

УДК 616-003.829.1:616.71-018.46-006.446.8

**ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ
У ПАЦИЕНТА С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
(случай из клинической практики)****О. В. Конопляник, М. Ю. Жандаров, Л. А. Мартемьянова****Гомельский государственный медицинский университет**

В статье представлен случай вторичного гемохроматоза у пациента с миелодиспластическим синдромом в форме рефрактерной анемии. В основе поддерживающей терапии таких пациентов лежит заместительная терапия компонентами крови. Это облегчает симптомы анемии и, следовательно, является важным методом лечения. Вместе с тем многократные трансфузии компонентов крови повышают риск перегрузки организма железом, приводят к депонированию избытка его в клетках ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего в печени, селезенке, железах внутренней секреции и сердце, поэтому главными осложнениями перегрузки железом являются заболевания сердца, печени и эндокринные нарушения.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, гемосидерин, посттрансфузионный гемохроматоз, кардиомиопатия.

**SECONDARY HEMOCHROMATOSIS
IN A PATIENT WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME
(case from clinical practice)****O. V. Konoplyanik, M. Yu. Zhandarov, L. A. Martemyanova****Gomel State Medical University**

The article presents a case of secondary hemochromatosis in a patient with myelodysplastic syndrome in the form of refractory anemia. The main supporting therapy in these patients is based on replacement therapy with blood components. The replacement therapy relieves symptoms of anemia and, therefore, is an important treatment method. However, multiple transfusions of blood components increase the risk of overloading the body with iron and lead to its excess deposited in the cells of the reticuloendothelial system, mainly in liver, spleen, endocrine glands and heart, so the main complications of iron overload are diseases of heart, liver and endocrine disorders.

Key words: myelodysplastic syndrome, hemosiderin, post-transfusion hemochromatosis cardiomyopathy.

Введение

Миелодиспластический синдром — гетерогенная группа заболеваний с первичным поражением костного мозга, характеризующихся увеличением пролиферации и нарушением созревания гемопоэтических клеток. Наиболее частое проявление — рефрактерная анемия в сочетании с различными цитопениями и дисгемопозом. Миелодиспластическим синдромом страдают, главным образом, пожилые люди (возраст большинства больных от 60 до 85 лет), однако могут заболеть и люди более молодого возраста (от 30 лет) [1].

Рефрактерная анемия как одна из форм МДС сопровождается некупирующейся анемией с низким содержанием ретикулоцитов, чаще встречается у людей в возрасте старше 50 лет. Особенно тяжело анемию переносят пожилые пациенты и люди с заболеваниями сердца и легких: у них может развиваться стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца.

Основу лечения МДС составляет поддерживающая терапия, которая включает применение ростовых факторов, лечение интеркуррентных инфекций и заместительную терапию

компонентами крови [1, 2]. У пациентов с низким риском развития острого лейкоза анемия может быть основной клинически значимой проблемой, и заместительная терапия является главным методом лечения. Частота переливаний зависит от состояния больного, тяжести анемии, а также сопутствующей патологии. Однако преимущества трансфузионной терапии необходимо сопоставлять с риском развития перегрузки организма пациента железом. Накопление в организме избыточного количества железа может привести к повреждению органов. Повторные переливания эритроцитов, содержащих железо в составе гемоглобина, приводят к депонированию избытка железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего в печени, селезенке, железах внутренней секреции и сердце, а также в небольшом количестве в тканях мозга или скелетных мышцах. При значительной перегрузке железом может развиваться вторичный посттрансфузионный гемохроматоз с поражением паренхимы внутренних органов [3, 4]. Вследствие массивных плановых гемотрансфузий у больных накапливается значительное количество

во токсичного железа, и тогда основной причиной их смерти может стать сердечная недостаточность или фатальные аритмии [5, 6].

