

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© Н.Д. Савенкова, К.А. Папаян, 2022
УДК [616.611-002 +616.133.286] : 611.611-097.3-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-9-18

БОЛЕЗНЬ С АНТИТЕЛАМИ К ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЕ С БЫСТРО ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ АЛЬВЕОЛИТОМ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Надежда Дмитриевна Савенкова^{1✉}, Карина Альбертовна Папаян²

¹⁻² Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

² papaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8692-0315>

РЕФЕРАТ

Статья содержит обзор литературы по этиологии, патогенезу, клинике, диагностике, стратегии терапии, исходу аутоиммунного васкулита сосудов малого диаметра – болезни с антителами (АТ) к гломерулярной базальной мембране (ГБМ), манифестирующей быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) с острым повреждением почек и геморрагическим альвеолитом у педиатрических пациентов. Представлена по S.P. McAdoo and C.D. Pusey систематика болезни с антителами к ГБМ: аутоиммунная болезнь с АТ к ГБМ; с одновременным повышением титра АТ к ГБМ и цитоплазме нейтрофилов (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA); пост-трансплантационный нефрит с АТ к ГБМ при синдроме Альпорта (Alport). В обзоре дана классификация БПГН с АТ к ГБМ у педиатрических пациентов: идиопатического аутоиммунного с АТ к ГБМ; комбинированного с АТ к ГБМ и цитоплазме нейтрофилов (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA); болезни «de-novo» с АТ к ГБМ в трансплантате при синдроме Альпорт (Alport) [9, 25]. Статья демонстрирует особенности патогенеза, клинической манифестации, лечения, исхода и прогноза болезни с АТ к ГБМ: идиопатической болезни с АТ класса IgG (IgG1 и IgG3) против неколлагенового домена-1 (NC1) α 3-цепи коллагена IV типа ГБМ (аутоантигена Гудпасчера; Goodpasture); с одновременным повышением титра АТ к ГБМ и цитоплазме нейтрофилов (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA); болезни «de-novo» с АТ к цепям α 5(IV) и α 3(IV) коллагена IV типа ГБМ в трансплантате почки при синдроме Альпорта (Alport) у педиатрических пациентов.

Ключевые слова: болезнь с антителами к гломерулярной базальной мембране, синдром/болезнь Гудпасчера, антитела к гломерулярной базальной мембране, антитела к цитоплазме нейтрофилов, дети и подростки

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Папаян К.А. Болезнь с антителами к гломерулярной базальной мембране с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и геморрагическим альвеолитом у педиатрических пациентов (обзор литературы). *Нефрология* 2022;26(3):9-18. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-9-18

ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE DISEASE WITH RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS AND HEMORRHAGIC ALVEOLITIS IN PEDIATRIC PATIENTS (REVIEW OF LITERATURE)

Nadezhda D. Savenkova^{1✉}, Karina A. Papayan²

¹⁻²Department of Faculty Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

¹ savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

² papaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8692-0315>

ABSTRACT

A brief literature presents of the etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy strategy and outcome of the rare small vessel vasculitis–disease with antibodies to the glomerular basement membrane (GBM) manifesting rapidly progressive glomerulonephritis with acute kidney injury and hemorrhagic alveolitis in pediatric patients. The article presented the Classification of Anti-GBM–Antibody disease: autoimmune disease with antibodies to GBM; with a Double–Seropositive antibodies to GBM and Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); post-transplant «de novo» disease with antibodies to GBM in Alport syndrome by S.P. McAdoo and C.D. Pusey. The article presents the Classification of rapidly progressive glomerulonephritis with Anti-GBM Antibody: Idiopathic autoimmune anti-GBM antibodies; with Double–Seropositive anti-GBM and ANCA; «de-novo» disease after renal transplantation in Alport syndrome. The article demonstrates the features of pathogenesis, clinical manifestation, treatment, outcome and prognosis of the disease with antibodies to GBM: idiopathic disease with antibodies class IgG (IgG1 and IgG3) directed against the

non-collagen domain-1 (NC1) $\alpha 3$ chain of GBM type IV collagen (Goodpasture autoantigen); with Double-Seropositive antibodies to GBM and ANCA; «de-novo» disease with antibodies to GBM in renal graft in Alport syndrome in pediatric patients.

Keywords: Anti-glomerular basement membrane disease, Goodpasture's syndrome/ disease, anti-GBM antibodies, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, children and adolescent

For citation: Savenkova N.D., Papayan K.A. Anti-glomerular basement membrane disease with rapidly progressive glomerulonephritis and hemorrhagic alveolitis in pediatric patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26 (3):9-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-3-9-18>

Определение

Болезнь с антителами (АТ) к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) является аутоиммунным васкулитом сосудов малого диаметра с АТ класса IgG к изоформам коллагена IV типа гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) и мембраны легочных альвеол [1–7]. Выделяют 3 формы болезни с АТ к ГБМ у педиатрических пациентов: аутоиммунная болезнь с АТ к ГБМ, с одновременным повышением АТ к ГБМ и АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), пост-трансплантационный нефрит с АТ к ГБМ при синдроме Альпорта [1–7].

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) характеризуется клинической манифестацией нефритического или нефротического синдрома с гематурией, артериальной гипертензией, морфологической картиной экстракапиллярных полулуний (50–100%) в форме полумесяца в капсуле Боумена, острым повреждением почек (ОПП), высоким риском исхода в терминальную почечную недостаточность (ТПН) в течение нескольких недель или месяцев [1–7]. БПГН с АТ к ГБМ, клинически характеризующийся нефритическим или нефротическим синдромом с гематурией, артериальной гипертензией и ОПП, анемией,

геморрагическим альвеолитом с одышкой, кашлем и кровохарканьем, получил название синдром или болезнь Гудпасчера (Goodpasture's syndrome or Goodpasture disease), болезнь с антителами к ГБМ (Antiglomerular basement membrane antibody disease or anti-GBM disease) [1–7].

Терминология

В литературе используется различная терминология. Термин «синдром Гудпасчера» был применен С. Stanton, J.D. Tange в 1958 г. для описания пульмоно-ренальных-гастроинтестинальных клинических проявлений, о которых впервые сообщил E.W. Goodpasture в 1919 г. [3–5]. В 21 веке в литературу введена новая терминология: болезнь с антителами к ГБМ (anti-GBM disease). Т. Hellmark, М. Segelmark (2014) [7] считают, что с учетом патогенеза предпочтительной является терминология «болезнь с АТ к ГБМ или анти-ГБМ болезнь» («antiglomerular basement membrane antibody disease or anti-GBM disease»), чем «синдром или болезнь Гудпасчера». Как отмечают S.P. McAdoo and C.D. Pusey (2017) [6], термин «болезнь Гудпасчера» сохранился, как правило, для пациентов с выявленными антителами к ГБМ, в то время как «синдром Гудпасчера» может использоваться для описания гломерулонефрита с легочным кровотечением любой причины. Авторы используют термин «анти-ГБМ БПГН», когда речь идет конкретно о поражении почек при быстро прогрессирующем гломерулонефрите (БПГН), и «анти-ГБМ заболевание» – когда речь идет широком спектре заболеваний почек и легких.

