

І.І. Шаповал¹
Л.В. Швець¹
І.В. Орлова¹
І.О. Кедик¹
В.О. Бомбела¹
Н.В. Школіна²
Н.П. Пивоварова²
М.А. Станіславчук¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця

²КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», Вінниця

Ключові слова: АНЦА-асоційований васкуліт, мікроскопічний поліангіт, швидкопрогресуючий гломерулонефрит, COVID-19, резистентність до лікування.

АНЦА-АСОЦІЙОВАНИЙ ВАСКУЛІТ (МІКРОСКОПІЧНИЙ ПОЛІАНГІТ) ІЗ РЕЗИСТЕНТНИМ ДО ЛІКУВАННЯ ШВИДКОПРОГРЕСУЮЧИМ УРАЖЕННЯМ НИРОК: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Анотація. Описано клінічний випадок 59-річної пацієнтки з АНЦА (антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла)-асоційованим васкулітом у формі мікроскопічного поліангіту (МПА) із резистентним до лікування швидкопрогресуючим ураженням нирок. Захворювання розвивалося протягом 6 міс у вигляді прогресуючої слабкості, набряків та гематурії, що призвело до розвитку хронічної хвороби нирок IV стадії та нефротичного синдрому. Діагноз МПА встановлений на основі позитивних антитіл до мієлопероксидази (МПО), біопсії нирок, що показала PAUCI-імунний гломерулонефрит з 50% півмісяців, та на основі критеріїв Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) / Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) 2022 р. Однією з характерних особливостей було виникнення 4 задокументованих епізодів COVID-19 протягом року, що підтримує гіпотезу про те, що повторний вплив SARS-CoV-2 призвів до кумулятивного імунопатологічного механізму розвитку васкуліту. Лікування складалося з пульс-терапії метилпреднізолоном та циклофосфамідом з подальшою підтримувальною терапією. Зменшення вираженості лабораторних та клінічних симптомів через 3 міс забезпечило лише часткову ремісію, що потребувало подальшої ескалації терапії. Клінічний випадок ілюструє необхідність скринінгу на АНЦА-асоційований васкуліт у пацієнтів із прогресуючим ураженням нирок після COVID-19, ранньої діагностики та призначення імуносупресивної терапії для уникнення незворотного ураження нирок.

Мікроскопічний поліангіт (МПА) як форма АНЦА (антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла)-асоційованого васкуліту (ААВ), залишається однією з найбільш складних та серйозних клінічних ситуацій у ревматології з високою смертністю та інвалідизацією порівняно з іншими типами ААВ [10, 19]. Резистентність до стандартної імуносупресивної терапії при швидкопрогресуючому ураженні нирок створює надзвичайні складності в менеджменті та потребує глибокого розуміння патофізіологічних механізмів та інноваційних терапевтичних підходів [14].

МПА — це некротизуючий васкуліт дрібних судин, безпосередньо пов'язаний з наявністю цитоплазматичних АНЦА (с-АНЦА) з антитілами до мієлопероксидази (МПО) у 50–80% пацієнтів [4, 13]. МПА становить близько 40–60% усіх випадків ААВ у більшості географічних регіонів [26]. Захворюваність коливається у межах 2–8 випадків на 1 млн населення залежно від регіону [26].

Патофізіологічні механізми ААВ полягають у двокроковій активації нейтрофілів та залученні комплексу [16]. Останні дослідження показали, що комплемент відіграє важливу роль в патогенезі ААВ, особливо при МПА з ураженням нирок [21].

МПА характеризується некротизуючим гломерулонефритом з ушкодженням клітин ендотелію та базальної мембрани, що призводить до гемодинамічних змін із підвищенням внутрішньоклубочкового тиску, прямого цитотоксичного ефекту, активації коагуляції: утворенням мікротромбів та втратою селективності фільтрації (альбумінурія та гематурія) [3]. Швидкопрогресуючий гломерулонефрит визначається як зниження функції нирок, що розвивається протягом днів–тижнів, часто з появою півмісяців у >50% гломерул при біопсії та характеризується резистентністю до лікування [9].

Згідно з консенсусом Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance

of Associations for Rheumatology — EULAR) / Європейської ниркової асоціації (European Renal Association — ERA), Європейської асоціації діалізу та трансплантації (European Dialysis and Transplant Association — EDTA) / Критеріями визначення стадії гострого ураження нирок (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) у 2023 р. визначено основні дефініції — виділяють первинну, вторинну резистентність, неповну ремісію, ремісію та низьку активність захворювання [6].

