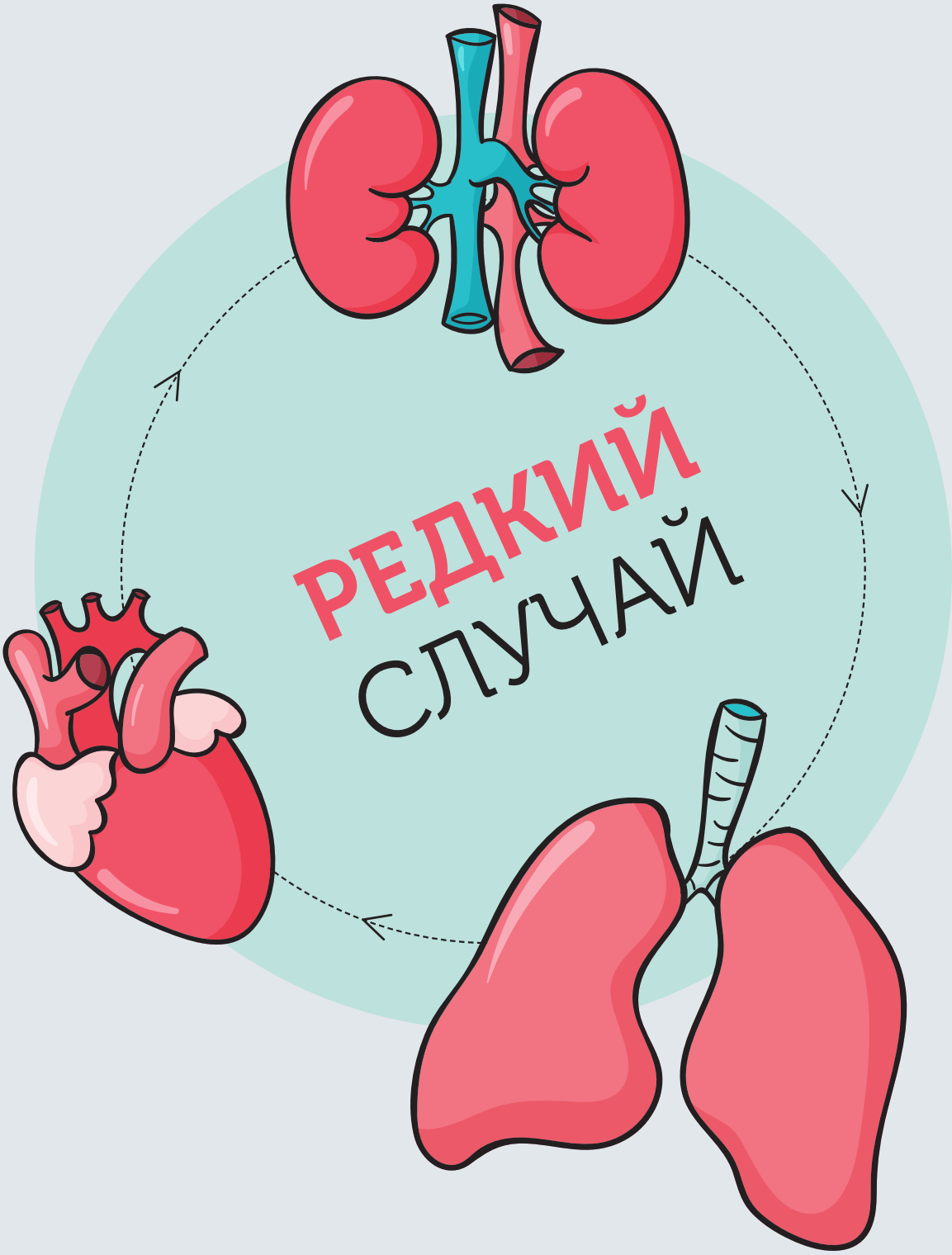

РЕДКИЙ
СЛУЧАЙ



Автор:
Михаил Юрьевич Гиляров,
врач-кардиолог, д.м.н., профессор

## СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА

Многие из нас во время учебы в институте встречали в учебниках или на лекциях загадочно звучащие названия редких болезней и синдромов, такие как синдром Педжета – Шреттера, болезнь Фанкони или синдром Крювелье – Баумгартена. Большинство из них так и остались на страницах книг или конспектов в связи с тем, что шанс встретить эти заболевания в реальной практике невелик. Одной из таких редких болезней является синдром Гудпасчера, клинический случай которого я бы хотел привести в данном разборе.

Этот синдром был впервые описан американским врачом Эрнестом Уильямом Гудпасчером (рис. 1) в 1919 году во время эпидемии знаменитой испанки. В своей статье он привел данные двух молодых пациентов, у одного из которых на фоне гриппа развилось поражение почек и пневмония, сопровождавшаяся кровохарканьем [1]. Сам термин «синдром Гудпасчера» был впервые введен в практику двумя австралийскими патологами, M. C. Stanton и J. D. Tange, которые описали серию из 9 случаев сочетанного поражения легких и почек [2]. Сам Гудпасчер был несколько удивлен таким оборотом событий, сказав, что был не в курсе такой связи.

Синдром Гудпасчера является весьма редкой патологией. По данным литературы, он встречается с частотой 1 случай на 1 млн человек в год. Но с ним связан каждый пятый случай острой почечной недостаточности. У заболевания наблюдается два возрастных пика: первый – в 20–30 лет, второй – в 60–70 лет. Чаще в молодом возрасте болеют мужчины, особенно курящие, а в пожилом возрасте – женщины [3].

В основе поражения почек и легких при этом синдроме лежит выработка антител к базальной мембране почечных клубочков и легочных альвеол. Эти антитела, прикрепляясь к мембране, запускают каскад аутоиммунных реакций, вызывающих повреждения легких и почек. Обычно этот процесс развивается у генетически предрасположенных людей, имеющих специфические HLA-типы, в частности HLA-DR15, DRB1*03 и DRB1*04.

