

Головач И.Ю.<sup>1</sup>, Яременко О.Б.<sup>2</sup>, Стельмащук В.П.<sup>1</sup>, Матийко В.Н.<sup>1</sup>, Чипко Т.М.<sup>1</sup>,  
Корочев А.В.<sup>1</sup>, Михальченко Е.М.<sup>1</sup>, Михальская Л.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

## Клинический случай успешного лечения синдрома Гудпасчера ритуксимабом

For cite: *Роскі*. 2018;7(2):138-146. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127401

**Резюме.** Описан клинический случай успешного применения ритуксимаба у пациента с тяжелым течением синдрома Гудпасчера. Пациент поступил в клинику в крайне тяжелом состоянии с явлениями выраженной дыхательной и почечной недостаточности, что требовало постоянной респираторной поддержки и проведения гемодиализа. Диагноз синдрома Гудпасчера был выставлен на основании изолированного поражения легких и почек по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита и геморрагического альвеолита, высоких титров антител к базальной мембране гломерулярного аппарата (дважды), отсутствия повышения титров других антител, специфичных для системных заболеваний соединительной ткани и системных васкулитов. Пациенту была проведена синхронная пульс-терапия с последовательным применением каскадной плазмофильтрации, циклофосфана и метилпреднизолона без существенного улучшения. Обоснованием для применения ритуксимаба при синдроме Гудпасчера явились данные литературы, описание клинических случаев, а также повышение у пациента уровня CD19+ более чем вдвое, высокий уровень антител к базальной мембране гломерулярного аппарата, анемический синдром и тромбоцитопения, а также неэффективность предыдущей иммуносупрессивной терапии. Терапия ритуксимабом была проведена в дозе 1000 мг дважды с перерывом в 14 дней. Отмечено существенное улучшение клинического состояния больного, возобновилась способность к спонтанному дыханию, отсутствие одышки в покое и при физической нагрузке, отсутствие кровохарканья, нормализация показателей тромбоцитов и гемоглобина, улучшение картины компьютерной томограммы легких, а также повторный анализ крови на антитела к базальным мембранам гломерулярного аппарата зафиксировал их отсутствие. Терапия ритуксимабом, проведенная в первый месяц от момента постановки диагноза синдрома Гудпасчера, 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, лечение ритуксимабом оказалось неэффективным в плане восстановления функции почек.

**Ключевые слова:** синдром Гудпасчера; дыхательная недостаточность; почечная недостаточность; лечение; ритуксимаб; клинический случай

В 1919 году во время эпидемии гриппа американский врач и патофизиолог Эрнест Уильям Гудпасчер (Goodpasture E.W.) описал сочетание тяжелого поражения легких (геморрагического альвеолита) и быстро прогрессирующего гломерулонефрита у пациента 18 лет [10]. Спустя 39 лет, в 1958 году, по предложению M. Stanton и J. Tange, описавших уже 7 подобных случаев, данное заболевание было на-

звано синдромом Гудпасчера. Это системный капиллярит с преимущественным поражением альвеол легких и базальных мембран гломерулярного аппарата почек по типу геморрагических пневмонитов и гломерулонефрита [2]. Особенностью этого синдрома считают наличие антител к компонентам базальной мембраны альвеол и почечных клубочков (анти-БМК-антител; anti-glomerular basement

membrane — anti-GBM), обуславливающих их одновременное поражение [11]. В 1950-х годах С.А. Krakower и S.A. Greenspon [15] идентифицировали базальную мембрану альвеол и почечных клубочков (GBM) как антиген. Анти-GBM-антитела направлены против неколлагенового (NC-1) домена  $\alpha$ -3 цепи коллагена IV типа, который в наиболее высокой концентрации находится в базальных мембранах почечных и легочных капилляров [9]. Преимущественное вовлечение в иммунопатологический процесс именно альвеолярной и гломерулярной мембраны объясняется, с одной стороны, максимальной степенью представления в них  $\alpha$ -3 цепей коллагена, с другой — наибольшей структурной доступностью для фиксации циркулирующих антител [7, 11].

Некоторые исследователи расширяют понятие синдрома Гудпасчера, по существу отождествляя его с легочно-почечным синдромом, который наблюдают не только при гиперпродукции анти-GBM-антител, но и при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах, а также при тромботических микроангиопатиях и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [8]. Ряд нефрологов объединяют сочетание циркулирующих анти-GBM-антител, поражения почек и легких в понятие «болезнь Гудпасчера», а при отсутствии циркулирующих антител — в «синдром Гудпасчера» [1]. Однако 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-GBM-антител [14]. Именно последний термин — anti-GBM disease — участники консенсуса подают в номенклатуре и считают предпочтительным: таким, который охватывает связанные с осаждением анти-GBM-антител повреждения либо гломерулярных капилляров, либо легочных капилляров, либо и того, и другого вместе. При этом авторы отмечают неточность названия anti-GBM disease, поскольку анти-GBM-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.

Синдром Гудпасчера 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. Без своевременной диагностики и лечения заболевание может привести к массивному легочному кровотечению, острой почечной недостаточности и даже к смерти [2, 11]. Ранее синдром Гудпасчера считался смертельным заболеванием [22], внедрение агрессивной иммуносупрессивной терапии в сочетании с плазмаферезом, применение хронического гемодиализа по-

высили уровень годичной выживаемости до 86,9 % [13], 5-летней — до 80 % [22].

