

К вопросу о сложности диагностики синдрома Гудпасчера

В.И. Подзолков, Г.К. Махнач, Т.И. Ишина, А.Б. Пономарев, И.Д. Медведев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обсуждаются проблемы диагностики и лечения анти-БМК-ассоциированной болезни (синдрома Гудпасчера) – редкого, тяжелого прогрессирующего заболевания, ассоциированного с образованием антител к гломерулярной мембране [анти-БМК (anti-GBM)], при котором развивается легочно-почечный синдром, т.е. одновременное диффузное геморрагическое поражение легких в сочетании с острым или быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Главная проблема – это поздняя диагностика заболевания, когда терапия заболевания уже малоэффективна.

В статье приведены современные сведения об эпидемиологии, этиологии и патогенезе, принципах диагностики и лечения этого редкого заболевания, а также клиническое наблюдение пациента с синдромом Гудпасчера. Определены особенности течения болезни у данного больного.

Ключевые слова: анти-БМК-ассоциированная болезнь, синдром Гудпасчера, легочно-почечный синдром, прогрессирующий гломерулонефрит.

Для цитирования: Подзолков В.И., Махнач Г.К., Ишина Т.И. и др. К вопросу о сложности диагностики синдрома Гудпасчера. Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 64–67. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000044

Difficulties in Goodpasture's syndrome diagnosing

V.I. Podzolkov, G.K. Makhnach, T.I. Ishina, A.B. Ponomarev, I.D. Medvedev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The article analyzes the diagnosis and treatment of anti-GBM antibody disease (Goodpasture's syndrome) – a rare, severe progressive disease, associated with anti-glomerular basement membrane antibody-induced pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis. The main problem of this pathology is late diagnosis, resulted in ineffective treatment. The article provides current information on the epidemiology, etiology and pathogenesis, diagnosis, and treatment of Goodpasture's syndrome, as well as clinical case of a patient with this rare disease.

Keywords: anti-GBM antibody disease, Goodpasture's syndrome, pulmonary-renal syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis.

For citation: Podzolkov V.I., Makhnach G.K., Ishina T.I., et al. Difficulties in Goodpasture's syndrome diagnosing. Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 64–67. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000044

АД – артериальное давление
БМК – базальная мембрана клубочков
СГ – синдром Гудпасчера
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМП – скорая медицинская помощь
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография

Системные васкулиты относительно редкие заболевания, которые имеют большое разнообразие клинических проявлений, являются сложными для диагностики и требуют проведения дифференциального диагноза с широким спектром патологических состояний. Клинические особенности той или иной формы системных васкулитов определяются патогенетическими механизмами развития. Одним из механизмов является поражение сосудов органоспецифическими антителами, что и наблюдается при развитии анти-БМК-ассоциированной болезни, известной как синдром Гудпасчера.

Синдром Гудпасчера (СГ) – заболевание, ассоциированное с образованием антител к гломерулярной мембране [анти-БМК (anti-GBM)], при котором развивается легочно-почечный синдром, включающий в себя диффузное геморрагическое поражение легких в сочетании с острым или быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Впервые термин «легочно-почечный синдром» использовал гарвардский патолог W. Goodpasture в 1919 г., описывая случай кровохарканья и гломерулонефрита у 18-летнего юноши, заболевшего после перенесенной инфлюэнцы. В 1958 г. M. Stanton и J. Tange описали 9 случаев сочетанного пора-

жения легких и почек, сопровождавшихся рецидивирующими легочными кровотечениями, гемосидерозом легких и гломерулонефритом, с летальным исходом через несколько месяцев от начала заболевания. Они предложили назвать это редко встречающееся заболевание «синдром Гудпасчера» [1, 2].

СГ является редкой патологией, заболеваемость у взрослых составляет 0,5–1,0 на 1 000 000 в год, у детей значительно меньше. Выделяют два пика заболеваемости: в 20–30 и 60–70 лет. Мужчины болеют чаще женщин: соотношение частоты заболевания составляет 6–8:1 [1, 3, 4].

Причины, приводящие к развитию СГ, на сегодняшний день не установлены. Существуют данные о генетической предрасположенности к развитию заболевания. В качестве факторов, определяющих генетическую предрасположенность к СГ, рассматривают изменения в системе гистосовместимости. Есть предположение, что СГ ассоциирован с HLA-DR15, DRB1*1501, DRB1(*)1502 [4, 5]. К пусковым факторам у лиц с генетической предрасположенностью относят курение, вдыхание паров углеводородов и органических растворителей, воздействие инфекционных агентов (вирус гриппа, вирус иммуноде-

фицита человека), ингаляции кокаина, металлической пыли, лекарственные препараты (D-пеницилламин, алемтузумаб) [1, 6].