*Рис. 1. Эрнест Уильям Гудпасчер (1886–1960) в 1955 г. Фото U.S. Armed Forces Institute of Pathology, Public domain, via Wikimedia Commons*



Помимо генетических факторов, риск развития заболевания увеличивают некоторые респираторные инфекции (вспомните, что впервые этот синдром был описан у пациента после гриппа), курение, вдыхание металлической пыли и т.п.

Течение заболевания бывает различным. Симптоматика может прогрессировать довольно медленно, но у части пациентов тяжелое поражение легких и почек развивается буквально в течение считанных дней. Заболевание часто дебютирует с неспецифических симптомов, типа слабости, повышенной утомляемости, болей в суставах. Может наблюдаться тошнота и/или рвота. У 60–80% пациентов наблюдаются симптомы поражения как легких, так и почек, у 20–40% болезнь поражает преимущественно почки и лишь менее чем у 10% больных бывает изолированное поражение легких [3].

При поражении легких очень часто наблюдается кровохарканье, сухой кашель, боль в груди, а при массивном поражении – одышка и чувство нехватки воздуха. В некоторых случаях легочное кровотечение или дыхательная недостаточность могут быть жизнеугрожающими. У части пациентов может развиваться выраженная анемия вследствие постоянных кровоизлияний в ткань легкого.

Поражение почек проявляется болями в пояснице, ощущением жжения при мочеиспускании, гематурией, а также отеками, повышением артериального давления и уремией.

Одним из редких проявлений заболевания является аутоиммунное поражение внутреннего уха, манифестирующее внезапной глухотой сначала на одно, а вскоре на оба уха, ощущением шума в ушах, а также вестибулярными расстройствами.

При физикальном исследовании могут выслушиваться хрипы в нижних отделах легких, также могут выявляться акроцианоз, гепатоспленомегалия и повышение артериального давления.

