

СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Н.А. Мухин

Кафедра терапии и профболезней медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития РФ, Москва

Синдром Гудпасчера (СГ) – остроразвивающееся сочетание тяжелого легочного поражения по типу геморрагического альвеолита с тяжелой дыхательной недостаточностью и быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Представлены данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении СГ. Подчеркивается, что СГ во многом остается прогностически неблагоприятным заболеванием. Однако расширение представлений о его патогенезе позволяет обсуждать разработку и внедрение принципиально новых таргетных методов лечения, доказательство эффективности которых при СГ позволит в будущем применять их и при других вариантах легочно-почечного синдрома, особенно когда у пациента развивается быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

Ключевые слова: синдром Гудпасчера, легочно-почечный синдром, геморрагический альвеолит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит

Goodpasture's syndrome (GS) is a combination of severe acute hemorrhagic alveolitis with severe respiratory failure and malignant glomerulonephritis. Data on the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of GS are presented. It is emphasized that GS remains disease with largely unfavorable outcome in most cases. However, the expansion of representations of its pathogenesis allows to discuss the development and introduction of new targeted therapies; in future, evidences of their effectiveness in GS should allow their application in other variants of pulmonary-renal syndrome, especially when the patient has malignant glomerulonephritis.

Key words: Goodpasture's syndrome, pulmonary-renal syndrome, hemorrhagic alveolitis, malignant glomerulonephritis

Синдром Гудпасчера (СГ) – это впервые описанное W.E. Goodpasture в 1919 г. во время масштабной эпидемии гриппа остроразвивающееся сочетание тяжелого легочного поражения по типу геморрагического альвеолита с тяжелой дыхательной недостаточностью и быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) [1, 2]. Принципиально важным признаком СГ считают наличие особых антител к компонентам базальной мембраны альвеол и почечных клубочков (анти-БМК-антитела), обуславливающих их одновременное поражение. Некоторые авторы склонны расширять понятие “синдром Гудпасчера”, по существу, отождествляя его с легочно-почечным синдромом, который наблюдают не только при гиперпродукции анти-БМК-антител, но и при ANCA-ассоциированных системных некротизирующих васкулитах, а также при тромботических микроангиопатиях и ДВС-синдроме.

Этиология и патогенез

СГ описывают преимущественно в виде отдельных наблюдений [3, 4]; в течение 16 лет в одном клиническом

центре удается зарегистрировать не более 40 случаев этого синдрома [5]. Систематизированный обзор клинических проявлений, методов лечения и исходов синдрома Гудпасчера в 1993–2000 гг. включил 85 больных, сведения о которых удалось получить из базы MEDLINE [6]. По данным K. Hirayama и соавт. (2008) [7], составивших японский регистр БПГН, только у 6,6 % из 715 включенных в регистр пациентов удалось выявить анти-БМК-антитела. Среди 23,4 % из больных БПГН с анти-БМК-антителами наблюдается геморрагический альвеолит. Считают, что заболеваемость СГ максимальна в возрасте до 30 лет и старше 50, несколько чаще болеют мужчины [8, 9].

Со времени первого описания W.E. Goodpasture (1919) активно обсуждают роль вирусов в качестве вероятного этиологического фактора СГ [10]. Вместе с тем во многих случаях инфицированность определенным вирусом при синдроме Гудпасчера установить не удается [11, 12]. Кроме того, известно, что заболевание нередко возникает спустя некоторое время после исчезновения клинических признаков вирусной инфекции. Развитие СГ наблюдают, например,

среди ВИЧ-инфицированных. Так, E.J. Calderon и соавт. (1997) [13] обнаружили анти-БМК-антитела у большинства ВИЧ-инфицированных, страдавших пневмоцистной пневмонией, в то время как среди больных типичной бактериальной пневмонией, а также у здоровых лиц контрольной группы этот патологический иммунологический феномен выявлен не был. СГ также может быть связан с грибковыми инфекциями: описано появление анти-БМК-антител у больного вторичным амилоидозом вслед за грибковым поражением кожи [14].

Более определенно можно оценивать значение инфекционных факторов как причины обострений СГ. E. Lucas Guillen и соавт. (1995) [15] проанализировали течение СГ с 1981 по 1992 г. у 8 больных. Было зарегистрировано 12 эпизодов обострений, из них 8 спровоцировано бактериальными инфекциями, при 2 других выявлены признаки острой инфекции, но возбудитель идентифицирован не был. Ведущим по частоте и клиническому значению проявлением обострения были характерные легочные альвеолярные кровотечения.

Среди пусковых факторов СГ называют лекарства [1]. Наиболее четко прослежена связь этого заболевания с приемом D-пенициллина [16]. Наряду с альвеолярными кровотечениями при СГ, индуцированном D-пенициллинами, выявляют признаки облитерирующего бронхита. Риск индуцированного D-пенициллинами СГ непредсказуем, однако его следует иметь в виду при ведении всех пациентов, получающих этот препарат.