Наиболее частое клиническое проявление синдрома Гудпасчера — быстро прогрессирующий гломерулонефрит с неуклонным снижением почечных функций вплоть до развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности, с гематурией и протеинурией разной степени выраженности (протеинурия нефротического уровня встречается редко). Морфологически при световой микроскопии визуализируют появление полулуний в более 50 % клубочков, фибрина в мочевом пространстве; часто встречаются разрывы базальной мембраны боуменовской капсулы и выход клеток и фибрина из полулуний в окружающий интерстиций. Поражение легких клинически проявляется либо кровохарканьем, либо кровотечениями, которые наиболее часто и определяют прогноз заболевания. Морфологически изменения описывают как некротизирующий геморрагический интерстициальный пульмонит с острыми очаговыми некрозами альвеолярных стенок и с внутриальвеолярными кровоизлияниями, фиброзированием перегородок, гипертрофией выстилающих септы клеток и организацией крови в пределах альвеолярных пространств [1, 6].

Анализ групп больных с синдромом Гудпасчера с различной степенью выраженности почечной недостаточности позволил обозначить факторы, которые определяют неблагоприятный почечный прогноз: уровень креатинина в сыворотке крови более 600 мкмоль/л, олигоанурия, ранняя потребность в диализе, отсутствие нормальных клубочков в биоптате и высокий процент полулуний, циркуляция антител к GBM [16, 18].

**Цель** данного клинического отчета — описать и обсудить случай быстро прогрессирующего поражения почек и легких у молодого пациента с выявленными антителами к базальной мембране клубочков (анти-GBM-антител), успешно леченого ритуксимабом.

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 отмечалось значительное переохлаждение с эпизодом озноба, в дальнейшем повышения температуры не было. С 30.06.2017 беспокоил кашель; лечился самостоятельно отхаркивающими препаратами. В этот период отмечался эпизод злоупотребления спиртными напитками в течение недели. Приблизительно 17.07.2017 появилось кровохарканье (неинтенсивное, 1 плевка бурого цвета). С этими симптомами (кашель и кровохарканье) обратился в центральную районную больницу, где после проведения рентгенографии органов грудной клетки была заподозрена полисегментарная

пневмония, назначена антибактериальная терапия. Однако состояние больного прогрессивно ухудшалось — нарастали слабость и одышка, появилось более обильное кровохарканье, рентгенологически расширялись границы поражения легочной ткани. Через 3 дня после начала антибактериальной терапии пациент отметил эпизод ночной гематурии со снижением уровня гемоглобина до 70 г/л. Еще через 3 дня развилась анурия.

24.07 пациент доставлен в Винницкую областную клиническую больницу (ОКБ), где консилиум врачей на основании клинических данных впервые заподозрил синдром Гудпасчера. С этого момента течение болезни становится критически быстро прогрессирующим.

При поступлении в Винницкую ОКБ у пациента К. наблюдались следующие лабораторные показатели: гемоглобин — 70 г/л, эритроциты —  $2,89 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $9,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 10 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 20 мм/ч. Общий белок — 61 г/л, мочевины — 8,0 ммоль/л, креатинин — 94 мкмоль/л, билирубин — 16,6 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 45 ед/л, аспаратаминотрансфераза — 38 ед/л. В общем анализе мочи: белок — 0,066 ‰, эритроциты — 20–30 в поле зрения (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, 576 мкмоль/л) и мочевины (12,1 ммоль/л, 18,7 ммоль/л). Проводилась инфузия свежесмороженной плазмы, отмытых эритроцитов, в связи с прогрессированием уремии проведено 3 сеанса гемодиализа. Нарастающая дыхательная недостаточность потребовала применения СРАР-терапии (Continuous Positive Airways Pressure). Во время пребывания в Винницкой ОКБ пациенту 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 бы-

стро 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. Экскурсия 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. Обильное кровохарканье. Сердечные тоны звучные, патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 88 уд/мин, при разговоре возрастает до 100 уд/мин. Артериальное давление — 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 кишечника без особенностей. Стул до 2 раз в день без патологических примесей. Анурия. Отеки на нижних конечностях отсутствуют.

Пациенту было проведено комплексное обследование для уточнения диагноза. При ультразвуковом исследовании 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. Эхокардиография: без существенных изменений, фракция выброса — 60 %. Клапанный аппарат без изменений, локальных нарушений сократимости, признаков легочной гипертензии и наличия свободной жидкости в полости перикарда не выявлено. Допплеровское исследование сосудов верхних и нижних конечностей — без диагностически значимых симптомов. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки от 31.07: на аксиальных и коронарных КТ-срезах обоих легких субтотально, кроме самых крайних периферических отделов, определяется значительное снижение пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла» и альвеолярного компонента (диффузное альвеолярное кровоизлияние). Прходимость трахеобронхиального дерева не нарушена (рис. 1).

С целью дифференциальной диагностики были проведены следующие лабораторные и иммунологические исследования: антинуклеарные антитела IgG (ANA) — 0,24 (< 1,0 — негативный). Осмотическая резистентность эритроцитов: min — 0,50 % (норма — 0,48–0,46 %), max — 0,30 % (норма — 0,34–0,32 %). Протеиназа-3 (PR-3), антитела IgG < 0,2 (негативный при < 1,0). Миелопероксидаза (МРО), 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 —  $18,9 \times 10^9$ /л, лимфоциты —  $1,56 \times 10^9$ /л (8,3 %), Т-лимфоциты (CD3+) —  $0,59 \times 10^9$ /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 %), НК-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 %), циркулирующий иммунный комплекс (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).

