

Идиопатический гемосидероз легочной ткани

Д.И. Садыкова^{1,2}, Т.П. Макарова^{1,2}, А.Р. Шакирова², Р.М. Сайфуллина², Р.Д. Сайфиева¹,
Д.Р. Хуснутдинова², З.Р. Хабибрахманова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Idiopathic hemosiderosis of the lung tissue

D.I. Sadykova^{1,2}, T.P. Makarova^{1,2}, A.R. Shakirova², R.M. Sayfullina², R.D. Sayfieva¹,
D.R. Khusnutdinova², Z.R. Khabibrakhmanova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Идиопатический гемосидероз легочной ткани — редкое заболевание с поражением легких, вызванное массивным кровоизлиянием в легочную ткань, с депонированием в ней железосодержащего гемосидерина. Встречается преимущественно в детском возрасте. В статье описан клинический случай идиопатического гемосидероза легочной ткани у ребенка 3 лет 11 мес. Девочка наблюдалась по поводу анемии неясной этиологии, неоднократно лечилась в стационаре, в том числе получала переливания эритроцитарной массы. В дальнейшем к анемическому синдрому присоединился респираторный синдром. Необходимо отметить, что правильно собранный анамнез, своевременная диагностика заболевания и назначение иммуносупрессивной терапии дают возможность предотвратить быстрое прогрессирование процесса и развитие осложнений, в том числе и пневмосклероза.

Ключевые слова: дети, гемосидероз легких, гемосидерин, интерстициальные заболевания, диагностика, лечение.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Шакирова А.Р., Сайфуллина Р.М., Сайфиева Р.Д., Хуснутдинова Д.Р., Хабибрахманова З.Р. Идиопатический гемосидероз легочной ткани. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 219–222. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-219-222

Idiopathic hemosiderosis of lung tissue is a rare disease with lung damage caused by massive hemorrhage into the lung tissue, with iron-containing hemosiderin deposition. Mainly it occurs in childhood. The article describes the clinical case of idiopathic hemosiderosis of lung tissue in a 3 years 11 months old child. The girl was observed for anemia of unclear etiology, she was repeatedly treated at a hospital and received erythrocyte transfusions. In the future, respiratory syndrome joined the anemic syndrome. It should be noted that a correctly collected anamnesis, timely diagnosis of the disease and the appointment of immunosuppressive therapy make it possible to prevent the rapid progression of the process and the development of complications, including pneumosclerosis.

Key words: children, hemosiderosis of the lungs, hemosiderin, interstitial diseases, diagnosis, treatment.

For citation: Sadykova D.I., Makarova T.P., Shakirova A.R., Sayfullina R.M., Sayfieva R.D., Khusnutdinova D.R., Khabibrakhmanova Z.R. Idiopathic hemosiderosis of the lung tissue. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66(5): 219–222 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-219-222

Идиопатический гемосидероз легких относится к группе интерстициальных болезней легких, которые характеризуются поражением респираторных отделов легочного интерстиция с развитием воспаления (альвеолиты) и фиброза с исходом в «сотовое легкое», что клинически проявляется прогрессирующей дыхательной недостаточностью и преобладанием рестриктивных нарушений [1]. Заболевание впервые было описано в 1960 г. под названием «бурая индурация легких». Разные авторы представляли это заболевание под различными названиями: бурая индурация легких, легочная гемосидеротическая анемия, синдром

Целена–Геллерстедта, «железное легкое», прогрессирующая пневмогеморрагическая анемия [2]. Распространенность составляет, по данным различных авторов, от 0,24 до 1,23 на 1 млн населения [1, 3–6].

До настоящего времени не существует единого мнения об этиологии и патогенезе заболевания. Есть мнения относительно врожденных нарушений структуры, повышенной проницаемости сосудистой стенки легочных капилляров, наличия аномальных анастомозов между бронхиальными артериями и легочными венами, которые могут привести к нарушениям местного кровотока и диапедезным кровоизлияниям

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548
email: sadykovadi@mail.ru

Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490

Сайфиева Регина Дамировна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Хабибрахманова Зульфия Рашидовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной

педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2701-1079

420012 Казань, ул. Бултерева, д. 49

Шакирова Алмазия Раисовна — врач-гастроэнтеролог, диетолог, зав. педиатрическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9975-3632

Сайфуллина Резеда Мунавировна — врач-педиатр педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы

Хуснутдинова Динара Рафаиловна — врач-педиатр пульмонологического отделения Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

в легочную паренхиму; не исключается наследственная предрасположенность [7]. О возможном иммунопатологическом характере заболевания свидетельствует ответ на терапию глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами, а также синдром Гейнера — идиопатический гемосидероз легких с повышенной чувствительностью к белку коровьего молока [3].

