

© С.В.Лапин, А.А.Тотолян, 2003
УДК [616.16:616.613]-07-097

С.В.Лапин, А.А.Тотолян

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ ВАСКУЛИТАХ

S.V. Lapin, A.A. Totolyan

IMMUNOLOGICAL DIAGNOSIS OF LESIONS TO THE KIDNEYS WITH VASCULITES

Лаборатория клинической иммунологии, Центр Министерства здравоохранения РФ по молекулярной медицине Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: почки, васкулиты, иммунология.

Keywords: kidneys, vasculites, immunology.

Почки являются одним из наиболее васкуляризованных органов в организме, и практически все васкулиты приводят к тем или иным нарушениям в их работе. Невозможно обойти вниманием значение серологических иммунологических тестов в диагностике васкулитов. Иммунологические тесты не только улучшают клиническую диагностику этих состояний, но и позволяют выделить ряд форм васкулитов, отличающихся единством патогенеза и в определенной степени клинических проявлений. Это относится к ANCA-ассоциированным васкулитам, гипокомплémentемическим и иммунокомплексным васкулитам. Некоторые формы характеризуются наличием уникального серологического маркера васкулита, как, например, антитела к базальной мембране клубочка при синдроме Гудпасчера.

До недавнего времени отсутствие других диагностических подходов, кроме клинических и морфологических, в значительной мере затрудняло их выявление. Проведение иммунологического исследования может сократить время постановки окончательного диагноза и избавить от анализа зачастую неоднозначных клинических данных. В данном обзоре мы рассмотрим место иммунологических тестов в диагностике поражений почек при системных васкулитах.

Общепринятой классификации васкулитов на сегодняшний день не существует. Отмечаются значительные противоречия в их номенклатуре. Этиологическая и патогенетическая классификация затруднена чрезвычайно широким спектром причин возникновения васкулитов и неоднозначностью иммунологических механизмов, участвующих в развитии процесса. Васкулиты обычно подразделяются на инфекционные, вызванные непосредственной инвазией микроорганизма в стен-

ку сосуда, и неинфекционные васкулиты, имеющие в своей основе аутоиммунный генез [4]. Неинфекционные васкулиты (табл. 1) представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, при которых развивается воспалительное поражение сосудистой стенки. К неинфекционным васкулитам также относят иммунокомплексные васкулиты, индуцированные инфекцией, полагая, что в основе процесса лежат аутоиммune механизмы образования иммунных комплексов [10].

Гистологическое исследование биопсий ткани является основным методом подтверждения диагноза васкулита. Наибольшее распространение получила морфологическая номенклатура системных васкулитов, основанная на калибре пораженных сосудов, выработанная согласительной конференцией Чапелл-Хилл (табл. 2) [11]. Однако она не включает множество вторичных васкулитов и используется только для системных форм этих заболеваний. Американский коллеж ревматологов в 1990 году опубликовал классификационные критерии васкулитов, на которые можно ориентироваться при описании основных форм, однако они неадекватны для клинической диагностики [15].

Большинство васкулитов сосудов крупного и среднего калибра могут манифестировать клиникой ишемического поражения почек, которая сопровождается артериальной гипертензией и гематурией. Некротизирующие грануломатозные васкулиты, поражающие сосуды мелкого калибра, приводят к клинике быстропрогрессирующего гломерулонефрита, при котором сочетается поражение клубочка и сосудов. При иммунокомплексных васкулитах поражаются клетки мезангия клубочка, что приводит к мезангиопролиферативным и фокально-сегментарным формам гломерулонефри-

Таблица 1

Перечень неинфекционных васкулитов

Основные группы	Представители**
Васкулиты крупных и средних сосудов	<ul style="list-style-type: none"> • Гигантоклеточный васкулит (б. Хортона) • Синдром дуги аорты (аортоартериит Такаясу) • Первичный гранулематозный васкулит нервной системы • Узелковый полиартериит
ANCA*-ассоциированные васкулиты сосудов мелкого калибра	<ul style="list-style-type: none"> • Гранулематоз Вегенера • Синдром Черджа-Страсса • Микроскопический полиангит • Лекарственно индуцированные ANCA-ассоциированные васкулиты • Гиперчувствительный ангиит (с. Гудпасчера) • Изолированный быстропрогрессирующий гломерулонефрит
Иммунокомплексные васкулиты	<ul style="list-style-type: none"> • Пурпур Геноха-Шонлейна • Криоглобулиномимический васкулит • Васкулиты при СКВ, ревматоидном артите, с. Шегрена • Гипокомлементемический уртикарный васкулит • Сывороточная болезнь и лекарственный иммунокомплексный васкулит • Иммунокомплексный васкулит, связанный с инфекцией • Паранеопластический иммунокомплексный васкулит • Поликилоальная гипергаммаглобулиномимическая пурпур
Другие васкулиты и васкулопатии	<ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Кавасаки • Болезнь Бехчета • Облитерирующий тромбангиит (б. Бюргера) • Гемолитическо-уреомимический синдром и тромбоцитопеническая тромботическая пурпур • Узловатая эритема • Синдром Когана • Антифосфолипидный синдром • Возвратный полихондрит • Эмболические феномены (миксома, эндокардит) • Гранулематозные васкулиты при воспалительных заболеваниях кишечника и саркоидозе.

Примечания: ** все названия приведены в соответствие с русским переводом МКБ 10; * ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

тов. Нарушения функций системы комплемента приводят к мезангiocапиллярным формам. В случае вторичных гломерулонефритов, развивающихся на фоне системных заболеваний соединительной ткани, в поражении почек может участвовать одновременно несколько патогенетических механизмов [9].

Иммунологическая диагностика васкулитов сосудов крупного и среднего калибра. Аортоартериит Такаясу и височный (гигантоклеточный) артериит – наиболее часто встречающиеся формы первичных васкулитов. В клинике этих заболеваний ведущую роль играет поражение аорты и ее крупных ветвей, включая почечные артерии. Ишемическое поражение почек отмечается более чем в половине случаев аортоартериита, оно приводит к вторичной реноваскулярной гипертензии и снижению функции почек [13].

