

**О. Б. Яременко, И. Ю. Головач, В. П. Стельмашук, И. С. Мясный,  
Е. М. Михальченко, В. Н. Матийко, Л. В. Петренко**  
**БЛАГОПРИЯТНЫЙ ИСХОД ГЕМОРАГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА,  
ОБУСЛОВЛЕННОГО БОЛЕЗНЬЮ АНТИТЕЛ К БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЕ  
ПОЧЕЧНЫХ КЛУБОЧКОВ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ РИТУКСИМАБОМ**

Національний медичинський університет імені А. А. Богомольця, г. Київ  
Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

**СПРИЯТЛИВИЙ РЕЗУЛЬТАТ ГЕМОРАГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ,  
ОБУМОВЛЕННОГО ХВОРОБОЮ АНТИТЕЛ ДО БАЗАЛЬНОЇ  
МЕМБРАНИ НИРКОВИХ КЛУБОЧКІВ, ПРИ ЛІКУВАННІ  
РИТУКСИМАБОМ**

**О. Б. Яременко, И. Ю. Головач, В. П. Стельмашук, И. С. М'ясный,  
О. М. Михальченко, В. М. Матийко, Л. В. Петренко**

Резюме

Описано клінічний випадок успішного застосування ритуксимабу у пацієнта з тяжким перебігом хвороби антитіл до базальної мембрани ниркових клубочків (синдрому Гудпасчера).

Пацієнт поступив до клініки у крайній тяжкому стані з явищами вираженої дихальної і ниркової недостатності, що вимагали постійної респіраторної підтримки та проведення гемодіалізу. Діагноз хвороби антитіл до базальної мембрани ниркових клубочків було виставлено на підставі ізолюваного ураження легень і нирок за типом швидкопрогресуючого гломерулонефриту і геморагічного альвеоліту, високих титрів антитіл до базальної мембрани гломерулярного апарату (двічі), відсутності підвищення титрів інших антитіл, специфічних для системних захворювань сполучної тканини і системних васкулітів.

Пацієнту було проведено синхронну пульс-терапію з послідовним застосуванням каскадної плазмодіфільтрації, циклофосфану та метилпреднізолону без істотного поліпшення. Обґрунтуванням для застосування ритуксимабу були дані літератури, опис клінічних випадків, підвищення у пацієнта рівня CD19+ більш ніж удвічі, високий рівень антитіл до базальної мембрани гломерулярного апарату, анемічний синдром і тромбоцитопенія, а також неефективність попередньої імуносупресивної терапії. Терапію ритуксимабом було проведено в дозі 1000 мг двічі з перервою в 14 днів.

Відзначено істотне покращання клінічного стану хворого, відновилася здатність до спонтанного дихання, зникли кровохаркання, задишка в спокої і при фізичному навантаженні, нормалізувались рівні тромбоцитів і гемоглобіну, покращились дані комп'ютерної томографії легень. Повторний аналіз крові на антитіла до базальних мембран гломерулярного апарату зафіксував їх відсутність. Терапію ритуксимабом було проведено в перший місяць від часу встановлення діагнозу, що сприяло збереженню життя пацієнта і відновленню функції легень.

**Ключові слова:** хвороба антитіл до базальної мембрани ниркових клубочків, дихальна недостатність, ниркова недостатність, лікування, ритуксимаб.

Укр. пульмонол. журнал. 2018, № 2, С. 39–46.

Яременко Олег Борисович

Національний медичинський університет імені А. А. Богомольця

Заведуючий кафедрою внутрішньої медицини №3

Доктор медичинських наук, професор

02125, Київ, ул. П. Запорожця, 26

Тел.: 38 (044) 540 96 91, o.b.iaremenko@gmail.com

**A FAVORABLE OUTCOME OF HEMORRHAGIC ALVEOLITIS  
CAUSED BY ANTIBODIES TO GLOMERULAR BASEMENT  
MEMBRANE, IN THE TREATMENT  
WITH RITUXIMAB**

**O. B. Iaremenko, I. Yu. Golovach, V. P. Stelmashchuk, I. S. Myasnyi,  
E. M. Mikhalchenko, V. N. Matijko, L. V. Petrenko**

Abstract

A clinical case of the successful use of rituximab in a patient with a severe course of anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease (Goodpasture' syndrome) is described.

The patient was admitted to the clinic in extremely severe condition with the manifestations of florid respiratory and renal failure, which required constant respiratory support and hemodialysis. The diagnosis of anti-GBM disease was made on the grounds of isolated lung and kidney damage as a type of rapidly progressing glomerulonephritis and hemorrhagic alveolitis, high titers of antibodies to the glomerular basement membrane (two-fold increase), no increase in titers of other antibodies peculiar to systemic connective tissue diseases and systemic vasculitis.

The patient underwent synchronous pulse therapy with sequential application of cascade plasma filtration, cyclophosphamide and methylprednisolone without significant improvement. The rationale for the use of rituximab was literature data, description of clinical cases, a more than double increase in the patient's CD19+ level, a high level of anti-glomerular basement membrane, anemic syndrome and thrombocytopenia, as well as ineffectiveness of previous immunosuppressive therapy. Therapy with rituximab was performed at a dose of 1000 mg twice with a break of 14 days.

