

© Коллектив авторов, 2015

Д.Ю. Овсянников¹, А.С. Ильинская², С.Д. Ахвледиани¹, М.Ю. Волков¹, А.С. Акопян²,
А.К. Константинова¹, Я.В. Марченков³, Ш.А. Гитинов¹, Е.В. Мелехина⁴,
А.П. Продеус⁵, А.А. Корсунский²

ЛЕГОЧНО-ПОЧЕЧНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ (ВЕГЕНЕРА) И СИНДРОМА ГУДПАСЧЕРА

¹Российский университет дружбы народов, ²Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, ³КДЦ МЕДСИ, ⁴Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, ⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, РФ

*Ovsyannikov D.IU.¹, Ilyinskaya A.S.², Akhvlediani S.D.¹, Volkov M.IU.¹, Akopyan A.S.²,
Konstantinova A.K.¹, Marchenkov YA.V.³, Gitinov SH.A.¹, Melekhina E.V.⁴,
Prodeus A.P.⁵, Korsunsky A.A.²*

PULMONARY-RENAL SYNDROME IN CHILDREN: CLINICAL OBSERVATION OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (FORMERLY KNOWN AS WEGENER'S GRANULOMATOSIS) AND GOODPASTURE SYNDROME

¹People's Friendship University of Russia, ²Speransky Moscow Children's Hospital № 9 of the Research Institute of Pediatric Surgery of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), ³Consultative and Diagnostic Centre of «MEDSI Group of Companies», PJSC, ⁴Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, ⁵Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Легочно-почечный синдром (ЛПС) – клиническое состояние, включающее в себя быстро прогрессирующий гломерулонефрит и диффузное альвеолярное кровотечение, в основе которых лежит аутоиммунное воспаление. Причинами ЛПС является большое число заболеваний, ведущими среди которых в педиатрии являются васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированные васкулиты), в частности гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и синдром Гудпасчера (СГ). В статье представлены современные сведения об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинических критериях, диагностике, терапии и прогнозе данных редких заболеваний в детском возрасте. Приведены клинические наблюдения пациентов с гранулематозом с полиангиитом и СГ.

Ключевые слова: легочно-почечный синдром, гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера, дети.

Pulmonary-renal syndrome (PRS) is a clinical status which is manifested by rapidly progressing glomerulonephritis and diffused alveolar hemorrhage, which in its turn are based on an autoimmune inflammation. The reasons for PRS are a number of diseases, among which in pediatric practice the

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. каф. педиатрии Российского университета дружбы народов

Адрес: Россия 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Тел.: (499) 236-11-52,

Е-mail: mdovskyannikov@yahoo.com

Статья поступила 26.05.15, принята к печати 24.06.15.

Contact Information:

Ovsyannikov Dmitry Yurievich – Ph.D., Head of the Department of Pediatrics of People's Friendship University of Russia

Address: 117198 Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya street, 6

Tel.: (499) 236-11-52,

E-mail: mdovskyannikov@yahoo.com

The article received 26.05.15, accepted for publication 24.06.15.

leading are vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA-associated vasculitis), and granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Wegener's granulomatosis) and Goodpasture syndrome (GS), in particular. The article represents contemporary information about etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical criteria, diagnosis, therapy, and prognosis of these rare diseases in childhood. Also, the clinical observations of patients with granulomatosis with polyangiitis and GS are given.

Keywords: *pulmonary-renal syndrome, granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, Goodpasture syndrome, children.*

Термин «легочно-почечный синдром» (ЛПС), впервые использованный Э. Гудпасчером в 1919 г., характеризует клиническое состояние, сочетающее в себе быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) и диффузное альвеолярное кровотечение, в основе которых лежит аутоиммунное воспаление [1]. Вопреки распространенному мнению о том, что ЛПС синонимичен синдрому Гудпасчера (СГ), ЛПС является полиэтиологическим, его причиной может быть большое число заболеваний с данным симптомокомплексом. Так, немимунными причинами ЛПС могут быть поражения сердца, острая почечная недостаточность с отеком легких, нарушения гемостаза, баротравма, инфекции [2, 3]. Среди заболеваний-причин ЛПС в педиатрии наибольшее значение имеют васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированные васкулиты), в частности гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и СГ.