Одним из характерных морфологических признаков гемохроматоза является ржаво-бурая окраска органов и тканей за счет накопления в клетках пигмента, состоящего в основном из гемосидерина. Во внутренних органах, особенно в печени и поджелудочной железе, при гистологическом исследовании обнаруживается железо. В биоптате печени пациента с гемохроматозом (после окрашивания по Перлсу) визуализируются отложения железа в гепатоцитах (синего цвета). При прогрессировании формируются фиброзные тяжи, окружающие дольки печени. Железо откладывается также в эпителии желчных протоков, купферовских клетках и фиброзных перегородках. Воспалительных клеток мало, но выражена пролиферация мелких желчных протоков. На поздней стадии заболевания развивается макронодулярный или смешанный (макро- и микронодулярный) цирроз печени [2, 5].

Отложения железа в сочетании с фиброзом обнаруживаются также в миокарде [4, 6]. Сердце на вскрытии коричнево-кирпичной окраски, часто дилатированы полости, миокард выглядит дряблым, стенки полостей могут быть утолщены. Нередко в полостях обнаруживаются тромбы. В строме миокарда, особенно в участках склероза, в цитоплазме кардиомиоцитов обнаруживается распространенное отложение гемосидерина. Практически все кардиомиоциты имеют перинуклеарное отложение железа [7]. Подобные изменения наблюдаются во всех отделах сердца. Аналогичные изменения происходят в поджелудочной железе, эндокринных железах, коже и других тканях и органах [5].

В данной статье мы приводим случай вторичного гемохроматоза у больного миелодиспластическим синдромом, длительно получавшего заместительную терапию препаратами крови, что сопровождалось отложением гранул железа во внутренних органах с характерными морфологическими их изменениями и сыграло решающую роль в танатогенезе.

Материалы и методы

Объектом наблюдения были данные аутопсии. Кусочки органов умершего подвергались стандартной процедуре гистологической обработки с окраской гематоксилином и эозином, а также производилась обработка парафиновых срезов по методу Перлса, основанному на реакции образования берлинской лазури, с целью выявления соединений железа, депонированного во внутренних органах.

Результаты наблюдения

Больной Р., 79 лет, наблюдался и лечился у гематолога с 2005 года с диагнозом «Миело-

диспластический синдром: рефрактерная анемия». Неоднократно госпитализировался в гематологическое отделение, получал заместительную терапию. Последняя госпитализация – в июле 2012 года. В связи с ухудшением состояния вследствие прогрессирования заболевания, нарастанием анемии, геморрагическим синдромом 10 сентября 2012 года был доставлен в гематологическое отделение для взрослых для дальнейшего лечения.

Данные клинических исследований: общий анализ крови от 10.09.12 г.: СОЭ — 57 мм/ч; эритроциты — $2,3 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 74 г/л; тромбоциты — $6 \times 10^9/л$; лейкоциты — $2,45 \times 10^9/л$; палочкоядерные лейкоциты — 13 %; сегментоядерные — 54,5 %; лимфоциты — 22 %; моноциты — 9,5 %; базофилы — 1 %. Общий анализ крови от 11.09.2012 г.: лейкоциты — $0,7 \times 10^9/л$; эритроциты — $2,3 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 73 г/л; тромбоциты — $2 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови от 10.09.12 г.: АЛТ — 74 U/L; АСТ — 59 U/L; общий билирубин — 26,3 мкмоль/л; кальций (ионизированный) — 1,2 ммоль/л; креатинин — 170 мкмоль/л; общий белок — 52 г/л; натрий — 139 ммоль/л; калий — 5,2 ммоль/л. Биохимический анализ крови от 11.09.2012 г.: АЛТ — 769 U/L; АСТ — 1907 U/L; общий билирубин — 62,9 мкмоль/л; мочевины — 23,4 ммоль/л; кальций (ионизированный) — 1,25 ммоль/л; креатинин — 234 мкмоль/л; натрий — 149 ммоль/л; калий — 5,1 ммоль/л. Общий анализ мочи от 11.09.2012 г.: цвет — соломенно-желтый, прозрачная, pH — кислая, удельный вес 1021, белок — 0,06 г/л, лейкоциты — 0–1–3 в поле зрения, эритроциты — 1–2 в поле зрения, оксалаты в большом количестве, цилиндры гиалиновые — 1–3 в поле зрения. Коагулограмма от 10.09.2012 г.: АЧТВ — 45,3 с, протромбиновый индекс — 0,61 с, фибриноген — 4,5 г/л, тромбиновое время — 15,6 с, МНО — 1,7. Коагулограмма от 11.09.12 г.: АЧТВ — кровь не свернулась, протромбиновый индекс — 0,64 с, фибриноген — 4,5 г/л, тромбиновое время — 14,9 с.

