

Альвеолярный геморрагический синдром у детей

А.Е. Богорад, Н.Н. Розина, Ю.Л. Мизерницкий, Н.С. Лев, М.В. Костюченко, С.Э. Дьякова, Л.В. Соколова, П.П. Захаров, И.Е. Зорина, П.А. Шатоха

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Alveolar hemorrhagic syndrome in children

A.T. Bogorad, N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitsky, N.S. Lev, M.V. Kostyuchenko, S.E. Dyakova, L.V. Sokolova, P.P. Zakharov, I.E. Zorina, P.A. Shatokha

Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev, National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Рассматриваются этиологические факторы, клинические проявления и диагностические признаки редкого в педиатрической клинической практике альвеолярного геморрагического синдрома на примере группы больных с орфанной патологией легких, наблюдавшихся в клинике пульмонологии института. Преобладающее число пациентов представлено детьми с редким заболеванием — идиопатическим гемосидерозом легких, в связи с чем обсуждаются клинические проявления альвеолярного геморрагического синдрома при этой патологии. Приведен алгоритм диагностических мероприятий и результаты длительных наблюдений (включая исходы заболевания) за детьми, получающими различные варианты иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: дети, кровохарканье, альвеолярный геморрагический синдром, идиопатический гемосидероз легких, иммуносупрессивная терапия.

Для цитирования: Богорад А.Е., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С., Костюченко М.В., Дьякова С.Э., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Шатоха П.А. Альвеолярный геморрагический синдром у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 57–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-57-65

The article considers the etiological factors, clinical manifestations and diagnostic signs of the alveolar hemorrhagic syndrome, which is rare in the pediatric clinical practice, using the example of the group of the patients with orphan lung pathological condition observed in the Pulmonology Clinic of the Institute. The prevailing number of the patients consists of the children with the rare disease; that is the idiopathic pulmonary hemosiderosis. That is why the clinical manifestations of the alveolar hemorrhagic syndrome in the presence of this pathological condition are discussed, the algorithm of the diagnostic measures and the long-term observation results (including the disease outcomes) for the children received the different variants of the immunosuppressive therapy are presented.

Key words: children, hemoptysis, alveolar hemorrhagic syndrome, idiopathic pulmonary hemosiderosis, immunosuppressive therapy.

For citation: Bogorad A.T., Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L., Lev N.S., Kostyuchenko M.V., Dyakova S.E., Sokolova L.V., Zakharov P.P., Zorina I.E., Shatokha P.A. Alveolar hemorrhagic syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(1): 57–65 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-57-65

Альвеолярный геморрагический синдром — редкий, жизнеугрожающий клинический синдром, характеризующийся накоплением крови во внутриальвеолярном пространстве вследствие диффузного повреждения структур легочной микроциркуляции (легочные артериолы, вены, альвеолярные капилляры). В литературе для обозначения этого синдрома используются синонимы: диффузное

альвеолярное кровоизлияние, диффузное внутриальвеолярное кровотечение, внутрилегочное кровоизлияние.

Патофизиологические нарушения при легочных кровотечениях определяются уровнем сосудистого повреждения. В норме кровоснабжение респираторного тракта обеспечивается двумя системами — бронхиальным и легочным кровообращением.

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Богорад Анна Евсеевна — к.м.н., врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
Розина Надежда Николаевна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
Лев Наталия Сергеевна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
Костюченко Маргарита Васильевна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Соколова Людмила Вильевна — к.м.н., зав. отделением пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Захаров Петр Петрович — к.м.н., врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Шатоха Полина Александровна — научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Бронхиальное кровообращение, охватывающее дыхательные пути до уровня респираторных бронхиол, характеризуется высоким давлением и малым объемом (около 1% объема сердечного выброса). Так как объем трахеобронхиального дерева не превышает 150 мл, то даже небольшой объем крови создает обструкцию дыхательных путей и способен вызвать асфиксию; в таких ситуациях анемия, как правило, не развивается.

В противоположность этому легочный кровоток на протяжении от правого желудочка до легочных ацинусов характеризуется низким давлением и высокой емкостью. Низкое давление в легочной системе кровообращения вызывает выделение малого объема крови и не всегда сопровождается кровохарканьем. Длительная кровопотеря малых объемов приводит к развитию анемии и нарушениям газообмена. [1]

Морфологические изменения при альвеолярном геморрагическом синдроме могут носить как общий, так и специфический характер. М. Park предлагает выделять три гистопатологических паттерна при диффузном альвеолярном кровоизлиянии у детей: альвеолярный геморрагический синдром, ассоциированный с васкулитом или капилляритом, — наиболее частый, характерный для системных заболеваний и васкулитов; альвеолярный геморрагический синдром, не сопровождающийся воспалением или васкулитом, характерный, в частности, для идиопатического гемосидероза легких; альвеолярный геморрагический синдром, ассоциированный с другими процессами или состояниями, сопровождающийся прямым выходом эритроцитов в ткань легкого без признаков васкулита, свойственный токсическим или лекарственным повреждениям [2].

