

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-131-139

Закономерности течения и исходы анти-БМК болезни: серия случаев

Н.М. Буланов¹, А.А. Алексеев¹, С.А. Кончина¹, С.Ж. Пенг¹, М.Л. Буланова², С.В. Моисеев¹

¹ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Владимирская областная клиническая больница, 600023, Владимир, Судогодское шоссе, д. 41, Российская Федерация

Для цитирования: Буланов Н.М., Алексеев А.А., Кончина С.А. и соавт. Закономерности течения и исходы анти-БМК болезни: серия случаев. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):131-139. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-131-139

Presentation and outcomes of anti-GBM disease: a case series

N.M. Bulanov¹, A.A. Alekseev¹, S.A. Konchina¹, S.J. Peng¹, M.L. Bulanova², S.V. Moiseev¹

¹ Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 11/5, Rossolimo str., Moscow, 119435, Russian Federation

² Vladimir Regional Clinical Hospital, 41, Sudogodskoye sh., Vladimir, 600023, Russian Federation

For citation: Bulanov N.M., Alekseev A.A., Konchina S.A. et al. Presentation and outcomes of anti-GBM disease: a case series. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):131-139. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-131-139

Ключевые слова: болезнь, ассоциированная с антителами к базальной мембране клубочка, хроническая болезнь почек, иммуносупрессивные препараты, плазмообмен

Резюме

Цели работы: описать особенности течения и исходы болезни, ассоциированной с антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК болезнь).

Методы: в представленную серию случаев были включены наблюдения пациентов с анти-БМК болезнью из различных регионов страны. Диагноз устанавливали на основании клинико-лабораторных (быстро прогрессирующий гломерулонефрит, диффузное альвеолярное кровотечение – ДАК, уровень антител к БМК, превышающий референсные значения локальной лаборатории) и/или морфологических (экстракапиллярный гломерулонефрит – ЭКГН – I типа) данных, а также в соответствии с определением, принятым на конференции в Чапел-Хиллс в 2012 г.

Результаты: в исследование были включены клинические наблюдения шести пациентов, одного мужчины (24 года) и пяти женщин (от 27 до 67 лет), с анти-БМК болезнью, которые проходили лечение в период с 2016 по 2023 гг. Среди них поражение почек, потребовавшее проведения заместительной почечной терапии в дебюте заболевания, было выявлено у пяти, поражение легких – у четырех, двое из которых нуждались в инвазивной вентиляции легких в связи с развитием ДАК в дебюте. Биопсия почки была выполнена двум пациентам, в обоих случаях выявлена картина ЭКГН I типа с полулуниями в 100% клубочков. Все пациенты получали лечение глюкокортикоидами в начальной дозе 50–60 мг/сут по преднизолону, пять пациентов получали циклофосфамид (среди них четыре перорально), сеансы плазмообмена проводили в четырех случаях. При этом схема лечения полностью соответствовала рекомендуемому стандарту лишь в двух случаях. Терапия сопровождалась

Адрес для переписки: Николай Михайлович Буланов

e-mail: nmbulanov@gmail.com

Corresponding author: Nikolay M. Bulanov

e-mail: nmbulanov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

развитием тяжелых нежелательных явлений у пяти пациентов, среди которых наиболее частыми были лейкопения и инфекции. Все пациенты выжили и достигли стойкой ремиссии. У четверых из пяти пациентов с поражением почек функция их не восстановилась, и они продолжают получать заместительную почечную терапию.

Выводы: в реальной клинической практике сохраняются трудности в диагностике и лечении анти-БМК болезни, а почечная выживаемость пациентов остается неудовлетворительной.

Abstract

Aim: to describe the clinical course and outcomes of the anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease.

Methods: in this case series we included patients with anti-GBM disease from different regions of the country. The diagnosis was established based on the clinical and laboratory features (rapidly progressive glomerulonephritis, diffuse alveolar hemorrhage (DAH), anti-GBM antibodies levels exceeding the reference range of the local lab) and/or morphological evaluation (extracapillary glomerulonephritis (ECGN) type I) according to the Chapel Hill 2012 consensus conference definition.

Results: We enrolled six cases of anti-GBM disease, one male (24 y.o.) and five females (from 27 to 67 y.o.), who were diagnosed between 2016 and 2023. Among them, five had kidney involvement requiring kidney replacement therapy at the disease onset. Four patients had lung involvement, among them two required invasive ventilation due to DAH at the onset. Kidney biopsy was performed in two cases and showed ECGN type I with 100% crescents in both. All patients received glucocorticoids at an initial dose of 50-60 mg q.d. (prednisolone equivalent), five received cyclophosphamide (four of them oral), and four received plasma exchanges. It should be noted that the treatment regimen was in complete compliance with current guidelines only in two cases. Severe adverse events occurred in five patients, leukopenia and infections being the most common. All patients survived and achieved complete remission. Among five patients with kidney involvement four developed chronic kidney disease stage 5 and continued receiving kidney replacement therapy.