В анализах крови нередко выявляют анемию, лейкоцитоз, признаки острого воспаления (повышение уровня С-реактивного белка и фибриногена), а также повышение уровня креатинина и мочевины. В моче обнаруживаются признаки острого гломерулонефрита, такие как умеренная протеинурия, гематурия и слепки эритроцитов.

Весьма чувствительным и специфичным признаком синдрома Гудпасчера является выявление повышенного титра антител к базальной мембране клубочков. Кроме этого, примерно у трети пациентов выявляется повышенный уровень циркулирующих антинейтрофильных антител (ANCAc).

При рентгенографии грудной клетки выявляются неоднородные уплотнения паренхимы в базальных отделах, которые обычно бывают двусторонними и симметричными. Стоит отметить, что почти у каждого пятого пациента изменений в легких не находят.

Синдром Гудпасчера следует дифференцировать с гранулематозом Вегенера, системной красной волчанкой, микроскопическим полиангиитом, синдромом Черджа – Стросса и другими системными васкулитами.

В качестве примера данного заболевания приведу следующий случай.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

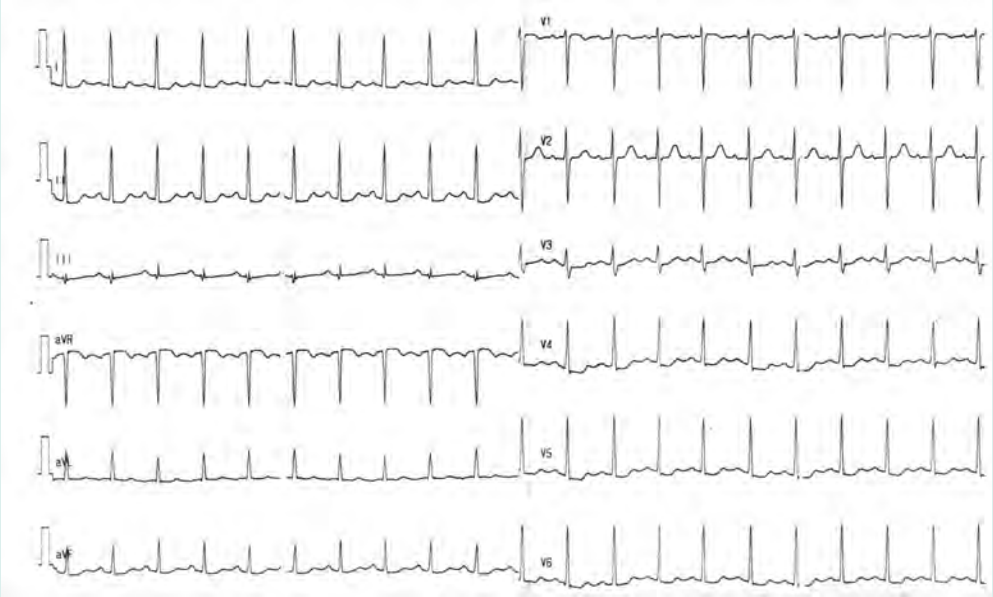


*Возраст*
*22 года*

*Пациентка обратилась с жалобами на слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, давящую боль за грудиной, боли в пояснице. За 4 месяца до госпитализации стала отмечать частые месячные (каждые 2 недели). Обратилась к гинекологу, проведено лечение, цикл стал регулярным через два месяца*

В поисках причины проходила комплексное обследование. За три недели до госпитализации стала отмечать слабость, температуру по вечерам 37,1–37,3 °С. В течение последних двух недель перед госпитализацией отметила появление одышки при минимальной физической нагрузке, головокружение. За неделю до госпитализации слабость значительно усилилась, появилась боль в спине и пояснице, отметила появление лихорадки до 38,2 °С. В дальнейшем появилась давящая боль за грудиной при минимальной физической нагрузке и ощущение сердцебиения. За последние две недели похудела на 3 кг. Ситуация развилась во время эпидемии COVID-19, поэтому был сделан анализ на SARS-CoV-2, показавший отрицательный результат.

