



РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Том  
2



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

# РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

---

*Руководство*

Под редакцией  
академика РАН А.Г. Чучалина

2-е издание,  
переработанное  
и дополненное

Том 2

*Посвящается памяти  
Сергея Петровича Боткина*



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

# РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

---

*Руководство  
в трех томах*



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

# РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

---

Под редакцией  
академика РАН А.Г. Чучалина

2-е издание,  
переработанное  
и дополненное

## Том 2



Москва  
Издательство «Литтерра»  
2017

УДК 616.2  
ББК 54.12  
Р43

01-УПС-2801

**Р43    Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Литтерра, 2017. — Т. 2. — 544 с. : ил.**  
ISBN 978-5-4235-0263-8 (т. 2)  
ISBN 978-5-4235-0273-7 (общ.)

Во втором томе руководства представлены клинические разделы, посвященные инфекционным поражениям дыхательных путей и легких, онкологическим заболеваниям, болезням и аномалиям сосудов легких, заболеваниям плевры и средостения. Также во втором томе размещен раздел о особенностях легочных заболеваний при беременности.

Издание рассчитано на широкий круг специалистов: терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, аллергологов и других специалистов разной степени квалификации и подготовки. Второй том актуален для инфекционистов, онкологов, сосудистых хирургов, акушеров-гинекологов, торакальных хирургов.

Изучение руководства позволит врачам достичь высокого уровня компетенции и будет способствовать решению сложнейших вопросов клинической практики.

УДК 616.2  
ББК 54.12

*Права на данное издание принадлежат ООО «Издательство «Литтерра». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО «Издательство «Литтерра».*

ISBN 978-5-4235-0263-8 (т. 2)  
ISBN 978-5-4235-0273-7 (общ.)

© Коллектив авторов, 2017  
© ООО «Издательство «Литтерра», 2017  
© ООО «Издательство «Литтерра»,  
оформление, 2017

# Содержание

<b>Участники издания</b> .....	7
<b>Список сокращений и условных обозначений</b> .....	10
<b>Раздел 9. Респираторные инфекции</b> .....	13
9.1. Вирусные инфекции дыхательных путей. <i>Л.В. Колобухина</i> .....	13
9.2. Внебольничная пневмония у взрослых. <i>А.И. Синопальников, О.В. Фесенко</i> .....	29
9.3. Вентилятор-ассоциированная пневмония. <i>С.Н. Авдеев</i> .....	67
9.4. Острый абсцесс и гангрена легких. <i>Я.Н. Шойхет, И.П. Рощев</i> .....	75
9.5. Адьювантная (неантимикробная) терапия внебольничной пневмонии. <i>А.А. Зайцев</i> .....	95
9.6. Туберкулез органов дыхания. <i>И.А. Васильева, О.В. Ловачева, Л.Н. Черноусова, А.Г. Самойлова, В.В. Тестов, Л.А. Барышникова, В.Н. Зимица, М.Е. Куликова</i> .....	99
9.7. Микобактериозы. <i>С.Е. Борисов, Л.Д. Гунтупова</i> .....	118
9.8. Микозы легких. <i>Н.Н. Клишко</i> .....	133
9.9. Паразитарные заболевания легких. <i>А.Ф. Попов, Г.И. Суханова, В.А. Невзорова</i> .....	157
9.10. Вакцинация. <i>Г.Л. Игнатова, М.П. Костинов, А.В. Жестков</i> .....	173
<b>Раздел 10. Неопластические заболевания легких</b> .....	185
10.1. Биология рака легких. <i>Е.А. Коган</i> .....	185
10.2. Рак легкого. <i>К.И. Колбанов</i> .....	219
10.3. Карциноидные опухоли легких. <i>К.И. Колбанов, В.В. Соколов, О.В. Пикин, Г.А. Франк</i> .....	242
10.4. Первичные злокачественные неэпителиальные опухоли легких. <i>Г.А. Франк, К.И. Колбанов</i> .....	252
10.5. Метастатические опухоли легких. <i>О.В. Пикин, В.Д. Паршин</i> .....	265
<b>Раздел 11. Болезни сосудистого русла легких</b> .....	277
11.1. Аномалии сосудистого русла. <i>Л.С. Коков, М.В. Вишнякова, М.В. Вишнякова, А.В. Зятенков</i> .....	277
11.2. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия. <i>Н.А. Царева</i> .....	305
11.3. Легочные васкулиты. <i>Э.Х. Анаев, Т.Н. Анохина</i> .....	332
11.4. Тромбоэмболия легочной артерии. <i>В.Н. Золкин, П.А. Толстов, И.Ю. Богомазов</i> .....	354
11.5. Отек легких. <i>А.Г. Чучалин</i> .....	395
<b>Раздел 12. Заболевания плевры</b> .....	415
12.1. Плевральный выпот. <i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет, Е.А. Цеймах</i> .....	415
12.2. Инфекционные заболевания плевры. <i>Я.Н. Шойхет, Е.А. Цеймах</i> .....	431
12.3. Опухоли и кисты плевры. <i>Я.Н. Шойхет</i> .....	445
<b>Раздел 13. Заболевания средостения</b> .....	469
13.1. Опухоли и кисты средостения. <i>Я.Н. Шойхет</i> .....	469
13.2. Медиастинит. <i>И.Я. Мотус, М.И. Прудков, В.А. Руднов, Ф.В. Галимзянов, Т.Н. Черных</i> .....	507

<b>Раздел 14. Заболевания легких у беременных</b> .....	517
14.1. Внебольничная пневмония у беременных. <i>А.И. Синопальников</i> .....	517
14.2. Бронхиальная астма при беременности. <i>Р.С. Фассахов</i> .....	521
14.3. Муковисцидоз и беременность. <i>Е.Л. Амелина, И.О. Шугинин</i> .....	527
14.4. Легочная гипертензия у беременных. <i>С.Н. Авдеев</i> .....	530
<b>Предметный указатель</b> .....	538

## Участники издания

### Главный редактор

**Чучалин Александр Григорьевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

### Научный редактор

**Бродская Ольга Наумовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

### Авторский коллектив

**Авдеев Сергей Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

**Амелина Елена Львовна** — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

**Анаев Эльдар Хусеевич** — доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Анохина Татьяна Николаевна** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории неинвазивных методов диагностики клинического отдела ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

**Барышникова Лада Анатольевна** — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова»

**Богомазов Иван Юрьевич** — врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Борисов Сергей Евгеньевич** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Васильева Ирина Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Вишнякова Марина Валентиновна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

**Вишнякова Мария Валентиновна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

**Галимзянов Фарид Вагизович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий отделением гнойной хирургии ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»

**Гунтупова Лидия Доржиевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением легочного туберкулеза Городского консультационно-диагностического центра ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Жестков Александр Викторович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Зайцев Андрей Алексеевич** — доктор медицинских наук, главный пульмонолог Минобороны России, главный пульмонолог ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России

**Зимина Вера Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болез-



ней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

**Золкин Владимир Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача больницы по хирургической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Зятенков Алексей Владимирович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Игнатова Галина Львовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Климко Николай Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

**Коган Евгения Алтаровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Коков Леонид Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой лучевой диагностики Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Колбанов Константин Иванович** — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического торакального отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

**Колобухина Людмила Васильевна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии

и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ

**Костинов Михаил Петрович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

**Куликова Марина Евгеньевна** — врач-фтизиатр, отдел управления качеством медицинской помощи, филиал № 2 ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (туберкулезный госпиталь)

**Ловачева Ольга Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением эндоскопических методов исследования ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

**Мотус Игорь Яковлевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

**Незорова Вера Афанасьевна** — доктор медицинских наук, профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Паршин Владимир Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения торакальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Пикин Олег Валентинович** — доктор медицинских наук, руководитель хирургического торакального отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

**Попов Александр Федорович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Прудков Михаил Иосифович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Рощев Игорь Петрович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка и госпитальной

хирургии с курсом хирургии ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Руднов Владимир Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Самойлова Анастасия Геннадьевна** — кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Синопальников Александр Игоревич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач РФ, член исполкома Российского респираторного общества, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, главный редактор журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», ответственный секретарь редколлегии журнала «Клиническая медицина»

**Соколов Виктор Викторович** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения эндоскопических методов диагностики и лечения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

**Суханова Галина Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Тестов Вадим Витальевич** — кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Толстов Павел Александрович** — кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Фассахов Рустем Салахович** — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», главный иммунолог-аллерголог Приволжского федерального округа и Республики Татарстан

**Фесенко Оксана Вадимовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Франк Георгий Авраамович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Царева Наталья Анатольевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующая лабораторией интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

**Цеймах Евгений Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Черноусова Лариса Николаевна** — доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

**Черных Татьяна Николаевна** — заведующая отделением гнойной хирургии МАУ «Центральная городская клиническая больница № 23», г. Екатеринбург

**Чучалин Александр Григорьевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Шойхет Яков Нахманович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Шугинин Игорь Олегович** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», врач высшей квалификационной категории по специальности «Акушерство и гинекология», заслуженный работник здравоохранения Московской области

## Список сокращений и условных обозначений



- видеоматериал;
- иллюстративный и текстовый материал доступны на сайте <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502638.html>



- торговое название лекарственного средства



- лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации



- лекарственное средство аннулировано в Российской Федерации

ААВ

- ANCA-ассоциированный васкулит

АБЛА

- аллергический бронхолегочный аспергиллез

АМП

- антимикробный препарат

АПГ

- ангиопульмонография

АЧТВ

- активированное частичное тромбопластиновое время

БА

- бронхиальная астма

БАЛ

- бронхоальвеолярный лаваж

БВРС

- ближневосточный респираторный синдром

БОД

- болезни органов дыхания

В/П

- вентиляционно-перфузионный

ВАП

- вентилятор-ассоциированная пневмония

ВИЧ

- вирус иммунодефицита человека

ВОЗ

- Всемирная организация здравоохранения

ВП

- внебольничная пневмония

ВТС

- видеоторакоскопия

ВТЭО

- венозное тромбоэмболическое осложнение

ГК

- глюкокортикоид

ГКСФ

- гранулоцит-колониестимулирующий фактор

ГМКСФ

- гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор

ГПА

- гранулематоз с полиангиитом

ДАК

- диффузное альвеолярное кровоизлияние

ДВС

- диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДЗЛА

- давление заклинивания легочных капилляров

ДИ

- доверительный интервал

ДНК

- дезоксирибонуклеиновая кислота

ИА

- инвазивный аспергиллез

ИВЛ

- искусственная вентиляция легких

ИГК

- ингаляционный глюкокортикоид

ИЛ

- интерлейкин

ИЛАГ

- идиопатическая легочная артериальная гипертензия

ИФА

- иммуноферментный анализ

КОЛ

- кардиогенный отек легких

КТ

- компьютерная томография

ЛА

- легочная артерия

ЛАГ

- легочная артериальная гипертензия

ЛГ

- легочная гипертензия

ЛДГ

- лактатдегидрогеназа

ЛП

- ларвальный парагонимоз

ЛС

- лекарственное средство

ЛСС

- легочное сосудистое сопротивление

МБ

- микобактерия

МБТ

- микобактерия туберкулеза

МИК

- минимальная ингибирующая концентрация

МНО

- международное нормализованное отношение

МПА

- микроскопический полиангиит

МПО

- миелопероксидаза

МРЛ

- мелкоклеточный рак легкого

мРНК

- матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ

- магнитно-резонансная томография

МСКТ

- мультиспиральная компьютерная томография

НВЛ

- неинвазивная вентиляция легких

НеОЛ

- неврогенный отек легких

НМГ

- низкомолекулярный гепарин

НМРЛ

- немелкоклеточный рак легкого

НОЛ

- некардиогенный отек легких

НПВ

- нижняя полая вена

НПВС

- нестероидное противовоспалительное средство

НТМБ

- нетуберкулезная микобактерия

НФГ

- нефракционированный гепарин

ОПОЛ

- остро возникший отек легких

ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром	УЗДС	— ультразвуковое дуплексное сканирование
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ОФВ1	— объем форсированного выдоха за 1 с	ФК	— функциональный класс
ОФЭКТ	— однофотонная эмиссионная компьютерная томография	ФНО	— фактор некроза опухоли
ПЖ	— правый желудочек	ХАЛ	— хронический аспергиллез легких
ПКВ13	— конъюгированная пневмококковая 13-валентная вакцина	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ППВ23	— 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина	ХПЭЛГ	— хроническая постэмболическая легочная гипертензия
ПСВ	— пиковая скорость выдоха	ХТЭЛГ	— хроническая тромбоэмболическая артериальная гипертензия
ПЦР	— полимеразная цепная реакция	ЦНС	— центральная нервная система
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография	ЧСС	— частота сердечных сокращений
РКИ	— рандомизированное клиническое исследование	ЭГПА	— эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
РЛ	— рак легкого	ЭКГ	— электрокардиография
РНК	— рибонуклеиновая кислота	ЭхоКГ	— эхокардиография
РПЗ	— репрезентативные поля зрения	ANCA	— антинейтрофильное цитоплазматическое антитело (antineutrophil cytoplasmic antibodies)
РС	— респираторно-синцитиальный	FDA	— Управление по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (Food and Drug Administration)
РСК	— раковая стволовая клетка	MAC	— M. avium complex
РФ	— Российская Федерация	MRSA	— метициллин-резистентный золотистый стафилококк (methicillin-resistant Staphylococcus aureus)
СВ	— сердечный выброс	PEEP	— положительное давление в конце выдоха (positive end-expiratory pressure)
СКВ	— системная красная волчанка	PS	— шкала оценки общего состояния
СОПЛ	— синдром острого повреждения легких	PSI	— индекс тяжести пневмонии (pneumonia severity index)
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов	PVR	— легочное сосудистое сопротивление (pulmonary vascular resistance)
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита	SIRS	— синдром системной воспалительной реакции
ТАДЛВ	— тотальный аномальный дренаж легочных вен		
ТГВ	— тромбоз глубоких вен		
ТГСК	— трансплантация гемопоэтических стволовых клеток		
ТОРС	— тяжелый острый респираторный синдром		



# Респираторные инфекции

## 9.1. Вирусные инфекции дыхательных путей

Л.В. Колобухина

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — наиболее распространенные инфекционные заболевания человека. В России ежегодно регистрируются до 40 млн случаев ОРВИ. Грипп и другие острые вирусные заболевания дыхательных путей — это группа заболеваний респираторного тракта, имеющих вирусную этиологию и единый воздушно-капельный путь передачи. ОРВИ характеризуется полиэтиологичностью и сходством клинических проявлений при широком диапазоне тяжести течения и локализации основного этиологического процесса в респираторном тракте. Высокая заболеваемость обусловлена широким генетическим разнообразием возбудителей, непродолжительным иммунитетом и способностью ряда вирусов персистировать в организме человека. Экономический ущерб в Российской Федерации в 2014 г. составил 3 766 321 622 тыс. рублей [1].

Особое место в этиологической структуре ОРВИ занимает грипп, ежегодные эпидемии которого наносят значительный социально-экономический ущерб обществу, который в Российской Федерации в 2014 г. составил 293 939,7 тыс. рублей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 60% случаев летальности от гриппа связаны с вирус-ассоциированными осложнениями [пневмонией, сепсисом, поражением центральной нервной системы (ЦНС)]. В группе риска по тяжелому течению гриппа находятся дети раннего возраста, беременные и лица старше 60 лет, имеющие сопутствующие заболевания. Многократно возрастает риск смерти от гриппа и пневмонии при сочетании с хронической патологией сердечно-сосудистой системы и легких (870 случаев на 100 тыс. населения), с сахарным диабетом (481 на 100 тыс.) [2, 3].

Вирусы, вызывающие заболевания респираторного тракта, относятся к разным таксономическим группам, отличаются по структуре и биологической характеристике, входят в 7 семейств: содержащие рибонуклеиновую кислоту (РНК) *Orthomyxoviridae* [*Influenza (A, B, C) virus*], *Paramyxoviridae* (*Pneumovirus*, *Metapneumovirus*, *Rubulavirus*, *Respirovirus*), *Picobirnavidae* (*Rhinovirus*,

*Enterovirus*), *Coronaviridae* (*Coronavirus*), а также содержащие дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) *Adeyviridae* (*Mastadenovirus*), *Parvoviridae* (*Bocavirus*) [4]. Острые респираторные вирусные заболевания объединены в одну группу на основании единого воздушно-капельного механизма передачи возбудителя, развития основного патологического процесса в дыхательных путях и сходной клинической симптоматики. В настоящее время насчитывается более 200 вирусов, способных вызвать заболевания дыхательных путей, особенности клинической картины которых обусловлены тропизмом вирусов к определенным участкам респираторного тракта (табл. 9.1).

Пандемия 2009–2010 гг., официально объявленная ВОЗ 15 августа 2009 г., была вызвана вирусом гриппа А (H1N1) pdm09. Вирус является реассортантом двух генотипов — американского и европейского и имеет расширенную рецептурную специфичность и резистентность к ремантадину [5]. Пандемический вирус гриппа А (H1N1) pdm09 по сравнению с сезонными штаммами вызвал более высокие показатели заболеваемости, увеличение тяжелых форм инфекции, сопровождающихся развитием осложнений (особенно у лиц с хроническими заболеваниями и беременных), а также рост числа случаев летальных исходов [6]. В настоящее время возросший уровень эпидемической опасности в мире определяет появление новых вирусных респираторных инфекций: тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), этиологически связанных с коронавирусами, а также ростом числа заболеваний людей, вызванных вирусами гриппа птиц А (H5N1) и А (H7N2) [7].

### Грипп

#### Этиология

Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae*, из которых 3 рода включают вирусы гриппа А, В и С. Вирусы гриппа А и В имеют важную эпидемическую и медицинскую значимость, вирус гриппа С вызывает спорадическую заболеваемость. Антигенное многообразие присуще вирусу гриппа А, разные варианты вируса поражают людей, млекопитающих и птиц. Вирусы гриппа В и С вызывают заболевание только у человека. Вирусы гриппа А регулярно вызывают

Таблица 9.1. Вирусы и основные симптомы поражения дыхательных путей

Основные симптомы поражения респираторного тракта	Вирусы	Семейство (род)
Ринит, фарингит	Риновирусы	<i>Picornaviridae</i> ( <i>Rhinovirus</i> )
Ринофарингит	Энтеровирусы (Коксаки А21; В1, 3, 4, 5; ЕСНО-вирусы 4, 8, 20 и др.)	<i>Picornaviridae</i> ( <i>Enterovirus</i> )
Геморрагический конъюнктивит	Энтеровирус 70, Коксаки А24, ЕСНО-вирус 7	<i>Picornaviridae</i> ( <i>Enterovirus</i> )
Трахеит, ринофарингит	Вирусы гриппа А, В, С	<i>Orthomyxoviridae</i> ( <i>Influenzavirus</i> А, В, С)
Геморрагический отек легких	Грипп А, В. Вирус гриппа А птиц Н5N1	<i>Orthomyxoviridae</i> ( <i>Influenzavirus</i> А, В)
Ларингит	Вирусы парагриппа, серотипы 1–4	<i>Paramyxoviridae</i> ( <i>Paramyxovirus</i> )
Бронхит, бронхиолит, пневмония	Респираторно-синцитиальный (РС) вирус. Метапневмовирус. Бокавирус	<i>Paramyxoviridae</i> ( <i>Pneumovirus</i> , <i>Metapneumovirus</i> ); <i>Parvaviridae</i> ( <i>Bocavirus</i> )
Фарингит, конъюнктивит, кератит эпидемический	НAdV-A12, 18, 31; НAdV-B3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50; НAdV-C1, 2, 5, 6; НAdV-D8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51; НAdV-E4; НAdV-F40, 41	<i>Adenoviridae</i> ( <i>Adenovirus</i> )
Фарингит, гастроэнтерит, первичная вирусная пневмония	Коронавирус человека (HCoV-NL 63, 229E/NCU1); ассоциированный с ТОРС коронавирусом (SARS-CoV-SARScoronavirus) Ассоциированный с ББРС коронавирусом (MERS-CoV-MERS coronavirus)	<i>Coronaviridae</i> ( <i>Alphacoronavirus</i> ) ( <i>Betacoronavirus</i> )
Кардиопульмональный синдром	Вирусы Син-Номбре, Байо, Блэк-Крик-Кэнал, Нью-Йорк	<i>Bunyaviridae</i> ( <i>Hantavirus</i> )

эпидемии и пандемии с огромным охватом населения многих стран мира.

Геном вирусов гриппа — РНК-содержащий, имеет сегментированный геном, на внешней поверхности вириона имеются два поверхностных гликопротеина — гемагглютинин и нейраминидаза. Соответственно антигенным свойствам гемагглютинина и нейраминидазы вирусы гриппа А подразделяются на подтипы. В настоящее время известны 17 подтипов гемагглютинина (в человеческой популяции циркулируют Н1, Н2, Н3) и 9 подтипов нейраминидазы (у вирусов гриппа человека N1, N2). Согласно международной номенклатуре обозначение штамма вируса включает род, место, номер и год изоляции, серотип гемагглютинина и нейраминидазы. Например: А/Калифорния/7/2009(Н1N1)pdm09, А/Виктория/361/1/(Н3N2), В/Массачусетс/02/2012.

Функция гемагглютинина состоит в прикреплении вируса к поверхности клетки и слиянии с клеточной мембраной, что является началом инфекционного процесса, нейраминидаза — фермент, участвующий в освобождении новых вирусных частиц и способствующий распространению вируса от клетки к клетке [8].

Вирусы гриппа А широко циркулируют в природе, инфицируют не только человека, но и многие

виды млекопитающих и птиц, главным образом водного и околородного комплекса. Все вирусы, циркулирующие среди людей, домашних и диких животных, способны к обмену генетическим материалом в процессе реассортации. Примерами преодоления межвидового барьера являются случаи инфицирования людей вирусами гриппа А птиц и свиней субтипов А (Н5N1), А (Н9N2), А (Н7N7), А (Н7N3), Н1N1v [9].

### Эпидемиология

Вирусы гриппа А, являющиеся родоначальниками пандемического цикла, характеризуются эпидемической активностью и высокой контагиозностью. В межпандемический период в человеческой популяции циркулируют эпидемические штаммы, появившиеся в результате точечных мутаций в структуре вирусного генома, прежде всего его поверхностных белков (антигенный дрейф). Эпидемические штаммы являются вариантами ранее циркулировавшего вируса гриппа с тем же подтипом гемагглютинина. Сезонные эпидемии возникают ежегодно зимой, спорадическая заболеваемость выявляется и в другие месяцы. Основным источником инфекции — больной человек, эпидемическая опасность которого коррелирует с выраженностью катаральных симптомов,

а также больные с легкими и инаппарантными формами болезни. В результате перенесенного заболевания приобретает типоспецифический иммунитет, повторные заболевания обусловлены заражением штаммами вируса гриппа с новыми антигенными свойствами.

Пандемия гриппа 1918–1920 гг. была самой тяжелой из четырех, возникших в XX в., в короткий срок охватившей весь мир. По уточненным данным, умерли более 100 млн человек [10]. Результаты ретроспективного анализа серологических исследований показали принадлежность возбудителя к субтипу вируса гриппа А (H1N1), который в последующие годы (до 1952 г.) циркулировал в человеческой популяции и затем послужил этиологическим фактором нескольких эпидемий [11]. Пандемия 1957 г. была вызвана вирусом гриппа А субтипа H2N2, пандемия 1968 г. — субтипом H3N2. Доказано, что в обоих случаях вирусы появились в результате реассортации генов вируса человека и птицы.

11 июня 2009 г. ВОЗ официально объявила о начале новой пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09, являющимся реассортантом двух генетических линий вируса гриппа А (H1N1) свиней — американской и евразийской [12]. Установлено, что в формировании пандемического варианта вируса гриппа А (H1N1) pdm09 приняли участие и «птичьих» предшественники [13]. Процесс «сборки» вируса происходил в эпителиоцитах свиней, содержащих как  $\alpha 2$ -6-, так и  $\alpha 2$ -3-сиалозиды, что определяло возможность одновременной циркуляции эпидемических ( $\alpha 2$ -6-аффинность) и «птичьих» ( $\alpha 2$ -3-аффинность).

В Российской Федерации в период с мая по август 2009 г. регистрировали в основном «завозные» случаи заболевания, вызванные пандемическим штаммом А (H1N1) pdm09, с сентября вирус активно распространился по административным территориям страны. В эпидемический процесс были вовлечены прежде всего люди молодого и среднего возраста, заболеваемость среди лиц старше 60 лет была значительно ниже, что обусловлено наличием антител к вариантам вируса субтипа H1N1 [14].

Сезонные эпидемии возникают ежегодно в осенне-зимние месяцы. Характерной особенностью последних десятилетий 20-го столетия являлась одновременная циркуляция трех вирусов гриппа: А (H1N1), А (H3N2) и В, вызывающих ежегодные подъемы заболеваемости с разной долей их активности.

Основной источник инфекции — больной человек, эпидемическая опасность которого коррелирует с выраженностью катаральных симптомов, а также больные с легкими и инаппарантными формами болезни.

Иммунитет после перенесенного заболевания — типоспецифический, повторные заболе-

вания обусловлены вирусами гриппа с новыми антигенными свойствами.

### Патогенез

Вирус гриппа реплицируется и репродуцируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки респираторного тракта. Характерно поверхностное поражение клеток трахеи и бронхов, сопровождающееся процессами дегенерации и некроза, отторжением пораженных клеток.

Способность пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09 инфицировать нижние дыхательные пути связано с расширенной рецепторной специфичностью и повышенной аффинностью к  $\alpha 2$ -3-сиалозидам с формированием штаммов с повышенной пневмотропностью [15].

Патологический процесс развивается быстро, вслед за фазой репродукции вируса в клетках эпителия развивается вирусемия, продолжительность которой составляет, как правило, 10–14 дней.

Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение сосудистой и нервной систем, возникающее вследствие токсического действия вируса.

Один из основных механизмов влияния вируса гриппа на сосудистую систему — образование свободных радикалов кислорода. С генерированием активных форм кислорода связаны процессы протеолитической активности вируса гриппа, деструкции стенок капилляров и развития отека легких. Образующиеся в процессе генерации активных форм кислорода гидроперекиси взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, вызывая в них процесс перекисного окисления липидов, нарушение мембранного транспорта и барьерных функций, способствуя дальнейшему развитию вирусной инфекции.

Лизосомальные ферменты — эластаза, катепсины, коллагеназа, секретируемые нейтрофилами, повреждают эпителий капилляров, базальную мембрану клеток, что способствует распространению гриппозной инфекции и вирусемии.

Повышение проницаемости сосудов, ломкость их стенок, нарушение микроциркуляции служат причинами возникновения геморрагических проявлений — от носовых кровотечений до геморрагического отека легких и кровоизлияний в вещество головного мозга. Резкое падение тонуса мелких сосудов, повышение проницаемости эндотелиальных и эпителиальных клеток альвеол, возникающее вследствие повреждения альвеолокапиллярной мембраны, приводит к множественным кровоизлияниям в интерстиций и развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

В основе поражения нервной системы лежат циркуляторные расстройства. Нарушение проницаемости сосудов, токсического влияния вируса на рецепторы сосудистого сплетения мозга вызывают гиперсекрецию спинномозговой жидкости с развитием синдрома внутричерепной гипертен-



зии и отека мозга. В основе сложного комплекса функциональных расстройств нервной системы лежит поражение ее вегетативного отдела, а также зоны промежуточного мозга (гипоталамус, гипофиз) как области наиболее высокой васкуляризации, выполняющей нейровегетативную, нейроэндокринную и нейрогуморальную регуляцию. При аутопсии наблюдаются полнокровие сосудов головного мозга, набухание и обширные геморрагии мозговых оболочек, отек мозговой ткани. Патоморфологическая картина характеризуется наличием лимфомоноцитарных инфильтратов вокруг мелких и средних вен, гиперплазией глиальных элементов и очаговой демиелинизацией, что свидетельствует о токсико-аллергической природе патологического процесса в ЦНС при гриппе.

Основной чертой репаративного процесса слизистой оболочки трахеи и бронхов является метаплазия цилиндрического эпителия с вовлечением в патологический процесс подслизистой ткани и сосудистой сети. Эти изменения более интенсивны в трахее и крупных бронхах, менее — в средних и редко наблюдаются в мелких бронхах. Степень выраженности морфологических изменений зависит от сроков болезни: дистрофические изменения эпителиальных клеток, полнокровие сосудов с небольшими очагами инфильтрации в верхней части трахеи имеются уже на 1–2-й день болезни, к 3–5-му дню нарастают по интенсивности и сохраняются до 7-го дня, а нередко и позже. Гнойный, фибринозно-геморрагический трахеобронхит связан с активацией бактериальной флоры, что в нередких случаях наблюдается уже в первые дни болезни.

Одним из важных факторов противовирусной защиты является система интерферона, действие которой направлено на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. Интерфероны действуют на систему репродукции вируса, опосредованно блокируя процессы трансляции белков. Тяжелые и осложненные бактериальной инфекцией формы гриппа характеризуются подавлением функциональной активности Т-системы иммунитета.

