
СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА У ПАЦИЕНТА 17 ЛЕТ

Д.Ю. Овсянников^{1,2}, М.Ю. Волков¹, А.А. Глазырина²,
Я.В. Марченков³, Ш.А. Гитинов¹, П.С. Рогаткин²,
И.Е. Колтунов^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва, Россия, 117198

²Морозовская детская городская клиническая больница
4-й Добрынинский пер., 1/9, г. Москва, Россия, 119049

³КДЦ МЕДСИ, Москва
Грузинский переулок, 3а, г. Москва, Россия, 123056

Синдром Гудпасчера (СГ) — тяжелое аутоиммунное заболевание, для которого характерно преимущественное поражение почек и легких. Специфическим лабораторным маркером заболевания считаются антитела к базальной мембране клубочков (аБМК). В статье приводится обзор литературы по данной проблеме, а также клиническое наблюдение СГ у пациента 17 лет, у которого заболевание сопровождалось характерной симптоматикой, низкой эффективностью глюкокортикостероидов, исчезновением аБМК из периферической крови, положительным анализом на криоглобулины, улучшением на фоне терапии ритуксимабом.

Ключевые слова: синдром Гудпасчера, легочно-почечный синдром, антитела к базальной мембране клубочков, криоглобулины, дети.

Синдром Гудпасчера (СГ) — редкое органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антител к базальной мембране клубочков почек (аБМК) и клиническими проявлениями в виде сочетания быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПН) с легочными кровотечениями. Впервые синдром был описан в 1919 г. гарвардским патологом Э. Гудпасчером, который наблюдал у 18-летнего юноши, перенесшего грипп, появление анемии на фоне рецидивирующего кровохарканья и двусторонних легочных инфильтратов. После смерти, наступившей через 6 недель от начала заболевания, при патологоанатомическом исследовании обнаружили альвеолярную геморрагию, диффузный некроз альвеол и пролиферативный нефрит [1].

Заболеваемость СГ у взрослых составляет 0,5—1 на 1 млн в год, у детей заболевание наблюдается еще реже [2].

Объектом для аБМК является домен NC1, присутствующий в α -3 цепи коллагена IV типа. Так как данная молекула преимущественно встречается в почках и легких, именно эти органы поражаются в первую очередь [3]. Наблюдается значимая связь с антигенами системы HLA — более 80% пациентов имеют аллели DR15 или DR4.

Другими факторами, предрасполагающими к возникновению СГ, являются курение, воздействие углеводов, а также острые респираторные инфекции (ОРИ), в частности грипп. Несмотря на имеющиеся данные, до сих пор неизвестно, что именно служит триггером к запуску синтеза антител [4].

Для СГ характерно бимодальное возрастное распределение заболеваемости с двумя пиками в возрасте 20—30 лет и в возрасте 60—70 лет, преимущественно болеют мужчины. Вероятно, описание самого маленького (11 мес.) пациента с СГ принадлежит S.A. Vigler с колл. [5].

Как правило, поражение легких и почек при СГ дебютируют одновременно, причем альвеолярное кровотечение может быстро приводить к смерти. Наряду с проникновением крови в просвет альвеол возникают кровоизлияния в легочный интерстиций. Начальные признаки легочного кровотечения — кашель и кровохарканье. При аускультации легких определяется крепитация, влажные хрипы. Отмечаются признаки дыхательной недостаточности (одышка, цианоз, нарушения сознания). Для СГ характерен БПГН, который проявляется нарастанием сывороточного уровня креатинина, гематурией, олигурией, анурией. Самым частым неспецифическим проявлением СГ считают железодефицитную анемию в результате легочного кровотечения, хотя иногда анемию регистрируют раньше появления признаков поражения легких и почек. Развитие необъяснимой анемии у пациентов без кровохарканья, но с двусторонней инфильтрацией в легких требует исключения СГ. Нередко наблюдают лихорадку, артралгии, миалгии. Вместе с тем, по сравнению с системными васкулитами, данные неспецифические симптомы при СГ выражены меньше. Типично увеличение СОЭ [6]. А. Вауат с колл. (2012) обобщили сведения о 23 пациентах младше 18 лет с СГ, представленные в мировой литературе за 1981—2011 гг. (табл. 1).

