

## VASKULITISI MALIH KRVNIH SUDOVA BUBREGA: ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

Milica Cvetković<sup>1</sup>, Aleksandra Nikolić<sup>2</sup>, Mirjana Veselinović<sup>3</sup>, Dejan Petrović<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centar za urgentnu medicinu, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

<sup>2</sup>Centar za alergologiju sa kliničkom imunologijom, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

<sup>3</sup>Centar za reumatologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

<sup>4</sup>Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

## VASCULITIDES OF THE SMALL BLOOD VESSELS OF KIDNEY: ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Milica Cvetkovic<sup>1</sup>, Aleksandra Nikolic<sup>2</sup>, Mirjana Veselinovic<sup>3</sup>, Dejan Petrovic<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Emergency Medical Care Centre, Clinical Centre “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Clinical Centre “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

<sup>3</sup>Department of Rheumatology, Clinical Centre “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

<sup>4</sup>Clinic of Urology and Nephrology, Clinical Centre “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

### SAŽETAK

Vaskulitisi predstavljaju zapaljenje zidova krvnih sudova. U vaskulitise malih krvnih sudova bubrega ubrajaju se: mikroskopski poliangiitis, Wegenerova granulomatoza i Churg–Straussov sindrom. Zapaljenje malih krvnih sudova glomerula sa nekrozom i formiranje polumeseca u glomerulima predstavlja glavnu patohistološku karakteristiku sva tri tipa vaskulitisa. Važnu ulogu u nastanku vaskulitisa imaju antitela na antigene citoplazme neutrofilnih leukocita (ANCA). U zavisnosti od ciljnog antigena i nalaza imunofluorescentne mikroskopije razlikuju se dva tipa ANCA: citoplazmatska (cANCA) i perinuklearna (pANCA). Imunopatogeneza vaskulitisa povezanog sa ANCA obuhvata četiri glavna koraka: pregrupisanje i približavanje neutrofila površini endotela, interakciju ANCA sa antigenima neutrofila, adherenciju i prodiranje neutrofila u endotel, aktivaciju neutrofila i produkciju medijatora koji oštećuju ćelije endotela. Oštećenje bubrega klinički se manifestuje pojavom mikrohematurije sa proteinurijom nenefrotskog ranga, kao i razvojem akutnog nefritičkog sindroma. Često se javlja i difuzna alveolarna hemoragija (DAH). Glavni postupak za dijagnostikovanje i izbor režima lečenja bolesnika predstavlja biopsija bubrega. Lečenje se sastoji iz dve faze: faza indukcije remisije bolesti i faza održavanja remisije. U fazi indukcije remisije primenjuju se visoke doze kortikosteroida i ciklofosfamid. U fazi održavanja remisije umesto ciklofosfamida se primenjuju azatioprin ili metotreksat. U lečenju relapsa bolesti koristi se rituksimab.

**Ključne reči:** vaskulitis; bubreg; mikrocirkulacija.

### UVOD

Vaskulitisi predstavljaju zapaljenje zidova krvnih sudova (1–3). Preciznu dijagnozu vaskulitisa nekada je teško postaviti s obzirom na razlike u etiologiji, patogenezi, zahvaćenosti krvnih sudova različite veličine i obimu zahvaćenosti organa (1–3). Prema preporukama

### ABSTRACT

Vasculitis is an inflammation of blood vessel walls. Vasculitides of kidney's small blood vessels include microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg–Strauss-syndrome. The main pathohistological characteristics of all three types of vasculitis are the inflammation of small blood vessels, glomeruli, with necrosis and glomerular crescents formation. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) play an important role in the development of vasculitis. Depending on the target antigen and immunofluorescence microscopy findings, there are two types of ANCA: cytoplasmic (cANCA) and perinuclear (pANCA). Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis involves four main steps: regrouping of neutrophils and their approaching to the endothelial surface, interaction of ANCA with neutrophil antigens, adherence and penetration of neutrophils into the endothelium and, finally, activation of neutrophils and production of mediators that damage endothelial cells. Kidney damage is clinically manifested by appearance of microhematuria with non-nephrotic range proteinuria and development of acute nephritic syndrome. Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) often develops, too. Kidney biopsy is the main diagnostic procedure that enables the right choice of treatment regime. The treatment comprises of two phases: the first is the induction of disease remission and the second is the maintenance of remission. The first phase consists of administering high doses of corticosteroids and cyclophosphamide while in the second phase azathioprine or methotrexate are administered instead of cyclophosphamide. Disease relapse is treated with rituximab.