Ассоциации СГ с другими лекарственными препаратами менее убедительны. М. Stetter и соавт. (1994) [17] наблюдали 21-летнего мужчину, страдавшего БПГН с анти-БМК-антителами, у которого сформировалась терминальная почечная недостаточность, потребовавшая перитонеального диализа; в дальнейшем была выполнена трансплантация почки. Назначение азатиоприна сопровождалось высокой лихорадкой, артралгиями, появлением двусторонних инфильтратов в легких с кровохарканьем. Все эти симптомы полностью исчезали при отмене азатиоприна.

Потенциальным этиологическим фактором СГ считают и углеводороды [1]. С 1969 г. описано 43 случая СГ, развившегося среди лиц, контактировавших с углеводородами; наиболее часто встречающимся признаком были легочные кровотечения. При своевременном устранении провоцирующего агента прогноз был относительно благоприятным [18].

СГ возможен у лиц, курящих кокаин. А.Е. Sirvent и соавт. (2007) [19] описали сочетание анти-БМК-индуцированных БПГН и геморрагического альвеолита после вдыхания кокаина 26-летней женщиной; для лечения развившегося СГ потребовалось применение иммунодепрессантов и плазмафереза с последующим переходом на лечение программным гемодиализом.

Как и многие другие аутоиммунные заболевания, СГ может быть паранеопластическим [20, 21]. Продукцию анти-БМК-антител в подобных ситуациях следует рассматривать в рамках своеобразного ответа на рост атипичной ткани; нельзя исключить, что непосредственно индуцировать ее

могут некоторые опухолевые антигены. Выделение признаков, указывающих на паранеопластическое происхождение СГ, затруднительно, однако предполагать его следует, в первую очередь когда стандартные терапевтические схемы оказываются малоэффективными.

Особый, стереотипно повторяющийся независимо от провоцирующего фактора вариант аутоиммунного ответа, свойственный СГ, позволяет предположить существование наследственной предрасположенности. Вместе с тем семейные случаи его не описаны. В связи с тем, что в качестве мишени анти-БМК-антител выступает альфа-3-цепь коллагена IV типа, обсуждается значение мутаций в кодирующем ее гене [22]. Дальнейшее изучение генетических детерминант СГ необходимо прежде всего с точки зрения поиска закономерностей формирования предрасположенности к реакциям аутоиммунитета, нередко реализующейся в виде угрожающих жизни системных заболеваний.

Не отрицая значения наследственной предрасположенности, следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев СГ развивается под действием внешних факторов. Реальная причина зачастую остается не установленной, однако факторы риска этого заболевания хорошо известны и полностью устранимы. Главным из них считают курение, предрасполагающее к более тяжелому течению болезни [6, 23].

Развитие СГ ассоциируется со специфическими анти-БМК-антителами, связывающимися с базальной мембраной альвеол и почечного клубочка [24, 25]. Анти-БМК-антитела высокоспецифичны к альфа-3-цепи коллагена IV типа [26]. Связь анти-БМК-антител с альфа-3-цепью коллагена IV типа происходит через содержащийся в ней т. н. неколлагеновый (NC) домен [27]. Существует четыре типа анти-БМК-антител (А, В, АВ, Х). А и В типы взаимодействуют с определенными эпитопами (А или В соответственно), АВ – с обоими названными эпитопами, точка приложения действия анти-БМК-антител типа Х неясна. Все эпитопы расположены на NC-домене [28]. J. Wu

и соавт. (2003) [29] идентифицировали антигенный эпитоп, взаимодействующий с нефритогенными штаммами Т-лимфоцитов. Презентация этого антигенного эпитопа Т-лимфоцитам существенно уменьшается при наличии катепсина D, дефицит ингибирующего влияния которого может быть одним из обстоятельств, “запускающих” развитие СГ [30]. Показано, что интенсивность экспрессии специфичных антител к конкретным эпитопам коррелирует с выраженностью почечного поражения, в частности с частотой олигурии и количеством полулуний в клубочках [31]. Тяжелое течение заболевания наблюдают также при преобладании анти-БМК-антител субклассов IgG₁ и IgG₃ [32].

Заболевание, сходное с СГ, впервые воспроизведено в эксперименте Н. Chikamitsu (1940) [33]: при введении “антилегочной” сыворотки кроликам развивался гломерулонефрит, аналогичный таковому при индукции “антипочечной” сывороткой. В настоящее время СГ продолжает интенсивно изучаться на экспериментальных моделях: создан синтетический аналог соответствующего антигена, при введении которого у животных развивается легочно-почечный синдром.