Так, при синдроме Гудпасчера в альвеолярных макрофагах обнаруживают гемосидерин, наблюдается утолщение стенок альвеол и пролиферация альвеолоцитов II; в стенках альвеол выявляют иммунные комплексы, содержащие IgG и комплемент. При гранулематозе Вегенера имеют место признаки некротизирующего васкулита в сочетании с гранулематозным воспалением [3]. При идиопатическом легочном гемосидерозе обнаруживаются очаги легочного интерстициального фиброза на различных стадиях, кровоизлияния в альвеолы, выраженный гемосидероз (зерна гемосидерина в альвеолярных стенках и во внутриальвеолярных макрофагах), гиперплазия и слущивание альвеолярных эпителиоцитов, выраженная очаговая дилатация капилляров в стенках альвеол [4] (рис. 1).

Общепринятой классификации альвеолярного геморрагического синдрома не существует — традиционно выделяют первичный и вторичный синдромы [3], иммунный и неиммунный варианты; иммунную основу удается выявить в 19–42% случаев [5–8]. В основу классификации легочных кровоизлияний у детей, предложенной А. Mandal A и P. Sahi, положен этиологический фактор [9].

Причиной развития альвеолярного геморрагического синдрома могут быть различные заболевания как собственно легочные, так и системные (табл. 1). У детей наиболее частыми причинами этого синдрома являются:

- идиопатический гемосидероз легких;
- васкулиты и системные заболевания;
- целиакия;
- коагулопатии;
- трансплантационные осложнения;
- кардиоваскулярная патология.

Важно подчеркнуть, что все указанные болезни сопровождаются диффузным внутриальвеолярным кровотечением. В отличие от этого при ряде заболеваний возникают локализованные легочные кровоизлияния, которые морфологически выглядят как очаговый альвеолярный геморрагический синдром. В детском возрасте причиной последних могут быть:

- воспалительные заболевания бронхов (бронхоэктазы, особенно при наследственных заболеваниях — первичной цилиарной дискинезии, муковисцидозе);
- воспалительные заболевания легких (абсцесс легкого, пневмония, туберкулез);
- пороки развития легочных сосудов, легких и бронхов (легочная секвестрация, бронхогенные кисты и др.);
- инородные тела.

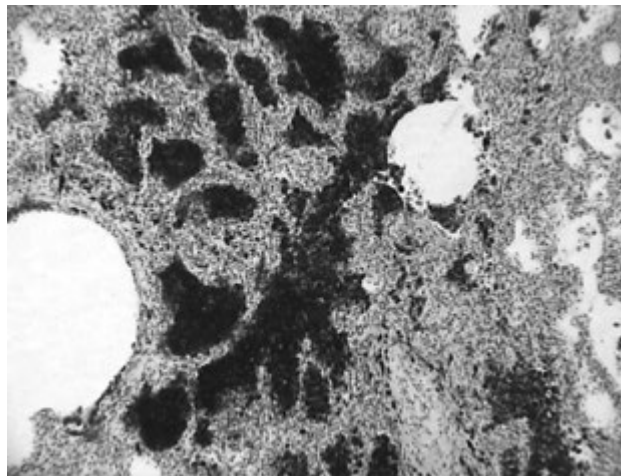


Рис. 1. Микроскопия участка легкого ребенка с идиопатическим гемосидерозом.

В расширенном интерстиции на фоне фиброза определяются скопления макрофагов, заполненных гемосидерином. Препарат из коллекции кафедры патологической анатомии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета. Окраска гематоксилином и эозином. x 100.

Fig. 1. Microscopy of the area of the lung of a child with idiopathic pulmonary hemosiderosis. In the extended interstitium on a background fibrosis the accumulations of macrophages filled of hemosiderine are determined. Preparation from the collection of department of pathoanatomy of pediatric faculty of the Russian state medical university. Hematoxylin and eosin stain. x 100.

Альвеолярный геморрагический синдром может возникать в любом возрасте; частота зависит от этиологического фактора — заболевания, которое проявляется альвеолярным кровотечением. В детском возрасте развитие альвеолярного геморрагического синдрома наблюдается, как правило, при редких (орфанных) болезнях [10]. Так, распространенность идиопатического гемосидероза легких, одной из основных причин развития альвеолярного геморрагического синдрома у детей, по данным разных авторов, находится в диапазоне от 0,24 до 1,23 на 1 000 000 населения; отмечают преобладание среди больных пациентов женского пола [11]; распространенность синдрома Гудпасчера составляет 0,5–1:1 000 000 [9]; кривая возрастного распределения болезни имеет бимодальный характер с пиками на уровне 18–30 и 50–65 лет.

Альвеолярный геморрагический синдром характеризуется триадой признаков: кровохарканье, двусторонние инфильтраты в легких и анемия. Даже при наличии двух из перечисленных признаков следует заподозрить диффузное легочное кровоизлияние.