**Key words:** vasculitis; kidney; microvessels.

CHCC (Chapel Hill Consensus Conference) sistema klasifikacije iz 2011. godine usvojena je podela na tri grupe vaskulitisa: vaskulitisi velikih krvnih sudova, vaskulitisi srednjih krvnih sudova i vaskulitisi malih krvnih sudova (1–3).

Vaskulitisi malih krvnih sudova zahvataju krvne sudove koji su manji od arterija (arteriole, kapilari i venule). U nekim slučajevima procesom zapaljenja mogu da budu zahvaćene i male arterije (1–3). U vaskulitise malih krvnih sudova bubrega spadaju: mikroskopski poliangiitis, Wegener-ova granulomatoza, Churg–Strauss-ov sindrom, tabela 1 (1–3).

Mikroskopski poliangiitis (MPA) predstavlja zapaljenje zidova malih krvnih sudova bubrega i kapilara glomerula sa nekrozom. Wegener-ovu granulomatozu (WG) karakteriše zapaljenje sa nekrozom koje zahvata male krvne sudove bubrega i glomerule, kao i formiranje ćelijskih polumeseca u Bowman-ovoj kapsuli. Formiranje zapaljenskih granuloma u glomerulima i intersticijumu bubrega i u disajnim putevima takođe predstavlja karakteristiku Wegener-ove granulomatoze (1–3). Churg–Strauss-ov sindrom – CSS (alergijska granulomatoza) predstavlja klinički sindrom koji obuhvata bronhijalnu astmu, eozinofiliju u perifernoj krvi, imunsko zapaljenje bubrega sa nekrozom kapilara glomerula i formiranjem ćelijskih polumeseca (1–3).

## ETIOPATOGENEZA

Važnu ulogu u razvoju vaskulitisa malih krvnih sudova bubrega imaju antitela na antigene citoplazme neutrofilnih leukocita (ANCA). U zavisnosti od ciljnog antigena i nalaza dobijenog imunofluorescentnom mikroskopijom razlikuju se dva tipa ANCA: citoplazmatska (cANCA) i perinuklearna (pANCA) (3, 4). Glavni antigen za cANCA je enzim proteinaza 3 – PR3. Glavni antigen za pANCA je enzim mijeloperoksidaza (MPO). Proteinaza 3 (serin-proteaza molekulske mase 29 kDa) ima glavnu ulogu u razgradnji interleukina 8 (IL-8), ali razgrađuje i druge medijatore zapaljenja. Prirodni inhibitor proteinaze 3 je  $\alpha$ -1 antitripsin (3, 4). Mijeloperoksidaza, enzim molekulske mase 150 kDa, ima ulogu katalizatora u reakciji stvaranja hipohlorne kiseline (HOCl) iz hidrogen-peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) i jona hlora. Mijeloperoksidaza je enzim koji neutrofili koriste za ubijanje fagocitovanih bakterija.

Imunopatogeneza vaskulitisa povezanog sa ANCA obuhvata četiri glavna koraka: pregrupisanje i približavanje neutrofila površini endotela, interakciju ANCA sa antigenima neutrofila koji se kotrljaju (*rolling*) po površini endotela, adherenciju i prodiranje neutrofila u endotel, aktivaciju neutrofila sa oslobađanjem medijatora koji oštećuju ćelije endotela (3, 4).

U fiziološkim uslovima ćelije endotela zidova malih krvnih sudova nisu prijemčive za adherenciju neutrofila. Inflamatorni stimuli, kao što je infekcija, indukuju sintezu i oslobađanje proinflamatornih medijatora. Jedan od njih je i TNF- $\alpha$  (faktor tumorske nekroze – TNF- $\alpha$ ), koji ima glavnu ulogu u procesu pregrupisanja i mobilizacije neutrofila ka površini endotela (3, 4). U

