИГ (суммарно 20 г) отмечена дальнейшая положительная динамика с нормализацией картины МСКТ органов грудной клетки (см. рис. 1, б), восстановлением функции почек (креатинин 180 мкмоль/л), отсутствием эритроцитурии, снижением протенинурии до 1,8 г/л, нормализацией уровня Hb (143 г/л), СОЭ 18 мм/ч. Продолжено поддерживающее лечение МП 6 мг/сут и азатиоприном 75 мг/сут.

Таким образом, у пациента с быстро прогрессирующей азотемией и олигурией наличие сохраненных размеров почек, гематурии и системных проявлений в виде поражения легочной паренхимы позволило предположить БПГН, несмотря на отсутствие серологических маркеров аутоиммунного заболевания, включая АНЦА и антитела к БМК. Только благодаря выполнению биопсии почки был подтвержден рауси-иммунный ГН с полулуниями, что позволило выбрать правильную лечебную стратегию и сохранить функцию почек.

Обсуждение

Доля пациентов с АНЦА-негативным рауси-иммунным ГН в нашем наблюдении составила 6% от общей когорты больных. В табл. 2 представлена сравнительная характеристика наиболее крупных международных исследований, в большинстве из которых частота АНЦА-негативного варианта среди всех случаев морфологически подтвержденного рауси-иммунного ГН была существенно выше (17–35%) [22, 24–27], в то же время в крупной французской когорте из 625 пациентов [15], объединившей, как и в нашем наблюдении, случаи АНЦА-СВ с поражением почек и/или морфологически подтвержденного рауси-иммунного ГН, частота серонегативного ГН не превышала 3%.

Присутствие серонегативных случаев не объясняется только недостатками иммунологических методов исследования, что, несомненно, нельзя полностью исключать. Например, при использовании стандартных методов антитела к миелопероксидазе (МПО) могут ускользать из-за присутствия в сыворотке крови церулоплазмينا, естественного ингибитора МПО [34, 35]. Несмотря на совершенствование за последние годы технологий и методологии определения АНЦА [36], серонегативные случаи по-прежнему продолжают встречаться. Так, при исследовании АНЦА одновременно методами НРИФ и ИФА с определением специфичности к широкому спектру антигенов, среди 539 больных с несомненным диагнозом АНЦА-СВ оказались серонегативными 4% пациентов с ГПА, 2% с МПА, 36% с ЭГПА и 6% с изолированным рауси-иммунным ГН [37].

Таблица 2 Сравнительная характеристика когорт больных АНЦА-негативным рауси-иммунным ГН, по данным международных исследований и собственных наблюдений

Показатель	Авторы						Собственное наблюдение
	N. Hedger [24]	U. Eisenberger [15]	M. Chen [22]	S. Shah [25]	A. Sharma [26]	J. Villacorta [27]	
Годы наблюдения	1986–1996	1990–2001	1997–2006	1995–2009	2006–2012	1997–2014	2011–2015
Страна (число центров)	Англия	Франция (3)	Китай (1)	США (1)	Индия (1)	Испания (2)	Россия (2)
Число пациентов	35	20	28	17	33	29	8
Частота АНЦА-негативного ГН (численность общей когорты больных с АНЦА-СВ и/или рауси-иммунным ГН)	27% (128)	3% (625)	33% (85)	30% (74)	39% (84)	25% (116)	6% (141)
Возраст начала заболевания, годы, М±δ	61±15	65	40±17	60	35	55±17	50±18
Длительность до установления диагноза, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,6 [1; 3]	2 [0,5; 36]	1 [0,2; 30]				2,5 [1; 3]
Отношение мужчины:женщины	0,95:1	3:1	1,3:1	1,1:1	1,2:1	2,2:1	1:1
Индекс клинической активности BVAS, М±δ или Ме [25-й; 75-й перцентили]		18,5 [14; 29]	13,9±2,4	7,8±3,9	15,4 [8; 32]	15,6±4,9	19,6±7,9
Креатинин, ммоль/л, М±δ или Ме [25-й; 75-й перцентили]	860±571	267 [62; 1219]	625±170		674	256 [159; 389]	812 [361; 910]
Суточная протеинурия, г, М±δ или Ме [25-й; 75-й перцентили]		2,7 [0,4; 11]	5,5±3,3		1,8	3,1 [1,6; 8,2]	2,6 [1,4; 4,8]
Нефротический синдром, %		20	46			3	38
Доля клубочков с полулуниями, %	48	50	76		67	40	52
Лихорадка/общие симптомы, %		85			79	21	
Лихорадка, %			21				63
Артралгии, %	41	40	7	35	15	17	63
Миалгии, %	22	40	7				50
Кожные высыпания, %	28	50	18		27	34	13
Поражение ЛОР-органов, %	19	20	0	12	6	0	13
Поражение легких, %	47	15	11	41	61	17	50
Поражение сердца, %		10					13
Поражение желудочно-кишечного тракта, %		10	7			3	0
Полинейропатия, %	19	15			0	14	38
Летальность, %		35	25	12	22	29	38
Хронический гемодиализ, %		10	43	41	68	29	25