Гранулематоз с полиангиитом

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (Вегенера) – это системный некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра, характеризующийся гранулематозным воспалением верхних и нижних отделов респираторного тракта, глазной орбиты в сочетании с гломерулонефритом (ГН). В 2012 г. на Международной согласительной конференции в Chapel Hill (Южная Каролина, США) было принято решение переименовать гранулематоз Вегенера в ГПА. Данное заболевание, наряду с микроскопическим полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдромом Чарджа–Стросса), входит в группу АНЦА-ассоциированных васкулитов [4]. Эпонимное название болезни отражало заслуги немецкого патолога Ф. Вегенера, обосновавшего ее нозологическую самостоятельность [5].

Согласно данным реестра графства Норфолк (Англия), заболеваемость ГПА составляет 11,3: 1 000 000 в год. ГПА с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин [6]. Средний возраст дебюта заболевания – $45 \pm 1,2$ лет [7]. В детском возрасте ГПА встречается крайне редко. Согласно данным М. Vohm и соавт., объединивших наблюдения за 56 пациентами детского возраста с ГПА, у девочек заболевание встречается в 2 раза чаще, чем у мальчиков; средний возраст дебюта заболевания составил 11,7 лет [8]. Чаще всего заболевание встречается среди представителей европеоидной расы (82%) [8], в странах Северной Европы и в США [9].

Этиология ГПА неизвестна. Существенная роль в развитии ГПА отводится иммуногенетическим факторам [10]. Также предполагается триггерная роль инфекционного агента. Важную роль в обострении ГПА играют *Staphylococcus aureus* и *Pneumocystis jirovecy* [11].

Патогенез ГПА связывают с развитием в пораженных органах и тканях распространенного воспаления мелких сосудов с одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранул макрофагального типа с клетками Лангханса. Признанным серологическим маркером болезни, определяемым, однако, не у всех больных, являются АНЦА, которые, по данным экспериментальных исследований, связываются с антигенами, экспрессируемыми нейтрофилами – протеиназой-3 (PR3), миелопероксидазой (МРО), расположенных в цитоплазме или перинуклеарно соответственно, и могут вызвать дегрануляцию этих клеток с высвобождением протеолитических ферментов. Обсуждаются и другие патогенетические механизмы: иммунокомплексное поражение сосудистой стенки, лимфоцитарные цитотоксические реакции и др.

Классическими признаками ГПА являются поражение верхних дыхательных путей (ВДП), легких и почек. В зависимости от наличия поражения почек и других органов различают две формы заболевания – локализованную (с поражением только респираторного тракта) и генерализованную (с поражением также почек и других органов).

Заболевание начинается остро или постепенно. В дебюте и развернутой стадии заболевания, как правило, встречаются общая слабость, лихорадка, потеря массы тела. Самым частым начальным проявлением ГПА является поражение ЛОР-органов в виде упорного насморка с гнойно-геморрагическим отделяемым, изъязвления слизистой оболочки носа; могут развиваться перфорация носовой перегородки и седловидная деформация носа, реже – дефект твердого неба. Часто наблюдаются хронические синуситы, реже – хронические отиты с возможным развитием в дальнейшем кондуктивной тугоухости. Поражение гортани проявляется формированием подскладочной гранулемы, что часто протекает бессимптомно, однако у части пациентов наблюдаются огрубение голоса, инспираторная одышка, стридор. Возможно развитие подскладочного стеноза гортани.

У детей гранулематоз глазной орбиты обычно наблюдается в дебюте заболевания и в случае

поздней диагностики может привести к слепоте. Клинически гранулематоз глазной орбиты проявляется одно- или двусторонним экзофтальмом с отеком век и явлениями конъюнктивита, возможны склерит и эписклерит, язвы роговицы [12].

Поражение легких проявляется кашлем, болью в грудной клетке, одышкой, кровохарканием. При аускультации могут выслушиваться крепитирующие хрипы. На рентгенограммах органов грудной клетки определяются инфильтраты различной величины с нечеткими контурами с тенденцией к распаду и формированию полостей. Возможно развитие геморрагического альвеолита; реже встречаются плеврит и увеличение лимфатических узлов средостения. Патология со стороны бронхиального дерева, по данным бронхоскопии, представлена язвенным процессом в стенке бронха, сужением просвета бронхов без признаков выраженного перифокального воспаления. В редких случаях наблюдается эндобронхиальный стеноз.