Характеристика детей и методы исследования

В клинике пульмонологии нашего института мы наблюдали проявления альвеолярного геморрагического синдрома у 17 детей: у 15 (7 мальчиков и 8 девочек) имел место идиопатический гемосидероз легких, у 1 пациента — синдром Гудпасчера, 1 ребенок страдал микроскопическим полиангиитом. Возраст начала заболевания пациентов с идиопатическим гемосидерозом легких варьировал в широком диапазоне: минимальный составил 1,5 г., максимальный — 13 лет; у большинства детей начальные проявления

Таблица 1. Причины альвеолярного геморрагического синдрома (адаптировано из Lazor R. [1])

Table 1. Aetiology of alveolar haemorrhage syndrome (adapted from Lazor R. [1])

Группы заболеваний	Частые причины	Редкие причины
Системные васкулиты	Гранулематоз Вегенера Микроскопический полиангиит	Пурпура Шенлейн–Геноха Синдром Черджа-Стросс Синдром Бехчета Криоглобулинемия, ассоциированная с гепатитом С. Изолированный легочный капиллярит, узелковый периартериит, болезнь Такаясу
Системные болезни соединительной ткани	Системная красная волчанка	Ревматоидный артрит, системный склероз, смешанная болезнь соединительной ткани, идиопатические воспалительные миопатии
Другие иммунные заболевания	Синдром Гудпасчера	Иммунокомплексный гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром, IgA-нефропатия, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, непереносимость белка коровьего молока
Инфекционные болезни	Лептоспироз	Инвазивный аспергиллез, системный кандидоз, легионеллез, инфекции, вызванные <i>Staphylococcus mycoplasma</i> , <i>Cytomegalovirus</i> , <i>Herpes simplex</i> , ВИЧ, грипп H1N1, малярия, глистные инвазии
Лекарственные поражения легких		Амиодарон, азатиоприн, карбамазепин, Д-пенициламин, циклоспорин, метотрексат, нитрофурантоин, хинидин, сиролимус, ритуксимаб, сунитиниб и др.
Токсические поражения легких	Кокаин	Изоцианаты, тримеллитовый ангидрид, углеводородные производные
Внутрисосудистые метастазы		Ангиосаркома, саркома Капоши, хориокарцинома, множественная миелома и др.
Трансплантационные осложнения	Трансплантация костного мозга	Трансплантация органов
Нарушения гемостаза		ДВС-синдром, тромбоцитопения, антифосфолипидный синдром, гемофилия, антикоагулянты
Сосудистые заболевания легких		Идиопатическая (первичная) и тромбоэмболическая легочная гипертензия, легочная веноокклюзивная болезнь, легочный капиллярный гемангиоматоз
Болезни сердца		Митральный стеноз, левожелудочковая недостаточность, миксома левого желудочка
Иные		Острый респираторный дистресс синдром, идиопатический гемосидероз легких, амилоидоз, лимфангиолейомиоматоз, саркоидоз, идиопатический легочный фиброз, жировая эмболия

заболевания приходились на 3–4-й год жизни; 9 из 11 пациентов заболели в возрасте до 7 лет. У больного с синдромом Гудпасчера заболевание дебютировало в 16-летнем возрасте, у пациентки с микроскопическим полиангиитом — в 8-летнем.

Результаты и обсуждение

Характер течения заболевания до установления диагноза у наблюдавшихся детей различался: у большинства больных заболевание протекало с рецидивами альвеолярного геморрагического синдрома, чередующимися с периодами ремиссии, когда клинические симптомы болезни отсутствовали. У 2 пациентов наблюдалось хронически прогрессирующее течение.

У всех 17 больных отмечались острые или подострые признаки альвеолярного геморрагического синдрома. Поводом для обращения за медицинской помощью у всех пациентов были тяжелые проявления альвеолярного геморрагического синдрома, требовавшие проведения интенсивной терапии, респираторной поддержки. Вместе с тем при ретроспективной оценке симптомов было отмечено, что тяжелым проявлениям у 15 детей предшествовали в течение длительного времени (от 2 нед до 4 мес; у 1 ребенка — в течение 1,5 года) такие симптомы, как быстрая утомляемость, одышка, кашель, кровохарканье, гематурия (у 1 ребенка). Недооценка указанной симптоматики в большинстве случаев явилась следствием недостаточной осведомленности медицинских работников о возможности развития альвеолярного геморрагического синдрома, в 1 случае — в связи с отсутствием адекватной оценки состояния ребенка родителями и, как следствие, их длительным необращением за медицинской помощью.

Таким образом, проявления острого альвеолярного геморрагического синдрома крайне тяжелые: требуется остановка кровотечения, коррекция нарушений газообмена. При подостром синдроме отмечаются одышка, кашель, кровохарканье различной степени, анемия в сочетании с внелегочными проявлениями, характерными для основного заболевания.

Частота и объем кровохарканья могут различаться. У детей нередко трудности возникают на этапе оценки самого симптома кровохарканья: иногда примесь крови появляется в рвотных массах, особенно это касается пациентов раннего возраста, и в этом случае необходимо уточнить источник кровопотери [10–12]. Среди наблюдавшихся нами 11 пациентов с идиопатическим гемосидерозом легких у 2 отмечалась «кровоавая рвота».

У всех детей наряду с кровохарканьем отмечались жалобы на слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, кашель, одышка при нагрузке, боли в груди (у 2 детей), потеря массы (у 10 детей).

Анемия при диффузном альвеолярном кровоизлиянии — гипохромная желездефицитная, с анизопокилоцитозом, в отличие от нормохромной,

нормоцитарной при бронхиальной кровопотере. У наблюдавшихся нами больных в периоде обострения заболевания показатель гемоглобина снижался до 35–40 г/л.