Ключевым фактором развития СГ является образование антител к базальной мембране клубочков почек (анти-БМК), которые являются иммуноглобулинами IgG [1, 3, 7]. Базальная мембрана представляет собой многосоставную сложную структуру, разделяющую соединительную ткань, эндотелий или эпителий в организме. Одним из основных структурных компонентов мембраны служат нити коллагена IV типа, состоящие из α -цепей шести типов. Мишенью для анти-БМК являются два эпитопа неколлагенового домена $\alpha 3$ -цепи нити коллагена IV типа, названные EA и EB, а также у меньшего количества пациентов – эпитопы $\alpha 5$ - и $\alpha 4$ -цепей коллагена IV типа. Структура нитей коллагена не является уникальной только для клубочков почек или легочных альвеол, однако у пациентов с СГ основные патологические изменения развиваются преимущественно в легких в виде разрушения альвеол и развития синдрома диффузного альвеолярного кровотечения и в почках с развитием пролиферативного экстракапиллярного (быстро прогрессирующего) гломерулонефрита. Большое значение в повреждении органов также имеют активация системы комплемента и Т-лимфоциты, распознающие неколлагеновый домен $\alpha 3$ -цепи коллагена IV типа [1, 3, 8].

Типичная клиническая картина заболевания, т.е. классический легочно-почечный синдром, с одновременным поражением легких в сочетании с гломерулонефритом наблюдается у подавляющего большинства пациентов – в 60–80% описанных случаев СГ. У части пациентов, примерно в 20%, имеется только поражение почек, реже встречаются только легочные проявления. Клинические изменения в легких при СГ могут проявляться как кровохарканьем, так и развитием альвеолярного кровотечения, приводить к прогрессирующей дыхательной недостаточности и гибели больного. Патологические изменения в почках приводят к развитию нефритического синдрома и формированию почечной недостаточности. Наряду с указанными синдромами у пациентов возможно развитие анемии, чаще железодефицитной, разной степени выраженности, появление болей в грудной клетке, гепатоспленомегалии, лихорадки, артралгии, миалгии, редко – двусторонний ретинит и увеит. При обследовании пациентов можно выявить характерные клинические признаки: кашель, кровохарканье, признаки дыхательной недостаточности (одышка, цианоз, гипоксемия), при аускультации легких – крепитация, влажные мелкопузырчатые хрипы, олигурия. По лабораторным данным – анемия, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гематурия, протеинурия, повышение уровня сывороточного креатинина [1, 4, 7, 9]. При рентгенологическом исследовании – патогномоничны изменения в виде двусторонних узелковых и интерстициальных за-

темнений по типу «матового стекла» и консолидации легочной ткани [10].

Для подтверждения СГ наряду с выявлением у пациента легочно-почечного синдрома необходимо проведение серологического исследования крови и/или гистологического исследования почек или легких. Диагностическим признаком, позволяющим верифицировать СГ, является выявление анти-БМК методом иммуноферментного или радиоиммунного анализа (чувствительность и специфичность приближаются к 100%). Однако в единичных случаях анти-БМК в крови при СГ не выявляются, причины этого до конца не ясны, а также есть данные, указывающие на выявление анти-БМК у здоровых людей. Примерно у 1/3 пациентов с СГ наряду с высоким титром анти-БМК в крови определяют ANCA (антитела к миелопероксидазе, антитела к протеиназе-3), что не влияет на течение и прогноз заболевания [4].

При исследовании биоптатов почек обнаруживают анти-БМК в клубочках почек и гистологическую картину пролиферативного экстракапиллярного или некротизирующего гломерулонефрита. При биопсии легких, которая редко проводится, выявляется картина разрушенных альвеол, альвеолярные пространства заполнены эритроцитами, скоплениями макрофагов, нагруженных гемосидерином [2, 4, 8, 9].

СГ необходимо дифференцировать с рядом заболеваний, протекающих с похожей клинической картиной: острым гломерулонефритом (ANCA-ассоциированный некротизирующий фокальный и сегментарный гломерулонефрит), тяжелой пневмонией, ANCA-ассоциированными васкулитами [гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит, синдром Черджа–Стросса], с системной красной волчанкой.