Классификации

По номенклатуре и классификации васкулитов, принятых International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012), болезнь с АТ к ГБМ классифицируют васкулитом сосудов малого диаметра [8] (таблица 1).

S.P. McAdoo, C.D. Pusey (2017) [6] систематизируют болезнь с АТ к ГБМ (Anti-Glomerular Basement Membrane Disease): аутоиммунная болезнь с АТ к ГБМ (autoimmune anti-GBM disease); другие формы болезни с АТ к ГБМ (Other Variant Forms of Anti-GBM Disease): гломерулонефрит ассоциированный с сочетанием АТ к ГБМ и АНЦА (Double-Seropositive Anti-GBM and ANCA-Associated glomerulonephritis); пост-трансплантационный анти-ГБМ-нефрит (post-transplantant anti-GBM-nephritis). Представленная S.P. McAdoo and

Таблица 1 / Table 1

Номенклатура и классификация васкулитов, принятая International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012) [8]

Nomenclature and classifications for vasculitides adopted by the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012) [8]

Васкулит сосудов большого диаметра

Артериит Такаясу (Takayasu)
Гигантоклеточный артериит
Васкулит сосудов среднего диаметра
Узелковый полиартериит
Болезнь Кавасаки (Kawasaki)

Васкулит сосудов малого диаметра

ANCA-ассоциированный васкулит

Микроскопический полиангиит
Гранулематоз с полиангиитом Вегенера (Wegener)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга – Стросс/ Churg-Strauss)

Иммунокомплексный васкулит

Криоглобулинемический васкулит
Болезнь с АТ к ГБМ
Ig A-васкулит Шенлейна-Геноха (Henoch-Schonlein)
Гипокомплементарный уртикарный васкулит (Анти – C1q васкулит)

Таблица 2 / Table 2

Классификация БПГН, ассоциированного с антителами к ГБМ [9]**Classification of Anti-GBM Antibody-associated RPGN [9]**

1. Идиопатический или аутоиммунный с АТ к ГБМ (Idiopathic or autoimmune anti-GBM antibodies)
2. При синдроме Альпорта после трансплантации почки (After renal transplantation in Alport syndrome with anti-GBM antibodies)
3. Комбинированный с АТ к ГБМ и АНЦА (Combined anti-GBM antibodies and anti-neutrophil cytoplasmic antibody)

C.D. Pusey (2017) [6] систематика болезни с АТ к ГБМ, безусловно, прогрессивна и практична.

F. Iorember and V. M. Vehaskari (2017) [9] в классификации БПГН, ассоциированного с АТ к ГБМ у педиатрических пациентов, выделяют 3 клинические формы: идиопатический–аутоиммунный с АТ к ГБМ; после трансплантации почки при синдроме Альпорта с АТ к ГБМ; комбинированный с АТ к ГБМ и АНЦА (таблица 2).

В педиатрической литературе описаны формы БПГН: аутоиммунного, ассоциированного с АТ к ГБМ; при синдроме Альпорта после трансплантации с АТ к ГБМ почки; комбинированного с АТ к ГБМ и АНЦА (ANCA) [1–7, 9].

Идиопатический аутоиммунный БПГН, ассоциированный с антителами к ГБМ у педиатрических пациентов (Idiopathic-autoimmune rapidly progressive glomerulonephritis associated of Anti-GBM Antibody in pediatric patients)

Болезнь с АТ к ГБМ (Goodpasture disease) является аутоиммунным васкулитом сосудов малого диаметра, в основном поражает капиллярные русла почек и легких. У пациентов с болезнью АТ к ГБМ образуются экстракапиллярные полулуния (50–100%) в форме полумесяца в пространстве капсулы Боумена с компрессией сосудистого клубочка, клиникой БПГН с тяжелой артериальной гипертензией, анемией, ОПП. В 40–60% случаев сопровождается геморрагическим альвеолитом с кровохарканьем и легочным кровотечением вследствие образования аутоантител класса IgG к изоформе $\alpha 3$ (IV) коллагена IV типа ГБМ [1–7, 9].

Синдром Гудпасчера (Goodpasture's syndrome) или болезнь с АТ к ГБМ (anti-glomerular basement membrane antibody disease) – аутоиммунный васкулит сосудов малого диаметра, обусловленный образованием АТ класса IgG к неколлагеновому домену-1 $\alpha 3$ -цепи ($\alpha 3$ NC1) коллагена IV типа ГБМ [1–7].

Как известно, в иммуногенетике связь генов HLA и болезней рассматривается как генетическая детерминированность и ассоциация. Болезнь с АТ к ГБМ имеет сильную ассоциацию с генами HLA II класса. Примерно 80% пациентов наследуют гаплотип HLA-DR2 [6, 10]. При аутоиммунной болезни Гудпасчера пациенты демонстрируют

сильную ассоциацию с геном DRB1 HLA II класса [1, 6, 10]. Результаты указывают на то, что ассоциации генов HLA II класса и болезни Гудпасчера отражают способность определенных молекул HLA II класса связывать и представлять пептиды из аутоантигена Т-хелперным клеткам [1, 4, 6, 7, 10].

Нефритогенное аутоантитело – комплемент связывающий подтип IgG1 и IgG3 направлено против неколлагенового домена-1 (NC1) $\alpha 3$ -цепи ($\alpha 3$ NC1) коллагена IV типа ГБМ клубочка (аутоантигена Гудпасчера). Аутоантитела класса IgG1 и IgG3 образуются против антигена $\alpha 3$ -цепи коллагена IV типа альвеолярных, клубочковых и дистальных канальцев базальных мембран [1–7]. Известно, что изоформы коллагена $\alpha 3$ (IV) присутствуют в клубочковых ГБМ и капсуле Боумена, базальной мембране дистальных канальцев, слуховом спиральном анализаторе, базилярной мембране. Общее присутствие изоформы $\alpha 3$ коллагена IV типа в базальных мембранах капилляров клубочков и канальцев почек, альвеол легких объясняет развитие пульмоно-ренального синдрома при болезни Гудпасчера.

Механизмы активации системы комплемента по классическому, альтернативному и лектиновому пути у пациентов с васкулитом, анти-ГБМ нефритом активно изучаются [11, 12].

