

## 5. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГЕМОСИДЕРОЗ ЛЕГКИХ

Идиопатический гемосидероз легких (ИГЛ) — редкое заболевание неизвестной природы, характеризующееся рецидивирующими внутриальвеолярными кровоизлияниями.

Заболевание впервые было описано Virchow R. [26] в 1864 году под названием «бурая индурация легких». Более глубокая характеристика ИГЛ по материалам двух аутопсий была представлена в 1931 году Seelen W. [9], который обнаружил большое количество гемосидерина в легких. Первый прижизненный диагноз ИГЛ был установлен Waldenstrom J. [27] в 1944 году.

### Эпидемиология

По данным анализа случаев ИГЛ в период с 1950 по 1979 годы, проведенного в Швеции [18], заболеваемость ИГЛ составляет 0,24 на 1 млн детей в год. По результатам ретроспективного исследования японских ученых [20], заболеваемость ИГЛ достигает 1,23 случаев на 1 млн в год. ИГЛ составляет в среднем 8 % в структуре интерстициальных заболеваний легких у детей по данным биопсии [6].

ИГЛ в основном наблюдается у детей (80 % всех случаев) преимущественно в первое десятилетие жизни с одинаковой частотой у мальчиков и девочек [19, 24]. Среди взрослых (20 %) первая атака ИГЛ наблюдается обычно в возрасте до 30 лет, преобладают мужчины [7, 24].

### Этиология и патогенез

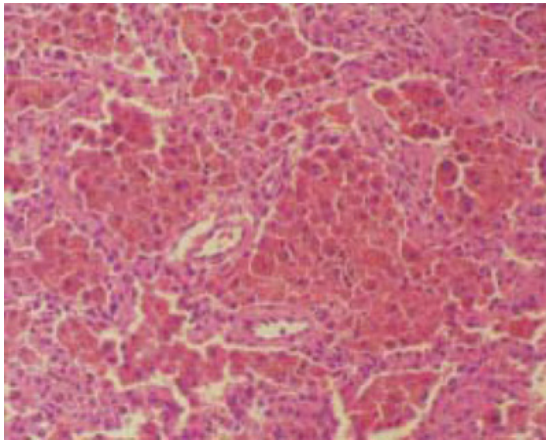
Этиология ИГЛ неизвестна. Обсуждается несколько теорий возникновения заболевания — генетическая, аутоиммунная, аллергическая, экологическая и метаболическая [17]. Все они приводят к единому заключению: тот или иной патологический фактор вызывает структурное повреждение альвеоло-

эндотелиальной мембраны, что является основной причиной внутриальвеолярного кровоизлияния.

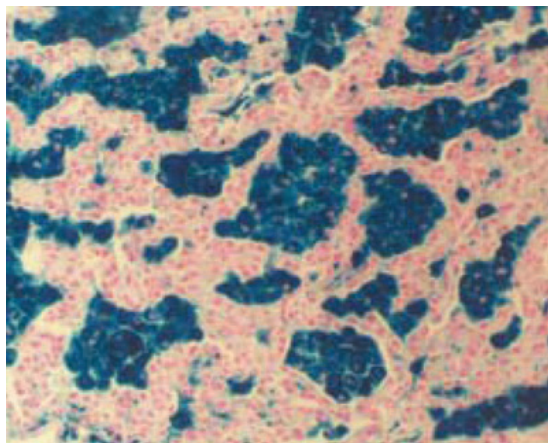
После однократного кровоизлияния альвеолярные макрофаги в течение 36–72 часов конвертируют железо гемоглобина в гемосидерин [14, 23]. Гемосидерин-содержащие макрофаги находятся в легких в течение 4–8 недель [15]. Если сидерофаги определяются в паренхиме легких в более поздние сроки, это свидетельствует о рецидивирующем или персистирующем внутриальвеолярном кровотечении.