odsustvu medijatora inflamacije nije moguća adherencija neutrofila za endotel glomerula zato što u fiziološkim uslovima na površini ćelija endotela nisu ekspimirani adhezioni molekuli za neutrofile (selektini P i E). TNF- $\alpha$  stimuliše ekspresiju selektina P i E na površini endotela kao i ekspresiju (prikazivanje/pokazivanje) PR3 i MPO antigena na površini neutrofila (3, 4). ANCA antitela se vezuju za antigene (PR3/MPO) neutrofila i dovode do konformacione promene u  $\beta$ 2-integrinu na njihovoj površini. Ova konformaciona promena dovodi do aktivacije neutrofila i do vezivanja tih ćelija za adhezione molekule na površini endotela, što za posledicu ima prekid kotrljanja (3, 4). Nakon toga dolazi do prodiranja neutrofila u endotel (2, 3). Aktivirani neutrofili sintetišu i oslobađaju brojne medijatore inflamacije, kao što su: TNF- $\alpha$ , interleukin-1 (IL-1), interleukin-8 (IL-8), monocitni-hemotoksični protein (MCP-1), leukotrijen B4 (LB4) (3, 4).

Ovi medijatori deluju hemotaksično na neutrofile, monocite i limfocite, i dovode do pojačanja ushodne regulacije procesa zapaljenja, do apoptoze i nekroze ćelija endotela (odvajanje od bazalne membrane glomerula i nekroza endotelnih ćelija) (3, 4). Nekroza u pojedinim delovima glomerula (segmentna nekroza) može da izazove prekid zida kapilara, krvarenje u Bowmanov prostor, što dovodi do proliferacije epitelnih ćelija, nakupljanja monocita i formiranja ćelijskih polumeseca (3, 4).

## PATOHISTOLOGIJA

Glavni postupak za dijagnostikovanje i izbor režima lečenja kod bolesnika sa vaskulitisom malih krvnih sudova bubrega predstavlja biopsija. Glavne patohistološke karakteristike sva tri tipa vaskulitisa predstavljaju zapaljenje malih krvnih sudova glomerula sa nekrozom, koje zahvata jedan ili više slojeva zida krvnog suda, i stvaranje polumeseca u glomerulima (svetlosna mikroskopija) (4). Izolovana nekroza kapilara glomerula prisutna je kod 7–9% bolesnika. Prisustvo granuloma u glomerulima i intersticijumu bubrega predstavlja odliku Wegenerove granulomatoze (4). Imunofluorescentna mikroskopija ukazuje na slabo prisustvo ili potpuno odsustvo imunskih depozita u mezangijumu, subendotelnom i subepitelnom prostoru („pauci-immune“/„slaboimuni“ glomerulonefritis) (4). Elektronska mikroskopija može da pokaže oštećenje endotelnih ćelija glomerula, njihovo ljuštenje i odvajanje od bazalne membrane glomerula, prisustvo pukotina u bazalnoj membrani glomerula, kao i pucanje Bowmanove kapsule i prisustvo polumeseca (4).

## KLINIČKA SLIKA

Bubreg je jedan od vitalnih organa koji je najčešće zahvaćen vaskulitisom povezanim sa ANCA, tabela 1 (5).

Podmukla priroda bolesti je najčešći razlog nepravovremenog postavljanja dijagnoze bolesti (5).

Kod većine bolesnika sa vaskulitisom malih krvnih sudova bubrega postoji prodromalna faza koja počinje nekoliko meseci pre dijagnostikovanja bolesti (5). U prodromalne simptome spadaju: malaksalost, zamaranje, povišena telesna temperatura, polimijalgija, poliartralgiya (5). Oštećenje bubrega se klinički manifestuje pojavom mikrohematurije sa proteinurijom nenefrotskog ranga, kao i razvojem akutnog nefritičkog sindroma (mikrohematurija/makrohematurija, naglo smanjenje jačine glomerulske filtracije, razvoj oligo-anurije, brz i napredujući porast koncentracije kreatinina u serumu) tokom nekoliko dana ili nedelja (5). Kod 5% bolesnika sa ANCA vaskulitisom malih krvnih sudova bubrega registruju se i anti-BMG antitela (antitela usmerena na antigene bazalne membrane glomerula bubrega). Kod ovih bolesnika često se u plućima razvija i difuzna alveolarna hemoragija (DAH) (5).

## DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu kliničkih karakteristika (anamneza / fizikalni pregled / standardna laboratorija), na osnovu seroloških analiza i biopsije bubrega, tabela 2 (5). Mikrohematurija se odlikuje eritrocitima izmenjenog oblika (akantocituriya) i prisustvom eritrocitnih cilindara u sedimentu urina. Proteinurija je u rasponu od 1,0–3,0 g / 24 h. Pozitivna ANCA antitela (PR3-ANCA ili MPO-ANCA) veoma su značajna za dijagnostikovanje vaskulitisa malih krvnih

sudova bubrega (nalaz je pozitivan kod 90–95% bolesnika). Međutim, kod 5–10% bolesnika ANCA antitela su negativna (5). Uzorak dobijen biopsijom bubrega analizira se metodama svetlosne, imunofluorescentne i elektronske mikroskopije (5).