A significant improvement in the clinical condition of the patient, a return to spontaneous breathing, the absence of hemoptysis, dyspnoea at rest and on exertion, the normalization of platelet and hemoglobin levels, the radical improvement of CT lung picture were noted. A repeated blood test for glomerular basement membrane antibodies indicated their absence. Therapy with rituximab was performed in the first month after the diagnosis of anti-GBM disease, which saved the patient's life and restored lung function.

**Key words:** anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease, respiratory failure, renal failure, treatment, rituximab.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 2:39–46.

Oleg B. Iaremenko

Bogomolets national medical university

Chief of department of internal medicine №3

Doctor of medical science, professor

26, P. Zaporozhtsya Str., 02125, Kyiv

Tel.: 38 (044) 540 96 91, o.b.iaremenko@gmail.com

Болезнь антител против базальной мембраны почечных клубочков (анти-БМК-болезнь, anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease) — орфанное аутоиммунное заболевание, которое обычно представляет собой быстро прогрессирующий гломерулонефрит, характеризующийся гломерулярными клеточными полумесяцами и линейными отложениями IgG вдоль БМК [16,

21]. Геморрагический пневмонит может возникать либо самостоятельно, либо совместно с поражением почек; последнюю ситуацию ранее называли синдромом Гудпасчера. По сути, это системный капиллярит с преимущественным поражением альвеол легких и базальных мембран гломерулярного аппарата почек по типу геморагического пневмонита и быстро прогрессирующего гломерулонефрита [3]. Иммунологической основой этого васкулита считают наличие антител к компонентам базальной мембраны альвеол и почечных клубочков — анти-БМК-антител (anti-GBM antibodies), обуславливаю-

щих их одновременное поражение [11]. В 1950-х годах С. А. Krakower и S. A. Greenspon [17] идентифицировали базальную мембрану альвеол и почечных клубочков как антиген. Аутоантитела относятся, как правило, к изотипу IgG, редко — к IgA-карра [10] и направлены против неколлагенового (NC-1) домена альфа-3 цепи коллагена IV типа, который максимально сконцентрирован в базальных мембранах почечных и легочных капилляров [18]. Хотя базальные мембраны представлены во многих структурах организма, клинические признаки поражения при анти-БМК-болезни касаются практически исключительно лёгких и почек. Этот антиген обнаружен также и в других базальных мембранах — капилляров сетчатки, улитки, хориоидального сплетения головного мозга. Тем не менее определяющими клинические проявления и исход при развитии заболеваний, ассоциированных с анти-БМК-антителами, являются поражения почек и легких [21]. Преимущественное вовлечение в иммунопатологический процесс именно альвеолярной и гломерулярной мембраны объясняется, с одной стороны, максимальной степенью представленности в них альфа-3 цепей коллагена, с другой — наибольшей структурной доступностью для фиксации циркулирующих антител [8, 11].

Некоторые исследователи расширяют понятие «синдрома Гудпасчера», по существу, отождествляя его с легочно-почечным синдромом, который наблюдают не только при гиперпродукции анти-БМК-антител, но и при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах, а также при тромботических микроангиопатиях и ДВС-синдроме [2, 9]. Ряд нефрологов объединяет сочетание циркулирующих анти-БМК-антител, поражения почек и легких в понятие «болезнь Гудпасчера», а при отсутствии циркулирующих антител — в «синдром Гудпасчера» [1]. Тем не менее в материалах Международной согласительной конференции по номенклатуре васкулитов в Chapel Hill (2012) термин «болезнь Гудпасчера» не упоминается вообще, а под «синдромом Гудпасчера» (отмечая, что этот эпоним использовался в прошлом) понимают комбинированное поражение легких и почек при болезни анти-БМК-антител [15]. Именно последний термин — anti-GBM disease — участники консенсуса подают в номенклатуре и считают предпочтительным как такой, что охватывает связанные с осаждением анти-БМК-антител повреждения либо гломерулярных капилляров, либо легочных капилляров, либо того и другого вместе. При этом авторы отмечают неточность названия «anti-GBM disease», поскольку анти-БМК-антитела реагируют

не только с базальной мембраной почечных клубочков, но также и с базальными мембранами альвеолярных капилляров, но все же предлагают его сохранить, отдавая дань сложившейся терминологической традиции.

Таким образом, в настоящее время важно отличать легочно-почечный синдром, обусловленный анти-БМК-антителами, от пульмо-ренального синдрома, индуцированного другими факторами. В этом отношении рациональной представляется точка зрения экспертов ВОЗ о необходимости ограничивать употребление эпонима «Гудпасчер» только такими случаями легочно-почечного синдрома, которые вызваны анти-БМК-антителами [14]. Легочный анти-БМК-капиллярит является легочным компонентом синдрома Гудпасчера, характеризуется диффузными легочными кровоизлияниями и наличием аутологичных антител. Дифференциальные отличия легочно-почечного синдрома представлены в табл.1.

В этой связи необходимо подчеркнуть, что вопреки распространенному мнению о том, что легочно-почечный синдром синонимичен синдрому Гудпасчера, он является полиэтиологическим состоянием; причиной легочно-почечного синдрома может быть большое число заболеваний с данным симптомокомплексом. Кроме того, неиммунными причинами легочно-почечного синдрома могут быть поражения сердца, острая почечная недостаточность с отеком легких, нарушения гемостаза, баротравма, инфекции [4].