R. Ma et al. (2013) [12] опубликовали результаты исследования уровней компонентов системы комплемента в плазме и моче (C1q, лектина, связывающего маннозу, фактора В (Ba), C3, C3a, C4, C4a, C5, C5a и растворимого C5b-9 (sC5b-9) методом ИФА) у 20 пациентов с анти-ГБМ нефритом, подтвержденным биопсией почки. Авторы установили у всех повышение компонента комплемента в плазме и моче sC5b-9, нормальные уровни C3 и C4 в плазме. Выявлено повышение в плазме компонентов комплемента C5a у 15% и sC5b-9 у 30% пациентов, в моче обнаружено повышение C5a в 100% и sC5b-9 в 92% случаев. Выявлены положительные корреляции уровней sC5b-9 в плазме и C5a в моче с креатинином сыворотки ($r=0,56$, $P=0,01$; $r=0,68$, $P=0,02$ соответственно) и процентом экстракапиллярных полулуний в клубочках ($r=0,60$, $P=0,005$; $r=0,75$, $P=0,005$ соответственно). Повышение компонента sC5b-9 в плазме авторами идентифицировано предиктором почечной недостаточности (ОР 1,46; 95% ДИ 1,12–1,90; $P=0,005$). Исследователи R. Ma et al. (2013) [12] считают, что активация системы комплемента играет роль в патогенезе повреждения почек у пациентов с болезнью с АТ к ГБМ за счет эффекта C5a и/или C5b-9, приводящего к лизису клеток. Авторы предположили активацию системы комплемента по альтернативному пути у пациентов с болезнью с АТ к ГБМ, указывая на необходимость дальнейшего исследования почечной ткани с целью установле-

ния роли классического и/или лектинового пути активации системы комплемента.

В дальнейшем R. Ma et al. (2014) [13] по результатам иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного исследования биоптатов почек у 10 пациентов с болезнью с АТ к ГБМ обнаружили линейные отложения компонентов комплемента C1q, C3d, C4d и C5b-9, фактора В, пропердина вдоль ГБМ клубочка. Кроме того, C1q, фактор В и пропердин были локализованы совместно с C5b-9. Интенсивность отложений фактора В (3,3 против 1,2, $P < 0,001$) и C5b-9 (3,2 против 1,6, $P < 0,001$) оказалась значительно выше в клубочках с экстракапиллярными полулуниями по сравнению с таковыми без полулуний. Авторы пришли к заключению, при анти-ГБМ-болезни система комплемента активируется как альтернативным, так и классическим путем в почках [13].

J. O. Flynn, J. Kotimaa, R. Faber-Krol et al. (2018) [14] подтвердили активацию системы комплемента по классическому и альтернативному пути в экспериментальной модели болезни с АТ к ГБМ у мышей на основании отложения пропердина, C3 и C9 в клубочках [14].

Болезнь Goodpasture встречается у взрослых с частотой менее 1,0 или 1,64 на 1 миллион населения по данным морфологических исследований биоптатов почек или обнаружения повышения анти-ГБМ АТ класса IgG в крови [3–7] и очень редко у детей и подростков [1–4]. Среди БПГН анти-ГБМ-нефрит (Anti-GBM-nephritis) диагностируют у педиатрических пациентов в 3–12% и взрослых в 10–15% случаев [1, 4, 6, 7].

Принято считать, что чаще болезнь с АТ к ГБМ (болезнь Гудпасчера) поражает мальчиков в подростковом возрасте. G. Dorval et al. (2017) [4] при анализе данных литературы опровергли это положение у педиатрических у пациентов с болезнью Гудпасчера, определив среди 31 зарегистрированного редкого случая средний возраст детей к моменту диагностики $9,2 \pm 4,6$ г., преобладание девочек (соотношение мальчиков и девочек 1:4).

Этиологическими факторами, предшествующими развитию болезни Гудпасчера с АТ к ГБМ, считают курение сигарет, вдыхание углеводородов и токсинов, тяжелых металлов, вирусные и бактериальные инфекции у пациентов [1–7, 9].

Данные литературы свидетельствуют, что клиническая манифестация аутоиммунной болезни Goodpasture с АТ к ГБМ у детей и подростков характеризуется пульмоно-ренальным синдромом, либо изолированными БПГН или альвеолитом с легочным кровотечением [1–7]. У педиатрических пациентов признаки геморрагического альвеолита (одышка, кашель и кровохарканье), лихорадка и недомогание часто предшествуют клинике БПГН за несколько месяцев или недель.

T. Şişmanlar-Eyüboğlu et al. (2019) [15] опубликовали наблюдение 14-летнего подростка с синдромом Goodpasture, который характеризовался изолированным поражением легких с альвеолярным кровотечением без БПГН. В других исследованиях описан изолированный анти-ГБМ-нефрит. S. Nagano et al. (2015) [16] диагностировали анти-ГБМ-нефрит с повышением АТ к ГБМ и нормальной функцией почек у 8-летней девочки с персистирующим мочевым синдромом (гематурия и протеинурия, высокий мочевого протеин/креатининовый индекс), при нормальных показателях артериального давления, сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Иммунофлуоресцентное исследование биоптатов почки показало линейное отложение IgG вдоль ГБМ клубочков. Компьютерная томография (КТ) легких не выявила патологических изменений. Лечение плазмаферезом и пульс-терапией внутривенно (в/в) метилпреднизолоном, циклофосфамидом дало клинический эффект и отрицательные тесты на АТ к ГБМ и протеинурию. У пациентов болезнью Гудпасчера описан аутоиммунный васкулит центральной нервной системы с судорожным синдромом, внутреннего уха с потерей слуха, шумом в ушах и головокружением [17], что можно объяснить присутствием изоформы $\alpha 3$ коллагена IV типа не только в базальных мембранах почек, легких, но и внутреннего уха.

У пациентов с болезнью с АТ к ГБМ при манифестацией геморрагического альвеолита с кашлем с кровохарканьем и одышкой диагностируют при бронхоскопии альвеолярное кровотечение из базальных отделов, бронхо-альвеолярный лаваж содержит макрофаги, насыщенные гемосидерином, что является характерной особенностью альвеолярного кровотечения [1–7, 9]. При рентгенографии легких у пациентов выявляют рассеянные очаги уплотнения легочной ткани, затемнения с нечеткими контурами в обоих легких, чаще в прикорневой и срединной зонах. При геморрагическом альвеолите у пациентов с болезнью Гудпасчера с АТ к ГБМ по результатам КТ легких обнаруживает в обоих легких неравномерное уплотнение легочной ткани диффузного характера, затемнения в виде «матового стекла», в хронической стадии – признаки фиброза легких [3–7].

Болезнь с АТ к ГБМ у педиатрических пациентов характеризуется клинической манифестацией БПГН с нефритического или нефротического синдрома с гематурией, артериальной гипертензией, анемией и ОПП на заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемодиализом или перитонеальным диализом, исходом в ТПН в течение нескольких недель или месяцев, редкими случаями ОПП с восстановлением функции [1–7].