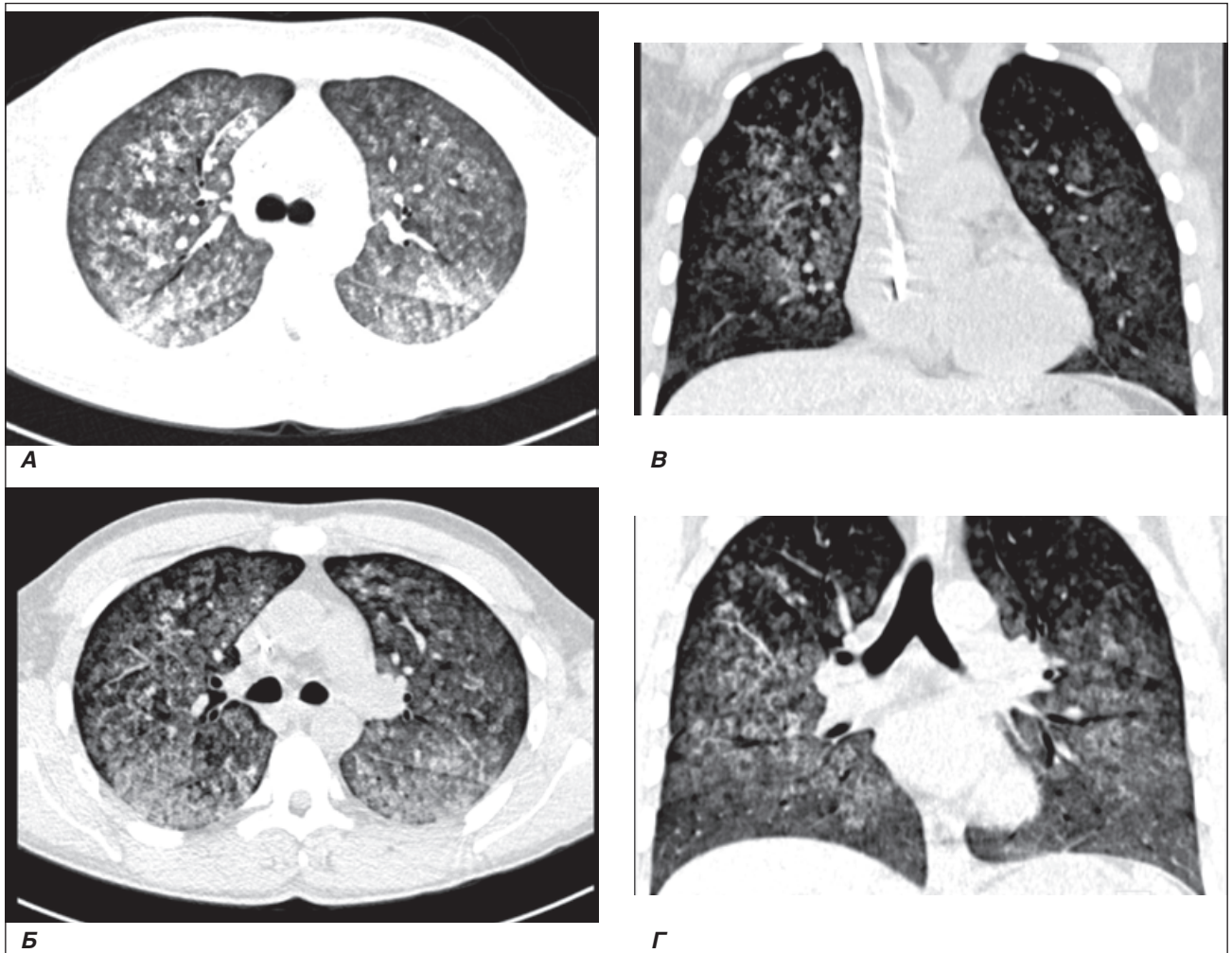
Повторно взяты анализы на антитела к базальной мембране гломерулярного аппарата.

В общем анализе крови наблюдалась тяжелая анемия (колебания гемоглобина от 65 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, 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 Prizmaflex: 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 почечной и дыхательной недостаточности, которые в динамике прогрессировали.

В ожидании результата анализа крови на антитела к базальной мембране почечных клубочков, по



**Рисунок 1.** Данные МСКТ органов грудной клетки пациента К. от 31.07.2017 до начала иммуносупрессивной терапии. На аксиальных и корональных КТ-срезах обоих легких субтотально, кроме самых крайних периферических отделов, определяется значительное снижение пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла» и альвеолярного компонента (диффузное альвеолярное кровоизлияние). Пройодимость трахеобронхиального дерева не нарушена

результатам консультацій спеціалістів і консилиумов, з урахуванням поєднання легочної і ниркової патології, наявності кровохаркання, прогресуючого течія захворювання з розвитком дихальної і ниркової недостаточності, субтотального ураження легких, за даними МСКТ, відсутності інших системних проявів [12] пацієнту К. був виставлений попередній діагноз «синдром Гудпасчера».