Частота первинної резистентності при МПА, за даними реєстрів та клінічних досліджень, визначається у 5–15% пацієнтів за умов використання стандартної індукційної терапії (глюкокортикоїди (ГК)+циклофосфамід) [25]. Дещо вищі показники у пацієнтів з МПО-АНЦА (9–15%) порівняно з PR3-АНЦА (4–7%), найчастіше резистентність виникає при МПА (50–60% всіх ААВ з МПА), що робить МПА найскладнішою формою для лікування [25].

У клінічній практиці резистентність діагностується, коли протягом 3–6 міс індукційної терапії відзначається негативна динаміка щодо рівня креатиніну, персистування гематурії та циліндрів у сечі, відсутність негативізації АНЦА або мінімальне зниження титру, прогресування гіпоксемії або вираженість альвеолярної інфільтрації при легеневому ураженні, поява нових клінічних маніфестацій, що виявляє активність захворювання [15].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Хвора Н., вік 59 років, звернулася в Центр нефрології та діалізу КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» зі скаргами на виражену загальну слабкість, швидку втомлюваність, набряки на гомілках, зміну кольору сечі на червоно-бурий, періодичне підвищення артеріального тиску.

З анамнезу життя відомо — туберкульоз, гепатити, венеричні захворювання заперечує. Хворіє на остеоартрит з переважним ураженням колінних суглобів, в 2021 р. проведено тотальне ендопротезування лівого колінного суглоба (15.06.2021 р.). Серед супутніх захворювань слід відзначити наявність артеріальної гіпертензії (пацієнтка отримує комбіновану антигіпертензивну терапію — бісопролол 10 мг на добу та лерканідипін / еналаприл 20/10 мг двічі на добу) та субкомпенсованого цукрового діабету 2-го типу (отримує метформін 1000 мг на добу).

Надзвичайно важливою особливістю в анамнезі пацієнтки є наявність 4 документально підтверджених епізодів коронавірусної хвороби SARS-CoV-2 (COVID-19) протягом року, однак клінічний перебіг цих інфекцій не був тяжким. Враховуючи професійні ризики (пацієнтка — медичний працівник) та наявну коморбідну патологію, хвора вакцинована двічі з додатковою бустерною дозою вакцини SINOVA Life Science Co. Ltd.

Щодо анамнезу хвороби — протягом останніх 6 міс пацієнтка відмічала появу загальної слабкості, швидкої втомлюваності та періодичне підвищення артеріального тиску, що виникли майже одночас-

но. Стан поступово погіршувався та, незважаючи на перші прояви захворювання, пацієнтка не одразу звернулася по медичну допомогу, що призвело до прогресування симптомів. Мотивацією для звернення стало значне погіршення стану з появою набряків на обличчі, гомілках та зміна кольору сечі на червоно-бурий. При первинному обстеженні в загальному аналізі сечі виявлені еритроцитурія та протеїнурія нефротичного рівня.

21.06.2023 р. пацієнтка госпіталізована в Центр нефрології та діалізу КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» для уточнення діагнозу та вибору подальшої тактики лікування. Попередній діагноз на час госпіталізації — нефротичний синдром? Гломеруло-нефрит?

У рамках комплексного обстеження виявлено клінічно значимі зміни: в загальному аналізі крові (Hb 99 г/л, ер. $3,23 \cdot 10^{12}$ /л, КР 0,8, лейкоц. $7,0 \cdot 10^9$ /л, тромбоц. $552 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ 42 мм/год); загальному аналізі сечі (білок 16,5 г/л, еритроцити покривають все поле зору); добова протеїнурія 33 г на добу; креатинін 223 мкмоль/л; сечовина 12,4 ммоль/л; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за СКД-ЕПІ 21 мл/хв. Виключено наявність вірусних гепатитів (анти-HCV та HBsAg негативні), антитіла до ВІЛ не виявлені.

Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок: RD 112x46 мм, паренхіма — 17 мм, RS 114x55мм, паренхіма — 16 мм. Додаткових утворень не виявлено.

На спіральній комп'ютерній томографії (КТ) органів грудної клітки (ОГК): КТ-ознаки поодиноких фіброзних осередків легень.

На електрокардіограмі (ЕКГ): ритм синусовий регулярний, частота серцевих скорочень (ЧСС) 80 уд./хв. Проміжна електрична вісь серця (ЕПС). Можлива незначна ліва перевага. Помірні зміни в міокарді.

Для морфологічної верифікації діагнозу проведена пункційна біопсія нирки 29.06.2023 р. в урологічному центрі КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» з подальшою оцінкою в патоморфологічній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Київ). Патоморфологічний висновок (первинний морфологічний діагноз): РАУСІ-імунний гломерулонефрит із 50% півмісяцями (рис. 1–3). Патерн гломерулярних змін: гломерулонефрит із півмісяцями та склерозивний гломерулонефрит. Прогностичний клас: змішаний. Додаткові характеристики: глобальний гломерулосклероз і фіброзні півмісяці — 5/12 (42%; 95% довірчий інтервал (ДІ) 19–68%), клітинні і фіброзно-клітинні півмісяці — 42% (95% ДІ 19–68%), інтерстиційний нефрит, тубулярна атрофія та інтерстиційний фіброз — 50%. Загальний бал хронічності ушкодження нирок — 7/10, що відповідає помірним хронічним змінам.