Клиническая картина идиопатического гемосидероза легких у детей включает повторяющиеся приступы одышки и кашля, изначально чаще всего непродуктивного. На более поздних сроках развивается кровохарканье. Единственными симптомами у детей могут быть отставание в физическом развитии и железодефицитная анемия [4, 5, 8, 9]. Диагностически значимым является обнаружение сидерофагов в мокроте или трахеальном аспирате, а также в ряде случаев в промывных водах желудка [6, 10–12]. Исследование функции внешнего дыхания обнаруживает преимущественно рестриктивные нарушения вентиляции [7]. Рентгенологическая картина вариабельна от понижения прозрачности легочных полей и появления множественных мелкоочаговых теней до возникновения крупных инфильтратоподобных теней [5, 7]. Характерными особенностями рентгенологической картины является внезапное возникновение и сравнительно быстрая обратная динамика. Частые обострения заболевания приводят к развитию интерстициального пневмосклероза [2, 13, 14].

Лечение больных гемосидерозом предполагает назначение кортикостероидных препаратов, при неэффективности — цитостатических лекарственных средств (азатиоприн, циклоспорин А). По данным М.М. Saeed и соавт. [4], обобщивших опыт наблюдения за 17 детьми, страдающими идиопатическим гемосидерозом легких, пятилетняя выживаемость превышает 80%. Осложнения идиопатического гемосидероза легких — профузное легочное кровотечение, закупорка бронхов кровью, аспирационная пневмония, рецидивирующий пневмоторакс, инфаркт-пневмония на фоне выраженной дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, присоединение туберкулезной инфекции [2]. Профилактика идиопатического гемосидероза в настоящее время не разработана [1, 14].

Клинический случай. Под нашим наблюдением находилась девочка И. в возрасте 3 лет 11 мес. Девочка поступила экстренно в педиатрическое отделение с жалобами на бледность кожи, выраженную слабость, хрипящее дыхание. Определено снижение сатурации кислорода до 71%. В общем анализе крови: эритроциты (Er) — $3,03 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин (Hb) — 79 г/л, ретикулоцитоз 8,69%. По данным компьютерной томографии легких (КТ), диффузное поражение легких в виде множества сливных ацинарных очагов уплотнения на фоне выраженного уплотнения ретикулярной ткани. Косвенные признаки возможного кровоизлияния. По тяжести состояния госпитализирована сразу в реанимационное отделение.

Из анамнеза заболевания известно, что анемический синдром выявлен впервые в возрасте 2 лет. В возрасте 2 лет 4 мес направлена на стационарное лечение в педиатрическое отделение с диагнозом: анемия железодефицитная, тяжелой степени. При поступлении выявлена гипохромная анемия с уровнем Hb 48 г/л, ретикулоцитоз 2,55%, по данным биохимического анализа крови — уровень билирубина в норме, проба Кумбса отрицательная, снижение уровня железа до 4,87 мкмоль/л, ферритина до 21 нг/мл, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) до 70 мкмоль/л. Проведена фиброгастро-дуоденоскопия (ФГДС) — источник кровотечения не выявлен. В день поступления проведено переливание эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ). С повышением уровня Hb до 97 г/л ребенок выписан домой.

В возрасте 2 лет 5 мес поступила на лечение в кардиохирургическое отделение с диагнозом: дефект предсердно-желудочковой перегородки, неполная форма. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) вторичный. Легочная гиперволемия. Недостаточность кровообращения (НК) IIА. Проведена операция — радикальная коррекция неполной формы атриовентрикулярной (АВ) коммуникации в условиях искусственного кровообращения. При выписке уровень Hb 132 г/л. После выписки рекомендован прием капотена, верошпирона, аспирина. В течение месяца уровень Hb сохранялся в норме.