Микроскопия биоптатов почки при синдроме

Goodpasture демонстрирует гломерулонефрит с экстракапиллярными полулуниями 50–100%, разрывы ГБМ, фибриноидный некроз, тубулоинтерстициальные изменения, при иммунофлуоресцентном и иммуногистохимическом исследовании – линейные депозиты IgG, C3, C5a и C5b-9 компонентов комплемента вдоль ГБМ клубочков, капсулы Боумена, базальных мембран дистальных канальцев [1, 3–7, 12, 13]. Считают, что электронная микроскопия биоптатов имеет ограниченную дополнительную ценность в диагностике болезни Гудпасчера, показывая неспецифические особенности экстракапиллярного БПГН с полулуниями [6].

Диагноз идиопатической болезни Гудпасчера у детей и подростков устанавливают на основании клинических проявлений БПГН с нефритического или нефротического синдрома с гематурией, артериальной гипертензией и ОПП, анемии, геморрагического альвеолита с кровотечением, обнаружения при ИФА повышения анти-ГБМ АТ класса IgG1, IgG3, C5b-9, нормальных уровней C3 и C4 компонентов комплемента в крови; морфологической картины БПГН некротизирующего с экстракапиллярными полулуниями 50–100%, при иммунофлуоресцентном исследовании линейных IgG отложений вдоль клубочковых и альвеолярных базальных мембран по биопсии почки или легких [1–7].

У больных с болезнью Гудпасчера с АТ к ГБМ при манифестации БПГН с ОПП и геморрагического альвеолита с кровотечением выявляют внутрисосудистую активацию тромбообразования с высоким уровнем D-димера и нормальным фибриногена, тромбоцитов, МНО, или системную коагулопатию потребления со снижением факторов свертывания крови, тромбоцитов [1, 18].

S.R. Williamson et al. (2011) [18] показали клинико-иммунологические и морфологические особенности болезни с АТ к ГБМ с манифестацией БПГН с экстракапиллярными полулуниями и ОПП, и геморрагического альвеолита у троих мальчиков 17, 10 и 10 лет. Проводимая пациентам пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с плазмаферезом, циклофосфаном, заместительная почечная терапия (ЗПТ) перитонеальным диализом дала клинический эффект и отрицательный тест на АТ к ГБМ, но без восстановления функции с исходом в терминальную ХБП. Двоим детям с манифестацией болезни в 10 лет с отрицательным тестом на АТ к ГБМ в течение 12 месяцев была успешно осуществлена трансплантация донорской почки с функционирующим аллографтом 2 года и 3,5 лет.

C.P. Menzi et al. (2018) [19] представили данные катмнеза (в среднем 3,8 лет) 24 детей с манифестацией болезни Goodpasture в возрасте от 2,75 лет до 16 лет, из них 46% девочек и 54% мальчиков. Начальные проявления болезни у детей характеризова-

лись пульмоно-ренальным синдромом в 75% и ренальным в 25% случаев. У 24 пациентов с болезнью Goodpasture выявлены ренальные симптомы (91%), легочные (63%), АТ к ГБМ (100%), двойное совпадение АТ к ГБМ и ANCA (25%). Результаты биопсии почки у 24 пациентов показали экстракапиллярные полулуния менее 50% в 23%, 50–90% в 41%, более 90% в 36% случаев. Лечение плазмаферезом и пульс-терапией циклофосфамидом, диализом (из них 17 гемодиализом и 2 перитонеальным диализом) получили из 24 пациентов 19 (80%). Одному ребенку назначали микофенолат мофетил, азатиоприн, ритуксимаб. Авторы выявили у ребенка 2 лет особенность течения болезни Goodpasture без легочных симптомов. Катмнез детей с болезнью с АТ к ГБМ показал прогрессирование до терминальной стадии ХБП в более 50%, у 5 летальный исход [19].

Комбинированный БПГН с антителами к ГБМ и к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) у педиатрических пациентов (Combined rapidly progressive glomerulonephritis with anti-GBM and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in pediatric patients)

У педиатрических пациентов с болезнью Goodpasture с антителами к ГБМ в 20–30% выявляют наличие АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов [1–7, 9, 20]. В литературе используется терминология: БПГН с АТ к ГБМ и МРО нейтрофильных гранулоцитов или анти-ГБМ-болезнь с АНЦА (Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) или анти-ГБМ-болезнь с АНЦА, комбинированный анти-ГБМ и АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (Double-Positive Anti-GBM and ANCA-associated glomerulonephritis [1–7, 20, 20].

J.Yuan et al. (2013) [22] в патогенезе АНЦА-ассоциированного васкулита отводят центральную роль активации системы комплемента по альтернативному пути с образованием C5a, взаимодействию C5a и C5aR. Повреждение эндотелия сосудов мелкого калибра при АНЦА-ассоциированном васкулите (микроскопическом полиангиите) у педиатрических и взрослых пациентов объясняют образованием аутоантител к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов, активации системы комплемента по альтернативному пути, взаимодействием C5a и C5aR [21].

Обнаружение у педиатрических пациентов одновременно высокого титра аутоантител к ГБМ и АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов считают фактором плохого прогноза из-за более тяжелых клинических проявлений пульмоно-ренального синдрома, рефрактерности к терапии, рецидивов, исхода в терминальную почечную недостаточность, характерных для АНЦА-ассоциированного микроскопического полиангиита [1–6, 20, 22, 23]. Признано, что одновременное

определение высокого титра аутоантител к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов (МПО-ANCA) и анти-ГБМ АТ у педиатрических и взрослых пациентов происходит с большей частотой, чем считалось ранее [1–6, 7, 20].

М. Canney, M.A. Little (2017) [20] в ретроспективном исследовании оценили клинические особенности и долгосрочные результаты из четырех европейских центров у 568 взрослых пациентов с васкулитом, ассоциированным с АНЦА, у 41 пациента с анти-ГБМ-заболеванием и у 37 пациентов с высоким титром АНЦА и анти-ГБМ АТ. Такие пациенты имели характеристики васкулита, ассоциированного с АНЦА, такие как распределение по возрасту и более длительная продолжительность симптомов до постановки диагноза, а также особенности заболевания, вызванного анти-ГБМ АТ, такие как тяжелое поражение почек с ОПП и высокая частота легочных кровотечений. Общая выживаемость пациентов оказалась одинаковой во всех трех группах. Препаратами плохой выживаемости пациентов явились пожилой возраст, тяжелая почечная недостаточность и легочное кровотечение. Ни у одного пациента только с аутоиммунным анти-ГБМ-нефритом не было рецидива заболевания, в то время как у половины выживших пациентов только с АНЦА-васкулитом, с высоким титром АНЦА и АТ к ГБМ регистрировали рецидивы в течение периода наблюдения (в среднем 4,8 г.). Авторы заключили, что пациенты с одновременным повышением к АНЦА и АТ ГБМ имеют гибридный фенотип заболевания, требующий иммуносупрессивной терапии и тщательного долгосрочного наблюдения [20]. Напротив, P.G. Balderia et al. (2019) [23] в сравнительном исследовании у 13 взрослых пациентов с изолированным анти-ГБМ-заболеванием (6) и комбинированным с АНЦА-васкулитом (7) не выявили существенной разницы в клинической картине, кроме рецидивов болезни у 2 из 7 пациентов с двойным совпадением антител. У всех 13 пациентов констатированы прогрессирование ОПП в тПН в течение первого года от клинической манифестации, летальный исход в течение 5 лет у 2 из 6 пациентов с анти-ГБМ-болезнью, у 2 из 7 пациентов с анти-ГБМ-болезнью и АНЦА. S.P. McAdoo et al. (2017) [23] указывают на то, что пациенты с васкулитом сосудов малого диаметра с высоким титром одновременно аутоантител к ГБМ и миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов, демонстрируют тяжелое течение БПН с исходом в тПН, рецидивами требуют более тщательного долгосрочного наблюдения и поддерживающей иммуносупрессивной терапии в отличие от таковых с только анти-ГБМ болезнью.