Анти-БМК-болезнь является редким заболеванием: 0,5–1 случай на 1 млн в год. Пик заболеваемости приходится на возраст до 30 и после 60 лет, несколько чаще болеют мужчины. Наблюдается значимая связь с антигенами системы HLA — более 80 % пациентов имеют аллели DR15 или DR4. Другими факторами, предрасполагающими к возникновению этого заболевания, являются курение, воздействие углеводов, а также острые респираторные инфекции, в частности грипп. Несмотря на имеющиеся данные, до сих пор неизвестно, что именно служит триггером к запуску синтеза антител [2]. Без своевременной диагностики и лечения заболевание может привести к массивному легочному кровотечению, острой почечной недостаточности и даже к смерти [3, 11]. Ранее синдром Гудпасчера считался смертельным заболеванием [22, 26], внедрение агрессивной иммуносупрессивной терапии в сочетании с плазмаферезом, применение хронического гемодиализа повысили уровень годичной выживаемости до 86,9 % [13], 5-летней — до 80 % [26].

Таблица 1

#### Причины легочно-почечного синдрома и основы дифференциальной диагностики [4]

Диагноз	Заболеваемость (на 1 млн чел)	% случаев с легочным кровотечением	% случаев с гломерулонефритом	Диагностический тест
АНЦА-ассоциированные васкулиты	20,4	8–36	> 70	АНЦА
Синдром Гудпасчера	< 1	60–80	> 90	Антитела к БМК
Волчаночный васкулит	53 (жен) 7 (муж)	1–5,4	35	АНА, антитела к двухцепочной ДНК
Пурпура Шенлейн-Геноха	100 (дети)	Не часто	40–50	–
Криоглобулинемический васкулит	10	3,2	20–26	Криоглобулины
Ревматоидный васкулит	12,5	< 1	25	РФ, АЦЦП

Примечание: АНЦА — антинейтрофильные антитела; БМК — антитела к базальной мембране клубочков; АНА — антиядерные антитела; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллированному пептиду.

Наиболее частое клиническое проявление анти-БМК-болезни — быстро прогрессирующий гломеруло-нефрит с галопирующим снижением почечных функций вплоть до развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), с гематурией и протеинурией разной степени выраженности (протеинурия нефротического уровня встречается редко). Поражение легких клинически проявляется либо кровохарканьем, либо кровотечениями, которые наиболее часто и определяют прогноз заболевания. Согласно полученным нами результатам мультивариантного анализа предикторов выживаемости больных с системными некротизирующими васкулитами [33], именно геморрагический альвеолит (HR=1,94, p=0,02), наряду с повышением уровня креатинина более 176 мг/дл (HR=3,04, p=0,0001), является независимым предиктором неблагоприятного исхода. Следует отметить, что выраженность кровохарканья при анти-БМК-болезни не коррелирует с интенсивностью легочного кровотечения, которое может развиться внезапно и привести к смерти больного в течение нескольких часов [2]. Морфологические изменения описывают как некротизирующий геморрагический интерстициальный пульмонит с острыми очаговыми некрозами альвеолярных стенок и с внутриальвеолярными кровоизлияниями, фиброзированием септ, гипертрофией выстилающих септы клеток и организацией крови в пределах альвеолярных пространств [1, 7].

Представляем описание клинического случая ранней диагностики и успешного лечения ритуксимабом анти-БМК-болезни у молодого пациента с быстро прогрессирующим поражением легких и почек.

### Клиническое наблюдение

Пациент К., 1991 года рождения, житель Винницкой области, поступил в Клиническую больницу «Феофания» ГУД 28.07.2017 года в крайне тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью на фоне субтотального поражения легких, анурией и острой почечной недостаточностью.

Из анамнеза известно, что в период с 22.06. по 29.06.2017 г. отмечалось значительное переохлаждение с эпизодом озноба, в дальнейшем повышения температуры не было. С 30.06.2017 г. беспокоил кашель; лечился самостоятельно отхаркивающими препаратами. 17.07.2017 г. появилось кровохарканье (неинтенсивное, 1 плевок бурого цвета). С этими симптомами (кашель и кровохарканье) обратился в ЦРБ, где после проведения рентгенографии органов грудной клетки была заподозрена полисегментарная пневмония, назначена антибактериальная терапия. Однако состояние больного ухудшалось — нарастала слабость и одышка, появилось более обильное кровохарканье, рентгенологически расширились границы поражения легочной ткани. Через 3 дня после начала антибактериальной терапии пациент отметил эпизод ночной гематурии, после чего было зарегистрировано падение уровня гемоглобина до 70 г/л. Еще через 3 дня развилась анурия. В Винницкой ОКБ, куда был доставлен пациент, на основании клинических данных впервые был заподозрен синдром Гудпасчера. С этого времени течение болезни стало критически быстро прогрессирующим.

При поступлении в Винницкую ОКБ у пациента К. наблюдались следующие лабораторные данные: гемоглобин 70 г/л, эритроциты  $2,89 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $9,0 \times 10^9/л$ , палочкоядерные — 10 %, СОЭ 20 мм/ч. Общий белок 61 г/л, мочевины 8,0 ммоль/л, креатинин 94 мкмоль/л, билирубин 16,6 мкмоль/л, АлАТ 45 ед/л, АсАт 38 ед/л. В общем анализе мочи белок — 0,066 ‰, эритроциты 20–30 в п/з, лейкоциты 6–7 в п/з. Цитологическое исследование мокроты — в препарате эритроциты, альвеолоциты, фагоциты до 15 в п/з, лейкоциты 2–8 в п/з, лимфоциты 0–1 в п/з. Прокальцитонин 0,18 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл). Исключены туберкулез легких, ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, взяты анализы на антитела к базальным гломерулярным мембранам. В динамике у пациента прогрессировала дыхательная и почечная недостаточность, анемия (гемоглобин 60 г/л), нарастали показатели креатинина (до 446 мкмоль/л) и мочевины (12,1 ммоль/л). Проводилась инфузия свежезамороженной плазмы, отмытых эритроцитов, в связи с прогрессированием уремии проведено 3 сеанса гемодиализа. Во время пребывания в Винницкой ОКБ пациенту была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг — без существенного клинико-лабораторного эффекта.

