

<https://doi.org/10.26442/terarkh2018906130-136>

© Коллектив авторов, 2018

Атипичное течение болезни Гудпасчера: клиническое наблюдение и обзор литературы

М.А. БУЛАНОВА¹, Д.В. ПОТАПОВ¹, Н.М. БУЛАНОВ², Л.В. ЛЫСЕНКО (КОЗЛОВСКАЯ)²¹ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница», Владимир, Россия;²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Болезнь Гудпасчера (син. анти-БМК-болезнь) – редкое аутоиммунное заболевание из группы васкулитов сосудов малого диаметра, характеризующееся наличием антител к базальной мембране клубочка и альвеол (анти-БМК) в циркуляции. Основным проявлением, по традиционным представлениям, является тяжелое сочетанное поражение почек и легких (почечно-легочный синдром). В статье представлено клиническое наблюдение пациента с атипичным течением заболевания, основным проявлением которого стало фульминантное развитие геморрагического альвеолита. При этом поражение почек протекало с развитием мочевого синдрома и не сопровождалось формированием почечной недостаточности. Лечение плазмаферезом в сочетании с иммуносупрессивной терапией циклофосфамидом и глюкокортикостероидами позволило добиться ремиссии заболевания. В работе представлен обзор современных данных о патогенезе и течении заболевания, которые отражают смену сложившейся парадигмы представлений об анти-БМК-болезни как «заболевании одного удара», неизменно сопровождающемся развитием быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Ключевые слова: болезнь Гудпасчера, анти-БМК-болезнь, антитела к базальной мембране клубочка, геморрагический альвеолит, плазмаферез.

Atypical Goodpasture's disease: a clinical case report and literature review

M.L. BULANOVA¹, D.V. POTAPOV¹, N.M. BULANOV², L.V. LYSENKO (KOZLOVSKAYA)²¹Vladimir Regional Clinical Hospital, Vladimir, Russia;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Goodpasture's disease (anti-GBM disease) is a rare small vessels vasculitis characterized by the presence of autoantibodies directed against the glomerular basement membrane (GBM) and alveolar basement membrane. Common feature of anti-GBM disease is a combination of rapidly progressive glomerulonephritis and alveolar hemorrhage (pulmonary-renal syndrome). We present a case of atypical disease course in a young male patient who developed alveolar hemorrhage without renal failure. The only symptom of renal involvement was isolated hematuria. Plasmapheresis combined with immunosuppression (cyclophosphamide and corticosteroids) was effective. We present a review of state-of-art data on the pathogenesis and disease course of anti-GBM disease.

Keywords: Goodpasture's disease, anti-GBM disease, anti-glomerular basement membrane antibodies, pulmonary hemorrhage, plasmapheresis.

Анти-БМК-АТ – антитела к базальной мембране капилляров клубочков

Анти-БМК-ГН – анти-БМК-гломерулонефрит

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит

ГКС – глюкокортикостероиды

ГН – гломерулонефрит

ИВЛ – инвазивная вентиляция легких

ИФА – иммуноферментный анализ

МПЗ – метилпреднизолон

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОАР – отделение анестезиологии и реанимации

ОГК – органы грудной клетки

ОПП – острое почечное повреждение

ПО – плазмообмен

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СЗП – свежемороженая плазма

ЦФА – циклофосфамид

StO₂ – сатурация кислородом

История вопроса и терминология

В соответствии с классификацией, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г., болезнь Гудпасчера – иммунокомплексный васкулит мелких сосудов, ассоциированный с наличием в циркуляции или *in situ* антител к базальной мембране капилляров клубочков (анти-БМК-АТ) и альвеол и характеризующийся поражением почек и легких [1]. Иммуноопосредованное повреждение базальной мембраны капилляров клубочков обуславливает развитие некроза капиллярных петель с формированием полулуний – сначала клеточных, а затем фиброзных, что вскоре приводит к быстрому прогрессированию почечной недостаточности. Вовлечение в патологический процесс капилляров альвеол является причиной альвеолярного кровотечения (геморрагического альвеолита).

В отечественной и зарубежной литературе имеются различия в терминологии, применяемой для обозначения состояний, характеризующихся развитием почечно-легочного синдрома, под которым традиционно понимают одновременное формирование быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) и легочного кровотечения. Первое описание фатального сочетания ГН и легочного кровотечения сделано в 1919 г. американским патологом Эрнестом Гудпасчером (Ernest Goodpasture) у юноши в период эпидемии гриппа [2]. Эпоним «болезнь Гудпасчера» предложен австралийскими учеными М. Stanton и J. Tange, которые в 1958 г. опубликовали серию из 9 наблюдений пациентов с сочетанием ГН и легочного кровотечения [3]. Однако только в 60-е годы XX в. разработаны иммунологические методы, позволяющие определять анти-БМК-АТ в тканях и в циркуляции, после чего стало возможным активное изуче-