Таблица 1

**Клинические проявления СГ:
симптомы, встречавшиеся более чем в 15% случаев**

Признаки	Число детей, абс. (%)
Гематурия и/или протеинурия	18 (78%)
Анемия	14 (61%)
Олигурия/анурия	12 (52%)
Кровохарканье	11 (48%)
Тошнота	10 (43%)
Кашель	8 (35%)
Лихорадка	6 (26%)
Одышка	5 (22%)
Отеки нижних конечностей	4 (17%)
Сердечные шумы	4 (17%)
Тахикардия	4 (17%)

Диагноз СГ подтверждается обнаружением в крови аБМК. При СГ, дебютировавшем в детском возрасте, наряду с аБМК, находят и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), являющиеся маркерами АНЦА-ассоциированных системных васкулитов — гранулематоза с полиангиитом (Вегенера), микроскопического полиангиита, синдрома Чарджа-Стросса. Известно, что у 5—14% больных с АНЦА определяют аБМК, а у 30—43% больных с аБМК выявляют АНЦА. Влияние двойной серопозитивности на прогноз и течение болезни остается спорным вопросом [4; 7]. Отсутствие у пациента с ЛПС и тех, и других антител требует исключения других причин ЛПС, представленных в табл. 2.

**Причины ЛПС:
частота, клиническая манифестация, диагностические тесты [8]**

Диагноз	Заболеваемость (на 1 млн чел.)	% случаев с ЛК	% случаев с ГН	Диагностиче- ский тест
АНЦА-ассоциированные васкулиты	20,4	8—36	> 70	АНЦА
Синдром Гудпасчера	< 1	60—80	> 90	аБМК
Волчаночный васкулит	53 (женщины) 7 (мужчины)	1—5,4	35	АНФ Анти-ДНК
Пурпура Шенлейна-Геноха	100 (дети)	Нечасто	40—50	—
Криоглобулинемический васкулит	10	3,2	20—26	Криоглобулины
Ревматоидный васкулит	12,5	<1	25	АЦЦП РФ
Постстрептококковый ГН	0,4—1,5	<1	100	АСЛ-О

Примечания: ЛПС — легочно-почечный синдром; ЛК — легочное кровотечение; ГН — гломерулонефрит; АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; аБМК — антитела к базальной мембране клубочков; АНФ — антиядерный фактор; анти-ДНК — антитела к ДНК; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллированному пептиду; РФ — ревматоидный фактор; АСЛ-О — антистрептолизин-О.

В этой связи необходимо отметить, что вопреки распространенному мнению о том, что легочно-почечный синдром (ЛПС) синонимичен СГ, ЛПС является полиэтиологическим, его причиной может быть большое число заболеваний с данным симптомокомплексом. Кроме того, неиммунными причинами ЛПС могут быть поражения сердца, острая почечная недостаточность с отеком легких, нарушения гемостаза, баротравма, инфекции [7]. Среди заболеваний-причин ЛПС в педиатрии наибольшее значение имеют васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированные васкулиты), в частности гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) [8]. В детском возрасте СГ требует проведения дифференциального диагноза с гемосидерозом легких.

На рентгенограммах и компьютерных томограммах выявляются диффузные односторонние или двусторонние затемнения в результате легочного кровоизлияния, напоминающие отек легких. По мере очищения альвеолярные тени сменяются картиной интерстициального поражения — неровными линейными уплотнениями и утолщением межальвеолярных перегородок [9]. Патогномичными рентгенографическими и КТ-изменениями при СГ являются острые узелковые и интерстициальные затемнения, которые быстро спонтанно разрешаются [10]. Всем больным с БПГН необходимо выполнение биопсии почек.

Цель лечения СГ — удаление из циркуляции аБМК с одновременным предотвращением их дальнейшего образования и подавление существующего тканевого воспаления. Всем пациентам с аБМК-гломерулонефритом (за исключением диализ-зависимых на момент установления диагноза, имеющих 100% полулуний по данным адекватной нефробиопсии и не имеющих при этом легочных кровотечений) следует проводить иммуносупрессивную терапию циклофосфамидом, кор-

тикостероидами и плазмаферезом [11]. При легочном кровотечении проводят трансфузию свежемороженой плазмы [6]. Имеется опыт применения ритуксимаба у больных СГ, сопровождавшийся значимым улучшением состояния [12].