### Патоморфологическая характеристика

При макроскопическом исследовании легкие увеличены в размерах, уплотнены, на разрезе — бурого цвета. При микроскопии межальвеолярные перегородки утолщены за счет отека и отложения фибрина (рис. 5.1), определяется обилие внутриальвеолярных сидерофагов (рис. 5.2), импрегнация железом межальвеолярных перегородок и, в первую очередь, эластических волокон, что ведет к их истончению и фрагментации.



*Рис. 5.1. ИГА. Открытая биопсия легкого. Умеренное неспецифическое утолщение альвеолярных перегородок и многочисленные гемосидерин-содержащие макрофаги в альвеолярных пространствах (окраска — гематоксилин-эозин) [17].*



*Рис. 5.2. ИГЛ. Открытая биопсия легкого. Обилие внутриальвеолярных сидерофагов (окраска — берлинская лазурь) [17].*

Мелкие сосуды расширены, извиты, с участками некроза стенок. В просветах альвеол, в перибронхиальной, периваскулярной и интраальвеолярной соединительной ткани определяются макрофаги, содержащие гемосидерин. В фазе обострения в паренхиме легких выявляются участки свежих кровоизлияний с гемолизом. Повторные обострения приводят к развитию распространенного пневмофиброза [1].

Гистохимическое исследование выявляет резкое повышение (в 100–200 раз) содержания железа в тканях легких. При электронно-микроскопическом исследовании определяются нарушения структуры базальной мембраны капилляров межальвеолярных перегородок [1, 17].

### **Клинические проявления**

Клиническая симптоматика варьирует от острого обильного кровохарканья до хронического кашля и одышки, повторного кровохарканья, общей слабости или только анемии [24]. У взрослых в клинической картине, как правило, преобладают респираторные симптомы, у детей клинические проявления ИГЛ часто ограничиваются задержкой физического развития, анемией и реже — рецидивирующим кровохарканьем [16].

Клиническое течение ИГЛ включает две фазы — острую и хроническую. Острая фаза, именуемая обострением ИГЛ, соответствует эпизоду внутриальвеолярного кровоизлияния и проявляется кровохарканьем, кашлем, одышкой. Кровохарканье наблюдается в анамнезе болезни почти у 100 % больных ИГЛ из числа взрослых. В редких случаях кровоизлияние в альвеолы не имеет клинических проявлений.

Хроническая фаза характеризуется медленным разрешением указанных выше симптомов. В хроническую фазу ИГЛ могут наблюдаться такие симптомы, как бледность кожи, уменьшение массы тела, гепатоспленомегалия.

Аускультативно в острой фазе болезни могут определяться влажные хрипы, при развитии пневмосклероза появляются трескучие хрипы [17].

### **Лабораторные показатели**

В клиническом анализе крови определяются, как правило, признаки гипохромной анемии, анизоцитоз, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз. При присоединении инфекции: лейкоцитоз, сдвиг лейкограммы влево, увеличение СОЭ. В сыворотке крови определяется повышение уровня непрямого билирубина.

Анализ мокроты в диагностике ИГЛ недостаточно чувствителен, однако наличие в ней эритроцитов, гемосидерин-содержащих макрофагов является достаточно надежным признаком внутриальвеолярного кровоизлияния. Более высокую диагностическую значимость имеют результаты исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа, полученной из пораженного участка легкого — в клеточном составе преобладают альвеолярные макрофаги, содержащие гемосидерин, интактные эритроциты.

Миелограмма указывает на усиленный эритропоэз [1].

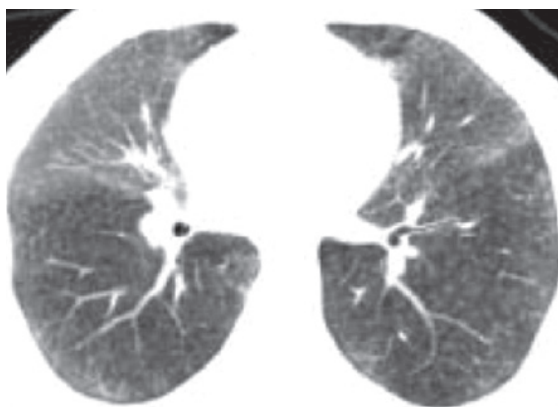
### **Рентгенологические признаки**

Рентгенологических изменений, патогномоничных для ИГЛ, нет. В течение острой фазы ИГЛ (обострение) на рентгенограммах в паренхиме легких обнаруживаются инфильтраты пре-

имущественно в нижних легочных полях с обширными участками «матового стекла» на КТВР (рис. 5.3, 5.4) [4].