Узелковый полиартериит является старейшим из описанных в литературе васкулитов. Первое описание этого заболевания принадлежит Куссмаулю и Майеру [14]. Узелковый полиартериит с одинаковой частотой поражает женщин и мужчин, чаще в возрасте между 40 и 60 годами. При морфологическом исследовании биоптатов характерен воспалительный васкулит, сегментарно поражающий артерии мелкого калибра и приводящий к развитию микроаневризм. Приблизительно у 30% больных отмечаются признаки инфекции вирусом гепатита В, однако роль ВГВ в развитии заболевания не установлена. Могут поражаться сосуды практически любого органа, наиболее типична картина периферической невропатии. Признаки поражения почек в виде умеренной протеинурии отмечаются у 40 – 60% больных и обусловлены ишемией в результате стеноза почечных артерий.

Специфических серологических маркеров васкулитов сосудов крупного калибра не существует. Хотя антинейтрофильные антитела отмечаются при узелковом полиартериите менее чем в 10% случаев, антифосфолипидные антитела встречаются при аортоартериите Такаясу и других формах васкулопатий, они не могут считаться маркерами этих заболеваний.

Васкулиты крупных сосудов протекают с выраженным признаками воспалительной реакции. Фебрильная лихорадка отмечается практически у всех больных и часто сопровождается потерей веса. Выраженное увеличение СОЭ является патогенетическим признаком васкулитов сосудов крупного калибра и обычно превышает 30 мм/час.

Лабораторный мониторинг острофазового ответа может быть использован как для диагностики, так и для контроля эффективности лечения больных [19]. Острофазовый ответ представляет собой комплексное проявление активации различных механизмов иммунной системы. Он характеризуется выбросом цитокинов, экспрессией и секрецией полияффинных сывороточных белков, адгезионных молекул, стимуляцией пролиферативных процессов, появлением в кровотоке растворимых форм рецепторов и т.д. Острофазовый ответ чрезвычайно гетерогенен как по составу, так и по уровню синтеза воспалительных белков. Надежно зарекомендовало себя в клинике количественное определение С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоида А, уровни которых повышаются в сотни раз, что обеспечивает необходимый динамический диапазон для оценки выраженности воспаления.

Таблица 2

**Номенклатура и определения васкулитов в соответствии с согласительной конференцией
в Чапелл-Хилл (Chapel-Hill, Univ. of North Carolina, USA) 1994 года по номенклатуре
системных васкулитов [11]**

Гигантоклеточный (височный) артерит, или болезнь Хортона	Васкулиты крупных сосудов Гранулематозный артерит аорты и ее крупных ветвей, предпочтительно поражающий экстракардиальные сосуды. Обычно поражает височную и глазничную артерии. Отмечается у лиц старше 50 лет и сопровождается ревматической полимиалгией.
Артерит Такаясу	Гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей. Встречается у больных моложе 50 лет.
Узелковый полиартерит	Васкулиты средних сосудов Некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкуита артериол, капилляров и венул.
Болезнь Кавасаки	Артерит, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, ассоциирован с слизисто-кожным лимфонодулярным синдромом. Часто поражаются коронарные артерии, могут вовлекаться вены. Обычно встречается у детей.
Гранулематоз Вегенера*	Васкулиты мелких сосудов Гранулематозное воспаление, вовлекающее дыхательные пути и некротизирующий васкулит, поражающий артерии и мелкие сосуды, включая капилляры, венулы и артериолы. Часто сопровождается клиникой быстропрогрессирующего гломерулонефрита.
Синдром Черджа–Стросса*	Гранулематозное эозинофильное воспаление верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит, поражающий средние и мелкие сосуды, сопровождающийся астмой и эозинофилией.
Микроскопический полиангидит*	Некротизирующее воспаление мелких сосудов, поражающее капилляры, венулы и артериолы, гистологически напоминающее узелковый полиартерит. Обычно сопровождается клиникой быстропрогрессирующего гломерулонефрита.
Пурпур Геноха–Шонлейна	Васкулит с иммунными отложениями, преимущественно содержащими IgA, поражающий сосуды мелкого калибра. Обычно поражает кожу, сосуды брыжейки и клубочка. Нередко отмечаются артрит или артрит.
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит	Васкулит, сопровождающийся отложениями иммунных комплексов в стенках мелких сосудов на фоне обнаружения криоглобулинов в сыворотке. Обычно сопровождается кожной пурпурой и гломерулонефритом.
Кожный лейкоцитокластический ангиит	Изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит, без системных проявлений или гломерулонефрита.

Примечание: * ANCA – ассоциированные васкулиты.

Иммунохимическое количественное определение СРБ может использоваться в качестве скринингового метода, позволяющего выявлять острое воспаление. По сравнению с СОЭ увеличение СРБ сыворотки крови значительно чаще свидетельствует об органической природе заболевания, в то время как диагностическая значимость только СОЭ очень мала.

В норме концентрация СРБ составляет меньше 5 мг/л, в то время как при острых воспалитель-

ных процессах она может доходить до 300 мг/л, причем значимое увеличение наблюдается уже через 6 часов после начала процесса.

На фоне иммуносупрессивной терапии снижение острофазовых реагентов происходит с разной скоростью. Так, при успешном лечении височного артерита кортикостероидными гормонами уровни фибриногена и СРБ снижаются быстрее всего, и у 70% больных достигают нормальных значений в течение 2 недель терапии [6]. Ответ СОЭ несколько замедлен, у половины больных этот показатель нормализуется через 1–2 месяца после начала патогенетической терапии (рисунок).

На сегодняшний день измерение СРБ можно рассматривать в качестве основного метода оценки воспаления. Иммунологическое обследование больного с ревматологическим заболеванием должно обязательно включать измерение концентрации СРБ в сыворотке крови и повторяться с регулярными интервалами времени для наблюдения за ходом заболевания [5].

Другим неспецифическим маркером активности васкулитов сосудов крупного калибра служат антиэндотелиальные антитела (АЭА) [7]. Они со-

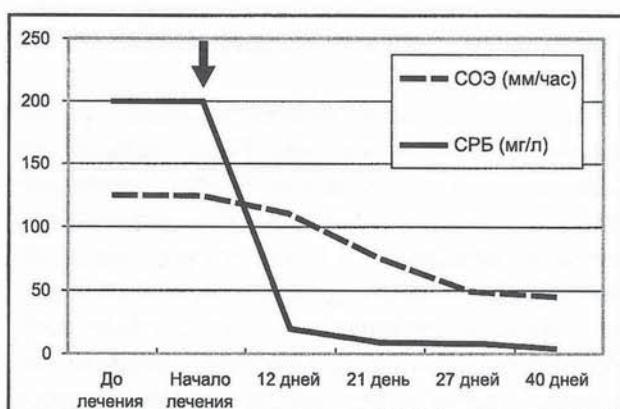


Рисунок. Динамика СОЭ и СРБ в ответ на иммуносупрессивную терапию при гигантоклеточном васкулите [13].