В качестве лечения получал заместительную гемокомпонентную терапию (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат), короткими курсами глюкокортикостероиды. Смерть наступила 11.09.2012 г. в 20 часов 50 минут.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Миелодиспластический синдром: рефрактерная анемия, прогрессирование.

Осложнения основного заболевания: Выраженный анемический и геморрагический синдром. Агранулоцитоз. Синдром вторичного иммунодефицита: правосторонняя прикорневая пневмония. ДН I. ССВО. Полиорганная недостаточность. Образования правой доли печени и левого надпочечника (Mts из невыясненного источника? Септические отсевы?).

Сопутствующие заболевания: Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз и постинфарктный (2005 г.). Недостаточность аортального клапана 2 степени, клапана легочной артерии 1–2 степени. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4, Н2А.

Выписка из протокола патологоанатомического исследования

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, с мелкоточечными кровоизлияниями. Перикард с мелкоточечными кровоизлияниями. Листки плевры, брюшины гладкие, блестящие. Слизистая оболочка трахеи и главных бронхов серого цвета, покрыта скудным количеством густой слизи. Легкие эластичной консистенции, красно-фиолетового цвета с поверхности и на разрезе, при надавливании с поверхности разреза стекает умеренное количество геморрагической жидкости. Стенки бронхов плотные, белесоватые, в просвете их густая слизь. Сердце размерами 12 × 10,0 × 6,5 см, массой 490 г, камеры растянуты, миокард на разрезе темно-коричневого цвета, дряблый. Полости сердца содержат сгустки крови смешанного характера. Клапаны местами уплотнены. Сухожильные нити не укорочены, тонкие. Сосочковые мышцы утолщены. Устья и просвет венечных артерий сужены на 1/3 атеросклеротическими бляшками. Миокард левого желудочка на послойных срезах коричневого цвета с диффузными белесоватыми прослойками. Толщина стенки левого желудочка — 1,4 см, правого — 0,3 см. Интима аорты желтого цвета, с липидными пятнами и полосками во всех отделах, в брюшном отделе — фиброзные бляшки, явления атерокальциноза. Слизистая пищевода серого цвета, продольной складчатости. Слизистая оболочка желудка серого цвета, гладкая, просвет его растянут жидким серого цвета содержимым. Слизистая 12-перстной кишки серо-розового цвета. Фатеров

сосок обычного вида. Петли тонкого и толстого кишечника серо-розового цвета, в просвете во всех отделах темно-коричневое кашицеобразное содержимое. Поджелудочная железа в виде плотного тяжа темно-коричневого цвета. Печень плотной консистенции, массой 2420 г, размером 30 × 22 × 12 × 9 см. Капсула тонкая, гладкая. На разрезе паренхима желтовато-коричневого цвета, однородная. Желчный пузырь грушевидной формы, слизистая его бархатистая, в просвете около 20 мл оливкового цвета желчи. Почки равновеликие, размерами 10 × 5,5 × 3,5 см, общей массой 290 г. Фиброзная капсула снимается с трудом, обнажая мелкобугристую поверхность. На разрезе паренхима бледно-коричневого цвета, слои не дифференцируются. В обеих почках имеются округлые тонко-гладкостенные полости с прозрачным содержимым соломенного цвета (справа в нижнем полюсе диаметром 1,5 см, слева в нижней и средней третях диаметром до 2,0 см). Слизистая лоханок, мочеточников и мочевого пузыря серого цвета, гладкая, блестящая. Мочевой пузырь пуст. Надпочечники листовидной формы, равновеликие, желто-коричневого цвета. Селезенка массой 120 г, темно-вишневого цвета, дряблой консистенции, дает скудный сок. Костный мозг серо-розового цвета.