Пацієнтка оглянута лікарем-ревматологом, запідозрено АНЦА-асоційований васкуліт та додатково призначено визначення специфічних маркерів. Результати досліджень від 2.07.2023 р. підтвердили

Таблиця 1

Динаміка лабораторних показників (загальний аналіз крові)

Тиждень	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	КП	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/г
0	111	3,6	0,9	10,5	302	38
2-й	108	3,52	0,9	10,6	247	18
4-й	103	3,3	0,96	10	200	26
6-й	104	3,3	0,97	8,8	226	7
8-й	100	3,2	0,98	8,4	190	15
10-й	104	3,3	0,9	9,2	217	28

Таблиця 2

Динаміка лабораторних показників (загальний аналіз сечі)

Тиждень	Колір	Питома вага	Прозорість	Білок, г/л	Епітелій	Еритроцити	Еритроцити незмінні
0	колір	1008	пов.	6,6 г/л	0–1 в п/з	Лейкоцити 10–15 у п/з	100–120
2-й	с/ж	1011	пов.	2,64 г/л	2–3 в п/з	Епітелій плоский прозорий	5–8 в п/з
4-й	с/ж	1009	пов.	1,65 г/л	1–2 в п/з	Лейкоцити 0–1 у п/з	50–60
6-й	с/ж	1015	пов.	3,3 г/л	2–3 в п/з	Епітелій ниркові розміри	60–80
8-й	с/ж	1025	пов.	1,76 г/л	4–8 в п/з	Лейкоцити 8–10–12 у п/з	20–40
10-й	с/ж	1018	пов.	2,64 г/л	0–1 в п/з	Лейкоцити 0–1–3 у п/з	4–7

Примітки: с/ж – солом'яно-жовтий; пов. – повна; п/з – поле зору.

позитивність за антитілами до МПО, антитіла IgG: 68,29 Од./мл (норма: до 3,5 Од./мл), що є характерною ознакою для МПА. Протеїназа 3 (PR3), антитіла IgG: <2 Од./мл (норма: до 3,5 Од./мл) — негативно; базальна мембрана гломерулярного апарату (GBM), антитіла IgG: <2 Од./мл — негативно.

Після отримання всіх результатів обстежень проведено оцінку за класифікаційними критеріями 2022 Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) / EULAR для МПА [22]. Згідно з цими критеріями, у пацієнтки наявні позитивні антитіла до МПО (+6 балів) та RAUCI-імунний гломерулонефрит за даними біопсії нирки (+3 бали), загальний бал — 9 балів, що підтверджує діагноз МПА (критерій для класифікації МПА — ≥ 5 балів). Слід відмітити, що наявність фіброзу легень за даними спіральної КТ не враховували, оскільки дані були розцінені як наслідки перенесеної коронавірусної хвороби.

Отже, основний діагноз: системний васкуліт: МПА, акт. II ст., АНЦА-асоційований (МПО+), гострий перебіг, з ураженням нирок — хронічна хвороба нирок (ХХН) IV ст., RAUCI-імунний гломерулонефрит (біопсія 29.06.2023 р.), нефротичний синдром; ускладнення: вторинна артеріальна гіпертензія II ст. 2-го ст. Ризик серцево-судинних ускладнень високий. Анемія легкого ступеня на тлі основного захворювання; супутній: лівобічний гонартроз Ro III ст. Тотальне ендопротезування лівого колінного суглоба (15.06.2021 р.). Цукровий діабет 2-го типу, субкомпенсований.

З метою подальшого лікування пацієнтці рекомендовано стаціонарне лікування в Центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради».

Згідно з рекомендаціями EULAR для індукції ремісії пацієнтці проведено пульс-терапію ГК у комбінації з імуносупресивною терапією: метилпреднізолон 500 мг внутрішньовенно (в/в) краплинно, № 3 з подальшим переходом на пероральний прийом в дозі 32 мг/добу та циклофосфамід 500 мг в/в краплинно 1 раз на 2 тиж, № 6. Ця схема відпо-

відає рекомендаціям для лікування органно-/життєзагрозливих форм ААВ. Комбінація високодозних ГК з циклофосфамідом показана за наявності значного ураження нирок (ХХН IV ст.) та значному підвищенні титрів АНЦА.

Динаміка лабораторних показників під час проведення індукційної терапії представлена в табл. 1, 2, рис. 4.

