



А.Г. Чучалин

Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

A.G. Chuchalin

Diffuse alveolar haemorrhage syndrome

Key words: diffuse alveolar hemorrhage syndrome, pulmonary capillaritis, acute lung injury, respiratory distress syndrome, haemoptysis, dyspnea, diagnostic algorithm, glucocorticosteroids.

Ключевые слова: синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния, легочный капиллярит, острое повреждение легких, респираторный дистресс-синдром, кровохарканье, одышка, диагностический алгоритм, глюкокортикостероиды.

Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния (СДАК) в отечественной литературе представлен недостаточно, между тем эта проблема внутренней медицины является одной из самых актуальных. В клинике НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва) накоплен опыт по ведению больных с синдромами Вегенера и Гудпасчура, гемосидерозом и некоторыми другими редкими формами патологии легких. В данной статье предпринята попытка обобщить сведения о диагностике и лечении больных с диффузным альвеолярным кровоизлиянием. Выявить СДАК и его нозологическую принадлежность непросто, порой для этого требуется значительное время. Однако посредством бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), методов лабораторной диагностики и приобретаемого клинического опыта появилась возможность поставить диагноз в более сжатые сроки.

В определение СДАК включают 3 симптома: кровохарканье, одышку и анемию. Иначе говоря, характерной для данной патологии является триада указанных признаков. Однако следует оговориться, что в > 30 % случаев, даже при выраженном кровоизли-

янии в просвет альвеол, кровохарканье может отсутствовать; примесь крови устанавливается при проведении БАЛ [1].

Патологоанатомические изменения при СДАК характеризуются повреждением капилляров альвеол, артериол, венул; результатом этого повреждения является депонирование эритроцитов в интерстициальной ткани легких и в просвете альвеол. На рис. 1 представлены ранние признаки легочного капиллярита. В межальвеолярной перегородке наблюдаются скопление нейтрофилов, фибриновый тромб в капилляре, сидерофаги в просвете альвеол.

Заболевания, при которых может развиваться СДАК, разнообразны по своей природе и клиническим проявлениям и условно могут быть разделены на 3 группы (табл. 1–3). Для 1-й группы характерно развитие легочного капиллярита, для 2-й – развитие синдрома острой дыхательной недостаточности, возникающего вследствие диффузного альвеолярного повреждения. Наконец, при заболеваниях 3-й группы кровоизлияние ограничено интерстициальной тканью легких (*bland hemorrhage*), а признаки воспалительной реакции легочной ткани отсутствуют.

В основе данной классификации – морфологические изменения альвеол, капилляров и интерстициальной ткани. Выделяют 2 морфологических варианта СДАК: при 1-м доминируют капиллярит и диффузное повреждение легких, при 2-м – происходит кровоизлияние в просвет альвеол при отсутствии признаков воспалительной реакции в соединительной ткани легких. Морфологическая классификация СДАК имеет и клиническое значение: наиболее тяжело протекают те его формы, которые сопровождаются диффузным повреждением легких. При этом часто развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), и больные нуждаются в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У каждого пациента со СДАК появляются признаки дыхательной недостаточности. Наиболее тяжелыми ее проявления бывают при диффузном поражении легких, в то