Для дальнейшего лечения больной реанимобилем на вентиляции в СРАР-режиме перевезен в Клиническую больницу «Феофания» (г. Киев).

При поступлении состояние пациента крайне тяжелое. Объективно: астенического телосложения, в сознании, адекватен, кожные покровы бледные, высыпаний на коже в данное время и в анамнезе нет. Слизистые оболочки чистые. Периферические лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены. Мышцы хорошо развиты, миалгий нет. Суставы внешне без патологических изменений. Пациент дышит через маску с кислородом, при ее снятии быстро наступает чувство нехватки воздуха. SaO<sub>2</sub> (без маски) — 72 %. На дополнительной вентиляции в режиме СРАР и подаче 70 % кислорода сатурация капиллярной крови 98 %. Незначительный цианоз губ. Эскурсия грудной клетки сохранена. Аускультативно: резко ослабленное везикулярное дыхание на всем протяжении с фокусами отсутствия дыхания, влажные хрипы не выслушиваются, на выдохе рассеянные сухие свистящие хрипы. Кровохарканье. Сердечные тоны звучные, патологические шумы не выслушиваются. ЧСС — 88 уд/мин, при разговоре возрастает до 100 уд/мин. АД—130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, принимает участие в акте дыхания. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Пальпируется нижний край селезенки. Отрезки толстого кишечника без особенностей. Стул до 2-х раз в день без патологических примесей. Анурия. Пастозность голеней и стоп.

Пациенту было проведено комплексное обследование для уточнения диагноза. При УЗИ органов брюшной полости: размеры правой почки 127 × 54 мм; левой 140 × 58 мм, паренхима толщиной в правой почке 17 мм, в левой — 19 мм, дифференцированная, корковый слой диффузно повышенной эхогенности; небольшое количество свободной жидкости во фланках живота. Эхокардиография: без существенных изменений, ФВ — 60 %. Клапанный аппарат без изменений, локальных нарушений сократимости, признаков легочной гипер-

тензии и наличия свободной жидкости в полости перикарда не выявлено. Допплеровское исследование сосудов верхних и нижних конечностей — без диагностически значимых изменений. Данные МСКТ органов грудной полости от 31.07.2017 представлены на рис. 1.



**Рис.1.** МСКТ органов грудной полости пациента К. от 31.07.2017 г. — до начала иммуносупрессивной терапии. На аксиальных и коронарных срезах обеих легких субтотально, кроме самых крайних периферических отделов, определяется значительное снижение пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла» и альвеолярного компонента (диффузное альвеолярное кровоизлияние). Проймимость трахеобронхиального дерева не нарушена.

С целью дифференциальной диагностики были проведены следующие лабораторные и иммунологические исследования:

Антинуклеарные антитела IgG (ANA) 0,24 (< 1,0 – негативный).

Протеиназа-3 (PR-3), антитела IgG < 0,2 (негативный при < 1,0).

Миелопероксидаза (MPO) антитела IgG < 0,2 (негативный при < 1,0).

G-6-FDG (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа) 22 Ед/гр Hb (норма 6,6–17,2).

Иммунограмма: лейкоциты —  $18,9 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты —  $1,56 \times 10^9/\text{л}$  (8,3 %), Т-лимфоциты (CD3+) —  $0,59 \times 10^9/\text{л}$  (38,1%), Т-хелперы (CD4+) —  $0,33 \times 10^9/\text{л}$  (21,5 %), Т-супрессоры (CD8+) —  $0,14 \times 10^9/\text{л}$  (9,2 %), NK-клетки (CD16+ и CD56+) —  $0,13 \times 10^9/\text{л}$  (8,6 %), В-лимфоциты (CD19+) —  $0,76 \times 10^9/\text{л}$  (48,8 %), ЦИК — 9 усл. ед., IgG — 6,36 г/л, IgM — 3,5 г/л, IgA — 1,42 г/л. Наблюдается лимфопения, снижение количества Т-лимфоцитов за счет CD8+, высокий уровень В-лимфоцитов (CD19+) — 48,8 % (норма — 5–17 %;  $0,07\text{--}0,37 \times 10^9/\text{л}$ ), снижение уровня IgG и повышение IgM, снижение комплементарной активности сыворотки крови (40 при норме 54,9–67,5).

Повторно взяты анализы на антитела к базальной мембране гломерулярного аппарата.