В исследованной нами группе АНЦА-негативный рауси-иммунный ГН характеризовался тяжелым течением (см. табл. 1), в 6 из 8 случаев наблюдалось его быстрое прогрессирование с повышением уровня креатинина крови за 1–3 мес до 540–1339 мкмоль/л, пять пациентов нуждались в ГД, в том числе двоим проводился хронический ГД. ГН сопровождался массивной гематурией у четырех больных, в трех случаях сформировался НС, средние значения СПУ ($3,4 \pm 2,7$ г) соответствовали результатам, полученным в европейских когортах [15, 27], и были ниже, чем в китайском исследовании ($5,5 \pm 3,3$ г) [22].

При морфологическом исследовании ткани почки скопления в клубочках в виде полулуний были обнаружены у 7 пациентов, еще в одном случае наблюдалась картина склерозирующего ГН. Отметим, что у последнего пациента диагноз был установлен наиболее поздно, через 7 мес от начала болезни (в остальных наблюдениях — менее чем через 3 мес). По данным морфологического исследования всех 8 биопсий, клеточные или фиброзно-клеточные полу-

луния присутствовали у 7 больных в 13–90% клубочков, фиброзные — в 22–100% клубочков, в пяти случаях отмечен склероз 17–40% клубочков и во всех случаях — фиброз интерстиция разной степени выраженности, от начальных очаговых изменений до поражения 70% почечной паренхимы. Во французском исследовании [15] в момент установления диагноза в 21% случаев уже присутствовали признаки гломерулосклероза, в 95% — интенсивная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация с примесью лейкоцитов в тубулоинтерстиции почки, в 80% — тубулоинтерстициальный фиброз. В китайской когорте в 25% биопсий присутствовал диффузный интерстициальный фиброз, в 93% — атрофия канальцев [22].

Большинство исследователей отмечают, что гломерулосклероз и интерстициальный фиброз более выражены у АНЦА-негативных пациентов, чем при АНЦА-ассоциированном ГН [15, 25, 38, 39]. Вместе с тем, в отличие от работы французских исследователей, отметивших сходство воспалительных морфологических изменений

в гломерулах у больных с наличием или отсутствием АНЦА [15], китайское наблюдение свидетельствовало о более тяжелом поражении почек при АНЦА-негативных случаях, чем при АНЦА-позитивных, с меньшей долей интактных клубочков (9,6 и 16,3% соответственно; $p < 0,05$) и большим процентом клеточных полулуний (61,6 и 45,9%; $p = 0,05$) [22].

Следует отметить различия между пациентами из Азии (Китай, Индия) и Европы (Франция, Испания, Великобритания; см. табл. 2). Так, в Азии в общей когорте больных раусі-иммунным ГН была выше частота АНЦА-негативных случаев (33–39 и 3–27% соответственно), пациенты были моложе (35–40 и 55–65 лет соответственно), при биопсии почки чаще выявляли клубочки с полулуниями (67–76 и 48–50% соответственно), была выше потребность в ГД (43–68 и 10% соответственно) и наблюдалась склонность к нефротической протеинурии [22, 38]. При этом наши данные в целом приближались к европейским.