Була назначена синхронна комбінована пульс-терапія: послідовні сеанси каскадної плазмафільтрації на апараті Spectra Optia з використанням каскадних плазмафільтрів Evaflex 2A20 (з обробкою за кожен сеанс по 1 ОЦП) через день № 3 з наступним введенням циклофосфану 800 мг і метилпреднізолону по 1000 мг в течение 3 днів по черзі внутрішньовенно. Після закінчення пульс-терапії — перехід на пероральний прийом глюкокортикоїдів в дозі 32 мг, а потім 48 мг в день. Одночасно проводилась симптоматична терапія, лікування дихальної і ниркової недостаточності. За думкою багатьох дослідників, саме поєднання плазмаферезу, циклофосфаміду і глюкокортикоїдів з наступним переходом на алкілюючий імунодепресант вважається золотим стандартом лікування синдрому Гудпасчера [19, 26].

Після проведення синхронної комбінованої пульс-терапії стан хворого продовжував залишатися важким: збереглися симптоми дихальної і ниркової недостаточності без позитивної динаміки, кровохаркання, періодично з посиленням, наростає анемічний синдром, приєдналась тромбоцитопенія, потрібовавши неодноразових переливань тромбоцитарної маси, спостерігалась значительна гіпопротеїнемія.

06.08.2017 був отриманий перший аналіз антител IgG до базальної мембрани гломерулярного апарату (GBM) від 27.07.2017 — 4,2 АІ (негативний при < 1,0). Повторний аналіз (від 02.08.2017) продемонстрував більш високий показник — 5,2 АІ. Подальші імунологічні дані дозволили підтвердити діагноз синдрому Гудпасчера.

Таким чином, на основі ізоляції нетоксичного і неінфекційного ураження двох органів — легких і нирок за типом швидкопрогресуючого гематурічного гломерулонефриту і геморагічного альвеоліту, високих титрів антител до базальної мембрани гломерулярного апарату (два рази), відсутності підвищення титрів інших антител, специфічних для системних захворювань з'єднаної тканини і системних васкулітів, пацієнту був виставлений діагноз «синдром Гудпасчера, гострий перебіг, анти-GBM-позитивний, з ураженням легких (геморагічний альвеоліт, легочна недостаточність 3-й ст., корригована СРАР-терапією), нирок (швидкопрогресуючий гломерулонефрит, анурія з 27.07.2017, уремія, корригована пролонгованою замінювальною терапією на апараті Prizmaflex). Вторична анемія, тромбоцитопенія».

Основою для критично важкого стану пацієнта, критичної залежності від СРАР-терапії, критично низького рівня тромбоцитів ( $48 \times 10^9/\text{л}$ ), важкої анемії (гемоглобін — 64 г/л), вираженої гіпопротеїнемії (загальний білок — 46,8 г/л), було прийнято рішення утриматися від проведення біопсії нирок і легких.

Пацієнту, безумовно, була показана терапія циклофосфамідом або азатиоприном разом з глюкокортикоїдною терапією, однак її проведення можливо тільки після досягнення рівня тромбоцитів вище  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Тому консилиум прийняв рішення на фоні продовжуваної реанімаційної життєпідтримуючої терапії повернутися до імуносупресивної терапії: провести пульс-терапію метилпреднізолоном по 1000 мг 5 днів по черзі з переходом на пероральну дозу 64 мг/сутки. Ввиду неможливості продовження лікування циклофосфамідом через цитопенію в якості імуносупресорного агента було вирішено використовувати ритуксимаб, який довів свою ефективність при АНЦА-асоційованих системних васкулітах [24] і волчаночному нефриті [4, 17]. Обґрунтуванням для застосування ритуксимаба при синдромі Гудпасчера стали дані літератури, описання клінічних випадків [3, 19, 27], а також підвищення у пацієнта К. рівня CD19+ більше ніж вдвічі, високий рівень антител до базальної мембрани гломерулярного апарату (анти-GBM-антител), неефективність попередньої імуносупресивної терапії.

