

Синдром Гудпасчера в детском возрасте: обзор литературы и клиническое наблюдение

Д.Ю.Овсянников^{1,2}, М.Ю.Волков¹,
Ш.А.Гитинов¹, А.А.Глазырина², П.С.Рогаткин²,
А.В.Горбунов², Я.В.Марченков³,
И.Е.Колтунов^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов,
Москва

²Морозовская детская городская
клиническая больница, Москва

³Клинико-диагностический центр МЕДСИ,
Москва

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.

Goodpasture's Syndrome in Childhood: a Literature Review and a Case Report

D.Y.Ovsiyannikov^{1,2}, M.Y.Volkov¹, Sh.A.Gitinov¹,
A.A.Glazyrina², P.S.Rogatkin², A.V.Gorbunov²,
Y.V.Marchenkov³, I.Y.Koltunov^{1,2}

¹Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow

²Morozov Children Clinical City Hospital,
Moscow

³CDC MEDSI, Moscow

Goodpasture's syndrome (GS) is a severe autoimmune disease, which is characterized by predominant lesion of the kidneys and lungs. The antibodies to glomerular basement membrane (AGBM) are considered to be a specific laboratory marker. The article provides a

review of the literature on this issue, as well as a clinical observation of the GS with typical clinical presentation and low effectiveness of glucocorticosteroid treatment in a 17 year old patient. The disease was characterized by the AGBM disappearance from peripheral blood, positive test for cryoglobulins, improvement during therapy with rituximab.

Key words: Goodpasture's syndrome, pulmonary-renal syndrome, antibodies to glomerular basement membrane, cryoglobulins, children.

Синдром Гудпасчера (СГ) – редкое аутоиммунное органоспецифическое заболевание, характеризующееся клиническими проявлениями в виде сочетания быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) с легочными кровотечениями и наличием антител к базальной мембране клубочков почек (аБМК). 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 нед 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].

У большинства пациентов с СГ объектом для аБМК является мономерная субъединица с молекулярной массой 28 кД, расположенная в домене NC1, присутствующем в α_3 -цепи коллагена IV типа [3]. Два различающихся по конформации эпитопа аБМК были определены на остатках 17-31 и 127-141 данного домена и были названы EA и EB соответственно. Несмотря на убиквитарность базальных мембран, клинически значимое поражение наблюдается только альвеолах и клубочках. Считается, что это связано с большей доступностью, а также с более высоким уровнем синтеза α_3 -цепей коллагена. Другой особенностью альвеолярной и клубочковой мембран является их структурная связанность с α_3 -цепями коллагена, что облегчает доступ для антител извне [4, 5].

Как и при многих других аутоиммунных заболеваниях, считается, что в основе этиологии СГ лежит сочетание генетических факторов с факторами внешней среды. Точные причины остаются неизвестными, однако последние данные литературы свидетельствуют в пользу увеличения риска заболевания некоторыми определенными факторами. Наблюдается значимая связь с антигенами системы HLA – более 80% пациентов имеют аллели DR15 или DR4. В ходе дальнейшего анализа в локусе связывания с антигеном был выявлен состоящий из 6 аминокислот остаток, часто встречающийся в DR β -цепях как DR15, так и DR4. Появились данные о необходимости первичного поражения легочного кровотока для доступа аБМК к базальной мембране легочных капилляров. Предрасполагающими факторами являются курение, воздействие углеводородов и пыли с высоким содержанием металлов, острые респираторные инфекции (ОРИ), в частности, грипп, а также терапия, подавляющая лимфоцитарный росток кроветворения (в качестве примера приводится алемтузумаб) [6, 7].

Для СГ характерно бимодальное возрастное распределение заболеваемости с двумя пиками в воз-

| 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%) |

расте 20–30 лет и в возрасте 60–70 лет, преимущественно болеют мужчины. Вероятно, описание самого маленького (11 мес) пациента с СГ принадлежит S.A.Bigler и соавт. [8].

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 [9]. A.Bayat и соавт. (2012) обобщили сведения о 23 пациентах младше 18 лет с СГ, представленные в мировой литературе за 1981–2011 гг. (табл. 1).

Редким проявлением СГ является аутоиммунная болезнь внутреннего уха (AIED). Характерным клиническим проявлением данного заболевания является внезапная потеря слуха в одном ухе с последующим быстрым вовлечением второго. Иногда ухудшение слуха прогрессирует в течение нескольких недель или месяцев. Пациенты также могут жаловаться на головокружение, звенящие, шепчущие или ревущие звуки [7].

Диагноз СГ подтверждается обнаружением в крови аБМК, метод иммуно-ферментного анализа обладает высокими уровнями чувствительности (>95%) и специфичности (>97%). Иногда у здоровых людей в крови циркулируют аБМК, принадлежащие к субклассам IgG2 и IgG4. С началом клинических проявлений уровни IgG1 и IgG3 возрастают, а также могут коррелировать с активностью заболевания [7]. 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 [6, 10]. Отсутствие у пациента с ЛПС и тех, и других антител требует исключения других причин ЛПС, представленных в табл. 2.