## LEČENJE

Ukoliko se ne leči, vaskulitis bubrega povezan sa ANCA napreduje do završnog stadijuma hronične bolesti bubrega. Lečenje vaskulitisa se sastoji iz dve faze: faza indukcije remisije bolesti (faza stimulacije oporavka od bolesti) i faza održavanja remisije bolesti (faza održavanja oporavljene funkcije bubrega) (5). Faza indukcije remisije bolesti traje 3–6 meseci. U ovoj fazi cilj lečenja je postizanje kontrole aktivnog vaskulitisa. U fazi održavanja remisije bolesti lečenje se primenjuje kontinuirano tokom najmanje 18 meseci (2–4 godine). Cilj lečenja je da se spreči relaps bolesti (5).

## FAZA INDUKCIJE REMISIJE

Standardna terapija za indukciju remisije podrazumeva primenu visokih doza kortikosteroida i ciklofosfamida, tabela 3 (5, 6). Metilprednizolon se primenjuje u dozi 500–1000 mg/dan, u obliku i. v. infuzije, tri uzastopna dana ili svaki drugi dan, tri doze. Nakon toga terapija se nastavlja pronizonom u dozi od 1,0 mg/kg/dan (maksimalna dnevna doza je 60–80 mg), tokom četiri nedelje. Doza se postepeno smanjuje tokom šest meseci do doze održavanja 5–10 mg/dan (5, 6). Za vreme faze

Tabela 1. Zahvaćenost bubrega u sindromu ANCA vaskulitisa

ANCA vaskulitis sindrom	Zahvaćenost bubrega (%)	Podtip ANCA
Wegenerova granulomatoza	70%	PR3-ANCA (80%)
Mikroskopski poliangiitis	90%	MPO-ANCA (60%) ili PR3-ANCA (35%)
Churg–Straussov sindrom	15%	MPO-ANCA (50%)

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitela, MPO – mijeloperoksidaza, PR3 – proteaza 3; modifikovano prema referenci (4)

Tabela 2. Dijagnostički testovi za vaskulitis

R.br.	Dijagnostički postupci
1.	Rutinske laboratorijske analize: kompletan biohemijski panel, KKS, LE formula
2.	Analiza sedimenta urina: eritrocitni cilindri, akantociti
3.	Specijalni laboratorijski testovi: ANCA (cANCA/pANCA), anti-BMG antitela, ANA, anti-ENA antitela, anti-dsDNA antitela, anti-Sm antitela, komplement, C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> , reumatoidni faktor, antifosfolipidna antitela, kreatinin-fosfokinaza, aldolaza
4.	Mikrobiološka ispitivanja: hemokultura, kulture specifične za organe (urinokultura, kultura sputuma), serološka ispitivanja za hepatitis
5.	Krioglobulini
6.	M-komponenta
7.	Dodatni testovi: kompjuterizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR) pluća, ehokardiografija
8.	Bronhoalveolarna lavaža (BAL): kultura, makrofagi bogati hemosiderinom
9.	Biopsija: kože, pluća (endobronhijalna, transbronhijalna, hirurška biopsija pluća)

KKS – kompletna krvna slika, ANCA – antitela na antigene citoplazme neutrofila, ANA – antinuklearna antitela

indukcije remisije bolesti indikovana je profilaksa pneumonije, čiji je uzročnik *Pneumocystis jiruveci*, primenom sulfametoksazol-trimetoprima. Preporučuje se i profilaksa gljivičnih infekcija i profilaksa ulkusa želuca (5, 6).