Conclusion: management of anti-GBM disease presents a challenge in the real-world practice. Kidney survival remains unsatisfactory.

Key words: *alternative complement pathway, MPGN, C3 glomerulopathy, aHUS*

Введение

Болезнь, ассоциированная с антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК-болезнь), представляет собой васкулит с поражением капилляров клубочков и/или альвеол с отложением анти-БМК антител вдоль базальных мембран в пораженных тканях [1]. Следует отметить, что современная номенклатура рекомендует воздержаться от использования исторического названия «болезнь Гудпасчера», равно как и других эпонимов. Клиническая картина анти-БМК болезни у большинства пациентов представлена быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН), который в половине случаев сопровождается развитием диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК) [2].

Ввиду редкости анти-БМК болезни точные эпидемиологические данные о ее распространенности ограничены. Заболеваемость составляет около 1,64 новых случаев на 1 миллион населения в год, при этом доля заболевания в структуре причина БПГН составляет до 15% [3, 4].

Этиология анти-БМК болезни остается не в полной мере ясна. По всей видимости, в развитии заболевания существенную роль играет сочетание генетической предрасположенности и факторов внешней среды. В то же время, описан ряд пусковых

(триггерных) факторов, индуцирующих продукцию аутоантител к $\alpha 3$ -цепи коллагена IV типа, таких как инфекционные заболевания, в том числе вирусы гриппа и SARS-CoV2, курение и вдыхание различных углеводов, применение моноклонального антитела к CD52 алемтузумаба, ударно-волновой литотрипсии и трансплантация почки у пациентов с синдромом Альпорта [5-7]. Эти факторы способны индуцировать местную воспалительную реакцию, приводящую к нарушению структуры базальной мембраны капилляров и представлению ее скрытых антигенов клеткам иммунной системы, а также вызывать дисрегуляцию адаптивного иммунитета, что приводит к формированию антител к БМК, которые имеют существенное значение в патогенезе заболевания и служат ценным диагностическим маркером.

В настоящее время достоверные данные о заболеваемости анти-БМК болезнью и клинико-демографических характеристиках пациентов в России отсутствуют. Целью нашей работы было представить серию наблюдений пациентов с анти-БМК болезнью и описать особенности течения и исходы заболевания.

Методы

В представленную серию случаев были включены ретроспективные данные пациентов с диагнозом

анти-БМК болезни, который ввиду отсутствия общепринятых диагностических и классификационных критериев устанавливали на основании клинических (БПН и/или ДАК), лабораторных (уровень антител к БМК, превышающий референсные значения локальной лаборатории) и/или морфологических (экстракапиллярный гломерулонефрит I типа) данных, а также в соответствии с определением, принятым на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [1]. Быстро прогрессирующим считали такое течение почечного процесса, при котором темпы нарастания уровня креатинина сыворотки соответствовали критериям острого повреждения почек по классификации KDIGO или при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации в ≥ 2 раза за ≤ 3 мес [8]. Диффузное альвеолярное кровотечение в отсутствие общепринятых критериев диагностировали на основании сочетания кровохарканья, снижения уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л за 24 часа и характерной рентгенологической или КТ картины. Антитела к БМК определяли количественно методом иммуноферментного анализа (ИФА). Стратификацию стадий хронической болезни почек проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO и Национальной ассоциации нефрологов России [9, 10].

Все пациенты проживали в разных регионах страны, проходили стационарное обследование и лечение в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и/или ГБУЗ Владимирская областная клиническая больница. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №04-24 от 21.02.2024).

При поступлении в стационар все пациенты подписали информированное добровольное согласие, включающее в себя согласие на использование обезличенных медицинских данных о состоянии здоровья Пациента, результатах обследования и лечения, иных результатов полученной клинической практики, для осуществления научно-исследовательской деятельности Университета и проведения научных и клинических исследований, их опубликования в научных изданиях, а также с целью использования в обучающих целях. Наблюдение пациента 1 было ранее опубликовано, однако принимая во внимание значимость обобщения всех доступных случаев заболевания для получения более полного набора данных, авторами было принято решение о включении этого случая в представленную серию [11].

При подготовке публикации авторы ориентировались на рекомендации CARE по написанию клинических случаев и серий случаев [12].

Ввиду малого числа наблюдений, вошедших в серию, все количественные данные представлены в виде абсолютных значений. Авторами было принято решение воздержаться от использования частот

(процентов), мер центральных тенденций и дисперсии, поскольку эти показатели могут неадекватно характеризовать малую выборку и, тем самым, ввести читателя в заблуждение относительно внешней валидности представленных данных.