### Клиническая картина

Инкубационный период при гриппе короткий — от нескольких часов до суток. Начало острое с озноба, быстрого повышения температуры до высоких значений, быстрого нарастания симптомов токсикоза, который определяет тяжесть болезни. Температура достигает максимальных значений (39–40 °С) в первые сутки, нарастают признаки токсикоза — озноб, сильная головная боль, головокружение, миалгии, артралгии, выраженная слабость.

Средняя длительность лихорадочного периода составляет 4 дня. Продолжительность лихорадки более 5 сут может свидетельствовать о развитии осложнений.

Характерен внешний вид больного: лицо гиперимировано, одутловато, сосуды склер инъекцированы, определяются гиперемия конъюнктив, цианоз губ и слизистой оболочки ротоглотки. У части больных отмечаются зернистость и точечные геморрагии на мягком нёбе.

Головная боль локализуется преимущественно в лобно-височной области и, как правило, сопровождается болью при движении глазных яблок. При сильной головной боли может возникать рвота, нередко определяются менингеальные знаки, развивается синдром менингизма: в спинномозговой жидкости плеоцитоз отсутствует, глобулиновые реакции отрицательные, содержание белка ниже нормальных значений.

Катаральные симптомы в виде заложенности носа или небольшого ринита, кашля бывают в той или иной степени у всех больных и возникают, как правило, к концу первых суток болезни. Кашель сухой, мучительный из-за характерного для гриппа трахеита. Аускультативно в легких нередко выслушиваются сухие хрипы.

Выделяют четыре фазы изменений в легких по тяжести и рентгенологическим данным.

- 1-я фаза — сосудистое полнокровие. На рентгенограммах определяется двустороннее усиление легочного рисунка за счет расширения крупных сосудистых теней.
- 2-я фаза — интерстициальный отек. На фоне преобладающего сосудистого компонента отмечаются параваскулярный отек и отек междольковых и альвеолярных перегородок.
- 3-я фаза — альвеолярный отек. Характеризуется пропотеванием форменных элементов крови в альвеолы. У больных появляются одышка, нарушение газообмена и кислотно-щелочного состояния. Гриппозная инфекция в эти сроки (3–5-й день болезни) осложняется пневмонией в результате присоединения бактериальной инфекции.
- 4-я фаза — диффузный альвеолярный отек. Рентгенологически определяются обширные зоны геморрагического отека, занимающего значительную часть легких.

Изменение сердечно-сосудистой системы при гриппе проявляется прежде всего диффузным поражением миокарда вследствие токсического действия вируса. При аускультации сердца определяется приглушенность тонов, мягкий систолический шум на верхушке, который исчезает после нормализации температуры. Частота сердечных сокращений (ЧСС) соответствует температуре, у части больных может выявляться относительная брадикардия. Стойкая тахикардия, как правило, встречается у лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и является прогностически неблагоприятной. Артериальное давление чаще нормальное или умеренно снижено. Электрокардиографические (ЭКГ) изменения (диффузное изменение миокарда, удлинение ин-

тервала  $PQ$ , снижение зубца  $T$ ) имеют транзиторный характер.

Диапазон клинических проявлений со стороны нервной системы достаточно широкий: от функциональных расстройств до серьезных менингитов и тяжелых менингоэнцефалитов. Функциональные нарушения, как правило, проявляются вегетативно-сосудистыми симптомами: лабильностью сосудистого тонуса, признаками внутричерепной гипертензии. Симптомы поражения ЦНС чаще всего определяются на 3–7-й день болезни, когда на фоне общемозговых симптомов (головная боль, рвота) появляются клонико-тонические судороги и изменение сознания от заторможенности до глубокой комы. Выявляются очаговая симптоматика, стволовые симптомы с парезами черепных нервов, двигательными нарушениями по проводниковому типу. В отдельных случаях возможны миелитические симптомы и явления полирадикулонейропатии.

В клинической картине неосложненного гриппа, вызванного пандемическим вирусом, доминировали симптомы интоксикации и поражения дыхательных путей. Начало болезни острое, однако у части пациентов уже за 1,0–1,5 сут отмечались недомогание, першение в горле, покашливание. Повышение температуры сопровождалось ознобом (96,5%), максимальные ее значения имели место в первые сутки болезни: 38,0–38,9 °C — у 66,7%; 39,0–40,0 °C — у 33,3%. Головная боль (82,5%) локализовалась в лобно-височной области и часто сопровождалась головокружением (63,2%). Ведущими симптомами являлись слабость (100%), цианоз губ и слизистой оболочки мягкого нёба ротоглотки (100%), ломота (82,5%), у части больных наблюдалась тошнота (40,4%), рвота (19,3%). Диарея в первые двое суток была отмечена у 10–60% больных. Бронхитический синдром, характерный для пандемического гриппа, проявлялся болезненным из-за трахеита (77,2%) непродуктивным кашлем (96,5%), который был длительным — до 2–3 нед [21].

Пневмония является наиболее грозным осложнением гриппа. В настоящее время выделяют три типа пневмонии: первичная вирусная, вирусно-бактериальная и пневмония после 14-го дня от начала заболевания, как правило, связанная с грамотрицательной микрофлорой.

В клинической картине гриппа, осложненного ранней пневмонией (вирусная пневмония первых двух дней заболевания), преобладают симптомы интоксикации и синдром вирусиндуцированного острого повреждения легких с последующим развитием ОРДС. Мультидолевое поражение легких и выраженная дыхательная недостаточность являются признаками тяжелого осложнения вирусной пневмонии острым повреждением легких/ОРДС и характеризуются высокой потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (80–100%) и летальностью до 60%. В клинической картине

на фоне ярких симптомов гриппозной инфекции усиливается и приобретает приступообразный характер кашель, в скудной мокроте определяются прожилки крови, появляется одышка, артериальная гипотензия, развивается тяжелая гипоксемия. При рентгенографии выявляются (чаще в базальных отделах) двусторонние сливные инфильтративные затемнения, нередко — плевральный выпот. При аускультации легких дыхание ослаблено, прослушиваются крепитирующие хрипы,  $SpO_2 < 90\%$ . Прогрессирующая гипоксемия вызывает необходимость в ИВЛ (70–100%) уже через 24–48 ч от начала болезни. Глубокая лейкопения, тромбоцитопения, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы, креатинина и мочевины — маркеры неблагоприятного прогноза заболевания [16].

Вторичная пневмония развивается после 5–7 сут заболевания и обусловлена присоединением бактериальной инфекции, чаще — *Pneumococcus pneumoniae* (до 50%). Тяжелым течением и склонностью к абсцедированию характеризуется пневмония, возбудителем которой является *Staphylococcus aureus* (летальность — до 70%). Такая пневмония развивается в конце первой—начале второй недели заболевания. Температура тела не достигает нормальных значений, к 6–7-й неделе вновь повышается до фебрильных значений, кашель усиливается, приобретает влажный характер, часто появляется боль в грудной клетке, связанная с дыханием, меняется цвет мокроты, в которой появляется примесь крови. При аускультации легких выслушиваются как сухие, так и влажные хрипы. Рентгенологически выявляются консолидирующие пневмонические очаги и диффузные инфильтраты. Пневмония может приобретать затяжной характер.

Факторами риска тяжелого течения и летальности служат ожирение, беременность, особенно во II–III триместрах, сопутствующие заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет.

Тяжелые формы гриппа сопровождаются системными сосудистыми изменениями и мультиорганным поражением с развитием полиорганной недостаточности и грубыми геморрагическими изменениями внутренних органов (геморрагический панкреатит, геморрагический энтероколит, синдром почечной недостаточности, миокардит).

#### Грипп, вызванный вирусом гриппа птиц А/Н5N1

В мае 1997 г. в Гонконге от 3-летнего ребенка, умершего от пневмонии, осложненной синдромом Рея, был выделен вирус, идентифицированный как вирус А (HongKong/97/Н5N1). В этот период заболели всего 18 человек, 6 из них умерли. Вспышка заболевания среди населения в Гонконге по времени совпала с эпизоотией среди домашней птицы, вызванной вирусом гриппа птиц А (Н5N1) с 75% гибели поголовья. Установлено,

что во всех случаях заражения произошли в результате контакта людей с инфицированной птицей или контаминации окружающих предметов. Вспышка 1997 г. послужила тревожным сигналом о возможности новой пандемии гриппа. В 2004 г. в ряде стран Юго-Восточной Азии стали вновь регистрироваться вспышки гриппа, вызванного вирусом H5N1, с высоким процентом случаев смерти больных.

Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, ранним поражением нижних дыхательных путей, развитием ОРДС и полиорганной недостаточности (поражением мозга, печени, почек). Продолжительность инкубационного периода колеблется от 1 до 7 дней, в среднем 2–3 дня. Повышение температуры, кашель являются ранними и постоянными симптомами заболевания. Температура тела часто достигает гипертермических значений. Примерно у половины больных наблюдается дисфункция желудочно-кишечного тракта в виде повторной рвоты и диареи. Катаральные симптомы: ринит, боль в горле, как правило, умеренные. На 2–3-й день болезни появляется одышка, кашель приобретает влажный характер, мокрота с примесью крови. В этот период на рентгенограмме имеются диффузные изменения легочного рисунка, могут определяться отдельные инфильтраты с тенденцией к слиянию. При дальнейшем прогрессировании заболевания развиваются ОРДС, почечная недостаточность, у детей младшего возраста описан менингоэнцефалит. В периферической крови характерны лейко-, лимфо- и тромбоцитопения. Летальность достигает 60%.

Продолжающиеся эпизоотии с проникновением вируса в свинные популяции, рост заболеваний людей с высоким риском смертельных исходов свидетельствуют о реальной возможности появления нового штамма вируса с высокой пандемической потенциальностью [17].

### Диагностика

Лабораторная диагностика гриппа основывается на выявлении вирусных антигенов методом флюоресцирующих антител, иммуноферментного анализа (ИФА); выделении вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток MDCK и куриных эмбрионах с последующим подтверждением в реакции гемагглютинации и их идентификации в реакции торможения гемагглютинирующей активности. Широко применяется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией для выявления специфической РНК для вирусов гриппа типа А с последующим субтипированием в отношении А (H1N1), А (H1N1) pdm09, А (H3N2), А (H5N1) и В. Активное внедрение в практическое здравоохранение метода ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени позволяет верифицировать диагноз гриппа в течение нескольких часов. Индикацию специфических антител в парных

сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед, проводят в реакции торможения гемагглютинирующей активности.

Программа обследования больного гриппом должна включать: клинический (развернутый) анализ крови, анализ мокроты, биохимический анализ крови, ЭКГ-обследование, газовый состав и рН артериальной крови при осложненном течении заболевания. Всем больным гриппом в ранние сроки показана рентгенография грудной клетки.

### Лечение

Лечебный алгоритм гриппа состоит из базисной (противовирусной) терапии и терапии, которая индивидуализирует больного (респираторная поддержка, антибиототики, патогенетическая и симптоматическая терапия). Противовирусную терапию следует назначать не позднее 48 ч (оптимально — 24–36 ч), что обусловлено сроками начального накопления вирусных частиц в организме больного. Химиопрепараты прямого действия — осельтамивир (Тамифлю<sup>®</sup>) и занамивир (Реленза<sup>®</sup>) — являются высокоэффективными при пандемическом гриппе в средних терапевтических дозах (150 мг/сут *per os* и 10 мг/сут ингаляционно *per os* в течение 5 сут соответственно). Кроме того, для лечения гриппа успешно применяется отечественный препарат имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин<sup>®</sup>) (по 90 мг/сут в течение 5 сут). При тяжелых формах рекомендовано применение высоких терапевтических доз и увеличение продолжительности курса. У тяжелых больных допускается одновременное назначение двух противовирусных препаратов: Тамифлю<sup>®</sup> и имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин<sup>®</sup>). Респираторная поддержка в алгоритме лечения тяжелых и осложненных пневмоний форм гриппа осуществляется тремя способами: ингаляция чистым медицинским кислородом, неинвазивной вентиляцией легких (НВЛ) и ИВЛ [16]. Целесообразно назначение препаратов для улучшения мукоцилиарного клиренса и борьбы с непродуктивным кашлем. В стартовой эмпирической терапии пневмонии используются цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, респираторные фторхинолоны IV генерации; при стафилококковой этиологии — ванкомицин или линезолид.

### Профилактика

Принципы профилактики гриппа:

- специфическая иммунопрофилактика с использованием гриппозных вакцин;
- избирательное проведение курсов сезонной профилактики с помощью специфических и неспецифических препаратов;
- экстренная профилактика заболеваний в период эпидемии гриппа;
- санитарно-гигиенические и оздоровительные мероприятия.

Вакцинопрофилактике против гриппа в преэпидемический период в первую очередь подлежат лица группы высокого риска развития осложнений: дети раннего и дошкольного возраста, люди в возрасте 65 лет и старше, лица, имеющих в анамнезе хронические сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательных путей, хроническую почечную недостаточность.

В настоящее время в России разрешены к применению следующие вакцины: живая гриппозная вакцина; инактивированные вакцины цельновирионного типа [вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Грипповак<sup>®</sup>)], расщепленного типа [вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Бегривак<sup>®</sup>, Ваксигрип<sup>®</sup>, Флюарикс<sup>®</sup>)], субъединичного типа [вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (Агриппал S1<sup>®</sup>, Инфлювак<sup>®</sup>) и полимер-субъединичного типа [вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] + азоксимера бромид (Гриппол<sup>®</sup>)]. Вакцинопрофилактика позволяет не только снизить сезонную заболеваемость (эффективность 50–75%), но и уменьшить риск тяжелого и осложненного течения болезни [18].

## Парагрипп

Вирусы парагриппа (*Paramyxoviridae*, род *Rubulavirus*, вирус парагриппа-2, -4), род *Respirovirus* (вирус парагриппа-1, -3) [19]. Вирусы инфицируют человека, млекопитающих, птиц и рептилий [20].

### Эпидемиология

Парагрипп распространен повсеместно. Подъем заболеваемости — в осенне-весенний период, спорадические случаи регистрируются в течение года. Источник инфекции — больной человек в первые дни болезни, когда катаральные симптомы (кашель, ринит) наиболее выражены. Путь передачи — воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой. Болеют люди всех возрастов, но больше подвержены инфицированию дети. Вирус парагриппа-2 изолируется чаще в случае неосложненного течения, вирус парагриппа-3 — при осложненной форме (бронхит, пневмония) [21].

### Патогенез

Репродукция вируса парагриппа происходит в цитоплазме клеток цилиндрического эпителия респираторного тракта, вызывая их деструкцию. Типичным является поражение слизистой оболочки гортани — отек и набухание. Сужение просвета гортани обусловлено отеком слизистой оболочки, воспалительной клеточной инфильтрацией, гиперсекрецией слизистых желез и скоплением экссудата. Характер воспаления может быть катаральным, катарально-гнойным, фибринозно-гнойным и язвенно-некротическим. Следствием возникшей обструкции являются ги-

поксия, гиперкапния, а в тяжелых случаях — асфиксия. Развиваются метаболические нарушения и угроза отека мозга [22].

### Клиническая картина

Инкубационный период колеблется 2–7 дней (чаще 3–4 дня). Заболевание начинается постепенно с катаральных симптомов и характеризуется медленным (в течение 2–3 дней) повышением температуры тела, не превышающей субфебрильных значений. Особенность лихорадочного периода заключается в более длительной и менее высокой, чем при гриппе, температуре. Длительность лихорадки у детей колеблется от 1 до 14 дней, у взрослых от 1 до 8 дней. Головная боль и слабость наблюдаются у большинства больных, но выражены умеренно.

Разные отделы респираторного тракта вовлекаются в патологический процесс не в одинаковой степени. Ринит — наиболее частый симптом заболевания. Носовое дыхание затруднено из-за набухания слизистой оболочки носовых раковин; выделения серозные или слизисто-серозные. Фарингит отмечается примерно у каждого второго больного. Ларингит — типичное проявление парагриппозной инфекции. Боль в горле, сухой грубый кашель, охриплость голоса — основные признаки поражения слизистой оболочки гортани. У детей (чаще в возрасте 1–2 лет) возможен стеноз гортани (круп). При вовлечении слизистой оболочки трахеи, развивается стенозирующий ларинготрахеит. Круп может развиваться в различные сроки от начала болезни — от первых часов заболевания до 2–3 сут и позднее. Характеризуется триадой симптомов — изменением тембра голоса (охриплостью), «лающим» кашлем, шумным стенотическим дыханием [23, 24].

В зависимости от выраженности клинических проявлений круп и затруднения дыхания выделяют четыре степени стеноза гортани, степень тяжести которого определяет выраженность отека (табл. 9.2). Характер и количество мокроты. У детей раннего возраста тяжелый стеноз гортани (II–III степени) может развиваться в ранние сроки заболевания.

У взрослых течение болезни, как правило, благоприятное. Затянувшиеся бронхиты, особенно при наличии слизисто-гнойной мокроты, связаны с присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Пневмония относится к частым и серьезным осложнениям. При раннем ее возникновении характерен выраженный токсикоз и нередко тяжелое течение.

### Диагностика

Лабораторная диагностика основывается на выявлении вирусных антигенов методом ПЦР, методом флюоресцентного анализа, выделением вирусов из носоглоточных смывов на культуре

Таблица 9.2. Классификация синдрома крупа

Степень стеноза гортани	Критерии диагностики
I степень (компенсированная стадия)	Охриплость голоса, сухой «лающий» кашель. Затруднение дыхания на вдохе, втяжение яремной ямки усиливается при беспокойстве или физической нагрузке. Цианоза нет. Гипоксемии нет или она незначительна ( $p_aO_2 > 70$ мм рт.ст.). Гиперкапнии нет. Продолжительность стеноза — от нескольких часов до 1–2 сут
II степень (субкомпенсированный стеноз, стадия неполной компенсации)	Дыхание шумное с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Беспокойство. Периоральный цианоз. Гипоксемия ( $p_aO_2 < 70$ мм рт.ст.). Гиперкапнии нет. Явления стеноза гортани сохраняются до 3–4 дней
III степень (декомпенсированная стадия)	Дыхание шумное с резким втяжением всех уступчивых мест грудной клетки, западанием нижнего конца грудины. Ослабление дыхательных шумов в легких. Парадоксальный пульс. Цианоз губ, акроцианоз. Беспокойство выраженное. Гипоксемия ( $p_aO_2 < 60$ мм рт.ст.). Гиперкапния ( $p_aO_2 > 45$ мм рт.ст.). Комбинированный или только респираторный ацидоз
IV степень (асфиксия, терминальная стадия)	Выраженные признаки дыхательной недостаточности. Дыхание поверхностное с нарушением ритма. Общий цианоз. Явления капилляростаза. Температура тела падает до нормальных или субнормальных значений. Дыхание в легких едва прослушивается. Тенденция к брадикардии. Кома. Гипоксемия ( $p_aO_2 < 50$ мм рт.ст.). Гиперкапния ( $p_aCO_2 > 70$ мм рт.ст.)

клеток Нер-2 с последующим подтверждением в реакции геагглютинации (с эритроцитами морской свинки) и их идентификации в реакции торможения геагглютинирующей активности, реакции связывания комплемента, реакции нейтрализации. Оценку динамики специфических антител в парных сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 дня, проводят в реакции торможения геагглютинирующей активности и реакции связывания комплемента.

### Лечение

Симптоматическое: при высокой температуре тела рекомендуются жаропонижающие средства — парацетамол, ибупрофен в возрастных дозировках. Для улучшения носового дыхания используются сосудосуживающие назальные капли и спреи. Существенное место в лечении крупа принадлежит глюкокортикоидам (ГК) (ингаляционно в виде аэрозоли или парентерально у тяжелых больных), оказывающим противовоспалительное и противоотечное действие.

## Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. Ближневосточный респираторный синдром

### Этиология

Коронавирус человека (*Coronaviridae*, *Coronavirus*) был выделен в 1965 г. D. Tyrrell и M. Wynne от больных с гриппоподобными симптомами. Согласно современной таксономической классификации все известные коронавирусы человека и животных разделены на четыре рода: *Alla-*, *Beta-*, *Gamma-* и *Delta-coronavirus*. Особое место занимает род *Betacoronavirus*, в который входят опасные возбудители летальных пневмоний — ТОРС-CoV и БВРС-CoV [25, 26].

### Эпидемиология

Коронавирусная инфекция регистрируется в течение всего года, подъем заболеваемости — зи-

мой и ранней весной, когда эпидемическая значимость ее колеблется от 15 до 33,7%. Дети болеют в 5–7 раз чаще, чем взрослые. Инфекция распространяется воздушно-капельным, фекально-оральным и контактным путем. Источником инфекции являются больные с клинически выраженной или стертой формой заболевания [27–29].

В структуре ОРВИ коронавирусная инфекция среди госпитализированных пациентов в среднем составляет 12,4% (с колебаниями в отдельные годы от 6,8 до 28,6%). Коронавирусы, как правило, лидируют среди других вирусов в этиологии нозокомиальных инфекций. Иммуитет после перенесенного заболевания непродолжительный и не защищает от реинфекции.

В ноябре 2002 г. в китайской провинции Гуандун впервые было выявлено и описано Карлом Урбани ранее неизвестное заболевание — ТОРС. Весной 2003 г. был установлен этиологический агент — вирус ТОРС, относящийся к семейству коронавирусов [31]. Природным резервуаром вируса являются летучие мыши [32]. Предполагается, что в человеческую популяцию ТОРС-CoV проник от мелких диких млекопитающих (гималайских циветт), мясо которых жители Юго-Восточной Азии употребляют в пищу [33]. По данным ВОЗ, на август 2003 г. в 30 странах мира было зарегистрировано 8422 случая заболевания.

Наиболее широкое распространение ТОРС-ассоциированное заболевание получило в странах Юго-Восточной Азии (Китай, Гонконг, Тайвань, Сингапур, Вьетнам) и в Северной Америке (США, Канада). Случаи заболевания ТОРС зарегистрированы также в странах Европы (Франция, Германия, Италия, Ирландия, Румыния, Испания, Швейцария, Великобритания), Южной Америки (Бразилия), Южной Африки, Японии, Малайзии, Таиланде. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Китае, Сингапуре, Канаде [25].

Первый больной с БВРС появился в конце марта 2012 г. в Иордании после посещения Саудовской Аравии [34]. Летальность составила 36,4%, которая к началу 2013 г. повысилась до 41,2%, а в мае того же года составила уже 64,4%. Основная заболеваемость (95% всех подтвержденных случаев) наблюдалась в восточной части Саудовской Аравии. Завозные случаи выявлены и в других странах Ближнего Востока (Иордании, Катаре, ОАЭ), а также Северной Африки (Тунис), в странах Европы (Франция, Германия, Италия, Великобритания). По заключению экспертов Международного комитета по таксономии вирусов, возбудитель БВРС получил название БВРС-CoV и место в таксономической системе вирусов [35, 36].

В мае 2015 г. возникла вспышка в Республике Корея, началом ее считают случай заболевания мужчины 68 лет, прибывшего из Бахрейна и Саудовской Аравии, где он находился с 18 апреля по 8 мая. Вспышка развивалась как внутриболь-

ничная, что объясняется особенностями системы здравоохранения в Корее [37]. Быстрому распространению БВРС-CoV способствовали такие факторы, как тесный и длительный контакт с другими пациентами отделений, медицинским персоналом, что создавало условия для вторичного распространения инфекции среди контактных лиц.

Природным резервуаром БВРС-CoV являются летучие мыши, которые выделяют вирус со слюной, мочой, фекалиями.

Механизм передачи — воздушно-капельный, не исключается воздушно-пылевой, а также наличие возбудителя не только в слюне, в рвотных массах, моче и других биологических материалах. Особой опасности подвергаются медицинские работники, контактирующие с больным в наиболее опасный с точки зрения эпидемиологии период. Вирус стабилен в фекалиях при комнатной температуре, чувствителен к современным дезинфицирующим средствам. Летальность составляет от 4 до 10%, причем 60% всех летальных исходов приходится на медицинских работников.

### Патогенез

Возбудитель передается аэрозольным, фекально-оральным и контактным путями. Как правило, коронавирусы вызывают поражение верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Показана нейротропность вируса, имеются сообщения о выделении коронавирусов из мозга больных рассеянным склерозом. Основными клетками-мишенями коронавирусов являются эпителиальные клетки и макрофаги, имеющие на своей поверхности рецепторы, с которыми взаимодействует поверхностный S-белок вируса [25].

При тяжелой форме коронавирусной инфекции (пневмонии) ТОРС-CoV вызывает диффузное повреждение альвеол. Нарушается целостность их стенок, повышается проницаемость альвеоло-капиллярной мембраны, регулирующей водно-электролитный и газовый обмен. Альвеолы содержат лейкоциты, эритроциты, продукты разрушения клеточных элементов. Клинически это соответствует картине острого респираторного дистресс-синдрома [38].

Характерной особенностью в первые дни развития острого дистресс-синдрома является наличие эозинофильных гиалиновых мембран и повреждение альвеоцитов 1-го типа. Разрушение сурфактанта, выстилающего альвеолы и бронхиолы, приводит к спадению альвеол, что еще больше нарушает газообмен. Развиваются гипоксия, артериальная гипоксемия, респираторный ацидоз и алкалоз.

Основной патогенетический механизм развития острого повреждения легких заключается в пропотевании плазмы и клеток крови в альвеолы и интерстиций легких. Возникающая воспалительная инфильтрация носит мультифокальный

характер с тенденцией к слиянию и приводит к формированию фиброзных рубцов в легочной ткани.

### Клиническая картина

При коронавирусном заболевании, протекающем как ОРВИ, инкубационный период составляет 2–3 дня. Заболевание начинается остро и в большинстве случаев протекает с умеренно выраженной интоксикацией и симптомами поражения верхних отделов респираторного тракта. Основным симптомом является ринит с обильным серозным отделяемым. Иногда заболевание сопровождается слабостью, першением в горле, сухим кашлем. При объективном обследовании отмечают гиперемия и отек слизистой оболочки носа, гиперемия слизистой задней стенки глотки.

Температура тела, как правило, нормальная. Продолжительность болезни 5–7 дней. У части больных (9–24%) наблюдаются лихорадка, симптомы интоксикации, кашель сухой или с мокротой, в легких при аускультации могут выслушиваться хрипы. В ряде случаев (3–8%) коронавирусная инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей и характеризуется развитием пневмонии, наиболее тяжелой у детей раннего возраста [37, 38]. Описаны нозокомиальные вспышки коронавирусной инфекции, проявляющиеся синдромом острого гастроэнтерита [25].

### Тяжелый острый респираторный синдром

Инкубационный период продолжается 2–7 дней, удлиняясь в ряде случаев до 10 дней. Начало болезни острое, возникает озноб (97%), температура тела повышается до 38–39 °С (100%). В первые дни преобладают симптомы интоксикации: головная боль (84%), головокружение (61%), слабость (100%), боли в мышцах (81%). Катаральные симптомы в начальном периоде выражены умеренно: могут наблюдаться легкий кашель (39%), боли в горле (23%) и ринит (23%). После 3–7 дней болезни развивается респираторная фаза с выраженными признаками поражения нижних дыхательных путей: усиливается кашель, появляется одышка, чувство нехватки воздуха. Определяется перкуторно притупление легочного звука, при аускультации на фоне ослабленного дыхания выслушиваются влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, тахикардия. Нарастает гипоксемия. При рентгенологическом исследовании в легких выявляются мультифокальные инфильтраты с тенденцией к слиянию.

У части больных, помимо респираторного синдрома, наблюдаются признаки поражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, повторная рвота, диарея, которая отмечается, по данным, полученным в различных исследованиях, от 1 до 31,6%. У подавляющего большинства больных (80–90%) заболевание заканчивается выздоровлением [25].

При прогрессировании болезни у части больных (10–20%) развивается синдром острого повреждения легких (СОПЛ) или ОРДС. ОРДС чаще всего диагностируется на 3–5-е сутки развития пневмонии, однако есть данные о его развитии в первые 2 суток болезни. У больного усиливаются сухой кашель, одышка, выявляются тахипноэ, тахикардия. Как правило, температурные значения в этот период очень высокие, артериальное давление снижается. Нарастание  $p_a\text{CO}_2$  вызывает угнетение дыхания, алкалоз сменяется ацидозом, нарастает отек легких, экссудат заполняет интерстициальные пространства, развивается ОРДС.

Рентгенологически в легких определяются одно- и двусторонние плотные инфильтраты. Вирус-индуцированные изменения в нижних дыхательных путях, активизация бактериальной флоры формируют двусторонние сливные долевые пневмонии. В участках некротических изменений в последующем разрастается соединительная ткань, образуются фиброзные рубцы (10%).