Детально прослежена эволюция поражения легких и почек у крыс с СГ. Депозиты IgG на базальной мембране формируются через две недели после иммунизации, одновременно констатируют отек клубочковых эндотелиоцитов и появление альбуминурии. Клеточный инфильтрат представлен преимущественно CD4+ Т-лимфоцитами. На 3-й неделе начинают образовываться полулуния; в капсуле Боумена накапливается большое количество фибрина; гломерулярный инфильтрат представлен преимущественно CD8+ Т-лимфоцитами и макрофагами. Характерны множественные разрывы базальной мембраны. В легких IgG фиксируются на базальной мембране альвеол уже на 2-й неделе. К 3–4-й неделе регистрируют выраженную инфильтрацию легочного интерстиция CD8+ Т-лимфоцитами и макрофагами, частые разрывы базальной мембраны. Выявляют как очаги альвеолярного кровотечения, так и

Таблица Дифференциальный диагноз синдрома Гудпасчера

Дифференцируемые заболевания	Отличия
Системные ANCA-ассоциированные некротизирующие васкулиты	Наличие ANCA. Вовлечение ЛОР-органов (при гранулематозе Вегенера). Тенденция к формированию легочных очагов с распадом. Отсутствие синхронности в прогрессировании легочного и почечного поражения
Пурпура Шенлейна–Геноха	Поражение легких не характерно. Типичная кожная геморрагическая сыпь (пурпура), не наблюдающаяся при СГ. Увеличение сывороточного уровня IgA. Поражение кишечника. Анти-БМК-антитела не характерны
Системная красная волчанка	Характерные иммунологические феномены (антитела к ДНК и гистонам, LE-клеточный тест). Вовлечение сердца (эндокардит Либмана–Сакса – миокардит). Возможен цереброваскулит. Часто нефротический синдром без признаков ухудшения функции почек
Тромботические микроангиопатии	Повышение плазменной концентрации D-димера. Маркеры тромбофилии (антитела к кардиолипину, β ₂ -гликопротеиду, генетические маркеры). Кожное сетчатое ливедо. Поражение легких преимущественно по типу рецидивирующих тромбоэмболий легочной артерии. Выраженное ухудшение функции почек и злокачественная артериальная гипертензия могут существовать без выраженных изменений мочи. Поражение сердца (острый коронарный синдром – острый инфаркт миокарда) и церебральных сосудов (острые нарушения мозгового кровообращения)

кровоизлияния в легочный интерстиций [34].

Показано, что в формировании тканевого повреждения при СГ существенную роль играют Т-лимфоциты. Продемонстрировано значительное нарастание в периферической крови в острую фазу заболевания числа CD4+ Т-лимфоцитов, распознающих NC-домен альфа-3 цепи коллагена IV типа, число которых существенно уменьшается в стадию ремиссии. Если обострение удастся прервать, число их существенно уменьшается [35, 36]. Развитие СГ может быть также обусловлено нарушениями регуляции экспрессии IgG. А. Nakamura и соавт. (2000) воспроизвели СГ у мышей с отсутствующим Fc-гамма рецептором IV, играющим центральную роль в контроле экспрессии IgG [37].

Почечное поражение при СГ развивается при участии воспалительных металлопротеиназ, в частности металлопротеиназы-9, экспрессия которой в клубочке становится заметной уже в 1-е сутки заболевания и достигает максимума к 7-м суткам [38].

Клиническая картина и диагностика

Как правило, поражение легких и почек при СГ дебютируют одновременно, причем альвеолярное кровотечение может быстро приводить к смер-

ти. Наряду с проникновением крови в просвет альвеол возникают кровоизлияния в легочный интерстиций [39, 40].

Начальные признаки легочного кровотечения – кашель и кровохарканье, которое может быть массивным. При аускультации легких регистрируют крепитацию, начинающуюся в базальных отделах и по мере увеличения количества крови в альвеолах распространяющуюся выше. Крепитация может постепенно уступать место влажным хрипам [39]. Нарастают признаки дыхательной недостаточности – одышка, затрудняющая выполнения даже незначительной физической нагрузки и сохраняющаяся в покое, а также цианоз. Выраженная гипоксемия может сопровождаться нарушениями сознания.

Наряду с легочными кровотечениями, при СГ возможно поражение легких по типу фиброзирующего альвеолита – интерстициальная пневмония, и прогрессирующий интерстициальный фиброз определяют тяжесть дыхательной недостаточности [41, 42]. Легочное поражение в ряде случаев предшествует дебюту признаков поражения почек [43].

БПГН проявляется неуклонным нарастанием сывороточного уровня креатинина; в течение нескольких суток с момента дебюта заболевания уровень азотемии может приблизиться к терминальному [1, 20]. В уже упо-

минавшемся исследовании [7] установлено, что в момент диагностики БПГН, ассоциированного с анти-БМК-антителами, у подавляющего большинства пациентов выявляется выраженная азотемия. Средняя величина креатининемии составила среди больных изолированным анти-БМК-индуцированным гломерулонефритом 7,07 + 4,21 мг/дл; еще выше (7,99 + 4,31 мг/дл) концентрация креатинина имела место при наличии типичного для СГ поражения легких (альвеолярные кровотечения были отмечены у 23,4 % пациентов с БПГН, связанным с продукцией анти-БМК-антител). У 63,2 % больных выявлены типичные клеточные клубочковые полулуния. Данная серия наблюдений демонстрирует неблагоприятный прогноз при СГ: смертность в течение 6 месяцев от дебюта болезни составила 23,3 %.