Результаты

В исследование были включены клинические наблюдения шести пациентов, одного мужчины и пяти женщин с анти-БМК болезнью, которые проходили лечение в период с 2016 по 2023 гг. Среди них у половины заболевание дебютировало на третьем десятилетии жизни (24-30 лет), у остальных в возрасте 57-67 лет (Табл. 1). Возможные провоцирующие факторы, предшествовавшие манифестации клинических проявлений, были выявлены в пяти случаях: употребление курительных смесей (Пациент 1), контакт с дезинфицирующими средствами (Пациент 2), респираторные инфекции (Пациенты 5 и 6), включая COVID-19 (Пациент 4). Первыми клиническими проявлениями заболевания, которые стали поводом для обращения за медицинской помощью стали кровохарканье (Пациент 1), макрогематурия (Пациенты 2, 3 и 5), лихорадка (пациенты 4 и 6). Ввиду выраженного системного воспалительного ответа в дебюте заболевания состояние Пациентов 2-6 в дебюте было расценено как инфекционное заболевание, в связи с чем все они получали антибиотикотерапию различными классами препаратов.

Среди шести пациентов поражение почек развивалось у пяти (за исключением Пациента 1), при этом у всех из них оно было представлено острым нефритическим синдромом: гематурией различной степени выраженности, протеинурией субнефротического уровня в сочетании с быстрым развитием олигурической формы ОПП, что потребовало инициации заместительной почечной терапии по экстренным показаниям на сроках от 3 до 13 дней после госпитализации (Табл. 1). У Пациента 1 в динамике было также отмечено нарастание уровня креатинина с 91 до 138 мкмоль/л, однако это произошло уже после начала патогенетической терапии и с большей вероятностью было проявлением преренального ОПП, ассоциированного с сепсисом. Биопсия почки была выполнена Пациентам 2 и 5, в обоих случаях ее проведение было отсрочено на 4 и 3 мес. соответственно, ввиду тяжести состояния пациентов в дебюте и/или техническими сложностями, связанными с возможностью выполнения диагностического вмешательства в регионе. В обоих случаях была получена картина экстракапиллярного гломерулонефрита I типа с фиброзно-клеточными и фиброзными полулуниями в 100% клубочков (Табл. 2, Рис. 2).

Поражение легких было отмечено у четырех пациентов, при этом у Пациентов 1 и 2 развилась классическая картина диффузного альвеолярного кровотечения с дыхательной недостаточностью, по-

Таблица 1 | Table 1

Исходные характеристики пациентов
Baseline characteristics of the patients

Пациенты, год дебюта	Пол, возраст дебюта, лет	Возможный триггер	Первый симптом	Креатинин сыворотки до начала лечения, мкмоль/л	Олигурия	ЭУ, в п/зр	ПУ, г/л	Потребность в ЗПТ в дебюте	Поражение легких	Анти-БМК АТ, ед/мл	АНЦА
Пациент 1 2016	М, 24	Курительные смеси	Кровохарканье	91	Нет	5	0	Нет	ДАК, ИВЛ	>200	Нет
Пациент 2 2017	Ж, 27	Дезинфицирующие средства	Макрогематурия	535	Да	>100	3,0	Да	ДАК, ИВЛ	>200	Нет
Пациент 3 2018	Ж, 30	-	Макрогематурия	1068	Да	15	2,7	Да	Нет	>200	Нет
Пациент 4 2022	Ж, 67	COVID-19	Лихорадка	651	Да	>100	1,4	Да	ИЗЛ	>200	Нет
Пациент 5 2022	Ж, 57	ОРВИ	Макрогематурия	830	Да	>100	0,1	Да	Нет	<20	Нет
Пациент 6 2022	Ж, 67	ОРВИ	Лихорадка	936	Да	>100	-	Да	ИЗЛ	>200	Нет

Примечания: АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение, Ж – женский пол, ИВЛ – инвазивная вентиляция легких, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, М – мужской пол, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ПУ – протеинурия, ЭУ – эритроцитурия.

АНЦА – antineutrophil cytoplasmic antibodies, ДАК – diffuse alveolar hemorrhage, Ж – female, ИВЛ – invasive ventilation, ИЗЛ – interstitial lung disease, М – male, ОРВИ – acute respiratory infection, ПУ – proteinuria, ЭУ – erythrocyturia.

Таблица 2 | Table 2

Результаты морфологического исследования ткани почки
Results of the morphological evaluation of the kidney biopsies

Пациенты	Класс нефрита	Число клубочков в биоптате	Полностью склерозированные клубочки, %	Клеточные и фибрино-клеточные полулуния, %	Атрофия канальцев и фиброз интерстиция	Иммунофлюоресценция
Пациент 2	ЭКГН I типа	4	0	100	Фрагмент ткани неадекватен для оценки	IgG +++, C3 ++, каппа ++, ламбда +++ – линейно, стенки капиллярных петель
Пациент 5	ЭКГН I типа	34	11,8	100	30	IgG +++ – линейно, стенки капиллярных петель

Примечания: ЭКГН – экстракапиллярный гломерулонефрит, IgG – иммуноглобулин G, C3 – C3-компонент комплемента.