Болезнь «de novo» с антителами к ГБМ у педиатрических пациентов с синдромом Альпорта после трансплантации почек («de novo» anti-

GBM-disease post-renal transplantation in pediatric patients with Alport syndrome)

В литературе используется терминология пост-трансплантационный анти-ГБМ-нефрит или болезнь «de novo» с АТ к ГБМ при синдроме Альпорта после трансплантации («de novo» anti-GBM-disease post-renal transplantation in Alport syndrome); пост-трансплантационный анти-ГБМ нефрит (post-transplantat anti-GBM nephritis); анти-ГБМ болезнь при синдроме Альпорта (anti-GBM-disease in Alport syndrome).

M.N. Rheault and C.E. Kashtan (2016) [24] представили данные, показывающие отсутствие признаков ХБП у пациентов обоих полов в возрасте менее и более 30 лет с мутацией гена *COL4A5*, имеющих гематурию, а у пациентов обоих полов в возрасте менее и более 30 лет, имеющих гематурию и протеинурию, исход в ХБП. У пациентов мужского пола с синдромом Альпорта с X-сцепленным типом наследования устанавливают прогрессирование в тПН в 50% до 25 летнего возраста, в 80% – до 60 лет, в 100% – старше 60 лет. Пациенты женского пола с синдромом Альпорта имеют риск прогрессирования в тПН в 12% в возрасте до 45 лет, в 30% – до 60 лет, в 40% – до 80 лет [24]. Как видно, у педиатрических пациентов в отличие от взрослых с синдромом Alport, с учетом возраста реже возникает прогрессирование в тПН. M.N. Rheault and C.E. Kashtan (2016) [25], C.E. Kashtan (2018) [25] демонстрируют особенности развития пост-трансплантационного анти-ГБМ нефрита у пациентов с синдромом Альпорта. Пострадавшими пациентами оказываются мужчины с X-сцепленным синдромом Альпорта, описаны редкие случаи у женщин с аутосомно-рецессивной формой. Анти-ГБМ-болезнь «de novo» с АТ против изоформы $\alpha 5(\text{IV})$ коллагена IV типа ГБМ устанавливают у пациентов мужского пола с X-сцепленным типом наследования синдромом Альпорта вследствие мутации гена *COL4A5* в 2–3% или 3–5% в течение первого года после трансплантации, что приводит к необратимой потере функции трансплантата в течение нескольких недель или месяцев. В случаях развития пост-трансплантационного нефрита с АТ к ГБМ у пациентов женского и мужского пола с аутосомно-рецессивным синдромом Alport вследствие мутации гена *COL4A3* мишенью АТ является $\alpha 3$ цепь коллагена IV типа [24, 25]. Пациенты с аутосомно-рецессивным типом наследования синдрома, у которых диагностируют анти-ГБМ нефрит в трансплантированной нормальной почке, имеют АТ к изоформе $\alpha 3$ -цепи коллагена IV типа, связанного с идиопатическим анти-ГБМ синдромом Goodpasture [24, 25].

S.P. McAdoo and C.D. Pusey (2017) [6] указывают, после трансплантации почки у пациентов с синдромом Альпорта могут образоваться АТ к ГБМ в каче-

стве аутоиммунного ответа на антигены, содержащиеся в «нормальных» цепях $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ коллагена IV типа в аллотрансплантате почки. АТ к ГБМ могут быть обнаружены у 5–10% пациентов с синдромом Альпорта после трансплантации, однако развитие нефрита в аллотрансплантате встречается редко вследствие эффекта иммуносупрессивной терапии.

Анти-ГБМ-болезнь приводит к более агрессивному рецидиву заболевания и быстрой потере почечного трансплантата у взрослых пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта. Рецидив повторится в последующих трансплантациях почки у мужчин с X-сцепленным синдромом Альпорта при мутации гена *COL4A5*, при котором мишенью АТ против ГБМ является цепь $\alpha 5(\text{IV})$ коллагена IV типа. Выбор живых родственных доноров для пациентов с синдромом Альпорта проводят на основе генотипа, тщательного рассмотрения степени риска развития анти-ГБМ нефрита и терминальной стадии ХБП. Пациенты с синдромом Альпорта, которые потеряли почку из-за развития пост-трансплантационного анти-ГБМ нефрита, могут получить повторную трансплантацию с учетом индивидуальной оценки генотипа и фенотипа реципиента и живого донора [6, 24, 25].

Стратегия терапии болезни с антителами к ГБМ у детей и подростков

Педиатрические и взрослые пациенты с болезнью Гудпасчера с БПГН и ОПП, легочным кровотечением имеют высокий риск смертности, поэтому терапию рекомендуют начинать независимо от тяжести ОПП [1–6, 10]. Из-за нередко возникающих молниеносного течения болезни с АТ к ГБМ и высокой смертности пациентов лечение начинают еще до окончательного диагностического подтверждения и до развития анурической ОПП [1, 2, 9, 26, 27]. Лечение БПГН у пациентов с АТ к ГБМ рекомендуют в двух последовательных фазах: индукция ремиссии и поддерживающая терапия для предотвращения рецидивов [2]. Индукция ремиссии: лечение пациентов с болезнью Гудпасчера направлено на удаление и предотвращение образования новых аутоантител класса IgG к неколлагеновому домену-1 $\alpha 3$ -цепи ($\alpha 3\text{NC1}$) коллагена IV типа ГБМ, что достигается в результате применения комбинации плазмафереза и пульс-терапии метилпреднизолоном [1, 2, 9, 26, 27]. Первой линией лечения БПГН у педиатрических пациентов являются пульс-терапия кортикостероидами (метипред, солумедрол) в синхронизации с плазмаферезом, цитостатическая циклофосфамидом [1, 2]. В большинстве случаев начинается лечение педиатрических пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом или болезнью с АТ к ГБМ с пульс-терапии метилпреднизолона (15–30 мг/кг, не более 1 г) внутривенно в течение 1 часа, курс осуществляют 3–5 дней подряд, далее продолжают че-

рез рот преднизолонотерапию в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/сут) с переходом на минимальную терапевтическую дозу 1,0–0,5 мг/кг в альтернирующем режиме в течение нескольких месяцев [1, 2, 9].