ние их роли в патогенезе ГН на животных моделях и в клинической практике. Первым подтвержденным описанием почечно-легочного синдрома, индуцированного анти-БМК-АТ, считают опубликованную в 1973 г. работу С. Wilson и F. Dixon [4]. По сложившейся традиции в зарубежной литературе термином «болезнь Гудпасчера» обозначают поражение почек и легочное кровотечение, ассоциированное с обнаружением анти-БМК-АТ, тогда как под «синдромом Гудпасчера» понимают почечно-легочный синдром любой этиологии. В современной литературе все чаще применяется термин «анти-БМК-болезнь» (anti-glomerular basement membrane disease; anti-GBM disease), который объединяет широкий спектр клинических проявлений заболевания, обусловленного анти-БМК-АТ [5]. Поражение почек в рамках этой нозологии обозначают термином «анти-БМК-гломерулонефрит» (анти-БМК-ГН). В то же время в отечественной литературе для обозначения поражения почек и легких, ассоциированных с анти-БМК-АТ, все еще применяется термин «синдром Гудпасчера» [6].

Эпидемиология и патогенез

Анти-БМК-болезнь («болезнь Гудпасчера») в настоящее время относят к числу редких орфанных заболеваний с заболеваемостью порядка одного нового случая на 1 млн населения в год. При этом результаты ретроспективного изучения банков сывороток пациентов в крупных ревматологических центрах, а также данные многоцентрового ирландского исследования свидетельствуют о том, что истинные показатели заболеваемости могут быть несколько выше [7]. Однако даже в крупных специализированных центрах число пациентов в сериях длительных (продолжающихся десятилетиями) наблюдений обычно не превышает нескольких десятков, что является объективным фактором, затрудняющим создание клинических рекомендаций по диагностике и лечению анти-БМК-болезни с высоким уровнем доказательности.

Тем не менее благодаря накоплению клинических и экспериментальных данных представления о болезни Гудпасчера постоянно эволюционируют. Так, за последнее десятилетие разработаны и внедрены в практику новые иммунологические методики обнаружения анти-БМК-АТ, обладающие более высокой чувствительностью и специфичностью, что заметно повысило точность серологического подтверждения диагноза [8]. Получены новые данные о строении так называемого антигена Гудпасчера. Доказана возможность продукции аутоантител к неколлагеновому домену, не только к $\alpha 3$ -, но и $\alpha 4$ - и $\alpha 5$ -цепям коллагена IV типа – основного компонента базальных мембран капилляров [9].

Участие анти-БМК-АТ в патогенезе заболевания доказано в эксперименте еще в 1967 г. [10]. В современных исследованиях установлена связь титра, avidности и подкласса антител к БМК с клиническими исходами болезни [11]. Накоплен эмпирический опыт, позволивший выделить, помимо хорошо известных (инфекционные агенты, в том чис-

ле вирус гриппа, курение, вдыхание углеводородов), новые триггеры болезни, такие как литотрипсия и лекарственные препараты, в частности алемтузумаб (моноклональные антитела к CD52) [12–16]. В ряде наблюдений показано, что у 10% пациентов с анти-БМК-болезнью в циркуляции также присутствуют антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА; чаще к миелопероксидазе), что ассоциировано с более тяжелым поражением почек и легких и более высокой смертностью [17].

Клиническое наблюдение

Вовлечение в патологический процесс почек наблюдаются у 80–90% пациентов с анти-БМК-болезнью, при этом у 40–60% одновременно развивается альвеолярное кровотечение. Классическим вариантом поражения почек является БПГН, морфологически представленный ГН с полунульями и линейным отложением иммунных депозитов при иммуногистохимическом исследовании (экстракапиллярный ГН I-го типа). Однако в последние годы врачи разных специальностей все чаще сталкиваются с атипичным течением заболевания. В этой статье мы представляем наш опыт ведения пациента с анти-БМК-болезнью, иллюстрирующий возможность необычного течения заболевания и трудности его лечения.

Пациент X., мужчина 24 лет, монтажёр по профессии, последние 2 года активно употреблял традиционные и электронные сигареты, нюхательный табак и курительные смеси неизвестного состава. Считал себя здоровым до октября 2016 г., когда появились кратковременные эпизоды субфебрильной лихорадки и кашля, изредка сопровождавшиеся появлением скудных прожилок крови в мокроте. Ухудшение состояния произошло 26.02.2017 г., когда после переохлаждения и курения кальяна отметил появление алой крови в мокроте. По экстренным показаниям пациента госпитализировали в отделение торакальной хирургии, где ему выполнили бронхоскопию, выявившую большое количество свежей крови без сгустков в сегментарных бронхах обоих легких. Источник легочного кровотечения достоверно установить не удалось, назначена гемостатическая терапия.