Характерным проявлением СГ является гематурия: не менее чем у 30 % пациентов регистрируют макрогематурию [1, 6]. Нефротический синдром возможен, но в подавляющем большинстве случаев протеинурия остается умеренной [42, 44]. У части больных наряду с лабораторными признаками острой почечной недостаточности регистрируют существенное снижение диуреза вплоть до анурии [2, 46]. Артериальное давление, как правило, остается нормальным. Только при формировании терминальной почеч-

ной недостаточности регистрируют артериальную гипертензию [42].

Самым частым неспецифическим проявлением СГ считают железodefицитную анемию, генез которой связан с потерями большого количества крови при легочных кровотечениях (Н.А. Мухин, 2000; X. Bosch и соавт., 1999; A.D. Salama и соавт., 2001), но иногда анемию регистрируют раньше появления признаков поражения легких и почек [6, 42, 45–48]. Нередко наблюдают лихорадку, артралгии, миалгии. Типично увеличение СОЭ [46].

Редким проявлением СГ является двусторонний ретинит, иногда сопровождающийся значительным снижением остроты зрения. Также описано сочетание СГ с увеитом [49, 50].

Появление признаков синдрома Гудпасчера у детей и взрослых требует дифференциального диагноза с микроскопическим полиангиитом, гранулематозом Вегенера, пурпурой Шенлейна–Геноха, а также системной красной волчанкой (см. таблицу). При СГ, дебютировавшем в детском возрасте, наряду с анти-БМК-антителами находят и ANCA. Последние обнаруживают не менее чем у 20 % взрослых, страдающих СГ. В подобных ситуациях иногда диагностируют “перекрест” с гранулематозом Вегенера. Иногда анти-БМК-антитела появляются позже, чем ANCA, при этом тяжесть поражения легких и почек, как правило, нарастает [51–54].

Описано сочетание СГ с рассеянным склерозом [55], а также с другими аутоиммунными заболеваниями – пурпурой Шенлейна–Геноха [56], миастенией [57], язвенным колитом [58] и первичным билиарным циррозом, при котором анти-БМК-антитела находили одновременно с антимиохондриальными антителами и антителами к миелопероксидазе [59].

Неоднократно при СГ описывалась комбинация БПГН с мембранозной нефропатией [60, 61]. Взаимосвязь между этими формами поражения почек остается неясной, однако в ряде случаев их сочетание приводит к быстрому формированию терминальной азотемии. Предполагают также, что почечное поражение при СГ может постепенно трансформироваться в

мембранозную нефропатию: N. Hecht и соавт. (2008) [62] наблюдали подобный вариант течения СГ (в сыворотке крови выявлялись аутоантитела к альфа-3-цепи коллагена IV типа) у 9-летней девочки.

Лечение

Опыт лечения СГ во многом основан на описании отдельных наблюдений; редкость этого заболевания затрудняет проведение контролируемых клинических исследований. Независимо от выбранной схемы иммуносупрессивной терапии оправданными считают повторные сеансы плазмафереза, которые применяют и при сочетании анти-БМК-антител с ANCA [63].

Кроме того, накоплен опыт применения при СГ селективной иммуноабсорбции. Во всех случаях успешного применения ее сочетали с активной иммуносупрессивной терапией [64]. В многоцентровом шведском исследовании эффективность плазмафереза и иммуноабсорбции сравнивали у 44 больных БПГН, у 6 из которых был диагностирован клинически явный СГ. Число пациентов, у которых исчезла необходимость в гемодиализе, и количество умерших в обеих группах не различались, что позволило сделать вывод о сопоставимой эффективности двух методов лечения [65].

Аферезные методы лечения, как правило, требуют сочетания с иммунодепрессантами. Успех терапии обычно констатируют при комбинации высоких доз кортикостероидов и циклофосфамида. Последний, по-видимому, особенно эффективен при угрожающих жизни легочных кровотечениях; поражение почек при СГ нередко хуже поддается лечению иммунодепрессантами [1, 42].