*Рис. 5.3. ИГЛ. Передне-задняя рентгенограмма легких: билатеральные инфильтраты с участками ретикулярных затенений [17].*



*Рис. 5.4. ИГЛ. КТВР: обширные области «матового стекла», более выраженные в язычковых сегментах и средней доле, рассеянные мелкоузелковые образования [17].*

В период ремиссии происходит разрешение инфильтратов, на их месте сохраняются интерстициальные ретикулярные и мелкоузелковые тени с участками фиброза различной степенью выраженности [8].

Характерной особенностью рентгенологических изменений при ИГЛ является их внезапное возникновение и сравнительно быстрая обратная динамика [1].

### **Функция внешнего дыхания**

Структура общей емкости легких и показатели бронхиальной проходимости могут быть нормальными. По мере прогрессирования заболевания формируется рестриктивный тип нарушений вентиляционной функции с умеренными расстройствами диффузионной способности легких [5].

### **Диагноз**

Алгоритм диагностики ИГЛ включает два этапа. На первом этапе проводится анализ доказательств диффузного альвеолярного кровоизлияния (*diffuse alveolar haemorrhage* — ДАН), к которым относятся клинические симптомы (кашель, одышка, кровохарканье, бледность кожи), инфильтраты в паренхиме легких в сочетании с участками «матового стекла» при рентгенологическом исследовании, вторичная железодефицитная анемия и большое количество эритроцитов и сидерофагов в мокроте и жидкости БАЛ.

Обзорная рентгенография органов дыхания должна быть дополнена КТВР, позволяющей более точно определить локализацию и степень выраженности кровотечения, выявить признаки интерстициального фиброза.

Для исключения других причин анемии необходимо исследование желудка и кишечника, почек и мочевыводящих путей. Полная оценка сидеропенической анемии предполагает исследование обмена железа, которое демонстрирует низкое насыщение трансферрином, низкий уровень железа в сыворотке, нормальный или повышенный уровень ферритина [17].

На этом этапе необходимо также проведение спирометрии, бодиплетизмографии и исследования диффузионной функции легких.

Цель второго этапа алгоритма — это дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, связанными с ДАН. Известно около 40 болезней и синдромов, при которых может развиваться ДАН. Это заболевания, связанные с легочными васкулитами/капилляритами (гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, синдром Шенляйн-Геноха и др.), коагулопатии, митральный стеноз, карциноматоз легких и др. На этом этапе, наряду со специальными лабораторными методами, часто необходимо проведение трансбронхиальной и хирургической биопсии легкого.

## **Лечение**

В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности лечения больных ИГЛ, что объясняется трудностями набора репрезентативных групп из числа больных с редкой патологией. Рекомендации по лечению больных основаны на результатах наблюдательных исследований, описании клинических случаев и мнении экспертов.

В настоящее время установлено, что применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) в острой фазе ИГЛ обуславливает снижение уровня смертности больных [7, 24]. ГКС назначают в стартовой дозе 0,5–1,0 мг (в расчете на преднизолон) на 1 кг массы тела в сутки на протяжении 1 месяца с постепенным снижением дозы до поддерживающей (0,125 мг/кг) на протяжении последующих месяцев при условии наличия регрессии легочных инфильтратов и отсутствия рецидивов ДАН.

Большинство больных ИГЛ демонстрирует благоприятный ответ на применение системных ГКС с уменьшением частоты обострений заболевания и темпов развития фиброза в легких [22]. У детей и подростков ГКС-терапия, к сожалению, сопряжена с существенными побочными эффектами.