ставляют гетерогенную группу антител, направленных к антигенным детерминантам эндотелиальных клеток. Точная природа антигенов не установлена, и неясно, могут ли они представлять собой белки, конститтивно экспрессированные на поверхности эндотелиальных клеток, либо их продукция индуцируется под действием воспалительных цитокинов. Возможно, что некоторые антигены являются компонентами плазмы крови, адсорбированными на поверхности эндотелиоцита. АЭА не представляют ценности в качестве диагностического маркера, т.к. они встречаются при самых разнообразных васкулопатиях. АЭА выявляются только на фоне выраженной клинической активности заболевания, что позволяет ориентироваться на их содержание для определения фазы заболевания. Они могут играть определенную роль в патогенезе васкулитов, в связи с тем что способны модулировать экспрессию эндотелиальных молекул адгезии и факторов воспаления. АЭА, обнаруженные в сыворотке больных СКВ, способны усиливать высвобождение IL-6 из эндотелиоцитов, таким образом участвуя в патогенезе системной воспалительной реакции.

Эта разновидность аутоантител встречается прежде всего при классических васкулитах – аортартерите Такаясу, болезни Кавасаки и пурпуре Шенлейн-Геноха и при васкулопатиях, в частности облитерирующем тромбангиите (болезни Бюргера). Часто АЭА обнаруживаются при СКВ. АЭА отмечаются у большинства больных с активной формой ANCA-ассоциированных васкулитов. У детей с пурпурой Шенлейна-Геноха наличие АЭА класса IgA коррелирует с частотой поражения почек. Показано, что АЭА служат надежным маркером активности процесса при облитерирующем тромбангиите. При синдроме Бехчета они встречаются у 50% больных, особенно у больных с выраженным кожным васкулитом. В качестве маркера заболевания комплемент-фикссирующие АЭА обнаружены при гемолитико-уремическом синдроме и тромботической тромбоцитопенической пурпуре [8].

Существует определенная связь между антифосфолипидными и антиэндотелиальными антителами. У больных с антифосфолипидным синдромом и идиопатическим ливедо обычно выявляются антиэндотелиальные антитела. Предполагается, что антикардиолипиновые антитела способны взаимодействовать с фосфолипидами эндотелия. Антигены антикардиолипиновых антител, в частности комплексы фосфолипидов и b2 гликопротеина 1, способны связываться с поверхностью эндотелиальных клеток, приводя к повреждению эндотелия. Имеются работы, посвященные высокой встречаемости АЭА и антикардиолипиновых антител при

раннем атеросклерозе у лиц до 50 лет с низким содержанием холестерина в сыворотке крови.

Наличие АЭА характерно для вторичных ангиопатий, в частности для диабетической микроangiопатии, коронарной недостаточности после пересадки сердца, васкулопатиях при склеродермии, дерматомиозите и рассеянном склерозе, не-воспалительных иридоциклитах.

Критерии для определения АЭА в клинике окончательно не разработаны. На сегодняшний день можно сказать, что АЭА могут служить неспецифическим маркером ангиопатий различного генеза, и мониторинг их содержания в сыворотке крови больного позволяет установить активность патологического процесса.

В качестве маркеров активности васкулита измеряется сывороточная концентрация факторов, продуцируемых поврежденной клеточной стенкой в ответ на иммунное поражение. С этой целью используется мониторирование содержания VIII фактора (фактор Виллебранда), тромбомодулина и фибронектина, синтезируемых эндотелиоцитами в ответ на повреждение. Также используется определение растворимых форм эндотелиальных молекул адгезии sICAM-1, sVCAM и L-селектина. Несмотря на разнообразие данных об их применении в клинике, их значение в диагностике васкулитов на настоящий момент окончательно не определено [13].

Диагностика и мониторинг ANCA-ассоциированных васкулитов. Васкулиты сосудов мелкого калибра и капилляров в соответствии с иммунологическими признаками подразделяются на иммунокомплексные и ANCA-ассоциированные васкулиты. ANCA представляют собой семейство аутоантител, насчитывающее около 10 представителей, направленных к различным компонентам гранул нейтрофилов. К ANCA-ассоциированным васкулитам относятся гранулематоз Вегенера (ГВ), микроскопический полиартрит (МПА), изолированный быстропрогрессирующий гломерулонефрит с полууниями (БПГН) и синдром Черджа-Стросса (СЧС) [12].

Роль ANCA в развитии некротических васкулитов однозначно не установлена. Предполагается, что циркулирующие в крови ANCA могут взаимодействовать с экспрессированными на поверхности клеток протеиназой 3 (PR3) и миелопероксидазой (МРО) [18]. Это приводит к индукции окислительного взрыва, миграции нейтрофилов под эндотелий, образованию гранулемы и некротизирующего васкулита. Большое количество экспериментальных и клинических данных поддерживает эту теоретическую модель, указывая на ANCA в качестве основ-

Таблица 3

Показания для назначения лабораторного теста для выявления ANCA в клинике***Показания для назначения иммунофлюоресцентного ANCA теста:**

1. Признаки воспалительной реакции (лихорадка, слабость, миалгии, потеря веса, увеличение СОЭ) без видимой причины или локализации воспалительного процесса.
2. Наличие характерных проявлений васкулита – пурпурсы, некрозы кончиков пальцев, полиневропатии, протеинурии и гематурии, летучих легочных инфильтратов, артритов.
3. Наличие признаков синдрома Вегенера, синдрома Черджа–Стресса, узелкового периартериита и других аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся ANCA.
4. Быстропрогрессирующего гломерулонефрита.

После получения положительного ответа в методе непрямой иммунофлюоресценции должен быть выполнен иммуноферментный тест для установления конкретной антигенной специфичности ANCA.

Примечание: * – рекомендуется совместное выявление антинуклеарного фактора, антинейтрофильных антител и антител к базальной мембране клубочка в качестве скринингового обследования при подозрении на поражение почек при системном васкулите.

ногого патогенетического агента развития некротизирующих гранулематозных васкулитов.