Тщательное лабораторное обследование не выявило признаков активной вирусной или бактериальной инфекции. Пациент осмотрен фтизиатром – данных, свидетельствующих о туберкулезе легких, не получено, микобактерии туберкулеза не обнаружены (RIF, GeneXpert, США). На 3-и сутки кровохарканье купировано. При повторной бронхоскопии (28.02.2017 г.) признаков продолжающегося кровотечения не выявлено. Спустя 2 нед в удовлетворительном состоянии пациент выписан к труду с рекомендацией проведения мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) в плановом порядке. При исследовании, проведенном амбулаторно 23.03.2017 г., в обоих легких обнаружены интерстициальные изменения по типу «матового стекла», а также уплотнение легочной паренхимы по типу консолидации в S_{IV}, S_V, S_{VI} сегментах правого легкого (рис. 1). Однако, несмотря на рекомендации, за медицинской помощью пациент не обратился.

Пациент чувствовал себя удовлетворительно до 30.03.2017 г., когда развился очередной эпизод лихорадки,

Сведения об авторах:

Потапов Денис Вячеславович – зав. отд-нием анестезиологии и реанимации ГБУЗ ВО «ОКБ»

Буланов Николай Михайлович – с.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; ORCID 0000-0002-3989-2590

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Контактная информация:

Буланова Майра Латыповна – зам. гл. врача по терапевтической службе ГБУЗ ВО «ОКБ»; тел.: +7(910)674-72-25; e-mail: doctorbulanova@gmail.com

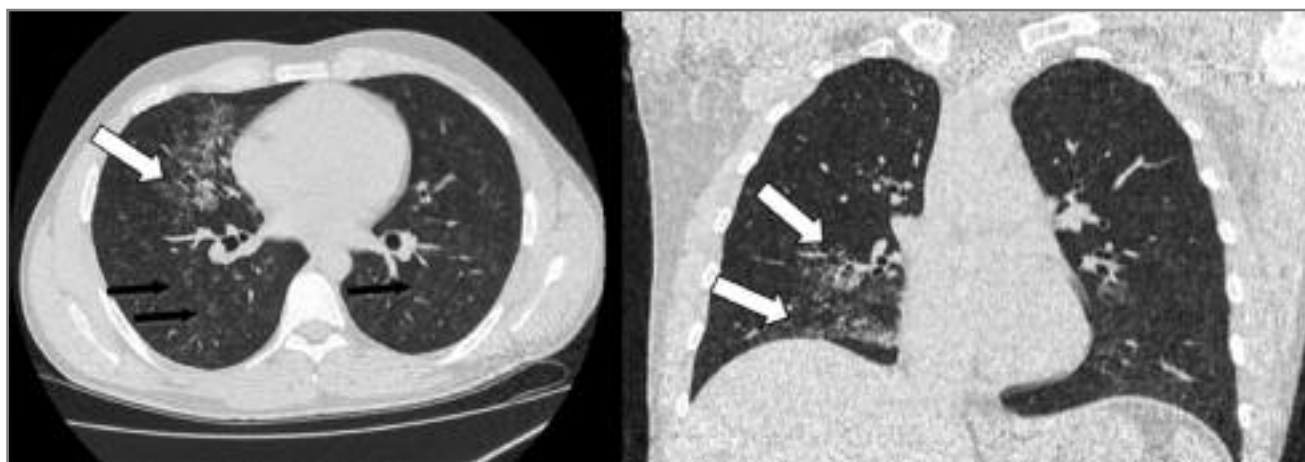


Рис. 1. КТ ОГК (22.03.2017 г.). В обоих легких – центролобулярные очаги (1–3 мм) по типу «матового стекла», сливающиеся между собой, сходные друг с другом по размеру, форме, диффузно расположенные в краниокаудальной проекции (черная стрелка), обусловленные диффузным альвеолярным кровотоком. В S_{IV}, S_V, S_{VI} сегментах правого легкого – уплотнение легочной паренхимы по типу консолидации (белая стрелка), расположенное центрально, что обусловлено диффузным легочным кровотоком

сопровождившийся непродуктивным кашлем. За медицинской помощью обратился 05.04.2017 г. С целью уточнения диагноза и проведения дополнительных методов исследования госпитализирован в пульмонологическое отделение.

На момент поступления в стационар состояние пациента было удовлетворительным, температура тела 36,6 °С. Предъявлял жалобы на незначительную одышку при физической нагрузке. При расспросе отметил рецидивирующие носовые кровотечения. При аускультации легких дыхание везикулярное с частотой 16 в 1 мин, хрипов не отмечалось. При исследовании функции внешнего дыхания вентиляционных нарушений не выявлено. При лабораторном исследовании отмечено незначительное снижение уровня гемоглобина до 125 г/л, микрогематурия (эр. 5,250–14,0 · 10¹²/л). Уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови сохранялись в пределах референсных значений. Принимая во внимание употребление нюхательного табака и курительных смесей неизвестного состава, иммунохроматографическим методом проведен экспресс-тест на выявление 10 наркотических средств в моче (ИХА-10-мульти-фактор, «ФАКТОР-МЕД», Россия). Результат теста – отрицательный.

06.04.2017 г. у пациента развилось носовое кровотечение. При риноскопии – умеренное искривление носовой перегородки слева, в зоне Киссельбаха обнаружены следы крови, геморрагические корочки, трещина слизистой оболочки по краю носа. Проведена повторная бронхоскопия (07.04.2017 г.). Пристеночно в трахее, бронхиальном дереве обнаружены следы свежей крови, что расценено врачом как последствие носового кровотечения.