В ситуациях, когда клинические симптомы и анамнестические данные позволяют заподозрить альвеолярный геморрагический синдром, необходимо:

- оценить объем кровопотери (в случае тяжелого альвеолярного геморрагического синдрома требуется помещение больного в отделение реанимации и/или интенсивной терапии; после стабилизации основных функций или при нетяжелом течении синдрома переходят к его этиологической диагностике);
- установить этиологический фактор;
- определить характер и объем необходимой терапии.

У наблюдавшихся нами больных диагностика включала рутинные клинические и биохимические исследования крови, мочи, коагулограмму, серологические тесты для выявления васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани, тесты на целиакию; определение уровня общего иммуноглобулина Е (может быть высоким при синдроме Черджа–Стросс, аспергиллезе, аллергии к белку коровьего молока), эхокардиографию (исключение пороков сердца). Важное значение имел подробно собранный анамнез, позволяющий установить взаимосвязь альвеолярного геморрагического синдрома с внешнесредовыми воздействиями, инфекциями, имеющимися заболеваниями легких [13].

Патогномоничным признаком легочного кровотечения считают обнаружение сидерофагов (макрофагов, содержащих гемосидерин) в ткани легкого (при исследовании биопсийного материала), мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, желудочном аспирате (рис. 2). Гемосидерин появляется в альвеолярных макрофагах через 48–72 ч от момента кровоизлияния и сохраняется в легких до 4–8 нед [14]. У детей обнаружение более >35% сидерофагов является высокоспецифичным подтверждением диагноза альвеолярного геморрагического синдрома [10, 13, 15].

Особое значение имеют результаты рентгенологического исследования. Рентгенологическая картина может быть достаточно разнообразной и зависит от стадии и характера основного заболевания, тяжести альвеолярного геморрагического синдрома. Так, при обострении идиопатического гемосидероза легких в ранние сроки (до 5–6 дней) на рентгенограммах грудной клетки выявляются признаки слабоинтенсивной, гомогенной инфильтрации с преимущественной локализацией в прикорневых, верхних и нижних отделах легких, корни при этом остаются интактными, визуально это напоминает крылья бабочки (рис. 3, А, Б). В динамике процесса появляется характерная пятнистая инфильтрация, покрывающая все поле легкого, или тени в виде инфильтратов, поражающих сегмент или долю легкого.

Эти изменения рассасываются через 10–14 дней (рис. 3, В). В позднем периоде формируется фиброз: легочная прозрачность снижается, легочной рисунок изменяется по ячеисто-петлистому типу с обеих сторон, появляются четко очерченные мелкоочаговые тени в верхних и преимущественно нижних отделах. Эти изменения носят стойкий характер и не имеют обратного развития [16]. Компьютерная томография с высоким разрешением позволяет, наряду с более четким выявлением мелкоочаговых теней, получить дополнительную информацию о состоянии паренхимы легкого, а также судить о структуре бронхиального дерева, что важно при проведении дифференциального диагноза (рис. 4).

Функциональное исследование легких нецелесообразно проводить в остром периоде альвеолярного геморрагического синдрома из-за выраженной одышки и общей тяжести состояния; при подостром и хроническом вариантах выявляются преимущественно рестриктивные нарушения и гипоксемия. Ранее в ряде работ отмечали повышение диффузионной способности легких по монооксиду углерода, что связывали с повышенным поглощением его находящимися в ткани легкого эритроцитами. Однако этот факт не нашел своего дальнейшего подтверждения и на настоящий момент полагают, что данный тест не имеет диагностической значимости и нет необходимости в его проведении при остром альвеолярном геморрагическом синдроме [1].

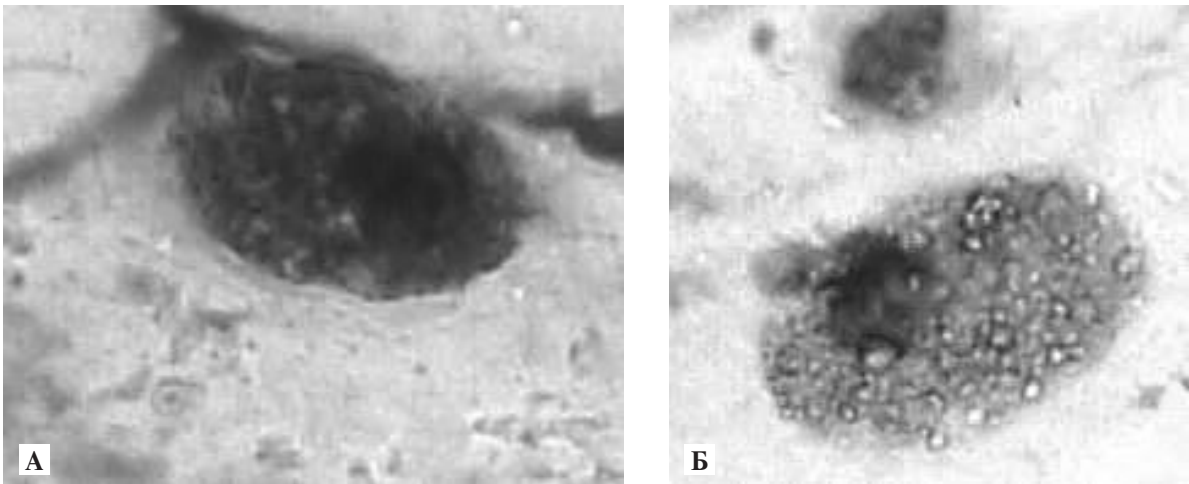


Рис. 2. Макрофаг в бронхиальном смыве.