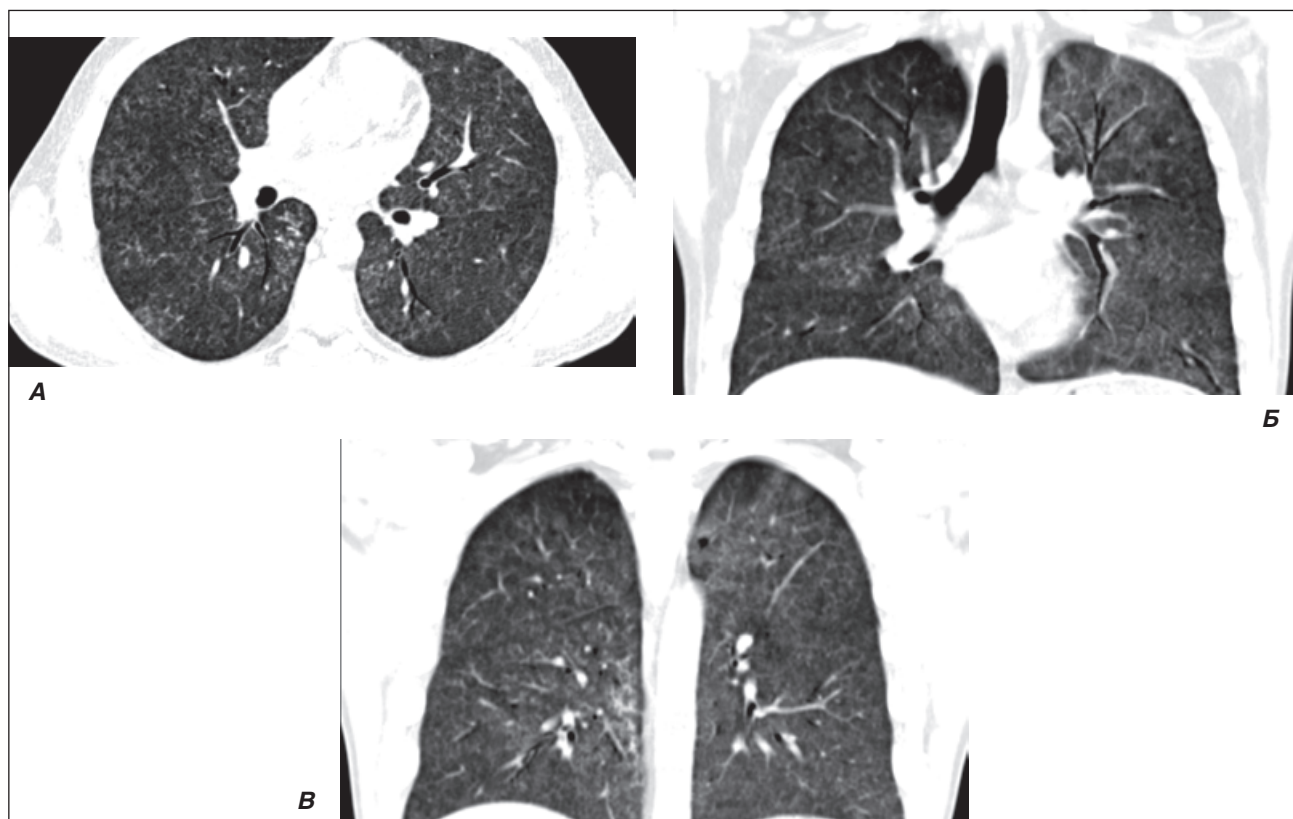
В 2002 році К. Arzoо et al. [5] повідомили про використання ритуксимаба для лікування пацієнта з рецидивуючим синдромом Гудпасчера, до якого спочатку проводили традиційне лікування циклофосфамідом. Пацієнт отримав шість щодільних доз ритуксимаба з вираженим покращенням симптомів і зникненням GBM-антител в крові. Повідомлялось також, що у пацієнта зберегалась ремісія через 10 місяців після лікування. Е. Wechsler et al. (2008) [28] повідомили про застосування ритуксимаба для лікування пацієнта з позитивним GBM-статусом і ВІЧ-інфікуванням, який відновив ниркову функцію з зникненням антител проти GBM після лікування глюкокортикоїдами, мікофенолатом мофетилом і ритуксимабом. Y. Shah et al. (2012) [23] повідомили про три випадки, коли ритуксимаб застосовувався для лікування синдрому Гудпасчера. В описаних випадках у двох з трьох пацієнтів відзначено сприятливий результат ниркової недостаточності, і у всіх трьох пацієнтів після лікування не виявлялись патологічні рівні GBM-антител. В одному випадку пацієнт спочатку мав важку ниркову недостаточність і потребував діалізу; спочатку йому проводилось лікування однією дозою циклофосфаміду, а потім він був переключений на ритуксимаб через цитопенію. Хоча рівні GBM-антител зникли, пацієнт залишався діалізованим. Ще в одному

недавнем исследовании сообщалось о пациенте с анти-GBM-болезнью, у которого развилась тромбоцитопеническая пурпура на стандартной схеме тройной терапии. Когда пациент был переведен с циклофосфида на ритуксимаб, его клиническое состояние существенно улучшилось, уровни анти-GBM-антител не определялись, хотя пациент так и не восстановил почечную функцию [25].

Наибольший опыт применения ритуксимаба — у 8 пациентов (2 мужчин, 6 женщин, средний возраст —  $26,0 \pm 13,1$  года) описан в работе М. Touzot et al. (2015) [27]. Все пациенты исходно получали иммуносупрессивное лечение циклофосфамидом, глюкокортикоидами и плазмаферезом. Терапия ритуксимабом была начата в течение 2 месяцев после постановки 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 месяца (диапазон 4–93 мес.) выживаемость пациентов составила 100 %, однако применение ритуксимаба не улучшило скорость клубочковой фильтрации. Антитела против GBM 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 и 01.09.2017) 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 GBM (от 30.08.2017) зафиксировал их отсутствие. Так, в общем анализе крови от 01.09.2017: 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+)



**Рисунок 2.** Данные МСКТ органов грудной клетки пациента К. от 23.08.2017 после проведения первой инфузии ритуксимаба. Отмечается уменьшение альвеолярного компонента и появление уплотнения междолевых перегородок, которые формируют участки неравномерного фиброза легких. В динамике значительное улучшение КТ-картины

практически до нуля в совокупности с исчезновением анти-GBM-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 разительная позитивная динамика инфильтративных изменений, симптом «матового стекла» значительно регрессировал: отмечалось уменьшение альвеолярного компонента и появление уплотнения междолевых перегородок, что формируют участки неравномерного фиброза легких (рис. 2). Однако функция почек не была восстановлена, пациент продолжал проходить сеансы гемодиализа. Была сформирована артериовенозная фистула, пациент подготовлен для прохождения программного гемодиализа по месту жительства.