Плазмаферез в комбинации с иммуносупрессивной терапией впервые был предложен С. Loswood et al. (1977) [27] при синдроме Гудпасчера, его успешно используют более 44 лет. Эффективность плазмафереза при болезни с АТ к ГБМ у взрослых и педиатрических пациентов доказана [1, 2, 9, 26]. При болезни Гудпасчера разработана методика проведения сеансов плазмафереза с последующим внутривенным введением высоких доз метилпреднизолона (20 мг/кг) поочередно до тех пор, пока антитела к ГБМ не будут обнаруживать в крови (в среднем 4 нед) [1, 2, 18, 19, 26]. Пациентам с геморрагическим альвеолитом с кровотечением обосновано проведение не менее 14 сеансов плазмафереза или до отрицательных анализов на АТ к ГБМ. Педиатрическим пациентам с болезнью Гудпасчера проводят 7–14 сеансов плазмафереза (2 объемами плазмафереза с 4,5% раствором альбумина) [1–6, 18, 19, 26]. Обоснованы внутривенные инфузии раствора альбумина, а при снижении уровня факторов свертывания крови – свежезамороженной плазмы. L. Butani (2019) [1] применяют свежезамороженную плазму в конце обмена у пациентов с легочным кровотечением с целью восполнения факторов свертывания крови. Важное значение для восстановления функции почек у пациентов с ОПП на гемодиализе имеет синхронная терапия плазмаферезом с пульс-терапией высокими дозами метилпреднизолона [3, 4].

Плазмаферез рекомендован пациентам при манифестации болезни Гудпасчера с БПГН и ОПП при уровне креатинина сыворотки более 400–500 мкг/л, альвеолярных геморрагий, рефрактерности к терапии [1, 2, 9, 18, 19]. Рекомендуют в лечении пациентов с АТ к ГБМ использовать плазмаферез и иммуносупрессивные препараты [1, 2, 9, 18, 19, 27]. В литературе обсуждают альтернативный метод иммуноадсорбции (ИАС) – специфического очищения, при котором удаление аутоантител класса IgG из кровообращения не требует вливаний плазмы, в отличие от плазмаобмена [28]. G. Dorval et al (2017) [29] сообщили о первом педиатрическом случае, успешно пролеченном иммуноадсорбцией в сочетании с иммуносупрессивными препаратами у 7-летней девочки с АТ к ГБМ и ОПП (СКФ составила 38 мл/мин/1,73 м²). Биопсия почки выявила многочисленные экстракапиллярные полулуния (80%) и линейные отложения IgG вдоль ГБМ. Десять сеансов иммуноадсорбции привели к быстрому и устойчивому снижению аутоантител и улучшению функции почек, через 21 месяц после начала заболевания СКФ составила 87 мл/мин/1,73 м². Никаких побочных эффектов не отмечено. Эта

публикация убедительно показывает терапевтическую эффективность иммуноадсорбции, как альтернативного плазмообмену метода лечения при васкулите мелкого калибра с АТ к ГБМ [28].

L. Butani (2019) [1], обобщив данные литературы, рекомендует проводить у детей и подростков при диализе независимом БПГН с АТ к ГБМ при < 100% экстракапиллярных полулуний в биоптатах почки внутривенную инфузию метилпреднизолона 30 мг/кг/сут (не более 1 г) в течение 3–5 дней, затем преднизолон 2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) через рот с медленным снижением в течение 6–9 месяцев. У пациентов с диализом независимым БПГН с антителами к ГБМ и < 100% экстракапиллярных полулуний в биоптатах почки осуществляют внутривенные инфузии циклофосфамида в дозе 500–1000 мг/м²/ежемесячно в течение 3 месяцев или циклофосфамид 2 мг /кг/сут (per os) в течение 3 месяцев либо введение ритуксимаба 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель.

Терапия БПГН, включающая индукцию ремиссии, поддерживающую, рефрактерности к лечению, представлена по A. Bagga and S. Menon (2016) [2] (таблица 2).

Пациентам с БПГН с АТ к ГБМ, плохо реагирующим на пульс-терапию циклофосфамидом из-за его значительной токсичности, назначают комбинированное лечение стероидами и плазмаферезом, ритуксимабом или микофенолат мофетиллом [1, 2, 6, 9, 18, 29–31].

Поддерживающую терапию проводят с целью предотвращения рецидивов анти-GBM васкулита преднизолонотерапией, цитостатической майфортиком/ММФ или азатиоприном, циклофосфаном через рот [2]. При рефрактерности к терапии рекомендуют внутривенные инфузии иммуноглобулинов, антитела к TNF- α (infliximab /инфликсимаб), антитела к CD 20 В-лимфоцитов [2, 7, 18, 29–31].

В течение многих лет у взрослых успешно применяются альтернативные методы лечения, такие как специфические антитела к CD20-поверхностному антигену В-лимфоцитов [29–31].

M. Touzot et al (2015) [31] у 7 из 8 пациентов АТ к ГБМ наблюдали ремиссию через 3 месяца после терапии ритуксимабом. В течение 25,6 месяцев (диапазон 4–93) наблюдения выживаемость пациентов и почечная выживаемость составили 100% и 75% соответственно, но применение ритуксимаба не улучшило СКФ.

Протокол терапии АНЦА-ассоциированного васкулита, разработанный EULAR (2009) для взрослых пациентов с учетом тяжести, с выделением индукции ремиссии и поддерживающей терапии, был модифицирован для детей L.A. Plumb, L. Oni, S.D. Marks, K. Tullus (2018) [32]. Алгоритм терапии АНЦА-ассоциированного васкулита у де-

тей, предложенный L.A. Plumb, L. Oni, S.D. Marks, K. Tullus (2018) [33], обсужден в отечественной литературе и принят к использованию [33]. Применение плазмафереза в сочетании с иммуносупрессивной терапией стероидными гормонами и цитостатиками, ритуксимабом оказывается эффективным у педиатрических пациентов как при болезни с АТ к ГБМ [1–6, 32–34], так и при АНЦА-ассоциированном васкулите [32–34]. Протоколы лечения АНЦА-ассоциированного васкулита по L.A. Plumb, L. Oni, S.D. Marks, K. Tullus (2018) [32] и БПГН по A. Bagga and S. Menon (2016) [2] могут быть успешно применены у педиатрических пациентов с васкулитом мелкого калибра при одновременном выявлении высоких титров АТ к ГБМ и АНЦА.

Внутривенные инфузии иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней (тотальная доза 2 г/кг) эффективны как при АНЦА-ассоциированном васкулите, как при идиопатическом БПГН с АТ к ГБМ, так и при комбинации анти-GBM-болезни и АНЦА-ассоциированного васкулита у педиатрических пациентов [1, 19, 32, 33].