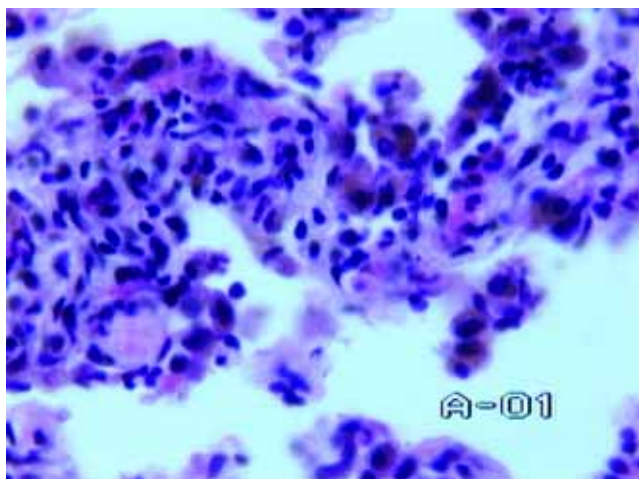


Рис. 1. Ранние признаки легочного капиллярита

Таблица 1
Заболевания, при которых СДАК развивается вследствие капиллярита

Синдром Бехчета
Криоглобулинемия
IgA-нефропатия
Гранулематоз Вегенера
Пурпура Геноха–Шенлейна
Очаговый иммунный гломерулонефрит
Синдром Гудпасчура
Полимиозит
Первичный антифосфолипидный синдром
Ревматоидный артрит
Системная красная волчанка
Воздействие лекарственных средств: ретиноиквой кислоты, дифенилгидантоина, тиюрацила
Идиопатический легочный гемосидероз
Трансплантация гематопоетических клеток
Инфекционный эндокардит
Легочная трансплантация

Примечание: IgA – иммуноглобулин А.

Таблица 2
Заболевания, при которых СДАК развивается на фоне острого повреждения легких

Острые инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей
ОРДС взрослых
Полимиозит
Системная красная волчанка
Воздействие лекарственных средств: амиодарона, кокаина, нитрофуранов, пенициллина, сиролимуса и др.
Инфарктная пневмония
Легочный капиллярный гемангиоматоз
Туберозный склероз

Примечание: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

Таблица 3
Заболевания, при которых развивается ограниченное кровоизлияние (bland hemorrhage)

Синдром Гудпасчура
Системная красная волчанка
Антикоагулянты
Идиопатический легочный гемосидероз
Лептоспироз
Митральный стеноз
Легочная веноокклюзионная болезнь

время как при других морфологических вариантах СДАК их можно контролировать с помощью лекарственных средств. На рис. 2 представлены морфологические изменения при СДАК: наличие эритроцитов в просвете альвеол, фибриноидный некроз мелкой ветви легочной артерии с лимфоидной инфильтрацией стенки (диффузное альвеолярное кровоизлияние). На рис. 3 показаны морфологические

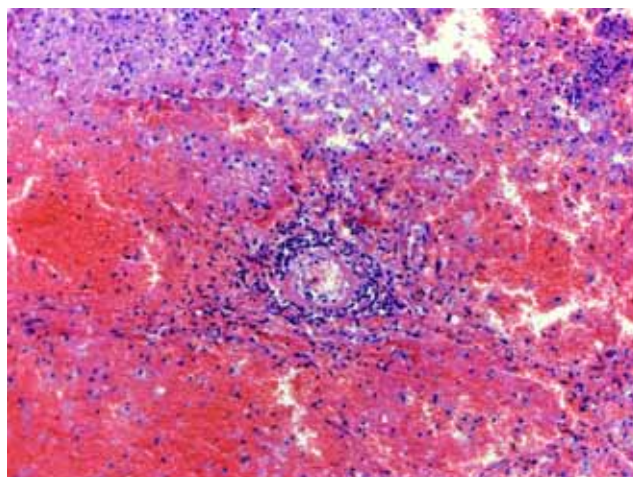


Рис. 2. Морфологические изменения при СДАК

изменения при диффузном повреждении легких. Наблюдается диффузное альвеолярное повреждение, характерное для ОРДС. Альвеолярные перегородки – с полнокровными капиллярами, в просвете альвеол – отек, гиалиновые мембраны, организация фибрина и скопление эритроцитов.

Клинические изменения, присущие СДАК, определяются посредством лабораторных и рентгенологических исследований. Однако установить диагноз непросто – в первую очередь потому, что СДАК может быть одним из последствий других заболеваний, клинические проявления которых достаточно сложны. Чаще всего СДАК возникает при синдромах Вегенера, Гудпасчура, микроскопическом полиангите, приеме определенных лекарственных средств, включая кокаин, при трансплантации стволовых клеток и легких.