Прогностически неблагоприятным признаком ГПА является поражение почек. Чаще всего встречается латентный ГН, однако возможно



Рис. 1. Кожные проявления ГПА [13].

а, б – папулы, геморрагические пузырьки и буллы на руках и ногах у 16-летней девочки с ГПА; в – пальпируемая пурпура на передней поверхности бедер у 11-летней девочки с ГПА.

развитие ВПГН и острой почечной недостаточности, нефротического синдрома. Макрогематурия возникает редко, как и артериальная гипертензия, характеризующаяся обычно «мягким» течением.

Поражения других органов включают в себя пальпируемую пурпуру, везикуло-буллезные высыпания, папулы, язвы, феномен Рейно (рис. 1); миалгии, артралгии, артрит крупных суставов, чаще коленных и голеностопных без формирования стойкой деформации; безболевою ишемию миокарда, пери- и миокардит, вальвулит с преимущественным поражением аортального клапана, развитием аортальной регургитации, нарушение сердечного ритма и проводимости;

Таблица 1

Частота симптомов и признаков ГПА у детей [8, 14]

Симптомы	Число детей, абс. (%)	
	n=56 [8]	n=65 [14]
Общие симптомы	50 (89%)	НД
Недомогание	45/55 (82%)	НД
Лихорадка	35 (62%)	НД
Потеря массы тела	30/52 (58%)	НД
Поражение кожи и слизистых оболочек	36 (64%)	23 (35%)
Поражение глаз	19 (34%)	24 (37%)
Поражение ЛОР-органов	51 (91%)	52 (80%)
Изъязвление слизистой оболочки рта, носа	28 (50%)	6 (9%)
Выделения из носа/повторные кровотечения/корки/гранулемы	41 (73%)	42 (65%)
Перфорация перегородки носа/седловидный нос/хондрит ушной раковины	9 (16%)	НД
Хронические/рецидивирующие синуситы	34 (61%)	39 (60%)
Хронические/рецидивирующие средние отиты/выделения из уха	12/55 (22%)	9 (14%)
Кондуктивная тугоухость	6/54 (11%)	7 (11%)
Подсвязочный стеноз/охриплость голоса/стридор	11 (20%)	9 (14%)
Поражение трахеи, бронхов, легких, плевры	44 (79%)	52 (80%)
Трахеальный/эндобронхиальный стеноз, обструкция	9 (16%)	НД
Кровохарканье, геморрагический альвеолит	14/55 (25%)	29 (45%)
Плеврит	7 (13%)	15 (23%)
Узлы или полости в легких	17 (30%)	26/62 (42%)
Фиксированные инфильтраты в легких	26/55 (47%)	14/62 (23%)
Поражение почек	38 (68%)	49 (75%)
Гематурия/цилиндрурия	35 (63%)	49 (75%)
Гломерулонефрит по данным биопсии	23/28 (82%)	34/36 (94%)
Поражение опорно-двигательного аппарата	33 (59%)	37 (57%)
Боли в мышцах/гиперестезии	33 (59%)	37 (57%)
Артрит	16/55 (29%)	13 (20%)
Артралгии	НД	29 (52%)
Поражения желудочно-кишечного тракта	9 (16%)	27 (42%)
Поражения нервной системы	8 (14%)	16 (25%)
МРО-АНЦА (миелопероксидаза)	13/50 (26%)	15 (23%)
PR3-АНЦА (протеиназа 3)	34/51 (67%)	44 (68%)

НД – нет данных.

боли в животе, диарею, кровотечение в случае изъязвления слизистой оболочки тонкой или толстой кишки; неврит периферических нервов, тромбоз сосудов головного мозга, геморрагический/ишемический инсульт; геморрагического цистит, орхит, эпидидимит.

В табл. 1 представлена частота вышеперечисленных симптомов и некоторых лабораторных признаков ГПА у детей, по данным М. Vohn и соавт. [8] и D.A. Cabral и соавт. [14], обобщивших данные о 56 и 65 больных соответственно.