Пациент К. был выписан из стационара клинической больницы «Феофания» ГУД 14.09.2017 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 Гудпасчера был заподозрен в самом начале заболевания, что потребовало обоснованного неотложного назначения активной терапии иммуносупрессантами. Согласно литературным данным [11], 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) критичная тромбоцитопения сделала невозможным дальнейшее применение цитостатических иммуносупрессантов. В такой ситуации «терапией отчаяния» явилось применение off-label препарата ритуксимаб, способного оказывать радикальное воздействие на ключевые механизмы иммунопатогенеза — удалять активированные В-клетки, продуцирующие ответственные за почечно-легочные поражения анти-GBM-антитела. Терапия ритуксимабом, проведенная в первый месяц от момента постановки диагноза синдрома Гудпасчера, способствовала позитивному перелому в течении болезни, практически полной реверсии поражения легких, ликвидации жизнеугрожающей цитопении и, в ко-

нечном итоге, сохранению жизни пациента. Как и в ряде других клинических наблюдений [20, 21, 23, 25, 27], лечение ритуксимабом оказалось неэффективным в плане восстановления функции почек.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

**Благодарности.** Авторский коллектив, врачи клинической больницы «Феофания» высказывают искренние слова благодарности врачам Винницкой ОКБ за проведенные лечебные и диагностические мероприятия, стабилизацию состояния пациента при подготовке к транспортировке, профессору Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова Н.А. Станиславчуку за точно высказанное предположение о синдроме Гудпасчера на ранней стадии болезни только по клиническим показателям (без иммунологического подтверждения), зам. главного врача клинической больницы «Феофания» А.Н. Строканю за «мозговой штурм» и анализ литературы по проблеме, зам. главного врача клинической больницы «Феофания» В.Ю. Сакуну за общее руководство коллективом и организацию медицинской помощи, профессору Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Д.Д. Иванову за подтверждение диагноза болезни Гудпасчера и определение тактики ведения, к.м.н. доценту С.А. Ротовой за консультативную помощь в подготовке пациента к плановому гемодиализу и определении объемов нефропротективной терапии, к.м.н., врачу отделения интерстициальных заболеваний легких Института пульмонологии и фтизиатрии им. Ф.Г. Яновского О.В. Шадриной за помощь в проведении дифференциальной диагностики и оценке степени поражения легких, всем врачам, которые присоединились к лечению пациента, к проведению консилиумов, за интеллектуальную помощь в постановке диагноза и выборе методов лечения. Благодаря совместному мультидисциплинарному подходу к ведению больного и всеобщей поддержке пациент жив, продолжает сеансы почечно-заместительной терапии по месту жительства.

## References

1. Ardashev V, Potehin N, Malysheva S, Borisov A. Goodpasture syndrome. *Vrach*, 2006;(6):8-11.
2. Mukhin NA. Goodpasture syndrome. *Klin farmakol ter*. 2012;21(5):39-44.
3. Ovsjannikov DJu, Volkov MJu, Gitinov ShA, et al. Goodpasture's syndrome in childhood: literature review and clinical observation. *Trudnyj pacient*. 2015;13(8-9):45-48.
4. Arce-Salinas CA, Rodriguez-Garcia F, Gomez-Vargas JJ. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1245-9. doi: 10.1007/s00296-010-1755-0.

5. 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(10):922-924. PMID: 12228164.
6. Chan AL, Louie S, Leslie KO, Juarez MM, Albertson TE. Cutting edge issues in Goodpasture's disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Oct;41(2):151-62. doi: 10.1007/s12016-010-8222-2.
7. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, Racanelli V. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013 Sep;12(11):1101-8. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.014.
8. Fernandes R, Freitas S, Cunha P, Alves G, Cotter J. Goodpasture's syndrome with absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies: a case report. *J Med Case Rep.* 2016 Jul 27;10:205. doi: 10.1186/s13256-016-0984-6.
9. 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. doi: 10.1053/AJKD03400549.
10. Goodpasture EW. Landmark publication from *The American Journal of the Medical Sciences: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza.* *Am J Med Sci.* 2009 Aug;338(2):148-51. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31818fff94.
11. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev.* 2015 Mar;14(3):246-53. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.006.
12. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:108-12. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.024.
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 Sep;73:24-9. doi: 10.1016/j.jaut.2016.05.015.
14. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
15. Krakower CA, Greenspon SA. Localization of the nephrotoxic agent within the isolated renal glomerulus. *AMA Arch Pathol.* 1952;51:629-639.
16. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001 Jun 5;134(11):1033-42. PMID: 11388816.
17. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr 15;61(4):482-7. doi: 10.1002/art.24341.
18. Merkel F, Pullig O, Marx M, Netzer KO, Weber M. 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. PMID: 8084449.
19. Narayanan M, Casimiro I, Pichler R. A unique way to treat Goodpasture's disease. *BMJ Case Rep.* 2014 Nov 24;2014. pii: bcr2014206220. doi: 10.1136/bcr-2014-206220.
20. Sauter M, Schmid H, Anders HJ, Heller F, Weiss M, Sitter T. Loss of a renal graft due to recurrence of anti-GBM disease despite rituximab therapy. *Clin Transplant.* 2009 Jan-Feb;23(1):132-6. doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00912.x.
21. Schless B, Yildirim S, Beha D, Keller F, Czock D. Rituximab in two cases of Goodpasture's syndrome. *NDT Plus.* 2009 Jun;2(3):225-7. doi: 10.1093/ndtplus/sfp020.
22. Shah MK, Huggins SY. Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome. *South Med J.* 2002 Dec;95(12):1411-8. PMID: 12597309.
23. Shah Y, Mohiuddin A, Sluman C, et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. *QJM.* 2012 Feb;105(2):195-7. doi: 10.1093/qjmed/hcr001.
24. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
25. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: a case-based review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Jun;42(6):567-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.10.007.
26. Tanna A, Tam FW, Pusey CD. B-cell-targeted therapy in adult Glomerulonephritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Dec;13(12):1691-706. doi: 10.1517/14712598.2013.851191.
27. Touzot M, Poisson J, Faucher S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun.* 2015 Jun;60:74-9. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.003.
28. Wechsler E, Yang T, Jordan SC, Vo A, Nast CC. Anti-glomerular basement membrane disease in an HIV-infected patient. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008 Mar;4(3):167-71. doi: 10.1038/ncpneph0724.