В возрасте 2 года 7 мес ребенок находился на лечении в педиатрическом отделении с диагнозом: анемия, тяжелой степени. Лямблиоз кишечника. При поступлении Hb 34 г/л. Общий билирубин 24 мкмоль/л. Проводилась ферротерапия. При выписке уровень Hb 73 г/л. Амбулаторное продолжение ферротерапии — без эффекта.

В связи с прогрессированием анемического синдрома и присоединением респираторного синдрома девочка направлена на лечение в педиатрическое отделение с диагнозом: гемолитическая анемия тяжелой степени, смешанной этиологии. Дефект предсердно-желудочковой перегородки, неполная форма. ДМПП вторичный. Состояние после оперативного лечения — радикальная коррекция неполной формы АВ-коммуникации в условиях искусственного кровообращения. Пневмония очаговая внебольничная, острое течение, ДН 0. При поступлении — жалобы на вялость, выраженную бледность кожи, слизистых оболочек. По результатам обследования в общем анализе крови — лейкоциты $5,7 \cdot 10^9/л$, эритроциты $2,21 \cdot 10^{12}/л$, Hb 57 г/л, тромбоциты $358 \cdot 10^9/л$, лимфоциты 51%, моноциты 7%, нейтрофилы 40%, ретикулоциты 12%, СОЭ 13 мм/ч. В миелограмме — недифференцированные бластные клетки 3,0%. Отношение лейко/эритро = 1,48/1. Пунктат костного мозга среднеклеточный, полиморфный. Эритроидный росток расширен с умеренными признаками диспоэза. Мегакариоциты в достаточном

количестве. В биохимическом анализе крови — альбумины 41,8 г/л, общий белок 58,3 г/л, глюкоза 5,15 ммоль/л, общий билирубин 27,5 мкмоль/л, прямой 7,5 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) 7 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) 31 ед/л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП) 10 ед/л, мочевины 3,9 ммоль/л, креатинин 21 мкмоль/л, железо 5,99 мкмоль/л, ОЖСС 49 мкмоль/л, гаптоглобин 0,01 г/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 570 ед/л, СРБ 0,018 мг/дл, ферритин 94,9 нг/мл, витамин В₁₂ 342,6 пг/мл, фолиевая кислота 14,4 нг/мл, трансферрин 2,49 г/л. Коагулограмма: фибриноген 3,3 г/л, протромбиновый индекс (ПТИ) 61,5%. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный. Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) гепатопилоральной системы, почек без особенностей. ФГДС, колоноскопия: очагов кровотечения не выявлено. Проведено переливание ЭМОЛТ, назначены мальтофер, фолиевая кислота. Выписана с улучшением, уменьшением анемического синдрома — Нб 95 г/л. Амбулаторно продолжена ферротерапия. После выписки уровень Нб регистрировался в пределах 95–115 г/л.

В возрасте 3 лет 6 мес вновь выявлен анемический синдром, появился сухой непродуктивный кашель; с подозрением на коклюш девочка госпитализирована в изоляционно-диагностическое отделение. При поступлении эритроциты $1,81 \cdot 10^{12}$ /л, Нб 46 г/л. Проведено переливание ЭМОЛТ №2, Нб повысился до 91 г/л. Выписана домой. Через месяц — вновь прогрессирование анемического синдрома, лечение в педиатрическом отделении с диагнозом: гемолитическая анемия. В общем анализе крови — эритроциты $2,3 \cdot 10^{12}$ /л, Нб 58 г/л, ретикулоциты 12%. В биохимическом анализе крови — уровень сывороточного железа 5 мкмоль/л, ферритина — 230 нг/мл. Проведено лечение — ЭМОЛТ №2; уровень Нб повысился до 98 г/л.

Выписка из истории болезни направлена в ФГБУ «НМИЦ» им. Дмитрия Рогачева с целью возможной консультации — проведена консультация гематолога. Выставлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия неуточненная. Назначено генетическое исследование путем секвенирования ДНК (панель «Гемолитические анемии, эритроцитозы, гемохроматозы»). Рекомендовано продолжить активное наблюдение, витаминотерапию, желчегонную терапию, трансфузионную терапию по показаниям.