Ciklofosfamid se može primeniti *per os* ili u vidu i. v. pulseva (5, 6). Per os ciklofosfamid se primenjuje u dozi 1,5–2,0 mg/kg/dan tokom tri meseca, a posle toga se nastavlja sa lekovima za održavanje remisije (5, 6). Smanjenje broja belih krvnih ćelija češće se javlja posle svakodnevne *per os* primene ciklofosfamida i predstavlja značajan faktor rizika za teže infekcije (5, 6). Ciklofosfamid se primenjuje intravenski u dozi od 750 mg/m<sup>2</sup>, jednom mesečno tokom 3–6 meseci, posle toga lečenje se nastavlja lekovima za održavanje remisije bolesti (5, 6). Intravenskom primenom ciklofosfamida bolesnik se izlaže manjoj kumulativnoj dozi leka i manjem riziku za razvoj bolesti mokraćne bešike usled toksičnog delovanja leka [zapaljenje mokraćne bešike sa krvarenjem (hemoragijski cistitis), razvoj karcinoma mokraćne bešike] (5, 6). Dozu i. v. ciklofosfamida treba prilagoditi u zavisnosti od godina i stepena funkcije bubrega bolesnika, tabela 4 (5).

Kontinuiranom primenom ciklofosfamida tokom 3–6 meseci potpuna kontrola vaskulitisa postiže se kod 90% bolesnika (5, 6). Ispitivanja sprovedena poslednjih godina

ukazuju na to da se u fazi indukcije remisije bolesti umesto ciklofosfamida može primenjivati i rituksimab, tabela 3 (5, 6). Rituksimab je indikovano kod bolesnika kod kojih postoji kontraindikacija za primenu ciklofosfamida (infekcija, citopenija, nepodnošljivost leka) i kod bolesnika sa oblikom vaskulitisa koji je otporan na lečenje ciklofosfamidom (5, 6). Plazmafereza stimuliše oporavak bubrega kod bolesnika sa odmaklim stadijumom oštećenja bubrega [koncentracija kreatinina u serumu > 500 μmol/l (> 5,66 mg/dl)] (5–10). Primenjuje se svaki drugi dan tokom 14 dana (7 seansi plazmafereze), menja se zapremina plazme od 60 ml/kg, a za supstituciju plazme se koristi 5% rastvor albumina (5–10).

### FAZA ODRŽAVANJA REMISIJE

Relapsi bolesti se javljaju kod 75% bolesnika sa Wegenerovom granulomatozom i kod 50% bolesnika sa mikroskopskim poliangiitisom tokom pet godina (5, 6). Cilj terapije održavanja jeste da se spreče relapsi bolesti. U fazi održavanja ciklofosfamid se zamenjuje azatioprinom ili metotreksatom (5, 6). Metotreksat se izlučuje preko bubrega i treba ga izbegavati kod bolesnika sa oštećenjem bubrega (JGF < 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (5, 6).

Relaps bolesti se definiše kao povećanje aktivnosti bolesti posle perioda parcijalne ili kompletne remisije.

Tabela 3. Preporučeni režimi lečenja bolesnika sa ANCA vaskulitisom i glomerulonefritisom - faza indukcije remisije

Agens	Primena	Početna doza
Ciklofosfamid	i. v.	0,75 g/m <sup>2</sup> na 3–4 nedelje
		Smanjiti početnu dozu na 0.5 g/m <sup>2</sup> za godine starosti > 60 ili JGF < 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> , praćenje leukocita na dve nedelje: broj leukocita > 3.000 mm <sup>3</sup>
Ciklofosfamid	p. o.	1,5–2,0 mg/kg/dan, smanjiti dozu za godine starosti > 60 ili JGF < 20 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , broj leukocita održavati na vrednosti > 3.000 mm <sup>3</sup>
Kortikosteroidi	i. v.	Pulsne doze metilprednizolona: 500–1.000 mg i. v. dnevno, 3 dana
Kortikosteroidi	p. o.	Prednizon 1 mg/kg/dan tokom 4 nedelje (60–80 mg/dan), postepeno smanjivati tokom 3–4 meseca
Rituksimab	i. v.	375 mg/m <sup>2</sup> nedeljno tokom 4 nedelje
Plazmafereza		Zapremina plazme koja se menja: 60 ml/kg Vaskulitis: 7 seansi/tretmana tokom 14 dana, kod difuzne alveolarne hemoragije svaki dan dok se krvarenje ne zaustavi ili svaki drugi dan 7–10 tretmana/seansi Vaskulitis povezan sa anti-BMG antitelima: svakodnevno tokom 14 dana ili dok titar anti-BMG antitela ne bude nemerljiv

JGF – jačina glomerulske filtracije, BMG – bazalna membrana glomerula; modifikovano prema referenci (5)

Tabela 4. Doziranje ciklofosfamida u zavisnosti prema preporukama EVSG (European Vasculitis Study Group)

Pulsna doza ciklofosfamida (mg/kg)		
Godine starosti	JGF > 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	JGF < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
< 60	15	12,5
60–70	12,5	10
> 70	10	7,5
Vreme primene pulseva ciklofosfamida		
nedelja: 0, 2, 4; zatim na svake tri nedelje (nedelja: 7, 10, 13, 16, 19, 21, 24)*		

– sadašnje preporuke: primena ciklofosfamida najmanje traje 3, a najviše 6 meseci; modifikovano prema referenci (4).