Все ANCA-ассоциированные васкулиты характеризуются некротизирующим гранулематозным поражением артериол, частым поражением почек и легких. Начальными признаками этих заболеваний являются неспецифические жалобы, такие как лихорадка, слабость, артриты, миалгии и потеря веса в сочетании с увеличением СОЭ и СРБ. Продромальный период длится до года, что позволяет поставить диагноз системного васкулита уже на этом этапе. К сожалению, ANCA-ассоциированные васкулиты редко диагностируются до развития почечных и легочных осложнений, которые приводят к значительной инвалидизации больных. Скрининговый иммунофлюоресцентный тест по выявлению антинейтрофильных антител позволяет осуществлять раннюю диагностику этих состояний (табл. 3) [17]. В качестве субстрата метода используются нейтрофилы здорового донора, фиксированные этанолом. При флюоресцентной микроскопии можно отметить несколько основных типов свечения в цитоплазме нейтрофилов. Характерный цитоплазматический тип ANCA или cANCA (cytoplasmic) получил название благодаря флюоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме между долями ядра лейкоцита. Это преобладающий тип ANCA в сыворотке больных

ГВ (табл. 4). Антинейтрофильные антитела, определяющие перинуклеарный тип свечения, очерчивают доли ядра. Так называемый pANCA-тип (perinuclear) антинейтрофильных антител отмечается при СЧС, МПА и многих других аутоиммунных и инфекционных заболеваниях. Неспецифический тип свечения или xANCA, встречается редко и был описан при разных аутоиммунных заболеваниях, преимущественно при воспалительных заболеваниях кишечника и аутоиммунных заболеваниях печени. Так как наличие антинуклеарного фактора может затруднять определение типа свечения нейтрофилов, рекомендуется совместное выполнение обоих тестов [3].

Каждому типу свечения в реакции флюоресценции соответствует ряд антител к конкретным клеточным антигенам, которые определяются с помощью более специфичных методов. Антитела, дающие классический cANCA-тип свечения, направлены против протеиназы 3 (PR-3), которая локализуется в азурофильных гранулах нейтрофила, наряду с другими сериновыми протеиназами, в частности, катепсином G и эластазой. Большая часть сывороток, индуцирующих перинуклеарный тип иммунофлюоресценции, реагирует с миелопероксидазой (МРО) – основным микробицидным ферментом азурофильных гранул, генерирующими кислородные радикалы. Реже в pANCA-позитивной

сыворотке выявляются антитела к эластазе. Миелопероксидаза и эластаза представляют собой катионные белки, которые связываются с отрицательно заряженной ядерной мембраной при фиксации нейтрофила этанолом, чем объясняется перинуклеарный тип флюоресценции в присутствии этих разновидностей ANCA.

Описано несколько разновидностей ANCA, взаимодействующих с другими

Частота обнаружения ANCA при васкулитах

Заболевание	Встречаемость (%) ANCA	
	cANCA/PR3	pANCA/MPO
Классический узелковый периартериит	<10	15
Гранулематоз Вегенера	90	20
Микроскопический полиангит	20	70
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит с полуулниями	20	80
Синдром Черджа–Стресса	10	70

Таблица 4

белками нейтрофильных гранул – лактоферрином, катепсином G и BPI (bactericidal/permeability increasing protein). Эти разновидности ANCA выявляются значительно реже, и необходимость их определения в клинике не доказана.

Системный ГВ проявляется образованием гранулем верхних дыхательных путей, сливными гранулезами в легких и клиникой быстропрогрессирующего гломерулонефрита. Изолированное поражение дыхательных путей встречается при ограниченной форме заболевания. При биопсии почек отмечается экстракапиллярно-пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями без иммунных отложений. Кроме того, при системных формах ГВ отмечается пурпур на нижних конечностях, увеиты и ретроорбитальный васкулит, множественные мононевриты.

Основным иммунологическим маркером ГВ является выявление цитоплазматического типа ANCA, связанного с антителами к протеинизе-3. Периокклюарный тип ANCA при ГВ встречается значительно реже и не исключает диагноз этого заболевания. Выявляемость ANCA зависит от системности процесса, тяжести и активности заболевания в момент исследования.

Повышенные титры cANCA при ГВ являются клинически значимыми и коррелируют с активностью заболевания. Высокий титр служит основанием для патогенетической иммуносупрессивной терапии. Титр cANCA увеличивается в среднем за месяц до начала клинического обострения заболевания и достигает максимальных значений при активности процесса и значительно снижается, вплоть до исчезновения аутоантител при стойкой клинической ремиссии. Снижение титра аутоантител может занять до полугода, СРБ лучше отражает уменьшение активности аутоиммунного воспаления на фоне эффективной терапии.

Необходимость ежемесячного мониторинга ANCA для оценки активности заболевания находится под вопросом, так как далеко не всегда наблюдается выраженное снижение титров при снижении клинической активности. Однако было показано, что терапия, проводимая на основании мониторинга cANCA, способна эффективно предотвращать рецидивы ГВ [10].

Другим системным васкулитом, поражающим сосуды легких и почек, является СЧС. Морфологически СЧС представлен аллергическим гранулезом, богатым эозинофилами, морфологически близким узелковому полиартерииту. При клиническом осмотре отмечается история бронхиальной астмы, полипов носа, синусита, полиневропатий и мигрирующих эозинофильных инфильтратов в легких. Частота поражения почек при СЧС

окончательно не установлена, по всей видимости, поражение почек встречается реже, чем при ГВ и МПО. По гистологическим признакам поражение клубочков напоминает экстракапиллярно-пролиферативный гломерулонефрит при МПО, но в интерстиции обычно наблюдаются эозинофильные гранулемы. Антитела типа pANCA, направленные против миелопероксидазы, выявляются у 75% больных СЧС. При СЧС кроме ANCA часто обнаруживаются антиэндотелиальные антитела и повышенные уровни воспалительных эозинофильных белков (ECP) в сыворотке.