Основными методами лечения СГ являются применение плазмафереза с целью элиминации анти-БМК из крови, а для предотвращения их дальнейшего образования и подавления тканевого воспаления – иммуносупрессивная терапия: преднизолон, циклофосфамид, возможно использование ритуксимаба, применение которого, по данным литературы, приводит к значительным улучшениям состояния. При выраженном синдроме альвеолярного кровоизлияния и дыхательной недостаточности необходима искусственная вентиляция легких (ИВЛ), при формировании тяжелой почечной недостаточности – проведение гемодиализа и, возможно, трансплантации почки. При отсутствии адекватной терапии СГ имеет злокачественное течение, приводящее к быстрой гибели пациентов от прогрессирующей дыхательной недостаточности, легочного кровотечения, почечной недостаточности [1, 9].

Сообщения о каждом новом случае СГ в настоящее время продолжают представлять большой научный интерес в связи с тем, что СГ относительно редко встречающееся заболевание, и еще многое остается неясным в его этиологии и патогенезе. В нашей клинике за последние 25 лет нам довелось наблюдать 3 больных с СГ. В качестве примера приводим последнее клиническое наблюдение пациента со злокачественно протекающим СГ.

Большая К., 56 лет, находилась на стационарном лечении в терапевтической клинике УКБ №4 ПМГМУ им. И.М. Сеченова в марте 2016 г.

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та, директор клиники факультетской терапии УКБ №4; ORCID: 0000-0002-0758-5609

Махнач Геннадий Константинович – к.м.н., зав. пульмонологическим отделением УКБ №4

Ишина Татьяна Ивановна – к.м.н., доцент каф. факультетской терапии №2

Пономарев Андрей Борисович – к.м.н., доцент каф. патологической анатомии

Контактная информация:

Медведев Иван Дмитриевич – к.м.н., доцент каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета); тел.: 8(926)232-79-26; e-mail: ivanmedvedev_123@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4210-2841

Пациентка доставлена в клинику скорой медицинской помощи (СМП) с направительным диагнозом: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. Дыхательная недостаточность II степени. При поступлении в стационар в связи с тяжестью состояния сразу из приемного отделения госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Пациентка предъявляла жалобы на кашель с выделением крови алого цвета, одышку в покое, повышение температуры тела до 38,2°C, головокружение, выраженную общую слабость.

В анамнезе вредные привычки отсутствуют, воздействию профессиональных вредностей не подвергалась. Операции не проводились. Аллергологический и семейный анамнез не отягощены. С детства наблюдалась по поводу эпилепсии, принимала карбамазепин. В течение 5 лет имеется повышенное артериальное давление (АД) до 180/90 мм рт. ст., в качестве антигипертензивной терапии постоянно принимала лозартан 50 мг в сутки и метопролол 50 мг в сутки.

При сборе анамнеза установлено, что ухудшение состояния наступило с осени 2015 г., когда больная отметила снижение аппетита, появление общей слабости, уменьшение массы тела – в феврале 2016 г. похудела на 18 кг. Также в октябре 2015 г. появился дискомфорт в поясничной области и неоднократно эпизоды покраснения мочи.

С указанными выше жалобами в феврале 2016 г. больная госпитализирована в нефрологическое отделение городской больницы г. Москвы, где поставлен диагноз «Нефропатия смешанного генеза за счет лекарственного интерстициального нефрита и гипертонического ангиосклероза с развитием хронической болезни почек IV стадии [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 16 мл/мин]», иммуносупрессивная терапия не проводилась. После окончания стационарного лечения больной рекомендовано наблюдение нефрологом по месту жительства. На следующий день после выписки из нефрологического отделения у больной повысилась температура тела до 38,2°C, появился кашель с выделением крови в большом количестве, одышка, которая быстро прогрессировала, в связи с чем пациентка вызвала СМП и была экстренно госпитализирована в нашу клинику.