Если пациентам с болезнью с АТ к ГБМ рано начинают лечение, направленное на быстрое удаление и снижение продукции аутоантител с использованием плазмафереза в сочетании с иммуносупрессивной терапией стероидами и цитостатиками, то в ряде случаев возможно добиться исхода в ремиссию с полным или частичным восстановлением функции почек [1, 2, 6]. Взрослым и педиатрическим пациентам с болезнью с АТ к ГБМ или двойным совпадением аутоантител к ГБМ и АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов, имеющим высокий процент клубочковых экстракапиллярных полулуний и/

Таблица 2 / Table 2

Терапия быстро прогрессирующего гломерулонефрита [2]

Treatment of crescentic glomerulonephritis [2]

Индукция ремиссии:

Метилпреднизолон/Methylprednisolone 15–20 мг/кг (не более 1 г) ежедневно внутривенные инфузии №3.

Далее преднизолон 1,5–2 мг/кг/сут через рот ежедневно в течение 4 нед; снижая до 0,5 мг/кг/сут в течение 3 мес; затем 0,5–1 мг/кг в альтернирующем режиме через день в течение 3 мес.

Циклофосфан/Cyclophosphamide 500–750 мг/м² внутривенные инфузии через 3–4 недели № 6. Плазмообмен (двойной объем) поочередно в течение 2 нед.

Ритуксимаб/Rituximab 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед.

Поддерживающая терапия:

Азатиоприн/Azathioprine 1,5–2,5 мг/кг/сут в течение 12–18 мес в комбинации с преднизолоном в альтернирующем режиме. Микофенолат мофетил (1000–1200 мг/м² в день) или Циклоспорин (при отсутствии эффекта от терапии Азатиоприном).

Средства при рефрактерности к терапии:

Внутривенная инфузия иммуноглобулинов.

Антитела к TNF- α /TNF- α antibody (infliximab /инфликсимаб).

Антитела к CD 20 В-лимфоцитов Ритуксимаб/rituximab.

или тПН, получающим диализ, показана трансплантация почки [1, 2, 6, 23].

D. Chittka et al (2020) [31] описали рецидив болезни с АТ к ГБМ у 17-летнего подростка, несмотря на стандартную терапию (плазмаферез и стероиды, циклофосфамид). Биопсия почки с выявлением линейного отложения IgG вдоль ГБМ и серологическое тестирование с обнаружением высокого титра антител к ГБМ болезнь авторы считают стандартом диагностики. Применение ритуксимаба у пациента полностью купировало рецидив заболевания с АТ к ГБМ.

В нашем наблюдении подростка 17 лет с синдромом Гудпасчера с АТ к ГБМ, манифестирующим геморрагическим альвеолитом с кровотечением, затем БПГН с ОПП, исходом в ХБП С5, получающего гемодиализ, в результате терапии плазмаферезом и в/в пульс-метилпреднизолоном, циклофосфаном №2, иммуноглобулинами, АТ к CD20 В-лимфоцитов достигнута экстраренальная ремиссия с отсутствием АТ к ГБМ, заболевание новой коронавирусной инфекцией COVID19 не привело к рецидиву, констатировано выздоровление от COVID19.

J.G. Maliakkal et al. (2020) [35] при ретроспективном исследовании 305 пациентов детского и подросткового возраста из 15 центров с БПГН и терминальной ХБП (средний возраст на момент биопсии составил 11 лет, диапазон 1–21) установили процент экстракапиллярных полулуний 3–100% (медиана 20%). Этиологическая структура БПГН включала IgA-нефропатию (23%), люпус нефрит (21%), васкулит IgA (19%) и ассоциированный с АНЦА (13%), постинфекционный (5%) и анти-ГБМ (3%). Исход в тПН составил 12% в течение одного года и 16% при последнем наблюдении (медиана – 3 года, диапазон 1–11). В исследовании авторов БПГН с АТ к ГБМ отмечен лишь в 3%, поэтому оценивать частоту исхода в терминальную ХБП затруднительно.

В связи с редкостью случаев идиопатического БПГН с АТ к ГБМ и комбинированного БПГН с АТ к ГБМ и АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов у педиатрических пациентов не опубликовано результатов сравнительного исследования эффективности терапии и выживаемости. В основном исследования проводились на большой когорте взрослых пациентов. Направление дальнейших многоцентровых исследований эффективности терапии васкулита мелкого калибра с АТ к ГБМ или комбинированного с АТ к ГБМ и АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов представляется важным для педиатрической нефрологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы демонстрируют особенности этиологии, патогенеза, клинической манифестации, лечения, прогноза болезни с АТ к ГБМ:

идиопатической болезни с АТ класса IgG (IgG1 и IgG3) против неколлагенового домена-1 (NC1) α 3-цепи коллагена IV типа ГБМ (аутоантигена Гудпасчера); с одновременным повышением АТ к ГБМ и АНЦА; болезни «de-novo» с АТ к цепям α 5(IV) и α 3(IV) коллагена IV типа ГБМ в почечном трансплантате при синдроме Альпорта. Идиопатическую болезнь Гудпасчера с АТ к ГБМ диагностируют как у девочек, так и мальчиков в детском и подростковом возрасте. Педиатрические пациенты, имеющие одновременное повышение титров аутоантител к ГБМ и АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов, демонстрируют тяжелое течение болезни с рецидивами, требуют длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии в отличие от таковых с одной положительной анти-ГБМ болезнью. С целью снижения частоты пост-трансплантационных рецидивов рекомендуют у педиатрических пациентов с идиопатической болезнью с АТ к ГБМ с БПГН и исходом в тПН, находящихся на программном гемодиализе, трансплантацию почки проводить при экстраренальной ремиссии и отсутствии обнаружения АТ к ГБМ в течение 12 месяцев. У пациентов с идиопатической болезнью с АТ к ГБМ и тПН вследствие тяжелого течения БПГН с ОПП, леченных плазмаферезом в синхронизации с пульс-терапией стероидами, цитостатиками, АТ к CD20 В-лимфоцитов-ритуксимабом и внутривенно иммуноглобулинами, рецидивы после трансплантации почки встречаются редко в отличие от таковых с болезнью «de novo» с антителами к ГБМ при синдроме Альпорта после трансплантации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Butani L. Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Adolescents with Chronic Kidney Disease. From Diagnosis to End-Stage Disease*. Eds: Maha N. Haddad, Erica Winnicki, Stephanie Nguyen. Springer Nature Switzerland AG 2019; 93–106. doi.org/10.1007/978-3-319-97220-6
2. Bagga A and Shina M. Rapidly Progressive Glomerulonephritis. Eds: Denis F. Geary and Franz Schaefer. *Pediatric Kidney Disease*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg. 2016. doi: 10.1007/978-3-662-529720_22
3. Bayat A, Kamperis K, Herlin T. Characteristics and outcome of Goodpasture's disease in children. *Clin Rheumatol*. 2012;31(12):1745–1751. doi.org/10.1007/s10067-012-2062-9
4. Dorval G, Guérin S, Berteloot L et al. Syndrome de Goodpasture et maladie des anticorps anti-membrane basale chez l'enfant : revue de la littérature *Archives de Pédiatrie* 2017;24 (10):101–91028. doi: 10.1016/j.arcped.2017.07.013
5. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):246–253
6. McAdoo SP and Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12 (7):1162–1172. doi: 10.2215/CJN.01380217
7. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014;48–49:108–12. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.024
8. Jenette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:60–606. doi:10.1007/s10157-013-0869-6
9. Iorembor F and Vehaskari VM. Rapidly Progressive Glomeru-