В периферической крови уже в начале болезни отмечается лимфопения, при развернутом респираторном синдроме наблюдаются лейкопения (2,6) тромбоцитопения ( $50\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ ). Повышенный уровень креатинкиназы, печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы), С-реактивного белка отмечаются у подавляющего числа больных пневмонией. Мультивариантный анализ клинических данных свидетельствует, что тяжелые сопутствующие заболевания и высокий С-реактивный белок в начале болезни являются плохим прогностическим признаком. Летальность, по данным различных исследований, колеблется от 4 до 19,7%, в группе больных, находящихся на ИВЛ, летальность составляет 57,7% [25].

Из осложнений отмечаются периферическая полинейропатия, острая почечная недостаточность, бактериальная и грибковая суперинфекция. Сопутствующие заболевания и пожилой возраст повышают риск тяжелого течения болезни с неблагоприятным исходом.

### Ближневосточный респираторный синдром

Инкубационный период составляет 5–6 дней, может колебаться от 2 до 14 дней. Клиническая картина БВРС характеризуется высокой температурой тела, быстрым нарастанием респираторных симптомов (кашля, одышки) и прогрессирующим поражением легких с развитием первичной вирусной пневмонии и ОРДС, нередко появляются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (диарея). Вместе с тем в литературе описаны легкие случаи заболевания [35, 36]. Выделяют группы высокого риска тяжелого течения болезни — пожилой возраст, люди с хроническими заболеваниями и ослабленным иммунитетом. В мае 2015 г. зарегистрирован первый завозной (из Саудовской Аравии) случай в Южной Корее,

который был началом вспышки БВРС-CoV в середине июля 2015 г. Среди умерших преобладали лица в возрасте 60 лет и старше (80%), доля умерших 70 лет и старше — 51,4% [35]. Первичная БВРС-ассоциированная пневмония развивалась, как правило, в первые 5–7 дней от начала заболевания; вторичная вирусно-бактериальная пневмония диагностировалась после 10–15-го дня [36]. Прогрессирующее осложненное течение заболевания было характерно для пожилых пациентов. Всего с 11 мая по 10 июля 2015 г. зарегистрировано 185 лабораторно подтвержденных случаев БВРС; умерли 35 (18,9%) пациентов.

### Диагностика

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции включает детекцию РНК вируса тестом ПЦР с обратной транскрипцией в биологическом материале (кровь, моча, назальный секрет). Этот метод особенно важен для ранней диагностики ТОРС и БВРС. Изоляция вируса проводится методом биопробы на моделях клеточных культур VERO или MDCK. Тестирование антител проводится методом ИФА (ELISA), используются также реакции связывания комплемента и непрямой гемагглютинации, позволяющие определить диагностические титры антител уже на 5-е сутки после инфицирования (реакция непрямой гемагглютинации).

### Лечение и профилактика

В настоящее время нет достоверных данных о клинической эффективности противовирусных препаратов при ТОРС и БВРС. На модели ТОРС были протестированы *in vitro* 19 противовирусных препаратов: 7 на основе интерферона, 5 аналогов нуклеозида, 3 ингибитора протеаз, 2 ингибитора полимеразы и 2 ингибитора нейраминидазы. Подавление цитопатического действия (100%) имело место при использовании интерферона альфа (Вэллферона\*), интерферон бета-1b (Бетаферона\*), Анаферона\* в высоких терапевтических дозах.

Рибавирин может применяться при тяжелых формах ТОРС и БВРС по 8–12 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 7–10 дней.

Проводится дезинтоксикационная терапия. Объем вводимой жидкости не превышает 400–800 мл в сутки. Наряду с инфузионной терапией необходимо назначение диуретиков из-за угрозы отека легких. Показано введение донорского иммуноглобулина, содержащего антитела в высоком титре к коронавирусам. Показаны антибиотики широкого спектра действия.

При ОРДС основой патогенетической терапии являются препараты сурфактанта, восстанавливающие поверхностное натяжение в альвеолах. Сурфактант назначается эндотрахеально (150–200 мл). Показано введение ГК (преднизолон, гидрокортизон), в тяжелых случаях рекомендуется внутривенное введение метилпреднизолона.

В настоящее время вакцинопрофилактика при коронавирусной инфекции, в том числе ТОРС и БВРС, не разработана.

## Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

### Этиология

РС-вирус (*Human respiratory syncytiae virus*) относится к семейству *Paramyxoviridae* (подсем. *Paramyxovirinae*), роду *Pneumovirus*. Цикл репродукции происходит в цитоплазме с прикреплением вируса к клеточной поверхности и слияния вирусной оболочки с плазматической мембраной. Наружная липопротеиновая оболочка вириона содержит белок F, который несет функцию белка при прикрепления вирусной оболочки к клеточной мембраной. Эффективное распространение вируса от клетки к клетке обеспечивает связывание белков F и HN с остатками сиаловой кислоты в олигосахаридах, входящих в состав поверхностных гликопротеинов и гликолипидов [39].

### Эпидемиология

В мире ежегодно регистрируется 64 млн случаев РС-вирусной инфекции [40].

РС-вирусное заболевание встречается повсеместно, регистрируется в течение всего года с наиболее высокими показателями заболеваемости в холодное время. Как правило, отмечается двухволновой подъем с пиком в начале зимы и весной, часто совпадающий с эпидемией гриппа, что приводит к формированию смешанных форм инфекции. Продолжительность эпидемического подъема составляет 3–5 мес.

Источником заражения является больной с клинически выраженной или стертой формой болезни, реже — вирусоносители. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным путем при близком общении и через инфицированные предметы обихода, игрушки, а также при контаминации рук назальным секретом. На поверхности предметов вирус сохраняется до 10–12 ч. Больной заразен в течение 5–7 дней. Болеют в основном дети, большинство из которых инфицируется РС-вирусом уже к 2–4 годам, в возрасте 5–10 лет специфические антитела обнаруживаются у 63–75% обследованных [41–44].

Факторами риска тяжелого течения РС-вирусной инфекции являются недоношенность при рождении ( $\leq 35$  нед), бронхолегочная дисплазия, врожденный порок сердца, а также возраст до 6 мес. К эпидемиологическим рискам относятся многолетние семьи, посещение детских учреждений, отсутствие грудного вскармливания [45]. РС-вирусная инфекция является одной из самых опасных для детей в возрасте до 5 лет (WHO, 16 April 2010). В семейных очагах РС-вирусная инфекция развивается у 30% взрослых. Группу



риска по развитию тяжелой формы заболевания составляют лица старшего возраста, отягощенные хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

### Патогенез

Вирус реплицируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки респираторного тракта, поражая практически все его отделы. Созревание вирионов осуществляется на цитоплазматической мембране (освобождение их происходит через почкование), вызывая гибель клеток. Ведущим звеном в патогенезе синдрома острой бронхиальной обструкции является нарушение дренажной функции бронхиального дерева из-за отека, утолщения стенки бронха, обусловленной воспалительной клеточной инфильтрацией, а также закупорки просвета бронхов клетками слущенного эпителия и слизью. Особенно быстро этот процесс развивается у детей раннего возраста. Все это приводит к ателектазам и эмфиземе легких. Нарушение бронхиальной проходимости затрудняет процессы газообмена в легких, развиваются гипоксемия, гиперкапния и респираторный ацидоз. В возникновении пневмонии важную роль играет активизация бактериальной флоры. Примерно у каждого 5-го ребенка в раннем возрасте РС-вирусное заболевание протекает с пневмонией, из которых у 50% выражен астмоидный компонент [46, 47].

При патоморфологическом исследовании в средних и мелких бронхах выявляются сосочкообразные разрастания эпителия, группирование их в многоядерные конгломераты, утолщение межальвеолярных перегородок. Антигены РС-вируса обнаруживаются в циркулирующих мононуклеарных лейкоцитах. В тяжелых случаях у больных с выраженной иммуносупрессией антиген вируса определяется в печени, почках, миокарде.

Важное значение в патогенезе хронизации РС-вирусной инфекции имеют состояние иммунитета и цитокиновый статус больных. РС-вирус обладает иммуносупрессивным действием, вызывает иммунопатологические реакции за счет длительной циркуляции иммунных комплексов [48]. Выраженное снижение активности Т-супрессоров, длительное, более 10 дней, определение специфических иммуноглобулинов IgM, низкий уровень IgG к концу 3–4-й недели заболевания создают условия для персистенции вируса и формирования хронической инфекции. Тяжелое течение инфекции у пожилых связано с увеличением числа повторных эпизодов заболевания и преобладанием Th2 типа иммунного ответа. У детей на фоне иммунопатологических реакций содержание специфических IgG снижено, что препятствует элиминации вируса и способствует длительному течению болезни. Высокая активность Th2 опосредованных реакций (высокий уровень IgE, IgA в крови) у детей раннего возраста является прогностически неблаго-

приятным из-за высокого риска формирования в дальнейшем атопии и астмы. Сывороточные и секреторные антитела продуцируются в ответ на инфекцию, как правило, в низких титрах и не защищают от реинфекции.

### Клиническая картина

Инкубационный период в среднем составляет 4–5 дней, с колебаниями от 2 до 8 дней. Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. Клиническая форма зависит от возраста больного и его иммунологического статуса. Риск развития тяжелых бронхитов и дыхательной недостаточности высок у детей раннего возраста, у лиц с хроническими заболеваниями сердца, бронхолегочной системы и иммунодефицитным состоянием, включая больных после трансплантации органов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и стариков. У взрослых заболевание протекает относительно легко и ограничивается областью верхних отделов респираторного тракта, преобладанием катаральных симптомов (назофарингит, ларингит). Наиболее частым симптомом является кашель — непродуктивный в первые дни болезни, затем приобретает влажный характер, появляется мокрота.

У детей раннего возраста чаще наблюдается вовлечение в процесс нижних дыхательных путей: бронхиты и пневмонии. Заболевание начинается с ринофарингита, на 2–3-й день появляются признаки поражения нижних дыхательных путей с развитием бронхита и бронхиолита. Возникает синдром острой бронхиальной обструкции. Тяжесть состояния больного в этот период определяет нарастающая дыхательная недостаточность. Появляются одышка и цианоз. В легких при бронхите на фоне жесткого дыхания при аускультации выслушиваются сухие свистящие хрипы, у части больных — множество рассеянных мелких и среднепузырчатых влажных хрипов; для бронхиолита характерно обилие мелкопузырчатых влажных и крепитирующих хрипов. Характерен коробочный оттенок перкуторного звука из-за развившейся эмфиземы.

Одышка (60–80 в мин), как правило, смешанного типа с преобладанием затруднения экспирации, с втяжением мышц эпигастральной области и межреберных промежутков. Кашель приступообразный, мучительный. Может регистрироваться апноэ, существует угроза развития крупа, особенно у детей первых лет жизни (10%) [49].

Рентгенологическое обследование выявляет резкое вздутие легких, повышение прозрачности легочных полей, усиление легочного рисунка за счет расширения крупных сосудов и обогащения его мелкими линейными тенями. Могут наблюдаться очаговые тени и ателектазы [50].

При развитии пневмонии состояние больных ухудшается — повышается температура до фебрильных значений, нарастают дыхательная не-

достаточность, цианоз, увеличены печень и селезенка, в периферической крови — лейкоцитоз, высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Частым осложнением (40%) является острый средний отит, развивающийся в результате обструкции евстахиевой трубы. Длительность заболевания зависит от его формы и тяжести. Летальность среди госпитализированных составляет 0,5–1,5%. При синдроме внезапной детской смертности в легких на аутопсии обнаруживается РС-вирус.

У детей старшего возраста РС-вирусное заболевание часто протекает в стертой форме, без лихорадочной реакции, у взрослых — в виде бронхита.

### Диагностика

Лабораторная диагностика РС-вирусной инфекции включает изоляцию возбудителя на культуре клеток, индикацию антигена или РНК в назофарингеальных смывах или аспирата методами флюоресценции, ПЦР, ИФА. Серологическим подтверждением перенесенного заболевания является 4-кратное нарастание титров антител в прямом методе флюоресцирующих антител [51].

### Лечение

Этиотропная терапия включает противовирусные препараты. Применяется рибавирин (в ингаляционной форме) у детей раннего возраста; широкое его применение ограничено из-за серьезных побочных эффектов.

При отсутствии обструктивного синдрома проводится симптоматическое лечение, включая муколитические и отхаркивающие средства у больных с вязкой, трудноотделяемой мокротой.

Важной задачей лечения является обеспечение адекватной оксигенации крови посредством прямой ингаляции кислорода, а также мероприятий, направленных на улучшение проходимости дыхательных путей. Основные лечебные мероприятия при острой бронхиальной обструкции включают:

- борьбу с отеком и воспалительным процессом в бронхах;
- купирование бронхоспазма и улучшение кровообращения;
- разжижение и удаление секрета из дыхательных путей;
- восстановление дренажной функции бронхов;
- уменьшение гипоксемии.

При тяжелом обструктивном синдроме в качестве неотложной терапии показано применение ГК, оказывающих противовоспалительное и противоотечное действие. ГК применяют в сочетании с бронхолитиками. В период наиболее тяжелого состояния преднизолон или дексаметазон вводят внутривенно, затем переходят на прием внутрь или в виде ингаляции. Продолжительность ГК-терапии определяется состоянием больного и стойкостью обструктивного синдрома. Патогенетически обосновано применение диуре-

тиков быстрого действия с целью уменьшения отека слизистой оболочки бронхов, улучшения бронхиальной проходимости.

Лечение тяжелых форм, осложненных пневмонией, включает антибактериальную терапию.

Дети, перенесшие РС-заболевание с обструктивным синдромом, нуждаются в диспансерном наблюдении. Выздоровление наступает в 72% случаев, в 15% — развивается рецидивирующий обструктивный бронхит, а в 10% — бронхиальная астма (БА) [52].

### Профилактика

Для иммунопрофилактики рекомендуется паливизумаб (Синагис®) детям из групп высокого риска. Вводится внутримышечно в дозе 15 мг/кг массы тела. Проводится 5 инъекций препарата с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости. Для лечения РС-вирусной инфекции не используется.

## Метапневмовирусная инфекция

### Этиология

Метапневмовирус человека (*Human metapneumovirus*) относится к роду *Metapneumovirus* семейства *Paramyxoviridae*. Вирус был идентифицирован как новый тип метапневмовируса человека в 2001 г. в Нидерландах [51]. Известны две эволюционные линии (А и В), близкие по нуклеотидным и аминокислотным последовательностям [52]. В период одного эпидсезона оба генотипа, как правило, циркулируют одновременно.

### Эпидемиология

В настоящее время получены данные о циркуляции метапневмовируса человека в популяции не менее 50 лет [53]. В Италии трехлетний госпитальный мониторинг в когорте пациентов с гриппоподобным заболеванием показал, что доля метапневмовирусной инфекции варьировала от 7 до 43% [54]. Наиболее восприимчивы дети раннего возраста: у детей до 3 лет антитела выявлены у 60%, а к 5 годам — у 100% [55].

### Патогенез

Патогенез метапневмовирусной инфекции у человека изучен недостаточно. При экспериментальной инфекции у хомяков и хлопковых крыс в ответ на репликацию вируса продуцируются метапневмовирус-нейтрализующие антитела в высоких титрах. Показана персистенция вируса в легких мышей линии BALB/c в течение нескольких недель после инфицирования на фоне циркулирующих антител [56]. Исчезновение вируса из легких отмечалось к концу второго месяца, однако РНК определялась в легочной ткани в течение 6 мес. Специфические антитела в сыворотке крови людей появляются на 14-й день, максимальные значения — на 28-й день.

## Клиническая картина

Инкубационный период составляет 1–3 дня, может удлиниться до 5–6 дней. Заболевание характеризуется широким диапазоном клинических проявлений, от инанпаратных и легких форм до поражения нижних отделов респираторного тракта в виде тяжелых бронхитов и пневмоний. Быстрое появление одышки, развитие гипоксии у детей требует срочной госпитализации. Развивающаяся дыхательная недостаточность в ряде случаев требует ИВЛ. Метапневмовирус человека играет определяющую роль в развитии БА [54, 57]. Кроме того, описан случай тяжелого энцефалита у ребенка с метапневмовирусной инфекцией [58].

У взрослых больных метапневмовирусная инфекция, как правило, протекает в виде острого респираторного заболевания. Однако у пожилых возможны бронхиты и пневмонии, осложненные дыхательной недостаточностью.

## Диагностика

Высокоточным методом детекции метапневмовируса человека в биологическом материале [носоглоточные смывы, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)] является ПЦР с обратной транскрипцией. Описаны количественные методы ПЦР в режиме реального времени, позволяющие провести амплификацию и детекцию агента менее чем за 2 ч [59].

Серологическим подтверждением перенесенного заболевания (ретроспективный метод) является четырехкратное и более повышение титров антител при непрямом иммунофлюоресцентном анализе с использованием метапневмовирус-инфицированных клеток. В последнее время разработаны варианты ИФА (ELISA) для детекции антител к метапневмовирусу человека.

## Лечение и профилактика

Лечение патогенетическое и симптоматическое (см. раздел «Лечение РС-вирусной инфекции»).

## Риновирусная инфекция

### Этиология

Риновирусы (HRV-A, -C) принадлежат к роду *Rhinovirus* семейства *Picornaviridae*, содержат более 100 серотипов [60]. Впервые выделен в 1960 г. Д.А. Turgell из назальных смывов больных ОРВИ [61].

### Эпидемиология

Риновирусы распространены повсеместно. Подъем заболеваемости регистрируется ранней осенью и поздней весной. Источник инфекции — больной человек, который заразен в период максимальных проявлений катарального синдрома. Заражению особенно подвержены дети в до-

школьных учреждениях. Пути передачи возбудителя — воздушно-капельный и контактный — через игрушки и предметы обихода.

### Патогенез

Входными воротами инфекции является слизистая оболочка носа. Патологический процесс ограничивается верхними отделами дыхательных путей. В отличие от других ОРВИ, при риновирусной инфекции страдает плоский эпителий, покрывающий носовые ходы. Секреторные клетки эпителия продуцируют слизь, им же принадлежит адсорбционная функция. В состав слизи входят факторы неспецифической защиты — муцин, лизоцим, оказывающие бактерицидное действие, лактоферрин, обладающий бактериостатическим действием, и опсонины, обеспечивающие усиление фагоцитоза. На внедрение патогена быстро активируется механизм неспецифического иммунитета: мукоцилиарной клиренс, нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие к воротам инфекции [62].

Макрофаги, содержащиеся в назальном секрете, выделяют противовоспалительные цитокины — интерлейкины (ИЛ)-1, -6, -8. Однако главная роль в развитии местного иммунитета принадлежит иммунным механизмам — Т- и В-клеткам. Т-клетки опосредуют цитотоксические и хелперные функции, а В-клетки продуцируют sIgA, которые локализуются под эпителиальной мембраной и представляют собой первую линию защиты организма; sIgA связываются с вирусными или бактериальными патогенами и блокируют возможность их адгезии к клеткам эпителия, предотвращая начало инфекционного процесса. Нейтрализованные sIgA патогены легко удаляются за счет мукоцилиарного клиренса [62, 63].

При развитии инфекционного процесса неспецифическая местная защита снижается: уменьшается мукоцилиарный транспорт, снижается продукция sIgA, то есть создаются условия, способствующие вирусу противостоять мукоцилиарному клиренсу и активизироваться. Нарушаются мукоцилиарная регуляция и состав слизи, что приводит к застою и нарушению ее эвакуации и, как следствие, к скоплению в полостях придаточных пазух носа и среднем ухе. В этот период назальный секрет приобретает слизистый или слизисто-гнойный характер. К числу бактериальных патогенов, осложняющих риновирусную инфекцию, относятся *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, различные штаммы *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella sp.*, *Moraxella sp.*, *Neisseria sp.*

### Клиническая картина

Инкубационный период 1–3 дня, реже до 6 дней. Заболевание начинается с недомогания и легкого познабливания. С первых часов болезни появляются заложенность носа, многократное чихание и обильное серозное отделяемое, нарушаются обоняние и вкус, снижается слух.

Общее состояние больного страдает мало. Температура тела, как правило, субфебрильная или остается нормальной. Через 2–3 дня ринит достигает максимальных проявлений, в области крыльев и преддверья носа определяются мацерация кожи, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, преимущественно в области задней стенки глотки, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Могут увеличиваться подчелюстные лимфатические узлы. Продолжительность заболевания редко превышает 7 дней, у части больных клинические симптомы сохраняются до 14-го дня. При затяжном рините (более 2 нед) в результате присоединения бактериальной флоры выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер, что может свидетельствовать о начинающемся остром синусите. В последние годы стали известны случаи тяжелого течения заболевания, вызванного вирусом HRV-C: пневмония [64], БА [65], описано течение болезни с летальным исходом [66].

### Диагностика

Высококчувствительным методом, позволяющим быстро получить результат при исследовании назальных смывов, является ПЦР. Риновирус может быть изолирован в клеточной культуре *Vero* через 2–7 дней после заражения с последующим определением специфических антител к выделенному штамму.

### Лечение и профилактика

Лечение: противовирусные препараты, симптоматические средства. Специфическая профилактика не разработана.

## Аденовирусные инфекции

### Этиология

Аденовирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам семейства *Adenoviridae*. У человека аденовирусы вызывают острую, хроническую и латентную инфекцию. Аденовирусы HAdV-A и HAdV-B обладают онкогенным потенциалом [67].

Семейство *Adenoviridae* включает 101 вирус и состоит из четырех родов: *Mastadenovirus*, *Atadenovirus*, *Aviadenovirus* и *Siadenovirus*. Аденовирусы человека (*Mastadenovirus*) по гемагглютинирующей активности делятся на 7 групп: А, В, С, D, E, F, G, включающих 68 серотипов.

Аденовирусы, изолированные от человека, играют в инфекционной патологии неодинаковую роль. Аденовирусы группы В (серотипы 3, 7, 14, 21, 34, 35), группы С (серотипы 4, 2, 1) вызывают острую инфекцию респираторного тракта и глаз (бронхит, пневмония, конъюнктивит). Аденовирус серотипа 8 связан с поражением роговицы — эпидемическим кератоконъюнктивитом. Аденовирусы серотипов 1, 2, 5, 6 и 7 (группа С), вызывая острое заболевание, имеют склонность к персистенции в лимфоидной ткани миндалин

плоточного кольца, а также в лимфоидных образованиях кишечника. В развитии тяжелых пневмоний, бронхитов и бронхолитов установлена роль аденовирусов серотипов 34, 35, 7, 11 (подгруппа В), 1, 2, 5, 21 (подгруппа С), 31 (подгруппа А) у больных с хроническими заболеваниями и иммунодефицитным состоянием, в том числе и ВИЧ-инфицированных. Кроме того, у последних изолированы аденовирусы подгруппы D (субтипы 8, 22, 29, 30, 37, 43, 44, 45, 46, 47) [68, 73].

### Эпидемиология

Аденовирусные заболевания распространены повсеместно, регистрируются в течение всего года с сезонным подъемом в зимне-весенний период. Известны крупные вспышки фарингоконъюнктивальной лихорадки в летнее время при передаче инфекции через воду. Болеют преимущественно дети и молодые люди. Наблюдаются спорадические случаи, локальные вспышки в закрытых коллективах детей и взрослых.

Источником инфекции является больной человек. Механизм заражения воздушно-капельный, контактный и алиментарный. Передача аденовирусов между детьми в детских коллективах и семейных очагах происходит главным образом фекально-оральным путем, при передаче же вируса в случае ОРВИ среди военнослужащих основным является респираторный путь [68, 74].

Для аденовирусной инфекции характерно медленное развитие эпидемического процесса и высокий процент латентных форм, что определяется серотипом вируса: эпидемические относятся к подгруппе В, латентные — к подгруппе С. В детских коллективах, где восприимчивость к инфекции наиболее высокая, чаще наблюдаются вспышки фарингоконъюнктивальной лихорадки (3, 7, 14 серотипы), у детей младшего возраста — острый фарингит (1, 2, 3, 5, 6, 7 серотипы). Среди новобранцев нередки вспышки ринофарингитов, вызванных серотипами аденовирусов 3, 4, 7, 14, 21 и кератоконъюнктивита, связанного с 8, 11 и 19 серотипами. Коклюшеподобный синдром детей раннего возраста вызывает 5 серотип аденовируса, острый геморрагический синдром — 11 серотип.

Латентные вирусы изолируют, как правило, от больных с острым и хроническим тонзиллитом [68, 74]. Многие аденовирусы вызывают гастроэнтерит [69, 71]. Аденовирус (HAdV-B7) выделен из мозга ребенка, умершего от пневмонии [67, 73], доля его в этиологической структуре составляет у детей 6,9%, у взрослых — 2,9% (моноинфекция).

### Патогенез

Аденовирусы обладают эпителиотропностью, что проявляется изменениями эпителиальных клеток по всей протяженности респираторного тракта: от слизистой оболочки носа до альвеол. Характерен экссудативный тип поражения. Вирусемия является важным звеном в развитии

заболевания, вирус можно выделить из крови на 8-й день болезни при острой инфекции и на 21–35-й дни при латентной [70].

В результате цитопатического действия аденовируса в эпителиальных клетках развиваются дегенеративные процессы: клетки округляются, отмечаются пикноз и рексис ядра с образованием внутриядерных включений; в тяжелых случаях наблюдается некроз эпителия. Скорость прогрессирования изменений в клетках пропорциональна длительности инкубационного периода [73].

Отличительной особенностью патологического процесса при аденовирусной инфекции является его «ползучий» характер. В начале болезни поражается слизистая оболочка носа, задней стенки глотки и миндалин. Вследствие выраженного экссудативного компонента резко выражен отек слизистых оболочек и лимфоидной ткани (миндалин, регионарных лимфатических узлов). В ряде случаев в области миндалин и задней стенки глотки появляется выпот с нежными фибринозными наложениями. Бронхогенным путем вирус проникает в нижние отделы респираторного тракта. У детей раннего возраста существует высокий риск развития тяжелой пневмонии. В клетках цилиндрического эпителия, подслизистом слое трахеи, бронхов, в альвеолярных и мононуклеарных клетках развиваются процессы дегенерации, некроза, вызывающие гибель клеток. При этом отягощающую роль играет активизация бактериальной флоры.

По лимфатическим путям аденовирусы проникают в регионарные лимфатические узлы, вызывая гиперплазию бронхопальмональных и мезентериальных лимфоузлов. Особенностью аденовирусной инфекции является способность вируса размножаться в кишечнике, куда возбудитель попадает с заглатываемой слизью, у детей выявляются мезадениты [74].

В последние годы зарегистрированы вспышки аденовирусной инфекции в закрытых коллективах взрослых, этиологически связанных с аденовирусом серотипа 7. Отмечается его роль в развитии тяжелых пневмоний с летальным исходом [73].

### Клиническая картина

Диапазон клинических проявлений очень широкий, от ринофарингита до пневмоний, обусловлен способностью аденовируса вызывать поражение эпителиальных клеток на всем протяжении респираторного тракта и его лимфотропности. В целом аденовирусному заболеванию свойственно длительное волнообразное течение.

Инкубационный период в среднем составляет 6 дней, при фарингоконъюнктивальной лихорадке 2–3 дня, при эпидемическом кератоконъюнктивите — в среднем 9 дней (3–22 дня).

Основные клинические формы: ринофаринготонзиллит, фарингоконъюнктивальная лихорадка, вирусная пневмония, эпидемический кератоконъюнктивит.

К особенностям течения аденовирусной инфекции относятся выраженный экссудативный компонент и последовательное появление клинических симптомов в процессе заболевания, которая, как правило, характеризуется длительной субфебрильной температурой, наличием симптомов фарингита, трахеита и бронхита, развивается ринит с обильным серозным отделяемым.

Из-за гипертрофии лимфоидной ткани в глотке и отека, продолжительного по времени, у детей возможны обструкция евстахиевой трубы и воспаление среднего уха.

У взрослых назофарингит сочетается с охриплостью голоса и сухим кашлем. Как правило, увеличиваются шейные и подчелюстные лимфатические узлы.

Фарингоконъюнктивальная лихорадка характеризуется триадой симптомов — лихорадкой, конъюнктивитом, фарингитом и этиологически связана, как правило, с серотипами 3, 4, 7. Однако типичная триада наблюдается не всегда, чаще отмечаются первые два симптома. Конъюнктивит во всех случаях начинается как односторонний, в дальнейшем, особенно у взрослых, может возникнуть и с другой стороны. Процесс может быть катаральным, фолликулярным и пленчатым [69, 74].

Начало болезни внезапное, у части больных температура тела повышается до 39–40 °С, в других случаях температура может быть невысокой или оставаться нормальной. В целом заболевание протекает доброкачественно, лихорадочный период в среднем длится 5–6 дней.

С первого дня болезни пациенты отмечают ощущение «песка» в глазу, слезотечение, определяются сужение глазной щели, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы очагами кровоизлияний. Характерны зернистость конъюнктивы за счет увеличения фолликулов в подслизистой лимфоидной ткани, а также симптомы фарингита: боль в горле, инъекция сосудов слизистой оболочки задней стенки глотки, гиперплазия лимфоидных образований (гранулезный, боковой фарингит), увеличение регионарных лимфатических узлов. Симптомы токсикоза выражены слабо, даже при наличии высокой лихорадки. Сочетание фарингоконъюнктивальной лихорадки и пневмонии у детей раннего возраста характеризуется тяжелым течением.