А – цитоплазма заполнена «старыми» включениями гемосидерина; Б – в цитоплазме видны «свежие» включения гемосидерина. Нативный препарат с дополнительной окраской по Романовскому. x 900.

Fig. 2. On the left (A). The macrophage in the bronchial lavage fluid. A cytoplasm is filled by the «old» particles of hemosiderin. Native preparation with the additional colouring on Romanovsky (Wright's stain). x 900. On the right (B). The macrophage in the bronchial lavage fluid of a child. The «fresh» particles of hemosiderin is visible in a cytoplasm. Native preparation with the additional colouring on Romanovsky (Wright's stain). x 900.

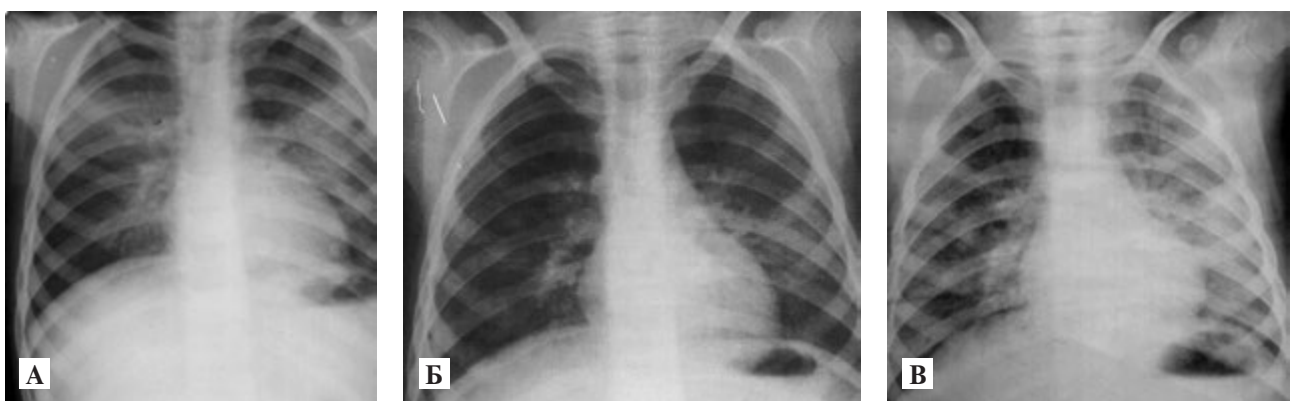


Рис. 3. Идиопатический гемосидероз легких. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции.

А – снижение пневматизации с обеих сторон в виде «крыльев бабочки»;

Б – диффузное снижение пневматизации с обеих сторон за счет слабоинтенсивных мелкоочаговых теней;

В – массивные очагово-инфильтративные тени, сливающиеся между собой в левом легком.

Fig. 3. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. The chest X-ray.

A. Lowering of the pneumatization of the lung as «wings of butterfly».

Б. Diffuse bilateral lowering of the pneumatization of the lung, due to low intense small size opacities.

В. Massive meeting opacities in the left lung.