В возрасте 3 лет 10 месяцев девочка вновь направлена на стационарное лечение с обострением анемического синдрома, снижением сатурации кислорода до 82%. Проводилось переливание ЭМОЛТ, выписана с клиническим улучшением, Sat O₂ 92%. Со слов мамы, в это время отмечалось «кряхтящее» дыхание». Через месяц поступила в педиатрическое отделение с жалобами на бледность кожи, выраженную слабость, кряхтящее дыхание. При осмотре — кожные покровы, слизистые оболочки бледные, серые. Пальцы в форме «барабанных палочек», ногти в форме «часовых

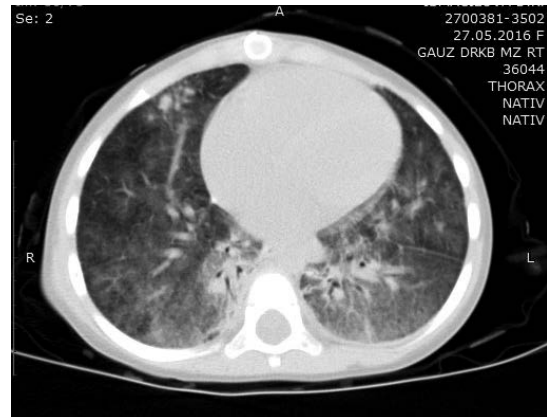


Рисунок. Компьютерная томограмма легких: диффузное поражение легких в виде множества сливных акинарных очагов, уплотнения на фоне выраженного уплотнения ретикулярной ткани, аденопатия внутригрудных лимфоузлов.

Figure. Computed tomogram of the lungs: a diffuse lung lesion in the form of many confluent acinar foci of compaction with the pronounced compaction of the reticular tissue, adenopathy of the intrathoracic lymph nodes.

стекол», микрополиадения. В легких дыхание ослаблено, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, тахикардия. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2–3 см. Селезенка не увеличена. Физиологические отправления не нарушены.

По данным лабораторных исследований при поступлении в общий анализ крови выявлена нормохромная анемия тяжелой степени смешанной этиологии. Количество эритроцитов в общем анализе крови составляло $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, Нб 57 г/л, ретикулоцитов 8%. В крови содержание железа 3,3 мкмоль/л (при норме 12,5–32 мкмоль/л), ОЖСС 66 мкмоль/л (норма 44,8–76,1 мкмоль/л), уровень ферритина 303 мкг/л (при норме 7–140 мкг/л). В биохимическом анализе крови отмечалась гипопропротеинемия до 56 г/л (норма 66–87 г/л), повышение СРБ до 2 мг/дл. Исследование газового состава артериальной крови: рН 7,33, рСО₂ 33,7 мм рт.ст., рО₂ 71,5 мм рт.ст. Остальные показатели биохимического анализа крови (мочевина, креатинин), анализы мочи, кала — в пределах возрастной нормы. На 10-е сутки от момента госпитализации выявлено увеличение СОЭ до 30 мм/ч, тромбоцитопения до $100 \cdot 10^9$ /л. При иммунологическом обследовании на момент поступления значимых изменений не обнаружено.

По данным эхокардиографии: состояние после радикальной коррекции неполной формы АВ-коммуникации. Недостаточность митрального клапана I–II степени. Недостаточность трикуспидального клапана I–II степени. На КТ легких выявлено диффузное поражение легких в виде множества сливных акинарных очагов уплотнения на фоне выраженного уплотнения ретикулярной ткани, аденопатия внутригрудных лимфоузлов (см. рисунок). Проведена бронхоскопия с проведением лаважа мокроты, по данным микроскопии, в макрофагах большое количество гемосидерина.