В общем анализе крови наблюдались тяжелая анемия (колебания гемоглобина от 65 г/л до 80 г/л), несмотря на отсутствие видимых источников кровотечения, скудное кровохарканье и проведение постоянных гемотрансфузий. Анемическая панель лабораторных исследований: фолиевая кислота 1,4 ng/mL (3,1–20,5 ng/mL), витамин B<sub>12</sub> 302,0 pg/mL (187,0–883,0 pg/mL), ферритин > 1500 ng/mL (28,0–365,0 ng/mL), сывороточное железо 14,2 мкмоль/л (11,64–30,43 мкмоль/л), эритропоэтин 192,0 mIU/mL (5,4–31,0 mIU/mL). Прямая и непрямая реакции Кумбса — отрицательные.

Наблюдалась анурия без позитивных сдвигов, проводилась заместительная почечная терапия — интермиттирующие гемодиализы на аппарате АК 95, а позднее непрерывная (48 часов подряд) заместительная почечная терапия на аппарате Prizmafex: уровень мочевины 28 ммоль/л, креатинин 566 мкмоль/л, калий 4,7 ммоль/л, натрий 132 ммоль/л. Общий белок 43 г/л; альбумин 29 г/л; билирубин общий 17,7 мкмоль/л, глюкоза 7,0 ммоль/л. Проводилась также постоянная СРАР-терапия на аппарате DRAEGER. Состояние больного оставалось тяжелым вследствие дыхательной и почечной недостаточности, которые в динамике прогрессировали.

В ожидании результата анализа крови на антитела к базальной мембране почечных клубочков, по результатам консультаций специалистов и консилиумов с учетом сочетания легочной и почечной патологии, наличия кровохарканья, прогрессирующего течения заболевания с развитием дыхательной и почечной недостаточностей, субтотального поражения легких по данным МСКТ, отсутствия других системных проявлений [12] пациенту К. был установлен предварительный диагноз синдрома Гудпасчера.

Была назначена синхронная комбинированная пульс-терапия: последовательные сеансы каскадной

плазмофльтрации на аппарате «Spectra Optia» с использованием каскадных плазмофильтров «Evaflux 2A20» (с обработкой за каждый сеанс по 1 ОЦП) через день № 3 с последующим введением циклофосфана 800 мг и метилпреднизолона по 1000 мг в течение 3-х дней внутривенно. После завершения пульс-терапии — переход на пероральный прием глюкокортикоидов в дозе 32 мг, а позднее 48 мг в день. Одновременно проводилась симптоматическая терапия, лечение дыхательной и почечной недостаточности. По мнению многих исследователей, именно сочетание плазмафереза, циклофосфамида и глюкокортикоидов с последующим переходом на алкилирующий иммунодепрессант является «золотым» стандартом лечения синдрома Гудпасчера [19, 23, 30].

После проведения синхронной комбинированной пульс-терапии состояние больного продолжало оставаться тяжелым: сохранялись симптомы дыхательной и почечной недостаточностей без позитивной динамики, наблюдалось постоянное кровохарканье, периодически с усилением, нарастал анемический синдром, присоединилась тромбоцитопения, потребовавшая неоднократных переливаний тромбоцитарной массы, наблюдалась значительная гипопропротеинемия.

06.08.2017 года был получен первый анализ антител IgG к базальной мембране гломерулярного аппарата (GBM) от 27.07.2017г. — 4,2 АИ (негативный при < 1,0). Повторный анализ (от 02.08.2017 г.) продемонстрировал более высокий показатель — 5,2 АИ. Полученные иммунологические данные позволили подтвердить диагноз болезни анти-БМК-антител.

Таким образом, учитывая развитие изолированного нетоксического и неинфекционного поражения двух органов — легких и почек по типу быстро прогрессирующего гематурического гломерулонефрита и геморрагического альвеолита, высокие титры антител к базальной мембране гломерулярного аппарата (дважды), отсутствие повышения титров других антител, специфичных для системных заболеваний соединительной ткани и системных васкулитов, пациенту был выставлен диагноз: Болезнь анти-БМК-антител (синдром Гудпасчера), острое течение, анти-БМК-позитивность, с поражением легких (геморрагический альвеолит, ЛН 3 ст., корригированная СРАР-терапией), почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит, анурия с 27.07.2017 г., уремия, корригированная пролонгированной заместительной терапией на аппарате Prizmafex). Вторичная анемия, тромбоцитопения.

Основываясь на критически тяжелом состоянии пациента, критической зависимости от СРАР-терапии, критически низком уровне тромбоцитов ( $48 \times 10^9/\text{л}$ ), выраженной анемии (гемоглобин — 64 г/л), было принято решение воздержаться от проведения биопсии почек и легких.

Пациенту, безусловно, была показана терапия циклофосфамидом или азатиоприном совместно с глюкокортикоидной терапией, однако ее проведение возможно только после достижения уровня тромбоцитов выше  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Поэтому консилиум принял решение на фоне продолжающейся реанимационной жизнеподдерживающей терапии вернуться к иммуносупрессив-

ной терапии: провести пульс-терапию метилпреднизолоном по 1000 мг 5 дней подряд с переходом на пероральную дозу 64 мг/сутки. Ввиду невозможности продолжения лечения циклофосфамидом из-за цитопении в качестве иммуносупрессорного агента было решено использовать ритуксимаб, который доказал свою эффективность при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах [28] и волчаночном нефрите [5, 20]. Обоснованием для применения ритуксимаба при анти-БМК-болезни в данном случае явились данные литературы, описание клинических случаев [4, 23, 31], а также повышение у пациента К. уровня CD19+ более чем вдвое, высокий уровень антител к базальной мембране гломерулярного аппарата (анти-БМК-антител), неэффективность предыдущей иммуносупрессивной терапии.

