

**СТРУКТУРА И УЛЬТРАСТРУКТУРА ТКАНЕЙ ПОЧКИ
ПРИ СИНДРОМЕ ГУДПАСЧЕРА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

© Т.Х. Латыпов¹, И.А. Чекмарева², Г.П. Казанцева³, Р.В. Деев³

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Российская Федерация (1)
Институт хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва, Российская Федерация (2)
Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
г. Рязань, Российская Федерация (3)

Синдром Гудпасчера впервые описано Гудпасчером в 1919 году, представляет собой комбинацию гломерулонефрита и альвеолярного кровотечения в присутствии анти-GBM-антител. Основой патогенеза синдрома Гудпасчера является образование аутоантител к базальным мембранам капилляров клубочков почек и альвеол. Эти антитела относятся к классу IgG, они связываются с антителами базальных мембран в присутствии C3-компонента комплемента с последующим развитием иммунного воспаления почек и альвеол легких. Синдром Гудпасчера чаще всего развивается у людей с наследственной предрасположенностью, но возможными дополнительными факторами являются вирусные инфекции дыхательных путей.

Представлены результаты клинического наблюдения пациентки возраста 8 лет с синдромом Гудпасчера, дебютировавшего с быстро прогрессирующего гломерулонефрита I типа. В анамнезе отмечались многократные ОРВИ. Заболевание началось с повышения температуры, впоследствии присоединилась рвота, жидкий стул, носовое кровотечение, снижение диуреза до полной анурии.

Описаны морфологические изменения на терминальной стадии аутоиммунного поражения почек: утолщение гломерулярных базальных мембран, их фрагментация, воспалительная инфильтрация вокруг клубочков, перигломерулярный склероз, дистрофические изменения эпителия канальцев, линейные отложения IgG и C3-компонента комплемента по ходу гломерулярных базальных мембран.

Выявлены ультраструктурные изменения базальной мембраны клубочков – во всех клубочках препарата отмечены склеротические изменения, утолщения и, местами, фрагментация. Базальная мембрана клубочков расслоена и утолщена вследствие отложения антител и продукции коллагеновых волокон. Обнаруживаются субэндотелиальные депозиты в виде «горбов», которые, представляют собой иммунные комплексы и соответствуют обнаруживаемым при иммунофлюоресцентном исследовании отложениям IgG и C3. Обсуждены возможные причины возникновения патологии, выстроен дифференциальный ряд.

Ключевые слова: синдром Гудпасчера, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, антитела к базальной мембране, клинико-морфологическое сопоставление, трансмиссионная электронная микроскопия, ультраструктура.

STRUCTURE AND ULTRASTRUCTURE OF KIDNEY TISSUE WITH THE GOODPASTURE'S SYNDROME: A CLINICAL CASE

© T.H. Latypov¹, I.A. Chekmareva², G.P. Kazantseva³, R.V. Deev³

Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation (1)

A.V. Vishnevskiy Institute of Surgery, Moscow, Russian Federation (2)

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation (3)

Goodpasture's syndrome first described by Goodpasture in 1919, is a combination of glomerulonephritis and alveolar bleeding in the presence of anti-GVM antibodies. The basis of the pathogenesis of Goodpasture's syndrome is formation of autoantibodies to the basement membrane of renal glomerular capillaries and alveoli. These antibodies belong to IgG class, they bind with antibodies of the basement membranes in the presence of C3 complement component, with subsequent development of immune inflammation of kidneys and lung alveoli. Goodpasture's syndrome most often develops in people with hereditary predisposition, but probable additional factors are viral infections of the respiratory tract.

The results of a clinical observation of a patient of 8 years of age with Goodpasture's syndrome, started with a rapidly progressive glomerulonephritis type I, are presented. In the anamnesis there are many episodes of ARVI. The disease began with fever, followed by vomiting, loose stools, epistaxis, decreased diuresis up to complete anuria.

Morphological changes at the terminal stage of autoimmune renal damage are described: thickening of glomerular basement membrane, its fragmentation, inflammatory infiltration around glomeruli, periglomerular sclerosis, dystrophic changes in tubular epithelium, linear deposition of IgG and C3 complement component along glomerular basal membranes.