Продолжают появляться новые способы лечения синдрома Гудпасчера. С. Garcia-Canton и соавт. (2000) с успехом применили микофенолата мофетил в лечении 19-летнего больного, у которого преднизолон в комбинации с циклофосфамидом, успешно купировавшие первое обострение, утратил свою эффективность – легочное кровотечение рецидивировало. Монотерапия микофенолата мофетилом поддерживала ремиссию пора-

жения легких в течение одного года [66]. S. Takeda и соавт. (2004) [67] на экспериментальной модели СГ обнаружили, что применение микофенолата мофетила позволяет добиваться значительного уменьшения протеинурии, выраженности гломерулосклероза, инфильтрации почечных клубочков макрофагами и экспрессии почечной тканью остеопонтина, являющегося одним из медиаторов фиброгенеза.

Единство представлений о патогенезе СГ определяет использование его экспериментальных моделей для отработки эффективности новых терапевтических стратегий. S.A. Asgeirsdóttir и соавт. (2008) [68] продемонстрировали, что содержащие дексаметазон липосомы, тропные к экспрессируемой гломерулярными эндотелиоцитами воспалительной молекуле адгезии E-селектину, при анти-БМК-гломерулонефрите значительно уменьшают экспрессию почечной тканью комплекса адгезивных медиаторов – P-селектина, E-селектина и VCAM-1. Эти данные открывают перспективы для таргетной доставки иммунодепрессантов с помощью носителей-липосом в места концентрации анти-БМК-антител, что, очевидно, позволит прервать прогрессирование СГ на ранних стадиях легочного и почечного поражения и снизит число связанных с применением глюкокортикостероидов и цитостатиков нежелательных явлений.

Во многом будущее в лечении СГ связывают с инновационными антихемокиновыми и антицитокиновыми препаратами. G.E. Garcia и соавт. (2007) [69] показали, что интенсивность макрофагальной инфильтрации и гломерулярного повреждения при СГ может быть уменьшено с помощью блокатора растворимого хемокина CXCL16, индуцирующего миграцию и адгезию клеток моноцитарного ряда.

На экспериментальной модели анти-БМК-гломерулонефрита [70] изучено противовоспалительное действие белка станниокальцина-1, который обладает способностью ингибировать трансэндотелиальную миграцию макрофагов и T-лимфоцитов, подавлять продукцию макрофагами супероксид-ионов и блокировать активацию макрофагов под действием хемоаттрактантов. У мышей

с анти-БМК-гломерулонефритом станиокальцин-1 уменьшал выраженность воспалительной макрофагальной инфильтрации почечных клубочков и количество образывавшихся в них полулуний, замедлял темп развития гломерулосклероза и тубулоинтерстиального фиброза, тормозил отложение С3-фракции компонента в почечном клубочке и экспрессию почечной тканью трансформирующего фактора роста β , снижал повышенное артериальное давление и способствовал сохранению функции почек. Разработка лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный станиокальцин-1 может, таким образом, повысить качество лечения больных СГ.

При СГ успешно применены некоторые терапевтические стратегии, использующиеся для торможения нефросклероза. Однако внедрению их в практику лечения подобных пациентов должны предшествовать специально планируемые контролируемые клинические исследования. Так, установлено, что выраженность почечного процесса, в частности количество поврежденных подоцитов на ранней стадии анти-БМК-гломерулонефрита, может быть уменьшено путем применения блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана, блокатора трансформирующего фактора роста β пирфенидона и их комбинации [71]. По-видимому, блокаторы рецепторов

ангиотензина II могут назначаться подавляющему большинству пациентов с СГ уже сегодня, однако их использование требует тщательного мониторинга динамики креатининемии и калиемии.

При формировании терминальной почечной недостаточности у больных СГ начинают программный гемодиализ [1, 6]. Данные об эффективности трансплантации почки противоречивы [72, 73]. Наряду с отторжением почечного трансплантата наблюдают и более редкие осложнения, например язвенный колит, развившийся у ребенка, страдавшего СГ, спустя 4 года после трансплантации почки [74]. По-видимому, трансплантация почки не полностью гарантирует предупреждение обострений легочного процесса. Более того, возможен рецидив анти-БМК-гломерулонефрита в почечном трансплантате, в т. ч. и на фоне адекватной иммуносупрессивной терапии [75, 76].

Прогноз

Доступные в настоящее время методы лечения не обеспечивают полного излечения при СГ и не позволяют полностью предотвратить обострения [77]. Так, по данным шведского регистра, включившего 79 больных с анти-БМК-антителами, 27 (34 %) из них погибли спустя 6 месяцев после установления диагноза, 32 (41 %) находились на программном гемодиализе и только у 20

(25 %) функционировали собственные почки [78]. Вместе с тем в результате иммуносупрессивной терапии и плазмафереза восстановления функции почек удавалось добиться и у пациентов, находящихся на гемодиализе [79]. Возможна и спонтанная ремиссия СГ, хотя ее наблюдают крайне редко [80].