В общем клиническом анализе крови у пациентов с ГПА выявляют нейтрофильный лейкоцитоз, нормохромную нормоцитарную анемию, умеренный тромбоцитоз, увеличение СОЭ; в биохимическом анализе крови – при поражении почек повышение уровня мочевины, креатинина. Специфическим серологическим маркером заболевания являются АНЦА, которые выявляются у 89% больных с гистологически подтвержденным ГПА [15].

Для диагностики анатомических изменений во внутренних органах (особенно легких), в орбите, придаточных пазухах носа и в гортани, а также для обнаружения активного воспалительного процесса широко используются рентгенография, КТ, МРТ, УЗИ. На рентгенограммах органов грудной клетки видны двусторонние очаги поражения (от 1 до 10 и более) с четкими границами, размером 2–4 см и более, с признаками распада (толстостенные полости) или без них; инфильтративные изменения [16]. На КТ органов грудной клетки у детей с ГПА чаще всего обнаруживаются легочные узелки (90%), причем у 73% больных диаметр узелков более 5 мм, у 69% больных выявлялось более 5 узелков; затемнения по типу «матового стекла» (52%), зоны снижения пневматизации (45%); только 17% из 18 обследованных детей имели полостные поражения [17].

Золотым стандартом для подтверждения диагноза васкулита остается гистологическое исследование пораженной ткани (слизистой обо-

лочкой носа, ткани легкого, кожи или почки, грануляционной ткани орбиты глаза), получаемой при биопсии, с обнаружением фибриноидного некроза и воспаления стенки сосудов в сочетании с периваскулярными и экстравазальными гранулемами.

Для диагностики ГПА у детей в 2010 г. предложены критерии Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Международной педиатрической ревматологической организации по клиническим исследованиям (Printo) и Европейского общества детских ревматологов (PRES) (табл. 2). Диагноз ГПА устанавливается при наличии по меньшей мере 3 из 6 критериев [18].

ГПА в первую очередь дифференцируют с другими АНЦА-ассоциированными васкулитами, при которых также наблюдается ЛПС – микроскопическим полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Чарджа–Стросса) (табл. 3), а также с СГ. Также исключаются опухоли, туберкулез, деструктивная пневмония, системные микозы, сифилис и СПИД [19].

Трудности диагностики ГПА возникают в случаях локализованной формы болезни. Ниже представляем наше клиническое наблюдение ГПА.

Пациентка П., 13 лет, поступила в инфекционное отделение ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр в течение 2 недель, навязчивый непродуктивный кашель, выраженное затруднение носового дыхания с обильным слизисто-гнойным отделяемым, осиплость голоса.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен в течение 1,5 месяцев. Заболевание началось с появления головных болей, преимущественно в лобных долях, и заложенности носа. При амбулаторном обследовании патология со стороны ЦНС была исключена. Была проведена рентгенография придаточных пазух носа, диагностирован двусторонний катарально-отечный гайморит, назначена антибактериальная терапия амоксициллином/клавуланатом. На 10-е

Таблица 2

Диагностические критерии (EULAR/Printo/PRES, 2010)

Патоморфология Гранулематозное воспаление в стенке артерии или пери-/экстравазальной зоне
Поражение верхних дыхательных путей Хроническое гнойное воспаление полости носа, носовые кровотечения, корки, гранулемы Перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа Хронический или рецидивирующий синусит
Поражение гортани, трахеи и бронхов Заглоточный трахеальный или бронхиальный стеноз
Поражение легких Узлы, полости или фиксированные инфильтраты по данным рентгенографии и КТ
АНЦА Наличие АНЦА по данным иммунофлюоресцентного или иммуноферментного анализа
Поражение почек Протеинурия >0,3 г/сут Гематурия или число эритроцитов >5 в поле зрения Некротизирующий ГН с полулуниями по данным биопсии

Дифференциальные признаки АНЦА-ассоциированных васкулитов [20]