Manifestuje se pogoršanjem aktivnosti postojeće bolesti (mikrohaturija/makrohaturija, proteinurija, opadanje funkcije bubrega) ili razvojem aktivnog glomerulonefritisa (5, 6). Pojava novih simptoma i znakova vaskulitisa u još jednom sistemu organa takođe predstavlja relaps bolesti (5, 6). Težak relaps se definiše kao relaps koji ugrožava organ ili život bolesnika (difuzna alveolarna hemoragija ili teška subglotična stenoza) (5, 6). Relapsi se leče vraćanjem na protokole za indukciju remisije bolesti, primenom ciklofosfamida ili rituksimaba. Rituksimab se primenjuje u dozi od 375 mg/m<sup>2</sup> jednom nedeljno tokom četiri nedelje ili 500 mg i. v. nedeljno, četiri nedelje, u kombinaciji sa kortikosteroidima (5, 6, 11, 12). U kliničkim studijama RAVE (Rituksimab for ANCA-Associated Vasculitis) i RITUXVAS (Rituximab in Vasculitis Study) pokazano je da je u lečenju relapsa rituksimab bolji od ciklofosfamida, delom i zbog loše podnošljivosti ponavljanih doza ciklofosfamida (5, 6, 11, 12). Intravenski imunoglobulini se primenjuju kod bolesnika sa čestim relapsima i oblicima vaskulitisa malih krvnih sudova bubrega koji je rezistentan na lečenje kortikosteroidima i ciklofosfamidom. Primenjuju se u dozi 0,4 g/kg tokom pet dana. Glavnu kontraindikaciju za njihovu primenu predstavlja odmaklo oštećenje bubrega (klirens endogenog kreatinina manji od 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (13).

## ZAKLJUČAK

Rano otkrivanje, pravovremena primena odgovarajuće imunosupresivne terapije i postizanje i održavanje remisije bolesti znatno doprinose boljem preživljavanju i bubrega i bolesnika. Razumevanje patogeneze vaskulitisa malih krvnih sudova pruža mogućnost primene novih terapijskih protokola (imunosupresivni lekovi, monoklonska antitela) s ciljem postizanja što boljih rezultata u lečenju ovih bolesnika.

## ZAHVALNOST

Autori zahvaljuju Ministarstvu za prosvetu i nauku Republike Srbije za projekat br. 175014 čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku istraživanja.

## LITERATURA

- Jennette JC, Falk RJ, Gasim AH. Vasculitis classification. In: Rheumatology and the kidney. Adu D, Emery P, Madaio M, eds. Oxford: Oxford University Press, 2012: 117–30.
- Nikolić A, Petrović M, Đurđević P, Veselinović M, Petrović D. Pulmo-renalni sindrom: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. Med Čas (Krag) 2011; 45: 36–41.
- McClellan A, Savage COS. The immunopathogenesis of vasculitis. In: Rheumatology and the kidney. Adu D, Emery P, Madaio M, eds. Oxford: Oxford University Press, 2012: 131–44.
- Ferrario F, Rastaldi MP. Pathology of vasculitis: Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, renal limited vasculitis, and Churg-Strauss syndrome. In: Rheumatology and the kidney. Adu D, Emery P, Madaio M, eds. Oxford: Oxford University Press, 2012: 145–52.
- Jayne D. The clinical presentation and treatment of renal vasculitis. In: Rheumatology and the kidney. Adu D, Emery P, Madaio M, eds. Oxford: Oxford University Press, 2012: 163–80.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 200–8.
- Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2180–8.
- Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. Am J Kidney Dis 2008; 52: 1180–96.
- Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic apheresis for renal disorders. Semin Dial 2012; 25: 119–31.
- Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in immunologic renal disease. Blood Purif 2012; 33: 190–8.
- Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2865–71.
- Guerry MJCJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology 2012; 51: 634–43.
- Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. Autoimmun Rev 2010; 9: 812–9.