Рис. 2. ЭКГ пациентки в покое




При поступлении состояние тяжелое. Ориентация в пространстве, времени и собственной личности сохранена, сознание ясное. Отмечается выраженная бледность кожи и слизистых оболочек, небольшой акроцианоз, пастозность голеней и стоп. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Сатурация ($SpO_2$) при дыхании атмосферным воздухом 98%, частота дыхательных движений (ЧДД) – 22 в минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 125 уд/мин, артериальное давление (АД) 120/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена.

На ЭКГ в покое (рис. 2) была зарегистрирована синусовая тахикардия, небольшая депрессия сегмента ST в отведениях II, aVF и $V_{4–6}$, а после незначительной физической нагрузки пациентка пожаловалась на выраженную одышку и чувство стеснения в груди, на ЭКГ на фоне ЧСС 135 уд/мин появилась выраженная депрессия сегмента ST в отведениях I, II, aVL, aVF и $V_{2–6}$, а также подъем сегмента ST в отведениях aVR и $V_1$. Эти изменения свидетельствуют об обширной зоне ишемии миокарда и обычно наблюдаются у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий или со стенозом ствола левой коронарной артерии. Также они могут появляться при глобальной ишемии миокарда на фоне тяжелого стеноза устья аорты или на фоне выраженной анемии или гипоксии.

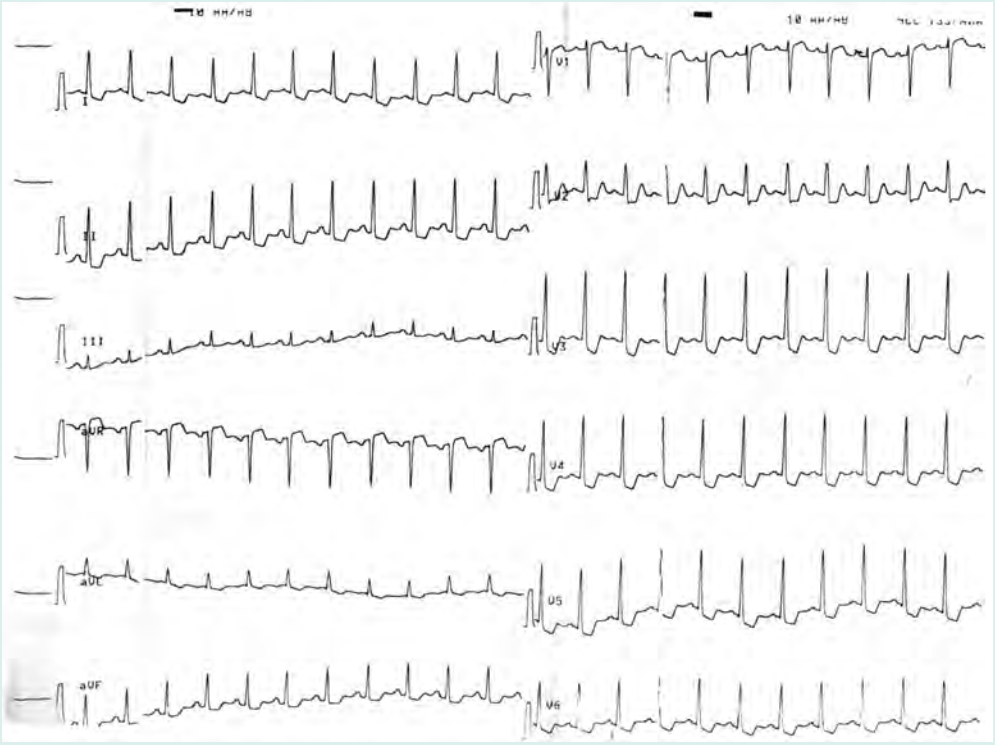
В анализе крови была выявлена тяжелая гипохромная анемия: гемоглобин 30 г/л, эритроциты $1{,}62\times10^{12}$/л, гематокрит 10,3%, средний объем эритроцита 63,6 фл (норма 80–100 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците 18,5 пг (норма 27–30 пг), а также небольшой лейкоцитоз $10{,}3\times10^{9}$/л с повышением содержания нейтрофилов до 73,4%, моноцитов до 12,8% и лимфопения до 12,8%. Также отмечен тромбоцитоз $619\times10^{9}$/л.