Хорошо известны географические различия АНЦА-СВ, такие как наиболее высокая распространенность ГПА и частота антител к протеиназе 3 (ПР3) в странах Северной Европы, возрастание частоты МПА, поражения почек и гиперпродукции антител к МПО по мере продвижения в южные широты и страны Азии [40–42]. Установлено, что отдельные нозологические формы АНЦА-СВ (ГПА и МПА) имеют генетические различия и наиболее сильные ассоциации определяются специфичностью АНЦА (наличие антител к ПР3 или МПО), а не клиническими особенностями [43]. Вероятно, для АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН также могут существовать эпидемиологические и генетические различия, что следует учитывать при сравнительном анализе результатов обследования различных когорт пациентов. В то же время нельзя исключать, что эти различия могут быть связаны с погрешностью выборки в исследованиях с небольшим числом пациентов.

Относительно высокую частоту летальных исходов во французском исследовании (35%) можно связывать с включением большего числа пожилых пациентов (средний возраст 65 лет), поскольку возраст старше 65 лет ассоциировался с ухудшением общей выживаемости [15]. Установлено, что и при АНЦА-ассоциированном ГН тяжелого течения (уровень креатинина >500 мкмоль/л) почечный прогноз определяется сочетанием таких факторов, как возраст, СКФ перед началом лечения, процент интактных клубочков по данным биопсии и наличие поражения тубулоинтерстиция [44].

Получены противоречивые данные по влиянию статуса АНЦА на клиническое течение и прогноз раусі-иммунного ГН. В китайском исследовании АНЦА-негативные пациенты были моложе ($p < 0,001$), чаще имели высокую СПУ ($p < 0,01$) и НС ($p < 0,001$), но у них реже возникали экстраренальные проявления [22], при этом общая и почечная выживаемость у них была хуже, чем при АНЦА-позитивном раусі-иммунном ГН ($p < 0,05$) [22, 23]. В индийском ретроспективном исследовании также отмечено, что результаты лечения в АНЦА-негативной группе были хуже, чем при АНЦА-ассоциированном раусі-иммунном ГН, реже наблюдалось улучшение (37 и 63% соответственно; $p = 0,02$) или отмена ГД (32 и 70% соответственно; $p = 0,009$), однако показатели общей выживаемости в двух группах достоверно не различались [26]. В корейском исследовании при сравнении 6 случаев с АНЦА-негативным

и 42 с АНЦА-ассоциированным раусі-иммунным ГН краткосрочная почечная выживаемость была хуже в АНЦА-негативной группе, однако после коррекции по полу и уровню протеинурии отдаленные показатели общей и почечной выживаемости в двух группах не различались [45]. В недавно опубликованном испанском исследовании в соответствующих группах также были сопоставимы почечная и общая выживаемость, ответ на лечение, частота рецидивов [27]. В американском наблюдении АНЦА-негативные и АНЦА-позитивные группы имели сходные демографические показатели, среднее значение BVAS, почечный и общий прогноз. Несмотря на то что в начале заболевания у серонегативных пациентов были хуже функция почек ($p = 0,03$) и выше индекс интерстициального фиброза ($p = 0,04$), у них быстрее наступала ремиссия, чем у АНЦА-позитивных ($p = 0,01$), и в итоге однолетние и долгосрочные результаты в обеих группах не различались [25]. Британские исследователи также не отметили различий, кроме меньшей частоты вовлечения респираторного тракта у АНЦА-негативных больных [24].

Более редкое поражение органов дыхания при АНЦА-негативном варианте раусі-иммунного ГН отмечено и во французской когорте [15, 22]. В китайской группе АНЦА-негативный ГН реже сопровождался как поражением респираторного тракта в частности, так и экстраренальными проявлениями СВ в целом [22]. С другой стороны, в небольшом индийском наблюдении 4 случаев АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН, который характеризовался протеинурией нефротического уровня, гематурией и тяжелой почечной недостаточностью с потребностью в ГД у трех из четырех пациентов, во всех случаях были отмечены системные проявления (BVAS в среднем 23 балла) с артралгиями и лихорадкой, у двоих пациентов с неврологическими проявлениями и у двоих с поражением легких, в одном случае осложнившимся фатальным легочным кровотечением [38]. Имеются и другие единичные клинические наблюдения тяжелого легочно-почечного синдрома с легочным кровотечением, ассоциированного с АНЦА-негативным раусі-иммунным ГН [46].