Ultrastructural changes in the basement glomerular membrane have been identified – sclerotic changes, thickening and, in some cases, fragmentation in all glomeruli of the preparation. The basement membrane of the glomeruli stratified and thickened due to deposition of antibodies and production of collagen fibers. Subendothelial deposits in the form of «humps» are detected, which are immune complexes and correspond to the IgG and C3 deposits found in the IF examination. Probable causes of pathology are discussed, and a differential series is constructed.

Keywords: *Goodpasture's syndrome, rapidly progressing glomerulonephritis, antibodies to the basement membrane, clinical and morphological comparison, transmission electron microscopy, ultrastructure.*

Анти-GBM гломерулонефрит (Anti-glomerular basement membrane – гломерулонефрит с антителами к базальной мембране), или быстро прогрессирующий гломерулонефрит I типа, представляет собой редкое аутоиммунное поражение почек. Оно характеризуется циркуляцией антител к базальной мембране в крови. При этом, антитела связываются с α -3 цепью коллагена 4 типа базальной мембраны клубочков, вызывая повреждение почек и нарушение фильтрации, что приводит в конечном счете к развитию гломерулонефрита.

Этиология данного синдрома остается неясной. На сегодняшний день существует несколько вариантов развития гломерулонефрита. Исследователи часто связывают возникновение анти-GBM гломерулонефрита с затяжными бактериальными и вирусными респираторными заболеваниями. Кроме того, поражение почек может быть одним из компонентов тяжелых системных синдромов, имеющих как наследственную (синдром Альпорта), так и приобретенную природу (синдром Гудпасчера). Существует также корреляция

между проведением литотрипсии и последующим GMB-гломерулонефритом. В остальных случаях считается, что имеет место идиопатическое поражение почек [1].

Для выставления диагноза «анти-GBM гломерулонефрит» существуют критерии:

1. высокий титр anti-GBM антител;
2. наличие фиброзно-клеточных полулуний и массового склероза клубочков по данным гистологического исследования;
3. положительный иммунофлюоресцентный тест клубочков с антителами к IgG.

Дополнительно для уточнения патологии или локализации иммунокомплексных депозитов, может применяться электронная микроскопия. При ее проведении, помимо отложения конгломератов антител, обнаруживаются нарушения структуры стромы, пролиферация мезангия, изменения со стороны нефроцитов, в частности, набухание ножек подоцитов, увеличение объема цитоплазмы, а также клеточный детрит в просвете канальцев. Применение электронной микроскопии не является облигатным в процессе диагностики, однако она позволяет проводить более детальную дифференциальную диагностику патологического процесса, что очень важно для своевременной верификации диагноза. Кроме того, выявление ультраструктурных изменений позволяют достовернее оценить степень выраженности процесса, что в свою очередь сказывается на дальнейшей тактике лечения.

Клинический случай

Пациентка – девочка, 8 лет. Заболевание дебютировало с повышенной (до субфебрильных значений) температуры. С 4-5 дня болезни наблюдалась рвота, жидкий стул, слабость, бледность, однократно носовое кровотечение, эпизод болей в животе. Температура в динамике повысилась до фебрильной с гектической динамикой. Осмотрена педиатром, который выставил диагноз ОРВИ и назначил амбулаторную терапию: анаферон, фарингосепт, афлубин, флемоксин, солютаб. Через несколько дней она была госпитализирована в инфекционное отделение детской больницы (подозрение на острую кишечную инфекцию).

В связи с нарастанием почечной недостаточности (мочевина 20,4 ммоль/л, креатинин 411 мкмоль/л), получала антибиотикотерапию, антикоагулянты, антиагреганты, преднизолон 30 мг. В последующем переведена в соматическое отделение, где однократно проведен курс метилпреднизолона 500 мг, после чего девочка отмечала явное улучшение самочувствия. Впоследствии наблюдалось снижение диуреза до полной анурии (30.06.2015), в связи с этим была переведена в реанимационное отделение детской больницы.

Кроме того, с начала 2015 г. она неоднократно переносила ОРВИ (февраль, март, апрель, май). В начале июня посещала школьный лагерь. Отмечался эпизод болей в нижних конечностях.