Хотя болезнь против БМК считается прототипом опосредованного аутоантителами заболевания, изменения клеточного иммунитета также играют важную роль в его патогенезе. Так, ритуксимаб, нацеливаясь на В-клетки, продуцирующие антитела против БМК, приводит к длительному истощению В-лимфоцитов, деструкции их в периферической крови и уменьшению количества антител против БМК. Большинство описанных клинических случаев лечения анти-CD20 моноклональными антителами показывают полный ответ у пациентов с легочным кровотечением и слабую редукцию почечной недостаточности.

В 2002 году К. Arzoo et al. [6] сообщили об использовании ритуксимаба для лечения пациента с рецидивирующим синдромом Гудпасчера, которому первоначально проводили традиционное лечение циклофосфамидом. Пациент получил шесть недельных доз ритуксимаба с выраженным улучшением симптомов и исчезновением БМК-антител в крови. Сообщалось также, что у пациента сохранялась ремиссия через 10 месяцев после лечения. E. Wechsler et al. (2008) [32] сообщили о применении ритуксимаба для лечения пациента с позитивным БМК-статусом и ВИЧ-инфицированием, который восстановил почечную функцию с исчезновением антител против БМК после лечения глюкокортикоидами, микофенолата мофетиллом и ритуксимабом. Y. Shah et al. (2012) [27] сообщили о трех случаях, когда ритуксимаб применялся для лечения синдрома Гудпасчера. В описанных случаях у двух из трех пациентов отмечен благоприятный исход почечной недостаточности, и у всех трех пациентов после лечения не обнаруживались патологические уровни БМК-антител. В одном случае пациент изначально имел тяжелую почечную недостаточность и требовал диализа; первоначально ему проводилось лечение однократной дозой циклофосфамида, а затем он был переключен на ритуксимаб из-за цитопении. Хотя уровни БМК-антител исчезли, пациент оставался диализ-зависимым. Еще в одном недавнем исследовании сообщалось о пациенте с анти-БМК-болезнью, у которого развилась тромбоцитопеническая пурпура на стандартной схеме тройной терапии. Когда пациент был переведен с циклофосфамида на ритуксимаб, его клиническое состояние существенно улучшилось, уровни анти-БМК-антител не определялись, хотя пациент так и не восстановил почечную функцию [29].

Наибольший опыт применения ритуксимаба — у 8 пациентов (2 мужчин, 6 женщин, средний возраст  $26 \pm 13,1$  года) — описан в работе М. Touzot et al. (2015) [31]. Все пациенты исходно получали иммуносупрессивное лечение циклофоспамидом, глюкокортикоидами и плазмаферез. Терапия ритуксимабом была начата в течение 2-х месяцев после установления диагноза. Все пациенты, кроме одного, получили 4 еженедельные дозы ритуксимаба 375 мг. Полная ремиссия наблюдалась у 7 из 8 пациентов, в основном через 3 месяца после терапии ритуксимабом. После наблюдения за пациентами в течение 25,6 месяцев (диапазон 4–93 мес.) выживаемость пациентов составила 100 %, однако применение ритуксимаба не улучшило скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Антитела против БМК оставались неопределяемыми у всех пациентов в течение всего периода наблюдения.

Пациенту К. была проведена инфузия ритуксимаба по 1000 мг дважды с 2-недельным перерывом между введениями (15.08.2017 г. и 01.09.2017 г.) на фоне продолжающейся терапии пероральными глюкокортикоидами. Было отмечено существенное улучшение как клинического состояния пациента, так и лабораторных показателей. У пациента остановилось кровохарканье, возобновилась способность к спонтанному дыханию (пациент был отключен от СРАР-терапии на 5-й день после первой инфузии ритуксимаба), в том числе при обычных физических нагрузках, исчезла одышка в покое и при физической нагрузке, при аускультации легких — отсутствие патологических звуковых феноменов. Нормализовался уровень тромбоцитов, возросли количество эритроцитов и уровень гемоглобина, повторный анализ крови на антитела к БМК (от 30.08.2017 г.) зафиксировал их отсутствие. Так, в общем анализе крови от 01.09.2017 г.: эритроциты  $2,69 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 92 г/л, лейкоциты  $8,9 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $141 \times 10^9/л$ , СОЭ 3 мм/ч. В иммунограмме также произошли позитивные сдвиги: лейкоциты —  $14,2 \times 10^9/л$ , лимфоциты —  $1,16 \times 10^9/л$  (8,2 %), Т-лимфоциты (CD3+) —  $1,07 \times 10^9/л$  (92,1 %), Т-хелперы (CD4+) —  $0,74 \times 10^9/л$  (63,5 %), Т-супрессоры (CD8+) —  $0,33 \times 10^9/л$  (28,8 %), соотношение Тх/Тс — 2,2, В-лимфоциты (CD19+) —  $0,002 \times 10^9/л$  (0,2%), ЦИК — 27 усл.ед., IgG — 6,75 г/л, IgM — 1,02 г/л, IgA — 0,76 г/л. Выраженное снижение количества В-лимфоцитов (CD19+) практически до нуля в совокупности с исчезновением анти-БМК-антител уже через 2 недели после первой инфузии ритуксимаба отражает быстро наступивший В-клеточно-деплеционный эффект препарата, сыгравший ключевую роль в радикальном изменении клинической ситуации.