При любой форме аденовирусной инфекции развивается поражение носоглотки: слизистая оболочка носовых ходов набухшая, отечна, особенно в области нижних носовых раковин. Длительность ринита от 1 до 4 нед, отделяемое серозное и слизисто-серозного характера.

Острые тонзиллиты при аденовирусном заболевании у большинства больных возникают с первых дней болезни, причем лакунарная и фолликулярная ангины могут протекать в сочетании с респираторным синдромом или быть единствен-

ным проявлением обострения хронической аденовирусной инфекции.

Одним из основных симптомов болезни является кашель, как правило, влажный. Бронхиты развиваются преимущественно у детей младшего возраста и часто усугубляются присоединением вторичной бактериальной флоры. При рентгенологическом исследовании легких отчетливо видны расширенные корни, перибронхиальные и интерстициальные изменения, усиление бронхососудистого рисунка, очаги пневмонической инфильтрации, иногда с тенденцией к слиянию.

Пневмонии чаще развиваются у детей, наиболее тяжело болеют дети раннего возраста.

Осложнения: синусит, отит, острый тонзиллит, пневмония, миокардит.

### Диагностика

Лабораторная диагностика основывается на выявлении вирусного антигена методом флюоресцирующих антител, изоляции вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток Herp-2 и HeLa с последующим подтверждением в реакции связывания комплемента и реакции нейтрализации. Оценку динамики специфических антител проводят в парных сыворотках крови, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед.

### Лечение

Проводится патогенетическая и симптоматическая терапия, при осложнениях назначаются антибактериальные препараты [75].

## Бокавирусная инфекция

Бокавирус человека (*Humanesbocavirus*) впервые изолирован в Швеции в 2005 г. от детей с заболеваниями дыхательных путей [76]. Вирус — ДНК-содержащий, относится к семейству *Parvoviridae*, подсемейства *Parvovirinae*, роду *Bocavirus*. Является вторым парвовирусом, патогенным для человека, вирус распространен повсеместно [77].

Пики заболеваемости регистрируются весной и осенью. Источник заражения — больной человек. Бокавирусная инфекция чаще наблюдается у детей в возрасте до 3 лет, как правило, в виде смешанной инфекции [78, 79]. Заболевание характеризуется развитием острого обструктивного бронхита. Течение болезни, как правило, среднетяжелое (83,8%), тяжелая форма регистрируется в 4,3% случаев [78]. В литературе описан случай выделения бокавируса человека из БАЛ у взрослой пациентки с тяжелой пневмонией [77, 80].

### Клиническая картина

Начало болезни острое, температура тела достигает 38–40 °С, сопровождается симптомами интоксикации (озноб, резкая головная боль, рвота, слабость). Основными симптомами заболевания являются кашель (78%), лихорадка (67%), го-

ловная боль (22%), миалгия (11%) [77]. Диапазон катаральных проявлений широкий — от небольшого ринита при легких формах до стенозирующего ларинготрахеита и острого обструктивного бронхита, являющихся причиной госпитализации детей [77, 81].

Осложнения: пневмония, обструктивный бронхит, бронхолит, ангина, инфекция мочевыводящих путей.

### Диагностика

Высокоспецифичным является метод ПЦР. На основе ПЦР разработан количественный метод, позволяющий контролировать эффективность лечения [82].

### Лечение

Лечение симптоматическое и патогенетическое.

### Список литературы

См. 

## 9.2. Внебольничная пневмония у взрослых

А.И. Синопальников, О.В. Фесенко

### Введение

До начала широкого клинического применения бензилпенициллина (Пенициллина G натриевой соли\*) пневмония, вызываемая *Streptococcus pneumoniae* (пневмококком), являлась основной причиной смерти, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. Здесь уместно вспомнить философское и не лишнее известное сарказма высказывание блистательного канадского интерниста прошлого Вильяма Ослера (William Osler), сравнивавшего пневмонию с надежным «лоцманом» человека на пути к его смерти.

С того времени благодаря научному прогрессу появились многочисленные антибактериальные препараты, действенные вакцины, методики респираторной поддержки, совершенствовались классические и разрабатывались новые методы диагностики. Все это не могло не сказаться на результативности диагностических и лечебных подходов к ведению больных пневмонией, что прежде всего выразилось в четырехкратном снижении смертности по сравнению со значениями этого показателя в «доантибиотическую эру».

Однако и сегодня пневмония остается в ряду наиболее актуальных болезней современного человека, занимая 4-е место в структуре смертности (после сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и злокачественных новообразований). Ежегодные экономические потери от пневмонии в Европе в основном за счет госпи-

тализации и потерянных рабочих дней оцениваются примерно в 10 млрд евро. Актуальность внебольничной пневмонии (ВП) в нашей стране во многом обусловлена существующими проблемами диагностики и лечения.

## Эпидемиология внебольничной пневмонии

Анализ эпидемиологических исследований, проводимых в Европе и Северной Америке, свидетельствует, что ВП ежегодно диагностируется у 5–10 человек на 1 тыс. взрослого населения (5–10‰). Если эти данные экстраполировать на Российскую Федерацию, население которой превышает 140 млн человек, то можно утверждать, что ВП ежегодно переносят более 1,5 млн человек взрослого населения. При этом в лечебные учреждения страны в течение года поступают более 400 тыс. больных, а число умерших от пневмонии и ее осложнений превышает 40 тыс. случаев.

Риск возникновения пневмонии зависит от возраста, пола и сопутствующей патологии. С возрастом риск возникновения ВП закономерно повышается. Мужчины болеют пневмонией чаще, чем женщины.

Летальность при ВП оказывается наименьшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. Напротив, у пациентов старше 60 лет при наличии серьезной сопутствующей патологии [хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, болезни почек и печени, сердечно-сосудистой системы и др.], а также в случаях тяжелого течения заболевания этот показатель достигает 15–30%. Сопутствующие заболевания, влияющие на риск летального исхода при ВП, представлены в табл. 9.3.

В 10–20% случаев ВП, требующей госпитализации, доказана роль макроаспирации. Популяционные исследования, проведенные в странах Европы, подтверждают связь пневмонии

и различных патологических состояний, сопровождающихся нарушением сознания и/или акта глотания и приводящих к аспирации (эпилепсия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, дисфагия, нарушение мозгового кровообращения).

Большое внимание среди факторов, предрасполагающих к ВП, эксперты уделяют курению, алкоголизму, изменениям массы тела. Одним из характерных для нашей страны факторов риска ВП является хронический алкоголизм. Результаты проведенных исследований убедительно демонстрируют, что риск возникновения ВП на фоне хронического злоупотребления алкоголем возрастает в 2–9 раз. Среди причин, предрасполагающих к развитию ВП в этом случае, наиболее значимыми являются подавление кашлевого рефлекса и, как следствие этого, высокий риск аспирации, а также дефицит массы тела и наличие хронических заболеваний, ассоциированных с хроническим алкоголизмом.

Табаккурение является не менее значимой проблемой для здравоохранения нашей страны. За последние годы число курильщиков в стране практически не изменилось — это по-прежнему около трети россиян (35% в 2014 г. и 34% в 2015 г.). Доказано, что риск возникновения ВП у курильщиков возрастает более чем в 2 раза.

Результаты исследований, посвященных влиянию индекса массы тела на возникновение ВП и ее исходы, противоречивы. На сегодняшний день получены доказательства неблагоприятного влияния, с одной стороны, ожирения, с другой — упадка питания. Избыточная масса тела как фактор риска пневмонии привлекла к себе внимание в период пандемии «свиного» гриппа А H1N1 в 2009 г. — у больных с избыточной массой тела чаще возникала необходимость в применении ИВЛ и имела место наиболее высокая летальность. Одновременно установлено, что при низких значениях индекса массы тела пациенты более восприимчивы к широкому кругу тяжелых инфекционных заболеваний органов дыхания, в том числе и ВП.

**Таблица 9.3.** Вероятность летального исхода больных ВП в зависимости от сопутствующей патологии [66]

Сопутствующая патология	Отношение шансов летального исхода
ХОБЛ	3,3–4,1
Сердечно-сосудистые заболевания	2,21–3,14
Хроническая сердечная недостаточность	2,6–4,1
Сахарный диабет	1,21–1,31
Хронические заболевания печени	0,99–2,82
Хронические заболевания почек	1,81–2,56
Иммунодефицитные состояния	1,3–1,8

## Определение и классификация внебольничной пневмонии

В целом термин «пневмонии» принят для обозначения широкой группы различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких и наличием внутриальвеолярной экссудации.

Не вызывает сомнений, что классификация, наиболее полно отражающая особенности течения пневмонии и позволяющая обосновать этиотропную терапию, должна быть построена по этиологическому принципу. Этот принцип положен в основу классификации пневмонии, представленной в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (табл. 9.4).

Однако недостаточная информативность и значительная продолжительность ( $\geq 24$  ч) проведения

традиционных микробиологических исследований являются объективной причиной невозможности установления этиологического диагноза у 50–70% пациентов, что резко ограничивает практическое использование этиологической классификации ВП.

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования легочной ткани и состояние иммунологической реактивности пациента (табл. 9.5). Подобный подход позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания. В этой связи важно отметить, что правильное разделение пневмоний представляет не только академический интерес, но и является важным инструментом для использования в клинической практике, так как подразумевает проведение определенного набора обследований для оценки степени тяжести, выбора места и объема лечения.

**Таблица 9.4.** Классификация пневмонии в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (1992 г.)

Рубрика	Нозологическая форма
J13	Пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J14	Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i>
J15	Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках (исключены: пневмония, вызванная <i>Chlamydia</i> spp. — J16.0, и «болезнь легионеров» — A48.1)
J15.0	Пневмония, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>
J5.1	Пневмония, вызванная <i>Pseudomonas</i> spp.
J15.2	Пневмония, вызванная <i>Staphylococcus</i> spp.
J15.3	Пневмония, вызванная стрептококками группы В
J15.4	Пневмония, вызванная другими стрептококками
J15.5	Пневмония, вызванная <i>Escherichia coli</i>
J15.6	Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями
J15.7	Пневмония, вызванная <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J15.8	Другие бактериальные пневмонии
J15.9	Бактериальная пневмония неуточненной этиологии
J16	Пневмония, вызванная возбудителями, не классифицированными в других рубриках (исключены: орнитоз — A70, пневмоцистная пневмония — B59)
J16.0	Пневмония, вызванная <i>Chlamydia</i> spp.
J16.8	Пневмония, вызванная другими установленными возбудителями
J17*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках
J17.0*	Пневмония при заболеваниях бактериальной природы, классифицированных в других рубриках (пневмония при: актиномикозе — A42.0, сибирской язве — A22.1, гонорее — A54.8, нокардиозе — A43.0, сальмонеллезе — A022.2, туляремии — A721.2, брюшном тифе — A031, коклюше — A37)
J17.1*	Пневмония при вирусных заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: цитомегаловирусной болезни — B25.0, кори — B05.2, краснухе — B06.8, ветряной оспе — B01.2)
J17.2*	Пневмония при микозах
J17.3*	Пневмония при паразитозах
J17.8*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: орнитозе — A70, ку-лихорадке — A78, острой ревматической лихорадке — 100, спирохитозе — A69.8)
J18	Пневмония без уточнения возбудителя

**Примечание:** \* — указаны пневмонии при заболеваниях, классифицированных в других рубриках и не входящие в рубрику «Пневмония».



Таблица 9.5. Классификация пневмонии [1]

Внебольничная пневмония	Нозокомиальная пневмония	Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи
I. Типичная (у пациентов с отсутствием выраженных нарушений иммунитета): а) бактериальная; б) вирусная; в) грибковая; г) микобактериальная; д) паразитарная. II. У пациентов с выраженными нарушениями иммунитета: а) синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД); б) прочие заболевания/патологические состояния III. Аспирационная пневмония/ абсцесс легкого	I. Собственно нозокомиальная пневмония II. Вентилятороассоциированная пневмония III. Нозокомиальная пневмония у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета: а) у реципиентов донорских органов; б) у пациентов, получающих цитостатическую терапию	I. Пневмония у обитателей домов престарелых II. Прочие категории пациентов: а) антибактериальная терапия в предшествующие 3 мес; б) госпитализация (по любому поводу) в течение $\geq 2$ сут в предшествующие 90 дней; в) пребывание в других учреждениях длительного ухода; г) хронический диализ в течение $\geq 30$ сут; д) обработка раневой поверхности в домашних условиях; е) иммунодефицитные состояния/заболевания

С практической точки зрения наиболее значимым является подразделение пневмоний на ВП и нозокомиальные. Под нозокомиальной пневмонией обычно подразумевают заболевание, развившееся позднее 48 ч с момента госпитализации. Следует подчеркнуть, что такое подразделение никак не связано с тяжестью течения заболевания. Основным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония.

В 2005 г. сформировалась концепция так называемой пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи (healthcare-associated pneumonia). По условиям возникновения пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, можно было рассматривать как ВП, однако проведенные исследования свидетельствовали, что пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи, как правило, отличалась от ВП структурой возбудителей и профилем антибиотикорезистентности. Характер идентифицированных патогенов при пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, приближал ее к нозокомиальной пневмонии. Эти особенности заставили более глубоко изучить этиологию пневмоний у лиц пожилого возраста, а большинство исследований, посвященных пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, были подвергнуты критическому анализу.

В результате концепция связи пожилого возраста и потенциальной роли полирезистентных микроорганизмов, а соответственно и «трудной» пневмонии, сегодня признается ошибочной. В действительности возраст сам по себе, пребывание в домах престарелых, длительный гемодиализ, оказание медицинской помощи на дому не являются доказанными факторами, влияющими на увеличение роли полирезистентных возбудителей ВП. В то же время зависимость инфицирования мультирезистентными возбудителями на фоне некоторых заболеваний (прежде всего ХОБЛ и/или бронхоэктазиями) не вызывает сомнений. Таким

образом, этиология ВП зависит не от возраста и сопутствующей патологией как таковой, а является простым отражением последствий повторных курсов антимикробной терапии в госпитальных условиях. Это также объясняет причину увеличения удельного веса мультирезистентных возбудителей в этиологии пневмонии у пациентов, недавно выписавшихся из стационара, в период пребывания в котором они получали системную антибактериальную терапию.

Таким образом, под ВП следует понимать *острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях — то есть вне стационара или позднее 4 нед после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в доме сестринского ухода/отделении длительного медицинского наблюдения  $\geq 14$  сут, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.*

## Патогенез внебольничной пневмонии

Противоинфекционную защиту нижних отделов дыхательных путей осуществляют механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия), а также механизмы неспецифического и специфического иммунитета. Причинами развития воспалительной реакции может быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, так и массивность дозы микроорганизмов и/или их повышенная вирулентность.

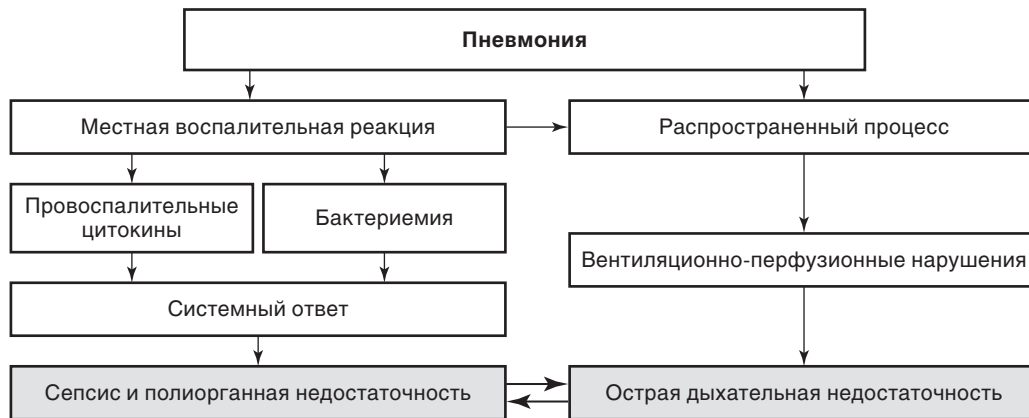


Рис. 9.1. Патогенез тяжелой внебольничной пневмонии [67]

Можно выделить четыре патогенетических механизма, с разной частотой обуславливающих развитие ВП:

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит с поражением трикуспидального клапана, септический тромбофлебит);
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (например, при абсцессе печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Необходимо отметить, что основными являются первые два из вышеперечисленных механизмов.

**Аспирация содержимого ротоглотки** — главный путь инфицирования респираторных отделов легких и основной патогенетический механизм развития ВП. В нормальных условиях ряд микроорганизмов, например *Streptococcus pneumoniae*, могут колонизировать ротоглотку, но нижние отделы дыхательных путей при этом остаются стерильными. Микроаспирация секрета ротоглотки — физиологический феномен, наблюдающийся практически у половины здоровых лиц, преимущественно во время сна. Однако кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних отделов дыхательных путей и поддерживают их стерильность.

При повреждении механизмов «самоочистки» трахеобронхиального дерева, например при вирусной респираторной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития ВП. В отдельных случаях самостоятельным патогенетическим фактором может быть массивность дозы микроорганизмов или проникновение

в респираторные отделы легких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов.

**Ингаляция микробного аэрозоля** — менее часто наблюдающийся путь развития ВП. Он играет основную роль при инфицировании нижних отделов дыхательных путей облигатными возбудителями, например *Legionella* spp. Еще меньшее значение (по частоте встречаемости) имеет гематогенное (например *Staphylococcus* spp.) и прямое распространение возбудителя из очага инфекции.

С учетом описанных особенностей патогенеза ВП очевидно, что ее этиология в подавляющем большинстве случаев связана с микрофлорой верхних отделов дыхательных путей, состав которой зависит от внешней среды, возраста пациента и общего состояния здоровья.

При несостоятельности защитных сил организма и/или высокой агрессии возбудителя происходит распространение инфекционного процесса в пределах легких с развитием острой дыхательной недостаточности или заболевание принимает системный характер, проявлением которого становятся сепсис и полиорганная недостаточность (рис. 9.1). Эти два процесса (сепсис и острая дыхательная недостаточность) являются патофизиологической основой ВП тяжелого течения.

## Этиология внебольничной пневмонии

Традиционные диагностические тесты, направленные на этиологическую верификацию ВП, характеризуются ограниченной ценностью (их результативность не превышает 50%) — табл. 9.6.

Примечательным является тот факт, что среди больных с установленной традиционными методами этиологией заболевания структура возбудителей оказывается схожей с микробиологическими «находками», полученными при использовании инвазивных методов обследования (табл. 9.7). Эти данные чрезвычайно важны в клиническом плане, поскольку позволяют считать, что у абсолютного большинства больных

**Таблица 9.6.** Возможности и пределы этиологической диагностики внебольничной пневмонии

Методы исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %
Культура крови	10–15	>90
Бактериоскопия окрашенной по Граму мокроты:		
• без учета цитологических критериев	<50	<50
• с учетом цитологических критериев*	50–60	80
Культура мокроты	<50	<50
Определение антигена возбудителя в моче	60–70	>90
ПЦР	85–95	>90
Серологическая диагностика	Вариабельная	Вариабельная

**Примечание:** \* — в отношении пневмококковой инфекции: чувствительность — 57%, специфичность — 97% [68].

**Таблица 9.7.** Этиология внебольничной пневмонии [82]

Возбудители	Частота, %	
	традиционные методы диагностики (n=54)	... + трансторакальная тонкоигольная аспирация (n=90)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17	30
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	35	22
<i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i>	17	13
<i>Haemophilus influenzae</i>	9	6
<i>Chlamydia psittaci</i>	7	4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6	4
<i>Coxiella burnetii</i>	4	0
<i>Pneumocystis jiroveci (carinii)</i>	6	8
Диагноз установлен	50	83

с неустановленной этиологией ВП отсутствуют необычные возбудители, которые следовало бы учитывать при разработке программы эмпирической антибактериальной терапии.

Внедрение молекулярно-генетических методов идентификации и типирования бактерий позволило уточнить участие различных микроорганизмов, прежде всего вирусов, в этиологии ВП. Возрастающее значение в последние годы придается ассоциациям возбудителей в различных комбинациях (типичные и «атипичные» бактериальные возбудители, вирусы). Накапливаются данные о большей, чем предполагалось ранее, роли анаэробов в этиологии ВП.

Однако главным возбудителем ВП независимо от тяжести течения по-прежнему является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*).

Значительное число случаев ВП обусловлено ассоциацией пневмококка с *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. В зависимости от использованных методик верификации возбудителей частота случаев смешанной инфекции варьирует от 18 до 50%.

*Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* встречаются существенно реже. Они вызывают ВП у лиц старших возрастных групп, отягощенных сопутствующей патологией, а также у пациентов, страдающих ХОБЛ.

*Staphylococcus aureus* — один из редких возбудителей ВП, однако в последнее время он привлекает повышенное внимание, что обусловлено распространением во внебольничных условиях метициллин-резистентных штаммов (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA).

*Legionella* spp. относятся к категории нечастых, но весьма серьезных возбудителей инфекций респираторного тракта. Рост интереса к легионеллезной инфекции в Российской Федерации обусловлен первой масштабной вспышкой «болезни легионеров», зарегистрированной в 2007 г. в Свердловской области, когда с симптомами инфекции нижних дыхательных путей за медицинской помощью обратились 190 человек, 5 из которых впоследствии скончались. При этом у 74 из них был установлен соответствующий этиологический диагноз (определение растворимого антигена *Legionella pneumophila* серогруппы I иммунохроматографическим методом), а из легочной ткани одного умершего пациента удалось выделить культуру *L. pneumophila* (табл. 9.8).

По данным разных авторов, отдельные виды микроорганизмов рода *Legionella* оказываются причиной пневмонии в 0,6–16,2% случаев заболевания.

Представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae* и др.), а также *Pseudomonas*

**Таблица 9.8.** Эпидемические вспышки «болезни легионеров» в 2003–2007 гг. [69]

Страна	Годы	Количество заболевших, абс.	Количество умерших, абс.
Франция	2003–2004	86	17
Швеция	2004	32	3
Норвегия	2005	55	10
Испания	2006	122	6
Россия	2007	190	5

*aeruginosa* редко являются возбудителями ВП. Они вызывают заболевание при длительном приеме системных ГК, алкоголизме, частых повторных курсах антибактериальной терапии на фоне муковисцидоза или бронхоэктазов.

В целом *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila* оказываются возбудителями ВП в 20% случаев. При этом *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* сами по себе редко вызывают пневмонию тяжелого течения. Большинство случаев заболевания хламидийной и микоплазменной этиологии протекают легко и не требуют госпитализации.

В последние годы резко возросло число данных, подтверждающих роль вирусов в этиологии ВП. Проспективные исследования, проведенные в ряде стран Европы (Испании, Нидерландах, Швеции), свидетельствуют об участии вирусов (в качестве единственного возбудителя, а также в комбинации с бактериальными патогенами) в 40% случаев пневмонии среди детей и в 25% — у взрослых. Среди пневмотропных вирусов преобладают вирус гриппа и риновирус. Реже отмечают участие респираторного синцитиального вируса, коронавируса, бокавируса человека.

Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей ВП может существенно варьировать в зависимости от географической локализации, сезона и профиля пациентов. Кроме того, вероятность инфицирования тем или иным возбудителем определяется наличием соответствующих факторов риска, а также методов исследования, использовавшихся для микробиологической диагностики. С практических позиций целесообразно выделять группы больных ВП с учетом сопутствующей патологии (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, диффузные заболевания печени, почек с нарушениями их функции, хронический алкоголизм и др.), предшествующей антибактериальной терапии (прием системных антибиотиков в течение  $\geq 2$  последовательных дней за последние 3 мес) и тяжести течения заболевания. Между этими группами могут наблюдаться различия не только в этиологической структуре, распространенности лекарственно устойчивых штаммов известных видов возбудителей, но и в прогнозе (табл. 9.9).

**Таблица 9.9.** Группы больных внебольничной пневмонией и вероятные возбудители заболевания [4]

Характеристика пациентов	Место лечения	Вероятные возбудители
ВП нетяжелого течения у лиц без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 мес antimicrobные препараты (АМП)	Возможность лечения в амбулаторных условиях (с медицинских позиций)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
ВП нетяжелого течения у лиц с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими в последние 3 мес АМП	Возможность лечения в амбулаторных условиях (с медицинских позиций)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
ВП нетяжелого течения	Лечение в условиях стационара: отделение общего профиля	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
ВП тяжелого течения	Лечение в условиях стационара: отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>

## Резистентность основных возбудителей внебольничной пневмонии к антимикробным препаратам

Приобретенная устойчивость возбудителей ВП к наиболее часто назначаемым антибиотикам представляет серьезную проблему при выборе эмпирической терапии. Структура антибиотикорезистентности существенно зависит от региона. Возможным объяснением этому могут быть локальная политика применения антибиотиков. В связи с этим универсальные рекомендации по антибактериальной терапии ВП у взрослых должны модифицироваться с учетом региональных особенностей антибиотикорезистентности.

### *Streptococcus pneumoniae*

Распространение лекарственно устойчивых пневмококков наглядно документировано. Важной проблемой в течение последних 10 лет в РФ является устойчивая тенденция увеличения доли резистентных штаммов *S. pneumoniae* к β-лактамам и макролидам. Так, чувствительность пневмококков к пенициллину в последние годы снизилась до 96,3%, к цефтриаксону — до 91,9%. Факторами риска инфицирования *S. pneumoniae*, устойчивых к β-лактамам, являются возраст <2 или >65 лет, терапия β-лактамами в предшествующие 3 мес, алкоголизм, сопутствующие заболевания, иммунодефицитные

состояния или иммуносупрессивная терапия, контакт с детьми, посещающими детские сады. И хотя относительное прогностическое значение каждого из этих факторов риска не установлено, недавнее лечение антибиотиками, вероятно, имеет среди них наибольшее значение. Резко снизилась чувствительность к макролидам. В целом по стране она составляет 78,8%. При этом параллельно отмечаемый рост устойчивости *S. pneumoniae* к клиндамицину может свидетельствовать в пользу более широкого распространения механизма модификации мишени действия — метилирования рибосом (MLS-фенотип резистентности). При этом важно подчеркнуть имеющиеся место различия в уровне резистентности пневмококков между регионами страны: например, к пенициллину от 0% (Томск, Смоленск) до 12,8% (Санкт-Петербург), к макролидам — от 0% (Томск) до 37,8% (Санкт-Петербург).

Повторные курсы терапии β-лактамами, макролидами или фторхинолонами являются факторами риска резистентности *S. pneumoniae* к соответствующему классу антибиотиков.

Следует отметить сохраняющийся высокий уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину, несмотря на существенное сокращение его использования при респираторных инфекциях в амбулаторной практике.

Предварительные данные мониторинга резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ в рамках многоцентрового исследования ПеГАС-IV представлены на рис. 9.2.

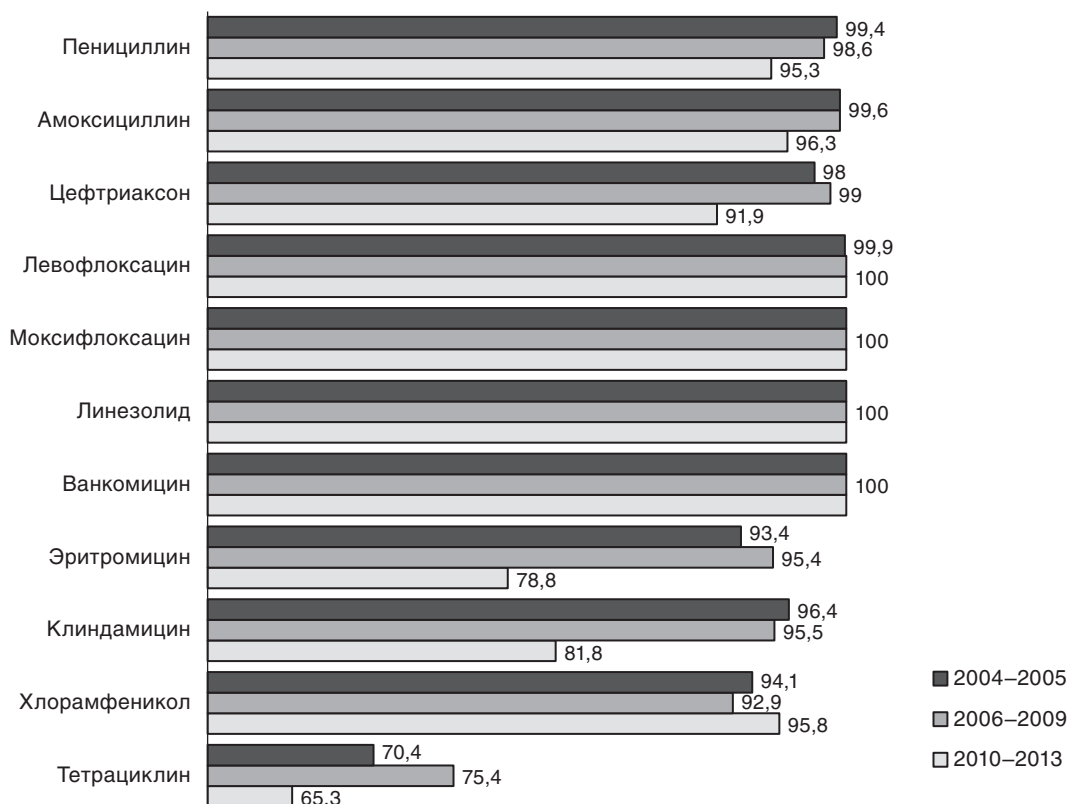


Рис. 9.2. Динамика чувствительности *S. pneumoniae* в РФ (2004–2013 гг.) [70, 71]

### *Haemophilus influenzae*

Основной механизм резистентности *H. influenzae* связан с продукцией β-лактамаз, гидролизующих аминопенициллины. Как показывают последние исследования, уровень устойчивости к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae* в РФ в 2008–2012 гг. составлял 11,8%, амоксициллин+клавулановая кислота — 1,2%. Не было выявлено штаммов, устойчивых к цефалоспорином III поколения (цефотаксим), респираторным фторхинолонам. Наиболее высокий уровень устойчивости *H. influenzae* отмечался к ко-тримоксазолу [сульфаметоксазолу + триметоприму] у (31,8% нечувствительных штаммов) (табл. 9.10).