В нашем исследовании у всех пациентов ГН сочетался с экстраренальными проявлениями, прежде всего с общими симптомами (у 6 – лихорадка, миалгии и/или артралгии), у 6 пациентов – с поражением внутренних органов или нервной системы, в первую очередь с патологией легких ($n = 5$) и множественным мононевритом ($n = 3$). Высокий индекс BVAS (>25 баллов) мы наблюдали в трех случаях, в одном из них клиническая картина соответствовала ГПА. Другие исследователи диагностировали ГПА в 10–36% случаев АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН [15, 25, 26]. Считается, что примерно у половины пациентов не представляется возможным классифицировать заболевание как одну из нозологических форм АНЦА-СВ [26].

Необходимо подчеркнуть важность подробного клинико-инструментального обследования пациентов с АНЦА-негативным раусі-иммунным ГН, особенно в сочетании с экстраренальными проявлениями. В последнее время в литературе накапливаются единичные сообщения о раусі-иммунном ГН вторичного генеза. Так, опубликованы описания трех случаев раусі-иммунного ГН, ассоциированного с раком легкого [47–49], единичных случаев его сочетания с миеломной болезнью [50], неходжкинской лимфомой [51].

Лечение АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН не разработано, применяют схемы лечения, эффективные при АНЦА-СВ. Наш опыт подтверждает возможность эффективного применения ЦФ и/или ММФ в сочетании с ГК, с достижением ремиссии без потребности в ГД у трех из шести пациентов. Однако на фоне такого лечения у 20% пациентов могут развиваться рецидивы [15]. Имеются сообщения об успешном эмпирическом применении РТМ на фоне ГК. Так, по данным американского исследования, эффективность применения РТМ в двух случаях АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН была сравнима с результатами у 12 АНЦА-позитивных больных [39]. Кроме того, применение РТМ может быть эффективно у больных АНЦА-негативной локальной формой ГПА с изолированным поражением ЛОР-органов [52]. В наших двух наблюдениях назначение РТМ не позволило улучшить прогноз заболевания.

Несомненно, выбор стратегии лечения прежде всего должен основываться на современных, более детальных представлениях о развитии и прогрессировании заболевания. Вместе с тем механизмы, лежащие в основе АНЦА-негативного раусі-иммунного ГН, не расшифрованы. Полагают, что ГН с полулуниями прежде всего является результатом клеточно-опосредованного иммунного повреждения клубочков.

Формирование полулуний потенцируют макрофаги, образующие скопления в гломерулах вследствие миграции их предшественников из циркулирующей крови и пролиферации резидентных клеток. Ключевую роль играют межклеточные взаимодействия с участием хемокинов (монокитарного хемотаксического протеина 1, макрофагального воспалительного протеина 1а). Аккумуляция фибробластов и миофибробластов (происходящих из париетальных эпителиальных клеток, мезангиальных клеток, фибробластов интерстиция), продуцирующих фибронектин и коллаген, способствует интенсивному фиброзу полулуний [6]. В отдельных случаях помимо поражения клубочков наблюдаются массивные перигломерулярные инфильтраты, напоминающие гранулематозную реакцию с накоплением эпителиоидных клеток.

Отмечено, что острая фаза сопровождается нейтрофильной инфильтрацией в клубочках [15, 53], повышением концентрации интерлейкинов 6 и 8 в крови [53]. Продукты дегрануляции нейтрофилов обнаруживают в сыворотке крови у АНЦА-негативных пациентов с раусі-иммунным ГН даже в более высокой концентрации, чем в АНЦА-позитивных случаях [21]. Количество CD15+ и МПО+ позитивных клеток, располагающихся в клубочках с полулуниями и перигломерулярно, особенно в области разрывов капсулы Боумана, существенно выше при АНЦА-негативном ГН, чем при АНЦА-ассоциированном (CD15+ в клубочках $2,70 \pm 1,61$ и $1,38 \pm 0,85$ соответственно; $p=0,019$; в перигломерулярной области — $4,35 \pm 4,36$ и $1,48 \pm 1,67$ соответственно; $p=0,047$) [54]. Таким образом, нейтрофильная инфильтрация может играть ключевую патогенетическую роль при АНЦА-негативном раусі-иммунном ГН.