В условиях реанимационного отделения проведены исследования (от родителей пациентки и руководства клиники получено согласие на использование и обработку данных, сведения о результатах на ноябрь 2015), результаты которых представлены в таблице 1.

Результаты ЭКГ: синусовая аритмия с ЧСС 55-83 уд/мин. Регистрируются единичные желудочковые экстрасистолы, эос отклонена вправо.

По данным *УЗИ почек* выявляется отек паренхимы, кровоток прослеживается только до паренхимы. При доплерографии обнаруживается понижение гемодинамических показателей по основному стволу и внутрипочечным сосудам справа. Данных за стенозы почечных артерий нет.

Спиральная КТ органов грудной полости: нарушение воздушности легких, обусловленное отеком, имеется воспалительный процесс. Небольшие субсегментарные ателектазы в дорзальных отделах субплевральных пространств нижних долей легких. Выпотной плеврит справа (жидкость в небольшом количестве), жидкость в брюшной полости.

Имеется выпот в брюшной полости (на уровне исследования). Снижены плотностные показатели почек (подобные изменения возможны при отеке, воспалении, ишемии). Отек наружных мягких тканей.

Таблица 1

Результаты лабораторных исследований

Исследование, показатель	Результат	Примечание
Коагулограмма	явления гиперкоагуляции	-
Иммунограмма	снижение С3 и С4 фракции комплементов	признаки гломерулярного поражения
Прокальцитонин	повышение до 6,81 нг/мл	признаки системного воспаления
Кислотно-щелочное состояние	эпизоды гиперкалиемии	почечная недостаточность
Анализ крови на LE-клетки	не обнаружено.	исключает красную волчанку
Антинуклеарные антитела	2.2 ед.	норма 0-1,5
Кровь на антифосфолипидные АТ	повышение титра	-
Анализ крови на активность ADAMST 13, уровень антител к Фактору Н	активность ADAMST 13 в пределах нормы, антитела к Фактору Н не выявлены	исключен атипичный гемолитико-уремический синдром
Кровь на Д-димер, волчаночный антикоагулянт	отрицательно	-
Мазок из зева	массивный рост Candida sp.	кандидомикоз зева, признак иммунодефицита
Кровь на стерильность	микрофлора не обнаружена	
ОАМ	умеренная протеинурия, макрогематурия, лейкоцитурия, уд. вес до 1020	хроническая почечная недостаточность
Кровь на АНЦА (антинейтрофильные циркулирующие антитела)	отрицательно	Исключены синдромы, связанные с антителами к нейтрофилам (гранулематоз Вегенера)
Кровь на антитела к базальной мембране клубочков	повышение уровня >200	-

На МРТ головного мозга обнаружены умеренно выраженные атрофические изменения, глиозные очаги обоих полушарий большого мозга. В проекции мягких тканей носоглотки справа от крыловидного отростка крылонебной кости и боковой крыловидной мышцы определяется очаг размером 20×15 мм, незначительно накапливающий контрастное средство (вероятно, воспалительного характера).

Нефробиопсия. При проведении патогистологического исследования установлено, что в полученном препарате имеется 3 фрагмента ткани почки с общим числом клубочков по всем срезам не менее 18. Во всех клубочках преобладают склеротические изменения и коллапс за счет фиброзно-клеточных полулуний (рис. 1). Структуры клубочков плохо просматриваются. Наблюдается утолщение

гломерулярных базальных мембран, их фрагментация. Перигломерулярный склероз. Перигломерулярная лимфоидная ин-

фильтрация. Незначительные дегенеративные изменения канальцевого эпителия коркового вещества.