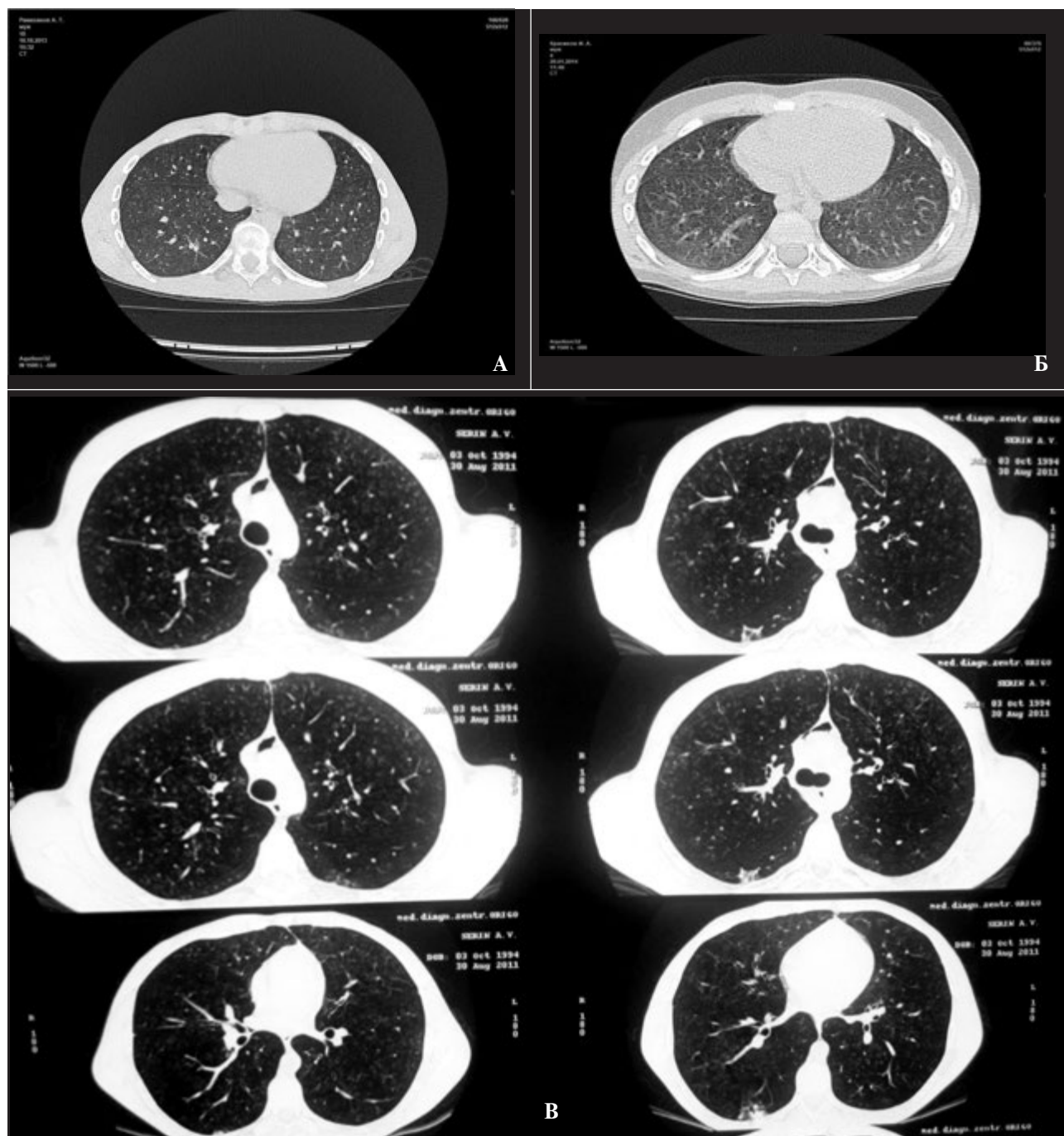


Рис. 4. Изменения на мультиспиральной компьютерной томограмме легких.

А – Идиопатический гемосидероз легких. Множественные, диффузно расположенные мелкие неотчетливые перибронховаскулярные нодозные уплотнения средней плотности;

Б – Идиопатический гемосидероз легких. Снижение пневматизации легочных сегментов из-за выраженной отечности интерстиция;

В – Синдром Гудпасчера. Множественные внутридольковые очаги по типу матового стекла с нечеткими контурами с обеих сторон.

Fig. 4. CT-scans

A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Multiples diffuse small size nodes of a middle density. meopacities with unclear border.

Б. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Diffuse byilateral lowering of the pneumatisation of the lung, due to the interstitial oedema.

В. Goodpasture syndrome. Multiples byilateral «ground glace» opacities with unclear border.

Бронхоскопия с исследованием бронхоальвеолярного лаважа требуется для подтверждения наличия альвеолярного кровоизлияния/кровотечения, обнаружения его источника, установления причины. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа макроскопически имеет геморрагический характер, содержит большое количество сидерофагов [6, 17].

Биопсия легкого применяется в тех случаях, когда выше перечисленные методы не позволяют установить точный диагноз заболевания (рис. 5). Легочная биопсия может проводиться открытым способом, с использованием видеоторакоскопии (VATS) трансбронхиально или трансторакально (два первых способа позволяют с наибольшей вероятностью получить образцы, пригодные для морфологической диагностики).

Ведение пациентов основано на оценке причины развития альвеолярного геморрагического синдрома и его тяжести. Лечение детей строится исходя из двух основных факторов — причины и тяжести кровотечения. Цели терапии — предотвращение глубоких нарушений газообмена, остановка кровотечения, воздействие на причинные факторы заболевания. Тяжелые формы альвеолярного геморрагического синдрома требуют интенсивной терапии и респираторной поддержки, коррекции нарушений свертывающей системы (при их наличии).

Характер терапии определяется причиной альвеолярного геморрагического синдрома. Уже на первом этапе диагностики возможно определить природу синдрома — иммунную или неиммунную, что имеет значение для стартовой терапии. При неиммунных вариантах синдрома необходимо проведение фармакотерапии, направленной на ликвидацию причинного фактора (сердечная недостаточность, инфекция, нарушения коагуляции и др.).

В ретроспективном исследовании С. Picard и соавт. продемонстрировано, что предикторами иммунной природы альвеолярного геморрагического синдрома

у иммунологически состоятельных больных являются: время от первых симптомов болезни до появления альвеолярного геморрагического синдрома — 11 сут и более, утомляемость и/или потеря массы тела более 5% в течение 1 мес, артралгии/артриты; протеинурия более 1 г/л [18].

При альвеолярном геморрагическом синдроме иммунной природы лечение базируется на использовании глюкокортикостероидов и/или иммунодепрессантов; в ряде случаев (например, при синдроме Гудпасчера) — в сочетании с проведением эфферентной терапии (плазмаферез). Общие принципы проведения иммуносупрессивной терапии включают инициальный курс не менее 3–6 мес, длительную поддерживающую терапию (1–2 года), постепенное снижение дозы и, если возможно, отмену препарата. Конкретные схемы лечения определяются этиологией основного заболевания.