Получено 15.02.2018 ■

Головач І.Ю.<sup>1</sup>, Яременко О.Б.<sup>2</sup>, Стельмашук В.П.<sup>1</sup>, Матійко В.Н.<sup>1</sup>, Чіпко Т.М.<sup>1</sup>, Корочев О.В.<sup>1</sup>, Михальченко О.М.<sup>1</sup>, Михальська Л.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

#### Клінічний випадок успішного лікування синдрому Гудпасчера ритуксимабом

**Резюме.** Описаний клінічний випадок успішного застосування ритуксимабу у пацієнта з тяжким перебігом синдрому Гудпасчера. Пацієнт надійшов до клініки в українському стані з явищами вираженої дихальної і ниркової недостатності, що вимагали постійної респіраторної підтримки та проведення гемодіалізу. Діагноз синдрому Гудпасчера був виставлений на підставі ізольованого ура-

ження 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 була проведена синхронна пульс-терапія з послідовним застосуванням каскадної



плазмодіфільтрації, циклофосфану та метилпреднізолону без істотного поліпшення. Обґрунтуванням для застосування ритуксимабу при синдромі Гудпасчера були дані літератури, опис клінічних випадків, а також підвищення у пацієнта рівня CD19+ більше ніж удвічі, високий рівень антитіл до базальної мембрани гломерулярного апарату, анемічний синдром і тромбоцитопенія, а також неефективність попередньої імуносупресивної терапії. Терапія ритуксимабом була проведена в дозі 1000 мг двічі з перервою в 14 днів. Відзначено істотне поліпшення клінічного стану хворого, відновилася здатність до спонтанного дихання, відсутність задишки в спокої і при фізичному навантаженні, відсутність кровохаркання, нормалізація показників тромбоцитів і гемоглобіну, поліпшення кар-

тини комп'ютерної томограми легень, а також повторний аналіз крові на антитіла до базальних мембран гломерулярного апарату зафіксував їх відсутність. Терапія ритуксимабом, що була проведена в перший місяць від моменту постановки діагнозу синдрому Гудпасчера, сприяла позитивному перелому в перебігу хвороби, практично повній реверсії ураження легень, ліквідації життєзагрозливої цитопенії і, відтак, збереженню життя пацієнта. Як і в низці інших клінічних спостережень, лікування ритуксимабом виявилось неефективним в плані відновлення функції нирок.

**Ключові слова:** синдром Гудпасчера; дихальна недостатність; ниркова недостатність; лікування; ритуксимаб; клінічний випадок

I.Yu. Golovach<sup>1</sup>, O.B. Yaremenko<sup>2</sup>, V.P. Stelmashchuk<sup>1</sup>, V.N. Matijko<sup>1</sup>, T.M. Chipko<sup>1</sup>, A.V. Korochev<sup>1</sup>, E.M. Mikhalchenko<sup>1</sup>, L.V. Mikhalskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

#### Clinical case of successful treatment of Goodpasture syndrome with rituximab

**Abstract.** A clinical case of the successful use of rituximab in a patient with severe course of Goodpasture syndrome is described. The patient was admitted to the hospital in extremely serious condition with the manifestations of respiratory and renal failure, which required constant respiratory support and hemodialysis. The diagnosis of Goodpasture syndrome was made on the ground of isolated lung and kidney damage as a type of rapidly progressing glomerulonephritis and hemorrhagic alveolitis, high titers of anti-glomerular basement membrane antibodies (twice), no increase in the level of other antibodies specific for 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 in Goodpasture syndrome was literature data, description of clinical cases, as well as a more than 2-fold increase in CD19+, a high level of anti-glomerular basement membrane antibodies, anemic syndrome and throm-

bocytopenia, as well as failure 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 was noted, as well as restoration of ability to spontaneously breathe, the absence of dyspnoea at rest and on exertion, the absence of hemoptysis, the normalization of platelet and hemoglobin indices, the improvement of lung picture on computed tomogram, and a repeated blood test for antibodies to the basal membranes of the glomerular apparatus indicated their absence. Rituximab therapy conducted in the first month after the diagnosis of Goodpasture syndrome contributed to a positive change in the course of the disease, almost complete reversal of lung damage, elimination of life-threatening cytopenia and, ultimately, saving of the patient's life. As in a number of other clinical observations, treatment with rituximab was ineffective in restoring kidney function.