Остается неясным, каким образом в отсутствие гиперпродукции АНЦА происходит индукция некротизирующего воспаления в гломерулах. В этой роли могут выступать антитела к эндотелиальным клеткам (АЭК). Так, у 10 из 19 (53%) китайских больных АНЦА-негативным раусі-иммунным ГН в сыворотке крови были выявлены АЭК,

при этом кожные высыпания и тромбоцитоз значительно чаще встречались у пациентов с АЭК к антигенам 76 и 123 кДа [55], в то же время гиперпродукция АЭК существенно чаще присутствовала в группе АНЦА-позитивных пациентов (у 23 из 26; 89%). Интересно, что при АНЦА-ассоциированном ГН, в отличие от АНЦА-негативного [56], важную роль может играть альтернативный путь активации комплемента [57–60].

Патогенетическое значение могут иметь антитела к лизосом-ассоциированному мембранному протеину 2 (lysosome-associated membrane glycoprotein 2 — LAMP2, ЛАМР2), которые обнаруживают у 73–95% больных с активным нелеченым АНЦА-ассоциированным ГН [61–63]. ЛАМР2 является одним из важнейших гликопротеинов лизосомальной мембраны и входит в состав нейтрофильных внеклеточных ловушек [64]. Показано, что антитела к ЛАМР2 могут индуцировать апоптоз эндотелиоцитов *in vitro*, способствовать активации нейтрофилов, подавлять их апоптоз и индуцировать нетоз [61, 62, 64].

Вместе с тем сведения о значении антител к ЛАМР2 при раусі-иммунном ГН противоречивы [63, 65–67], что может объясняться неоднородностью групп пациентов. Так, уже через месяц от начала терапии результаты определения антител к ЛАМР2 становились отрицательными у 36 из 37 больных АНЦА-СВ [65], а в исследовании, не выявившем различий с контрольной группой в частоте гиперпродукции антител к ЛАМР2, доля случаев дебюта АНЦА-ГН не превышала 15% [66]. Другим объяснением может быть различие в методиках определения антител к ЛАМР2. В частности, одни исследователи работали с негликозилированной формой внеклеточного домена ЛАМР2 [65], в то время как другие использовали его гликозилированную растворимую форму [68]. Влияние гликозилирования на результат определения антител к ЛАМР2 подтверждено в одном из исследований, продемонстрировавшем, что антитела к ЛАМР2 не реагировали с высокогликозилированным ЛАМР2 нейтрофилов (молекулярная масса 190 кДа), но успешно связывались с нативным ЛАМР2 клубочков почки (молекулярная масса 110 кДа), при этом в присутствии дегликозилирующего фермента эндо- β -галактозидазы способность антител связываться с ЛАМР2 нейтрофилов восстанавливалась [63].