ЭКГН – extracapillary glomerulonephritis, IgG – immunoglobulin G, C3 – complement component C3.

требовавшей проведения инвазивной вентиляции легких (Рис. 1). У пациентов 4 и 6 при КТ органов грудной полости были описаны интерстициальные изменения ткани легких по типу «матового стекла» в отсутствие кровохарканья и снижения сатурации. Принимая во внимание, предшествовавшие в этих случаях дебюту анти-БМК респираторные инфекции, нельзя исключить их вклад в формирование изменений в ткани легких.

У пяти пациентов диагноз был подтвержден на основании высокого уровня антител к БМК, у Пациента 5 уровень анти-БМК антител сохранялся в пределах референсных значений, а диагноз был подтвержден с помощью морфологического исследования. Ни у кого из пациентов не было выявлено серологических маркеров других аутоиммунных заболеваний, таких как антитела к цитоплазме нейтрофилов, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипинам, бета-2-гликопротеину-1 или гипокомплементемия.

Для индукции ремиссии все пациенты получали глюкокортикостероиды (ГКС) *per os*, а также в режиме пульс-терапии (за исключением Пациента 6). Пациентам 1-5 проводили лечение циклофосфамидом (ЦФ), среди них троим лечение начинали с в/в введения препарата, а Пациенты 1-4 получали препарат перорально в дозах от 100 до 150 мг/сут на протяжении 1,5-4 мес. (Табл. 3). Пациенту 2 доза препарата была снижена до 50 мг/сут, а лечение завершено досрочно в связи с развитием нежелательных явлений. Следует отметить, что Пациенту 5 было выполнено лишь две инфузии препарата без последующего перехода на прием *per os*, а Пациенту 6 был назначен азатиоприн. Сеансы плазмообмена в количестве от 4 до 10 проводили четырем пациентам, объем эксфузии составлял от 2 до 4,5 л, а возмещение осуществляли свежезамороженной плазмой и раствором альбумина. Лечение сопровождалось развитием серьезных нежелательных явлений у пяти пациентов, среди которых преобладали инфекци-

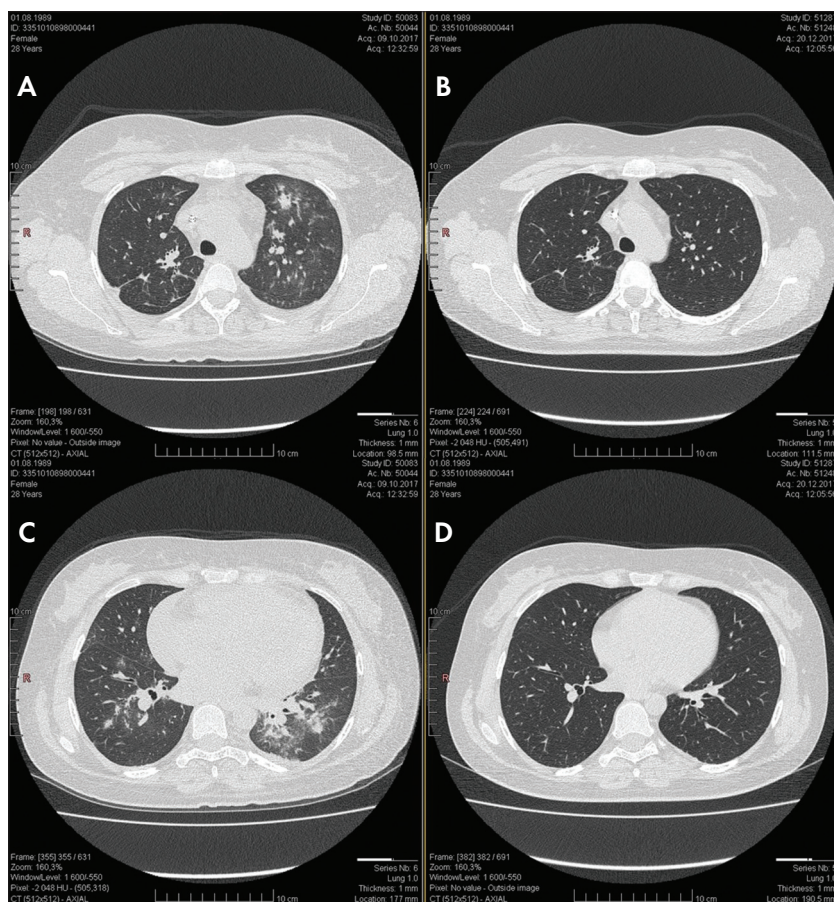


Рис. 1. Динамика поражения легких у Пациентки 2 в дебюте заболевания (А, С) и через 2 мес. после начала лечения (В, D)