Наш опыт применения иммуносупрессивной терапии у пациентов с идиопатическим гемосидерозом легких (табл. 2) включал использование преднизолона и циклофосфида или их сочетанное применение; у 1 ребенка кратковременно (в течение 2 мес) применяли азатиоприн. Доза преднизолона составляла 1–2 мг/кг в сутки, длительность стартового курса — от 2 до 4 мес, далее, в случае достижения клинико-рентгенологической стабилизации процесса, начинали постепенное снижение дозы препарата. При недостаточном эффекте от монотерапии дополнительно к лечению подключали циклофосфамид 2 мг/кг в сутки в виде внутривенных инфузий через день в течение 2 нед под контролем показателей клинического и биохимического анализов крови, анализа мочи; при получении эффекта продолжали терапию с переходом на пероральную форму препарата (эндоксан).

Прогноз при идиопатическом гемосидерозе легких у детей сложный: у 2 из 11 наблюдавшихся детей отмечено развитие тяжелого альвеолярного геморрагического

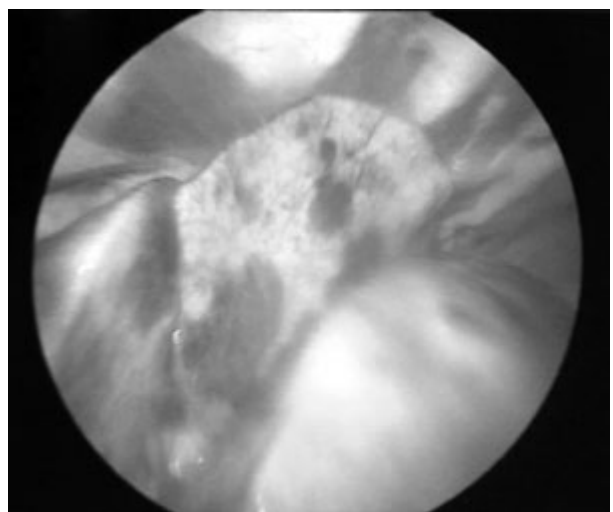
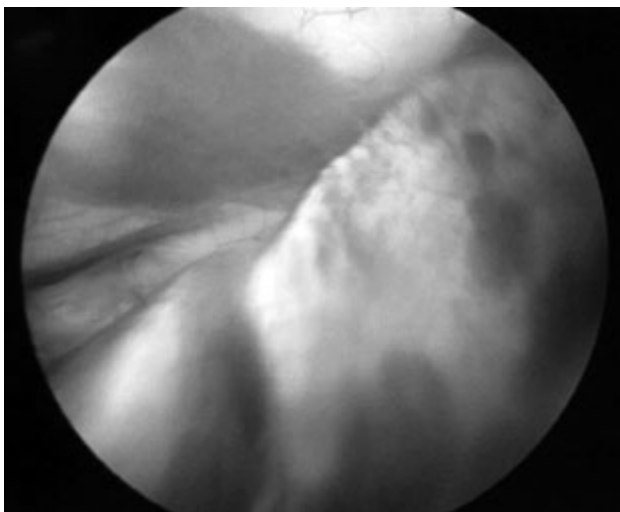


Рис. 5. Идиопатический гемосидероз легких. Фрагменты видеоторакоскопического исследования (пояснения в тексте).
 Fig. 5. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Fragment of the videothoracoscopic image (explanations are in text).

Таблица 2. Характер и длительность иммуносупрессивной (ИС) терапии и исходы у наблюдавшихся пациентов с идиопатическим гемосидерозом легких

Table 2. Options and duration of the immunosuppressive therapy and outcomes of the patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis

№	Пол	Возраст к началу заболевания	Возраст установления диагноза	Характер ИС терапии	Длительность ИС терапии	Длительность наблюдения	Исход
1	Ж	2 года 9 мес	3 года 6 мес	П(+)	4 года +	6,5 года	Ремиссия 3,5 года П (-) 2,5 года
2	Ж	1,5 года	3 года	П(+)	14 лет + –	15 лет	Ремиссия 2 года П (-) 1 год
3	Ж	12 лет 2 мес	12 лет 4 мес	П(+), Ц(+), А(+)	2 года +	13 лет	Ремиссия 10 лет П(-), Ц(-), А(-)
4	Ж	9 лет 4 мес	9 лет 6 мес	П(+), Ц(+)	3 года +		Ремиссия 3 года П(-), Ц(-) 2 года
5	Ж	7 лет	8 лет	П(+), Ц(+)	10 лет + –	10 лет	Ex let
6	Ж	3,5 года	4,5 года	П(+), Ц(+)	6 мес +	6 мес	Ex let
7	М	2,5 года	4 года	П(+)	6 лет +-	6 лет	Ремиссия 1 год П(+)
8	М	5 лет 2 мес	5 лет 7 мес	П(+)	3 года +	3 года	Ремиссия 1 год П(+)
9	М	3,5 года	3 года 7 мес	П(+), Ц(+)	3 года 10 мес +	3 года 10 мес	Ремиссия 1 год П(+)
10	М	12,5 лет	13 лет	П(+), Ц(+)	4,5 года +	8 лет	Ремиссия 4 год П(-), Ц(-) 3,5 года
11	М	7,5 лет	8 лет 8 мес	П(+)	1 год 9 мес +	1 год 9 мес	П(+)

Примечание. П – преднизолон; Ц – циклофосфамид; А – азатиоприн. + – приверженность терапии; + – недостаточная приверженность терапии.