Признаки	Гранулематоз с полиангиитом	Микроскопический полиангиит	Синдром Чарджа–Стросс
Наличие АНЦА	80–90%	70%	50%
Антигены АНЦА	PR3>MPO	MPO>PR3	MPO>PR3
Основные гистологические изменения	Лейкоцитокластический васкулит, некротизирующий гранулематоз	Лейкоцитокластический васкулит	Эозинофильная инфильтрация тканей, васкулит, гранулемы
ЛОР-органы	Перфорация носовой перегородки, седловидный нос, кондуктивная тугоухость, подвязочный стеноз	–	Полипы носа, аллергический ринит, кондуктивная тугоухость
Глаза	Орбитальная псевдоопухоль, склерит, эписклерит, увеит	Иногда склерит, эписклерит, увеит	Иногда склерит, эписклерит, увеит
Легкие	Узелки/инфильтраты/полости/альвеолярное кровоотечение	Альвеолярное кровоотечение	Астма, летучие инфильтраты, альвеолярное кровоотечение
Почки	Сегментарный ГН, иногда гранулематозные изменения	Сегментарный ГН	Сегментарный ГН
Сердце	Иногда поражение клапанов	Редко	СН
Нервная система	14%	58%	78%
Эозинофилия	–/+	–	+++

ГН – гломерулонефрит; СН – сердечная недостаточность.

сутки антибактериальной терапии впервые отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр, в связи с чем ребенок был госпитализирован в стационар, где выполнена пункция левой верхнечелюстной пазухи, при аспирации получен воздух, при промывании – гнойно-геморрагические сгустки. Назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном, метронидазолом. На 2-е сутки от начала данной терапии в состоянии ребенка отмечалась положительная динамика – улучшилось самочувствие, температура тела нормализовалась, катаральные явления уменьшились. Однако через сутки состояние девочки вновь ухудшилось – отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр, появление навязчивого непродуктивного кашля. На рентгенограмме органов грудной клетки определялась толстостенная воздушная полость в прикорневых отделах справа (рис. 2). С рекомендациями продолжения терапии, назначенной оториноларингологом, и наблюдения фти-



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки девочки П. (объяснение в тексте).

зиатра по месту жительства ребенок был выписан домой.

В амбулаторных условиях продолжена антибактериальная терапия цефтибутеном (цедекс) со сменой на рокситромицин без эффекта, однако девочка продолжала фебрильно лихорадить, сохранялся навязчивый непродуктивный кашель, появились жалобы на боли в правом ухе, гнойное отделяемое из правого слухового прохода. В противотуберкулезном диспансере был выполнен диаскинтест, результат отрицательный.

В связи с продолжающимся ухудшением состояния девочка была госпитализирована в инфекционное отделение ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского для обследования и коррекции терапии. Состояние при поступлении расценено как тяжелое за счет явлений инфекционного токсикоза и наличия нескольких очагов гнойной инфекции. В общем анализе крови отмечались умеренные воспалительные изменения в виде лейкоцитоза ($12,7 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофилеза (70%), повышения СОЭ до 63 мм/ч. В биохимическом анализе крови выявлено повышение острофазных белков (С-реактивный белок, α_1 -кислый гликопротеин) при незначительном повышении уровня прокальцитонина до 0,07 нг/мл. Эмпирически была назначена антибактериальная терапия сульперазоном и линкомицином. Проведенный диагностический поиск у ребенка условно можно разделить на три этапа.

Первый этап поиска включал дифференциальную диагностику длительной фебрильной лихорадки в сочетании с деструктивными изменениями в легких. Исключались две нозологические единицы – деструктивная пневмония, вызванная устойчивой к ранее проводимой антибактериальной терапии флорой, и специфический процесс (туберкулез легких, нетубер-

кулезный микобактериоз). При исследовании различных биологических сред организма (кровь, промывные воды бронхов) на этом этапе дифференциальной диагностики были исключены оппортунистические инфекции (герпесвирусные инфекции, респираторные микоплазмоз и хламидофилез, пневмоцистоз, легионеллез). Роста патогенной флоры при посеве биологических сред получено не было. Проводилась молекулярно-генетическая диагностика туберкулеза (методы ПЦР, ИФА), туберкулез легких и нетуберкулезный микобактериоз были исключены. При исследовании иммунного статуса ребенка патологии также выявлено не было. Таким образом, после первого этапа диагностического поиска был установлен небактериальный характер фебрильной лихорадки.

При проведении КТ органов грудной клетки был выявлен двусторонний деструктивный процесс: справа в S_6 определяется образование округлой формы, диаметром до 47,5 мм с большой полостью распада неправильной формы; стенки образования толщиной максимально до 16,7 мм, с нечетким неровным наружным и неровным внутренним контурами. Слева в S_{1-2} определяется инфильтрат округлой формы с нечеткими неровными контурами, диаметром до 23,5 мм, с эксцентрично расположенной полостью распада диаметром до 3 мм (рис. 3).