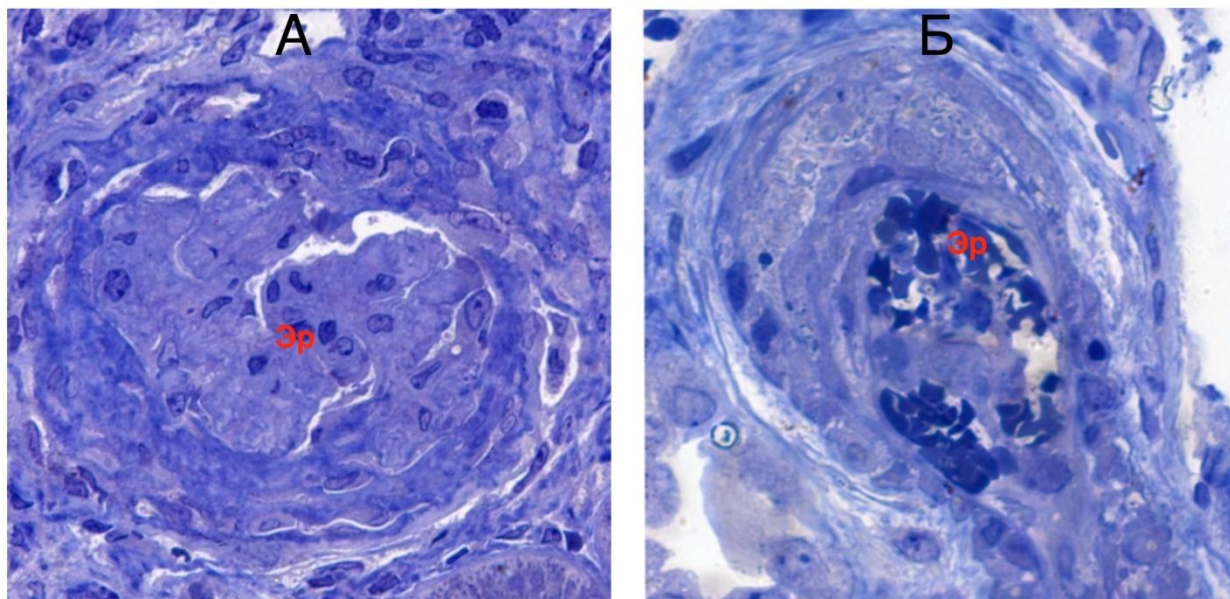


Рис. 1. Клубочки почки (Обозначения: А – гломерулосклероз; Б – полулуние. Эр – эритроциты с измененной формой в просвете капилляров клубочка). Полутонкий срез, окраска толуидиновым синим, ув. $\times 1000$

При иммунофлюоресцентном исследовании в относительно сохранных участках клубочков наблюдаются линейные отложения IgG и C3-компонента комплемента по ходу гломерулярных базальных мембран.

При электронно-микроскопическом исследовании подтверждается субтотальный склероз клубочков. Базальная мембрана клубочков расслоена и утолщена вследствие отложения антител и продукции коллагеновых волокон (рис. 2). Обнаруживаются субэндотелиальные депозиты в виде «горбов», которые, представляют собой иммунные комплексы и соответствуют обнаруживаемым при иммунофлюоресцентном исследовании отложениям IgG и C3. Наблюдается повышенная клеточность мезангия, что может быть интерпретировано как результат гиперплазии мезангиоцитов (рис. 3).

В просветах канальцев пирамид в большом количестве обнаруживается клеточный детрит, целые и фрагментированные эритроциты. Апикальные участки

эпителиоцитов с большим количеством секреторных вакуолей, отшнуровываемых пузырьками, содержащими фрагменты цитоплазмы. Местами отмечается десквамация эпителия (рис. 4). Характерно избыточное развитие коллагеновых волокон в строме.

Выявленные изменения по исследованному материалу соответствуют терминальной стадии поражения почки в исходе быстропрогрессирующего гломерулонефрита 1 типа (анти-GBM+, ANCA-).

На фоне проводимой терапии состояние ребенка остается тяжелым с положительной динамикой: сохраняется олигоанурия, отечный синдром, гиперазотемия. АД в пределах 139/79 мм рт. ст., корректируется медикаментозно. ЧДД 18-20 в мин., ЧСС 84-120 в мин. Диурез 40 мл/сут.