Начало данного заболевания часто бывает острым: как правило, пациенты обращаются за медицинской помощью в течение 1-й нед. Основными жалобами являются кашель, кровохарканье и одышка (ее интенсивность возрастает при физической нагрузке). В большинстве случаев повышается температура тела. Хотя диагностическая значимость одышки и кровохарканья велика, эти признаки не свидетельствуют о высокой вероятности СДАК:

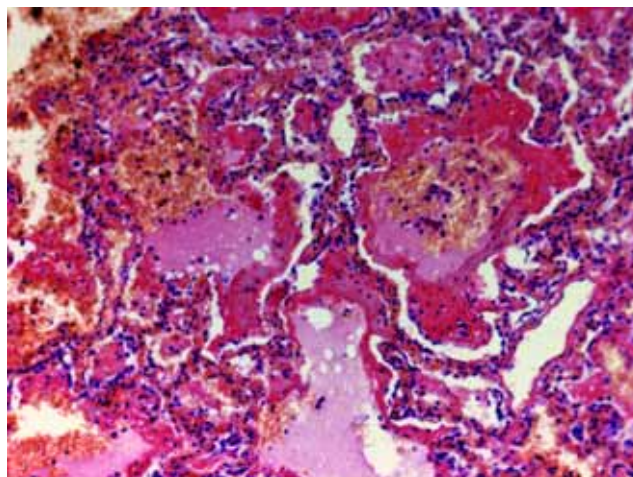


Рис. 3. Морфологические изменения, характерные для диффузного повреждения легких

в первую очередь, можно заподозрить тромбоэмболию легочной артерии или осложнение пневмонии и других заболеваний легких. Более чем у $1/3$ больных со СДАК кровохарканье отсутствует, но может быть подтверждено посредством БАЛ. Одышка может достигать крайней степени тяжести, угрожая жизни пациентов, — в такой ситуации необходима ИВЛ. Формирование СДАК на фоне диффузного повреждения легких обсуждалось выше. Таким образом, это заболевание может протекать тяжело, поэтому требуются неотложные реанимационные мероприятия. В большинстве клинических случаев для развития СДАК характерно острое начало и наличие триады признаков — кашля, кровохарканья и одышки — на фоне основного заболевания (перечень приведен в табл. 1–3). Так, при синдроме Вегенера происходит развитие седловидного носа и асептических полостей в легких, выявляемых посредством рентгенографии органов грудной клетки, при синдроме Гудпасчура выражены признаки анемии и поражения почек.

При физикальном обследовании характерные симптомы СДАК не выявляются. Если обнаруживаются аускультативные феномены, то их появление, как правило, связывают с васкулитом, гранулематозом легких.

Лабораторные данные носят неспецифический характер. Повышается скорость оседания эритроцитов, что обусловлено основным заболеванием (системной красной волчанкой, ревматоидным полиартритом, полимиозитом и др.), снижается гематокрит, часто обнаруживается лейкоцитоз. Некоторые формы СДАК сопровождаются легочно-почечными проявлениями. У этой категории больных определяются признаки фокального некротизирующегося гломерулонефрита: повышается концентрация креатинина в плазме крови, в моче обнаруживаются эритроциты, лейкоциты, белок.

Исследование вентиляционной функции легких порой бывает затруднено из-за выраженной гипоксемии и дыхательной недостаточности. Обструктивные нарушения вентиляционной функции встречаются при микроскопическом полиангиите; при других формах легочной патологии, сопровождающейся СДАК, чаще всего регистрируется нарушение диффузионной функции легких. Тяжесть течения заболевания может коррелировать с выраженностью гипоксемии, поэтому рекомендуется проводить пульсоксиметрию при первичном обследовании больного и в последующем мониторировать сатурацию кислорода, особенно при ухудшении дыхательной функции.

