

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-82-86



Идиопатический гемосидероз легких в детском возрасте (клинические случаи)

Н.В. Малюжинская, М.А. Моргунова, И.В. Петрова, Г.В. Клиточенко

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Контакты: Наталья Владимировна Малюжинская maluzginskaia@yandex.ru

Идиопатический гемосидероз легких – редкое и тяжелое заболевание, встречающееся преимущественно в детском возрасте и характеризующееся плохим прогнозом. Основным клиническим симптомом – сочетание тяжелой степени гипохромной железодефицитной анемии с тяжелой рецидивирующей пневмонией. При идиопатическом гемосидерозе легких возможно развитие гемолитического компонента с умеренным повышением уровня непрямого билирубина и усилением эритропоэза в костном мозге. Это заболевание, близкое к синдрому Гудпасчера, при котором доказано образование антител к базальной мембране капилляров не только легких, но и почек. В приведенных клинических случаях у детей отмечалось изолированное поражение капилляров легких. Тяжесть заболевания была выражена в различной степени, но прогноз неблагоприятный вследствие прогрессирования фиброзных изменений в легочной ткани.

Ключевые слова: идиопатический гемосидероз легких, рецидивирующая пневмония, респираторный дистресс-синдром, гипохромная анемия, гемолиз эритроцитов, усиленный эритропоэз

Для цитирования: Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В., Клиточенко Г.В. Идиопатический гемосидероз легких в детском возрасте (клинические случаи). Онкогематология 2022;17(1):82–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-82-86.

Idiopathic pulmonary hemosiderosis in childhood (clinical cases)

N. V. Malyuzhinskaya, M. A. Morgunova, I. V. Petrova, G. V. Klitochenko

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Ploshchad, Volgograd 400131, Russia

Contacts: Natalya Vladimirovna Malyuzhinskaya maluzginskaia@yandex.ru

Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a rare and severe disease in childhood with a poor prognosis. The main clinical symptoms are a combination of severe hypochromic iron deficiency anemia with severe recurrent pneumonia. The development of a hemolytic component with a moderate increase in indirect bilirubin and enhanced bone marrow erythropoiesis is possible. The disease is close to Goodpasture's syndrome, in which the formation of antibodies to the basement capillaries membrane of not only the lungs, but also the kidneys has been proven. In the given clinical cases, notes an isolated lesion of lungs capillaries. The disease severity in these children was of varying degrees, but the prognosis is poor due to the progression of fibrotic changes in the lung tissue.

Key words: idiopathic pulmonary hemosiderosis, recurrent pneumonia, respiratory distress syndrome, hypochromic anemia, erythrocyte hemolysis, enhanced erythropoiesis

For citation: Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V., Klitochenko G.V. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in childhood (clinical cases). Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(1):82–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-82-86.

Идиопатический гемосидероз легких – заболевание, характеризующееся повторными кровоизлияниями в легкие, развитием гемосидероза и склероза легких, анемией [1]. Впервые идиопатический гемосидероз легких описал Р. Вирхов в 1864 г. Заболевание встречается редко, болеют преимущественно дети в возрасте 3–8 лет.

Этиология и патогенез. Рассматривается роль инфекций и интоксикаций; нередко случаи развития идиопатического гемосидероза легких после коклюша, кори, острых респираторных заболеваний, пневмонии. Определенное значение имеет врожденный дефект эластических волокон стенок сосудов малого круга

кровообращения. Вследствие этого возникают истончение и дилатация капилляров и выраженный стаз крови, приводящие к протоптеванию эритроцитов, частым легочным микрокровоизлияниям [2].

Подтвержден иммуноаллергический характер идиопатического гемосидероза легких, при котором под влиянием определенного сенсибилизирующего фактора происходит выработка аутоантител к компонентам альвеол и сосудов микроциркуляторного русла. Образующиеся иммунные комплексы поражают стенки легочных капилляров, вызывая их деструкцию и облегчая экстравазацию через поврежденные сосуды в легочную паренхиму [3].

Клиническая картина. Заболевание проявляется триадой симптомов: гипохромной анемией, периодическим кровохарканьем и характерным симметричным поражением легких (диффузные, плотные, пятнистые, сетевидные затемнения в легких, главным образом в средних и нижних отделах — картина «пчелиных сот»). Характерны легочные кровоизлияния и кровотечения с развитием гипохромной анемии и дыхательной недостаточности.