lonephritis and vasculitis. In *Clinical Pediatric Nephrology*. Eds. K.K. Kher, H.W. Schnaper, L.A. Greenbaum. Third Edition CRC Press Taylor & Francis Group. 2017;419–434. International Standard Book Number-13: 978-1-4822-1462-8

10. Fisher M, Pusey CD, Vaughan RW, Rees AJ Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. *Kidney Int* 1997; 51(1):222–229

11. Licht C and Kirschfink M. The Role of Complement in Disease. *Pediatric Kidney Disease*. Denis F. Geary and Franz Schaefer (eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_23

12. Ma R, Cui Z, Liao YH, Zhao M-H. Complement activation contributes to the injury and outcome of kidney in human anti-glomerular basement membrane disease. *J Clin Immunol* 2013; 33:172–178. doi: 10.1007/s10875-012-9772-2

13. Ma R, Zhao H-Z, Hu S-Yi et al. The Alternative Pathway of Complement Activation May Be Involved in the Renal Damage of Human Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *PLoS One* 2014; 9(3): e91250. doi: 10.1371/journal.pone.0091250

14. Flynn JO, Kotimaa J, Faber-Krol R et al. Properdin binds independent of complement activation in an in vivo model of anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int*. 2018; doi: 10.1016/j.kint.2018.06.030

15. Şişmanlar-Eyüboğlu T, Aslan AT, Gezgin-Yıldırım D et al. What triggered massive hemoptysis in Goodpasture syndrome with isolated pulmonary involvement in a 14-year-old boy? *Turk J Pediatr* 2019; 61:611–614. doi: 10.24953/turkped.2019.04.022. PMID: 31990483

16. Nagano C, Goto Y, Kasahara K, Kuroyanagi Y. Case report: anti-glomerular basement membrane antibody disease with normal renal function. *BMC Nephrol* 2015;4(16):185. doi: 10.1186/s12882-015-0179-1

17. Gittins N, Basu A, Eyre J et al. Cerebral vasculitis in a teenager with Goodpasture's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3168–71

18. Williams S.R, Phillips CL, Andreoli SP, Nillesseu C. A 25-year experience anti-glomerular basement membrane disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:85–91. doi: 10.1007/s00467-010-1663-2

19. Menzi CP, Bucher BS, Bianchetti MG et al. Management and outcomes of childhood Goodpasture's disease. *Pediatr Res* 2018;83(4):813–817. doi: 10.1038/pr.2017.315

20. Canney M, Little MA. ANCA in anti-GBM disease: moving beyond a one-dimensional clinical phenotype. *Kidney Int* 2017; 92(3):544–546. doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.014

21. Yuan J, Chen M, Zhao V-H. Complement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:642–645. Doi: 10.1007/s10157-012-0700-9

22. Balderia P G, Jonathan N, Jefferson A. Characteristics and Outcomes of Patients with Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Curr Rheumatol Rev* 2019;15(3):224–228. doi: 10.2174/1573397114666180516131240

23. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int* 2017; 92(3):693–702. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.014

24. Rheault MN and Kashtan C E. Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *Pediatric Kidney Disease*. Denis F. Geary and Franz Schaefer (eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_18

25. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018 Oct 16;11:267–270. doi: 10.2147/IJNRD.S150539

26. Lookwood CM, Pinching AJ, Sweny P et al. Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune-complex crescentic nephritis. *Lancet* 1977; 1:63–67

27. 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. doi: 10.1016/j.jaut.2016.05.015.

28. Dorval G, Lion M, Guérin S et al. Immunoabsorption in anti-GBM glomerulonephritis: case report in a child and literature review. *Pediatrics* 2017;140(5):20161733. doi:10.1542/Peds/2016-1733

29. Guileven L. Treatment of primary systemic necrotizing vasculitides: the role of biotherapies. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:627–606.

doi:10.1007/s10157-013-0860-2

30. Touzot M, Poisson J, Faguer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: a retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun* 2015; 60:74–79. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.003

31. Chittka D, Lennartz L, Jung B et al. Erfolgreiche Rituximab therapie des Rezidivs einer Glomerulonephritis assoziiert mit Antikörpern gegen die glomeruläre Basal membran. *Internist* 2020; 61(4): 416–423. doi.org/10.1007/s001

32. Plumb LA, Oni L, Marks SD, Tullus K. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol* 2018;33(1):25–39. doi:10.1007/s00467-016-3559-2

33. Савенкова Н.Д. Стратегия терапии ANCA-ассоциированных васкулитов у детей и подростков. *Нефрология* 2019; 23(5):107–115. doi:10.24884/1561-6274-19-23-5107-115

Savenkova N.D. Treatment strategy ANCA-associated renal vasculitides in children and adolescents. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(5):107–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115>

34. Walters G. Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2016;31:217–225. doi: 10.1007/s00467-014-3038-6

35. Maliakkal JG, Hicks MJ, Michael M et al. Renal Survival in Children with Glomerulonephritis with Crescents: A Pediatric Nephrology Research Consortium Cohort Study. *J Clin Med*. 2020; 9(8):2385. doi: 10.3390/jcm9082385. PMID: 32722612

Сведения об авторах:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: (812) 4165286; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

Доцент Папаян Карина Альбертовна, канд. мед наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 8(812) 416-52-86, E-mail: papaya@inbox.ru <https://orcid.org/0000-0001-8692-0315>

About the authors:

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194100, Russia, Saint -Petersburg, Lytovskay st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatric, Head of the department. Phone: 8(812) 416-52-86, E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

Associate professor Karina A. Papayan MD, PhD Affiliations: 194100, Russia, Saint -Petersburg, Lytovskay st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatric. Phone: 8(812) 416-52-86, E-mail: papaya@inbox.ru <https://orcid.org/0000-0001-8692-0315>

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict interest.

Статья поступила в редакцию 07.03.2022; одобрена после рецензирования 10.06.2022; принята к публикации 25.07.2022 The article was submitted 07.03.2022; approved after reviewing 10.06.2022; accepted for publication 25.07.2022