Рентгенография органов грудной клетки — обязательный метод обследования больных со СДАК. С ее помощью не выявляются признаки, строго специфичные для СДАК, а как правило, обнаруживаются новые очаговые изменения, диффузные изменения альвеолярного пространства. При динамическом наблюдении за такими пациентами определяются усиливающиеся симптомы легочного фиброза. Более характерные диффузные изменения у больных

СДАК диагностируются при компьютерной томографии. На приведенной томограмме (рис. 4) отчетливо виден феномен "матового стекла", очаговые тени носят сливной характер. В подобной клинической ситуации всегда возникает необходимость проводить дифференциальную диагностику с тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии.

При кровохарканье, одышке и отсутствии признаков тромбоэмболии в системе малого круга кровообращения требуется бронхоскопия в сочетании с БАЛ. В случае развития СДАК БАЛ имеет высокую диагностическую ценность. Если сравнить примесь крови в 1-й и последующих порциях лаважной жидкости, то в каждой из них примесь крови будет возрастать, отражая диффузное альвеолярное кровоизлияние.

Диагностический алгоритм при СДАК включает в себя тщательно собранный анамнез, физикальное обследование, рентгенологическое исследование — прежде всего органов грудной клетки, серологические исследования, предполагается проведение биопсии легких, которая должна прояснить причину развития диффузного альвеолярного кровоизлияния и его морфологический вариант. При сборе анамнеза необходимо уделить особое внимание лекарственным средствам, которые принимал больной до развития СДАК. Чаще всего к кровоизлиянию в просвете альвеол приводят амиодарон, нитрофураны, пеницилламин, сиролимус, пропилтиоурацил и кокаин. Высок риск формирования СДАК у пациентов с ОРДС взрослых, появившимся вследствие инфекционного заболевания дыхательных путей, трансплантации стволовых клеток и легких. Наконец, в ходе клинического обследования больных СДАК следует тщательно анализировать те симптомокомплексы, которые свойственны системному васкулиту, заболеваниям соединительной ткани, митральному стенозу. Особое место в таком диагностическом алгоритме занимает оценка иммунологического статуса с поиском маркеров той или иной патологии.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при развитии СДАК появляются у пациентов

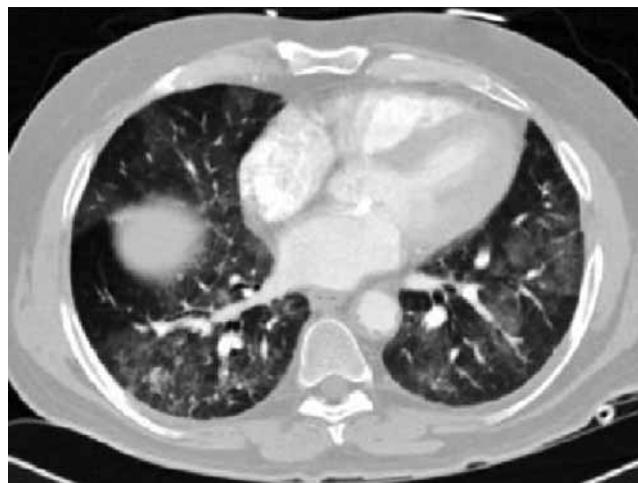


Рис. 4. Компьютерная томограмма больного с диффузным альвеолярным кровоизлиянием

с синдромом Вегенера и микроскопическим полиангиитом. Цитоплазматические антитела, содержание которых определяется с помощью иммунофлюоресценции, и антипротеиназные 3-антитела строго специфичны для гранулематоза Вегенера [2–4]. Наличие перинуклеарных антител с антимиелопероксидазной специфичностью указывает на микроскопический полиангиит или синдром Чарджа–Стросса. Положительный титр антител к базальной мембране гломерул считается высокочувствительным иммунологическим тестом при синдроме Гудпасчура. Серологическая диагностика при системной красной волчанке включает в себя исследование комплексов и его компонентов. Данная патология характеризуется развитием гипокомплементемии, положительным титром антинуклеарных антител и антител к ДНК. При развитии СДАК необходимо провести исследование антифосфолипидных антител: к кардиолипину, волчаночным коагулянтам, иммуноглобулинов G и M, антитела к β_2 -гликопротеину 1. Наконец, у больных, перенесших инфекционное заболевание, следует выявить наличие антистрептококковых антител, включая антистрептолизин O и гиалуронидазу, и изучить стерильность крови для исключения септического процесса.