Fig. 1. Follow-up of lung involvement in Patient 2 at onset (A, C) and after two months of treatment (B, D)

Таблица 3 | Table 3

Лечение, осложнения терапии и исходы заболевания
Treatment, adverse events and outcomes

Пациенты	ГКС, пульс-терапия, кумулятивная доза, мг	ГКС per os по преднизолону, мг/сут	Цикло-фосфамид	Плазмо-обмен, число процедур (объем эксфузии)	Нежелательные явления	Летальный исход	Длительность наблюдения после ремиссии, лет	Стадия ХБП в конце наблюдения	Обострения
Пациент 1	2250	60	800 мг в/в №1, 150 мг/сут п/о, 3 мес.	№7 (3-4 л)	Сепсис (S.aureus)	Нет	7	-	Нет
Пациент 2	2500	60	100-50 мг/сут п/о, 1,5 мес.	№8 (2 л)	Лейкопения, удлинение интервала QT	Нет	6	C5д	Нет
Пациент 3	1500	60	100 мг/сут п/о, 2,5 мес.	№10 (4-4,5 л)	Лейкопения, герпес-вирусная инфекция	Нет	5	C4 A2	Нет
Пациент 4	2500	60	500 мг в/в №3, 100 мг/сут, 4 мес.	Нет	Фибрилляция предсердий, внутрибольничная пневмония	Нет	2	C5д	Нет
Пациент 5	5550	50	600 мг в/в №2	№4 (2,5 л)	Нет	Нет	2	C5д	Нет
Пациент 6	Нет	60	Нет	Нет	Тромбоз глубоких вен	Нет	1	C5д	Нет

Примечания: ГКС – глюкокортикостероиды, ХБП – хроническая болезнь почек, п/о – перорально.

ГКС – corticosteroids, ХБП – chronic kidney disease, п/о – oral administration.

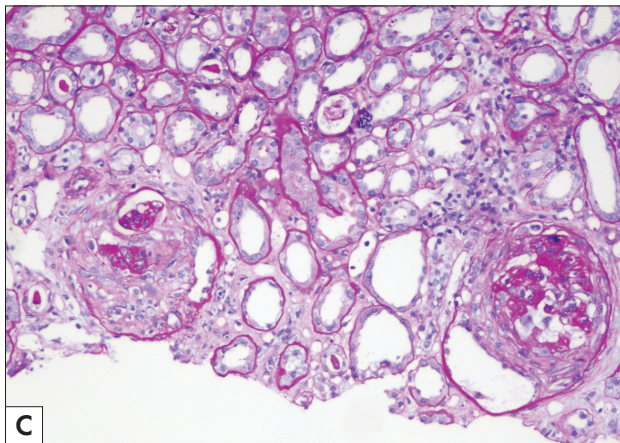
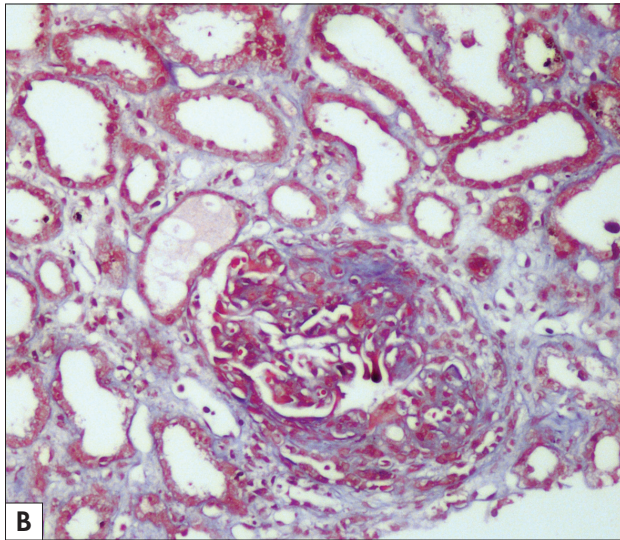
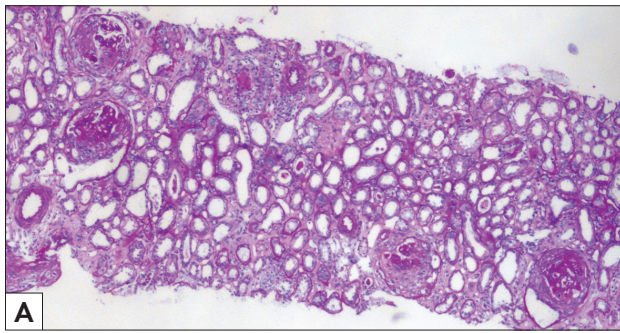


Рис. 2. Морфологическая картина поражения почек у Пациентки 5. При окраске гематоксилином и эозином (А, С) и трихромом по Массону (В) картина экстракапиллярного гломерулонефрита с образованием циркулярных и сегментарных, преимущественно фиброзно-клеточных полулуний, диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев. При иммунофлюоресценции (не представлена на микрофотографиях) отмечено линейное отложение иммуноглобулина G вдоль стенок капиллярных петель.