Данные гистологического исследования

Головной мозг: слабый периваскулярный и перицеллюлярный отек, дистрофия нейронов. Почки: склероз стромы с очаговой лимфоидной инфильтрацией, гидropическая дистрофия эпителия извитых канальцев, инфильтрация эпителия канальцев гемосидерином, отложение в них гранул железа, атрофия эпителия прямых канальцев, в просветах их — белковые цилиндры; склероз части клубочков, гиалиноз и эластофиброз стенок артериол (рисунок 1).

Сердце: инфильтрация кардиомиоцитов гранулами гемосидерина, выраженный интерстициальный и периваскулярный фиброз (рисунок 2).

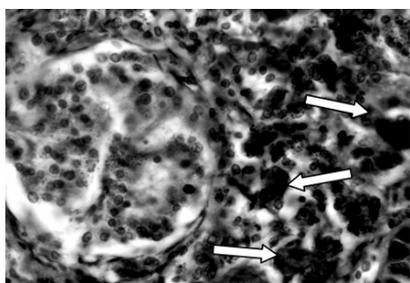


Рисунок 1 — Отложение гемосидерина в почке (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. х400

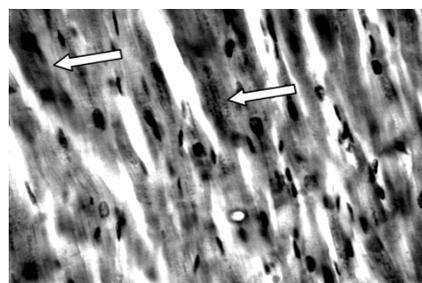


Рисунок 2 — Инфильтрация кардиомиоцитов гемосидерином (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. х400

Легкие: полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, выраженный диффузный гемосидероз, перибронхиальный антракоз, склероз стенок бронхов. Надпочечник: гемосидероз,

гранулы железа при окраске по Перлсу. Печень: зернистая, очаговая жировая дистрофия гепатоцитов, диффузный выраженный гемосидероз, пролиферация желчных капилляров,

разрастание соединительной ткани по ходу капилляров со слабой лимфоидной инфильтрацией, без выраженной тенденции к склеротическим изменениям. При окраске по Перлсу — отложение железа в эпителии желчных протоков, гепатоцитах, в фиброзных перегородках (рисунок 3).

Поджелудочная железа: выраженный междольковый и перидуктальный склероз с диффузным гемосидерозом и очаговой лимфоидной инфильтрацией, атрофией части островков; липоматоз; гиалиноз и эластофиброз стенок артериол; при окраске по Перлсу обнаруживается отложение гранул железа в паренхиме и очагах фиброза (рисунок 4).

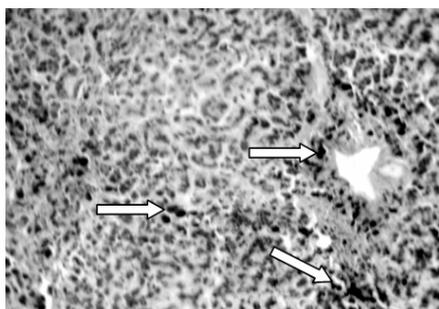


Рисунок 3 — Отложение гемосидерина в печени (указано стрелками). Окраска по Перлсу. х00

Заключение

На основании патоморфологического исследования был выставлен следующий патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Миелодиспластический синдром: рефрактерная анемия; геморрагический синдром с кровоизлияниями в кожу, серозные и слизистые оболочки, гепато- и спленомегалия.