Однако массивное альвеолярное легочное кровотечение в анамнезе, данные МСКТ ОГК (от 22.03.2017 г.) и впервые выявленная при обследовании микрогематурия формально соответствовали критериям почечно-легочного синдрома, что потребовало проведения детального обследования для исключения целого спектра инфекционных и аутоиммунных заболеваний. В ходе дифференциальной диагностики обсуждали поражение легких в рамках системных заболеваний соединительной ткани, в первую очередь системной красной волчанки и системного васкулита, инфекции, вызванные специфическим возбудителем, а также первичный гемосидероз. По результатам проведенных вирусологических и бактериологических исследований, нали-

чие у пациента активных инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, отвергнуто. Уровни иммуноглобулинов, антинуклеарного фактора, антинуклеарных антигенов, антител к двуспиральной ДНК и компонентов системы комплемента – в пределах референсных значений. Маркеры антифосфолипидного синдрома не обнаружены. 14.04.2017 г. двумя методами иммуноблоттинга и иммуноферментного анализа (ИФА) выявлены анти-БМК-АТ в высоком титре (>200 МЕ/мл), что позволило установить диагноз анти-БМК-болезни (болезнь Гудпасчера).

Самочувствие пациента в этот период сохранялось без ухудшения, признаков дыхательной недостаточности не выявлено (сатурация кислородом, StO₂, – 98%), показатели гемодинамики – стабильны. Сразу после установления диагноза анти-БМК-болезни в соответствии с международными и национальными рекомендациями принято решение о начале индукционной терапии, направленной на удаление из циркуляции анти-БМК-АТ и предупреждение их дальнейшего образования; назначена иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом (ЦФА) и глюкокортикостероидами (ГКС). Проведено три сеанса пульс-терапии метилпреднизолоном (МПЗ) в дозах 500; 750 и 1000 мг в/в (14.04, 15.04 и 16.04.2017 г. соответственно), одна инфузия ЦФА в дозе 800 мг в/в (17.04.2017 г.) с удовлетворительной переносимостью.

Однако, несмотря на инициацию иммуносупрессивной терапии, 14.04.2017 г. при осмотре впервые отмечено появление крепитации в базальных отделах легких. В ночь на 17.04.2017 г. (после третьего сеанса пульс-терапии) пациент проснулся от чувства заложенности и тяжести в грудной клетке, невозможности сделать вдох. При попытке присесть в кровати развился приступ кашля, который завершился развитием массивного легочного кровотечения. В этот период над всеми легочными полями выслушивалась звучная крепитация. StO₂ снизилась до 73%, что свидетельствовало о развитии выраженной гипоксемической дыхательной недостаточности. Инсуффляция увлажненного кислорода со скоростью 5–9 л/мин не купировала гипоксемию, в связи с чем пациент переведен в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР). При увеличении скорости потока кислорода до 15 л/мин показатель StO₂ сохранился на уровне 80%. Пациент был интубирован, начата инвазивная вентиляция легких (ИВЛ). Отмечено стремительное

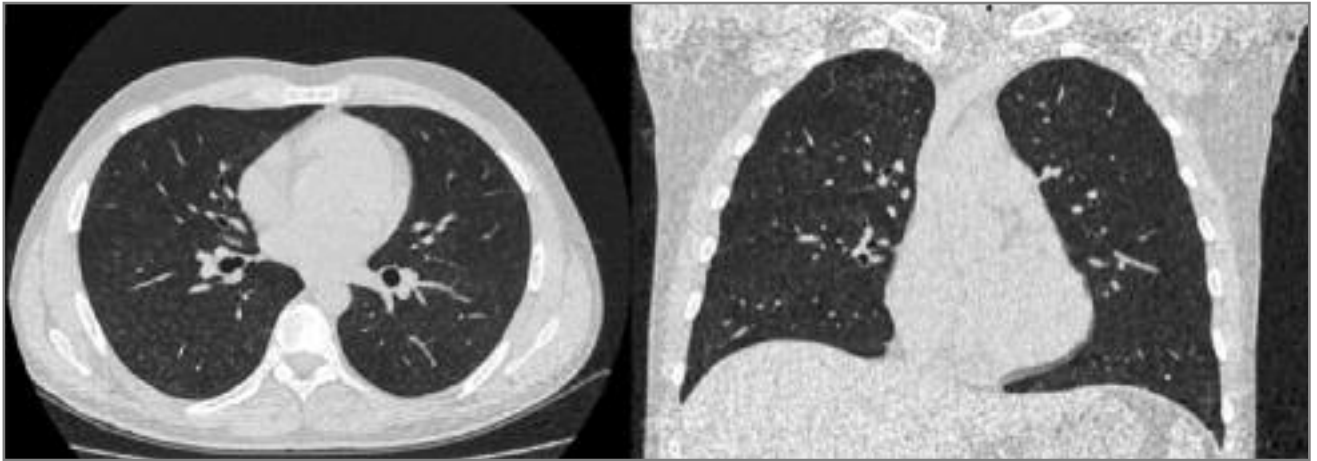


Рис. 2. КТ ОГК (11.05.2017 г.). В обоих легких – центролобулярные микроузелки (1–3 мм) по типу «матового стекла», сливающиеся между собой, сходные друг с другом по размеру, форме, диффузно расположенные в краниокаудальной проекции. В S_{IV}, S_V, S_{VI} сегментах правого легкого ранее выявленная консолидация не определяется