В прошлом СГ считали фатальным заболеванием. Современные схемы терапии существенно улучшили прогноз. Так, в исследовании А. Вауат и соавт. (2012) выживаемость составила 91%, у 11 (48%) пациентов болезнь перешла в ремиссию, ни у одного из них не наблюдалось рецидива заболевания. У 12 (52%) пациентов хроническая почечная недостаточность прогрессировала до терминальной стадии, 5 пациентам была проведена трансплантация почки, 2 на момент публикации ожидали трансплантации. Рецидива заболевания после операции не наблюдалось [4]. По данным обзора В. Poddar и соавт. (2010), обобщившего данные о 18 пациентах с СГ младше 18 лет, смертность составила 33,3% [13].

Приводим клиническое наблюдение пациента А. 17 лет с СГ. Пациент в декабре 2013 г. перенес ОРВИ, после чего появились фебрильная лихорадка, одышка, малопродуктивный кашель с прожилками крови в мокроте. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, 29 марта 2014 г. в тяжелом состоянии был госпитализирован в реанимационное отделение по месту жительства, был выявлен гломерулонефрит с нефротическим синдромом, на основании положительного анализа на аБМК был установлен диагноз «синдром Гудпасчера». Получал симптоматическую терапию, переливания альбумина и эритроцитарной массы, пульс-терапию солумедролом в дозе 500 мг/сут без выраженного клинического улучшения, также в связи с инфекционными осложнениями проводилась массивная антибиотикотерапия; выписан 19.05.14, назначена постоянная терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут. В связи с отсутствием клинического улучшения был направлен в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу г. Москвы.

Состояние при поступлении тяжелое, жалобы на одышку, отеки. При обследовании в общем анализе крови анемия (гемоглобин 81 г/л), лейкоцитоз ($15,5 \cdot 10^9$ /л); в биохимическом анализе крови — белок 45 г/л, альбумин 23 г/л, мочевины 27,6 ммоль/л, креатинин 222 мкмоль/л, холестерин 7,3 ммоль/л, триглицериды 2,6 ммоль/л, калий 5,3 ммоль/л, натрий 134 ммоль/л, щелочная фосфатаза 81 Ед/л, АлТ 37 Ед/л, АсТ 23 Ед/л, ЛДГ 313 Ед/л, С-реактивный белок 0,046 г/л; коагулограмма в норме; в общем анализе мочи макрогематурия до 250 в поле зрения, массивная протеинурия до 3 г/л.

Пациенту было проведено комплексное инструментальное обследование, включавшее в себя рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию, ультразвуковое исследование почек, мультиспиральную КТ грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства. По данным КТ грудной клетки выявлялось двустороннее уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» (рис. 1). Биопсия почки не выполнялась по причине тяжелого состояния пациента.

В ходе уточнения этиологии ЛПС были определены различные аутоантитела: уровень аБМК составил 10,4 Ед/мл (при норме до 20 Ед/мл), анализы на АНЦА, анти-ДНК, АНФ оказались отрицательными, однако был обнаружен высокий уровень криоглобулинов, что потребовало исключения диагноза криоглобулинемического васкулита (КВ). На основании предварительных диагностических критериев КВ [14] диагноз КВ был исключен.