Fig. 2. Results of kidney biopsy of Patient 5. Hematoxylin and eosin (A, C) and Masson's trichrome (B) stains demonstrate extra-capillary glomerulonephritis with circular and segmental, predominantly fibrocellular crescents, diffuse and focal interstitial fibrosis and tubular atrophy. Immunofluorescence (not shown) demonstrated linear immunoglobulin G deposition along the capillary wall.

онные осложнения, лейкопения и нарушения ритма и проводимости (Табл. 3).

В результате проводимого лечения все пациенты выжили. Во всех случаях была достигнута стойкая ремиссия заболевания и нормализация уровня антител к БМК. Среди пациентов, которые были диализ-зависимы в дебюте заболевания частичное восстановление функции почек в результате комбинированной терапии было достигнуто у Пациентов 2 и 3, однако через 4 мес. у Пациента 2 в отсутствие признаков активности анти-БМК болезни вновь отмечено прогрессирование почечной дисфункции с развитием хронической болезни почек 5А стадии (ХБП 5А). Таким образом, в настоящее время диализ-зависимыми остаются четыре пациента. У всех пациентов с поражением легких был достигнут регресс легочного процесса с регрессом КТ-картины и полным восстановлением функции легких (Рис. 1). Обострений заболевания за время наблюдения зарегистрировано не было.

Обсуждение

Представленная серия наблюдений демонстрирует возможные варианты течения анти-БМК болезни. Среди заболевших преобладали женщины, а возраст дебюта заболевания характеризовался бимодальным распределением с пиками на третьем и шестом десятилетиях жизни, что согласуется с литературными данными [13]. При этом у большинства пациентов удалось на основании анамнестических данных выявить характерные триггеры, предшествовавшие манифестации симптомов. Частота развития клинических проявлений в целом также соответствует литературным данным: среди шести пациентов поражение почек развилось у 5, поражение легких – у 4. При этом, несмотря на малый размер выборки, у двух пациентов было отмечено атипичное течение заболевания: изолированное поражение легких у Пациента 1 и отсутствие значимого повышения титра анти-БМК АТ у Пациентки 5. По данным литературы анти-БМК болезнь протекает без поражения почек у <10% пациентов [2]. Серонегативные варианты течения заболевания также описаны у 5-10% пациентов, что может быть связано с выработкой анти-БМК АТ иных классов (например IgA или IgG4), недостаточной чувствительностью применяемого метода, а также быстрым связыванием с антигенами в тканях [14]. Однако в целом анти-БМК АТ имеют высокую диагностическую ценность: на основании метаанализа ретроспективных исследований было установлено, что их чувствительность составляет 93% (95% доверительный интервал (ДИ) 84-97%), а специфичность – 97% (95% ДИ 94-99%) [15]. Кроме того, есть данные, указывающие на то, что исходно высокий титр анти-БМК АТ и медленные темпы его снижения могут быть ассоциированы с худшими показателями по-

чечной выживаемости [16]. Ни у кого из пациентов не были обнаружены АНЦА, хотя по данным литературы их распространенность при анти-БМК болезни может достигать >20%, а двойная серопозитивность ассоциирована с большей частотой развития системных проявлений и обострений заболевания [17].

В представленной серии биопсия почки была выполнена лишь у двух пациентов из пяти с поражением почек, в обоих случаях – через несколько месяцев от начала лечения, что указывает на потенциальные точки оптимизации локальных практик ведения пациентов с клинической картиной быстро прогрессирующего гломерулонефрита. В то же время, рекомендации KDIGO предусматривают выполнение биопсии почки с иммунофлюоресцентной микроскопией (равно как и анализ на анти-БМК АТ) в течение 24 часов у пациентов с БПГН, однако, принимая во внимание фульминантный характер течения заболевания, лечение глюкокортикостероидами и плазмообменом может быть инициировано и до получения их результатов у пациента с характерной клинической картиной БПГН. Не следует забывать, что морфологическое исследование ткани почки вносит существенный вклад в оценку прогноза заболевания. Опубликованные ранее работы продемонстрировали ассоциации между долей клеточных и фиброзных полулуний в биоптате с вероятностью развития неблагоприятного почечного исхода [18].