формирование анемии (гемоглобин – 86 г/л). Функция почек оставалась сохранной (креатинин – 90 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ по СКД-ЕРІ – 102,6 мл/мин/1,73 м², мочевина – 9 ммоль/л). При рентгеновском исследовании ОГК обнаружены признаки субтотальной инфильтрации легочной ткани.

После проведения сочетанной пульс-терапии продолжено лечение ЦФА *per os* в дозе 150 мг/сут и МПЗ *per os* в дозе 48 мг/сут. Одновременно проводились ежедневные сеансы плазмообмена (ПО). Выполнена первая эксфузия объемом 2800 мл с замещением удаленного объема раствором альбумина и свежезамороженной плазмы (СЗП). С целью коррекции возникших в результате лечения гемокоагуляционных нарушений (фибриноген – 1,8 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время – 29 с) дополнительно вводили криопреципитат. Несмотря на проводимое лечение, у пациента сохранялись признаки продолжающегося альвеолярного кровотечения. При бронхоскопии 19.04.2017 г. в просвете бронхов обнаружено большое количество крови без сгустков. Прогрессирование постгеморрагической анемии (гемоглобин – 64 г/л) потребовало переливания эритроцитной взвеси.

В эти же дни у пациента развилась макрогематурия, а уровень креатинина сыворотки повысился до 138 мкмоль/л (рСКФ по СКД-ЕРІ – 61 мл/мин/1,73 м²), что соответствовало критериям острого почечного повреждения (ОПП) 1-й степени. За время лечения в ОАР пациенту проведено 7 сеансов ПО с удалением от 2800 до 4000 мл плазмы за каждую процедуру. Общий объем введенных растворов составил 28 200 мл, в том числе альбумина – 4000 мл, СЗП – 23 700 мл, криопреципитата – 500 мл. Кроме того, для коррекции анемии введено в общей сложности 1800 мл эритроцитной взвеси. Легочное кровотечение удалось купировать 22.04.2017 г. С этого дня пациента перевели на самостоятельное дыхание через трахеостому, продолжена кислородотерапия. Уровень анти-БМК-АТ снизился, однако не достиг нормальных значений (68,2 Ед/мл).

На следующий день (23.04.2017 г.) вновь отмечено ухудшение состояния в виде присоединения фебрильной лихорадки. При обследовании отмечено повышение острофазовых показателей – С-реактивного белка до 28 мг/л (норма – до 5 мг/л) и прокальцитонина до 5 нг/мл. При рентгенологическом исследовании ОГК выявлена двусторонняя инфильтрация. Для уточнения этиологии инфекционного осложнения проведены микробиологические ис-

следования, в том числе полимеразная цепная реакция. При посеве промывных вод бронхов в дальнейшем получен рост *Staphylococcus aureus*. С 23.04.2017 г. начата эмпирическая антибиотикотерапия меропенемом, которая проводилась в течение 8 дней и прекращена после нормализации уровня прокальцитонина. На время лечения инфекционного осложнения ЦФА отменили, доза МПЗ оставалась прежней. 05.05.2017 г. пациент в удовлетворительном состоянии переведен из ОАР в пульмонологическое отделение. При аускультации в легких жесткое дыхание, хрипы и крепитация не выслушивались. По данным обследования, оксигенация крови в пределах нормы (StO₂ 97%), уровень гемоглобина повысился до 118 г/л, сохранялась макрогематурия (эр. от 61 · 10¹²/л до 45 · 10¹²/л). Среди причин эритроцитурии, кроме анти-БМК-нефрита, на тот период обсуждалась возможность токсического действия метаболитов ЦФА на слизистую оболочку мочевых путей. При этом концентрация креатинина снизилась до 108 мкмоль/л (рСКФ по СКД-ЕРІ – 75 мл/мин/1,73 м²), что свидетельствовало о постепенном восстановлении функции почек. Уровень анти-БМК-АТ снизился до нормальных значений – 20 МЕ/мл (референсное значение лаборатории <22 МЕ/мл). При контрольной МСКТ ОГК от 11.05.2017 г. (рис. 2) также отмечена отчетливая положительная динамика в виде снижения выраженности интерстициальных изменений легочной ткани, обратного развития участков консолидации.