Для подальшого лікування та підтримувальної терапії рекомендовано наступну схему лікування: метилпреднізолон 32 мг/добу (тривало, до нормалізації клініко-лабораторного стану, потім поступове зниження на 1 мг за 3–4 тиж) та мікофенолату мофетил 2,0 г/добу (для підтримання ремісії) під ретельним контролем загального аналізу крові з тромбоцитами, білірубину крові, трансаміназ, сечовини, креатиніну 1 раз на 7–14 днів. Згодом внесено корекцію: мікофенолату мофетил через непереносимість змінено на азатіоприн 100 мг/добу. Також пацієнтка продовжувала прийом терапії супроводу для корекції анемії, антигіпертензивну терапію та протидіабетичні препарати. Повторний огляд ревматолога, згідно з рекомендаціями, 1 раз на місяць для оцінки динаміки, клініко-лабораторних показників та розгляду подальшої тактики лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ

Протягом 3 міс лікування (з червня до жовтня 2023 р.) відзначали поступове поліпшення клінічних та лабораторних показників.

Клінічні показники. Загальні симптоми: зменшення загальної слабкості, підвищення фізичної витривалості. Набряки: регресія набряків на го-мілках. Артеріальний тиск: поступова нормалізація під впливом антигіпертензивної терапії.

Динаміка лабораторних показників. Загальний аналіз крові: зниження ШОЕ з 38 (25.07) до 28 мм/год (10.10); гемоглобін: помірно зниження з 111 до 104 г/л на фоні цитостатичної терапії; лейкоцити та тромбоцити: нормалізація в межах очікуваного.

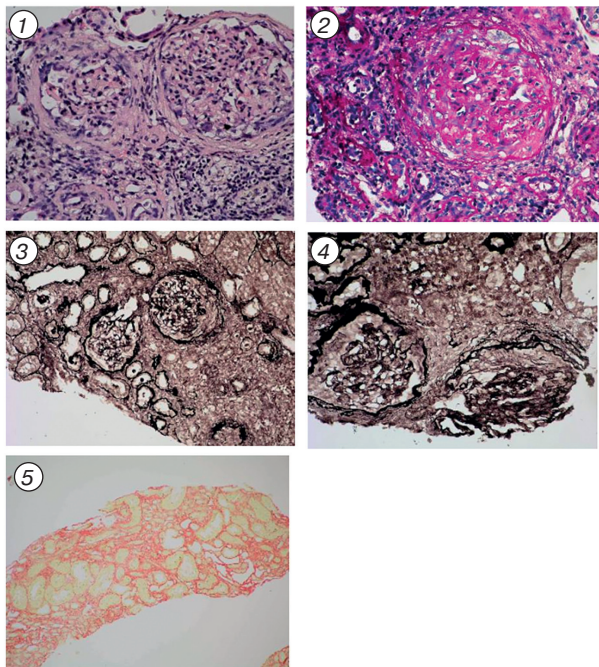


Рис. 1. Результати біопсії нирки. Світлова мікроскопія (фото 1–5)

Клубочки: 2 – глобально склерозовані, 5 – з півмісяцями (2 – клітинні, 2 – фіброзно-клітинні, 1 – фіброзний), решта – гломерулярна базальна мембрана не потовщена, мезангій з незначним розширенням, без гіперцелюлярності зі стовщенням капсули, виражена перигломерулярна інфільтрація. **Канальці та інтерстицій.** Мультифокальна тубулярна симпліфікація. Часто гіаліново-крапельні та вакуольні зміни епітеліоцитів звивистих канальців. Часто гіалінові та зернисті циліндри. Дифузна мононуклеарна інфільтрація інтерстицію, фокальна виразна з домішкою поліморфно-ядерних лейкоцитів. Тубулярна атрофія та інтерстиційний фіброз – 50%. **Судини.** Міоінтимальний фіброз артерії.

Загальний аналіз сечі: протеїнурія: різке зниження на 60% — з 6,6 (25.07) до 2,64 г/л (10.10); еритроцитурія: суттєвий регрес змінених еритроцитів з 30–40 до 0–1 в полі зору; циліндрурія: збереження слідів гіалінових циліндрів, але регрес зернистих.

Також відмічена позитивна динаміка щодо функціонального стану нирок — зниження рівня креатиніну, сечовини та поліпшення ШКФ.

На момент кінцевого огляду пацієнтка знаходилася в стані неповної клініко-лабораторної ремісії з тенденцією до подальшого поліпшення, однак досягти повної ремісії не вдалося. Ця клінічна ситуація потребувала подальшої ескалації терапії та застосування «препаратів відчаю». Серед них особливе

місце посідає ритуксимаб — моноклональне анти-тіло проти CD20, показане при тяжких рефрактерних формах аутоімунних захворювань. Ритуксимаб забезпечує глибоку В-клітинну депопуляцію, що дозволяє досягти тривалої клінічної ремісії у пацієнтів, резистентних до стандартної імуносупресивної терапії [1, 8].