При физическом обследовании общее состояние больной тяжелое, сознание ясное. Телосложение правильное, конституция нормостеническая, рост 155 см, масса тела 89 кг, индекс массы тела 37 кг/м². Кожные покровы бледные, акроцианоз, цианоз губ, лимфатические узлы, доступные для пальпации, не увеличены, безболезненны. Кости, мышцы, суставы без видимых изменений. Со стороны органов дыхания: тахипноэ – частота дыхательных движений до 28 в минуту, снижение сатурации крови до 89%, свидетельствующие о дыхательной недостаточности; при перкуссии – притупление перкуторного звука в нижних и средних отделах грудной клетки с обеих сторон, при аускультации – влажные мелкопузырчатые хрипы по всем легочным полям. При кашле больная выделяла большое количество мокроты алого цвета, объем которой соответствовал легочному кровотечению. Область сердца и крупных сосудов визуально не изменена, границы сердца смещены влево (левая граница на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии), тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 ударов в минуту, ритм правильный, АД 160/100 мм рт. ст. Со стороны органов пищеварения патологии не выявлено, живот при пальпации мягкий, безболезненный, размеры печени по Курлову 9×8×8 см. Селезенка не увеличена, не пальпируется. Стул

регулярный. Область почек визуально не изменена, почки не пальпируются. Неврологический статус: сознание ясное, в пространстве и времени ориентирована правильно.

Клинический анализ крови: выявлена гипохромная анемия – снижение гемоглобина до 71 г/л (в динамике – снижение до 51 г/л), лейкоцитоз 12,6×10⁹/л, увеличение СОЭ до 36 мм/ч.

При биохимическом исследовании крови при поступлении: гипопропротеинемия – общий белок 43 г/л, повышение уровня мочевины и креатинина до 15,3 ммоль/л и 520 мкмоль/л соответственно, калий 4,6 ммоль/л, железо 3,2 мкмоль/л. СКФ, рассчитанная по СКД-ЕПІ, 7,4 мл/мин. В повторном анализе через 7 дней: уровень мочевины – 45,1 ммоль/л, креатинина – 451 мкмоль/л, калия – 5,75 ммоль/л, СКФ – 8,7 мл/мин.

При исследовании показателей свертывающей системы крови выявлено снижение уровня протромбинового индекса до 71%, повышение уровня D-димера до 4,1 мг/л.

В общем анализе мочи: гематурия – эритроциты покрывают все поле зрения, белок – 0,21 г/л, лейкоциты – единичные.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 3000 в 1 мл, эритроциты – 562 500 в 1 мл, цилиндры – 250 в 1 мл.

Электрокардиография (ЭКГ; 18.02.16): ритм правильный, горизонтальное положение электрической оси сердца, синусовая тахикардия, ЧСС 92 в 1 мин; в динамике по ЭКГ сохранялся синусовый ритм, горизонтальное положение ЭОС.

Эхокардиография (20.02.16): признаки гипертрофии левого желудочка.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства (19.02.16): выявлена повышенная эхогенность печени и поджелудочной железы, без изменения контуров и размеров этих органов, размеры почек были нормальными (правая – 100×37 мм, левая – 101×38 мм), контуры почек неровные, размер паренхимы 9–16 мм с обеих сторон, эхогенность паренхимы повышена, синусы почек уплотнены, расширение чашечно-лоханочной системы и конкременты не выявлены. Селезенка без патологии.

Эзофагогастродуоденоскопия (19.02.16): признаки поверхностного гастрита, недостаточность кардии.

Рентгенография органов грудной клетки (18.02.16): инфилтраты по всем легочным полям.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (19.02.16): по всем сегментам легких распространенные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации, с прослеживаемой на фоне данных изменений воздушной бронхограммой. В динамике отмечалось увеличение протяженности участков инфильтрации легочной ткани с обеих сторон, понижение пневматизации легочной ткани в нижней доле справа с переходом зон «матового стекла» в консолидацию легочной ткани (рис. 1).

Видеобронхоскопия (19.02.16): эндоскопическая картина состоявшегося легочного кровотечения, хронического трахеобронхита на фоне очаговой атрофии слизистой оболочки.

Учитывая наличие клинической картины легочно-почечного синдрома, заподозрен СГ и проведено иммунологическое исследование, при котором выявлены антитела к миелопероксидазе (сANCA) – 40,8 ЕД/мл (норма 0–5 ЕД/мл), антитела к протеиназе (pANCA) – 0,27 ЕД/мл (норма 0–5 ЕД/мл), а также анти-БМК – 22 ЕД/мл (норма – до 20 ЕД/мл). Биопсия почки не выполнялась по причине крайне тяжелого состояния пациентки.

Таким образом, на основании клинических данных и результатов иммунологического исследования, положительного анализа на анти-БМК, больной поставлен диагноз: Синдром Гудпасчера.