Прогностические критерии при СГ нуждаются в дальнейшем уточнении. Выраженное ухудшение функции почек в момент установления диагноза свидетельствует о большой вероятности необратимости почечной недостаточности [81]. Возможные факторы риска неблагоприятных исходов, выявленные при обследовании относительно больших по объему групп пациентов, страдавших СГ, включали креатининемию > 600 мкмоль/л, олиго-, анурию в дебюте заболевания, наличие полулуний более чем в 50 % почечных клубочков, а также ситуацию, когда формирование почечного поражения опережает легочный процесс [82, 83].

Таким образом, СГ во многом остается прогностически неблагоприятным. Тем не менее расширение представлений о его патогенезе позволяет обсуждать разработку и внедрение принципиально новых таргетных методов лечения, доказательство эффективности которых при СГ позволит в будущем применять их и при других вариантах легочно-почечного синдрома, особенно когда у пациента развивается БПГН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера. В кн. Нефрология (руководство для врачей). М., 2000.
2. Bosch X, Font J. The pulmonary-renal syndrome: a poorly understood clinicopathologic condition. *Lupus* 1999;8:258–62.
3. Алмазов В.А., Журавлев В.А., Наймарк Д.А., Петров М.Н. Капиллярит с преимущественным поражением сосудов почек и легких (синдром Goodpasture) // *Клин. мед.* 1972. № 10. С. 140–45.
4. Uezu Y, Kiyatake I, Tokuyama K. A case of Goodpasture's syndrome with massive pulmonary hemorrhage ameliorated by cyclophosphamide pulse therapy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999;41:499–504.
5. Daly C, Conlon PJ, Medwar W, Walshe JJ. Characteristics and outcome of anti-glomerular basement membrane disease: a single-center experience. *Ren Fail* 1996;18:105–12.
6. Shah MK, Huggins SY. Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome. *South Med J* 2002;95:1411–18.
7. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008;12(5):339–47.
8. von Vigier RO, Trummler SA, Laux-End R, et al. Pulmonary renal syndrome in childhood: a report of twenty-one cases and a review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:382–88.
9. Bergs L. Goodpasture syndrome. *Crit Care Nurs* 2005;25:50–8.
10. Hammerschmidt DE. Ernest Goodpasture and glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 2002;139:324.
11. Murphy TE. A case report of Goodpasture syndrome is described and discussed in terms of insurability. *J Insur Med* 2000;32:189–90.
12. Jung C, Karpouzas G, Stringer WW. Dyspnea, hemoptysis, and perihilar infiltrates in a 35-year-old man. *Chest* 2005;127:1437–41.
13. Calderon EJ, Wichmann I, Varela JM, et al. Presence of glomerular basement membrane (GBM) antibodies in HIV-patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Exp Immunol* 1997;107:448–50.
14. Tsagalis GC, Margelos V, Nikolopoulou N, Hadjiconstantinou VE. Fluctuating levels of anti-GBM antibodies following a fungal infection in a