В биохимическом анализе крови – повышение уровня креатинина до 136,2 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы.

Также были выявлены изменения в анализе мочи в виде протеинурии до 1 г/л, лейкоцитурии и эритроцитурии.

На этом этапе обследования изменениям в биохимическом анализе крови и анализе мочи не придали существенного значения, так как на первый план вышла тяжелая анемия. Пациентка была госпитализирована в отделение реанимации, ей было перелито три дозы эритроцитарной массы. С учетом наличия в анамнезе меноррагий было предположено, что причиной анемии являются именно они. При осмотре гинекологом и при УЗИ органов малого таза патологии выявлено не было. Также в рамках по-

Рис. 3. ЭКГ пациентки после незначительной физической нагрузки



иска источника кровопотери была выполнена эзофагогастродуоденоскопия, которая также патологии не выявила.

На фоне переливания эритроцитарной массы состояние пациентки улучшилось, уровень гемоглобина повысился до 50 г/л, а в дальнейшем до 78 г/л.

Однако в клиническую картину не укладывались изменения в анализах мочи, в которых сохранялась протеинурия и микрогематурия, а также ежедневное постепенное повышение уровня креатинина максимально до 533 мкмоль/л к 8-му дню пребывания в стационаре, повышение уровня С-реактивного белка до 237 мг/л и фибриногена до 5,7 г/л, что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе в почках по типу острого гломерулонефрита.

Кроме этого, у пациентки сохранялся сухой кашель, боли в спине и одышка при минимальной физической нагрузке, что потребовало ингаляций кислорода через носовые катетеры. Пациентке была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, при которой в обоих легких определялись диффузные изменения по типу диссеминации, а в последующем – инфильтративные изменения с накоплением контрастного вещества (рис. 4, 5).

В связи с прогрессирующим ухудшением состояния пациентку перевели в отделение реанимации и интенсивной терапии, где была начата заместительная почечная терапия и неинвазивная вентиляция легких, а в дальнейшем была проведена интубация трахеи и продолжена искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Было высказано предположение о наличии у пациентки системного заболевания, наиболее вероятно васкулита. Основной дифференциальный диагноз проводился между синдромом Гудпасчера, гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдромом Черджа – Стросса). Против гранулематоза с полиангиитом было отсутствие поражения слизистой носа и носовых пазух, а также отрицательный анализ на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), повышение уровня которых наблюдается у 80–90% пациентов с этим заболеванием. Повышение этого типа антител характерно и для синдрома

Черджа – Стросса, при котором также наблюдается эозинофилия, отсутствующая у нашей пациентки. Таким образом, наиболее вероятным диагнозом в этой ситуации нам представлялся синдром Гудпасчера, для подтверждения чего был взят анализ на антитела к базальной мембране клубочков. Однако срок выполнения этого анализа составлял семь дней (полученный результат оказался >200 Ед/л, что подтвердило данный диагноз), а состояние пациентки быстро ухудшалось, потому была начата пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сут, продолжена ультрадиафильтрация и начаты сеансы плазмафереза с дефицитом до трех литров с восполнением свежезамороженной плазмой. С целью коррекции гипоальбуминемии проводились инфузии раствора альбумина.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, значительно уменьшились явления дыхательной недостаточности, пациентка была отлучена от аппарата ИВЛ и экстубирована, но нуждалась в ингаляции кислорода через маску. Отмечено уменьшение отечного синдрома, гемоглобин 89 г/л, лейкоциты $11{,}4\times10^9$/л, тромбоциты $226\times10^9$/л, креатинин 298 мкмоль/л, альбумин 28 г/л. Состояние пациентки стабилизировалось, однако требовалось проведение заместительной почечной терапии, в связи с чем пациентка была переведена в специализированное нефрологическое отделение другого стационара, где к лечению был добавлен циклофосфамид, на фоне чего состояние пациентки улучшилось, и она была выписана на поддерживающей дозе иммуносупрессантов без дальнейшей необходимости в заместительной почечной терапии.