Таким образом, экспериментальные данные и выявляемые различия в клинической характеристике, гистологических особенностях и, возможно, в прогнозе АНЦА-негативных и АНЦА-позитивных больных раусі-иммунным ГН свидетельствуют о существующих пробелах в понимании процессов, лежащих в основе как раусі-иммунного ГН с полулуниями, так и АНЦА-СВ, что требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований, совершенствования классификации, диагностики и лечения.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M, et al. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar;41(3):539-49. doi: 10.1053/ajkd.2003.50142
- Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA, et al. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S77-83.
- Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:776-84. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00025-8
- Jennette JC, Thomas DB. Pauciimmune and cytoplasmic autoantibody-mediated crescentic glomerulonephritis and vasculitis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, editors. *Heptinstall's Pathology of the Kidney.* 6th ed. Philadelphia: 2007. P. 643-73.
- Syed R, Rehman A, Valecha G, et al. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis: an ANCA-associated vasculitis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:402826. doi: 0.1155/2015/402826
- Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev.* 2014 Jul;13(7):723-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.007
- Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, et al. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody Testing in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. *Ann Int Med.* 1995;123:925-32. doi: 10.7326/0003-4819-123-12-199512150-00005
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR project for ANCA assay standardization. *Kidney Int.* 1998;53:743-53. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00807.x
- Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Investigat.* 2002;110(7):955-63. doi: 10.1172/jci200215918
- Pfister H, Ollert M, Fröhlich LF, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood.* 2004;104(5):1411-8. doi: 10.1182/blood-2004-01-0267
- Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70 Suppl 1:i59-63. doi: 10.1136/ard.2010.138024
- Jha V. Renal and systemic vasculitis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology.* St. Louis, MO: Saunders; 2010. P. 292-307.
- Homeister JW, Jennette JC, Falk RJ. Immunologic mechanisms of vasculitis. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M, editors. *Seldin and Giebisch's The Kidney.* Amsterdam: Elsevier; 2013. P. 2817-46.
- Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1392-9. doi: 10.1093/ndt/gfh830
- Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008 Oct;35(10):2017-23. Epub 2008 Aug 1. PubMed PMID: 18688911.
- Holle JU, Hermann K, Gross, WL, et al. Comparative analysis of different commercial ELISA systems for detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(70):66-9.
- Finkelmann JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 2007;120:643.e9-643.e14. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.016
- Davenport A. «False positive» perinuclear and cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody results leading to misdiagnosis of Wegener's granulomatosis and/or microscopic polyarteritis. *Clin Nephrol.* 1992;37:124-30.
- Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Jun;5(6):313-8. doi: 10.1038/nrneph.2009.67
- Wang F, Min Chen M, Zhao M-H. Neutrophil degranulation in antineutrophil cytoplasmic antibodies-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Nephrol.* 2009.
- Chen M, Yu F, Wang SX, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Feb;18(2):599-605. doi: 10.1681/ASN.2006091021
- Hung PH, Chiu YL, Lin WC, et al. Poor renal outcome of anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative Pauci-immune glomerulonephritis in Taiwanese. *J Formos Med Assoc.* 2006;105:804e12.
- Hedger N, Stevens J, Drey N, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Oct;15(10):1593-9. doi: 10.1093/ndt/15.10.1593
- Shah S, Havill J, Rahman MH, Geetha D. A historical study of American patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune glomerulonephritis. *Clin Rheumatol.* 2016 Apr;35(4):953-60. doi: 10.1007/s10067-015-3086-8
- Sharma A, Nada R, Naidu GS, et al. Pauci-immune glomerulonephritis: does negativity of anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies matters? *Int J Rheum Dis.* 2016 Jan;19(1):74-81. doi: 10.1111/1756-185X.12729
- Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune extracapillary glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton).* 2016 Apr;21(4):301-7. doi: 10.1111/nep.12608
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1101-7. doi: 10.1002/art.1780330807
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806
- Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, et al. Predictors of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(11):2181-90. doi: 10.1093/rheumatology/keq244
- Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222-7. doi: 10.1136/ard.2006.054593
- Luqmani R, Bacon P, Moots R, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87:671-8.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
- Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest.* 2013;123:1773-83. doi: 10.1172/JCI65292
- Land J, Rutgers A, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody pathogenicity revisited: pathogenic versus non-pathogenic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:739-45. doi: 10.1093/ndt/gft416
- Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:494-501. doi: 10.1038/nrrheum.2014.78