- patient with secondary amyloidosis. *Clin Nephrol* 2003;59:150–52.
15. Lucas Guillen E, Martinez Ruiz A, Alegria Fernandez M, Martinez Losa A. Goodpasture syndrome: re-exacerbations associated with intercurrent infections. *Rev Clin Esp* 1995;195:761–64.
 16. Turner-Warwick M. Adverse reactions affecting the lung: possible association with D-penicillamine. *J Rheumatol* 1981;7:166–68.
 17. Stetter M, Schmidl M, Krapf R. Azathioprine hypersensitivity mimicking Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994;23:874–77.
 18. Shah MK. Outcomes in patients with Goodpasture's syndrome and hydrocarbon exposure. *Ren Fail* 2002;24:545–55.
 19. Sirvent AE, Enriquez R, Andrada E, et al. Goodpasture's syndrome in a patient using cocaine – a case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2007;68(3):182–85.
 20. Kalluri R, Petrides S, Wilson CB, et al. Anti-alpha 1 (IV) collagen autoantibodies associated with lung adenocarcinoma presenting as the Goodpasture syndrome. *Ann Intern Med* 1996;124:651–53.
 21. Au WY, Tang SC, Chan KW, et al. Pulmonary renal syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with giant cavernous hemangioma of the leg. *Arch Intern Med* 2002;162:221–22.
 22. Persson U, Hertz JM, Carlsson M, et al. Patients with Goodpasture's disease have two normal COL4A3 alleles encoding the NC1 domain of the type IV collagen alpha 3 chain. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2030–35.
 23. Ball JA, Young KR. Pulmonary manifestations of Goodpasture's syndrome. Antiglomerular basement membrane disease and related disorders. *Clin Chest Med* 1998;19:777–91.
 24. Rutgers A, Meyers KE, Canziani G, et al. High affinity of anti-GBM antibodies from Goodpasture and transplanted Alport patients to alpha 3 (IV) NC1 collagen. *Kidney Int* 2000;58:115–22.
 25. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003;348:2543–56.
 26. Hellmark T, Segelmark M, Unger C, et al. Identification of a clinically relevant immunodominant region of collagen IV in Goodpasture disease. *Kidney Int* 1999;55:936–44.
 27. Gunnarsson A, Hellmark T, Wieslander J. Molecular properties of the Goodpasture epitope. *J Biol Chem* 2000;275:30844–48.
 28. Wu J, Borillo J, Glass WF, et al. T-cell epitope of alpha3 chain of type IV collagen induces severe glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;64(4):1292–301.
 29. Zou J, Henderson L, Thomas V, et al. Presentation of the Goodpasture autoantigen requires proteolytic unlocking steps that destroy prominent T cell epitopes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):771–79.
 30. Zhao J, et al. Levels of epitope-specific autoantibodies correlate with renal damage in anti-GBM disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1838–44.
 31. Zhao J, Yan Y, Cui Z, et al. The immunoglobulin G subclass distribution of anti-GBM autoantibodies against rH alpha 3 (IV) NC1 is associated with disease severity. *Hum Immunol* 2009;70(6):425–29.
 32. Chikamitsu H. Experimentelle studien uber immunocytotoxische glomerulonephritis. *Folia Endocrin Japan* 1940;40:85.
 33. Reynolds J, Moss J, Duda MA, et al. The evolution of crescentic nephritis and alveolar haemorrhage following induction of autoimmunity to glomerular basement membrane in an experimental model of Goodpasture's disease. *J Pathol* 2003;200:118–29.
 34. Borza DB. Autoepitopes and alloepitopes of type IV collagen: role in the molecular pathogenesis of anti-GBM antibody glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2007;106:37–43.
 35. Salama AD, Chaudhry AN, Ryan JJ, et al. In Goodpasture's disease, CD4(+) T cells escape thymic deletion and are reactive with the autoantigen alpha3 (IV) NC1. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1908–15.
 36. Dean EG, Wilson GR, Li M, et al. Experimental autoimmune Goodpasture's disease: a pathogenetic role for both effector cells and antibody in injury. *Kidney Int* 2005;67:566–75.
 37. Okada H, Moriwaki K, Kalluri R, et al. Inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 expression in tubular epithelium attenuates tubulointerstitial alteration in rat Goodpasture syndrome. *Kidney Int* 2000;57:927–36.
 38. Kuroda T, Yoshida Y, Kamiie J, et al. Expression of MMP-9 in mesangial cells and its changes in anti-GBM glomerulonephritis in WKY rats. *Clin Exp Nephrol* 2004;8(3):206–15.
 39. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004;25:583–92.
 40. Jung C, Karpouzas G, Stringer WW. Dyspnea, hemoptysis, and perihilar infiltrates in a 35-year-old man. *Chest* 2005;127:1437–41.
 41. Ball JA, Young KR. Pulmonary manifestations of Goodpasture's syndrome. Antiglomerular basement membrane disease and related disorders. *Clin Chest Med* 1998;19:777–91.
 42. Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey CD. Goodpasture's disease. *Lancet* 2001;358:917–20.
 43. Sethi S, Lewin M, Lopez L, Lager D. Linear anti-glomerular basement membrane IgG but no glomerular disease: Goodpasture's syndrome restricted to the lung. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(4):1233–35.
 44. Sengul E, Eyileten T, Ozcan A, et al. Anti-glomerular basement membrane disease with nephrotic proteinuria. *Clin Nephrol* 2009;72(2):157–59.
 45. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002;39:42–7.
 46. Kalluri R. Goodpasture syndrome. *Kidney Int* 1999;55:1120–22.
 47. Zhao M, Ding J, Liu Y, et al. A clinical and pathological analysis of 41 patients with anti-glomerular basement membrane antibody related diseases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2001;40:316–20.
 48. Vuckovic B, Ilic T, Mitic I, et al. Goodpasture's syndrome – case report. *Med Pregl* 2004;57:391–95.
 49. Sharma S. Bilateral serous retinal detachments associated with Goodpasture's syndrome. *Can J Ophthalmol* 1998;33:226–27.
 50. Chak M, Stanford MR, Poon W, et al. Uveitis initiating an autoimmune reaction resulting in Goodpasture's syndrome in a Chinese man. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1188–90.
 51. Blanco Filho F, Ernesto LC, Rosa MA, et al. Rapidly progressive antineutrophil cytoplasm antibodies associated with pulmonary-renal syndrome in a 10-year-old girl. *Sao Paulo Med J* 2001;119:29–32.
 52. Verburgh CA, Bruijn JA, Daha MR, van Es LA. Sequential development of anti-GBM nephritis and ANCA-associated Pauci-immune glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:344–48.
 53. Kalluri R, Meyers K, Mogyorosi A, et al. Goodpasture syndrome involving overlap with Wegener's granulomatosis and anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1795–800.
 54. Serratrice J, Chiche L, Dussol B, et al. Sequential development of perinuclear ANCA-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis* 2004;43:e26–e30.
 55. Henderson RD, Saltissi D, Pender MP. Goodpasture's syndrome associated with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1998;98:134–35.
 56. Carreras L, Poveda R, Bas J, et al. Goodpasture syndrome during the course of a Schonlein-Henoch purpura. *Am J Kidney Dis* 2002;39:E21.