Терапия включает: программный гемодиализ 3 раза в неделю, глюкокортикоидную терапию (преднизолон per os, пульс-терапия в/в в течение 7 недель), антибактериальную, антимикотическую те-

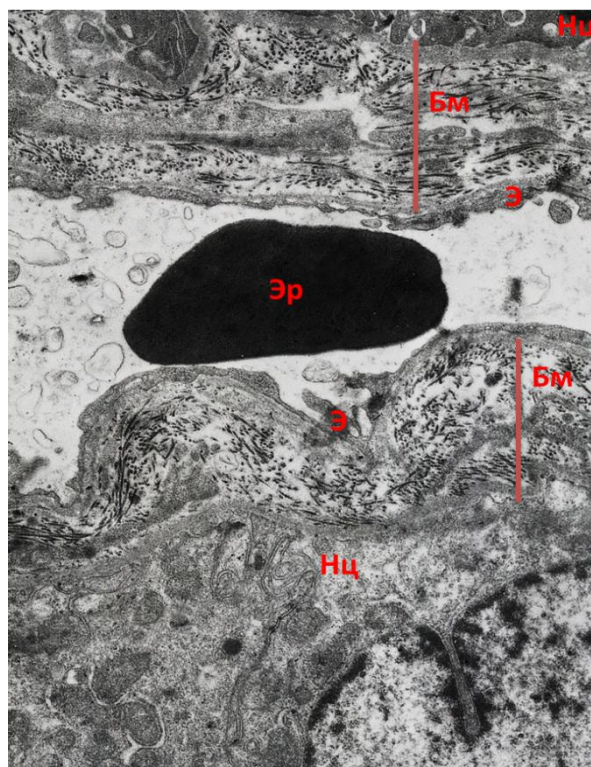


Рис. 2. Утолщение и разрыхление базальной мембраны клубочка
(Обозначения: Э – фрагмент цитоплазмы эндотелиоцита, Эр – эритроцит, Нц – отростки нефроцитов, Бм – расслоенная базальная мембрана с отложением коллагена (слева), базальная мембрана по типу «трамвайных рельсов» – справа – линейное отложение иммунных комплексов по типу «горбов»).
Трансмиссионная электронная микроскопия, ув. ×8000

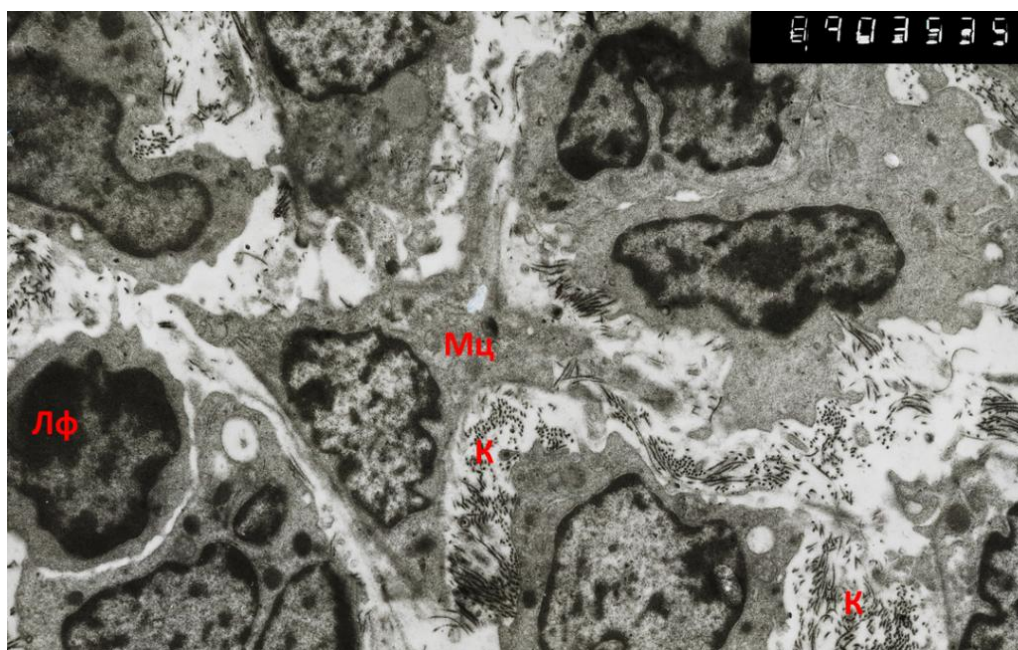


Рис. 3. Мезангий (Обозначения: ЛФ – лимфоцит, Мц – мезангиоцит, К – коллагеновые волокна). Трансмиссионная электронная микроскопия, ув. ×4000