ДИСКУСІЯ

МПА дійсно посідає провідну позицію серед ААВ у більшості популяцій з відчутною тенденцією до зростання за останні 20 років, що може бути пов'язано не лише з покращенням діагностичних можливостей, але й із дійсним підвищенням захворюваності [10]. Особливе клінічне значення МПА характеризується гіршим прогнозом порівняно з гранулематозом з поліангіітом (ГПА), особливо з точки зору ураження нирок, де МПА майже у 100% випадків спричиняє швидкопрогресуючий гломерулонефрит (ШПГН) з півмісяцями порівняно з ГПА, де легенеve ураження часто переважає [3].

У більшості описаних у літературі клінічних випадків розвиток ААВ індукується одноразовим гострим інфекційним стимулом, зокрема первинним контактом із SARS-CoV-2 [7, 20, 23]. Проте наявність у пацієнтки 4 документально підтверджених епізодів COVID-19 демонструє унікальний варіант патогенезу — модель кумулятивного імунопатологічного удару. Серійна антигенна експозиція вірусу призвела до ступінчастої декомпенсації імунної толерантності та маніфестації аутоімунного процесу у генетично сприйнятливого реципієнта [2, 11].

Розвиток МПА після повторних епізодів COVID-19, ймовірно, зумовлений синергічною дією кількох взаємопов'язаних механізмів:

Епітопне розширення та молекулярна мімікрія. Перші епізоди інфекції індукували фізіологічну імунну відповідь проти структурних протеїнів SARS-CoV-2 (S- та N-білків). Проте внаслідок структурної гомології між вірусними антигенами та компонентами нейтрофільних гранул людини (МПО), первинний імунний клональний відгук зазнав якісної трансформації. Повторне антигенне навантаження зумовило залучення автореактивних Т- та В-лімфоцитів у розпізнавання внутрішніх «криптичних» епітопів МПО, ініціюючи стійкий синтез АНЦА [12].

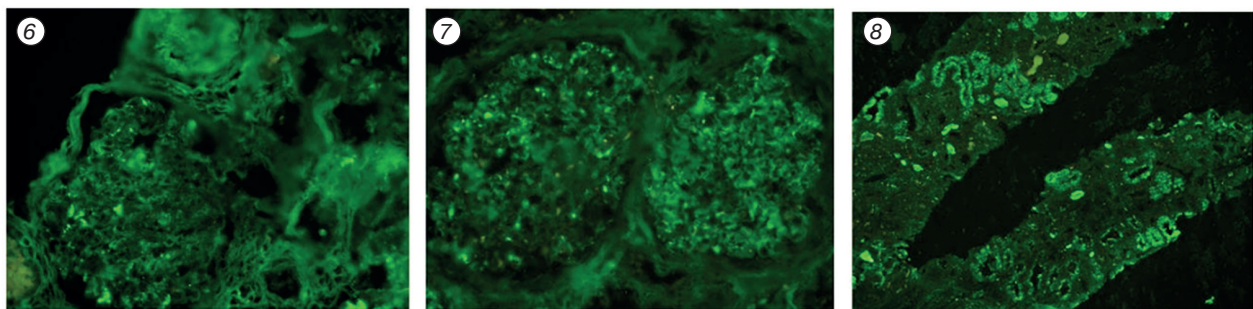


Рис. 2. Результати біопсії нирки. Імунофлуоресцентна мікроскопія (фото 6–8)

Клубочки: імунонегативні, IgG, фібриноген і легкі ланцюги — сліди. **Канальці й інтерстицій.** Часто краплі реабсорбції в епітелії проксимальних звивистих канальців. Нерідко білкові циліндри. Розширення і клітинна інфільтрація інтерстицію.

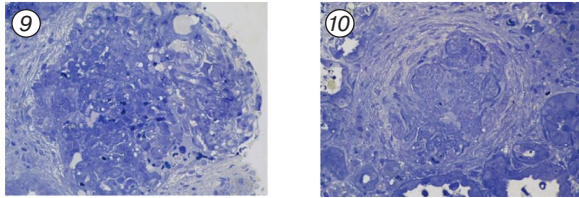


Рис. 3. Результати біопсії нирки. Світлова мікроскопія напівтонких зрізів

Клубочки: 1 – глобально склерозований, 1 – із сегментарним клітинним півмісяцем, колапсом ГБМ, 1 – із фіброзно-клітинним півмісяцем.
Канальці й інтерстицій. Галіново-крапельні і вакуольні зміни епітелію проксимальних звивистих канальців. Фокальна тубулярна симпліфікація. Мононуклеарна інфільтрація інтерстицію. Тубулярна атрофія та інтерстиційний фіброз.