57. Drube S, Maurin N, Sieberth HG. Coincidence of myasthenia gravis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a combination of two antibody-mediated autoimmune diseases on day 15. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1478–80.
58. Nakamura T, Suzuki Y, Koide H. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis and active ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 2003;325:296–98.
59. Komatsu T, Utsunomiya K, Oyaizu T. Goodpasture's syndrome associated with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 1998;37:611–13.
60. Kielstein JT, Helmchen U, Netzer KO, et al. Conversion of Goodpasture's syndrome into membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2082–85.
61. Thitiarchakul S, Lal SM, Luger A, Ross G. Goodpasture's syndrome superimposed on membranous nephropathy. A case report. *Int J Artif Organs* 1995;18:763–65.
62. Hecht N, Omolaja A, Witte D, et al. Evolution of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis into membranous glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2008;23(3):477–80.
63. Gartenschlager M, Lenci G, Schinzel H, et al. Goodpasture syndrome: treatment initiation with plasmapheresis before histologic diagnostic verification. *Pneumologie* 1996;50:764–68.
64. Laczika K, Knapp S, Derfler K, et al. Immunoabsorption in Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000;36:392–25.
65. Baumgartner I, Gmur J, Fontana A, et al. Recovery from life threatening pulmonary hemorrhage in Goodpasture's syndrome after plasmapheresis and subsequent pulse dose cyclophosphamide. *Clin Nephrol* 1995;43:68–70.
66. Garcia-Canton C, Toledo A, Palomar R, et al. Goodpasture's syndrome treated with mycophenolat mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:920–22.
67. Takeda S, Takahashi M, Sado Y, et al. Prevention of glomerular crescent formation in glomerulonephritis by mycophenolate mofetil in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2228–36.
68. Asgeirsdottir SA, Zwiars PJ, Morselt HW, et al. Inhibition of proinflammatory genes in anti-GBM glomerulonephritis by targeted dexamethasone-loaded AbEsel liposomes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(3):554–61.
69. Garcia GE, Truong LD, Li P, et al. Inhibition of CXCL16 attenuates inflammatory and progressive phases of anti-glomerular basement membrane antibody-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2007;170(5):1485–96.
70. Huang L, Garcia G, Lou Y, et al. Anti-inflammatory and renal protective actions of stanniocalcin-1 in a model of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2009;174(4):1368–78.
71. Leh S, Vaagnes O, Margolin SB, et al. Pirfenidone and candesartan ameliorate morphological damage in mild chronic anti-GBM nephritis in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(1):71–82.
72. Netzer KO, Merkel F, Weber M. Goodpasture syndrome and end-stage renal failure – to transplant or not to transplant? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1346–48.
73. Miyazato M, Koyama Y, Miyazato T, et al. Cadaveric renal transplantation for Goodpasture's syndrome: a case report. *Hinyokika Kyo* 2001;47:493–95.
74. Hibbs AM, Bznic-Cizman B, Guttenberg M, et al. Ulcerative colitis in a renal transplant patient with previous Goodpasture disease. *Pediatr Nephrol* 2001;16:543–46.
75. Khandelwal M, McCormick BB, Lajoie G, et al. Recurrence of anti-GBM disease 8 years after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(2):491–94.
76. Sauter M, Schmid H, Anders HJ, et al. Loss of a renal graft due to recurrence of anti-GBM disease despite rituximab therapy. *Clin Transplant* 2009;23(1):132–36.
77. Saurina A, Arrizabalaga P, Rodriguez R, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody mediated disease: revision of 32 cases and follow-up at one year of the diagnosis. *Nefrologia* 2003;23:415–22.
78. Segelmark M, Hellmark T, Wieslander J. The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of anti-glomerular-basement-membrane antibodies. *Nephron Clin Pract* 2003;94:59–68.
79. Schindler R, Kahl A, Lobeck H, et al. Complete recovery of renal function in a dialysis-dependent patient with Goodpasture syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:462–66.
80. Schmidt RH, Sieh S, Rohl D, et al. Spontaneous remission of Goodpasture syndrome in a 21-year-old patient. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:1201–03.
81. 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;134:1033–42.
82. Merkel F, Pullig O, Marx M, et al. Course and prognosis of anti-basement membrane antibody (anti-BM-Ab)-mediated disease: report of 35 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:372–76.
83. Cui Z, Zhao MH, Xin G, Wang HY. Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. *Nephron Clin Pract* 2005;99:49–55.

Информация об авторе:

Мухин Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой терапии и профболезней медико-профилактического факультета, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».
E-mail: moukhin-nephro@yandex.ru