Выставлен диагноз: идиопатический гемосидероз легочной ткани. Проведена пульс-терапия преднизолоном с дальнейшим переводом препарата на пероральный прием в расчете 2 мг/кг/сут. На фоне терапии отмечалось повышение уровня Нб до 118 г/л, нормализация уровня ретикулоцитов. По согласованию с сотрудниками РМИЦ им. Дмитрия Рогачева назначена иммуносупрессивная терапия (сандимун) в дозе 5 мг/кг. Одновременно начато снижение дозы преднизолона с отменой препарата в течение месяца. На 20-е сутки от начала терапии (системные глюкокортикостероиды — пульс-терапия, затем пероральный прием преднизолона, антибактериальная терапия, инфузионная терапия, симптоматическая терапия) достигнута стабилизация состояния — анемический синдром не прогрессирует, дыхательных нарушений нет, отсутствуют аускультативные изменения в легких. Улучшились показатели в анализах крови (лейкоциты $6,7 \cdot 10^9$ /л, эр. $4,6 \cdot 10^{12}$ /л, Нб 117 г/л, тромбоциты $301 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/ч), биохимических показателях крови (общий белок 63 г/л, С-реактивный белок 0,012 мг/дл). На 46-е сутки от момента госпитализации ребенок с улучшением выписан домой.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kabra S.K., Bhargava S., Lodha R., Satyavani A., Walia M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. *Indian Pediatr* 2007; 44(5): 333–338
2. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 800. [Pulmonology. National leadership. Short edition. Chuchalin A.G. (ed.). Moscow: GJeOTAR-Media, 2018; 800. (in Russ.)]
3. Розинова Н.Н. Редкие заболевания легких у детей. Клинические наблюдения. Под ред. Мизерницкого Ю.Л. М.: ООО «Оверлей», 2009; 192. [Rozinova N.N. Rare pulmonary diseases in children. Clinical observations. Mizernitskiy Yu.L. (ed.) Moscow: ООО «Overlei», 2009; 192. (in Russ.)]
4. Saeed M.M., Woo M.S., MagLaughlin E.F., Margetis M.F., Keens T.G. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 721–725
5. Castellazzi L., Patria M.F., Frati G., Esposito A.A., Esposito S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 86. DOI: 10.1186/s13052-016-0296-x
6. Zhang K., Biroschak J., Glass D.N., Thompson S.D., Finkel T., Passo M.H. et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13–4 polymorphisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2892–2896. DOI: 10.1002/art.23734
7. Ioachimescu O.C., Sieber S., Kotch A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004; 24(1): 162–170. DOI: 10.1183/09031936.04.00116302
8. Zhang Y., Luo F., Wang N., Song Y., Tao Y. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis

Заключение

Несмотря на определенные успехи в изучении идиопатического гемосидероза, многие вопросы, касающиеся процесса развития данного заболевания и его лечения, требуют дальнейших исследований. Необходимо отметить, что идиопатический гемосидероз — это трудно диагностируемое заболевание с серьезным прогнозом. В представленном случае девочка с идиопатическим гемосидерозом легочной ткани наблюдалась по поводу анемии неясной этиологии, неоднократно лечилась в стационаре, терапия анемии потребовала переливания эритроцитарной массы. Анемический синдром периодически купировался и развивался повторно, в дальнейшем присоединился респираторный синдром. Несоответствие клинической картины потребовало консультации специалиста Федерального центра. Тщательно собранный анамнез, своевременная диагностика заболевания и назначение иммуносупрессивной терапии позволяют предотвратить быстрое прогрессирование процесса и развитие осложнений, в том числе пневмосклероза.

in pediatric patients. *J Int Med Res* 2019; 47: 293–302. DOI: 10.1177/0300060518800652

9. Chen X.-Y., Sun J.-M., Huang X.-J. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: review of cases reported in the latest 15 years. *Clin Respir J* 2017; 11: 677–681. DOI: 10.1111/crj.12440
10. de Silva C., Mukherjee A., Jat K.R., Lodha R., Kabra S.K. Pulmonary Hemorrhage in Children: Etiology, Clinical Profile and Outcome. *Indian J Pediatr* 2019; 86(1): 7–11. DOI: 10.1007/s12098-018-2725-x
11. Bakalli I., Kota L., Sala D., Celaj E., Kola E., Lluca R. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis — a diagnostic challenge. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 35–35. DOI: 10.1186/1824-7288-40-35
12. Potalivo A., Finessi L., Facondini F., Lupo A., Andreoni C., Giuliani G., Cavicchi C. Severe respiratory distress in a child with pulmonary idiopathic hemosiderosis initially presenting with iron-deficiency anemia. *Case Rep Pulmonol* 2015; 2015: 876904. DOI: 10.1155/2015/876904.876904
13. Илькович М.М. Идиопатический гемосидероз легких. Болезни органов дыхания. Под ред. Н.Р. Палеева. М.: Медицина, 2000; 665–667. [Il'kovich M.M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Pulmonary diseases. N.R. Paleev (ed.). Moscow: Meditsina 2000; 665–667. (in Russ.)]
14. Богорад А.Е., Розинова Н.Н., Сухоруков В.С. Идиопатический гемосидероз легких у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003; 4: 29–35. [Bogorad A.E., Rozinova N.N., Suhorukov V.S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2003; 48(4): 29–35. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.