Второй этап диагностического поиска включал дифференциальную диагностику инфекционных и неинфекционных причин двустороннего деструктивного процесса в легких. Среди заболеваний инфекционной этиологии рассматривались две основные группы – микозы (аспергиллез, криптококкоз) и глистно-паразитарные инвазии (эхинококкоз, токсокароз, цистицеркоз). При обследовании на микозы проводилось исследование различных биологических сред организма (кровь, бронхоальвеолярный лаваж), уровень галактоманна в исследуемых средах был отрицательным; антиген криптококка в крови обнаружен не был. При обследовании на глистно-паразитарные инвазии антитела класса IgG к токсокарам, эхинококкам, свиному цепню обнаружены не были. Среди группы заболеваний неинфекционной этиологии рассматривались две нозологические группы: онкологические заболевания и системные заболевания соединительной ткани. Данных за онкологическое заболевание получено не было. На этом этапе диагностического поиска был сделан вывод, что у ребенка имеет место системное заболевание соединительной ткани, а именно системный васкулит.

На третьем этапе диагностики дифференцировали АНЦА-ассоциированные васкулиты. Как наиболее вероятный диагноз стал рассматриваться ГПА (гранулематоз Вегенера). Для верификации диагноза была сдана кровь в две независимые лаборатории на обнаружение АНЦА. Анализ показал наличие PR3-АНЦА. Сложность постановки диагноза ГПА у данной пациентки была связана с отсутствием поражения почек в течение всего периода наблюдения, а также других возможных симптомов, таких как кожный васкулит. Диагноз был верифицирован через 2 недели от момента госпитализации в ДГКБ № 9. Для дальнейшего обследования и лечения ребенок был переведен в специализированное отделение.



Рис. 3. КТ органов грудной клетки пациентки П.: два КТ-изображения грудной клетки (легочное окно), переформатированные во фронтальной плоскости (правое легкое и левое легкое) (описание в тексте).

Патогенетическую терапию ГПА подразделяют на два этапа – индукцию ремиссии и поддержание ремиссии. Для индукции ремиссии используют преднизолон, сочетая при тяжелом течении заболевания с пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом.

Показания к пульс-терапии метилпреднизолоном: ГН, поражение легких, формирование подскладочной гранулемы гортани, офтальмологические осложнения, высокая активность заболевания [7]. Для поддержания ремиссии применяют преднизолон в сочетании с циклофосфамидом или метотрексат. При резистентном к терапии течении ГПА назначаются инфликсимаб, ритуксимаб, нормальный человеческий иммуноглобулин, плазмаферез [21].

При естественном течении, без лечения, продолжительность болезни составляет 5 мес. Лечение циклофосфамидом дает возможность добиться стойкой ремиссии и даже выздоровления, при этом 5-летняя выживаемость составляет более 75% [12]. Основной проблемой на сегодняшний день являются рецидивы. По данным С. Ragnoux и соавт., рецидив заболевания наблюдался у 54% больных, в среднем в течение 44 месяцев [22]. У PR3-АНЦА-позитивных больных риск рецидива в 1,62–1,66 раза больше, чем у MPO-АНЦА-позитивных [23]. Достоверной связи между титром АНЦА и риском рецидива не было выявлено [24].

Синдром Гудпасчера

СГ – редкое органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антител к базальной мембране клубочков почек (аБМК) и клиническими проявлениями в виде сочетания БПГН с легочными кровотечениями. Заболеваемость СГ у взрослых составляет 0,5–1 на 1 млн в год, у детей заболевание наблюдается еще реже [25].

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 [26].

Наблюдается значимая связь с антигенами 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, вирусом гриппа. Несмотря на имеющиеся данные, до сих пор неизвестно, что именно служит триггером к запуску синтеза антител [27].

Для СГ характерно бимодальное возрастное распределение заболеваемости с двумя пиками в возрасте 20–30 и 60–70 лет, преимущественно болеют мужчины. Вероятно, описание самого маленького (11 мес) пациента с СГ принадлежит S.A. Bigler и соавт. [28].