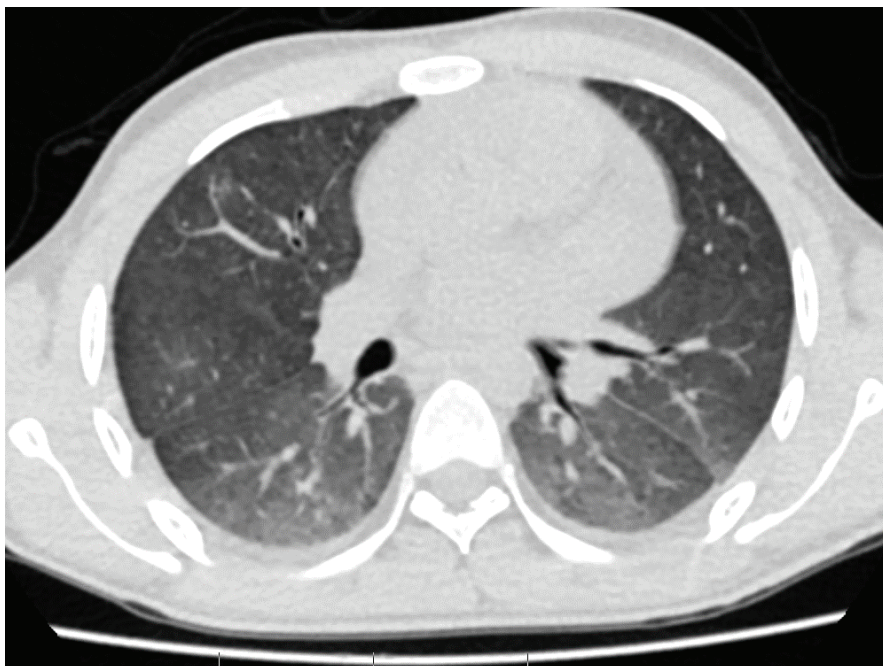


Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента А.
Описание в тексте

Пациенту была назначена терапия: плазмаферез, циклофосфан в дозе 10—15 мг/кг/сут, ритуксимаб в дозе 300 мг/м², на фоне чего у пациента наблюдалось постепенное клиническое улучшение, восстановление функции почек, появилась возможность прекратить постоянный прием глюкокортикостероидов. Особенности данного наблюдения явились достаточно медленное течение СГ с последующим восстановлением почечной функции, исчезновение аБМК в периферической крови, что типично при данном заболевании, обнаружение высокого титра криоглобулинов. Имеются данные, что хотя аБМК очень быстро вызывают часто необратимое поражение почек, у большинства больных продукция антител прекращается, и спустя 8—14 недель они исчезают из кровотока, а через 6 месяцев их обнаруживают лишь изредка [15].

Таким образом, СГ — наиболее частая причина ЛПС, являющегося полиэтиологическим. Основным диагностическим тестом, позволяющим верифицировать отдельное аутоиммунное заболевание в группе причин ЛПС, является определение специфических аутоантител. Диагностика СГ всегда свидетельствует о тяжелом состоянии пациента, что требует неотложного назначения активной терапии иммуносупрессантами. Вовремя начатое адекватное лечение значительно улучшает прогноз пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Goodpasutre E.* The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza // *Am J Med Sci.* 1919. № 158. P. 863—70.
- [2] *Naidoo S., Waller S.* Anti-GBM antibodies co-exist with MPO-ANCA in a 4-year-old girl with acute renal failure // *Pediatr Nephrol.* 2009. V. 24. № 1. P. 215—16.

- [3] *Thornet P.S., Baumal R., Eddy A., et al.* Characterization of NC1 domain of collagen type IV in glomerular basement membranes (GBM) and of antibodies to GBM in a patient with anti-GBM nephritis // *Clin Nephrol.* 1989. V. 31. № 3. P. 160—68.
- [4] *Bayat A., Kamperis K., Herlin T.* Characteristics and outcome of Goodpasture's disease in children // *Clin Rheumatol.* 2012. V. 31. № 12. P. 1745—51.
- [5] *Bigler S.A., Parry W.M., Fitzwater D.S., et al.* An 11-month-old with anti-glomerular basement membrane disease // *Am J Kidney Dis.* 1997. V. 30. № 5. P. 710—712.
- [6] *Мухин Н.А.* Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение // *Фарматека.* 2011. № 18. С. 8—14.
- [7] *West S.C., Arulkumaran N., Ind P.W., et al.* Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition // *Postgrad Med J.* 2013. V. 89. № 1051. P. 274—83.
- [8] *Колтунов И.Е., Кантемирова М.Г., Артамонова В.А. и др.* Особенности течения некротизирующего респираторного гранулематоза у девочки 13 лет // *Трудный пациент.* 2012. V. 10. № 8—9. С. 36—38.
- [9] *Müller N.L., Miller R.A.* Diffuse pulmonary hemorrhage // *Radiol. Clin. North. Am.* 1991. V. 29. № 5. P. 965—971.
- [10] *Галански М., Демтмер З., Леберле М. и др.* Лучевая диагностика. Грудная клетка. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
- [11] *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.* KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis // *Kidney inter., Suppl.* 2012. № 2. P. 139—274.
- [12] *Touzot M., Poisson J., Faguer S., et al.* Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients // *J Autoimmun.* 2015. № 60. P. 74—9.
- [13] *Poddar B., Singhal S., Azim A., et al.* Goodpasture's syndrome in children // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010. V. 21. № 5. P. 935—39.
- [14] *De Vita S., Soldano F., Isola M., et al.* Preliminary classification criteria for the cryoglobulin-aemic vasculitis // *Ann Rheum Dis.* 2011. V. 70. № 7. P. 1183—90.
- [15] *Сигел Н.* Детская нефрология. М.: Практика, 2006.