Пациент выписан 12.05.2017 г. для продолжения лечения в амбулаторных условиях с окончательным диагнозом: анти-БМК-болезнь (болезнь Гудпасчера) с поражением легких (альвеолярное кровотечение, острый респираторный дистресс-синдром), почек (ГН, ОПП), лечение методами экстракорпоральной гемокоррекции (7 сеансов ПО), цитостатиками (пульс-терапия ЦФА однократно 800 мг в/в 17.04.2017 г., затем внутри 150 мг/сут), ГКС (пульс-терапия МПЗ троекратно, суммарно 2250 мг в/в, затем внутри 48 мг/сут). После выписки иммуносупрессивная терапия продолжена, через 1 мес от начала лечения начато постепенное снижение дозы МПЗ. Через 3 мес от начала лечения завершена терапия ЦФА.

В июле 2017 г. пациент перенес инфекцию нижних дыхательных путей, клинически проявлявшуюся кратковременным эпизодом субфебрильной лихорадки, кашлем. При МСКТ от 14.07.2017 г. в S_V сегменте правого легкого визуализировано центрально расположенное уплотнение ле-

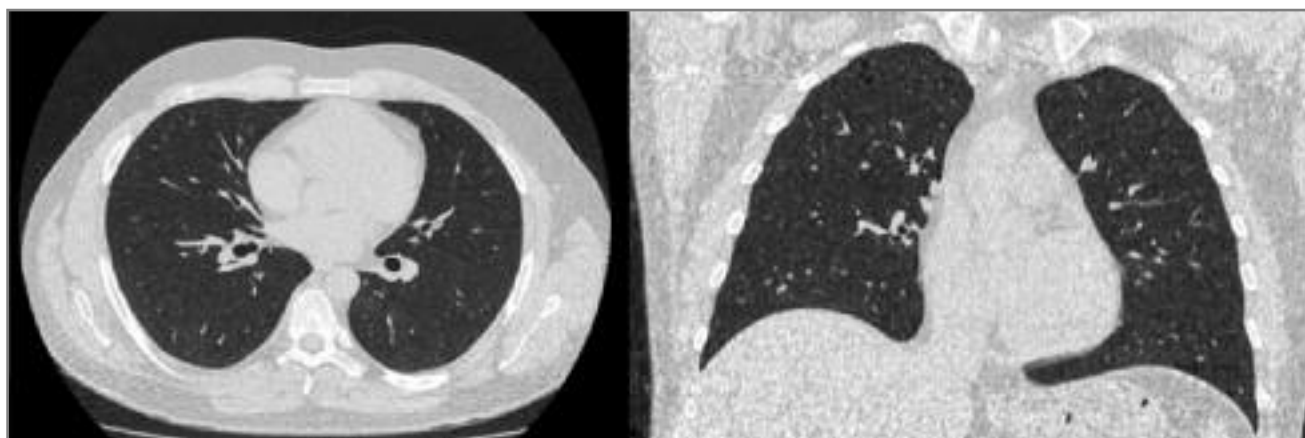


Рис. 3. КТ ОГК (14.12.2017 г.). В обоих легких – центролобулярные микроузелки (1–3 мм) по типу «матового стекла», сливающиеся между собой, сходные друг с другом по размеру, форме, диффузно расположенные в краниокаудальной проекции, обусловленные первичным легочным гемосидерозом

гочной паренхимы. Оценка динамики клинических симптомов, отсутствие каких-либо изменений лабораторных показателей позволили трактовать изменения легочной ткани в рамках очагового воспалительного процесса инфекционной этиологии.

На момент последнего диспансерного обследования в декабре 2017 г. состояние пациента остается удовлетворительным, трудоспособность полностью восстановлена. Продолжает получать МПЗ в поддерживающей дозе 2 мг. Уровень анти-БМК-АТ <22 Ед/мл. Гематурия полностью регрессировала. Функция почек сохранна (рСКФ по СКД-ЕРІ – 93 мл/мин/1,73 м²). По данным МСКТ ОГК от 14.12.2017 г., сохраняется снижение пневматизации легочной ткани во всех отделах легких (900–850 НУ) за счет интерстициальных изменений центролобулярной локализации, очагов консолидации нет (рис. 3). Длительная персистенция феномена «матового стекла» не позволяет исключить развитие у нашего пациента легочного гемосидероза.

В период госпитализации пациенту не проводилось морфологическое исследование почечного биоптата. Во время пребывания в ОАР от выполнения нефробиопсии решено воздержаться по причине тяжести состояния (массивное альвеолярное кровотечение, анемия тяжелой степени, макрогематурия). После стабилизации состояния пациента диагноз «анти-БМК-болезни» уже не вызывал сомнений, несмотря на то что клиническое течение почечного процесса (без развития БПГН) отличалось от характерного для болезни Гудпасчера. В дальнейшем функция почек полностью восстановилась, а мочевого синдром регрессировал, в связи с чем проведение нефробиопсии на амбулаторном этапе представлялось не вполне оправданным.