го синдрома, приведшего к летальным исходам. У большинства детей при наличии приверженности лечению удается добиться стабилизации состояния и последующей полной отмены иммуносупрессивных препаратов. В целом исходы альвеолярного геморрагического синдрома зависят от особенностей течения и характера основного заболевания [19].

Заключение

Таким образом, альвеолярный геморрагический синдром охватывает широкий спектр разнообразных причин, характеризуется различной тяжестью, вплоть до развития жизнеугрожающих состояний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Lazor R. Alveolar haemorrhage syndromes. In: Orphan Lung Diseases. J.F. Cordier (ed.). ERS Monographs, 2011; 15–31.
- Park M.S. Diffuse alveolar hemorrhage. Tuberc Respir Dis 2013; 74: 151–162. DOI: 10.4046
- Самсонова М.В., Черняев А.Л. Атмосфера. Альвеолярный геморрагический синдром и кровотечения в легких. Пульмонология и аллергология 2013; 3: 66–69. [Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Alveolar hemorrhage syndrome and pulmonary hemorrhage. Pulmonologiya i Allergologiya 2013; 3: 66–69. (in Russ)]
- Пальцев М.А., Анчиков Н.М. Патологическая анатомия. М: Медицина 2001; 464–465. [Palcev M.A., Anichkov N.M. Pathological anatomy. Moscow: Meditsina 2001; 464–465. (in Russ)]
- Picard C., Parrot A., Mayaud C., Cadranet J. Hemorragies intra-alveolaires de l'adulte d'origine immunitaire [Immune-

- mediated intra-alveolar haemorrhage in the adult]. *Rev Mal Respir* 2006; 23(Suppl. 1): 3S61–3S73.
6. Jin S.M., Yim J.J., Yoo C.G., Kim Y.W., Han S.K., Shim Y.S., Lee S.M. Aetiologies and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage presenting as acute respiratory failure of uncertain cause. *Respirology* 2009; 14: 290–294. DOI: 10.1111
 7. Picard C., Parrot A., Mayaud C., Cadranet J. Hemorragies alveolaires en dehors des situations d'immunodepression: prise en charge diagnostique et therapeutique [Diffuse alveolar haemorrhage in the immunocompetent host: diagnostic and therapeutic management]. *Presse Med* 2009; 38: 1343–1352. DOI: 10.1016
 8. Cottin V. Hemorragies alveolaires [Alveolar haemorrhages: observation]. *Rev Mal Respir* 2006; 23: 5S28–5S38.
 9. Mandal A., Sahi P.K. Pulmonary hemorrhage in children. *Pulmonary and Critical Care Medicine* 2016; 1(4): 1–6. DOI:10.15761
 10. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2015; 240. [Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. Orphan pulmonary diseases in children. Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2015; 240. (in Russ)]
 11. Ohga S., Takahashi K., Mizaki S., Kato H., Ueda K. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire. *European Journal of Pediatrics* 1995; 154(12): 994–995.
 12. Simon D.R., Aronoff S.C., Del Vecchio M.T. Etiologies of hemoptysis in children: A systematic review of 171 patients. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52(2): 255–259. DOI: 10.1002
 13. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред). Хронические заболевания легких у детей. М: «Практика» 2011; 224. [Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. (eds). Chronic pulmonary diseases in children. Moscow: Praktika 2011; 224. (in Russ)]
 14. Kahn F.W., Jones J.M., England D.M. Diagnosis of pulmonary hemorrhage in the immunocompromised host. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 155–160.
 15. Salih Z.N., Akhter A., Akhter J. Specificity and sensitivity of hemosiderin-laden macrophages in routine bronchoalveolar lavage in children. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1684–1686.
 16. Костюченко М.В. Атлас рентгенодиагностики острых и хронических неспецифических заболеваний легких у детей. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2014; 56–57. [Kostyuchenko M.V. Atlas of X-ray diagnosis of acute and chronic pulmonary diseases in children. Yu.L. Mizernitsky (ed.). Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2014; 56–57. (in Russ)]
 17. Rabe C., Appenrodt B., Hoff C., Ewig S., Klehr H.U., Sauerbruch T. et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care* 2010; 25: 230–235. DOI: 10.1016
 18. Picard C., Cadranet J., Porcher R., Prigent H., Levy P., Fartoukh M. et al. Alveolar haemorrhage in the immunocompetent host: a scale for early diagnosis of an immune cause. *Respiration* 2010; 80: 313–320. DOI: 10.1159
 19. Kiper N., Göçmen A., Özçelik U., Dilber T., Anadol D. Long-term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979–1994): Prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediatric Pulmonology* 1999; 27(3): 180–184.

Поступила 20.11.17

Received on 2017.11.17

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.