При длительном течении заболевания (2–3 года) у детей отмечаются отставание в массе тела и росте, деформация грудной клетки и пальцев («барабанные палочки»), развивается правожелудочковая недостаточность, проявляется хроническая легочная недостаточность. Большинство больных погибают в детском возрасте. Средняя продолжительность жизни составляет 3–5 лет.

Заболевание может быть в форме острого, подострого или рецидивирующего процесса с многолетним волнообразным течением и сменой периодов обострений (кризов), субкомпенсации и ремиссии. Криз сопровождается влажным обильным кашлем с «ржавой» мокротой, иногда с кровью, объем потери которой может достигать степени выраженного кровотечения; у маленьких детей возможна рвота с примесью крови. Наблюдаются одышка, мучительный кашель, иногда с рвотой, свистящие хрипы, тахикардия, лихорадка (часто фебрильная), боль за грудиной и в брюшной полости, суставах, формирование пневмонического статуса, нередко сплено- и гепатомегалия, снижение массы тела [4].

Прогрессирование гемосидероза легких способствует развитию диффузного пневмофиброза, легочной гипертензии и легочного сердца. Летальный исход возможен в результате острого легочного кровотечения и нарастания дыхательной недостаточности.

Диагноз устанавливают на основании клинических проявлений, показателей периферической крови, данных рентгенологического исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии с контрастированием, бронхоскопии, обнаружения макрофагов, нагруженных гемосидерином, в мокроте и промывных водах желудка (особенно у детей раннего возраста, которые заглатывают мокроту). При за-

трудности в диагностике выполняют операционную или аспирационную биопсию легкого, выявляющую в препаратах легочной ткани повышение уровня железа (в 100–200 раз) и гемосидерофагов, фиброз интерстиция.

Для лечения гемосидероза легких используют кортикостероиды (преднизолон), эффективно применение комбинации цитостатиков (азатиоприна, циклофосфана) и плазмафереза, позволяющего ингибировать образование аутоантител и удалить ранее выработанные.

В качестве симптоматического лечения используют антикоагулянтные и антиагрегантные средства, препараты железа, бронхолитики. При неэффективности консервативной терапии проводят спленэктомию, позволяющую существенно увеличить период ремиссии, снизить остроту кризов и повысить продолжительность жизни пациента [5].

Клинический случай 1

Мальчик, 8 лет, был госпитализирован в детское онкогематологическое отделение с жалобами на отставание в физическом развитии, выраженную бледность кожных покровов, повышенную утомляемость.

Анамнез жизни. Родился 3-м ребенком в семье, недоношенным. Срок гестации 26 нед, масса при рождении 1000 г. Находился на искусственной вентиляции легких 10 дней, затем — на выхаживании в отделении патологии недоношенных. Выписан домой через 2 мес. Получал искусственное вскармливание адаптированными молочными смесями, отставал в психомоторном развитии. Двое старших детей в семье здоровы. Мальчик был бледным, при этом подвижным. До 4 лет профилактические прививки проводились согласно календарному плану.

Анамнез заболевания. В возрасте 4 лет перед профилактической прививкой в анализе периферической крови у пациента было выявлено снижение уровня гемоглобина до 53 г/л. Верифицирован диагноз железодефицитной анемии. Лечение проводилось в гематологическом отделении препаратами железа (феррум лек внутримышечно, курсовая доза 500 мг). Пациент был выписан домой с уровнем гемоглобина 82 г/л для продолжения лечения амбулаторно пероральными препаратами железа.

В августе 2017 г. (возраст 6 лет) отмечено повторное снижение уровня гемоглобина, по причине которого пациент получал препараты железа парентерально. В апреле 2018 г. (возраст 7 лет) отмечено рецидивирующее течение железодефицитной анемии: каждые 6 мес уровень гемоглобина снижался до 57 г/л, наблюдалось уменьшение уровня сывороточного железа, что сочеталось с развитием острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), бронхита.

В сентябре 2018 г. у пациента развились двусторонняя пневмония, легочная гипертензия, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, отек головного мозга, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (в коагулограмме повышенное содержание D-димера

до 20 мкг/мл), вторичная кардиомиопатия, белково-энергетическая недостаточность II степени. По данным ультразвукового исследования выявлена агенезия левой почки. На этом фоне развилась тяжелая степень железодефицитной анемии (уровень гемоглобина 57 г/л).