Клиническое течение

Представленное нами наблюдение демонстрирует атипичный вариант течения анти-БМК-болезни с развитием геморрагического альвеолита и острой дыхательной недостаточности, потребовавшей ИВЛ, в сочетании с умеренно выраженным почечным повреждением, протекавшим с эпизодом ОПП 1-й степени на фоне сохранявшейся в течение нескольких недель изолированной гематурии, без развития клинической картины БПГН. Это демонстрирует возможность развития существенного более благоприятного, чем в типичных случаях, варианта течения анти-БМК-

ГН, в нашем случае завершившегося полным восстановлением функции почек. В течение последних 5–6 лет в зарубежной литературе опубликованы десятки наблюдений необычного течения анти-БМК-болезни. Существуют описания наблюдений течения анти-БМК-болезни с изолированным поражением легких (около 3% всех случаев), длительным течением ГН без утраты функции почек, а также серонегативные формы заболевания [18–20]. Кроме того, установлена возможность развития ранних и отдаленных рецидивов болезни [21–25]. Причины атипичного течения анти-БМК-болезни до конца не ясны. Разными авторами высказываются гипотезы об определяющем значении особенностей формирования иммунного ответа у отдельных пациентов, а также повторного контакта с неблагоприятными факторами внешней среды [26–28]. В связи с этим нашему пациенту настоятельно рекомендовано отказаться от курения и по возможности избегать воздействия других известных триггерных факторов.

В протокол госпиталя Hammersmith, взятый за основу при составлении рекомендаций KDIGO по лечению пациентов с анти-БМК-болезнью, в последние годы внесены изменения (см. таблицу). Модифицированы показания к прекращению лечения плазмаферезом (нормализация уровня анти-БМК-АТ в сыворотке крови), длительность и интенсивность иммуносупрессии (доказано отсутствие преимуществ парентерального введения ЦФА в сверхвысоких дозах в активный период болезни) [29–32]. Кроме того, после завершения 2–3-месячного курса цитостатической терапии с целью поддержания ремиссии заболевания длительность приема ГКС внутрь рекомендовано увеличить с 6 до 9 мес, что было сделано и у нашего пациента [33]. В качестве альтернативы традиционной схеме лечения анти-БМК-болезни может рассматриваться назначение ритуксимаба, который показал свою эффективность как при классическом течении заболевания, так и у отдельных пациентов с феноменом двойного антителообразования – сочетанием анти-БМК-АТ с АНЦА [34, 35].

Заключение

Представленное нами наблюдение демонстрирует атипичный вариант течения анти-БМК-болезни с развитием альвеолярного кровотечения и острой дыхательной недостаточности при относительно благоприятном течении почечного процесса. Несмотря на тяжесть поражения легких,

Таблица. Современные подходы к лечению анти-БМК-болезни [33]

Метод лечения/ препарат	Доза и продолжительность лечения	Меры предосторожности
Плазмаферез (ПО)	<ul style="list-style-type: none"> • Объем эксфузии до 4 л с замещением раствором альбумина 5% • Ежедневно в течение 10–14 сут или до нормализации уровня анти-БМК-АТ • У пациентов с альвеолярным кровотечением – частичное замещение СЗП • После нефробиопсии – дополнительное введение СЗП 300–600 мл/сут в течение 3 сут • Лечение продолжить в течение 14 дней или до полной нормализации уровня антител 	<p>По возможности поддерживать целевые значения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тромбоциты >70 · 10⁹/л • Фибриноген > 1 г/л (введение криопреципитата при ↓ на фоне плазмафереза) • Гемоглобин > 90 г/л • Кальций – в пределах референсных значений
ЦФА	<ul style="list-style-type: none"> • 2–3 мг/кг в сутки per os в течение 2–3 мес • У пациентов в возрасте старше 55 лет – не более 2 мг/кг 	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоциты < 4 · 10⁹/л – прервать лечение и возобновить в меньшей дозе после восстановления. • Данных об эффективности в/в введения ЦФА недостаточно
ГКС	<ul style="list-style-type: none"> • Преднизолон 1 мг/кг в сутки per os (не более 60 мг/сут) • Постепенное еженедельное снижение дозы до 20 мг/сут к 6-й неделе лечения, затем постепенное снижение до полной отмены за 6–9 мес 	<ul style="list-style-type: none"> • Эффективность внутривенного введения МПЗ не изучена. • Может повышать риск инфекционных осложнений
Профилактика осложнений	<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика грибковой инфекции (на ГКС) • Профилактика пневмонии <i>P. jirovecii</i> ко-тримоксазолом (при лечении ЦФА) • Ингибиторы протонной помпы (при лечении ГКС) • Профилактика цитомегаловирусной инфекции ацикловиром по показаниям • Профилактика реактивации HBV-инфекции (на пример, ламивудином) по показаниям 	<ul style="list-style-type: none"> • Ко-тримоксазол повышает риск развития лейкопении

применение современной схемы лечения, основным принципом которой является одновременное использование методов экстракорпоральной гемокоррекции и сочетанной иммуносупрессивной терапии, позволило добиться полной медицинской и социальной реабилитации пациента. Новые данные о патогенезе, клиническом течении и исходах бо-