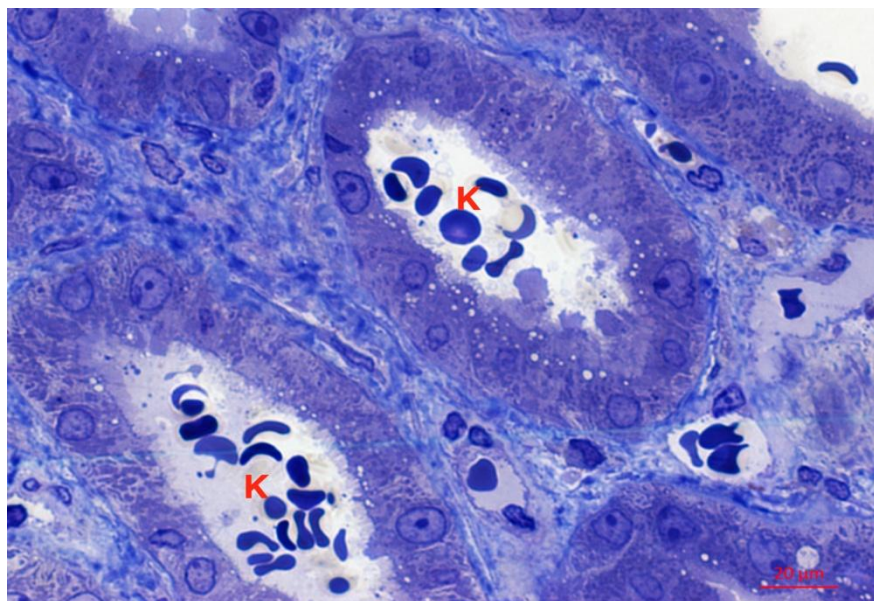


Рис. 4. Почечные каналы
(Обозначения: К – просвет канальцев с эритроцитами).
Полутонкий срез, окраска толуидиновым синим

рапию, антиагреганты, ингибиторы АПФ. Пациентка поставлена на очередь по пересадке почки.

Обсуждение

Анти-GBM гломерулонефрит представляет собой один из трёх типов развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), при каждом из которых гломерулонефрит может быть ассоциирован с другой системной патологией или возникает идиопатически. Помимо I типа анти-GBM гломерулонефрита, к быстро прогрессирующим гломерулонефритам относят иммунокомплексный (II тип) и малоиммунный или ANCA нефрит (III тип). Анти-GBM гломерулонефрит характеризуется линейными отложениями IgG (и во многих случаях C3 компонента комплекса) в базальной мембране клубочков, перекрёстно реагирующих с альвеолярной базальной мембраной, что вызывает лёгочные кровотечения (синдром Гудпасчера). Иммунокомплексный БПГН, может быть осложнением любого иммунокомплексного гломерулонефрита, характеризуется циркуляцией в крови иммунных комплексов. Обнаружение этих иммунных комплексов – один из главных критериев

выставления диагноза. Малоиммунный (ANCA) БПГН, ассоциированный с анти-нейтрофильными цитоплазматическими антителами, имеющими значение в патогенезе некоторых васкулитов (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит). Гломерулонефрит также сопровождается лёгочной патологией (кровотечения, гранулематоз), клинически проявляющейся в виде кашля, кровохаркания и дыхательной недостаточности [2].

Синдром Гудпасчера – редкая патология. Если обратиться к статистике по заболеваемости, выясняется, что в Европе распространенность данного заболевания составляет менее 1 случая на 2000000 человек. Почечное же проявление данного синдрома (анти-GBM гломерулонефрит) составляет примерно 1-5% среди всех типов гломерулонефритов. Заболевание может развиваться в любом возрасте, однако пики заболеваемости отмечаются у людей 20-30 лет (преимущественно у мужчин) и 50-60 лет (в данной возрастной категории соотношение мужчин и женщин примерно одинаково) [3]. Литературные данные о синдроме Гудпасчера крайне скудны. Встречается описание данного синдрома у

11 месячного ребенка, однако, статистически это очень редкая патология для детей [4]. В связи с этим, клинический случай 8 летней девочки имеет большую описательную ценность для оценки ультраструктурных изменений тканей почки при синдроме Гудпасчера.