Хронічний праймінг нейтрофілів та персистуючий «NETоз». Коронавірусна інфекція є потужним індуктором формування нейтрофільних позаклітинних пасток (Neutrophil Extracellular Traps – NETs) [27]. За умов 4-разового інфікування фізіологічні механізми утилізації NETs макрофагами виявилися неспроможними. Хронічний NETоз призвів до масивної екстрацелюлярної презентації МПО та протеїнази-3 (PR3) у судинному руслі. Це сформувало стійку презентацію аутоантигенів дендритними клітинами та запустило аутоімунний каскад [17].

Виснаження регуляторних механізмів Т-ланки. Кожен рецидив COVID-19 супроводжувався хвилюподібним підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (інтерлейкін (IL)-1 β , IL-6, фактор некрозу пухлин (TNF)- α , інтерферон (IFN)- γ). Повторна системна запальна відповідь вичерпала функціональ-

ний резерв та пул регуляторних Т-клітин, які в нормі супресують autoreактивні клони, що призвело до остаточної втрати периферичної імунної толерантності [18].

Колатеральне ушкодження ендотелію. Персистенція вірусних компонентів та повторна пряма інвазія SARS-CoV-2 в ендотеліоцити через рецептори ACE2 підтримували хронічний ендотеліїт. Оголення базальної мембрани судин та експресія молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1) полегшили фіксацію АНЦА, активацію комплементу за альтернативним шляхом та міграцію активованих нейтрофілів, що завершилося некротизуючим васкулітом [16].

Цей випадок ілюструє, що SARS-CoV-2 здатний виступати не лише як гострий ізольований тригер, а й як хронічний модифікатор імунного гомеостазу. У пацієнтів із латентною генетичною схильністю (зокрема носіїв певних гаплотипів HLA) рецидивуючий перебіг COVID-19 має адитивний ефект, де кожна наступна інфекція знижує поріг маніфестації системного аутоімунного захворювання [5].

ВИСНОВКИ

1. Інфекція SARS-CoV-2 (COVID-19) має визнаватися як потенційний тригер розвитку ААВ, особливо у генетично сприйнятливих осіб.

2. При появі швидкопрогресуючого ураження нирок у пацієнтів після COVID-19, навіть за відсутності інших проявів, слід активно проводити скринінг щодо ААВ використовуючи специфічні маркери та біопсію нирки у разі необхідності. Біопсія нирки залишається золотим стандартом для верифікації МПА.