### Внебольничный метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*

В последнее время наблюдается рост числа пневмоний, вызванных внебольничными штаммами MRSA. Эти штаммы эпидемиологически, гено- и фенотипически отличаются от госпитальных штаммов MRSA. Они устойчивы к меньшему числу

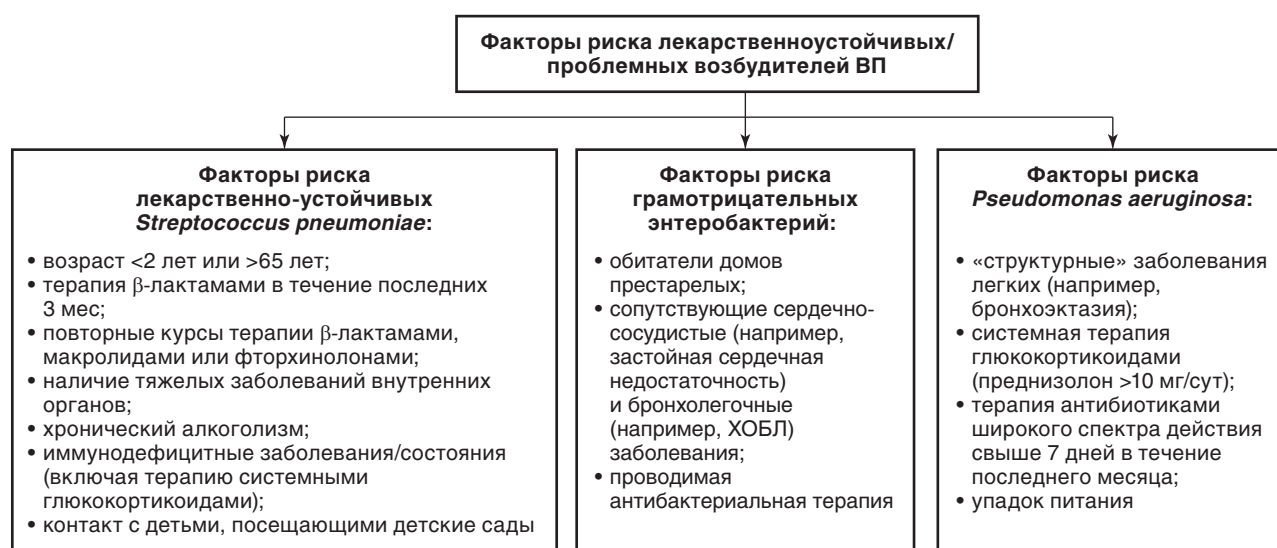
антибиотиков, чем госпитальные штаммы MRSA, и часто экспрессируют новый ген *SCCmec* (тип IV). Помимо этого, некоторые из внебольничных штаммов MRSA продуцируют лейкоцидин Pantone-Valentine — токсин, обуславливающий тяжелое/осложненное течение пневмонии (деструкция/абсцедирование легочной ткани, эмпиема плевры, шок, дыхательная недостаточность). Присутствие внебольничных MRSA следует допускать у больных с абсцедированием легочных инфильтратов при отсутствии факторов риска анаэробной аспирационной пневмонии (заболевания десен и нарушения сознания, злоупотребление алкоголем, дисфагия). В этих случаях диагноз обычно не вызывает затруднений, а возбудитель часто выделяется из мокроты и крови. В большинстве регионов внебольничный MRSA остается редкой инфекцией, но ожидается, что в ближайшей перспективе этот возбудитель может стать серьезной проблемы в лечении ВП.

Факторы риска присутствия антибиотикорезистентных/проблемных микроорганизмов обобщены на рис. 9.3.

**Таблица 9.10.** Чувствительность клинических изолятов *H. influenzae* к антимикробным препаратам в РФ [72]

Антимикробный препарат	Распределение изолятов, % (n=433)		
	Ч	УР	Р
Амоксициллин	97,2	1,6	1,2
Амоксициллин + клавулановая кислота	100,0	0	0
Цефтриаксон	100,0	0	0
Левифлоксацин	100,0	0	0
Моксифлоксацин	100,0	0	0
Азитромицин	100,0	0	0
Кларитромицин	99,5	0,5	0
Тетрациклин	96,2	0,5	3,3
Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]	67,2	8,7	24,1

**Примечание:** Ч — чувствительные, УР — умеренно резистентные, Р — резистентные.



**Рис. 9.3.** Факторы риска лекарственно-устойчивых/проблемных возбудителей внебольничной пневмонии [73]

## Клинические и рентгенологические признаки внебольничной пневмонии

### Общие принципы клинической диагностики

В общем виде ключевые характеристики ВП могут быть сформулированы следующим образом.

В большинстве случаев, основываясь на анализе клинической картины заболевания, не удается с определенностью высказаться о вероятной этиологии ВП. В связи с этим разделение ВП на «типичную» (например, пневмококковую) и «атипичную» (микоплазменную или хламидийную) лишено особого практического смысла. Такие признаки ВП, как остролихорадочное начало заболевания, боль в груди и т.д., могут отсутствовать, особенно у ослабленных пациентов и пожилых. Примерно у 25% пациентов старше 65 лет отсутствует лихорадка, лейкоцитоз отмечается лишь у 50–70%, актуальная клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе, нарушением сознания. Нередко ВП дебютирует симптомами декомпенсации или обострения сопутствующих заболеваний. Плевральный выпот, как правило, ограниченный, осложняет течение ВП в 10–25% случаев и не имеет особого значения в предсказании этиологии заболевания.

Подозрение на пневмонию должно возникать при наличии у больного лихорадки в сочетании с жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке. Больные, переносящие пневмонию, часто жалуются на немотивированную слабость, утомляемость, сильное потоотделение по ночам.

Информация, получаемая при физическом обследовании пациента, зависит от многих факторов, включая степень тяжести заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации, возраст, наличие сопутствующих заболеваний. Классическими объективными признаками ВП являются укорочение (тупость) перкуторного звука над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания. Впрочем, у части пациентов объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе (примерно у 20% больных).

Поздняя диагностика и задержка с началом антибактериальной терапии (более 4 ч) у госпитализированных пациентов обуславливают худший прогноз заболевания.

### Клиническая картина внебольничной пневмонии, обусловленная различными возбудителями

Несмотря на невысокую информативность клинического подхода в предсказании этиологии ВП, практикующий врач должен иметь представ-


ление не только об общих признаках заболевания, но и об отличительных особенностях ВП с установленной этиологией.

#### Крупозная пневмония

Ярким примером комплекса характерных признаков, свидетельствующих о пневмококковой этиологии заболевания, является крупозная пневмония.

Болезнь начинается остро, с потрясающего озноба и быстрого повышения температуры тела до 39–40 °С, болей в груди на стороне поражения, усиливающихся при вдохе и кашле. Продромальные симптомы редко предшествуют пневмонии. Иногда за несколько дней до начала болезни пациент отмечает насморк, боль в горле, головную боль, утомляемость, потерю аппетита. Кашель вначале сухой, но на 2–3-й день обычно начинает отделяться вязкая слизистая мокрота, имеющая ржавый или бурый цвет («диагноз пневмонии лежит на дне плевательницы»). Высокая лихорадка, отмечаемая в первые часы болезни, в последующем сохраняется с небольшими колебаниями. Дыхание поверхностное, учащенное до 40 и более в 1 мин, пульс возрастает до 100–120 в 1 мин. Пораженная сторона грудной клетки отстает при дыхании.

Принято считать, что динамика перкуторного звука и аускультации зависит от фазы воспалительного процесса. В первые дни (фаза гиперемии) над пораженным отделом легкого перкуторный звук имеет коробочный оттенок, дыхание ослаблено с удлинением выдохом. В дальнейшем быстро нарастает тупость, соответствующая пораженной доле легкого. В начале следующей фазы развития болезни (фаза опеченения) выслушивается нежная крепитация. Дыхание над этой зоной бронхиальное. В фазе разрешения перкуторная тупость ослабевает, бронхиальное дыхание сменяется жестким, вновь начинают выслушиваться крепитация и влажные мелкопузырчатые хрипы.

Рентгенологическими признаками крупозной пневмонии являются массивность поражения, захватывающая нередко целую долю, отчетливая плевральная реакция. Наиболее характерные изменения наблюдаются в фазе опеченения (уплотнения) легочной ткани. При томографическом исследовании на фоне воспалительной инфильтрации отчетливо прослеживаются бронхи («воздушная бронхограмма»), что надежно отличает пневмонию от ателектаза легкого (рис. 9.4, см. ).

#### Стафилококковая пневмония

Тяжестью, резистентностью к проводимой терапии, высоким удельным весом неблагоприятных исходов отличается пневмония стафилококковой этиологии.

Заболевание начинается постепенно в течение 2–3 дней повышением температуры тела, выраженной одышкой, болью в груди, кашлем.

Кровохарканье, по данным разных авторов, встречается в 25–65% случаев. Тяжесть заболевания не соответствует размерам обнаруживаемого вначале воспалительного очага. Над участком поражения отмечают притупленный перкуторный звук, ослабленное дыхание, немногочисленные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Классическим рентгенологическим признаком ВП стафилококковой этиологии является деструкция легочной ткани. При этом в начале заболевания визуализируются круглые или разлитые тени, разбросанные с обеих сторон. Затем на фоне инфильтрации появляются округлые тонкостенные полости, локализованные вначале в прикорневых отделах. Они отличаются быстрой изменчивостью формы и величины, достигают иногда гигантских размеров. Рентгенологическая картина динамична: инфильтрация легочной ткани постепенно распространяется, меняет свою конфигурацию, отмечается исчезновение одних теней и возникновение новых. Количество выделяемой мокроты не соответствует величине и числу быстро меняющихся полостей. В периферической крови отмечается высокий нейтрофильный лейкоцитоз, реже — лейкопения, но обязательно с резким палочкоядерным сдвигом (иногда до метамиелоцитов) и токсигенной зернистостью нейтрофилов (рис. 9.5).

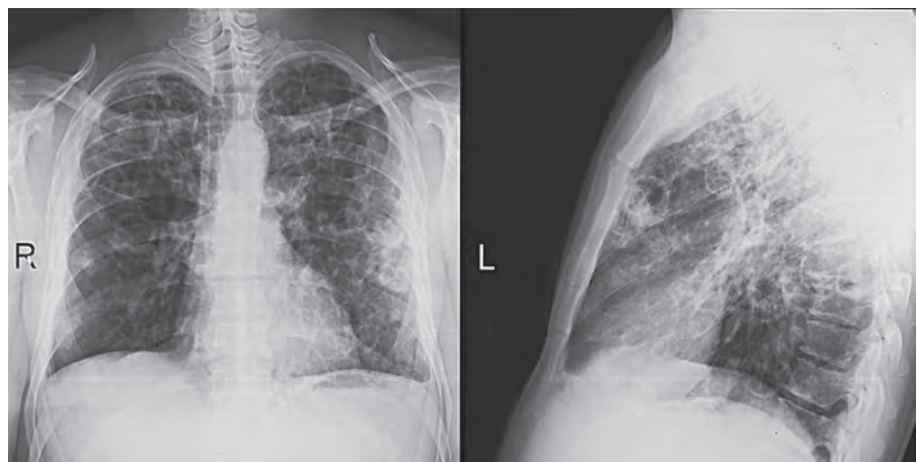
#### Клебсиеллезная (фридлендеровская) пневмония

Принято считать, что по массивности участка поражения, своеобразной окраске мокроты кровавым пигментом, тяжести течения пневмония, вызываемая *K. pneumoniae*, сходна с крупозной ВП. Заболевание нередко развивается у лиц, злоупотребляющих алкоголем. *K. pneumoniae* часто становятся причиной сливных (псевдолобарных) пневмоний. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 39–40 °С, боли в грудной клетке, кашля с гнойной или кровянистой мокротой. Воспалительные инфильтраты быстро сливаются в обширную зону. В 75% случаев пневмония имеет одностороннюю локализацию, преимущественно в задних отделах правого легкого. Уже в первые дни болезни могут

обнаруживаться множественные бесформенные просветления, обусловленные распадом и расплавлением легочной паренхимы. Реакция корней легких и плевры бывает очень выражена. К особенностям симптоматики относят малое количество хрипов над участками перкуторно определяемой тупости. Выраженная интоксикация дополняется ранним развитием дыхательной недостаточности. Содержание лейкоцитов в крови остается нормальным или отмечается умеренный лейкоцитоз. Особенностью заболевания является нередкое осложнение в виде эмпиемы плевры. Фридлендеровская пневмония часто имеет тенденцию к затяжному течению, продолжаясь несколько недель и даже месяцев.

#### Пневмония, обусловленная *P. aeruginosa*

Тяжелым, прогрессирующим течением характеризуется пневмония, обусловленная синегнойной палочкой. Нередко заболеванию предшествуют симптомы поражения верхних дыхательных путей, за которыми следуют лихорадка с ознобами, выраженная одышка, кашель с выделением гнойной, иногда кровянистой мокроты. Некоторые авторы отмечают особенности температурной кривой, которая, в отличие от пневмоний другой этиологии, характеризуется максимальными показателями в утренние часы. Другим отличительным признаком ВП, обусловленной *P. aeruginosa*, является относительная брадикардия. Хотя заболевание часто сопровождается развитием эмпиемы плевры, боль в грудной клетке является нехарактерным симптомом. Анализ периферической крови в первые дни заболевания не выявляет существенных отклонений, в последующем развивается гиперлейкоцитоз, иногда — эозинофилия. Напротив, лейкопения является нехарактерным признаком пневмонии. Если заболевание осложняется бактериемией, то в ряде случаев появляются характерные признаки поражения кожи — пузырьки, которые быстро превращаются в пустулы и гангренозные язвы с нечеткими краями пурпурного цвета. Рентгенологическое исследование выявляет мультифокальную двустороннюю инфильтрацию.



**Рис. 9.5.** Рентгенологические признаки стафилококковой буллезной пневмопатии. На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки определяются множественные кольцевидные тени (тонкостенные полости), местами сливного характера, различного диаметра с достаточно четкими неровными контурами




трацию, которая часто распространяется на все доли. Данные о частоте формирования абсцессов и парапневмонического экссудативного плеврита при синегнойной пневмонии довольно вариабельны — от 20 до 90%.

#### Микоплазменная пневмония

Противоречия относительно предсказательной ценности отдельных признаков ВП обострились после открытия так называемых атипичных возбудителей. Многие исследователи не выявили клинических особенностей, характерных для пневмонии, обусловленной конкретным возбудителем, и предложили не использовать термин «атипичная пневмония». В то же время в литературе приводятся результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о наличии отличительных особенностей ВП, обусловленной *M. pneumoniae*, *L. pneumophila* и *C. pneumoniae*.

ВП, обусловленная *M. pneumoniae*, наиболее часто диагностируется у лиц молодого возраста, достигая 20–30% числа всех этиологически верифицированных ВП. Наряду со спорадическими случаями наблюдаются и групповые вспышки заболевания, в основном в организованных коллективах. Напротив, в старших возрастных группах ВП, обусловленная *M. pneumoniae*, диагностируется как исключение (1–3%).

Микоплазменная пневмония характеризуется гриппоподобным продромальным периодом, который проявляется саднением в горле, упорным приступообразным кашлем, лихорадкой неправильного типа, мышечными и головными болями. Кровохарканье и боль в груди являются нетипичными симптомами. Физическое обследование выявляет скудную симптоматику: локально выслушиваются мелкопузырчатые хрипы или незвучная инспираторная крепитация при отсутствии укорочения перкуторного звука. Описаны случаи микоплазменной пневмонии, сопровождающейся лимфаденопатией, кожной сыпью, гепатоспленомегалией. Изменения легочной ткани нередко выявляются только при проведении компьютерной томографии (КТ) (рис. 9.6, см. ). Массивная очагово-сливная инфильтрация, деструкция легочной ткани, плевральный выпот нехарактерны для микоплазменной пневмонии.

#### Хламидийная пневмония

Клиническая картина пневмонии, обусловленной *C. pneumoniae*, имеет мало отличий от пневмонии, вызываемой *M. pneumoniae*. Лихорадка и малопродуктивный приступообразный кашель встречаются в 50–80% случаев. В дебюте заболевания у трети больных наблюдаются гиперемия зева, боль при глотании. При рентгенографии органов грудной клетки отмечают мелкоочаговую, нередко многофокусную инфильтрацию. Деструкция легочной ткани, плевральный выпот являются нехарактерными признаками. Количество лейкоци-

тов и лейкоцитарная формула находятся обычно в пределах референсных значений. Хламидийная пневмония характеризуется, как правило, нетяжелым, но нередко затяжным течением. В клинической картине заболевания отсутствуют какие-либо специфические симптомы.

#### Легионеллезная пневмония

Клинические проявления инфекционного процесса при легионеллезе характеризуются широким спектром — от субклинических, практически бессимптомных или нетяжелых скоротечных заболеваний по типу острых респираторных инфекций (лихорадка Понтиак) до тяжелых состояний с поражением многих органов, но чаще всего проявляющихся пневмонией.

Инкубационный период легионеллезной пневмонии составляет обычно 2–10 дней, однако на фоне иммунологических нарушений он может быть более продолжительным — до 3 нед. В коротком продромальном периоде отмечаются повышенная утомляемость, анорексия, умеренная головная боль.

Симптомы поражения верхних дыхательных путей, как правило, отсутствуют. В этом периоде нередко больных беспокоит преходящая диарея. В дальнейшем состояние больных резко ухудшается, температура тела в течение нескольких часов достигает 40 °С, сопровождается ознобом, сильными головными болями, нарастающей адинамией, миалгией, иногда полиартралгией. Уже в первый день болезни появляется сухой непродуктивный кашель с последующим отделением скудной слизистой, реже слизисто-гнойной мокроты, изредка возможно кровохарканье. Характерны жалобы на колющие интенсивные боли в груди, усиливающиеся при кашле и глубоком дыхании, которые связываются с развитием фибринозного плеврита. Одышка является одним из патогномоничных и ранних симптомов и прогрессирует при неадекватном лечении, частота дыхания достигает 40–50 в 1 мин. Нарастающая острая дыхательная недостаточность диагностируется у 20–30% больных и требует респираторной поддержки. В ряде случаев развивается инфекционно-токсический шок.

При обследовании выявляются бронхиальное дыхание, крепитация, усиленная бронхофония, локальные мелко- и среднепузырчатые хрипы; при долевыми поражениями и плевральном выпоте — укорочение перкуторного звука.

Внелегочная симптоматика, обусловленная главным образом интоксикацией, нередко доминирует в клинической картине. У 25% больных в начальном периоде болезни наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта: больных беспокоят тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Гепатомегалия является одним из характерных признаков «болезни легионеров». В тяжелых случаях определяется симптоматика токсической энцефалопатии: нарушение сознания, дезориен-

тация в месте и времени, дизартрия, возможны судороги, мозжечковые нарушения, имеются сообщения о развитии менингоэнцефалита. Почки при легионеллезе поражаются вторично, острая почечная недостаточность является следствием инфекционно-токсического шока.

При рентгенографии грудной клетки визуализируются одно- или двусторонние очаговые инфильтраты, которые в последующие 2–3 сут консолидируются и распространяются с вовлечением новых сегментов. Ограниченный плевральный выпот определяется практически у каждого второго больного. Обращает на себя внимание длительное разрешение легочных и плевральных изменений, значительно отстающее от сроков клинического выздоровления.

При лабораторном исследовании крови выявляется умеренный, иногда выраженный лейкоцитоз с относительной и абсолютной лимфопенией, повышение СОЭ (нередко до 60–80 мм/ч). Характерны диспротеинемия с уменьшенным содержанием альбуминов, резкое повышение концентрации С-реактивного белка, гипонатриемия, гипофосфатемия. Более чем у трети больных увеличивается активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, ЛДГ, у 15% регистрируется гипербилирубинемия. В тяжелых случаях отмечается нарастающая гипоксемия, насыщение крови кислородом становится менее 90%, повышается уровень креатинина и азота мочевины в крови, возможно развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Лихорадочный период обычно продолжается 10–15 дней и при благоприятном течении отмечается медленное выздоровление с длительным сохранением астенических симптомов. В тяжелых случаях больные погибают от нарастающей дыхательной недостаточности, развития ОРДС, а в условиях продолжительной реанимации — полиорганной недостаточности. Летальность при анализе различных вспышках «болезни легионеров» колеблется от 8 до 40% и определяется своевременностью диагностики, сроками назначения этиотропной терапии и ее эффективностью.

### **Диагностические исследования при внебольничной пневмонии**

#### **Лучевая диагностика**

Диагноз ВП основывается на наличии определенных клинических симптомов (кашель, лихорадка, продукция мокроты, плевральные боли в грудной клетке) и должен быть подтвержден результатами доступного метода лучевой диагностики, обычно рентгенографией органов грудной клетки. Физическое обследование, обнаруживающее фокус инспираторной крепитации или бронхиального дыхания, является важным компонентом диагностики, но менее чувствительным и специфичным, чем рентгенография. Клинические

проявления и физические симптомы пневмонии могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе у пожилых больных. Всем пациентам с целью выявления гипоксемии следует проводить пульсоксиметрию.

Рентгенологическое исследование больных с известной или предполагаемой пневмонией направлено на обнаружение очагово-инфильтративного процесса в легких и возможных его осложнений, а также оценку их динамики под влиянием выбранного лечения. Большое значение имеет дифференциальная диагностика выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с пневмонией клинические проявления.

Лучевое исследование больных пневмонией должно начинаться с обзорной рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции. В практической работе полноформатная пленочная рентгенография часто заменяется крупнокадровой или цифровой флюорографией, которая в этих случаях выполняется в аналогичных проекциях. Рентгеноскопия в настоящее время не является обязательной и тем более первичной методикой рентгенологического исследования больных пневмонией.

Выявление воспалительных изменений в легочной ткани зависит от вида используемой методики рентгеновского исследования и правильности ее выполнения. Наиболее информативной методикой является КТ. Показаниями к ее применению являются:

- 1) у пациента с очевидной клинической симптоматикой пневмонии изменения в легких на рентгеновских снимках (флюорограммах) отсутствуют или имеют косвенный характер (например, изменение легочного рисунка);
- 2) при рентгенологическом исследовании больного с предполагаемой по клиническим данным пневмонией выявлены нетипичные для этого заболевания изменения;
- 3) рецидивирующая пневмония, при которой инфильтративные изменения возникают в той же доле (сегменте), что и в предшествующем эпизоде заболевания, или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в легочной ткани превышает 1 мес. В обоих случаях причиной повторного возникновения или длительного сохранения изменений в легочной ткани может являться стеноз крупного бронха, обусловленный в том числе и злокачественным новообразованием, или другое заболевание легкого.

Основным рентгенологическим признаком пневмонии является локальное уплотнение (затенение, инфильтрация) легочной ткани на фоне

клинических симптомов острого воспалительного заболевания легких. При отсутствии симптома уплотнения легочной ткани рентгенологическое заключение о наличии пневмонии является неправомерным. Изменения легочного рисунка без инфильтрации легочной ткани возникают при других заболеваниях, чаще в результате нарушений легочного кровообращения в ответ на интоксикацию и нарушение баланса внесосудистой жидкости в легком, но сами по себе не являются признаком пневмонии, в том числе и интерстициальной.

Основными видами пневмонических изменений при рентгенологическом исследовании являются: плевро-, бронхо-, интерстициальная пневмония. Рентгенологическая картина ВП не имеет корреляции с этиологией пневмонии, степенью тяжести ее клинического течения или не позволяет определить прогноз заболевания. Частные особенности рентгеновской картины пневмонии не следует использовать для определения ее этиологии.

Наиболее частыми осложнениями пневмонии, выявляемыми при рентгеновском исследовании, являются парапневмонический плеврит и абсцесс легкого. В распознавании плеврального выпота основное значение имеют полипозиционная рентгеноскопия и ультразвуковое исследование (УЗИ). Для выявления признаков нагноения целесообразно применение КТ или рентгенографии в динамике.

Длительность обратного развития пневмонии может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3–6 нед. Рентгенологические проявления разрешающейся пневмонии сохраняются более длительное время, чем клинические симптомы, и не являются основанием для продолжения или прекращения лечения.

#### Микробиологическая диагностика: общие положения

Микробиологические исследования помогают подтвердить диагноз пневмонии, вызванной инфекционными возбудителями, но рутинные тесты часто дают ложноотрицательный результат и недостаточно специфичны. Информация о недавних поездках или пребывании в эндемических районах, анамнестические указания на известные факторы риска помогают в части случаев установить специфическую этиологию пневмонии (табл. 9.11).

Больные ВП должны быть обследованы на специфические возбудители (если имеются клинические и/или эпидемиологические предпосылки, предполагающие их присутствие), поскольку соответствующие микробиологические «находки» могут существенно видоизменить стандартную (эмпирическую) антимикробную химиотерапию.

Необходимость диагностических исследований для установления этиологии ВП очевидна в следующих случаях. Прежде всего, это ситуация, при которой результаты исследований оказываются

основанием для модификации проводимой антимикробной терапии. Спектр антимикробного действия назначаемых при этом антибиотиков может расширяться, сужаться или полностью меняться в зависимости от полученных данных. Изменения в лечении, потенциально более эффективном у данного пациента, могут заключаться в усилении или замене привычной эмпирической терапии в связи с выделением «неожиданного» возбудителя, например эндемичных грибов или *Mycobacterium tuberculosis*, а также в случаях выделения лекарственно-устойчивых штаммов «ожидаемого» возбудителя. Широкий спектр антимикробного действия эмпирической антимикробной терапии, предлагаемой современными клиническими рекомендациями, не обеспечивает оптимального лечения в некоторых ситуациях, например при пситтакозе или туляремии. При этом важно заметить, что повышение летальности и риска неэффективности лечения чаще встречается при неадекватной антимикробной терапии. Ведение больных при неэффективности первоначальной антимикробной терапии значительно облегчается, если при поступлении в стационар установлен этиологический диагноз пневмонии. Ограничение «давления» на микробную популяцию антимикробной терапией или сужение спектра последней на основании результатов соответствующих исследований, скорее всего, не приведет к снижению риска летального исхода у конкретного пациента, но способно уменьшить стоимость лечения, частоту нежелательных лекарственных реакций, а также вероятность развития антибиотикорезистентности.

В некоторых случаях этиологический диагноз имеет важное эпидемиологическое значение, например в случаях ТОРС, гриппа, «болезни легионеров» или биотерроризма. Диагностические исследования при этих инфекциях важны не только для пациента, но и для общества в целом. И хотя перечень возбудителей пневмонии, о которых следует извещать официальные органы здравоохранения, отличается в разных странах, в большинстве из них в него включены «болезнь легионеров», ТОРС, пситтакоз, «птичий» грипп (H5N1) и возможные возбудители биотерроризма (сибирская язва, туляремия, чума). Специфические диагностические исследования и извещение официальных органов важны также в случаях пневмонии любой этиологии, если заболевание носит массовый характер или вызвано возбудителем, не характерным для данной местности.