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 [10]. Среди заболеваний-причин ЛПС в педиатрии наибольшее значение имеют васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированные васкулиты), в частности гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) [11]. 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 [12]. Патогномоничными рентгенографическими и КТ-изменениями при СГ являются острые узелковые и интерстициальные затемнения, которые быстро спонтанно разрешаются [13]. Для подтверждения диагноза всем больным с СГ необходимо выполнение биопсии почек, биопсия легких выполняется в редких случаях. С целью изучения полученной ткани используют световую микроскопию, иммунофлюоресценцию и электронную микроскопию.

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 с использованием циклофосфамида, высоких доз глюкокортикостероидов, плазмафереза [14]. При легочном кровотечении проводят трансфузию свежемороженой плазмы [9]. Имеется опыт применения ритуксимаба у больных СГ, сопровождавшийся значимым улучшением состояния [15].

В прошлом СГ считали фатальным заболеванием. Современные схемы терапии существенно улучшили прогноз. Так, в исследовании A.Bayat 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 [6]. По данным обзора B.Poddar и соавт., обобщившего данные о 18 пациентах с СГ младше 18 лет, смертность составила 33,3% [16].

Приводим *клиническое наблюдение* пациента А. 17 лет с СГ. Пациент в декабре 2013 г. перенес ОРВИ,

| Клиническая манифестация | Заболеваемость (на 1 млн чел.) | % случаев с ЛК | % случаев с ГН | Диагностический 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-0 |

Примечание. ЛПС – легочно-почечный синдром; ЛК – легочное кровотечение; ГН – гломерулонефрит; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; аБМК – антитела к базальной мембране клубочков; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-ДНК – антитела к ДНК; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллированному пептиду; РФ – ревматоидный фактор; АСЛ-0 – антистрептолизин-0.

Компьютерная томограмма пациента А



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 солу-медролом 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 – $15,5 \times 10^9$ /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» (рисунок). 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 [17] диагноз КВ был исключен.

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 о том, что, хотя аБМК очень быстро вызывают часто необратимое поражение почек, у большинства больных продукция антител прекращается, и спустя 8–14 нед они исчезают из кровотока, а через 6 мес их обнаруживают лишь изредка [18].

Таким образом, СГ – наиболее частая причина ЛПС, являющегося полиэтиологическим состоянием. 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. Goodpasture E. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci.* 1919; 158: 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; 24: 1: 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; 31: 3: 160–68.
4. Cui Z., Zhao M.-H. Advances in human antiglomerular membrane disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7: 12: 697–705.

5. Ohlsson S., Herlitz H., Selga D. et al. Circulating Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies With Predominance of Subclass IgG4 and False-Negative Immunoassay Test Results in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 2: 289–93.
6. Bayat A., Kamperis K., Herlin T. Characteristics and outcome of Goodpasture's disease in children. *Clin Rheumatol.* 2012; 31: 12: 1745–51.
7. Greco A. et al. Goodpasture's syndrome: A clinical update. *Autoimmun Rev.* 2014; 14: 3: 246–53.
8. 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; 30: 5: 710–712.
9. Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение. *Фарматека.* 2011; 18: 8–14. / Muhin N.A. Sindrom Gudpascchera: patogenez, diagnostika, lechenie. *Farmateka.* 2011; – 18: 8–14. [in Russian]
10. West S.C., Arulkumaran N., Ind P.W., et al. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. *Postgrad Med J.* 2013; 89: 1051: 274–83.
11. Колтунов И.Е., Кантемирова М.Г., Артамонова В.А., и др. Особенности течения некротизирующего респираторного гранулематоза у девочки 13 лет. Трудный пациент. 2012; 10: 8–9: 36–38. / Koltunov I.E., Kantemirova M.G., Artamonova V.A., i dr. Osobennosti techenija nekrotizirujushhego respiratornogo granulematoza u devochki 13 let. *Trudnyj pacient.* 2012; 10: 8–9: 36–38. [in Russian]
12. Müller N.L., Miller R.A. Diffuse pulmonary hemorrhage. *Radiol. Clin. North. Am.* 1991; 29: 5: 965–971.
13. Галански М., Деттмер Э., Леберле М. и др. Лучевая диагностика. Грудная клетка. М.: МЕДпресс-информ, 2013; 384. / Galanski M., Dettmer Z., Leberle M. i dr. Luchevaja diagnostika. *Grudnaja kletka.* М.: MEDpress-inform, 2013; 384. [in Russian]
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter.* –2012; Suppl: 2: 139–274.
15. Touzot M., Poisson J., Faguer S. et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun.* 2015; 60: 74–9.
16. Poddar B., Singhal S., Azim A., et al. Goodpasture's syndrome in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010; 21: 5: 935–39.
17. De Vita S., Soldano F., Isola M. et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 7: 1183–90.
18. Сигел Н. Детская нефрология. М.: Практика, 2006; 336. / Sigel N. *Detskaja nefrologija.* М.: Praktika, 2006; 336. [in Russian]

Сведения об авторах:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – профессор, д.м.н., РУДН, Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Волков Михаил Юрьевич – студент, РУДН, Москва

Глазырина Анастасия Александровна – врач, Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Марченков Ярослав Владимирович – к.м.н., врач, КДЦ «МЕДСИ», Москва

Гитинов Шамиль – клинический ординатор, РУДН, Москва

Рогаткин Петр Сергеевич – врач, Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Горбунов Александр Валерьевич – профессор, DSc, Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Колтунов Игорь Ефимович – профессор, д.м.н., РУДН, Морозовская детская городская клиническая больница, Москва