При контрольном проведении МСКТ органов грудной клетки наблюдалась позитивная динамика (рис. 2). Однако функция почек не была восстановлена, пациент продолжал проходить сеансы гемодиализа. Была сформирована артерио-венозная фистула, пациент подготовлен для прохождения программного гемодиализа по месту жительства.

Пациент К. был выписан из стационара Клинической больницы «Феофания» ГУД 14.09.2017 г. в стабильном состоянии без признаков дыхательной недостаточности

с необходимостью продолжения почечно-заместительной терапии. Пациент продолжал принимать метилпреднизолон 48 мг в день с постепенным снижением дозы, препараты кальция с витамином D<sub>3</sub>, нефропротекторную терапию.

В настоящее время пациент продолжает почечно-заместительную терапию, рассматривается вопрос о трансплантации почки.

Данный клинический случай демонстрирует развитие быстро прогрессирующих поражений легких и почек, приведших к критическому состоянию пациента, острой дыхательной и почечной недостаточности в течение 10 дней от момента обращения за медицинской помощью. Необходимо отметить, что синдром



**Рис. 2.** МСКТ органов грудной полости пациента К. от 23.08.2017 г. — после проведения первой инфузии ритуксимаба. Отмечается уменьшение альвеолярного компонента и появление уплотнения междолевых перегородок, формирующего участки неравномерного фиброза легких. В динамике — улучшение КТ-картины.

Гудпасчера (анти-БМК-болезнь) был заподозрен в самом начале заболевания, что потребовало обоснованного неотложного назначения активной терапии иммуносупрессантами. Согласно литературным данным [11, 19], применение «тройной» терапии — плазмаферез, глюкокортикоиды и циклофосфамид — позволяет существенно улучшить прогноз при синдроме Гудпасчера. В данном случае эта терапия оказалась неэффективной, кроме того, развившаяся (вероятно, вследствие применения циклофосфамида) критическая тромбоцитопения сделала невозможным дальнейшее применение цитостатических иммуносупрессантов. В такой ситуации «терапией отчаяния» явилось применение off-label пре-

парата ритуксимаб, способного оказывать радикальное воздействие на ключевые механизмы иммунопатогенеза — удалять активированные В-клетки, продуцирующие ответственные за почечно-легочные поражения анти-БМК-антитела. Терапия ритуксимабом, проведенная в первый месяц от момента постановки диагноза, способствовала позитивному перелому в течении болезни, практически полной реверсии поражения легких, ликвидации жизнеугрожающей цитопении и, в конечном итоге, сохранению жизни пациента. Как и в ряде других клинических наблюдений [24, 25, 27, 29, 31], лечение ритуксимабом оказалось неэффективным в плане восстановления функции почек.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев В, Потехин Н, Малышева С, и др. Синдром Гудпасчера. Врач. 2006;(6):8–11.
2. Козловская НЛ. Синдром Гудпасчера. Нефрология под ред. Шиловой ЕМ. Учебное пособие для послевузовского образования. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2007;688 с.
3. Мухин НА. Синдром Гудпасчера. Клинико-фармаколог. тер. 2012;21(5):39–44.
4. Овсянников ДЮ, Волков МЮ, Гитинов ША, и др. Синдром Гудпасчера в детском возрасте: обзор литературы и клиническое наблюдение. Трудный пациент. 2015;13(8–9):45–48.
5. Arce-Salinas CA, Rodriguez-Garcia F, Gomez-Vargas JI. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:1245–1249.
6. Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis.* 2002;61:922–924.
7. Chan AL, Louie S, Leslie KO, et al. Cutting edge issues in Goodpasture's disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(2):151–162.
8. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, et al. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013;12(11):1101–1108.
9. Fernandes R, Freitas S, Cunha P, Alves G, et al. Goodpasture's syndrome with absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:205.
10. Fervenza FC, Terreros D, Boutaud A, et al. Recurrent Goodpasture's disease due to a monoclonal IgA-kappa circulating antibody. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(3):549–555.
11. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev.* 2015;14(3):246–253.
12. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun.* 2014;48–49:108–112.
13. Huart A, Josse AG, Chauveau D, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun.* 2016;73:24–29.
14. International Nomenclature of Diseases. Diseases of the kidney, the lower urinary tract, and the male genital system (Vol.7). Geneva: CIOMS, WHO. 1992;180 p.
15. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthr Rheum.* 2013;65(1):1–11.
16. Kluth DC, Rees AJ. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *JASN.* 1999;10(11):2446–2453.
17. Krakower CA, Greenspon SA. Localization of the nephrotoxic agent within the isolated renal glomerulus. *AMA Arch Pathol.* 1952;51:629–639.
18. Lahmer T, Heemann U. Anti-glomerular basement membrane antibody disease: a rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung. *Autoimmunity Rev.* 2012;12(2):169–173.
19. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001;134:1033.
20. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of these of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61:482–487.
21. McAdoo SP, Pusey ChD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12(7):1162–1172.
22. Merkel F, Pullig O, Marx M, et al. Course and prognosis of anti-basement membrane antibody (anti-BM-Ab)-mediated disease: report of 35 cases. *Nephrol. Dial Transplant.* 1994;9(4):372–376.
23. Narayanan M, Casimiro I, Pichler R. A unique way to treat Goodpasture's disease. *BMJ Case Report.* 2014;24:2014.
24. Sauter M, Schmid H, Anders HJ, et al. Loss of a renal graft due to recurrence of anti-GBM disease despite rituximab therapy. *Clin. Transplant.* 2009;23(1):132–136.
25. Schless B, Yildirim S, Beha D, et al. Rituximab in two cases of Goodpasture's syndrome. *NDT Plus.* 2009;2(3):225–227.
26. Shah MK, Huggins SY. Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome. *South Med J.* 2002;95:1411–1418.
27. Shah Y, Mohiuddin A, Sluman C, et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. *QJM.* 2012;105:195–7.
28. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221–32.