Помимо этого, существуют и социальные причины проведения диагностических исследований при пневмонии. Современные рекомендации по антимикробной терапии основаны на результатах культуральных исследований и определения структуры чувствительности возбудителей к антибиотикам, полученных у пациентов с подтвержденным этиологическим диагнозом ВП. Без

**Таблица 9.11.** Эпидемиологические условия и/или факторы риска, связанные с особыми возбудителями внебольничной пневмонии [21]

Эпидемиологические условия/ факторы риска	Часто встречаемый возбудитель
Алкоголизм	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , анаэробы полости рта, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ХОБЛ и/или курение	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
Аспирация	Грамотрицательные микроорганизмы, анаэробы ротовой полости
Абсцесс легкого	Внебольничный MRSA, анаэробы ротовой полости, эндемичные грибы, <i>M. tuberculosis</i> , атипичные микобактерии (МБ)
Контакт с экскрементами летучих мышей	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Контакт с птицами	<i>Chlamydomphila psittaci</i> (при контакте с домашней птицей — «птичий» грипп)
Контакт с грызунами	<i>Francisella tularensis</i>
Контакт с сельскохозяйственными животными или кошками	<i>Coxiella burnetti</i> (лихорадка Q)
ВИЧ-инфицирование (ранние стадии)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
ВИЧ-инфицирование (поздние стадии)	Возбудители, характерные для ранних стадий, а также <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , атипичные МБ (особенно <i>Mycobacterium kansasii</i> ), <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i>
Пребывание в гостинице или круизном теплоходе в предшествующие заболеванию 2 нед	<i>Legionella</i> spp.
Поездки в юго-западные районы США или проживание там	<i>Coccidioides</i> spp., <i>Hantavirus</i>
Поездки в Юго-Восточную или Восточную Азию или проживание там	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , «птичий» грипп, ТОРС
Вспышка гриппа	Вирусы гриппа А и В, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Кашель >2 нед со стридором или рвотой после кашлевых пароксизмов	<i>Bordetella pertussis</i>
Структурные изменения легких (например, бронхоэктазы)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенная наркомания	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Эндобронхиальная обструкция	Анаэробы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Биотерроризм	<i>Bacillus anthracis</i> (сибирская язва), <i>Yersinia pestis</i> (чума), <i>Francisella tularensis</i> (туляремия)

накопления такой информации трудно проследить формирование антибиотикорезистентности, что ведет к снижению точности рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии.

«Слабыми местами» широкого использования у больных ВП диагностических исследований являются их стоимость (которая возрастает вследствие, как правило, невысокого качества образцов мокроты, направляемых на микробиологическое исследование) и относительно низкая частота выделения культуры возбудителя у большинства больных ВП.

Соотношение «стоимость/эффективность» усугубляется в тех случаях, когда антибактериальная терапия неоправданно «упрощается» или, напротив, осуществляется ее эскалация. В клинической практике сужение спектра действия антибактериальной терапии, к сожалению, встречается нечасто, однако данный подход рассматривается как лучший вариант медицинской практики.

Впрочем, вероятность полимикробной этиологии ВП и потенциальная выгода от комбинированной антибиотикотерапии при бактериальной пневмококковой пневмонии затрудняют реализацию рекомендаций деэскалации антибактериальной терапии. Другими серьезными проблемами являются позднее начало антибактериальной терапии, осложнения инвазивных диагностических процедур, необоснованная замена антибиотиков и дополнительные исследования при ложноположительных результатах.

Общей рекомендацией является настойчивое поощрение проведения диагностических исследований независимо от того, смогут их результаты повлиять на выбор антибиотиков или нет. Вместе с тем очевидно необходима акцентировать внимание прежде всего на пациентах, для которых результаты диагностических исследований наиболее важны. Впрочем, указанные принципы нередко пересекаются. Клинические ситуации, при кото-

рых соответствующие диагностические исследования больным ВП показаны по вышеупомянутым причинам, представлены в табл. 9.12.

В повседневной практике диагностические исследования, направленные на постановку этиологического диагноза ВП, не являются обязательными у амбулаторных больных.

Ретроспективные исследования по амбулаторному ведению больных ВП обычно свидетельствуют, что диагностические тесты, направленные на установление этиологии заболевания, выполняются нечасто, поскольку у большинства больных эмпирическая антибактериальная терапия весьма эффективна. Исключения могут составлять лишь некоторые виды возбудителей, важные с эпидемиологической точки зрения и/или ведения больного. Наиболее оправданно проводить тестирование на вирус гриппа, учитывая доступность быстрых диагностических тестов непосредственно на месте лечения больного, возможность специфической терапии и медикаментозной профилактики. Грипп можно заподозрить по типичным симптомам в соответствующее время года при наличии эпидемии заболевания. Впрочем, следует иметь в виду, что аналогичную симптоматику вызывает РС-вирус. Быстрые диагностические тесты показаны в случаях неясного диагноза, а также когда

с терапевтической точки зрения важно дифференцировать грипп типа А от типа В.

Инфекциями, требующими верификации по эпидемиологическим причинам и в связи с необходимостью специфической терапии, являются ТОРС, «птичий» грипп (H5N1), заболевания, отнесенные к биотерроризму, легионеллез, внебольничная инфекция MRSA, туберкулез и эндемичные грибковые инфекции. Попытки установить этиологический диагноз также оправданы при групповых случаях или эпидемических вспышках заболевания, наличии известных специфических факторов риска у больного либо атипичных проявлениях заболевания.

Окраску образцов крови и мокроты и культуральные исследования (при наличии продуктивного кашля) следует проводить до начала лечения у госпитализированных больных при клинических показаниях, представленных в табл. 9.12, но они необязательны у пациентов без перечисленных состояний.

Окраску по Граму и культуральное исследование мокроты до начала лечения следует осуществлять только при хорошем качестве ее образцов и выполнении соответствующих требований к условиям сбора, хранения, транспортировки и обработки исследуемого материала.

**Таблица 9.12.** Клинические показания для развернутого диагностического обследования больных внебольничной пневмонией [7]

Клинический сценарий	Исследование гемокультуры	Культуральное исследование мокроты	Определение антигена <i>Legionella pneumophila</i> в моче	Определение антигена <i>Streptococcus pneumoniae</i> в моче	Другие
Направление в ОРИТ	х	х	х	х	х <sup>а</sup>
Неэффективность амбулаторной антибактериальной терапии	–	х	х	х	–
Деструкция легочной ткани	х	х	–	–	х <sup>б</sup>
Лейкопения	х	–	–	х	–
Алкоголизм	х	х	х	х	–
Хронические тяжелые заболевания печени	х	–	–	х	–
Тяжелые обструктивные/структурные заболевания легких	–	х	–	–	–
Аспления (анатомическая или функциональная)	х	–	–	х	–
Недавние поездки (в течение последних 2 нед)	–	–	х	–	х <sup>в</sup>
Положительный результат теста на антигены <i>Legionella pneumophila</i> в моче	–	х <sup>г</sup>	НП	–	–
Положительный результат теста на антигены <i>Streptococcus pneumoniae</i> в моче	х	х	–	НП	–
Плевральный выпот	х	х	х	х	х <sup>д</sup>

**Примечание:** НП — неприменим. <sup>а</sup> — эндотрахеальный аспират, если пациент интубирован, возможно исследование БАЛ; <sup>б</sup> — посевы на грибы и туберкулез; <sup>в</sup> — подробности см. в табл. 8; <sup>г</sup> — специальные среды для *L. pneumophila*; <sup>д</sup> — торакоцентез и посев плевральной жидкости.

У больных тяжелой ВП целесообразно выполнить следующий минимум исследований: культуральное исследование мокроты, исследование гемокультуры, определение антигенов *L. pneumophila* и *S. pneumoniae*. У интубированных больных следует исследовать эндотрахеальный аспират.

#### Бактериоскопия и культуральные исследования респираторных образцов

Результативность культуральных исследований мокроты варьирует и в немалой степени зависит от качества материала, его последующей транспортировки, скорости обработки, соответствия известным цитологическим критериям, отсутствия предшествующей антибактериальной терапии и опыта специалиста, интерпретирующего результаты. Так, например, *S. pneumoniae* определяется только в 40–50% бактериологических исследований мокроты, экспекторируемой больными бактериемической пневмонией. В этом плане показательны результаты исследования 100 случаев бактериемической пневмококковой пневмонии, из которых в 31% случаев мокрота не отправлялась на исследование, а еще в 16% случаев собиралась неправильно. При исключении больных, получавших антибиотики в течение 24 ч и более до сбора материала, бактериоскопия мокроты выявила грамположительные диплококки в 63% случаев, а результаты культурального исследования оказались положительными в 86% случаев. У больных, вообще не получавших антибиотики, положительные результаты бактериоскопии и культурального исследования достигали 80 и 93% соответственно.

Несмотря на отдельные оптимистичные сообщения об эффективности бактериоскопии окрашенных по Граму мазков мокроты, метаанализ продемонстрировал невысокую результативность этого метода у больных с правильно собранной мокротой и выявленным возбудителем. Недавнее исследование более 1500 госпитализированных больных ВП показало, что правильно собранные образцы мокроты с преобладанием одного из морфотипов (например, ланцетовидных грамположительных диплококков — *S. pneumoniae*, слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл — *H. influenzae*) при окраске по Граму имели место только в 14% случаев. При этом важно подчеркнуть, что тяжесть течения/прогноз ВП [индекс тяжести пневмонии (pneumonia severity index — PSI)] не коррелирует с результативностью этиологической диагностики заболевания, но соответствующая бактериоскопическая «находка» с большей вероятностью превосходит положительные результаты культурального исследования мокроты.

Таким образом, преимущества бактериоскопии окрашенных по Граму мазков мокроты состоят в следующем: во-первых, это исследование позволяет в ряде случаев обоснованно расширить спектр стартовой эмпирической антибактериальной те-

рапии с учетом менее распространенных возбудителей — например, *S. aureus* или грамотрицательных микроорганизмов, и тем самым уменьшить вероятность неадекватного лечения; во-вторых, оно может подтвердить корректность результата последующего культурального исследования.

Существенным объективным ограничением бактериоскопии и культурального исследования мокроты является то обстоятельство, что ≥40% больных не могут откашлять мокроту или собрать ее в необходимое время. Эффективность бактериологических исследований значительно повышается при исследованиях эндотрахеального аспирата, материала «защищенной» фибробронхоскопии или трансбронхальной аспирационной биопсии, хотя в случаях проведения подобных исследований после начала антибактериальной терапии их результаты должны интерпретироваться с осторожностью.

Как уже говорилось выше, валидные образцы мокроты — это те, которые собраны до начала лечения антибиотиками. Основным показанием для расширенных бактериологических исследований отделяемого из дыхательных путей является тяжелая ВП. У интубированных больных ВП окраска по Граму и культуральное исследование эндотрахеального аспирата дают иные результаты, нежели у больных, не находящихся в ОРИТ. Здесь важно подчеркнуть, что большинство микроорганизмов из числа возможных возбудителей тяжелой ВП (исключение — *S. pneumoniae*) нечувствительны к однократной дозе потенциально эффективного антибиотика. Более того, получение эндотрахеального аспирата не требует сотрудничества с больным и представляет собой отделяемое только из нижних отделов дыхательных путей, менее вероятно контаминированного орофарингеальной флорой. При этом нозокомиальная колонизация трахеального секрета не имеет большого значения, если аспират удается получить вскоре после интубации. Таким образом, бактериоскопия и культуральное исследование эндотрахеального аспирата рекомендуются всем интубированным больным тяжелой ВП.

Очевидно, что отрицательный результат бактериологического исследования секрета дыхательных путей еще не означает неинформативности этого исследования. Если не удалось выделить *S. aureus* или грамотрицательные бациллы из образца мокроты хорошего качества, это следует рассматривать как серьезное указание на отсутствие возбудителей в мокроте. Ингибирование роста этих микроорганизмов в присутствии антибиотика по сравнению с пневмококком выражено в меньшей степени, однако результаты исследования мокроты, собранной после начала антибактериальной терапии, труднее интерпретировать из-за вероятности колонизации. Деструктивная или абсцедирующая пневмония указывает на большую вероятность инфицирования MRSA, и в этих слу-

чаях мокроту следует исследовать обязательно. При отрицательных результатах бактериоскопии и культурального исследования лечение, направленное на MRSA, следует прекратить.

Тяжелая ХОБЛ и алкоголизм — серьезные факторы риска инфицирования *P. aeruginosa* и другими грамотрицательными возбудителями. Отрицательные результаты бактериоскопии и культурального исследования мокроты при ее правильном сборе и обработке обычно достаточны для исключения необходимости эмпирической терапии антибиотиками, активными в отношении этих микроорганизмов.

#### Исследование гемокультуры

В культуральных исследованиях крови, взятой у госпитализированных больных ВП до начала лечения, вероятный возбудитель обнаруживается в 5–14% случаев. Таким образом, эффективность бактериологического исследования крови относительно низка (близкой частота обнаружения бактериемии оказывается и при других серьезных инфекциях), и влияние положительных результатов исследования гемокультуры на тактику ведения пациента минимально. В большинстве случаев у больных ВП из крови выделяется *S. pneumoniae*. А поскольку этот микроорганизм рассматривается как наиболее вероятный возбудитель пневмонии, положительный результат исследования гемокультуры не определяет лучший исход заболевания или оптимальный выбор антибиотика.

Основное показание для исследования культуры крови — тяжелое течение ВП. Больные тяжелой ВП с большой вероятностью инфицированы не только *S. pneumoniae*, но и *S. aureus*, *P. aeruginosa* и другими грамотрицательными возбудителями. Многие факторы, прогнозирующие положительный результат исследования гемокультуры, одновременно оказываются и диагностическими критериями тяжелого течения ВП. Таким образом, бактериологическое исследование крови рекомендуется проводить всем больным с тяжелой ВП из-за более высокой вероятности выделения возбудителя, в том числе и нечувствительного к традиционной эмпирической антибактериальной терапии.

Бактериологическое исследование крови также показано больным с тяжелыми нарушениями иммунитета и сниженными возможностями «самостоятельной» элиминации возбудителя из крови, например при асплении или дефиците комплемента. Более высокая вероятность обнаружения бактериемии характерна также для больных ВП с хроническими диффузными заболеваниями печени, лейкопенией.

#### Другие бактериологические исследования

При наличии плеврального выпота с толщиной слоя жидкости >5 см на боковой рентгенограмме органов грудной клетки в положении больного

стоя следует проводить торакоцентез, а полученную жидкость окрашивать по Граму и проводить культуральные исследования с использованием питательных сред для выделения аэробных и анаэробных возбудителей. Результативность культурального исследования плевральной жидкости невелика, но влияние его положительного результата на тактику ведения больного с точки зрения выбора антибиотика и необходимости дренирования плевральной полости трудно переоценить.

В настоящее время отсутствуют доказательства того, что исследование небронхоскопического БАЛ предпочтительнее, чем эндотрахеального аспириата. Основным показанием для использования бронхоскопического БАЛ, «защищенной» браш-биопсии или трансторакальной тонкоигольной аспирационной биопсии является этиологическая диагностика ВП у больных с тяжелыми нарушениями иммунитета и неэффективностью проводимой антибактериальной терапии.

#### Антигенные тесты

В настоящее время стали доступными одобренные Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration — FDA) (США) коммерческие тесты для обнаружения в моче антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* I серогруппы (тест-системы Binax). Исследование антигенов в моче имеет высокую диагностическую ценность у больных с более тяжелым течением ВП.

Главными преимуществами теста с определением пневмококковой антигенурии являются быстрота (около 15 мин), простота, приемлемые чувствительность (50–80%) и специфичность (>90%) у взрослых и возможность диагностики пневмококковой пневмонии после начала лечения антибиотиками. Этот тест оказывается предпочтительным при диагностике пневмококковой пневмонии, когда невозможно получить образцы мокроты в оптимальное время или когда уже начата антибактериальная терапия. У больных с пневмококковой бактериемией в серийных образцах мочи антиген удастся обнаружить в течение первых 3 дней после начала лечения. Сравнение теста с определением пневмококковой антигенурии и бактериоскопии мазков мокроты, окрашенных по Граму, свидетельствует о совпадении положительных результатов указанных методов экспресс-диагностики только в 28% случаев. Ложноположительные результаты определения пневмококковой антигенурии встречаются у детей с хроническими респираторными заболеваниями и колонизацией *S. pneumoniae* верхних дыхательных путей, а также у больных, переносивших ВП в предшествующие 3 мес. Важно подчеркнуть, что на специфичность теста не влияет наличие у больного ВП сопутствующего хронического бронхита/ХОБЛ, закономерно сопровождающихся хронической бактериальной колонизацией нижних дыхательных путей.

Для экспресс-диагностики легионеллезной инфекции в настоящее время доступны несколько методов определения антигена в моче, но все они выявляют только *L. pneumophila* I серогруппы. Несмотря на то что на долю этой серогруппы во многих областях Северной Америки приходится 80–95% внебольничных случаев легионеллеза, в других регионах преобладают иные серогруппы. Исследования среди больных с бактериологически подтвержденным легионеллезом продемонстрировали высокую чувствительность (70–90%) и специфичность (около 99%) данного метода диагностики. Легионеллезный антиген в моче определяется с первого дня болезни и сохраняется в течение последующих нескольких недель.

Экспресс-тесты для определения антигенов вируса гриппа также дают возможность установить этиологический диагноз в течение 15–30 мин. Диагностическая ценность теста зависит от его вида, исследуемого материала, длительности заболевания и возраста пациента. В большинстве случаев чувствительность тестов составляет 50–70% у взрослых, а специфичность приближается к 100%. К числу преимуществ методов экспресс-диагностики следует отнести высокую специфичность, для некоторых тестов — возможность дифференции вирусов гриппа А и В, быстроту получения результатов, ограничение использования антибиотиков и возможность установления диагноза в эпидемиологических целях, особенно в стационарах, когда необходимо принимать профилактические меры против распространения инфекции.

Чрезвычайно низкая чувствительность метода при определении РС-вируса у взрослых (20–30%) практически исключает возможность его клинического применения.

#### Острофазовые серологические тесты

Стандартом диагностики большинства инфекций, вызываемых «атипичными» возбудителями, включая *Chlamydia* (*Chlamydia*) *pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella* spp., но не *L. pneumophila*, являются серологические исследования, проводимые в остром периоде и в периоде реконвалесценции заболевания. Большинство исследований основано на микроиммуофлюоресценции, но этот тест плохо воспроизводим. Ведение больных на основе однократного определения титра антител в остром периоде ненадежно, а стартовая антибактериальная терапия к моменту контрольного исследования в периоде реконвалесценции, как правило, уже заканчивается.

#### Полимеразная цепная реакция

Новый тест ПЦР для выявления всех серотипов *L. pneumophila* в мокроте сейчас утверждается FDA (США), но пока отсутствует широкий клинический опыт его применения. Большинство реагентов ПЦР для диагностики других респираторных возбудителей (кроме *Mycoplasma* spp.) производится в каждой стране по собственным технологиям с учетом критериев аналитической значимости Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (США). Несмотря на возрастающее значение этих тестов в выявлении «атипичных» возбудителей, эксперты Центров по контролю и профилактике заболеваний (США) при анализе существующих в настоящее время методов ПЦР-диагностики *S. pneumoniae*-инфекции показали, что из 18 реагентов, используемых при проведении этого теста, только 4 соответствуют принятым критериям. Для диагностики ТОРС было разработано несколько тестов, но они оказались неприменимыми из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов на ранних стадиях инфекции.

Критерии диагноза внебольничной пневмонии

#### Критерии диагноза внебольничной пневмонии

Диагноз ВП является **определенным** при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков из числа следующих:

- а) остролихорадочное начало заболевания ( $t > 38,0$  °C);
- б) кашель с мокротой;
- в) физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);
- г) лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9$ /л и/или палочкоядерный сдвиг ( $> 10\%$ ).

В связи с этим следует по возможности стремиться к клинико-рентгенологическому подтверждению диагноза ВП. При этом необходимо учитывать и вероятность известных синдромо-ходных заболеваний/патологических состояний.

Отсутствие или недоступность рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких (рентгенография или крупнокадровая флюорография органов грудной клетки) делает диагноз ВП **неточным/неопределенным**. При этом диагноз заболевания основывается на учете данных эпидемиологического анамнеза, жалоб и соответствующих локальных симптомов.

Если при обследовании пациента с лихорадкой, жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке рентгенологическое исследование оказывается недоступным и отсутствует соответствующая локальная симптоматика (укорочение/тупость перкуторного звука над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или инспираторной крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания), то предположение о ВП становится **маловероятным**.



Диагностика ВП, основывающаяся на результатах физического и рентгенологического обследования, может быть приравнена лишь к синдромному диагнозу; нозологическим же он становится после определения возбудителя заболевания.

## Оценка степени тяжести и выбор места лечения

Понятие «тяжелая пневмония» неизменно ассоциируется с исключительной тяжестью течения, сложностями лечения и непредсказуемым прогнозом. Несмотря на то что история изучения пневмонии насчитывает несколько тысячелетий (первое описание относится к античным временам), в литературе до сих пор не прекращаются дискуссии о причинах развития заболевания и подходах к установлению диагноза.

Первые балльные системы (шкалы) стали активно использоваться пульмонологами и врачами ОРИТ с 1980-х годов. Впоследствии благодаря совершенствованию подходов статистического анализа и всеобщему признанию приоритетов доказательной медицины шкалы видоизменялись, появлялись новые.

Системы оценки степени тяжести больного ВП предназначены для ответов на многочисленные вопросы. Главная задача большинства шкал — это выделение группы пациентов с неблагоприятным прогнозом и высоким риском развития тяжелых осложнений. Следовательно, используя разработанные критерии диагностики, врач может быстро распознать тяжелое течение заболевания и направить больного в ОРИТ.

Внедрение шкал может способствовать снижению затрат на лечение больных, переносящих ВП нетяжелого течения. Специалисты в области фармакоэкономики описывают несколько механизмов, эффективно сокращающих стоимость лечения больных ВП. Это предложения от уменьшения длительности пребывания больного в стационаре до полного прекращения госпитализации пациентов, не относящихся к группе высокого риска летального исхода.

Использование шкал сделало возможным проведение больших клинических исследований по

ВП в различных странах благодаря унифицированным подходам к дизайну и оценке результатов.

Однако важно подчеркнуть, что современные шкалы не лишены недостатков. Большинство систем предназначено для предсказания риска летального исхода или развития осложнений, что не всегда равнозначно определению степени тяжести заболевания. Например, пожилой больной, страдающий многочисленными сопутствующими заболеваниями, имеет высокий риск летального исхода при развитии ВП. При этом причиной летального исхода является декомпенсация имеющейся сопутствующей хронической патологии, а не пневмония сама по себе. С другой стороны, молодой, ранее здоровый человек может перенести тяжелую пневмонию, которая благодаря исходно хорошему состоянию здоровья характеризуется низким риском летального исхода.

Сложность разработки единой шкалы обусловлена также национальными особенностями системы здравоохранения. Очевидно, что термин «тяжелая» должен означать пневмонию, лечение которой требует госпитализации пациента в ОРИТ. С этим предложением впервые выступило Американское торакальное общество в 1993 г. Однако показания к направлению больного в ОРИТ в разных странах имеют существенные различия. Это ярко демонстрируют показатели госпитализации больных тяжелой ВП в ОРИТ: 1–3% в Новой Зеландии, 5% — в Великобритании, 12–18% — в США, 35% — в Германии.

Ниже приводится краткий обзор наиболее популярных шкал оценки степени тяжести больного ВП.

### Индекс тяжести пневмонии

Шкала PSI стала составной частью глобального исследования, получившего название «Исследование исходов пневмонии», целью которого было установление критериев неблагоприятного прогноза ВП. Учитывая это обстоятельство, шкала никогда не ставила перед собой задачу уточнения признаков заболевания, требующих госпитализации в ОРИТ или непосредственного установления степени тяжести заболевания (рис. 9.7).

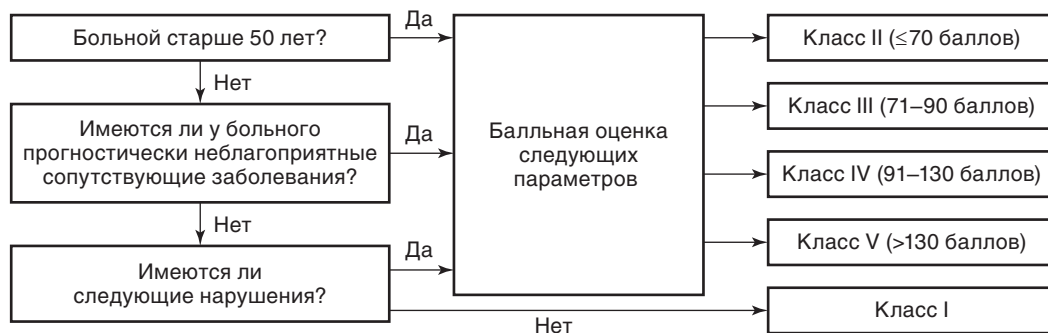


Рис. 9.7. Схема оценки больного внебольничной пневмонией по шкале индекса тяжести пневмонии [63]

Класс риска определяется путем стратификации больного в одну из пяти групп. Для этого была предложена сложная двухступенчатая система подсчета баллов, которая основывалась на анализе ряда демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических признаков. Исследование данной системы выявило, что показатели летальности составляют: для I класса — 0,1–0,4%; II класса — 0,6–0,7%; III класса — 0,9–2,8%; IV класса — 8,2–9,3%. Максимальными (27,0–31,1%) являются показатели летальности пациентов, относящихся к V классу риска.

Несмотря на то что шкала PSI разрабатывалась для уточнения факторов риска летального исхода при ВП, исследователи выдвинули гипотезу о том, что пациенты, относящиеся к низкому классу риска (I–III), могут проходить лечение в амбулаторных условиях, в то время как больные IV и V классов требуют госпитализации.

Оценка степени тяжести больного ВП согласно шкале PSI была принята в Канаде и США в 2000 г. Проведенные впоследствии проспективные исследования по изучению эффективности системы PSI выявили, что при принятии решения о выборе места лечения пациента с ВП врачи часто нарушают рекомендации PSI, руководствуясь собственным клиническим опытом. Так, несмотря на требования протокола о необходимости лечения пациентов, относящихся к группе низкого риска летального исхода, в амбулаторных условиях, 31–43% больных I–III классов риска были госпитализированы.

В Европе эффективность использования шкалы PSI была проанализирована по результатам работы нескольких госпиталей. Врачи, которые при решении вопроса о госпитализации использовали критерии PSI, лечили в амбулаторных условиях 42,8% пациентов I–III классов риска, в то время как в клиниках, не применяющих данную шкалу, лишь 23,9% больных указанных классов получали помощь в домашних условиях. Данные результаты свидетельствуют о том, что PSI шкала не может являться абсолютным правилом при принятии решения о необходимости госпитализации больного ВП.

### Шкала CURB-65

Название шкалы CURB-65 является акронимом (**C**onfusion — нарушения сознания, **U**rea — азот мочевины, **R**espiratory rate — частота дыхания, **B**lood pressure — артериальное давление, **65** — возраст больного  $\geq 65$  лет). С клинической точки зрения это наиболее простой подход оценки степени тяжести больного ВП, который предлагает использовать лишь пять признаков:

- 1) сознание (точнее, его нарушение, обусловленное пневмонией);
- 2) повышение уровня азота мочевины более 7 ммоль/л;
- 3) тахипноэ  $\geq 30$ /мин;
- 4) снижение систолического артериального давления  $< 90$  мм рт.ст. или диастолического  $\leq 60$  мм рт.ст.;
- 5) возраст больного  $\geq 65$  лет.

Наличие каждого признака оценивается в 1 балл. Таким образом, степень тяжести больного ВП может характеризоваться суммой от 0 до 5 баллов, причем риск летального исхода возрастает по мере увеличения общей суммы баллов.

При общей сумме баллов 0–1 прогнозируемый риск летального исхода составляет 0%, 2 балла — 8,3%, 3 балла —  $> 20\%$ .

На основании полученных результатов авторы сформулировали рекомендации о месте лечения больного ВП (рис. 9.8). Если степень тяжести больного ВП соответствует 0–1 баллу, он может лечиться в домашних условиях, при сумме 3 балла — требуется госпитализация. Если степень тяжести больного соответствует 2 баллам, необходима кратковременная госпитализация с ранней выпиской при стабилизации состояния. Простота и удобство использования шкалы CURB-65 очевидны.

В дальнейшем из шкалы CURB-65 был исключен лабораторный признак — исследование азота мочевины. Это упростило использование системы в клинической практике. Новый подход получил название CRB-65.