Из системных васкулитов МПА был выделен в отдельную нозологическую категорию сравнительно недавно. От узелкового полиартериита МПА отличается мелким калибром поражаемых сосудов и может быть выявлен только микроскопически. При МПА образуются аневризмы, типичные для узелкового полиартериита. Обычно МПА сопровождается капилляритом в легких. Если классический узелковый полиартериит течет без признаков гломерулонефрита, то МПА практически всегда поражает клубочки и является причиной быстропрогрессирующего гломерулонефрита. При исследовании биопсий почки отмечается фокально-сегментарный и экстракапиллярно пролиферативный гломерулонефрит, сходный с поражением почек при ГВ.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит может дебютировать изолированно, без признаков системного васкулита. Типичные прудромальные симптомы некротизирующих васкулитов могут быть слабо выражены или отсутствовать. Так как морфологические признаки поражения почек при БПГН неотличимы от таковых при МПА, он часто рассматривается как ограниченная форма МПА.

Антитела типа pANCA, реагирующие с миелопероксидазой, встречаются у большинства больных МПА и БПГН. Чувствительность pANCA при этих заболеваниях превышает 90%, но они также могут выявляться при ряде других заболеваний. Таким образом, отрицательный результат скринингового теста позволяет исключить диагноз ANCA-ассоциированного васкулита. Характерно что у больных БПГН с cANCA-типов свечения отмечается более агрессивное течение заболевания и частое развитие тяжелой почечной недостаточности. У большинства pANCA-позитивных больных БПГН сопровождается легочными инфильтратами и/или кровоизлияниями в альвеолы, что типично для клиники МПА [12].

Другой причиной развития БПГН могут быть антитела к базальной мемbrane клубочка, служащие маркером синдрома Гудпасчера или гиперчувствительного ангиита. Синдром Гудпасчера

является классическим аутоантитело-опосредован-
ным аутоиммунным заболеванием, вызываемым
аутоантителом класса IgG, направленным к неколла-
геновому домену ± 3 цепи коллагена IV типа. Этот
домен участвует в связывании фибрилл коллагена IV
в составе базальных мембран почек и легких. Реак-
ция антитела с аутоантителом приводит к развитию
БПГН с линейными отложениями IgG по базальной
мембране клубочка и легочным геморрагиями.

Антитела к базальной мембране клубочка мо-
гут выявляться с помощью непрямой иммунофлю-
оресценции с использованием ткани здоровой почки
человека в качестве субстрата. Использование
ткани лабораторных животных неприемлемо в свя-
зи с высоким уровнем неспецифического окраши-
вания. В настоящее время методом выбора
является определение антител к рекомбинантно-
му антигену $\alpha 3$ цепи коллагена IV типа с помо-
щью иммуноферментного анализа.

У 30 – 40% больных с синдромом Гудпасчера
наряду с антителами к базальной мембране клу-
бочка выявляются pANCA, в связи с чем эти тес-
ты должны выполняться совместно.

Антинейтрофильные цитоплазматические анти-
тела отмечаются при лекарственных васкулитах,
сопровождающихся гломерулонефритом, в частно-
сти вызванных пропилтиоурацилом, пенициллами-
ном, миноциклином и аллопуринолом.

Существует несколько работ о встречаемости
pANCA при СКВ, но данные значительно разнят-
ся, что не позволяет однозначно решить вопрос об
их значении при этом заболевании. Эти разнотече-
ния обусловлены тем, что при СКВ, благодаря вы-
сокой аффинности ДНК к миелопероксидазе,
циркулирующие в крови рибонуклеиновые кисло-
ты из разрушенных клеток способны связываться
с миелопероксидазой, выступающей субстратом
в иммуноферментных тестах для определения
pANCA, что приводит к высокой частоте ложно-
положительных результатов.

Выявление ANCA чувствительный, но не спе-
цифичный тест для диагностики васкулитов, что
требует большой осторожности в интерпретации
результатов анализа и не исключает необходимости
морфологической верификации диагноза пора-
жения почек.

*Иммунологическая диагностика иммуноком-
плексных васкулитов и криоглобулинемии.* В от-
личие от ANCA-ассоциированных васкулитов,
которые приводят к легочно-почечному поражению,
иммунокомплексные васкулиты, такие, как пурпурा
Геноха-Шонлейна (ПГШ) и смешанная криоглобули-
немия, манифестируют кожно-почечным синдромом.
Кожа, благодаря ее обильной васкуляризации и мел-

кому калибру сосудов, поражается иммунокомплек-
сными (лейкоцитокластическими) васкулитами. Тер-
мин лейкоцитокластический васкулит используется
для описания процесса, обнаруживаемого микроско-
пически в стенке сосуда. Основными его признаками
являются фибринOIDНЫЙ некроз стенок сосуда с
инфилтратией полиморфоядерными нейтрофилами,
некоторые из которых разрушаются с образованием
характерного ядерного дебриса. Разновидностью
лейкоцитокластических васкулитов является их лим-
фоцитокластический вариант, встречающийся при
ПГШ, также обусловленный отложениями иммунных
комплексов, содержащими IgA, и сопровождающий-
ся высоким содержанием циркулирующих иммунных
комплексов (ЦИК).

Этиологические причины развития лейкоциток-
ластических васкулитов чрезвычайно разнообразны. Обычно лейкоцитокластический васкулит
развивается на фоне другого аутоиммунного забо-
левания или представляет собой реакцию гипер-
чувствительности в отношении экзогенного агента.
В число возможных причин развития кожного вас-
кулита входят различные инфекционные заболева-
ния, сопровождающиеся геморрагической сыпью,
прием лекарственных препаратов, сывороточная болезнь, паранеопластические процессы, заболе-
вания соединительной ткани, дефицит факторов
комplementa, васкулиты при пересадках органов
и т.д. Все эти состояния характеризуются появле-
нием в сыворотке крови больного избыточных ко-
личеств антигена, стимулирующего образование
ЦИК, которые оседают в стенках мелких сосудов.

Сложно предоставить окончательно сформиро-
ванную концепцию механизмов образования избы-
точных количеств ЦИК, приводящих к иммунокомплексному поражению сосудов. Обра-
зование иммунных комплексов является частью
нормальных процессов взаимодействия антитела
с антигеном. Экзогенный растворимый антиген в
плазме крови или в ткани приводит к развитию гум-
оральных ответов, с помощью которых он может
быть удален. Связывание антигена со специфичес-
кими антителами приводит к образованию иммун-
ных комплексов, которые должны захватываться
рецепторами к Fc-фрагментам молекул антител и
к комплементу на клетках ретикулоэндотелиаль-
ной системы и клеток крови. Нарушение процесса
образования иммунных комплексов и их элимина-
ции приводит к их накоплению в циркуляции и от-
ложению в стенках сосудов.