Опыт применения ингаляционных ГКС у больных ИГЛ недостаточен для рекомендаций их применения [13, 25].

Недостаточная эффективность применения ГКС является основанием для назначения иммуносупрессивных препаратов [3, 20]. Оптимальной комбинацией препаратов является сочетание ГКС с азатиоприном, позволяющее увеличить темпы регрессии инфильтратов в паренхиме легких и в значительной части случаев предупредить развитие новых обострений [3, 21].

В последние годы появились сообщения о положительном влиянии плазмафереза на течение заболевания [2].

### **Прогноз**

Наиболее частой причиной смерти больных является острая респираторная недостаточность из-за массивного ДАН или хроническая респираторная недостаточность и *cor pulmonale* вследствие тяжелого фиброза в легких [12, 24].

В одной из серий наблюдений 68 пациентов в течение 4 лет было установлено, что 20 больных умерли, у 17 наблюдался рецидив обострений, у 12 пациентов продолжалось хроническое течение болезни с постоянной одышкой и анемией, у 19 — болезнь протекала бессимптомно [24]. В этом исследовании средние сроки выживаемости после первой манифестации ИГЛ составили 2,5 года. Среди этих 68 пациентов только 28 (41 %) принимали ГКС в виде монотерапии.

Chryssanthopoulos C. et al. [11] наблюдали 30 детей с ИГЛ на протяжении 5 лет. Смертность была на уровне 60 %, а средние сроки выживаемости — 3 года (от 3 мес до 10,5 лет). Почти 87 % больных принимали ГКС, азатиоприн и другие иммуносупрессивные препараты не применялись.

Следующая серия наблюдений (17 детей, больных ИГЛ) продемонстрировала более благоприятный прогноз с 5-летней выживаемостью 86 % пациентов [22], что, по-видимому, было обусловлено применением длительной иммуносупрессивной терапии.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Интерстициальные* заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. — Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. — 560 с.
2. *Шмелев, Е. И.* Идиопатический гемосидероз легких [Текст] / Е. И. Шмелев // Пульмонология: Национальное руководство. Под ред. А. Г. Чучалина. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 707–711.
3. *Airaghi, L.* Idiopathic pulmonary haemosiderosis in adults. Favourable response to azathioprine [Text] / L. Airaghi, L. Ciceri, S. Giannini et al. // *Monaldi Arch. Chest Dis.* — 2001. — Vol. 56. — P.211–213.
4. *Akyar, S.* Computed tomography findings in idiopathic pulmonary haemosiderosis [Text] / S. Akyar, S. S. Ozbek // *Respiration.* — 1993. — Vol. 60. — P. 63–64.
5. *Allue, X.* Pulmonary function studies in idiopathic pulmonary haemosiderosis in children [Text] / X. Allue, M. B. Wise, P. H. Beadry // *Am. Rev. respire. Dis.* — 1973. — Vol. 107. — P. 410–415.
6. *Boccon-Gibod, L.* Results of lung biopsy in interstitial pneumopathies in children. A report on 100 cases [Text] / L. Boccon-Gibod, J. Couvreur // *Ann. Med. Interne (Paris).* — 1979. — Vol. 130. — P. 501–506.
7. *Bronson, S. M.* Idiopathic pulmonary haemosiderosis in adults: report of a case and review of literature [Text] / S. M. Bronson // *Am. J. Roentgenol.* — 1969. — Vol. 83. — P. 260–273.
8. *Buschman, D. L.* Progressive massive fibrosis associated with idiopathic pulmonary haemosiderosis [Text] / D. L. Buschman, R. Ballard // *Chest.* — 1993. — Vol. 104. — P. 293–295.
9. *Ceelen, W.* Die kreislaufstorungen der Lungen (The circulatory Disorders of the Lungs) [Text] / W. Ceelen // Henke L., Lubarsch O., eds. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.* — Berlin: Springer-Verlag, 1931. — P. 20–163.
10. *Ceruti, D. E.* Idiopathic pulmonary haemosiderosis: long-term follow-up in 10 patients treated with corticoids and immunosuppressive agents [Text] / D. E. Ceruti, C. C. Casar, C. A. Diaz et al. // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* — 1980. — Vol. 37. — P. 985–1002.
11. *Chryssanthopoulos, C.* Prognostic criteria in idiopathic pulmonary haemosiderosis in children [Text] / C. Chryssanthopoulos, C. Cassimos, C. Panagiotidou // *Eur. J. Pediatr.* — 1983. — Vol. 140. — P. 123–125.
12. *Cohen, S.* Idiopathic pulmonary haemosiderosis [Text] / S. Cohen // *Am. J. Med. Sci.* — 1999. — Vol. 317. — P. 67–74.
13. *Elinder, G.* Budesonide inhalation to treat idiopathic pulmonary haemosiderosis [Text] / G. Elinder // *Lancet.* — 1985. — Vol. 1. — P. 981–982.