лезни Гудпасчера требуют пересмотра традиционных представлений об этой нозологии как о «заболевании одного удара» с обязательным развитием БПГН, что должно отразиться и на подходах к ее лечению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Goodpasture E. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci.* 1919;(158):863-70.
- Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Austral Ann Med.* 1958;7(2):132-44.
- Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1973;3(2):74-89.
- Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun.* 2014;48-49:108-12. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.024
- Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение. *Фарматека.* 2011;18:8-14 [Mukhin NA. Goodpasture's syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Farmateka = Pharmateka.* 2011;18:8-14 (In Russ.)].
- Canney M, O'Hara PV, McEvoy CM, et al. Spatial and Temporal Clustering of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1392-9. doi: 10.2215/CJN.13591215
- Salama AD, Dougan T, Levy JB, et al. Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1162-7. doi: 10.1053/ajkd.2002.33385
- Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular Architecture of the Goodpasture Autoantigen in Anti-GBM Nephritis. *New Engl J Med.* 2010;363(4):343-54. doi: 10.1056/NEJMoa0910500
- Lerner RA, Glasscock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exper Med.* 1967;126(6):989-1004.
- Zhao J, Yan Y, Cui Z, Yang R, Zhao M-H. The immunoglobulin G subclass distribution of anti-GBM autoantibodies against rHalpha3(IV)NC1 is associated with disease severity. *Hum Immunol.* 2009;70(6):425-9. doi: 10.1016/j.humimm.2009.04.004
- Wilson CB, Smith RC. Goodpasture's syndrome associated with influenza A2 virus infection. *Ann Intern Med.* 1972;76(1):91-4.
- Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet (London, England).* 1983;2(8364):1390-3.

14. Bombassei GJ, Kaplan AA. The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome). *Am J Industr Med.* 1992; 21(2):141-53.
15. Clatworthy MR, Wallin EF, Jayne DR. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease after Alemtuzumab. *New Engl J Med.* 2008;359(7):768-9. doi: 10.1056/NEJMc0800484
16. Westman KW, Ericsson UB, Höier-Madsen M, et al. Prevalence of autoantibodies associated with glomerulonephritis, unaffected after extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi, in a three-year follow-up. *Scand J Urol.* 1997;31(5):463-7.
17. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int.* 2017;92(3):693-702. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.014
18. Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(3):181-93. doi: 10.1097/md.0b013e318067da56
19. Ang C, Savage J, Dawborn J, et al. Anti-glomerular basement membrane (GBM)-antibody-mediated disease with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(4):935-9.
20. Berends-De Vries T, Boerma S, Doornabal J, Dikkeschei B, Stegeman C, Veneman T. Goodpasture's Syndrome with Negative Anti-glomerular Basement Membrane Antibodies. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2017;4(8). doi: 10.12890/2017_000687
21. Hind CR, Bowman C, Winearls CG, Lockwood CM. Recurrence of circulating anti-glomerular basement membrane antibody three years after immunosuppressive treatment and plasma exchange. *Clin Nephrol.* 1984;21(4):244-6.
22. Liu P, Waheed S, Boujelbane L, Maursetter LJ. Multiple recurrences of anti-glomerular basement membrane disease with variable antibody detection: can the laboratory be trusted? *Clin Kidney J.* 2016;9(5):657-60. doi: 10.1093/ckj/sfw038
23. Gu B, Magil AB, Barbour SJ. Frequently relapsing anti-glomerular basement membrane antibody disease with changing clinical phenotype and antibody characteristics over time. *Clin Kidney J.* 2016;9(5):661-4. doi: 10.1093/ckj/sfw048
24. Keller F, Nekarda H. Fatal relapse in Goodpasture's syndrome 3 years after plasma exchange. *Respiration.* 1985;48(1):62-6.
25. Segelmark M, Dahlberg P, Wieslander J. Anti-GBM disease with a mild relapsing course and low levels of anti-GBM autoantibodies. *Clin Kidney J.* 2012;5(6):549-51. doi: 10.1093/ckj/sfs098
26. Glasscock RJ. Atypical anti-glomerular basement membrane disease: lessons learned. *Clin Kidney J.* 2016;9(5):653-6. doi: 10.1093/ckj/sfw068
27. Troxell ML, Houghton DC. Atypical anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Kidney J.* 2016;9(2):211-21. doi: 10.1093/ckj/sfv140
28. McAdoo SP, Pusey CD. Clustering of Anti-GBM Disease: Clues to an Environmental Trigger? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1324-6. doi: 10.2215/CJN.05580516
29. Huart A, Josse A-G, Chauveau D, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun.* 2016;73:24-9. doi: 10.1016/j.jaut.2016.05.015
30. De Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80.
31. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, Jayne D, Farrington K. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrol Dialys Transplant.* 2015;30(5):814-21. doi: 10.1093/ndt/gfu399
32. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exper Nephrol.* 2008;12(5):339-47. doi: 10.1007/s10157-008-0051-8
33. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Amer Soc Nephrol.* 2017;12(7):1162-72. doi: 10.2215/CJN.01380217
34. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: A case-based review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(6):567-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.10.007
35. Little MA, Pusey CD. Rapidly progressive glomerulonephritis: current and evolving treatment strategies. *J Nephrol.* 2004;17 Suppl 8:S10-9.

Поступила 09.02.2018