Результаты последующих исследований показали, что обе шкалы — CURB-65 и CRB-65 могут прогнозировать вероятность 30-дневного леталь-

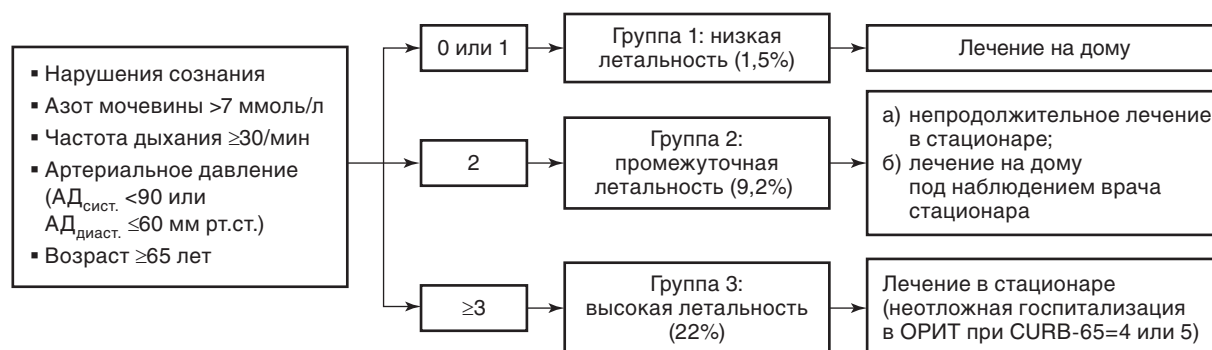


Рис. 9.8. Схема оценки больного по шкале CURB-65 [74]

ного исхода, однако CRB-65 недооценивает риск смерти от ВП. Так, 26% больных, отнесенных по этой шкале к группе невысокого риска летального исхода, умерли от ВП. На основании полученных данных исследователи сделали заключение о целесообразности использования системы CRB-65 в амбулаторных условиях, а CURB-65 — в условиях стационара.

### Критерии Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней

В 1993 г. эксперты Американского торакального общества предложили 10 критериев для определения ВП тяжелого течения, однако ни один из этих признаков не прошел независимого исследования, в том числе методами дискриминантного анализа.

В последующем было сформулировано заключение, согласно которому для обоснования направления больного тяжелой ВП в ОРИТ необходимо присутствие 2 из 3 малых критериев (снижение систолического артериального давления  $\leq 90$  мм рт.ст., мультилобарная инфильтрация,  $p_aO_2/FiO_2 \leq 250$ ) или 1 из 2 больших критериев (потребность в ИВЛ или септический шок). Этот подход характеризовался лучшими показателями чувствительности (69%) и специфичности (98%), чем критерии PSI и CURB-65, при решении вопроса о необходимости оказания помощи в ОРИТ. Учитывая полученные данные, в рекомендациях Американского торакального общества 2001 г. было сформулировано определение ВП тяжелого течения, основанное на присутствии «больших» или «малых» критериев (табл. 9.13).

В рекомендациях Американского общества инфекционных болезней/Американского то-

**Таблица 9.13.** IDSA/ATS критерии тяжелой внебольничной пневмонии [49]

<p><b>«Большие» критерии</b> Выраженная дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ. Септический шок (необходимость введения вазопрессоров)</p>
<p><b>«Малые» критерии<sup>1</sup></b> Частота дыхания <math>\geq 30</math>/мин. <math>p_aO_2/FiO_2 \leq 250</math>. Мультилобарная инфильтрация. Нарушение сознания. Уремия (остаточный азот мочевины<sup>2</sup> <math>\geq 20</math> мг/дл) Лейкопения (лейкоциты <math>&lt; 4 \times 10^9</math>/л). Тромбоцитопения (тромбоциты <math>&lt; 100 \times 10^{12}</math>/л). Гипотермия (<math>&lt; 36</math> °С). Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии</p>

**Примечание:**

<sup>1</sup> Могут учитываться дополнительные критерии — гипогликемия (у пациентов без сахарного диабета); гипонатриемия; необъяснимые другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата; цирроз печени; аспления; передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов.

<sup>2</sup> Остаточный азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14.

ракального общества 2007 г. критерии для направления больного в ОРИТ были дополнены. Направление больного в ОРИТ представлялось обоснованным при наличии, как минимум, 3 из числа «малых» признаков ( $p_aO_2/FiO_2 \leq 250$ ; частота дыхания  $> 30$ /мин; нарушение сознания; мультилобарная инфильтрация; систолическая гипотензия  $< 90$  мм рт.ст., сохраняющаяся несмотря на адекватную регидратацию; повышение азота мочевины  $> 20$  мг/дл; лейкопения  $< 4000 \times 10^9$ /л; тромбоцитопения  $< 100 \times 10^{12}$ /л; гипотермия  $< 36$  °С).

### Шкала SMART-COP

Группа австралийских исследователей выдвинула гипотезу о том, что необходимость оказания интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки является более объективным признаком тяжелой ВП, чем факт направления в ОРИТ. На основании изучения многофакторной модели авторы пришли к выводу о том, что необходимость оказания интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки возникает при наличии 8 клинических признаков, объединенных авторами акронимом SMART-COP: систолическая гипотензия  $< 90$  мм рт.ст.; мультилобарная инфильтрация; гипоальбуминемия  $< 3,5$  г/дл; тахипноэ (частота дыхания  $\geq 25$  для пациентов  $\leq 50$  лет и  $\geq 30$  для пациентов  $> 50$  лет); тахикардия ( $> 125$ /мин); нарушение сознания; гипоксемия ( $p_aO_2 < 70$  мм рт.ст. для пациентов  $\leq 50$  лет или  $< 60$  мм рт.ст. для пациентов  $> 50$ ); ацидоз артериальной крови (pH  $< 7,35$ ).

Каждый признак получает определенное количество баллов. Необходимость оказания интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки возникает при сумме баллов более 3.

Чувствительность данного подхода составляет 92,3%, специфичность — 62,3%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата составляет соответственно 22 и 98,6%.

Модифицированный вариант шкалы SMART-CO может использоваться в амбулаторной практике и приемных отделениях стационаров, так как не требует определения таких параметров, как уровень альбуминемии,  $p_aO_2$  и pH артериальной крови (табл. 9.14).

Подход SMART-COP предназначен для больных, поступивших в ОРИТ, которым требуется оказание интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки, а также пациентов, переведенных в ОРИТ из общетерапевтического отделения.

Внедрение описанных выше прогностических шкал при ВП, безусловно, полезно, так как позволяет сократить частоту необоснованных госпитализаций среди пациентов с низким риском неблагоприятного исхода, а также выделить категорию лиц, нуждающихся в интенсивной терапии. Однако их использование сопряжено с рядом трудностей: во-первых, они оценивают тяжесть состояния пациента и/или прогноз в конкретный пе-

Таблица 9.14. Шкала SMART-COP/ SMRT-CO [75]

А. Оцениваемые параметры		
	Значение показателя	Баллы
S	Систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
A	Содержание альбумина в плазме крови <3,5 г/дл*	1
R	Частота дыхания $\geq 25$ /мин в возрасте $\leq 50$ лет и $\geq 30$ /мин в возрасте >50 лет	1
T	ЧСС $\geq 125$ /мин	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: $p_aO_2^* < 70$ мм рт.ст. или $SpO_2 < 94\%$ или $p_aO_2/FiO_2 < 333$ в возрасте $\leq 50$ лет $p_aO_2^* < 60$ мм рт.ст. или $SpO_2 < 90\%$ или $p_aO_2/FiO_2 < 250$ в возрасте >50 лет	2
P	pH* артериальной крови <7,35	2
Общее количество баллов		
Б. Интерпретация SMART-COP		
Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах	
0–2	Низкий риск	
3–4	Средний риск (1 из 8)	
5–6	Высокий риск (1 из 3)	
$\geq 7$	Очень высокий риск (2 из 3)	
В. Интерпретация SMRT-CO		
Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах	
0	Очень низкий риск	
1	Низкий риск (1 из 20)	
2	Средний риск (1 из 10)	
3	Высокий риск (1 из 6)	
$\geq 4$	Высокий риск (1 из 3)	

\* Не оцениваются в шкале SMRT-CO.

риод времени; при этом не учитывается вариабельность клинической картины ВП и возможность очень быстрого прогрессирования заболевания. Прогностические шкалы не рассматривают такие факторы, как декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, которые нередко являются основной причиной госпитализации пациентов, а также немедицинские показания к госпитализации. Поэтому любая из прогностических шкал может быть только ориентиром в выборе места лечения, в каждом конкретном случае этот вопрос должен решаться лечащим врачом индивидуально.

Госпитализация при подтвержденном диагнозе ВП показана при наличии как минимум одного из следующих признаков.

1. Данные физикального обследования: частота дыхания  $\geq 30$ /мин; диастолическое артериальное давление  $\leq 60$  мм рт.ст.; систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.; ЧСС  $\geq 125$ /мин; температура <35,5 °C или  $\geq 39,9$  °C; нарушение сознания.
2. Лабораторные и рентгенологические данные: количество лейкоцитов периферической крови <4,0×10<sup>9</sup>/л или >20,0×10<sup>9</sup>/л; S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> <92% (по данным пульсоксиметрии); p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> <60 мм рт.ст.

и/или p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> >50 мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови >176,7 мкмоль/л или азот мочевины >7,0 ммоль/л (азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14); пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации >50% в течение ближайших 2 сут); гематокрит <30% или гемоглобин <90 г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом (pH <7,35), коагулопатией.

3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

Вопрос о предпочтительности стационарного лечения ВП может быть рассмотрен в следующих случаях.

1. Возраст старше 60 лет.
2. Наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазы, злока-

чественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания).

3. Неэффективность стартовой антибактериальной терапии.
4. Беременность.
5. Желание пациента и/или членов его семьи.

## Основные принципы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии

### Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях

Среди пациентов, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, выделяют две группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии. В первую группу включены пациенты без сопутствующих заболеваний и не принимавших за последние 3 мес системные АМП  $\geq 2$  дней. У этих больных адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных препаратов. В качестве препаратов выбора рекомендуется амоксициллин или макролидные антибиотики. Несмотря на то что *in vitro* аминопенициллины не перекрывают весь спектр потенциальных возбудителей, в ходе клинических исследований не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков, а также отдельных представителей класса макролидов или респираторных фторхинолонов.

Во вторую группу включены больные ВП с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, хронический алкоголизм, наркомания, истощение) и/или принимавшими за последние 3 мес АМП  $\geq 2$  дней, что способно оказать влия-

ние на этиологию и обусловить неблагоприятный исход заболевания.

У пациентов этой группы адекватный клинический эффект также может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. Поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в том числе обладающих некоторыми механизмами резистентности) у таких больных возрастает, в качестве препарата выбора рекомендуются амоксициллин + клавулановая кислота или амоксициллин + сульбактам. У пациентов данной категории возможно назначение комбинации  $\beta$ -лактама и макролида в связи с возможной «атипичной» этиологией ВП, однако на сегодняшний день не доказано, что такая стратегия улучшает исходы лечения. Альтернативой комбинированной терапии  $\beta$ -лактамами и макролидами может быть применение «респираторного» фторхинолона (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) (табл. 9.15).

Распространенную в некоторых регионах практику широкого использования аминогликозидов (гентамицин и др.), цефазолина и ципрофлоксацина при лечении ВП следует признать ошибочной, так как они неактивны в отношении ключевых возбудителей ВП.

Парентеральные антибиотики при лечении ВП в амбулаторных условиях не имеют доказанных преимуществ перед пероральными. Они могут применяться лишь в единичных случаях (например, предполагаемой низкой комплаентности при приеме пероральных препаратов, отказе или невозможности своевременной госпитализации). У молодых пациентов (<60 лет) при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний может применяться цефтриаксон или бензилпенициллин прокаином внутримышечно. У пациентов 60 лет и старше рекомендуется цефтриаксон внутримышечно.

Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения (повторный осмотр). Целесообразен телефонный контакт с пациентом на следующий

**Таблица 9.15.** Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии нетяжелого течения [1, с изменениями]

Группа	Наиболее вероятные возбудители	Препараты выбора
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес АМП $\geq 2$ дней	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь или макролид внутрь*
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес АМП $\geq 2$ дней	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин + клавулановая кислота, амоксициллин + сульбактам, цефдиторен внутри $\pm$ макролид внутрь или «респираторный» фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутри

\* Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на «атипичную» этиологию ВП (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*).

**Таблица 9.16.** Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях [1]

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Амоксициллин	Макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )
Амоксициллин + клавулановая кислота Амоксициллин + сульбактам	Респираторный фторхинолон. Макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )
Макролиды	Амоксициллин. Амоксициллин + клавулановая кислота. Амоксициллин + сульбактам. Респираторные фторхинолоны	Возможная причина неэффективности макролидов — резистентные пневмококки или грамотрицательные бактерии

**Примечание:** макролиды могут назначаться как вместо, так и в дополнение к β-лактамам.

день после начала терапии. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение симптомов интоксикации, одышки и других проявлений дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента. Рекомендации по смене режима антибактериальной терапии приведены в табл. 9.16. В случае отсутствия адекватного эффекта при терапии амоксициллином его следует заменить на (или добавить) макролидный антибиотик.

До настоящего времени оптимальная длительность лечения пациентов с ВП остается предметом обсуждения. Ключевым критерием отмены антибактериальной терапии при нетяжелой ВП является стойкая нормализация температуры тела на протяжении 48–72 ч при положительной динамике других симптомов и отсутствии признаков клинической нестабильности.

При таком подходе длительность лечения обычно не превышает 7 дней. Выполненные в последние годы исследования свидетельствуют о том, что при неосложненной ВП высокая клиническая эффективность может быть достигнута при использовании и более коротких курсов антибактериальной терапии. Согласно результатам нескольких метаанализов, выполненных в последнее время, короткие курсы терапии (3–7 дней) не отличались по клинической эффективности и безопасности от стандартных (7–10 дней).

В то же время следует отметить, что короткий курс антибактериальной терапии можно использовать только у пациентов с неосложненной ВП. Короткие курсы могут быть недостаточно эффективными у пациентов пожилого возраста, с хроническими сопутствующими заболеваниями, при медленном клиническом ответе на лечение, а также в случаях ВП, вызванной такими возбудителями, как *S. aureus*, *P. aeruginosa*.

К критериям адекватности антибактериальной терапии ВП эксперты относят: стойкое снижение температуры тела  $\leq 37,2$  °С, отсутствие симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту), гнойной мокроты, положительную динамику показателей периферической крови (количество лейкоцитов в крови  $< 10 \times 10^9$ /л, нейтрофилов  $< 80\%$ , юных форм  $< 6\%$ ), а также отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации (табл. 9.17). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции. Рентгенологические проявления ВП разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография грудной клетки не может служить критерием для определения длительности антибактериальной терапии.

Вместе с тем при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак легкого (РЛ), туберкулез, застойная сердечная недостаточность и др.

### Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в условиях стационара

У госпитализированных пациентов подразумевается более тяжелое течение ВП, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков.

При нетяжелой ВП эксперты рекомендуют парентеральное применение бензилпенициллина, ампициллина, ингибиторзащищенных аминопенициллинов (амоксициллин + клавулановая кислота, амоксициллин + сульбактам), цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или эртапенема. Согласно результатам ряда про-

**Таблица 9.17.** Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антибактериальной терапии или замены антибактериального препарата [1]

Клинические признаки	Пояснения
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0–37,5 °С)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление легочного рисунка)	Могут наблюдаться в течение 1–2 мес после перенесенной ВП
Сухой кашель	Может наблюдаться в течение 1–2 мес после перенесенной ВП, особенно у курящих, пациентов с ХОБЛ
Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут наблюдаться в течение 3–4 нед и более после перенесенной ВП и отражают естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления)
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении

спективных и ретроспективных исследований наличие в стартовом режиме терапии антибиотика, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает длительность пребывания больного в стационаре. Это обстоятельство делает оправданным применение β-лактама в комбинации с макролидом.

Альтернативой комбинированной терапии (β-лактама ± макролида) может быть монотерапия респираторным фторхинолоном (моксифлоксацин, левофлоксацин). Через 2–4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии. При нетяжелом течении ВП у госпитализированных больных, особенно в случае госпитализации по немедицинским показаниям, допускается сразу назначение антибиотиков внутрь.

Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.) характеризуются слабой антипневмококковой активностью, описаны случаи неэффективности терапии ВП, вызванной *S. pneumoniae*.

Из препаратов группы фторхинолонов предпочтение следует отдавать «респираторным» фторхинолонам (моксифлоксацин, левофлоксацин), которые вводятся внутривенно. Имеются данные контролируемых исследований о сравнимой со стандартным режимом терапии (комбинация β-лактама антибиотика и макролида) эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами при тяжелой ВП. Однако подобные исследования немногочисленны, поэтому более надежной является их комбинация с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Рекомендации по антибактериальной терапии тяжелой ВП представлены в табл. 9.18.

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч. При таком подходе длительность лечения

**Таблица 9.18.** Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой внебольничной пневмонии [2]

1. Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> и аспирации
Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, цефепим, цефтаролина фосамил, эртапенем внутривенно + макролид внутривенно <i>или</i> Моксифлоксацин, левофлоксацин внутривенно + цефтриаксон, цефотаксим внутривенно
2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>
Пиперациллин + тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем + циластатин внутривенно + Ципрофлоксацин либо левофлоксацин внутривенно <sup>1</sup> <i>или</i> Пиперациллин + тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем + циластатин внутривенно + аминогликозид II–III поколения внутривенно + макролид внутривенно <i>или</i> Пиперациллин + тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем+/циластатин внутривенно + аминогликозид II–III поколения внутривенно + моксифлоксацин или левофлоксацин внутривенно
3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
Амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, пиперациллин + тазобактам, карбапенемы внутривенно <i>или</i> Цефтриаксон, цефотаксим внутривенно + клиндамицин или метронидазол внутривенно
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии может назначаться осельтамивир <sup>2</sup> внутрь или занамивир ингаляционно

**Примечание:**<sup>1</sup> Левофлоксацин назначается в дозе 500 мг/2 раза в сут.<sup>2</sup> У пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру.

обычно составляет 7 дней. При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии. Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии или ВП, вызванной энтеробактериями и *P. aeruginosa* (не менее 14 дней), а при наличии внелегочных очагов инфекции продолжительность лечения определяется индивидуально. При легионеллезной пневмонии обычно достаточно 7–14-дневного курса терапии, однако при осложненном течении, внелегочных очагах инфекции и медленном ответе длительность лечения определяется индивидуально.

При ведении госпитализированных больных ВП особое значение приобретает ступенчатый режим введения АМП, предполагающий двухэтапное применение антибиотиков: начало лечения с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной антибактериальной терапии, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности.

Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибиотика, что обеспечивает преемственность лечения. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам и с одинаковым уровнем приобретенной устойчивости. Переход с парентерального на пероральный антибиотик следует осуществлять при стабилизации состояния пациента, нормализации температуры и улучшении клинической картины ВП.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения антибиотика появляется в среднем через 2–3 дня после начала лечения. Для ступенчатой терапии используют следующие антибиотики: амоксициллин + клавулановая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин, эритромицин. Для некоторых антибиотиков, не имеющих лекарственной формы для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например, ампициллин → амоксициллин, цефотаксим, цефтриаксон → амоксициллин + клавулановая кислота).

## Неантимикробная терапия внебольничной пневмонии

Среди лекарственных средств (ЛС), относящихся к неантимикробной (адьювантной) терапии, прежде всего ВП тяжелого течения, наи-

больший интерес в настоящее время представляют системные ГК, внутривенные иммуноглобулины, некоторые иммуностимуляторы.

### Глюкокортикоиды

Целесообразность назначения ГК рассматривается в первую очередь при тяжелой ВП, осложненной септическим шоком. При прогрессирующем системном воспалении, возникшем в результате инфекции и сопровождающемся развитием органических нарушений, ГК способствуют ограничению его деструктивного влияния с помощью геномных и негеномных эффектов. С негеномным действием ГК связано уменьшение агрегации тромбоцитов и уровня молекул эндотелиальной адгезии в крови. Геномное действие в зависимости от конечного эффекта подразделяют на репрессивное и активирующее. Репрессивное заключается в торможении синтеза и секреции провоспалительных медиаторов, активирующее — в увеличении субпопуляции моноцитов с противовоспалительными свойствами, которые быстро проникают в ткани, охваченные воспалением.

Среди ГК в терапии септического шока предпочтение отдается гидрокортизону. Выбор данного ЛС обусловлен тем, что, наряду с общими эффектами, гидрокортизон является синтетическим аналогом кортизола, которому принадлежит ключевая роль в поддержании естественной адаптивной реакции на стресс, регуляции сосудистого тонуса и поддержании целостности эндотелия. Оптимизация гемодинамики под влиянием низких доз гидрокортизона связана с задержкой натрия и воды, восстановлением чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов к катехоламинам. На фоне применения гидрокортизона наступает репрессия генов, кодирующих синтез ионизированной NO-синтетазы, и снижение содержания монооксида азота. В наибольшей степени позитивный гемодинамический эффект гидрокортизона наблюдается у лиц с относительной надпочечниковой недостаточностью.

В выполненных к настоящему времени мета-анализах применение гидрокортизона у пациентов с септическим шоком сопровождалось более быстрыми устойчивым регрессом индекса тяжести органной дисфункции, статистически значимым увеличением доли больных, вышедших из шока, сокращением длительности вазопрессорной поддержки и ИВЛ, уменьшением сроков пребывания в ОРИТ. При этом не выявлено увеличения риска таких клинически значимых нежелательных реакций, как суперинфекции, желудочно-кишечные кровотечения и полинейропатия.

Между тем отсутствие однозначного позитивного влияния гидрокортизона в низких дозах на выживаемость является причиной существования разных точек зрения в отношении конкретных показаний для его назначения при септическом шоке.



В последнее десятилетие усилились дискуссии по поводу целесообразности добавления низких доз ГК в терапию ОРДС у больных без септического шока. Этому способствовало, с одной стороны, появление новых сведений о роли ГК — в частности, активация ГК-рецепторов на альвеоцитах, макрофагах и ряде циркулирующих клеток стала рассматриваться в качестве важнейшего шага для восстановления локального гомеостаза при остром повреждении легких. С другой стороны, интерес к ГК вырос в связи с эпидемическими вспышками новых вирусных инфекций (ТОРС, «птичий» и «свиной» грипп), при которых острое повреждение легких является ведущим патологическим синдромом.

В нескольких исследованиях показано, что пролонгированное введение метилпреднизолона в низких дозах (1 мг/кг в сут) наряду со снижением содержания ряда провоспалительных цитокинов в крови и/или лаважной жидкости приводило к более быстрому приросту коэффициента оксигенации, сопровождающемуся статистически значимым сокращением длительности ИВЛ. При этом пациенты на фоне введения ГК имели сравнимую с контрольной группой частоту таких нежелательных лекарственных реакций, как суперинфекции и кровотечения.

В то же время необходимо учитывать, что пациенты с инфекционной природой ОРДС входили в данные исследования субпопуляционно, и только около половины из них приходилось на лиц с пневмонией. Осторожное отношение к назначению ГК при ОРДС связано с неопределенностью временного окна для начала терапии, оптимального препарата (гидрокортизон, метилпреднизолон) и режима его дозирования.

Продолжается изучение возможностей использования ГК у больных тяжелой ВП без проявлений септического шока, однако их клинические преимущества остаются противоречивыми.

### **Заместительная терапия иммуноглобулинами**

Использование иммуноглобулинов при терапии сепсиса основано на следующих эффектах, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях: нейтрализация бактериальных токсинов и ряда других компонентов клеточной стенки, повышение клиренса липополисахарида, опсонизация бактерий, способствующая их фагоцитозу и ускорению процесса антиген-презентации, снижение бактериальной колонизации, ослабление воспалительного ответа за счет снижения секреции провоспалительных медиаторов и связывания циркулирующих цитокинов, восстановление реактивности клеток при феномене «иммунного паралича».

Поликлональные иммуноглобулины в ходе метаанализа продемонстрировали снижение относительного риска смерти по сравнению с плацебо.

При этом более высокая эффективность выявлена для препаратов, обогащенных IgM.

Однако эксперты признают, что, несмотря на положительные результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), однозначно рекомендовать применение внутривенных иммуноглобулинов пациентам с ВП, осложненной сепсисом, преждевременно. Это связано со следующими ограничениями имеющейся доказательной базы: крайняя разнородность групп по основной нозологии и небольшое количество пациентов во многих исследованиях, различные конечные точки оценки эффективности (летальность в ОРИТ, 28-дневная летальность, госпитальная летальность), разные режимы дозирования иммуноглобулинов (от 0,5 до 2,0 г/кг на курс терапии), разные препараты.

Гетерогенность септических больных по особенностям течения системного воспаления, тяжести органно-системных нарушений и прогнозу требует поиска и выделения субпопуляций больных, в которых назначение иммуноглобулинов способно оказать наиболее значимый эффект. В качестве подходов для скрининга и выделения пациентов с наиболее высокой ожидаемой пользой от назначения иммуноглобулинов следует использовать шкалы тяжести общего состояния, тяжести органных расстройств, детекцию в крови эндотоксина.

### **Иммуностимуляция**

Большинство пациентов с тяжелыми инфекциями, в том числе осложненными септическим шоком, переживают первую фазу системного воспаления — неконтролируемое гипервоспаление. Однако у некоторых из них через несколько дней или недель может формироваться состояние, которое характеризуется пониженной реактивностью в отношении любого повреждающего фактора.

Для сепсис-индуцированной иммуносупрессии характерно снижение фагоцитарной активности моноцитов, их антигенпрезентирующей способности, торможение синтеза провоспалительных цитокинов и увеличение секреции противовоспалительных медиаторов и негативных костимулирующих молекул. Среди последних особое значение имеет моноцитарно-макрофагальный протеин PD-1, который индуцирует апоптоз, повышает секрецию ИЛ-10, блокирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Помимо дисфункции лимфоцитов, у данной категории больных наблюдается обусловленное апоптозом снижение количества как Т-, так и В-клеток.

Установленные изменения при септическом шоке явились основанием для проведения экспериментальных и клинических исследований ЛС, способных восстанавливать активность лейкоцитов, в том числе гранулоцит-колониестимулирующего фактора (ГКСФ) и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (ГМКСФ).

Интерес к ГКСФ связан с его способностью усиливать фагоцитоз, образование и созревание

нейтрофилов. Эффекты ГМКСФ заключаются в индукции пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, увеличении продукции провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию эндотоксином.

Эффективность ГКСФ и ГМКСФ изучалась в ряде клинических исследований при сепсисе с различной локализацией первичного очага. Следует отметить, что метаанализ не выявил повышения выживаемости при добавлении к терапии ГКСФ и ГМКСФ. Однако в группе активной терапии по сравнению с плацебо отмечалось более быстрое разрешение проявлений системной воспалительной реакции.

Эффективность ГКСФ и ГМКСФ исследовалась отдельно при тяжелой ВП с развитием сепсиса и септического шока. Позитивные результаты, выражающиеся в повышении выживаемости, получены только в одном исследовании, включавшем 18 пациентов с тяжелой ВП, осложнившейся формированием сепсиса и септического шока. При этом пациенты контрольной группы оказались тяжелее по шкале АРАСНЕ II и имели более высокое исходное содержание в крови ИЛ-6.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что ориентация на критерии сепсиса/тяжелого сепсиса/септического шока при определении показаний к назначению ГКСФ и ГМКСФ недостаточна, поскольку в исследование попадают пациенты с различными проявлениями иммунологической дисфункции, в том числе и без иммуносупрессии.

В настоящее время эксперты делают заключение о том, что для успешного выбора кандидатов к проведению иммуностимуляции необходимо понимание фенотипа воспалительного ответа. Рутинное использование ГКСФ и ГМКСФ на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно, поскольку в настоящее время мы не располагаем необходимыми фундаментальными знаниями и диагностическими критериями, раскрывающими особенности ответа макроорганизма на инфекцию, и, соответственно, не можем надлежащим образом индивидуализировать иммунотерапию у постели больного.

## Респираторная поддержка

Острая дыхательная недостаточность является ведущей причиной летальности больных пневмонией. По данным проспективных исследований, госпитальная летальность у пациентов с тяжелой ВП, нуждающихся в проведении ИВЛ, составляет 46%.

Главной задачей лечения острой дыхательной недостаточности является обеспечение нормальной оксигенации организма, так как выраженная гипоксия обладает потенциально летальными эффектами. Назначение кислорода является од-

ним из основных направлений терапии острой дыхательной недостаточности при пневмонии. Показаниями к  $O_2$ -терапии является  $p_aO_2 < 55$  мм рт.ст. или  $Sp(a)O_2 < 88\%$  (при дыхании воздухом). Оптимальным является поддержание  $Sa(p)O_2$  в пределах 88–95% или  $p_aO_2$  — в пределах 55–80 мм рт.ст.

При умеренной гипоксемии ( $SpO_2$  80–88%), при условии достаточного респираторного усилия больного, сохраненном сознании и быстрой обратной динамике инфекционного процесса, возможна коррекция гипоксемии ингаляциями кислорода при помощи простой носовой маски ( $FiO_2$  45–50%) или маски с расходным мешком ( $FiO_2$  75–90%). Если не достигаются «целевые» параметры оксигенации, следует рассмотреть вопрос о вентиляции легких.

Если достижение «целевых» значений параметров оксигенации сопровождается нарастанием респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания больного, то в такой ситуации также следует рассмотреть вопрос об инициации респираторной поддержки. Показания к ИВЛ при острой дыхательной недостаточности на фоне ВП представлены в табл. 9.19.