37. Kallenberg CG. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Aug;10(8):484-93. doi: 10.1038/nrrheum.2014.104
38. Sampathkumar K, Ramakrishnan M, Sah AK, et al. ANCA negative pauci-immune glomerulonephritis with systemic involvement. *Indian J Nephrol*. 2010;20(1):43-7. doi: 10.4103/0971-4065.62096
39. Shah S, Hruskova Z, Segelmark M, et al. Treatment of Severe Renal Disease in ANCA Positive and Negative Small Vessel Vasculitis with Rituximab. *Am J Nephrol*. 2015;41:296-301. doi: 10.1159/000431336
40. De Lind van Wijngaarden RA, van Rijn L, Hagen EC, et al. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *J Clin Am Soc Nephrol*. 2008;3:237-52. doi: 10.2215/CJN.03550807
41. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Lerma-Marquez JL, del Pino-Montes J. Differences in the incidence of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *J Rheumatol*. 2011;38:2494-6. doi: 10.3899/jrheum.110650
42. Fujimoto S, Watts R, Kobayashi S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology*. 2011;50:1916-20. doi: 10.1093/rheumatology/ker205
43. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012;367(3):214-23. doi: 10.1056/NEJMoa1108735
44. De Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug;17(8):2264-74. doi: 10.1681/ASN.2005080870
45. Lee SW, Yu MY, Baek SH, et al. Long-term prognosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-negative renal vasculitis: Cohort study in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016 Apr;31(4):542-6. doi: 10.3346/jkms.2016.31.4.542
46. Munshi BD, Sengupta S, Sharan A, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-negative small vessel vasculitis: A rare cause of pulmonary renal syndrome. *Intern Med*. 2015;54(21):2759-63. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4240
47. Baschinsky DY, Baker PB, Niemann TH, et al. Pauci-immune ANCA-positive crescentic glomerulonephritis associated with metastatic adenocarcinoma of the lung. *Am J Kid Dis*. 2000;36:E24. doi: 10.1053/ajkd.2000.17727
48. Baldeo C, Ali R, Hritani A, et al. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis linked with non-small cell carcinoma of the lung. *Case Rep Nephrol Dial*. 2015;5:168-72. doi: 10.1159/000435808
49. Morikawa T, Yoshida A, Kobayashi S, et al. AP-VAS 2012 case report: a case of ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis associated with IL-6-producing adenocarcinoma of the lung. *CEN Case Rep*. 2013;2:158-64. doi: 10.1007/s13730-013-0058-1
50. Anaele CU, Srisung W, Tomacruz Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis associated with multiple myeloma. *Case Rep Nephrol Dial*. 2015 Jun 4;5(2):124-9. doi: 10.1159/000432394
51. Wang J, Li L, Chen F, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis and mantle-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *WIMJ Open*. 2014;1(3):114. doi: 10.7727/wimjopen.2014.198
52. Khan A, Lawson C, Quinn M, et al. Successful treatment of ANCA-negative Wegener's granulomatosis with rituximab. *Int J Rheumatol*. 2010, Article ID 846063, 2 pages. doi: 10.1155/2010/846063
53. Shimizu M, Sekiguchi T, Kishi N, et al. A case of a 6-year-old girl with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:596-601. doi: 10.1007/s10157-011-0423-3
54. Xing G, Chen M, Liu G, et al. Renal neutrophils infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibodies-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Am J Med Sci*. 2010;340(6):474-80. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181f0768e
55. Cong M, Chen M, Zhang JJ, et al. Anti-endothelial cell antibodies in antineutrophil cytoplasmic antibodies negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrology*. 2007;3:228-34.
56. Xing GQ, Chen M, Liu G, et al. Differential deposition of C4d and MBL in glomeruli of patients with ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Clin Immunol*. 2010; Jan;30(1):144-56. doi: 10.1007/s10875-009-9344-2
57. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol*. 2007;170:52-64. doi: 10.2353/ajpath.2007.060573
58. Huugen D, Esch AV, Xiao H, et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int*. 2007;71:646-54. doi: 10.1038/sj.ki.5002103
59. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:289-98. doi: 10.1681/ASN.2008050497
60. Xing GQ, Chen M, Liu G, et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J Clin Immunol*. 2009;29:282-91. doi: 10.1007/s10875-008-9268-2
61. Kain R, Matsui K, Exner M, et al. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: The lysosomal membrane glycoprotein hLAMP-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med*. 1995;181:585-97. doi: 10.1084/jem.181.2.585
62. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med*. 2008;14:1088-96. doi: 10.1038/nm.1874
63. Peschel A, Basu N, Benharkou A, et al. Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-negative pauci-immune focal necrotizing GN. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Mar;25(3):455-63. doi: 10.1681/ASN.2013030320
64. Tang S, Zhang Y, Yin SW, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):408-18. doi: 10.1111/cei.12589
65. Kain R, Tadema H, McKinney EF, et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:556-66. doi: 10.1681/ASN.2011090920
66. Roth AJ, Brown MC, Smith RN, et al. Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:545-55. doi: 10.1681/ASN.2011030273
67. Flint SM, Savage CO. Anti-LAMP-2 autoantibodies in ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;23(3):378-80. doi: 10.1681/ASN.2012010065