В июле 2019 г. у пациента повторно возникли тяжелая внебольничная полисегментарная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность III степени, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, отмечены снижение уровня гемоглобина до 58 г/л и повышение уровня билирубина до 44,5 мкм/л за счет непрямого фракции. В мочевом осадке наблюдались умеренная лейкоцитурия и эритроцитурия.

Больной получал стационарное лечение антибактериальными препаратами, преднизолоном внутривенно, нефракционированным гепарином внутривенно, было выполнено переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. Рентгенологически выявлена двусторонняя очаговая пневмония. Инфильтрация легочной ткани исчезла через 4 дня. Пациент был выписан с уровнем гемоглобина 114 г/л.

В середине февраля 2020 г. после перенесенной ОРВИ мать пациента стала отмечать у него нарастающую бледность кожных покровов и повышенную утомляемость. Уровень гемоглобина составлял 63 г/л. Пациент был направлен на стационарное лечение.

При поступлении (02.03.2020) в онкогематологическое отделение состояние пациента расценивалось как тяжелое. Резко выражены бледность кожных покровов, слабость, снижена двигательная активность. Мальчик получает недостаточное питание, масса тела 17 кг, индекс массы тела 12,01 кг/м². Кашель редкий, без мокроты. Выражены деформация грудной клетки в области грудины (по типу «сердечного горба»), «гарри-сонова борозда». Перкуторно над легкими определялось укорочение легочного звука. Дыхание ослаблено, справа паравертебрально в нижних отделах единичные влажные хрипы, бронхофония — резкое ослабление звука. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца отчетливые, тахикардия до 120 ударов в минуту. Шумы не выслушивались. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 80/65 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Лабораторные показатели. Группа крови A_B (II), резус положительный, фенотип CcDEe-K. В клиническом анализе крови: уровни гемоглобина 66 г/л, гематокрита 22 %, эритроцитов $3,30 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов $337,0 \times 10^9$ /л, ретикулоцитов 28%, лейкоцитов $4,8 \times 10^9$ /л, лимфоцитов 2,6 в 1 мкл, гранулоцитов 1,9 в 1 мкл, средний объем эритроцита 66,6 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах 20,0 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 300 г/л, распределение эритроцитов по величине (RDW) 16,1 %, скорость оседания эритроцитов 50 мм/ч; в лейкоцитарной формуле: уровни

сегментоядерных нейтрофилов 41 %, моноцитов 5 %, лимфоцитов 54 %.

В биохимическом анализе крови: уровни щелочной фосфатазы 111,6 Ед/л, аланинаминотрансферазы 8,8 Ед/л, аспаратаминотрансферазы 28,0 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы 206,2 Ед/л, билирубина общего 5,8 мкм/л, непрямого 4,5 мкм/л, креатинина 57,4 мкм/л, мочевины 5 мм/л, железа сыворотки 1,9 мкм/л, ферритина сыворотки 143,7 мг/л.

Показатели коагулограммы: уровень протромбина 95,6 %, международное нормализованное отношение 1,02, тромбиновое время 20,1 с, активированное частичное тромбопластиновое время 25,6 с, уровни фибриногена по Клаусу 1,3 г/л, D-димера 0,19 мкг/мл.

Реакция на прямую и непрямую пробу Кумбса отрицательная.

Уровни иммуноглобулинов: А — 4,39 г/л, М — 1,63 г/л, G — 7,38 г/л.

Мочевой осадок без патологии, удельный вес мочи 1004 г/л.

При рентгенографии органов грудной клетки определяется диффузное сетчатое усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента. Рентгенологическая картина неспецифична. На этом фоне очаговых, инфильтративных теней в легких не выявлено. Средостение расположено обычно, конфигурация не нарушена. Диафрагма, синусы без особенностей. Костной деструкции не выявлено.

Клинический случай 2

Мальчик, 8 лет, был госпитализирован в отделение с жалобами на нарастающую бледность кожных покровов, умеренное учащение дыхания, влажный кашель с мокротой зеленоватого цвета.

Анамнез жизни. Родился 2-м ребенком в семье. Срок гестации 33 нед, масса при рождении 2300 г. На 2-й этап выхаживания переведен с диагнозом ишемии головного мозга. На 1-м году жизни мальчик отставал в психомоторном развитии. Получал искусственное вскармливание. Профилактические прививки проводились согласно календарному плану. Наследственность неотягощена. Лекарственной и пищевой непереносимости не выявлено.