## REFERENCES

1. Ardashev V, Potekhin N, Malysheva S, et al. Sindrom Gudpaschera (Goodpasture's syndrome). *Vrach.* 2006;(6):8–11.
2. Shilov YeM, Kozlovskaya NL. *Sindrom Gudpaschera. Nefrologiya. Uchebnoye posobiye dlya poslevuzovskogo obrazovaniya* (Goodpasture's syndrome. Nephrology. Manual for postgraduate education). Moscow: GEOTAR-Media. 2007;688 p.
3. Mukhin NA. *Sindrom Gudpaschera* (Goodpasture's syndrome). *Klin. farmakol. ter.* 2012;21(5):39–44.
4. Ovsyannikov DYU, Volkov MU, Gitinov ShA, et al. *Sindrom Gudpaschera v detskom vozraste: obzor literatury i klinicheskoye nablyudeniye* (Goodpasture's syndrome in childhood: literature review and clinical observation). *Trudnyy patsiyent.* 2015;13(8–9):45–48.
5. Arce-Salinas CA, Rodriguez-Garcia F, Gomez-Vargas JI. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:1245–1249.
6. Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis.* 2002;61:922–924.
7. Chan AL, Louie S, Leslie KO, et al. Cutting edge issues in Goodpasture's disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(2):151–162.
8. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, et al. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013;12(11):1101–1108.
9. Fernandes R, Freitas S, Cunha P, Alves G, et al. Goodpasture's syndrome with absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:205.
10. Fervenza FC, Terreros D, Boutaud A, et al. Recurrent Goodpasture's disease due to a monoclonal IgA-kappa circulating antibody. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(3):549–555.
11. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev.* 2015;14(3):246–253.
12. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun.* 2014;48–49:108–112.
13. Huart A, Josse AG, Chauveau D, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun.* 2016;73:24–29.
14. International Nomenclature of Diseases. Diseases of the kidney, the lower urinary tract, and the male genital system (Vol.7). Geneva: CIOMS, WHO. 1992;180 p.
15. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthr Rheum.* 2013;65(1):1–11.
16. Kluth DC, Rees AJ. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *JASN.* 1999;10(11):2446–2453.
17. Krakower CA, Greenspon SA. Localization of the nephrotoxic agent within the isolated renal glomerulus. *AMA Arch Pathol.* 1952;51:629–639.
18. Lahmer T, Heemann U. Anti-glomerular basement membrane antibody disease: a rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung. *Autoimmunity Rev.* 2012;12(2):169–173.
19. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001;134:1033.
20. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of these of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61:482–487.
21. McAdoo SP, Pusey ChD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12(7):1162–1172.
22. Merkel F, Pullig O, Marx M, et al. Course and prognosis of anti-basement membrane antibody (anti-BM-Ab)-mediated disease: report of 35 cases. *Nephrol. Dial Transplant.* 1994;9(4):372–376.
23. Narayanan M, Casimiro I, Pichler R. A unique way to treat Goodpasture's disease. *BMJ Case Report.* 2014;24:2014.
24. Sauter M, Schmid H, Anders HJ, et al. Loss of a renal graft due to recurrence of anti-GBM disease despite rituximab therapy. *Clin. Transplant.* 2009;23(1):132–136.
25. Schless B, Yildirim S, Beha D, et al. Rituximab in two cases of Goodpasture's syndrome. *NDT Plus.* 2009;2(3):225–227.
26. Shah MK, Huggins SY. Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome. *South Med J.* 2002;95:1411–1418.
27. Shah Y, Mohiuddin A, Sluman C, et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. *QJM.* 2012;105:195–7.

29. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: a case-based review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42:567–572.
30. Tanna A, Pusey CD. B-cell-targeted therapy in adult Glomerulonephritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:1691–706.
31. Touzot M, Poisson J, Faquer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun.* 2015;60:74–79.
32. Wechsler E, Yang T, Jordan SC, et al. Anti-glomerular basement membrane disease in an HIV-infected patient. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:167–171.
33. Yaremenko OB, Petelytska LB. The spectrum of clinical manifestation and survival of patients with primary systemic vasculitis. Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine. Collective monograph. Vol. 2. Lublin: Izdevnieciba "BaltijaPublishing". 2017;212–231.
28. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221–32.
29. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: a case-based review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42:567–572.
30. Tanna A, Pusey CD. B-cell-targeted therapy in adult Glomerulonephritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:1691–706.
31. Touzot M, Poisson J, Faquer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun.* 2015;60:74–79.
32. Wechsler E, Yang T, Jordan SC, et al. Anti-glomerular basement membrane disease in an HIV-infected patient. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:167–171.
33. Yaremenko OB, Petelytska LB. The spectrum of clinical manifestation and survival of patients with primary systemic vasculitis. Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine. Collective monograph. Vol. 2. Lublin: Izdevnieciba "BaltijaPublishing". 2017;212–231.