

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.К. Гаврисюк, д.м.н., профессор, О.В. Страфун, к.м.н., О.В. Шадрин, Е.А. Меренкова, к.м.н., И.В. Лискина, д.м.н.,
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Редкие интерстициальные заболевания легких: 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 Ceelen 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 случая 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 отмечается 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 ч 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. 1), определяется обилие внутриальвеолярных сидерофагов (рис. 2), импрегнация железом межальвеолярных перегородок и, в первую

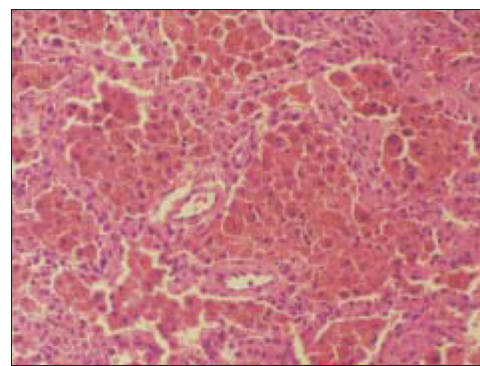


Рис. 1. ИГЛ. Открытая биопсия легкого. Умеренное неспецифическое утолщение альвеолярных перегородок и многочисленные гемосидерин-содержащие макрофаги в альвеолярных пространствах (окраска – гематоксилин-эозин) [17]

очередь, эластических волокон, что ведет к их истончению и фрагментации.

Мелкие сосуды расширены, извиты, с участками некроза стенок. В просветах альвеол, в перибронхиальной, периваскулярной и интрабульбарной 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].

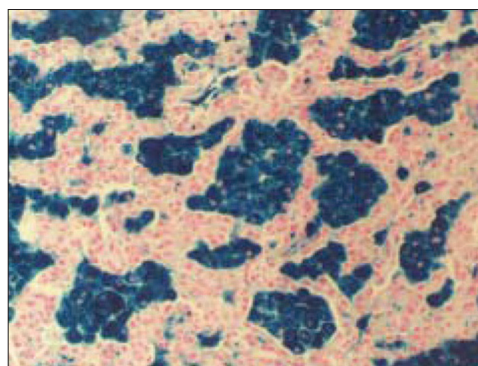


Рис. 2. ИГЛ. Открытая биопсия легкого. Обилие внутриальвеолярных сидерофагов (окраска – берлинская лазурь) [17]

Лабораторные показатели

В клиническом анализе крови определяются, как правило, признаки гипохромной анемии, анизцитоз, 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, патномоничных для ИГЛ, нет. В течение острой фазы ИГЛ (обострение) на рентгенограммах в паренхиме легких обнаруживаются инфильтраты, преимущественно в нижних легочных полях с обширными участками «матового стекла» на КТВР (рис. 3, 4) [4].

В период ремиссии происходит разрешение инфильтратов, на их месте сохраняются интерстициальные ретикулярные и мелкоузелковые тени с участками



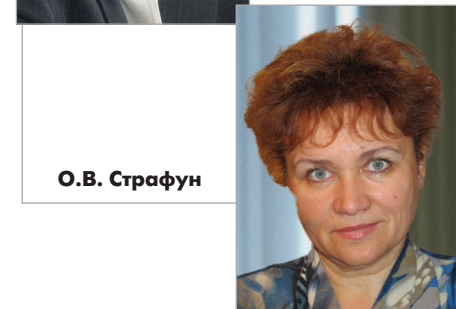
Рис. 3. ИГЛ. Передне-задняя рентгенограмма легких: билатеральные инфильтраты с участками ретикулярных затенений [17]



Рис. 4. ИГЛ. КТВР: обширные области «матового стекла», более выраженные в язычковых сегментах и средней доле, рассеянные мелкоузелковые образования [17]



В.К. Гаврисюк



О.В. Страфун

фиброза различной степени 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 вентилиционной 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 – DAH), 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 DAH. Известно около 40 болезней и синдромов, при которых может развиваться DAH. Это заболевания, связанные

с легочними васкулітами/капіляритами (гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера, системна червона волчанка, ревматоїдний артрит, склеродермія, синдром Шенляйн-Геноха і др.), коагулопатії, мітральний стеноз, карциноматоз легких і др. На цьому етапі, поряд з спеціальними лабораторними методами, часто необхідно проведення трансбронхіальної і хірургічної біопсії легкого.

Лечение

В настоящее время отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования 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 в течение 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 демонстрируют благоприятный ответ на лечение системными 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 относительно их назначения данной группе пациентов [13, 25].

Недостаточная эффективность ГКС-терапии является основанием для включения в схему лечения иммуносупрессивных препаратов [3, 20]. Оптимальной комбинацией 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 сог 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 возник рецидив обострений, у 12 пациентов отмечалось 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 составили 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 длительной иммуносупрессивной терапией.

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. Beady // 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. Winnie, 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.

Дата здійснення операції		Сума:		ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров’я України 21 сторіччя”	
Платник:		Платник:		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Місце проживання:		Місце проживання:		Місце проживання:	
Отримувач:		Отримувач:		Отримувач:	
Код ЄДРПОУ:		Код ЄДРПОУ:		Код ЄДРПОУ:	
3	8	4	1	9	7
8	4	1	9	7	8
5	2	6	0	0	0
5	2	6	0	0	5
2	6	0	0	0	5
6	1	3	3	6	3
3	2	0	6	4	9
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:	
Платник:		Платник:		Платник:	
Дата здійснення операції		Дата здійснення операції		Дата здійснення операції	
Сума:		Сума:		Сума:	
Платник:		Платник:		Платник:	
Місце проживання:		Місце проживання:		Місце проживання:	
Отримувач:		Отримувач:		Отримувач:	
Код ЄДРПОУ:		Код ЄДРПОУ:		Код ЄДРПОУ:	
3	8	4	1	9	7
8	4	1	9	7	8
5	2	6	0	0	0
5	2	6	0	0	5
2	6	0	0	0	5
6	1	3	3	6	3
3	2	0	6	4	9
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:	
Платник:		Платник:		Платник:	
Контролер:		Контролер:		Контролер:	
Касир:		Касир:		Касир:	
Повітряні		Повітряні		Повітряні	
Квартальні		Квартальні		Квартальні	

ПЕРЕДПЛАТА НА 2013 РІК!

Здоров’я України®

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв’язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2013 р. у розділі «Охорона здоров’я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76.

«Медична газета «Здоров’я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Актуальні питання пульмонології, алергології та риноларингології

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-кому відділенні банку;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:

р/р 26001619993149 Центральне відділення ПАТ «Промінвестбанк»
по м. Києву та Київській області, МФО 300012, код ЄДРПОУ 36531603

Наша адреса: «Медична газета «Здоров’я України», 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 1

Телефон відділу передплати (044) 391-54-76,
e-mail: podpiska@health-ua.com