Осложнения основного заболевания: Посттрансфузионный гемохроматоз: рестриктивная кардиомиопатия (диффузный миофиброз с гемосидерозом, дилатация желудочков); отложение гемосидерина и гранул железа в селезенке, надпочечниках, почках, печени, поджелудочной железе с выраженным ее фиброзом и атрофией паренхимы. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Сопутствующие заболевания: Ишемическая болезнь сердца: диффузный атеросклеротический кардиосклероз, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий 2 степени, 2 стадии. Артериальная гипертензия в стадии органических изменений. Хронический бронхит. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит с исходом в хроническую почечную недостаточность.

Как видно из приведенных данных, отложение железа в паренхиматозных органах, прежде всего в сердце, поджелудочной железе, печени с последующим повреждением их кле-

Селезенка: диффузный выраженный гемосидероз, гиалиноз и эластофиброз стенок артериол, диффузное отложение железа в паренхиме. Костный мозг: клеточный, соотношение КМ/ЖМ от 1/1 до 3/1. Клетки красного ряда в виде очаговых скоплений, преимущественно по периферии костно-мозговых лакун; количество клеток миелоидного ряда не уменьшено, гипосегментация ядер зрелых форм. Количество МКЦ резко снижено (единичные микромегакариоциты). Резорбция костных балок с расширением костно-мозговых полостей. Диффузный умеренно выраженный гемосидероз. Очаговый слабовыраженный ретикулярный фиброз, слабовыраженный остеосклероз.

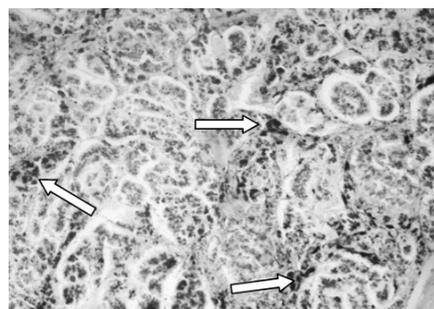


Рисунок 4 — Диффузное отложение железа в паренхиме поджелудочной железы и очагах фиброза (указано стрелками). Окраска по Перлсу. х400

ток и разрастанием соединительной ткани может приводить к развитию недостаточности их функции и смерти больных.

Таким образом, полученные данные указывают на необходимость тщательного наблюдения за пациентами, переносящими частые гемотрансфузии, лабораторный контроль запасов железа в организме (ферритин сыворотки), а также на важность проведения профилактики перегрузки организма железом с использованием препаратов, хелатирующих железо и способствующих тем самым выведению его из организма.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гематология. Новейший справочник / Под ред. К. М. Абдулкадырова. — М.: ЭКСМО, СПб.: Сова, 2004. — 928 с.
2. Клиническая гематология / Под ред. А. Ф. Романовой. — М.: Медицина, 2006. — 456 с.
3. Полунина, Т. Е. Наследственный гемохроматоз / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Справочник поликлинического врача. — 2009. — № 10. — С. 18–22.
4. Смирнов, О. А. Гиперсидероз и диссидероз с позиции данных о гемохроматозе / О. А. Смирнов // Архив патологии. — 2008. — № 3. — С. 3–8.
5. Полунина, Т. Е. Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Фарматека. — 2008. — № 13. — С. 54–61.
6. Специфическая кардиомиопатия у больных гемохроматозом / Л. Л. Кириченко [и др.] // Кардиология. — 2005. — № 6. — С. 96–100.
7. Вторичная кардиомиопатия у больного гемохроматозом / Н. В. Куркина [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2007. — № 3. — С. 70–73.

Поступила 01.04.2013