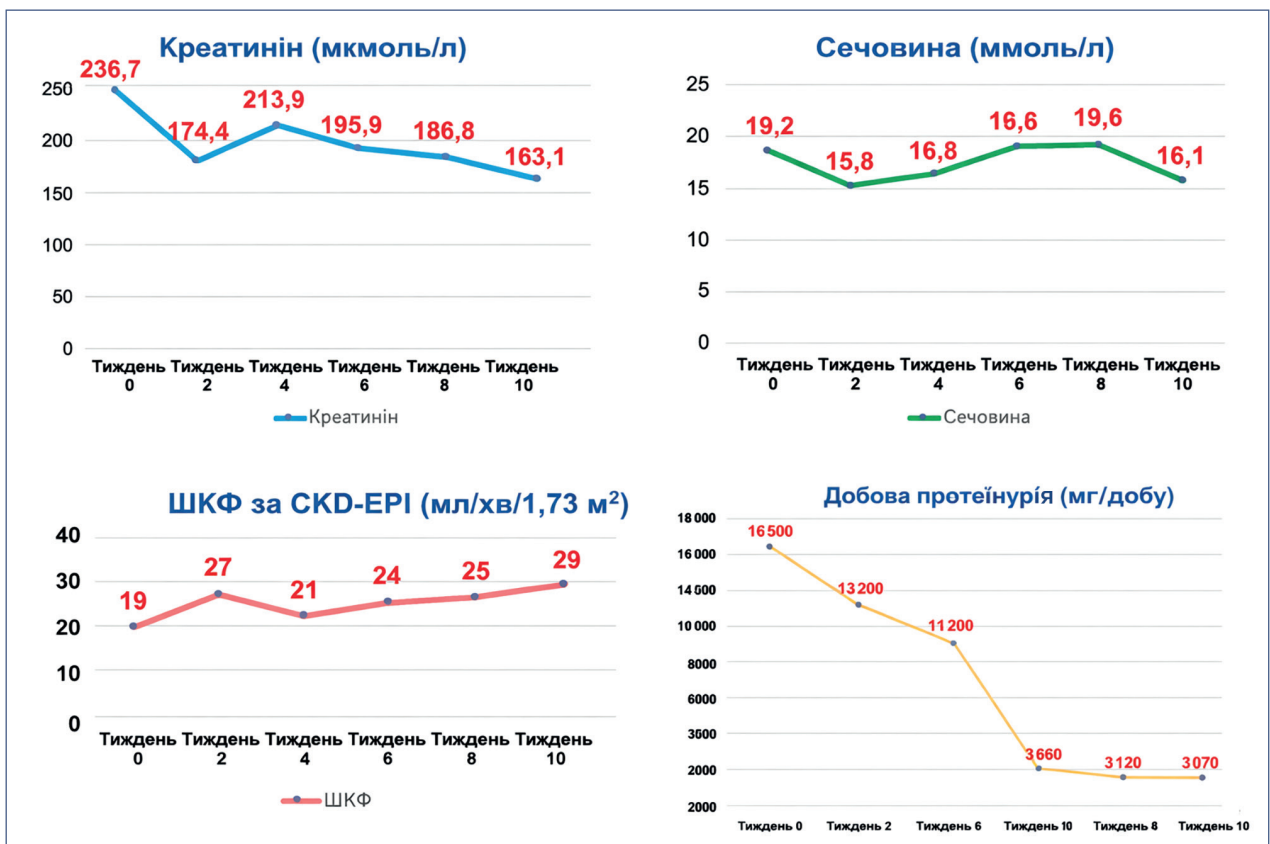


Рис. 4. Динаміка лабораторних показників (показники функціонального стану нирок)

3. Своєчасна діагностика та імуносупресивна терапія суттєво покращують прогноз та є критично важливими для запобігання незворотному ураженню нирок у пацієнтів із МПА.

4. Довгострокова підтримувальна терапія та моніторинг критично важливі для запобігання загостренням.

5. Дивергентна кількість повторних епізодів COVID-19 у цієї пацієнтки піднімає цікаве питання про кумулятивний ефект вірусних експозицій на розвиток аутоімунних захворювань.

6. Цей клінічний випадок підкреслює необхідність міждисциплінарного підходу із залученням ревматолога, нефролога та інших спеціалістів для оптимального менеджменту складних системних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Cartin-Ceba R., Fervenza F. C., Specks U.** (2012) Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(12): 1993–2003.
2. **Caso F., Costa L., Ruscitti P. et al.** (2020) Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun. Rev.*, 19(5): 102524. doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102524.
3. **Couser W.G.** (2012). Glomerulonephritis. *The Lancet*, 379(9811): 165–180.
4. **Falk R.J., Gross W.L., Guillevin L. et al.** (2010) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): an updated review of the pulmonary manifestations, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of the American College of Radiology*, 8(7): 488–497.
5. **Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19** (2023) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18): 1708–1720.
6. **Hellmich B., Flossmann O., Gross W.L. et al.; European Vasculitis Study Group** (2023) EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1): 1–11.
7. **Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W. et al.** (2020) Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.*, 98(1): 209–218. doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006.
8. **Jayne D., Rasmussen N., Abramowicz D. et al.; European Vasculitis Study Group** (2015). European vasculitis study group's trial of cyclophosphamide versus azathioprine in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*, 67(11): 2976–2985.
9. **Jennette J.C., Falk R.J.** (2014) Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(8): 463–473.
10. **Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al.** (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*, 65(1): 1–11.
11. **Long Q.X., Ren S.Q., Ran Q.Q. et al.** (2023) The persistence of viral nucleic acids and altered immune function in SARS-CoV-2-infected patients. *Cell Host & Microbe*, 31(3): 419–431.
12. **Merkel P.A., Lo G.H., Holbrook J.T. et al.** (2014) High incidence of thromboembolic events among patients treated for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*, 63(7): 1968–1976.
13. **Merkel P.A., Xie G., Monach P.A.** (2011) Laboratory testing for ANCA-associated vasculitis: advances and challenges. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(6): 339–345.
14. **Molnár A., Studinger P., Ledó N.** (2022) Diagnostic and Therapeutic Approach in ANCA-Associated Glomerulonephritis: A Review on Management Strategies. *Frontiers in medicine*, 9: 884188. doi.org/10.3389/fmed.2022.884188.
15. **Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C. et al.; European Vasculitis Study Group** (2009) EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(3): 310–317.
16. **Nakazawa D., Kumar S.V., Marschner J. et al.** (2020) Histones and extracellular traps in kidney disease: from danger signals to therapeutic targets. *Nature Reviews Nephrology*, 16(2): 83–104.
17. **Nakazawa D., Shida H., Tomaru U. et al.** (2016) Activated complement C5a-mediated NET formation is associated with type I IFN-mediated systemic inflammation in hidradenitis suppurativa. *Journal of Immunology*, 197(12): 4694–4701.
18. **Nurieva R.I., Chung Y., Hwang D. et al.** (2009) Generation of inflammatory helper T cells is mediated by mitochondrial ROS and NLRP3. *Nature*, 458(7237): 480–484.
19. **Quartuccio L., Treppo E., Valent F., De Vita S.** (2021) Healthcare and economic burden of ANCA-associated vasculitis in Italy: an integrated analysis from clinical and administrative databases. *Intern. Emerg. Med.*, 16: 581–9. doi: 10.1007/s11739-020-02431-y.
20. **Sato T., Umeda M., Sato S. et al.** (2023) Increase in the number of new cases of ANCA-associated vasculitis in the COVID-19 vaccine era. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 252: 109656. doi.org/10.1016/j.clim.2023.109656.
21. **Schreiber A., Xiao H., Jennette J.C. et al.** (2018) C5a receptor and NLRP3-inflammasome-mediated IL-1 β production plays a central role in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(12): 2645–2658.
22. **Sharma A.B., Schreiber A., Mukhtyar C.** (2022) ACR/EULAR 2022 classification criteria for microscopic polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(6): 792–800.
23. **Sollini M., Cicchetti G., DuNPWOy R. et al.** (2021) Vasculitis associated with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infectious Diseases*, 21(5): 609–610.
24. **Suppiah R., Robson J.C., Grayson P.C. et al.; DCVAS INVESTIGATORS** (2022) 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 81(3): 321–326. doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221796.
25. **Walsh M., Chaudhry A., Louis L., Jayne D.** (2020) Long-term follow-up of patients with newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Journal of Rheumatology*, 47(1): 79–86.
26. **Watts R.A., Mahr A., Mohammad A.J. et al.** (2020) Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(Suppl. 1): i14–i22.
27. **Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al.** (2020) Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*, 5(11): e138999.