Все пациенты в нашей серии получали лечение ГКС, в т.ч. в пяти случаях в сверхвысоких дозах, однако лечение циклофосфамидом *per os* получали только четыре пациента, среди которых не у всех удалось соблюсти рекомендуемую продолжительность курса (3 мес.). Сеансы плазмообмена проводили лишь четырем пациентам. Таким образом, стандартную трехкомпонентную терапию в объеме, соответствующем рекомендациям, получали два пациента из шести. Следует принять во внимание, что доказательная база, обосновывающая эффективность рекомендуемой терапии, ограничена одним рандомизированным исследованием 1985 г. и несколькими наблюдательными исследованиями [19]. Несмотря на полноценное лечение, которое в последние десятилетия привело к значимому улучшению общей выживаемости пациентов, почечный прогноз остается неблагоприятным: в течение первого года заболевания ХПН, требующая ЗПТ, развивается у 67% выживших пациентов [20]. Принципиальное улучшение прогноза, наиболее вероятно, будет связано с внедрением в практику новых классов препаратов, в частности, имлифидазы – фермента *S. pyogenes*, расщепляющего молекулы иммуноглобулина G в циркуляции. В опубликованном исследовании с участием 15 пациентов применение имлифидазы в сочетании со стандартной терапией привело к восстановлению уровня рСКФ >15 мл/мин у 10 пациентов, в том

числе у пяти, нуждавшихся в лечении диализом в дебюте заболевания [21].

В представленной нами серии наблюдений все пациенты выжили, однако хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, развилась у четырех из пяти пациентов с поражением почек. При этом у всех из них в анамнезе были установлены те или иные факторы, ассоциированные с неблагоприятным почечным исходом, такие как олигурия, потребность в заместительной почечной терапии в дебюте заболевания, наличие полулуний в 100% клубочков по данным биопсии. В их число следует отнести и неоптимальный объем проведенной иммуносупрессивной терапии. Данные об исходах анти-БМК болезни ограничены. В опубликованной в 2019 г серии из 12 наблюдений зарегистрировано три летальных исхода, ХБП 5Д развилась у пяти пациентов [22].

К ограничениям работы относятся ее дизайн (серия случаев) и малое число пациентов, а также исходное наблюдение пациентов в различных центрах, что повышает риск систематических ошибок отбора и информации, а также степень гетерогенности собранных данных, что препятствует их полноценной экстраполяции на большие группы пациентов [23]. Несмотря на это, представленные наблюдения демонстрируют ряд закономерностей в течении заболевания, а также существующие в реальной клинической практике проблемы и сложности диагностики и лечения пациентов с анти-БМК болезнью.

Заключение

Анти-БМК болезнь – редкая причина быстро прогрессирующего гломерулонефрита и диффузного альвеолярного кровотечения. Представленная серия наблюдений демонстрирует сохраняющиеся в клинической практике сложности в своевременной диагностике и лечении заболевания, которые ассоциированы с неблагоприятными почечными исходами.

Благодарности

Коллектив авторов благодарит профессора Екатерину Сергеевну Столяревич (кафедра нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Московский городской нефрологический центр Городская клиническая больница № 52 г. Москвы) за предоставленные микрофотографии биоптата почки.

Acknowledgments

The authors thank professor Ekaterina Stolyarevich (Department of Nephrology, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52) for the provided microphotographs of the kidney biopsy.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

Н.М.Б. – общая концепция, написание рукописи, редактирование текста рукописи; А.А.А., С.А.К. – сбор данных, обсуждение рукописи, С.Ж.П. – подготовка обзора литературы; М.Л.Б. – сбор данных, подготовка иллюстративных материалов и таблиц, редактирование текста рукописи; С.В.М. – координация работы, редактирование текста рукописи, утверждение финального варианта материала.

Author's contribution:

N.M.B. – general concept, writing the manuscript, editing the manuscript; A.A.A., S.A.K – data collection, manuscript discussion; S.J.P. – literature review, M.L.B. – data collection, illustrations and tables preparation, editing the manuscript; S.V.M. – coordination, editing the manuscript, approval of the final version.

Информация об авторах:

Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: nmbulanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, Researcher ID AAZ-5043-2020

Алексеев Артемий Александрович – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: entermio.mio@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-6459-4215>

Кончина Светлана Алексеевна – студентка Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: konchinas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2038-1472>

Пенг Си Жиан – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: seesjpsee@gmail.com

Буланова Майра Латыповна – д-р мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения, ГБУЗ Владимирская областная клиническая больница, e-mail: doctorbulanova@gmail.com

Моисеев Сергей Валентинович – член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: avt420034@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>, Researcher ID P-3310-2019

Author's information:

Nikolay M.Bulanov, e-mail: nmbulanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Artemiy A.Alekseev, e-mail: entermio.mio@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-6459-4215>

Svetlana A.Konchina, e-mail: konchinas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2038-1472>

See Jian Peng, e-mail: seesjpsee@gmail.com

Mayra L.Bulanova, e-mail: doctorbulanova@gmail.com

Sergey V.Moiseev, e-mail: avt420034@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Список литературы