Подводя итог, хочется отметить, что синдром Гудпасчера редкое заболевание, характеризующееся быстро прогрессирующим гломерулонефритом в сочетании с легочными кровотечениями, опасными для жизни как сами по себе, так и вследствие развивающихся геморрагических инфильтратов в легких, которые могут вызывать выраженную дыхательную недостаточность. При этом, как в случае с нашей пациенткой, кровотечения могут проявляться лишь выраженной анемией и не сопровождаться кровохарканьем.

Общие симптомы, такие как недомогание, озноб и лихорадка и/или артралгии, могут предшествовать легочным или почечным проявлениям, как у нашей пациентки.

Ключевым условием для постановки диагноза является выявление повышенного титра антител к базальной мембране клубочков, а также их уровень может быть использован для контроля адекватности терапии.

Терапия при синдроме Гудпасчера основывается на трех ключевых принципах: 1) быстрое удаление циркулирующих антител с помощью плазмафереза; 2) подавление выработки антител с помощью иммуносупрессивной терапии; 3) устранение вредных факторов, которые, возможно, инициировали выработку антител.

Терапия кортикостероидами, циклофосфамидом и применение плазмафереза позволяют добиться 75%-ной выживаемости в течение года. В случае недостаточной эффективности циклофосфамида может быть использован ритуксимаб.

*Рис. 4. КТ органов грудной клетки. По всем легочным полям множественные мелкие очаги по типу дерева в почках*

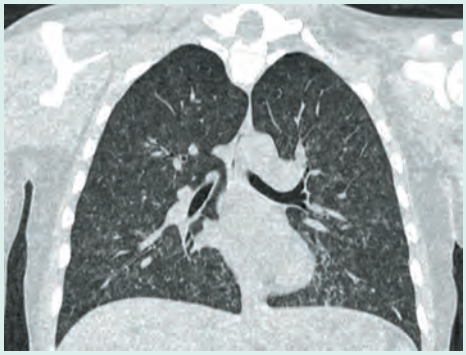
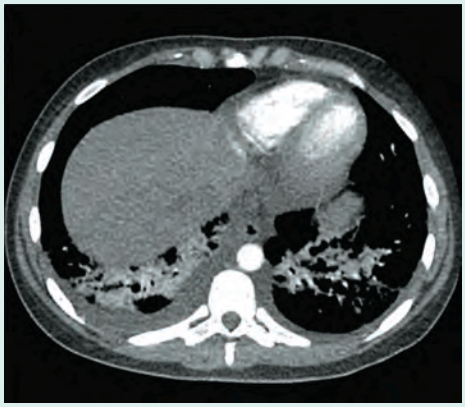


*Рис. 5. КТ органов грудной клетки. В нижних отделах легких видны инфильтраты, накапливающие контрастное вещество*



1. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of Influenza. Am J Med Sci. 1919;158:863–870. https://archive.org/details/paper-doi-10_1097_00000441-191911000-00012
2. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). Australas Ann Med. 1958 May;7(2):132–44. https://doi.org/10.1111/imj.1958.7.2.132
3. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. Autoimmun

Rev. 2015 Mar;14(3):246–253. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.006