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS (MICROSCOPIC POLYANGITIS) WITH TREATMENT-RESISTANT, RAPIDLY PROGRESSIVE RENAL INJURY: A CLINICAL CASE

**I.I. Shapoval¹, L.V. Shvets¹, I.V. Orlova¹,
I.O. Kedyk¹, V.O. Bombela¹, N.V. Shkolina²,
N.P. Pivovarova², M.A. Stanislavchuk¹**

¹Vinnitsia National Medical University named after M.I. Pirogov, Vinnitsia

²CNE «Vinnitsia Regional Clinical Hospital named after M.I. Pirogov of Vinnitsia Regional Council», Vinnitsia

Abstract. We describe a case report of a 59-year-old female patient with ANCA-associated vasculitis

in the form of MPA with refractory, rapidly progressive renal involvement. The disease progressed over a 6-month period with progressive weakness, oedema, and hematuria, leading to stage IV chronic kidney disease and nephrotic syndrome. The diagnosis of MPA was made based on positive myeloperoxidase (MPO) antibodies, renal biopsy showing PAUCI-immune glomerulonephritis with 50% crescents, and the 2022 ACR/EULAR criteria. One characteristic feature was the occurrence of 4 documented COVID-19 episodes within a year, supporting the hypothesis that repeated exposure to SARS-CoV-2 drives a cumulative immunopathological mechanism underlying vasculitis. Treatment

consisted of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide, followed by supportive care. Improvement in laboratory and clinical symptoms after 3 months resulted in only partial remission, necessitating further escalation of therapy. The case illustrates the need for screening for ANCA-associated vasculitis in patients with progressive renal damage after COVID-19 and for early diagnosis and immunosuppressive therapy to avoid irreversible renal damage.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, rapidly progressive glomerulonephritis, COVID-19, treatment resistance.

Відомості про авторів

Шаповал Ірина Іванівна — докторка філософії, асистентка кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

E-mail: shirina1312@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9210-1199

Швець Лілія Володимирівна — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

E-mail: liliya.shvets.dr@gmail.com

ORCID: 0009-0004-8575-7156

Орлова Інна Вікторівна — кандидатка медичних наук, асистентка кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

E-mail: orlovainna17@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7490-6794

Кедик Іван Олександрович — доктор філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

E-mail: ivankedyk@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-6420-6583

Бомбела Віталій Олексійович — асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

E-mail: docbbvo@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3424-6477

Школіна Наталія Віталіївна — завідувачка Високоспеціалізованого клінічного центру ревматології, остеопорозу та біологічної терапії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», Вінниця, Україна.

E-mail: natashkolina39@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2077-1171

Пивоварова Наталія Павлівна — завідувачка Центру нефрології та діалізу КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», Вінниця, Україна.

E-mail: 3.14nata@gmail.com

ORCID: 0009-0000-1477-4929

Станіславчук Микола Адамович — професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

E-mail: mstanislav53@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-8160-8189

Надійшла до редакції/Received: 27.05.2026

Прийнято до друку/Accepted: 16.06.2026