Кроме того, иммунные комплексы могут об-
разовываться за счет способности иммуноглобу-
линов к полимеризации и кристаллизации за счет
Fc-фрагментов, а также образования ревматоид-

ного фактора. При ряде иммунокомплексных заболеваний, например при ревматоидном артрите, синдроме Шогрена, множественной миеломе, криоглобулинемиях и ПГШ, ЦИК могут состоять исключительно из иммуноглобулинов. При ПГШ и IgA-нефропатии показан дефект гликозилирования Fc-фрагмента IgA, что приводит к его полимеризации, нарушению клиренса IgA1 печенью и поражению клубочка.

Классическим клиническим проявлением иммунокомплексных васкулитов являются плотные на ощупь геморрагические высыпания на нижних конечностях. При иммунокомплексных васкулитах может отмечаться сетчатое ливедо, появляться узелки в подкожной клетчатке по типу узловатой эритемы. В тяжелых случаях возможно развитие некротических изъязвлений, затрагивающих большую поверхность кожи. При обследовании больших контингентов больных иммунокомплексным васкулитом было установлено, что у 40% больных отмечались изменения в мочевом осадке, преимущественно в виде микроскопической гематурии, у 30% – артрапгии, у 5% – абдоминальный синдром. Лихорадка и миалгии выявляются в этом случае у 20% и 10% больных соответственно [13].

Поражение почек при иммунокомплексных васкулитах зависит от количества ЦИК и способности мезангия клубочка к их элиминации. В большинстве случаев иммунокомплексные васкулиты проявляются преимущественно морфологической картиной мезангимального гломерулонефрита. Эти поражения сопровождаются увеличением мезангимального матрикса и его гиперклеточностью, а также мезангимальными отложениями IgM, IgA и С3. В случае образования иммунных комплексов, содержащих только иммуноглобулины при ПГШ, криоглобулинемии, ревматоидном артрите и IgA-нефропатии также отмечаются преимущественно мезангимальные формы гломерулонефритов с отложениями причинного антитела в мезангии клубочка. В ряде случаев, значительные отложения иммунных комплексов приводят к развитию фокального и сегментарного гломерулонефрита или диффузно-пролиферативного гломерулонефрита. В редких случаях возможно развитие клиники БПГН сопровождающегося образованием полулуний. При иммунофлюoresцентной микроскопии в этом случае отмечаются отложения гранулярные отложения IgG, IgM и комплемента.

Имеется два основных подхода к выявлению иммунных комплексов. Прежде всего это анализ биопсий ткани с непосредственной визуализацией отложений иммунных комплексов с помощью прямой иммунофлюоресценции. Так с помощью прямой иммунофлюоресценции обнаруживаются отложения IgA

в сосудах кожи и мезангии клубочка при ПГШ, что является одним из важнейших лабораторных исследований при установлении диагноза.

На практике широко используется определение ЦИК в сыворотке крови. Оптимального лабораторного теста для обнаружения ЦИК не существует, что обуславливает значительный скепсис по отношению к ценности данного показателя со стороны как лабораторных специалистов, так и клиницистов. Это связано с полиморфизмом иммунных комплексов, состав, масса и заряд которых очень непостоянны. Так как абсолютное содержание ЦИК у больного является условным показателем, единичное определение ЦИК бессмысленно, и этот тест должен выполняться в динамике. Хотя выявление ЦИК признано полезным, дополнительным лабораторным параметром при дифференциальной диагностике иммунокомплексных васкулитов, использование конкретных тестов затруднено их плохой воспроизводимостью, трудоемкостью и низкой специфичностью. В нашей стране в подавляющем числе лабораторий используется осаждение ЦИК с помощью полиэтиленгликоля. Это грубый тест, позволяющий установить присутствие в сыворотке молекулярных комплексов большой молекулярной массы. Наилучшим тестом для обнаружения ЦИК являются реакция связывания C1q фактора комплемента [19]. Другим широко распространенным методом является тест на лимфоидной клеточной линии Raji, который основан на бласттрансформации лимфоцитов при связывании на их мембране агрегатов иммуноглобулинов и комплемента. Биологическая активность ЦИК может быть установлена в реакции непрямого фагоцитоза ЦИК гранулоцитами. К сожалению, большинство тестов для выявления ЦИК достаточно дороги, что ограничивает их доступность в клинике.

Обнаружение иммунных комплексов в сыворотке отмечается при ряде патологических процессов, при которых взаимодействие антигена и антитела протекает непосредственно в кровяном русле. Криоглобулинемия, ревматоидный артрит, СКВ, а также хронические инфекционные воспалительные процессы, такие, как подострый септический эндокардит, обычно сопровождаются чрезвычайно высокими концентрациями ЦИК. В случае ревматоидного артрита ЦИК коррелируют с активностью заболевания.

Наблюдение за динамикой содержания ЦИК может быть использовано при оценке клинической активности иммунокомплексных заболеваний, вследствие чего должно выполняться проспективно, наряду с определением других показателей, в частности острофазового ответа СОЭ, СРБ. Для

Таблица 5

Типы криоглобулинемий			
Тип криоглобулинемии	Этиология	Состав преципитата	Диагностические тесты
Моноклональная криоглобулинемия; I тип	Плазмаклеточные дискразии, лимфопролиферативные заболевания	Моноклональный компонент (обычно IgM)	Криоглобулины; состав криопреципитата; электрофорез и иммунофиксация криопреципитата.
Эссенциальная (смешанная) криоглобулинемия; II тип	Хроническая инфекция вирусом гепатита С	Моноклональный ревматоидный фактор (обычно IgM) совместно с поликлональным IgG	Криоглобулины; ревматоидный фактор; состав криопреципитата; электрофорез и иммунофиксация криопреципитата.
Поликлональная криоглобулинемия; III тип	Системные заболевания соединительной ткани, другие аутоиммунные заболевания	Поликлональный ревматоидный фактор	Выявление криоглобулинов; ревматоидный фактор; состав криопреципитата.

правильной интерпретации данных выявления ЦИК необходимо иметь представление о концентрации иммуноглобулинов сыворотки, их клональности и наличии ревматоидного фактора. При СКВ и ревматоидном артите содержание ЦИК достоверно коррелирует с активностью процесса и может применяться с целью мониторинга состояния пациента. Одновременно с содержанием ЦИК необходимо выполнять тесты, оценивающие систему комплемента, таким, как CH50, C3 и C4 [1]. Потребление комплемента наряду с увеличением содержания ЦИК служит признаком текущей активности иммунокомплексного васкулита и требует активной иммуносупрессивной терапии.