**Keywords:** Goodpasture syndrome; respiratory failure; renal insufficiency; treatment; rituximab; clinical case

## Коментар спеціаліста

Бевзенко Т.Б.,

доктор медичинських наук, доцент кафедри нефрології і ПЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

## Ранняя диагностика и применение ритуксимаба как залог успешного лечения синдрома Гудпасчера (комментарий к статье Головач И.Ю. и соавт. «Клинический случай успешного лечения синдрома Гудпасчера ритуксимабом»)

For cite: *Почки*. 2018;7(2):138-146

Болезнь против базальной мембраны гломерулярного клубочка (БМК, анти-БМК-болезнь) — орфанное аутоиммунное заболевание, которое обычно представляет собой быстро прогрессирующий гломерулонефрит, характеризующийся гломерулярными клеточными полумесяцами и линейными отложениями IgG вдоль БМК [2, 4]. Геморрагический пневмонит может возникать либо самостоятельно, либо вместе с поражением почек; последняя ситуация называется синдромом Гудпасчера и представлена в клиническом случае. В связи с редкостью патологии каждый случай синдрома Гудпасчера представляет большой теоретический и практический интерес.

При отсутствии лечения синдром Гудпасчера имеет неблагоприятный прогноз для жизни, также тяжесть прогноза определяет наличие поражения почек. Считается, что изначально наблюдаются высокий уровень креатинина в сыворотке крови (более 600 мкмоль/л), олигоанурия, ранняя потребность в диализе, отсутствие нормальных клубочков и высокий процент полулуний в биоптате почки, циркуляция антител к БМК в высоком титре [3]. Именно такие неблагоприятные факторы были выявлены у пациента, что определило тяжесть течения болезни и необходимость раннего начала почечно-заместительной терапии.

Важной детерминантой ответа на терапию и долгосрочного прогноза является ранняя диагностика. В описанном клиническом случае, несмотря на невозможность проведения нефробиопсии с учетом типичного быстро прогрессирующего течения, приведшего к почечно-заместительной терапии, диагноз был поставлен своевременно: заподозрен на самом раннем этапе и подтвержден иммуноло-

гическими данными в течение первого месяца заболевания. В представленном клиническом случае классическая терапия: глюкокортикоид, иммунодепрессант и плазмаферез — продемонстрировала слабую эффективность, отсутствие редукции клинических симптомов, а применение циклофосфида привело к клинически значимой цитопении. Поэтому выбор препарата для дальнейшего лечения заболевания был сделан обоснованно и своевременно. Моноклональное химерное антитело к CD20-антигену (ритуксимаб) может представлять дополнительную и/или альтернативную терапию при индукционном лечении синдрома Гудпасчера. Поскольку заболевание является редким и во многих случаях молниеносным, данные о безопасности и эффективности альтернативных методов лечения являются эпизодическими и представлены главным образом в описании клинических случаев. 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 представленном клиническом варианте терапия ритуксимабом была связана с полным контролем дыхательной недостаточности без эволюции скорости клубочковой фильтрации и в конечном счете повлияла на выживаемость паци-

ента. Данное клиническое сообщение подтверждает возможность альтернативной терапии в случаях рефрактерной болезни или для пациентов с серьезными побочными эффектами циклофосфида, а также демонстрирует, что конкретно ритуксимаб может быть альтернативным терапевтическим вариантом для индукционного лечения, являясь адъювантом для ускорения клиренса антител против БМК [1, 5]. Несомненно, необходимы проспективные клинические исследования для дальнейшей оценки места ритуксимаба в терапевтической стратегии синдрома Гудпасчера.

Особенностями представленного клинического наблюдения можно считать следующее:

— очень быстрое и неуклонно прогрессирующее развитие заболевания;

— почти одновременное критическое поражение легких и почек, что сформировало полную типичную картину синдрома Гудпасчера и позволило врачам на раннем этапе заподозрить это заболевание;

— определение антител к базальным мембранам гломерулярных клубочков в высоком титре;

— неэффективность классической схемы лечения синдрома Гудпасчера — плазмаферез, иммуносупрессивная и глюкокортикоидная терапия;

— развитие цитопении как осложнения терапии циклофосфамидом, что создало сложности в выборе последующей иммуносупрессивной терапии;

— эффективность ритуксимаба в восстановлении дыхательной функции и отсутствие эффекта в плане восстановления почечной функции.

Несмотря на яркую клиническую картину болезни, установление диагноза синдрома Гудпасчера представляет значительные трудности. Тем ценнее клинический опыт специалистов, поставивших диагноз в первый месяц заболевания (со своевременным иммунологическим подтверждением), что позволило применить иммуносупрессивную терапию на ранней стадии заболевания, добиться реверсии поражения легких и сохранить жизнь пациенту.

## References

1. Bandak G, Jones BA, Li J, Yee J, Umanath K. Rituximab for the treatment of refractory simultaneous anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) and membranous nephropathy. *Clin Kidney J.* 2014 Feb;7(1):53-6. doi: 10.1093/ckj/sft152.

2. Kluth DC, Rees AJ. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Nov;10(11):2446-53. PMID: 10541306.

3. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001 Jun 5;134(11):1033-42. PMID: 11388816.

4. McAdoo SP, Pusey ChD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jul 7;12(7):1162-1172. doi: 10.2215/CJN.01380217.

5. Narayanan M, Casimiro I, Pichler R. A unique way to treat Goodpasture's disease. *BMJ Case Rep.* 2014 Nov 24;2014. pii: bcr2014206220.

Получено 05.03.2018 ■