Больной проводилась следующая терапия: метилпреднизолон в дозе 1000 мг внутривенно, циклофосфан 600 мг в сутки внутривенно.

Проводимая медикаментозная терапия была не эффективна, у больной нарастала дыхательная недостаточность, которая потребовала проведения ИВЛ с третьего дня пребывания в клинике. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось – тяжесть состояния обусловлена тяжелой дыхательной и почечной недостаточностью. На девятый день с момента поступления (27.02.16) у больной развилась брадикардия 28 в минуту, гипотония 50/20 мм рт. ст., на кардиомониторе – идеоventрикулярный ритм с переходом в асистолию. Несмотря на реанимационные мероприятия, наступила биологическая смерть больной.

Проведено патологоанатомическое исследование, выявлены изменения со стороны легких и почек, характерные для СГ и подтвердившие клинический диагноз. Легкие с неоднородной консистенцией, пестрого вида: очаги белесоватого цвета, размерами до 1×2×1 см, возвышающиеся над поверхностью разреза, контрастировались с обширными сливающимися участками красновато-буроватого цвета. Почки увеличены в размерах, дрябловатой консистенции, корковый слой расширен, тусклый, желтовато-сероватый с мелким красным крапом. При гистологическом исследовании легких выявлено утолщение межальвеолярных перегородок с инфильтрацией эозинофилами и нейтрофилами, пролиферация альвеолоцитов. В просвете альвеол – большое число эритроцитов, сидероцитов. В почечных клубочках отмечены полулуния, обрванные в одних клубочках клеточными элементами,

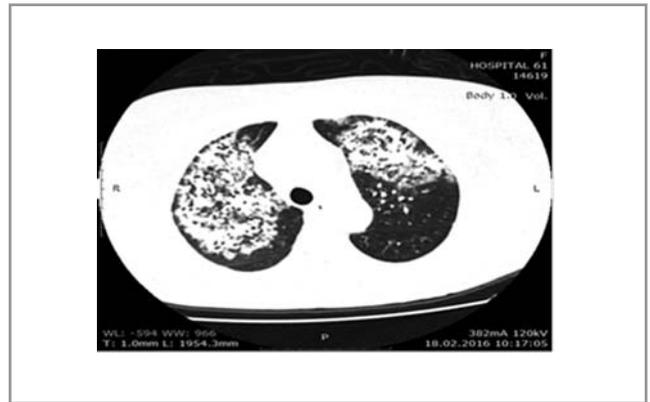


Рис. 1. Компьютерная томография – картина изменений легких пациентки.

в других – фиброзной тканью (см. рис. 2 на цветной вклейке). Таким образом, данные аутопсии подтвердили клинический диагноз.

Заключение

Особенностью данного клинического случая является развитие СГ у женщины, чаще заболевание развивается у лиц мужского пола. СГ дебютировал в виде гломерулонефрита с последующим, спустя 5 мес, присоединением поражения легких в виде выраженного быстропрогрессирующего синдрома альвеолярного кровоизлияния с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, что привело к летальному исходу.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение. *Фарматека*. 2011;18:8-14 [Mukhin NA. Goodpasture's syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Pharmateca*. 2011;18:8-14 (In Russ.)].
2. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Australasian annals of medicine*. 1958;7(2):132-44.
3. Silvarino R, Noboa O, Cervera R. Anti-glomerular basement membrane antibodies. *Israel Medical Association J*. 2014;16(11):727-32.
4. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmunity*. 2014;48-49:108-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.024>
5. Yang R, Cui Z, Zhao J, Zhao MH. The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility of Chinese patients with anti-GBM disease. *Clinical Immunology*. 2009;133(2):245-50. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.005>
6. Meyera D, Colesb A, Oyuelac P, et al. Case report of anti-glomerular basement membrane disease following alemtuzumab treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2013;2(1):60-3. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.07.002>
7. Ohlsson S, Herlitz H, Lundberg S, 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. *Amer J Kidney Diseases*. 2014;63:289-93. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.032>
8. Cui Z, Zhao MH. Advances in human antiglomerular basement membrane disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2011;7(12):697-705. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.89>
9. Grecoa A, IdaRizzo M, DeVirgilio A, et al. Goodpasture's syndrome: A clinical update. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(3):246-53. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.006>
10. Feragalli B, Mantini C, Sperandeo M, Galluzzo M, Belcaro G, Tartaro A, et al. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. *The British J Radiology*. 2016;89:20150992. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150992>

Поступила 11.06.2018