Определение ЦИК в сыворотке менее информативно по сравнению с анализом биопсий ткани. Это связано с непостоянством выявления и зачастую – с отсутствием значимых концентраций ЦИК, даже при наличии морфологических и клинических доказательств иммунокомплексного повреждения ткани. Кроме того, высокое содержание ЦИК может обнаруживаться у клинически здоровых людей. Выявление иммунных комплексов *in situ* с помощью прямой иммунофлюoresценции несомненно превосходит обнаружение ЦИК по чувствительности и информативности. Таким образом, если в развитии заболевания подозревается аутоиммунный процесс, то при возможности должна осуществляться биопсия ткани с иммунофлюoresцентным обследованием биоптата.

Одной из разновидностей ЦИК являются криоглобулины – иммунные комплексы, состоящие исключительно из иммуноглобулинов, и способные образовывать нерастворимые комплексы при температурах ниже температуры ядра человеческого тела. Они вызывают криоглобулинопатии, проявляющиеся триадой, сочетающей разнообразные поражения кожи от пурпур до геморрагического некроза кожи, боли в суставах и гломерулонефрита, который отмечается у 50% больных [16]. Также часто наблюдается лимфаденопатия и

спленомегалия, периферическая нейропатия и синдром Рейно. Наиболее часто этот вид патологии встречается у 40 – 50-летних людей, причем женщины поражаются в 3 раза чаще мужчин.

Выделяют 3 типа криоглобулинопатий (табл. 5). Криоглобулины первого типа характеризуются присутствием в плазме моноклонального иммуноглобулина, обычно IgM или IgG. Основными причинами его возникновения являются лимфопролиферативные заболевания, в частности множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфоцитарный лейкоз и различные формы лимфом.

При втором типе отмечаются криоглобулины смешанного состава, включающие в себя моноклональный компонент, обычно РФ класса IgM, и поликлональный IgG. Этот тип криоглобулинемии часто встречается изолированно, представляя собой эссенциальную (смешанную) криоглобулинемию. Основным инфекционным агентом, приводящим к развитию смешанной криоглобулинемии, является гепатит С.

Третий тип криоглобулинемий представлен поликлональным РФ, направленным против поликлональных иммуноглобулинов. Это наиболее часто встречающийся тип криоглобулинемий. Он отмечается при системных заболеваниях соединительной ткани, аутоиммунных заболеваниях печени и воспалительных заболеваниях кишечника, постстрептококковом гломерулонефrite, бактериальном эндокардите, цитомегаловирусных инфекциях.

Поражение почек преимущественно вызывает эссенциальную криоглобулинемию у больных с хроническим вирусным гепатитом С. По литературным данным, у 20% больных хроническим вирусным гепатитом С отмечаются криоглобулины второго и третьего типов.

Клиника поражений почек на фоне криоглобулинемии II типа дебютирует в виде изолированной протеинурии с микроскопической гематурией и прогрессивным снижением их функции. В подавляющем большинстве случаев в криопреципитате

обнаруживается ревматоидный фактор класса IgM, содержащий легкие цепи k-типа, и направленный к поликлональному IgG.

В почечной ткани развивается мезангiocапиллярный гломерулонефрит, гистологически отличающийся от идиопатических форм. Он характеризуется значительной инфильтрацией клубочка лимофицитами и моноцитами, а также образованием крупных эозинофильных, PAS-положительных гиалиновых масс в просвете капилляра. В интерстициальной ткани почки обнаруживаются признаки васкулита мелких и средних сосудов.

При анализе криоглобулинов особое значение имеет аккуратность забора крови и доставка материала в лабораторию. Так как достаточно лишь минутного снижения температуры крови для выпадения криоглобулинов и их сорбции на эритроцитах, необходим контроль всех этапов доставки и обработки материала. Кровь должна забираться в теплый шприц, и пробирка должна доставляться в лабораторию в термосе с температурой 35–40°C.

Количественной оценкой объема криоглобулинов является криокрит, отражающий объемную долю криоглобулинов в сыворотке. Должна быть определена концентрация иммуноглобулинов в составе криопреципитата и установлено наличие моноклонального компонента в преципитате с помощью электрофореза с иммунофиксацией. У больных с подтвержденной криоглобулинемией необходимо определение серологических маркеров гепатита С.

Наличие криоглобулинов сопровождается снижением содержания факторов комплемента C4 и C1q, что позволяет думать о потреблении комплемента по классическому пути при этом заболевании. Потребление факторов комплемента сыворотки является важным лабораторным параметром, отражающим активность иммунокомплексных васкулитов [2]. Хотя потребление факторов комплемента при иммунокомплексных васкулитах отмечается не всегда, его выявление свидетельствует о высокой активности процесса. Выраженное потребление комплемента часто отмечается при нефритах при СКВ, кожных васкулитах при системных заболеваниях, остром отторжении трансплантата, гемолитическом уремическом синдроме и уртикарных гипокомплементемических васкулитах.

Гипокомплементемические васкулиты являются формой васкулита мелких сосудов, при котором на коже появляются уртикарные элементы (везикулы), сохраняющиеся до 4 дней. В сыворотки крови отмечается низкое содержание факторов комплемента. Поражение почек отмечается сравнительно редко, морфологически отмечается мезангiocапил-

лярный гломерулонефрит. У большинства этих больных отмечаются аутоантитела, направленные на C1q фактор классического пути комплемента, что приводит к его активации и появлению уртикарной сыпи. Гипокомплементемический васкулит, сопровождающийся антителами к C1q, встречается при СКВ.

Антитела, направленные против факторов комплемента, встречаются при других аутоиммунных заболеваниях с поражением почек. Так, C3-нефритогенный фактор (C3Nef) представляет собой аутоантитело, направленное против C3-конвертазы альтернативного пути активации комплемента. Аутоантитело блокирует центры фермента, ответственные за связывание с ингибиторами C3-конвертаз – факторами H и фактором I. Таким образом, C3Nef препятствует инактивации C3-конвертазы, что позволяет активной C3-конвертазе активировать C3 фактор комплемента непосредственно в крови [19].