Синдром Гудпасчера часто дебютирует с поражения легких и характерных для этого симптомов – одышки, кровохарканья [3]. Поражение альфа-3 цепей коллагена IV типа осуществляется по всему организму, что проявляется в ухудшении зрения вплоть до полной слепоты, глухотой, хронической почечной недостаточностью, дыхательной и сер-

дечной недостаточностью [1]. Существует множество теорий возникновения данного заболевания. Особое внимание было уделено главному комплексу гистосовместимости II (МНС II). Отмечена положительная корреляция между наличием атипичных изоформ, представляющих центров МНС II, и возникновением в последующем аутоиммунных процессов. Также установлена определенная связь между возникновением синдрома и предшествующей вирусной инфекцией (в частности, вирус гриппа группы А2с).

Дополнительная информация

Конфликт интересов: отсутствует.

Литература

1. Cranfield A., Mathavakkannan S. Goodpasture's disease following extracorporeal shock wave lithotripsy: a case report & literature review // *Clin. Case Rep.* 2015. Vol. 3, №3. P. 160-164.
2. Meisels I.S., Stillman I.E., Kuhlik A.B. Anti-glomerular basement membrane disease and dual positivity for antineutrophil cytoplasmic antibody in a patient with membranous nephropathy // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32, №4. P. 646-648.
3. Шилов Е.М. Экстракапиллярный (быстро прогрессирующий) гломерулонефрит. В кн.: Мухина Н.А., ред. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практических врачей. М.: Литтерра М.; 2006. С. 240-246.
4. 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. Vol. 30, №5. P. 710-712.

References

1. Cranfield A, Mathavakkannan S. Goodpasture's disease following extracorporeal shock wave lithotripsy: a case report & literature review. *Clin Case Rep.* 2015;3(3):160-4.
2. Meisels IS, Stillman IE, Kuhlik AB. Anti-glomerular basement membrane disease and dual positivity for antineutrophil cytoplasmic antibody in a patient with membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(4):646-8.
3. Shilov EM. Ekstrakapillyarnyy (byistroprogressiruyushchiy) glomerulonefrit. In.: Mikhina NA, red. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v nefrologii. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachev.* Moscow: Litterra M.; 2006:240-6. (In Russ).
4. Bigler SA, Parry WM, Fitzwater DS, et al. An 11-month-old with anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(5):710-2.

Информация об авторах [Authors Info]

Латыпов Тимур Халилович – студент Казанского (Приволжского) федерального университета, Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань, Российская Федерация. e-mail: tim_latypov@icloud.com
SPIN: 3272-7178, ORCID ID: 0000-0002-8501-6890.

Timur H. Latypov – student of Kazan (Privolzhsky) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan', Russian Federation. e-mail: tim_latypov@icloud.com
SPIN: 3272-7178, ORCID ID: 0000-0002-8501-6890.

Чекмарева Ирина Александровна – д.б.н., зав. лабораторией электронной микроскопии, ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. e-mail: chia236@mail.ru
SPIN: 5994-7650.

Irina A. Chekmareva – PhD of Biological sciences, Head of electron microscopy laboratory of Institute of Surgery A.V. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation. e-mail: chia236@mail.ru
SPIN: 5994-7650.

Казанцева Галина Петровна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация. e-mail: kazantseva.45@mail.ru
SPIN: 1765-7000.

Galina P. Kazantseva – MD, PhD, Associate Professor of Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: kazantseva.45@mail.ru
SPIN: 1765-7000.

Деев Роман Вадимович – к.м.н., доц., зав. кафедрой патологической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация. e-mail: romdey@gmail.com
SPIN: 2957-1687.

Roman V. Deev – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: romdey@gmail.com
SPIN: 2957-1687.

Цитировать: Латыпов Т.Х., Чекмарева И.А., Казанцева Г.П., Деев Р.В. Структура и ультраструктура тканей почки при синдроме Гудпасчера: клинический случай // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №3. С. 405-413. doi:10.23888/HMJ201863405-413

To cite this article: Latypov TH, Chekmareva IA, Kazantseva GP, Deev RV. Structure and ultrastructure of kidney tissue with the Goodpasture's syndrome: a clinical case. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):405-13. doi:10.23888/HMJ201863405-413

Поступила / Received: 09.01.2018
Принята в печать / Accepted: 30.08.2018