С возраста 2 лет пациент часто болел ОРВИ, бронхитом. С возраста 7 лет дважды переболел пневмонией с интервалом 6 мес. Диагноз пневмонии был подтвержден рентгенологически. Больной получал стационарное лечение антибактериальными препаратами.

Анамнез заболевания. С возраста 7 лет после ОРВИ отмечались приступы кашля с минимальным отхождением мокроты, обильными выделениями из носа, эпизоды кратковременных носовых кровотечений. Пациент был госпитализирован с диагнозом пневмонии, получал антибактериальную терапию и муколитики. На фоне приступа кашля отмечались чувство нехватки воздуха, особенно в положении лежа, одышка до 38 в минуту. Приступы кашля купировались внутривенной инфузией эуфиллина и дексаметазона, ингаляцией увлажненного

кислорода. Во время лечения в стационаре выявлено снижение уровня гемоглобина до 72 г/л, выполнено переливание эритроцитарной массы.

В связи с нарастающей бледностью кожных покровов пациент был госпитализирован в онкогематологическое отделение.

При поступлении состояние пациента расценивалось как тяжелое. Выражены бледность кожных покровов, симптомы дыхательной недостаточности. Мальчик получает недостаточное питание, индекс массы тела 14,08 кг/м². Слизистая оболочка зева чистая, периферические лимфатические узлы не увеличены. Форма грудной клетки бочкообразная. Перкуторно в верхних отделах легких коробочный оттенок легочного звука, в задненижних отделах — притупление. Аускультативно дыхание жесткое, в задненижних отделах ослабленное, с мелкопузырчатыми и сухими хрипами. Кашель влажный, мокроту не откашливает. Тоны сердца отчетливые. Пульс ритмичный, 82 удара в минуту. Артериальное давление 105/60 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Лабораторные показатели. Группа крови В(III), резус положительный, фенотип CcDde-kk. В клиническом анализе крови: уровни гемоглобина 55 г/л, гематокрита 15,8 %, эритроцитов $1,64 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов $1,6 \times 10^9/л$, лимфоцитов 0,9 в 1 мкл, гранулоцитов 0,6 в 1 мкл; тромбоцитов $21,0 \times 10^9/л$, средний объем эритроцита 96,7 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах 33,8 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 350 г/л, скорость оседания эритроцитов 140 мм/ч; в лейкоцитарной формуле: уровни клеток типа бластных 3 %, метамиелоцитов 3 %, палочкоядерных нейтрофилов 5 %, сегментоядерных нейтрофилов 38 %, моноцитов 1 %, лимфоцитов 50 %.

В биохимическом анализе крови: уровни аланинаминотрансферазы 11,9 Ед/л, аспаратаминотрансферазы 17,6 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы 9,2 Ед/л, лактатдегидрогеназы 241,5 Ед/л, общего билирубина 5,7 мкм/л, альбумина 35,9 г/л, общего белка 62,5 г/л, железа сыворотки 18,1 мкм/л, ферритина сыворотки 209,2 мг/л, креатинина 35,5 мкм/л, мочевины 1,92 мм/л, С-реактивного белка 1,92 мг/л, калия — 4,1 ммоль/л.

Показатели коагулограммы: уровень протромбина 89,5 %, международное нормализованное отношение 1,05, тромбиновое время 16,7 с, активированное частичное тромбопластиновое время 23,5 с, уровни фибриногена по Клаусу 2,6 г/л, D-димера 6,9 мкг/мл.

Реакция на прямую и непрямую пробу Кумбса отрицательная.

Анализ мочи общий и по Нечипоренко без патологии.

Пунктат костного мозга клеточный, полиморфный, все ростки представлены, бластов 3,8 %. Миелоидный росток сужен, с признаками дизмиелопоэза. Эритроидный росток гиперплазирован до 53,8 %, с выраженными признаками дизэритропоэза и мегалобластидностью. Количество тромбоцитов умеренное.