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 определяются крепитация, влажные хрипы. Отмечаются признаки дыхательной недостаточности (одышка, цианоз, нарушения сознания). Для СГ характерен БПГН, который проявляется нарастанием сыровоточного уровня креатинина, гематурией, олигурией, анурией. Самым частым неспецифическим проявлением СГ считают железодефицитную анемию в результате легочного кровотечения, но 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 [29]. A. Bayat и соавт. [27] обобщили сведения о 23 пациентах младше 18 лет с СГ, представленные в мировой литературе за 1981–2011 гг. (табл. 4).

Диагноз СГ подтверждается обнаружением в крови аБМК. При СГ, дебютировавшем в детском возрасте, наряду с аБМК, находят и АНЦА. Известно, что у 5–14% больных с АНЦА определяют аБМК, а у 30–43% больных с аБМК выявляют АНЦА. Вместе с тем, двойная серопозитивность не изменяет ни прогноз, ни течение болезни [3]. Отсутствие у пациента с ЛПС и тех, и других антител требует исключения других причин ЛПС. В детском возрасте СГ требует проведения дифференциального диагноза с гемосидерозом легких. На рентгенограммах и КТ 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 [30]. Патогномоничными рентгенографически-

Таблица 4

Клинические проявления СГ: симптомы, встречавшиеся более чем в 15% случаев [27]

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%)

ми и КТ-изменениями при СГ являются острые узелковые и интерстициальные затемнения, которые быстро спонтанно разрешаются [31]. 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-ГН (за исключением диализзависимых на момент установления диагноза, имеющих 100% полулуний по данным адекватной нефробиопсии и не имеющих при этом легочных кровотечений) следует проводить иммуносупрессивную терапию циклофосфамидом, кортикостероидами и плазмаферезом [32]. При легочном кровотечении проводят трансфузию свежезамороженной плазмы [29]. Имеется опыт применения у больного СГ ритуксимаба, сопровождавшийся значимым улучшением состояния [33].

В прошлом СГ считали фатальным заболеванием. Современные схемы терапии существенно улучшили прогноз. Так, в исследовании A. Bayat и соавт. 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, двое на момент публикации ожидали трансплантации. Рецидива заболевания после операции не наблюдалось [27]. По данным обзора V. Poddar и соавт., обобщивших данные о 18 пациентах с СГ младше 18 лет, смертность составила 33,3% [34].

Ниже приводим наше клиническое наблюдение пациента 17 лет с СГ.

Пациент А. 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 ГН с нефротическим синдромом, на основании положительного анализа на

аБМК был установлен диагноз «синдром Гудпасчера». Получал симптоматическую терапию, переливания альбумина и эритроцитной 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 городскую детскую клиническую больницу г. Москвы.

Состояние при поступлении тяжелое, жалобы на одышку, отеки. При обследовании в общем анализе крови анемия (гемоглобин 81 г/л), лейкоцитоз ($15,5 \cdot 10^9/\text{л}$); в биохимическом анализе крови – белок 45 г/л, альбумин 23 г/л, мочевина 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. 4). 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 [35] 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 наблюдались

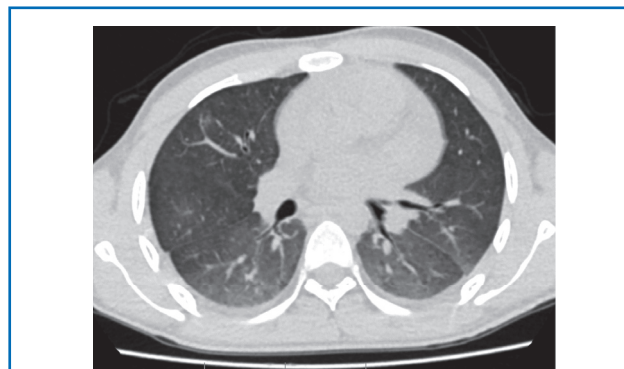


Рис. 4. КТ органов грудной клетки пациента А. (описание в тексте).

постепенное клиническое улучшение, восстановление функции почек, появилась возможность прекратить постоянный прием глюкокортикостероидов.

Особенностями 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 [36].