Особую группу составляют пациенты со СДАК, у которых произошло диффузное альвеолярное кровоизлияние, но при этом в клинической картине отсутствуют значимые признаки системного заболевания. Обследуя таких больных, необходимо исключить влияние лекарственных средств и токсических субстанций, проникших в организм человека через дыхательные пути. Описаны случаи развития СДАК после приема кокаина. Среди факторов риска кровоизлияния в альвеолах — коагулопатия и ОРДС. В диагностике СДАК необходимо исходить из того, что капиллярит может носить изолированный характер. Так, у больных с синдромом Гудпасчура при положительном титре антител к базальной мембране признаки гломерулонефрита могут отсутствовать [5].

Изолированный легочный капиллярит с положительными и отрицательными Р-ANCA наблюдался у отдельных больных на протяжении значительного периода времени, и при этом он не переходил в системный васкулит [4].

Идиопатический легочный гемосидероз — это диагноз исключения, который должен быть подтвержден биопсией легких. Гемосидероз встречается как в детской, так и во взрослой популяции. У детей он протекает с выраженными симптомами целиакии

и повышением уровня IgA, у взрослых — по типу изолированного капиллярита, иммунные комплексы при этом отсутствуют.

В лечении пациентов с диффузным альвеолярным кровоизлиянием ведущая роль отводится глюкокортикостероидам. При тяжелых формах СДАК рекомендуется прибегать к пульс-терапии: метилпреднизолон в дозе от 500 до 2 000 мг в сутки в течение 5 дней и в последующем — переход на прием препарата внутрь. Если данная методика оказывается малоэффективной, рассматривается вопрос о назначении циклофосфамида или азатиоприна. Описан положительный опыт применения плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулина [6].

Из экспериментальных методов лечения следует обратить внимание на сочетанное применение солюмедрола и аминокaproновой кислоты: оба препарата вводятся посредством внутривенной инфузии [7]. Такая комбинированная терапия использовалась у больных, у которых СДАК развился после аллогенной трансплантации.

Литература

1. Collard H.R., Schwarz M.I. Diffuse alveolar hemorrhage: Clin. Chest Med. 2004; 25 (3): 583–592.
2. Lenclud C., De Vuyst P., Dupont E. et al. Wegener's granulomatosis presenting as acute respiratory failure with anti-neutrophil-cytoplasm antibodies. Chest 1989; 96 (2): 345–347.
3. Bosch X., Lopez-Soto A., Mirapeix E. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated alveolar capillaritis in patients presenting with pulmonary hemorrhage. Arch. Pathol. Lab. Med. 1994; 118 (5): 517–522.
4. Tobler A., Schurch E., Altermatt H.J., Im Hof V. Anti-basement membrane antibody disease with severe pulmonary haemorrhage and normal renal function. Thorax 1991; 46 (1): 68–70.
5. Savage C.O., Pusey C.D., Bowman C. et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980–4. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) 1986; 292 (6516): 301–304.
6. Wanko S.O., Broadwater G., Folz R.J., Chao N.J. Diffuse alveolar hemorrhage: retrospective review of clinical outcome in allogeneic transplant recipients treated with aminocaproic acid. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12 (9): 949–953.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич — акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ «НИИ пульмонологии ФМБА России»; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 11.09.09
© Чучалин А.Г., 2010
УДК 616.235-005.1