14. *Epstein, C. E.* Time course of hemosiderin production by alveolar macrophages in a murine model [Text] / C. E. Epstein, O. Elidemir, G. N. Colasurdo et al. // *Chest*. — 2001. — Vol. 120. — P. 2013–2020.
15. *Ghio, A. J.* Iron disequilibrium in the rat lung after instilled blood [Text] / A. J. Ghio, J. H. Richards, K. M. Crissman et al. // *Chest*. — 2000. — Vol. 118. — P. 814–823.
16. *Ioachimescu, O.* Idiopathic pulmonary haemosiderosis in adults [Text] / O. Ioachimescu // *Pneumologia*. — 2003. — Vol. 52. — P. 38–43.
17. *Ioachimescu, O.* Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited [Text] / O. Ioachimescu, S. Sieber, A. Kotch // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 24. — P. 162–170.
18. *Kjellman, B.* Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Swedish children [Text] / B. Kjellman, G. Elinder, S. Garwicz // *Acta Paediatr. Scand.* — 1984. — Vol. 73. — P. 584–588.
19. *Morgan, P. G.* Pulmonary haemosiderosis and pulmonary haemorrhage [Text] / P. G. Morgan, M. Turner-Warwick // *Br. J. Dis. Chest*. — 1981. — Vol. 75. — P. 225–242.
20. *Ohga, S.* Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire [Text] / S. Ohga, K. Takahashi, S. Kato et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1995. — Vol. 154. — P. 994–995.
21. *Rossi, G. A.* Long-term prednisone and azathioprine treatment of a patient with idiopathic pulmonary haemosiderosis [Text] / G. A. Rossi, E. Balzano, E. Battistini et al. // *Pediatr. Pulmonol.* — 1992. — Vol. 13. — P. 176–180.
22. *Saeed, M. M.* Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary haemosiderosis [Text] / M. M. Saeed, M. S. Woo, E. F. MacLaughlin et al. // *Chest*. — 1999. — Vol. 116. — P. 721–725.
23. *Sherman, J. M.* Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages [Text] / J. M. Sherman, G. Winnic, M. J. Thomassen et al. // *Chest*. — 1984. — Vol. 86. — P. 409–411.
24. *Soergel, K.* Idiopathic pulmonary haemosiderosis and related syndromes [Text] / K. Soergel, S. C. // *Am. J. Med.* — 1962. — Vol. 32. — P. 499–511.
25. *Tutor, J. D.* Treatment of idiopathic pulmonary haemosiderosis with inhaled flunisolide [Text] / J. D. Tutor, N. S. Eid // *South Med. J.* — 1995. — Vol. 88. — P. 984–986.
26. *Virchow, R.* Die krankhaften Geshwulste [Text] / R. Virchow // Berlin, August Hirschwald, 1864. — P. 26–240.
27. *Waldenstrom, J.* Relapsing, diffuse, pulmonary bleeding or hemosiderosis pulmonum — a new clinical diagnosis [Text] / J. Waldenstrom // *Acta Radiol.* — 1944. — Vol. 25. — P. 33–42.