Заключение

Таким образом, ЛПС является полиэтиологическим синдромом, требующим тщательного дифференциального диагноза. Основным диагностическим тестом, позволяющим верифицировать отдельное аутоиммунное заболевание в группе причин ЛПС, является определение специфических аутоантител. Диагностика ЛПС 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: 863–870.
2. West SC, Arulkumaran N, Ind PW, Pusey C. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. *Postgrad. Med. J.* 2013; 89 (1051): 274–283.
3. Papis SA, Manali ED, Kalomenidis I, et al. Bench-to-bedside review: Pulmonary – renal syndromes – an update for the intensivist. *Critical Care.* 2007; 11: 213–227.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 1–11.
5. Бекетова Т.В. Исторические этапы изучения системных некротизирующих васкулитов. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 3 (52): 133–137.
6. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DG, Macgregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (5): 926–931.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. М.: Ассоциация ревматологов России, 2013: 35.
8. Bohm M, Gonzalez Fernandez MI, Ozen S, et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis). *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2014; 26: 12–18.
9. Katsuyama T, Sada KE, Makino H. Current concept and epidemiology of systemic vasculitides. *Allergol. Int.* 2014; 63 (4): 505–513.
10. Gang Xie, Delnaz Roshandel, Richard Sherva, Association of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A Gene Variants. Evidence From Genome-Wide Analysis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 2013; 65 (9): 2457–2468.

11. Ревматология: национальное руководство. Е.Л. Насонов, В.А. Насонов, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 528–573.
12. Руководство по детской ревматологии. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняева, Г.А. Лыскин, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 573–579.
13. *Gajic-Veljcic M, Nikolic M, Peco-Antic A, et al.* Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children: report of three cases with cutaneous manifestations and literature review. *Pediatr. Dermatol.* 2013; 30 (4): 37–42.
14. *Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, et al.* ARChiVe (A Registry for Childhood Vasculitis: e-entry) Investigators Network. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (11): 3413–3424.
15. *Finkelstein JD.* ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *The American Journal of Medicine.* 2007; 120 (7): 643, e9–e14.
16. *Frazier AA, Rosado-de-Christenson ML, Galvin JR, Fleming MV.* Pulmonary angiitis and granulomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1998; 18: 687–710.
17. *Levine D, Aikusa J, Manson D, et al.* Chest CT findings in pediatric Wegener's granulomatosis. *Pediatric Radiology.* 2007; 37 (1): 57–62.
18. *Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonleinpurpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (5): 798–806.
19. *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.
20. Ревматические заболевания. Заболевания мягких тканей: Пер. с англ. Дж.Х. Клиппел, Дж.Х. Стоун, Л.Дж. Кроффорд, П.Х. Уайт, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 3: 206–216.
21. Детская ревматология: атлас. А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, ред. М.: ПедиатрЪ, 2015: 223–230.
22. *Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al.* Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (9): 2908–2918.
23. *Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al.* European Vasculitis Study Group. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (2): 542–548.
24. *Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al.* Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (1): 100–109.
25. *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): 215–216.
26. *Thornt PS, 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): 160–168.
27. *Bayat A, Kamperis K, Herlin T.* Characteristics and outcome of Goodpasture's disease in children. *Clin. Rheumatol.* 2012; 31 (12): 1745–1751.
28. *Bigler SA, Parry WM, Fitzwater DS, Baliga R.* An 11-month-old with anti-glomerular basement membrane disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 30 (5): 710–712.
29. *Мухин Н.А.* Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение. *Фарматека.* 2011; 18: 8–14.
30. *Muller NL, Miller RA.* Diffuse pulmonary hemorrhage. *Radiol. Clin. North. Am.* 1991; 29 (5): 965–971.
31. *Галански М., Деттмер З., Леберле М. и др.* Лучевая диагностика. Грудная клетка. М.: МЕДпресс-информ, 2013: 384.
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter.* 2012; 2 (Suppl.): 139–274.
33. *Azzoo K, Sadeghi S, Liebman HA.* Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (10): 922–924.
34. *Poddar B, Singhal S, Azim A, et al.* Goodpasture's syndrome in children. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2010; 21 (5): 935–939.
35. *De Vita S, Soldano F, Isola M, et al.* Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (7): 1183–1190.
36. Детская нефрология. Н. Сигел, ред. М.: Практика, 2006: 163–165.