1. *Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013. 65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
2. *Marques C., Carvelli J., Biard L. et al.* Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multi-center Study of 119 Patients. *Front Immunol.* 2019. 10:1665. doi: 10.3389/fimmu.2019.01665
3. *Canney M., O'Hara P.V., McEvoy C.M. et al.* Spatial and Temporal Clustering of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 11(8):1392-1399. doi: 10.2215/CJN.13591215
4. *Jennette J.C.* Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003. 63(3):1164-1177. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x
5. *Donaghy M., Rees A.J.* Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet.* 1983. 2(8364):1390-1393. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90923-6
6. *Bombassei G.J., Kaplan A.A.* The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome). *Am J Ind Med.* 1992. 21(2):141-153. doi: 10.1002/ajim.4700210204
7. *Clatworthy M.R., Wallin E.F., Jayne D.R.* Anti-Glomerular Basement Membrane Disease after Alemtuzumab. *N Engl J Med.* 2008. 359(7):768-769. doi:10.1056/NEJMc0800484
8. *Rovin B.H., Adler S.G., Barratt J. et al.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021. 100(4):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
9. *Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н. и соавт.* Клинические рекомендации. Хроническая болезнь

почек. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/10/kr469.pdf>. Ссылка активна на 26.03.2024.

Bobkova I.N., Vatazin A.V., Vetchinnikova O.N., et al. Klinicheskie rekomendacii. Khronocheskaya bolezn pochek. Assotsiatsia nefrologov Rossii. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/10/kr469.pdf>. Accessed 26.03.2024.

10. *Stevens P.E., Ahmed S.B., Carrero J.J. et al.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024. 105(4):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018

11. Буланова М.А., Потанов А.В., Буланов Н.М. и соавт. Атипичное течение болезни Гудпасчера: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):130-136.

Bulanova M.L., Potanov D.V., Bulanov N.M. et al. Atypical Goodpasture's disease: A clinical case report and literature review. *Ter Arkh.* 2018. 90(6):130-136. doi: 10.26442/terarkh2018906130-136

12. *Gagnier J.J., Kienle G., Altman D.G. et al.* The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *BMJ Case Rep.* 2013. 2(5):38-43. doi: 10.1136/bcr-2013-201554

13. *Hirayama K., Yamagata K., Kobayashi M. et al.* Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2008. 12(5):339-347. doi: 10.1007/s10157-008-0051-8

14. *Glasscock R.J.* Atypical anti-glomerular basement membrane disease: lessons learned. *Clin Kidney J.* 2016. 9(5):653-656. doi: 10.1093/ckj/sfw068

15. *Shiroshita A., Oda Y., Takenouchi S. et al.* Accuracy of Anti-GBM Antibodies in Diagnosing Anti-Glomerular Basement Membrane Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol.* 2021. 52(7):531-538. doi: 10.1159/000518362

16. *Zhu M., Wang J., Le W. et al.* Relationship between anti-GBM antibodies and kidney outcomes in patients with anti-GBM disease. *J Nephrol.* 2023. 36(3):789-797. doi: 10.1007/S40620-

022-01508-5

17. *Philip R., Dumont A., Silva N.M. et al.* ANCA and anti-glomerular basement membrane double-positive patients: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2021. 20(9):102885. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102885

18. *Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J. et al.* Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001. 134(11):1033-1042. doi: 10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009

19. *Johnson J.P., Moore J., Austin H.A. et al.* Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (United States).* 1985. 64(4):219-227. doi: 10.1097/00005792-198507000-00003

20. *Jia X.Y., Xu H.Y., Jia X.Y. et al.* Predictors of Kidney Outcomes of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease in a Large Chinese Cohort. *Am J Nephrol.* 2022. 53(5):397-406. doi: 10.1159/000523713

21. *Ublin F., Szpirt W., Kronbichler A. et al.* Endopeptidase Cleavage of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies in vivo in Severe Kidney Disease: An Open-Label Phase 2a Study. *J Am Soc Nephrol.* 2022. 33(4):829-838. doi: 10.1681/ASN.2021111460

22. Борисов А.Г., Чернов С.А., Потехин Н.П. Анти-БМК-ассоциированный гломерулонефрит (синдром Гудпасчера): опыт одного центра. *Нефрология.* 2019;23(приложение 1):61-62.

Borisov A.G., Chernov S.A., Potekhin N.P. Anti-bmk-associated glomerulonephritis (Goodpascher syndrome): experience of one center. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019. 23 (supplement 1):61. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

23. Буланов Н.М., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б. и соавт. Дизайн научных исследований в медицине. *Сеченовский вестник.* 2021. 12(1):4-17.

Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B. et al. Studies and research design in medicine. *Sechenov Medical Journal.* 2021. 12(1):4-17. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17

Дата получения статьи: 26.03.2024

Дата принятия к печати: 16.05.2024

Submitted: 26.03.2024

Accepted: 16.05.2024