GOODPASTURE'S SYNDROME IN 17-YEAR-OLD PATIENT

**D.Yu. Ovsyannikov^{1,2}, M.Yu. Volkov¹, A.A. Glazyrina²,
Ya.V. Marchenkov³, Sh.A. Gitinov¹, P.S. Rogatkin²,
I.Ye. Koltunov^{1,2}**

¹Peoples Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, Russia, 117198

²Morozov Children Clinical City Hospital
4th Dobrininskiy ln., 1/9, Moscow, Russia, 119049

³CDC MEDSI
Gruzinskiy ln., 3a, Moscow, Russia, 123056

Goodpasture's syndrome (GS) is a severe autoimmune disease, which is characterized by kidney and lung affection. Antibodies to glomerular basal membrane (AGBM) are considered to be a specific marker. We present a literature review and a clinical case of GS with typical clinical presentation and

low effectiveness of glucocorticosteroid treatment in 17-year-old patient. The disease was characterized by the AGBM disappearance from peripheral blood, positive test for cryoglobulins and improvement of patient condition during therapy with rituximab.

Key words: Goodpasture's syndrome, anti-GBM disease, pulmonary-renal syndrome, cryoglobulins, children.

REFERENCES

- [1] *Goodpasture E.* The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci.* 1919. № 158. P. 863—70.
- [2] *Naidoo S., Waller S.* Anti-GBM antibodies co-exist with MPO-ANCA in a 4-year-old girl with acute renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2009. V. 24. № 1. P. 215—16.
- [3] *Thornet P.S., Baumal R., Eddy A., et al.* Characterization of NC1 domain of collagen type IV in glomerular basement membranes (GBM) and of antibodies to GBM in a patient with anti-GBM nephritis. *Clin Nephrol.* 1989. V. 31. № 3. P. 160—68.
- [4] *Bayat A., Kamperis K., Herlin T.* Characteristics and outcome of Goodpasture's disease in children. *Clin Rheumatol.* 2012. V. 31. № 12. P. 1745—51.
- [5] *Bigler S.A., Parry W.M., Fitzwater D.S., et al.* An 11-month-old with anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Kidney Dis.* 1997. V. 30. № 5. P. 710—712.
- [6] *Mukhin N.* A Goodpasture syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Pharmateka.* 2011. № 18. P. 8—14.
- [7] *West S.C., Arulkumaran N., Ind P.W., et al.* Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. *Postgrad Med J.* 2013. V. 89. № 1051. P. 274—83.
- [8] *Koltunov I.Ye., Kantemirova M.G., Artamonov V.A. et al.* Peculiarities of necrotic respiratory granulomatosis in 13 year old girl. *Heavy patient.* 2012. Vol. 10. № 8—9. P. 36—38.
- [9] *Müller N.L., Miller R.A.* Diffuse pulmonary hemorrhage. *Radiol. Clin. North. Am.* 1991. V. 29. № 5. P. 965—971.
- [10] *Galanskiy M., Dettmer C., Leberle M. et al.* Radiation diagnostics. Chest. M.: MEDpress-inform, 2013.
- [11] *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.* KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012. № 2. P. 139—274.
- [12] *Touzot M., Poisson J., Faguer S., et al.* Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun.* 2015. № 60. P. 74—9.
- [13] *Poddar B., Singhal S., Azim A., et al.* Goodpasture's syndrome in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010. V. 21. № 5. P. 935—39.
- [14] *De Vita S., Soldano F., Isola M., et al.* Preliminary classification criteria for the cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011. V. 70. № 7. P. 1183—90.
- [15] *Siegel N.* Pediatric Nephrology. M.: Practice, 2006.