Пациенту была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (нативная и с внутривенным болюсным контрастированием ультравист). В легких с обеих сторон (в нижней доле левого легкого, средней и нижней доле правого легкого) выявлены полигональной формы множественные очаги размерами до 1 см с нечеткими контурами. Изменения более выражены в нижней доле правого легкого и имеют тенденцию к слиянию очагов в фокусы консолидации размером около 3 см, прилежащие широким основанием к костальной и диафрагмальной плевре. Трахея и бронхи 1–3-го порядка проходимы. Плевральные полости свободны. Средостение расположено обычно. Лимфатические узлы средостения, аксиллярные и пекторальные не увеличены. Купол диафрагмы с четким контуром, костной деструкции в зоне сканирования не определяется. Заключение: компьютерно-томографические признаки идиопатического гемосидероза легких.

Обсуждение

В представленном клиническом случае 1 мальчик группы риска по развитию железодефицитной анемии в раннем возрасте. До четырехлетнего возраста отмечался эффект от лечения препаратами железа. С возраста 6 лет развивались повторные пневмонии, протекающие с выраженной дыхательной недостаточностью в сочетании с тяжелой анемией гипохромного характера, повышением уровня непрямого билирубина, нарастанием интерстициальных изменений в легких. Деформация грудной стенки, вероятно, обусловлена формированием легочной гипертензии. Данная клиническая ситуация не противоречит диагнозу идиопатического гемосидероза легких. Пациенту назначено лечение нефракционированным гепарином и преднизолоном, на фоне чего отмечена положительная динамика.

В клиническом случае 2 у мальчика с возраста 2 лет наблюдались частые ОРВИ, с возраста 6 лет каждые 6 мес развивались повторные пневмонии, подтвержденные рентгенологически, после чего появились приступы удушья, отставание в физическом развитии. В возрасте 8 лет выявленные при компьютерной томографии с контрастированием изменения в легочной ткани, нарастание анемии в сочетании с непостоянной тромбоцитопенией и гранулоцитопенией, гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге, значительно увеличенной скоростью оседания эритроцитов дали основание считать, что у мальчика имеет место развитие идиопатического гемосидероза легких.

В обоих клинических случаях для окончательной верификации диагноза показаны бронхоскопия с исследованием мокроты на гемосидерин (при обострении), иммунологическая диагностика (определение циркулирующих иммунных комплексов, компонентов комплемента C3–C4). При необходимости — чрезбронхиальная биопсия легкого.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Шалыга А.В., Мишин А.В., Козловская Т.В. и др. Идиопатический гемосидероз легких (синдром Целена–Геллерстедта). Проблемы здоровья и экологии 2016;1(47):90–4. [Shalyga A.V., Mishin A.V., Kozlovskaya T.V. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis (Gelen–Gellerstedt syndrome). Problemy zdorov'ya i ekologii = Health Problems and Ecology 2016;1(47):90–4. (In Russ.)].
2. Артамонов Р.Г. Идиопатический гемосидероз легких. Медицинский научный и учебно-методический журнал 2002;(6):189–93. [Artamonov R.G. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Meditsinskiy nauchny i uchebno-metodicheskiy zhurnal = Medical Scientific and Educational-Methodical Journal 2002;(6):189–93. (In Russ.)].
3. Казымова Д.В., Ахмадеева Э.Н., Байков Д.Э., Байкова Г.В. Идиопатический гемосидероз легких. Практическая медицина 2012;7(62):181–3. [Kazymova D.V., Akhmadeeva E.N., Baykov D.E., Baykova G.V. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2012;7(62):181–3. (In Russ.)].
4. Богорат А.Е. Идиопатический гемосидероз легких у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003;(4):29–35. [Bogorad A.E. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2003;(4):29–35. (In Russ.)].
5. Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В., Полякова О.В. Анемии детского возраста. Волгоград: ВолгГМУ, 2018. 297 с. [Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V., Polyakova O.V. Childhood anemia. Volgograd: VolgGMU, 2018. 297 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.В. Малюжинская: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи;

М.А. Моргунова, И.В. Петрова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи;

Г.В. Клиточенко: написание текста рукописи, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

N.V. Malyuzhinskaya: concept and design development, article writing, final article approval;

M.A. Morgunova, I.V. Petrova: review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis, final article approval;

G.V. Klitochenko: article writing, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Малюжинская / N.V. Malyuzhinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4624-8813>

М.А. Моргунова / M.A. Morgunova: <https://orcid.org/0000-0002-7992-6839>

И.В. Петрова / I.V. Petrova: <https://orcid.org/0000-0003-0091-4980>

Г.В. Клиточенко / G.V. Klitochenko: <https://orcid.org/0000-0001-9341-2298>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.