Присутствие C3Nef является маркером мезангiocапиллярного гломерулонефрита 2-го типа или болезни плотного осадка, сопровождающимся отложениями C3 и терминальных компонентов системы комплемента на базальной мембране. В сыворотке больных отмечаются низкие показатели CH-50 и снижение содержания C3.

В клинике применяются как функциональные тесты, позволяющие судить о состоянии системы комплемента в целом, так и непосредственное определение содержания конкретных факторов комплемента в сыворотке крови. Среди функциональных тестов наиболее часто используемым является исследование общей гемолитической активности сыворотки (CH-50). Этот тест оценивает наличие в сыворотке факторов системы комплемента, достаточных для достижения 50% гемолиза стандартного количества сенсибилизованных эритроцитов барана. Хотя этот тест является чувствительным и надежным методом выявления потребления комплемента, для получения достоверных данных абсолютно необходима быстрая заморозка сыворотки крови пациентов либо непосредственное определение CH-50 в течение 2 часов после забора крови. Обычные при рутинных исследованиях задержки являются основной причиной ложно заниженных уровней CH-50. Для мониторинга иммунокомплексных заболеваний, таких, как васкулитов, нефритов и СКВ, требуется измерение отдельных компонентов каскада комплемента.

Иммунохимический анализ для определения отдельных компонентов системы комплемента в клинике чаще всего предполагает измерение содержания C3 и C4. Совместное снижение их концентрации свидетельствует о классическом пути

Таблица 6 Медицинская иммунология. – 2001. – Т.3., № 1, - С. 35-50.

Причины потребления комплемента

Классический путь	Альтернативный путь
Иммуноглобулины классов IgG (IgG1, IgG2, IgG3) и IgM	Иммуноглобулины класса IgA
Липополисахарид Гр- бактерий, СРБ, связавшийся бактериальной клеточной стенкой	Полисахарида Гр+ бактерий
Вирусные гепатиты	Компоненты клеточной стенки паразитов и грибы
Полианионы (полинуклеотиды)	Респираторные вирусы
Кристаллы уратов	Нефритогенный фактор
	Диализные мембранны

активации комплемента, например при волчаночном гломерулонефrite, изолированное снижение C3, указывает на активацию альтернативного пути при ПГШ (табл. 6).

Большой диагностической ценностью, по сравнению с оценкой содержания факторов комплемента, обладает определение продуктов их распада. Это связано с тем, что синтез компонентов комплемента, как часть острофазовых ответов, может усиливаться при воспалении, что может маскировать их потребление. Улучшение диагностической значимости выявления потребления комплемента достигается путем определения факторов C4a, C3d и Ba.

В связи с индивидуальными вариациями содержания компонентов комплемента для мониторирования активности заболевания необходимы серийные измерения CH50, C4 и C3.

Таким образом, иммунологические тесты в значительной мере облегчают диагностику и ведение больных с поражением почек в результате аутоиммунных заболеваний. Иммунологическая лабораторная диагностика предлагает широкий спектр тестов для диагностики и клинического мониторинга васкулитов, однако это не исключает необходимость морфологической диагностики и использования методов медицинской визуализации. Надо учитывать, что их результаты должны интерпретироваться в клиническом контексте при каждом конкретном случае, и информативность положительного результата всегда выше при наличии убедительных клинических данных, свидетельствующих о признаках васкулита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лапин С.В., Тотолян А.А. Антинуклеарные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение //

- Таблица 6 Медицинская иммунология. – 2001. – Т.3., № 1, - С. 35-50.
2. Лапин С.В., Тотолян А.А. Диагностика поражений почек при системных аутоиммунных заболеваниях //Нефрология -2002. – Т.6. – №2– С.79-86
 3. Лапин С.В., Тотолян А.А. Возможности иммунологической лаборатории в диагностике аутоиммунных заболеваний. // Медицинская иммунология -2002. – Т.4, №2 – С.209.
 4. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни.- М: Медицина, 1997. – 520 с.
 5. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А., Алешина и др. Медицинские стандарты иммунологического обследования больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы (проект) // Медицинская иммунология - 2002. – Т.4, №2 – С.379.
 6. Вест С.Д. Секреты ревматологии/ Пер с англ. – М.-СПб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект», 1999. – 768 с..
 7. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie. J.T., Yazici H. The vasculitides - science and practice – Chapman&Hall Medical, UK, 1st ed. – 1996.
 8. Balow J.E., Fauci A.S. Vasculitic diseases of the kidney//Diseases of the Kidney – Little, Brown and Company, USA, UK, 6 ed. - 1997.
 9. Glasscock R.J., Brenner B.M. The major glomerulopathies //Harrison's Principles of Internal MedicineMc.- USA: GRAW-HILL Inc, 13th ed., 1994.
 10. Jennette J.C. Small-Vessel Vasculitis//New Engl. J. Med. – 1997. –Vol. 337, N. 21. –P.1512-1523
 11. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthritis Rheum - 1994. - Vol. 37 – P. 187-192
 12. Kallenberg C.G.M. ANCA their clinical significance // Manual of biological markers of autoimmune diseases. – NL.: Kluwer Academic Publishers, - 1996.
 13. Karter L., De La Faille H.B. Multi-systemic autoimmune-diseases: an integrated approach – ELSEVIER, NL, - 1995.
 14. Kussmaul A., Maier R. Ueber eine bisher nicht beschreibene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht // Dtsch. Arch. Klin. Med. – 1866. – Vol. 1. –P. 484-518
 15. Mills J.A. Michael B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of systemic vasculitis // Arthritis Rheum – 1990. – Vol. 33 –P.1094-1121
 16. Ponticelli C., D'Amico G. Mixed cryoglobulinemia // Diseases of the Kidney. – USA, UK: Little, Brown and Company, 6 ed. – 1997.
 17. Schmitt W.H., Gross W.L. Vasculitis in the seriously ill patient: Diagnostic approached and therapeutic options in ANCA-associated vasculitis / /Kidney Int. – 1998. – Vol. 53, Suppl. 64. –P. S-39-S-44
 18. Vassilopoulos D., Hoffman G.S. Clinical utility of testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies // Clin. Diagn.Lab. Immunol.– 1999. Vol. –P. 645-651
 19. Ward A.M., Wild G.D., Riches P. G., Sheldon J. PRU Handbook of autoimmunity. – PRU Publications, 2nd ed., 2001. – 177 p.

Поступила в редакцию 21.11.2002 г.