Подходы к ИВЛ при ВП тяжелого течения без выраженной асимметрии между легкими существенно не отличаются от тактики при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) — используется тактика протективной вентиляции легких (с использованием малых  $V_T$  и подхода «открытого легкого»), что позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

**Таблица 9.19.** Показания к искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне тяжелой внебольничной пневмонии [2]

Абсолютные
Остановка дыхания
Нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение
Нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление <70 мм рт.ст., ЧСС <50/мин)
Относительные
Частота дыхания >35/мин
$p_aO_2/FiO_2 < 150$ мм рт.ст.
Повышение $p_aCO_2 > 20\%$ исходного уровня
Изменение ментального статуса

Альтернативой традиционной респираторной поддержке является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), то есть вентиляционное пособие без постановки искусственных дыхательных путей (интубационной или трахеостомической трубки), с помощью масок. Показания к НВЛ при тяжелой ВП представлены в табл. 9.20. В отличие от традиционной респираторной поддержки, НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и

**Таблица 9.20.** Показания к неинвазивной вентиляции легких при тяжелой внебольничной пневмонии

Выраженная одышка в покое, частота дыхания >30/мин
$p_aO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст.
$p_aCO_2 > 50$ мм рт.ст. или pH <7,3

механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с острой дыхательной недостаточностью.

Следует подчеркнуть, что для проведения НВЛ при тяжелой ВП необходим строгий отбор больных, главными критериями являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика. Применение НВЛ при тяжелой ВП особенно обосновано у больных с фоновым заболеванием ХОБЛ, при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой дыхательной недостаточности. Предикторами неуспеха НВЛ при тяжелой ВП являются:

- $p_aO_2/FiO_2 \leq 127$  мм рт.ст. при поступлении;
- $p_aO_2/FiO_2 \leq 149$  мм рт.ст. после 1 ч НВЛ.

НВЛ может быть использована для отлучения больных от респиратора после длительной инвазивной респираторной поддержки.

Особую сложность представляет проблема проведения вентиляционного пособия больным с острой дыхательной недостаточностью на фоне несимметричного (унилатерального) поражения легких. При массивном поражении одного легкого наблюдается значительное различие легочного комплаенса — более низкое в пораженном легком и более высокое в здоровом или менее пораженном легком. В такой ситуации пораженное (более жесткое) легкое получает меньшую часть дыхательного объема. Использование положительного давления на выдохе в данной ситуации, как правило, неэффективно и может даже быть вредно: для того чтобы расправить альвеолы в пораженном легком, необходим такой уровень положительного давления на выдохе, что возможно

перерастяжение здоровых альвеол, приводящее к снижению общего комплаенса легких и повышению риска баротравмы. Предложено несколько подходов для улучшения оксигенации у больного с односторонней пневмонией: использование фармакологических препаратов (ингаляционный оксид азота); периодическое придание больному положения на здоровом боку (*decubitus lateralis*); отдельная вентиляция легких с учетом разного комплаенса и различной потребности положительного давления на выдохе в здоровом и «больном» легком.

Крайне тяжелые случаи острой дыхательной недостаточности при тяжелой ВП могут потребовать проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации. Быстрота прогрессирования острой дыхательной недостаточности у больных с тяжелой ВП диктует необходимость осуществить заблаговременный контакт с центром, располагающим возможностями проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации. Экстракорпоральная мембранная оксигенация проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в том числе хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации центральных сосудов и настройкой экстракорпоральной мембранной оксигенации. Показания и противопоказания к экстракорпоральной мембранной оксигенации представлены на табл. 9.21.

### «Трудная» внебольничная пневмония

С учетом возможного «ответа» на антибиотикотерапию выделяют пневмонию с адекватным ответом на лечение, пневмонию, «не отвечающую» на антибактериальную терапию, и медленно разрешающуюся/неразрешающуюся пневмонию (рис. 9.9).

#### Внебольничная пневмония, «не отвечающая» на лечение

Термином «пневмония, не отвечающая на лечение» описываются клинические ситуации, при

**Таблица 9.21.** Показания и противопоказания к экстракорпоральной мембранной оксигенации [2]

Потенциальные показания к экстракорпоральной мембранной оксигенации	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рефрактерная гипоксемия <math>p_aO_2/FiO_2 &lt; 50</math> мм рт.ст., персистирующая*; несмотря на <math>FiO_2 &gt; 80\%</math> + положительное давление на выдохе (<math>\leq 20</math> см <math>H_2O</math>) при <math>P_{plat} = 32</math> см <math>H_2O</math> + прональная позиция ± ингаляционный NO</li> <li>• Давление плато <math>\geq 35</math> см <math>H_2O</math> несмотря на снижение положительного давления на выдохе до 5 см <math>H_2O</math> и снижение VT до минимального значения (4 мл/кг) и pH <math>\geq 7,15</math></li> </ul>
Противопоказания к экстракорпоральной мембранной оксигенации	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжелые сопутствующие заболевания, с предсказанной продолжительностью жизни больного не более 5 лет</li> <li>• Полиорганная недостаточность и SAPS II &gt;90 баллов или SOFA &gt;15 баллов</li> <li>• Немедикаментозная кома (вследствие инсульта)</li> <li>• Решение об ограничении терапии</li> <li>• Техническая невозможность венозного или артериального доступа</li> <li>• Индекс массы тела &gt;40</li> </ul>

\* Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и до 48 ч в случае стабилизации).

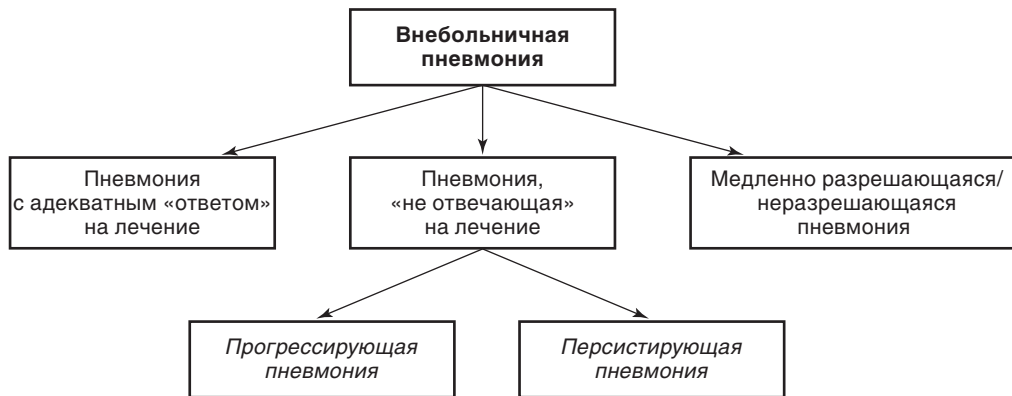


Рис. 9.9. Варианты течения внебольничной пневмонии [76]

которых, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, не наблюдается адекватный клинический «ответ».

Общепринятыми сроками оценки эффективности антибактериальной терапии ВП являются первые 48–72 ч с момента начала лечения. На основании этого критического для больных ВП временного интервала (72 ч от начала лечения) определяют раннюю или позднюю неэффективность антибактериальной терапии.

Помимо этого, у госпитализированных пациентов выделяют две разновидности неэффективности лечения. К первой из них относят так называемую прогрессирующую пневмонию или истинное клиническое ухудшение, сопровождающееся развитием, как правило, в первые 72 ч от момента поступления больного в стационар острой дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки, и/или септического шока. Ухудшение состояния пациента чаще всего

связано с неэффективной терапией, развитием осложнений ВП, формированием внелегочных очагов инфекции или с альтернативным пневмонией заболеванием (рис. 9.10). Здесь важно подчеркнуть, что около 50% больных ВП, находящихся в ОРИТ, первоначально поступают в отделение общего профиля (терапевтическое, пульмонологическое), откуда в последующем ввиду прогрессирующего течения заболевания переводятся в ОРИТ.

Позднее прогрессирующее ухудшение состояния больных ВП (спустя 72 ч от начала лечения) чаще всего обуславливается присоединением нозокомиальной суперинфекции или обострением/декомпенсацией сопутствующих заболеваний внутренних органов.

В этом контексте особый интерес представляют данные, свидетельствующие о генетической предрасположенности к генерализованному воспалительному ответу при пневмонии и даже ле-



Рис. 9.10. Причины неэффективности лечения больных внебольничной пневмонией [77]

тальному исходу заболевания. Так, известно, в частности, что степень тяжести ВП ассоциируется с генетическими изменениями локуса ИЛ-10. Другое генетическое отклонение, связываемое с модификацией белка теплового шока, характеризуется возрастанием риска развития септического шока при пневмонии.

Ко второй разновидности неэффективности лечения больных ВП в стационаре относят «персистирующую» пневмонию или пневмонию, «не отвечающую» должным образом на антибиотикотерапию. В данном случае имеет место замедленное обратное развитие клинических симптомов заболевания, наблюдаемое в 15–25% случаев.

Ожидаемые сроки разрешения клинических симптомов пневмонии у больных, демонстрирующих адекватный «ответ» на антибактериальную терапию, представлены на рис. 9.11.

Лихорадка на фоне адекватного лечения регрессирует на 2–4-е сутки лечения. К числу других критических точек, определяющих эффективность терапии, относят частоту сердечных сокращений и дыхательных движений, показатели систолического артериального давления, сатурации гемоглобина кислородом и пр. (так называемые критерии клинической стабильности). При адекватном «ответе» среднее время достижения соответствующих значений вышеуказанных критериев составляет 3 сут; напротив, для пациентов с «персистирующей» пневмонией этот временной отрезок составляет 6 дней и более. Причинами неэффективности лечения в случаях «персистирующей» ВП могут служить обострение/декомпенсация сопутствующих заболеваний, присоединение нозокомиальной суперинфекции, а также многочисленные неинфекционные заболевания, нередко ошибочно принимаемые за пневмонию, а именно тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), системные васкулиты, сердечная недостаточность, лекарственные пневмопатии, легочные эозинофилии и др.

В значительной части случаев (>40%) неэффективность терапии как при «прогрессирующей»,

так и «персистирующей» пневмонии обуславливается инфекционными причинами; при этом может иметь место как первичная инфекция, вызванная, в частности, лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителей, так нозокомиальная суперинфекция. В ряду наиболее частых микробиологических находок фигурируют *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

К сожалению, в реальной клинической практике конкретную причину неэффективности антибактериальной терапии ВП не удается установить едва ли не в половине случаев.

Выделение представленных разновидностей неэффективности лечения ВП имеет важное практическое значение, так как определяет дальнейшую тактику ведения пациента. Очевидно, что модификация антибактериальной терапии оправдана только при «прогрессирующей» пневмонии, в случаях получения данных микробиологических исследований, указывающих на выделение культуры микроорганизма с природной или приобретенной устойчивостью к назначавшимся АМП или при открывшихся эпидемиологических данных, позволяющих предполагать альтернативную этиологию заболевания.

В определенных клинических ситуациях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели (30 дней) от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического выздоровления, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП. Данный вариант течения заболевания рассматривается отдельно от пневмонии, «не отвечающей» на лечение, и требуют иных подходов к ведению больного.

Если анализу причин неэффективности лечения ВП было посвящено довольно много исследований, то предикторы (факторы риска) неэффективности стали изучаться относительно недавно. Так, в частности, были установлены следующие прогностические факторы неэффективности эмпирической антибактериальной терапии: прожи-

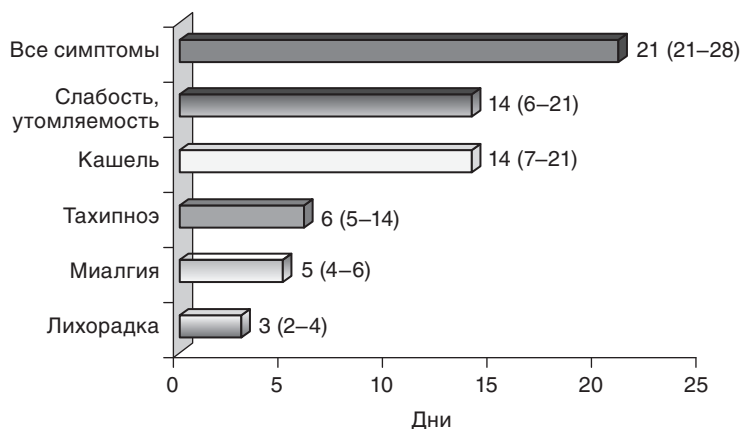


Рис. 9.11. Среднее время разрешения клинических симптомов у больных внебольничной пневмонией [78]

вание в доме престарелых, сопутствующие заболевания печени и желудочно-кишечного тракта. Достоверно ассоциировались с увеличением риска неэффективности лечения больного ВП лейкопения и гипонатриемия, мультилобарное поражение легочной ткани. Осложнения пневмонии (абсцедирование, плевральный выпот) увеличивали риск развития отрицательного «ответа» на терапию в 2–4 раза; неэффективность антибиотикотерапии чаще отмечалась у пациентов с тяжелым течением заболевания (35 и 13,5% пациентов, отнесенных к IV и V классам риска по шкале «Исследование исходов пневмонии» соответственно).

Интересным представлялся факт того, что у пациентов с сопутствующей ХОБЛ частота терапевтических неудач оказалась ниже, что могло быть связано с терапией ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК), которые обладают мощным противовоспалительным действием. Впрочем, подтверждение данного предположения требует дополнительных исследований.

Предшествующая вакцинация антипневмококковой вакциной также характеризовалась снижением риска общей неэффективности лечения.

Была выявлена отчетливая связь между частотой терапевтических неудач и этиологией ВП: отмечено, в частности, что пневмония, вызываемая *Legionella* spp. и грамотрицательными микроорганизмами, ассоциируется с риском ранней неэффективности антибактериальной терапии. Другим важным фактором риска неэффектив-

ности лечения оказалось применение АМП, не соответствующих современным клиническим рекомендациям.

Анализируя установленные факторы риска неэффективности лечения ВП (табл. 9.22), с практической точки зрения важно выделить ряд факторов, поддающихся модификации (пересмотр тактики антибактериальной терапии), а также те клинические ситуации (например, пневмония, вызванная грамотрицательными микроорганизмами, «болезнь легионеров» и пр.), развитие которых возможно предугадать при анализе клинико-эпидемиологических данных или установить с помощью современных методов экспресс-диагностики.

Анализируя представленные данные, важно подчеркнуть, что одним из важнейших независимых факторов риска ранней неэффективности лечения является проводимая антибактериальная терапия, не соответствующая клиническим рекомендациям. Данное положение наиболее актуально для амбулаторного лечения ВП. Например, в РФ среди наиболее частых ошибок антибактериальной терапии ВП в амбулаторной практике фигурирует назначение цефазолина (низкая антипневмококковая активность, отсутствие клинически значимой активности в отношении *H. influenzae*), цiproфлоксацина (низкая активность в отношении *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*), ко-тримоксазола [сульфаметоксазола + триметоприма] (высокая распространенность в РФ резистентных к антибиотикку штаммов *S. pneumoniae*

**Таблица 9.22.** Факторы риска неэффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии [79]

Факторы риска	Неэффективность лечения в целом		Ранняя неэффективность лечения	
	снижение риска	повышение риска	снижение риска	повышение риска
Возраст >65 лет	–	–	0,35	–
ХОБЛ	0,60	–	–	–
Заболевания печени	–	2,0	–	–
Применение гриппозной вакцины	0,30	–	–	–
Плевральный выпот	–	2,7	–	–
Мультилобарная инфильтрация	–	2,1	–	1,81
Абсцедирование	–	4,1	–	–
Лейкопения	–	3,7	–	–
Высокий класс риска по шкале исследования «Исследование исходов пневмонии» (IV и V классы)	–	1,3	–	2,75
Легионеллезная пневмония	–	–	–	2,71
Пневмония, вызываемая грамотрицательными микроорганизмами	–	–	–	4,34
Терапия «респираторными» фторхинолонами	0,5	–	–	–
Терапия, соответствующая рекомендациям	–	–	0,61	–
Терапия, не соответствующая рекомендациям	–	–	–	2,51

и *H. influenza*), ампициллина для приема внутрь (низкая биодоступность препарата — 40%; для сравнения у амоксициллина — 75–93%) и доксицилина (высокая распространенность в РФ резистентных к антибиотику штаммов *S. pneumoniae*).

Другой важной проблемой, характерной для амбулаторной практики лечения ВП и обуславливающей значительное число случаев неэффективности терапии, является низкая комплаентность пациентов. Справедливость этого заключения многократно подтверждалась результатами клинических исследований, демонстрировавших значительное снижение эффективности антибиотикотерапии ВП при несоблюдении пациентами предписанного режима лечения. Проведенное в России исследование показало, что каждый второй пациент, получающий антибиотики, не соблюдает график приема препаратов, а 3% вовсе не соблюдают рекомендации врача.

Ведение пациентов с ВП, «не отвечающей» на лечение, предполагает следующий алгоритм действий:

- 1) перевод больного на более высокий уровень лечения (то есть госпитализация больного в случае первоначального амбулаторного лечения или перевод пациента из отделения общего профиля в ОРИТ);
- 2) пересмотр тактики антибактериальной терапии;
- 3) проведение целенаправленного диагностического поиска.

Очевидно, что первым врачебным действием при лечении ВП у госпитализированных больных является тщательный пересмотр анамнестических, эпидемиологических и клинических данных, позволяющих определить альтернативную этиологию пневмонии, анализ факторов риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов, полноценное микробиологическое обследование и последующее модифицирование антибактериальной терапии с учетом выявленных причин неэффективности лечения. Безусловным подспорьем в обсуждаемой клинической ситуации могут оказаться данные микробиологической диагностики и оценки чувствительности выделенного микроорганизма к антибиотикам, которые чаще всего доступны на 2–3-е сутки от начала лечения. Впрочем, стоит заметить, что, по некоторым данным, целенаправленная модификация антибактериальной терапии с учетом результатов микробиологической диагностики демонстрирует сравнимую летальность с эмпирически назначенным лечением — 67 и 64% соответственно.

Однако даже отсутствие положительного микробиологического результата (например, отсутствие синегнойной палочки или MRSA в исследуемом материале) заставляет принять решение о дальнейшем системном диагностическом поиске (лучевая диагностика высокого разреше-

ния, инструментальные и лабораторные методы). Известно, что такой подход обследования больных с ВП, «не ответившей» на лечение, приводит к постановке специфического диагноза в 70% случаев.

При ухудшении состояния больного и прогрессировании симптомов заболевания необходимо проводить повторные посевы крови, так как в данном случае возникает риск развития вторичной бактериемии. Несмотря на предшествующую антибиотикотерапию, данное исследование имеет большую диагностическую ценность, так как в случае положительного результата посева крови на фоне адекватной антибактериальной терапии можно сделать вывод о наличии антибиотикорезистентных штаммов возбудителей либо о появлении других очагов инфекции (например, эндокардит).

В последние годы все большее внимание привлекает исследование сывороточного уровня С-реактивного белка и прокальцитонина. Показано, в частности, что наиболее высокая концентрация С-реактивного белка отмечается у пациентов с тяжелой пневмококковой или легионеллезной пневмонией, а также может рассматриваться как самостоятельный фактор неэффективности антибактериальной терапии. Уровень прокальцитонина также коррелирует с тяжестью состояния больных ВП и может быть предиктором развития осложнений и неблагоприятного исхода заболевания. Впрочем, окончательного мнения о целесообразности использования вышеуказанных тестов для дифференциации этиологии и определения тяжести состояния пациентов пока нет.

Безусловно, важным в ходе обследования являются выявление возможных иммунологических нарушений и последующая их коррекция (наряду с пересмотром тактики антибактериальной терапии). В настоящее время в общетерапевтической и пульмонологической практике нередкими стали случаи пневмоцистной пневмонии (возбудитель — *Pneumocystis jiroveci*), являющейся едва ли не основным клиническим проявлением у больных СПИДом. В связи с этим всем поступающим в стационар больным показан ИФА для обнаружения антител к ВИЧ.

В ряде случаев на фоне применения β-лактамов антибиотиков наблюдается лекарственная лихорадка, требующая отмены антибиотика. Кроме этого, при приеме пенициллина (реже других β-лактамов антибиотиков), сульфаниламидов возможно развитие аллергического (гиперчувствительного) васкулита, манифестирующего геморрагической сыпью и легочными инфильтратами. Диагноз подтверждают данными биопсии участков кожи, где выявляют признаки васкулита мелких сосудов. Важнейшим фактором риска развития гиперчувствительного васкулита является аллергическая реакция на ЛС в анамнезе.

И, конечно, следует помнить о том, что неэффективность лечения может быть обусловлена внелегочными очагами инфекции (инфекции

кожи, мочевых путей, брюшной полости, катетер-ассоциированные инфекции), в том числе нозокомиального характера, что обуславливает дальнейший диагностический поиск и микробиологическое исследование актуального материала.

В числе необходимых методов диагностики, применяемых при ведении пациентов с ВП, «не отвечающей» на лечение, следует прежде всего упомянуть КТ органов грудной клетки, фиброbronхоскопию и торакоцентез, результаты которых дают возможность заподозрить, а порой и диагностировать альтернативное пневмонии заболевание. КТ органов грудной клетки, помимо исключения неинфекционных заболеваний (например, бронхиолит с организуемой пневмонией), позволяет диагностировать целый ряд других причин неэффективности лечения пневмонии — осложненный плеврит/эмпиему, абсцесс легкого и пр. Применение КТ целесообразно у пациентов с выявленными ранее при рентгенографии нетипичными для пневмонии изменениями (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве ТЭЛА и пр.), при рецидивирующей пневмонии (повторно возникающие инфильтративные изменения в одной и той же доле/сегменте), а также в случае затяжной пневмонии.

Бронхоскопия позволяет выявить ряд патологических процессов (мукоидная закупорка бронха, бронхогенная карцинома и пр.), а микробиологическое исследование жидкости БАЛ/материала щеточной биопсии обладает большей ценностью, чем рутинное культуральное исследование мокроты. Так, исследование жидкости БАЛ с использованием специальной окраски серебром или имму-

нофлюоресцентным красителем характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью в диагностике *P. jiroveci*-инфекции. По данным одного из исследований, у 44% больных ВП, «не ответившей» на лечение, этиология заболевания была установлена именно при бронхоскопии.

При наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме >10 мм показан торакоцентез с последующим исследованием плевральной жидкости (окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивые бактерии; посев на аэробы, анаэробы, МБ; подсчет лейкоцитов с лейкоцитарной формулой; определение рН, активности ЛДГ, содержание белка и пр.). Например, лимфоцитарный плевральный выпот позволяет заподозрить наличие у пациента туберкулеза легких.

Сводный анализ причин неэффективности лечения ВП и способов их коррекции представлен в табл. 9.23.

При получении данных микробиологической диагностики, свидетельствующих о выделении соответствующего пневмотропного микроорганизма, проводится целенаправленная терапия. Так, при обнаружении MRSA к стандартной антибактериальной терапии следует добавить ванкомицин или линезолид. При выделении культуры *P. aeruginosa* препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон + сульбактам, тикарциллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), цiproфлоксацин, левофлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять как в рамках монотерапии, так и с аминогликозидами (амикацином).

**Таблица 9.23.** Причины неэффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии и способы их коррекции [80]

Предполагаемая причина неэффективности терапии	Метод коррекции
Неадекватная антибактериальная терапия	Пересмотр лечения в соответствии с требованиями национальных/ международных клинических рекомендаций
Предполагаемая низкая комплаентность пациента	Госпитализация больного, назначение парентеральной терапии
Первоначальная недооценка тяжести состояния больного	Госпитализация, перевод в ОРИТ
Предполагаемая антибиотикорезистентность микроорганизмов	Пересмотр терапии в пользу антибиотиков, преодолевающих распространенные механизмы лекарственной устойчивости возбудителей (учет данных микробиологической диагностики)
Внелегочные очаги инфекции (эндокардит, менингит и пр.)	Посев крови, диагностический поиск, модификация антибактериальной терапии
Осложнения пневмонии (абсцесс легкого, эмпиема плевры)	Торакоцентез, пересмотр тактики антибактериальной терапии с учетом актуальных (предполагаемых или выделенных) возбудителей
Альтернативный диагноз (ТЭЛА, эндокардит трикуспидального клапана, облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией, системные васкулиты и пр.)	КТ, бронхоскопия и пр.
Нозокомиальная суперинфекция	Своевременная диагностика, адекватная антибактериальная терапия



При подозрении на аспирацию предпочтнее следует отдавать антибиотикам, активным в отношении широкого круга аэробных грамотрицательных возбудителей и анаэробов — амоксициллину + клавулановой кислоте, цефоперазону + сульбактаму, тикарциллину + клавулановой кислоте, пиперациллину + тазобактаму, карбапенемам (меропенему, имипенему).

Полученные положительные данные о наличии гриппозной инфекции позволяют принять своевременное решение о проведении противовирусной терапии ингибиторами нейраминидазы (осельтамивир, занамивир).

**Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония**

Термин «медленно разрешающаяся/неразрешающаяся» ВП принят для обозначения тех случаев заболевания, когда рентгенологические изменения сохраняются достаточно длительное время, превосходя ожидаемые сроки обратного развития очагово-инфильтративных изменений в легких. Пожалуй, наиболее точное определение медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП было дано S.H. Kirtland и R.H. Winterbauer: «...медленный регресс рентгенологических изменений у иммунокомпетентных больных, характеризующийся уменьшением размеров пневмонической инфильтрации менее чем на 50% к исходу 2-й недели и

неполным разрешением к исходу 4-й недели от начала заболевания при улучшении клинической картины (в частности, достижении апирексии и пр.) на фоне проводимой антибактериальной терапии».

Причины медленного разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких разнообразны и связываются с характеристиками возбудителя, особенностями клинического течения заболевания и факторами «хозяина». Здесь же следует упомянуть и многочисленный перечень заболеваний/патологических состояний, синдромосходных с пневмонией (рис. 9.12).

Причины затяжного течения ВП, связанные с пациентом, как правило, оказывают более существенное влияние на клинико-рентгенологическую эволюцию заболевания, нежели известные характеристики возбудителя (вирулентность, лекарственная устойчивость). В числе важнейших факторов медленного рентгенологического разрешения пневмонии следует выделить пожилой/старческий возраст пациента и наличие у него сопутствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов. Так, лишь у 30% больных в возрасте старше 50 лет спустя 4 нед от начала лечения наблюдается полное исчезновение пневмонической инфильтрации, в то время как у пациентов молодого/среднего возраста рентгенологическое выздоровление в эти сроки наблюдается более чем



Рис. 9.12. Причины медленно разрешающейся/неразрешающейся внебольничной пневмонии [81]

в 90% случаев. У 70–80% пациентов с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, сахарный диабет и пр.) также наблюдается затяжное (более 4 нед) разрешение ВП. В этом перечне особое место занимает застойная сердечная недостаточность. Во-первых, при этом заболевании нередко ошибочно диагностируется пневмония, что «побуждает» к неоправданному назначению антибиотиков. Во-вторых, венозное полнокровие в малом круге кровообращения вследствие «застоя» сурфактанта и нарушения лимфатического дренажа обуславливает предрасположенность к бактериальной инвазии и оказывается одной из причин медленного разрешения пневмонической инфильтрации.

Медленное рентгенологическое выздоровление наблюдается у немалого числа (35–75%) больных хроническим алкоголизмом, а курение табака угнетает мукоцилиарный клиренс и является самостоятельным фактором риска инвазивной пневмококковой инфекции. Кроме этого, курение сопряжено с повышенным риском пневмококковой бактериемии и рассматривается как самостоятельный фактор риска легионеллезной инфекции.

Отдельно необходимо выделить случаи пневмонии у лиц с иммунодефицитом, практически всегда сопровождающиеся синдромом затяжного рентгенологического разрешения. У ВИЧ-инфицированных больных обычно диагностируется пневмония, вызываемая *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, однако при снижении числа лимфоцитов  $CD4^+ < 0,2 \times 10^9/\text{л}$  чаще других развивается пневмоцистная пневмония (возбудитель — *P. jiroveci*), являющаяся ведущей оппортунистической инфекцией при СПИДе. При этом на рентгенограмме органов грудной клетки у большинства пациентов (>85%) визуализируются ограниченные или диффузные двусторонние затенения (при КТ наблюдается картина «матового стекла»), формируются полосные образования. Примечательно, что в 15–25% случаев, несмотря на демонстративную клиническую симптоматику (лихорадка, признаки интоксикации, одышка), рентгенограмма может оставаться малоизмененной или интактной. Пациентам из групп риска (молодые люди, предполагаемые внутривенные наркоманы) с замедленным регрессом клинико-рентгенологических симптомов пневмонии показаны ИФА для обнаружения антител к ВИЧ, микробиологическая диагностика пневмоцистоза — микроскопия окрашенных мазков мокроты, ПЦР, иммунофлюоресцентные методы с моно- и поликлональными антителами с последующей модификацией антибактериальной терапии.

Пневмония у пациентов с иммунодефицитными заболеваниями/состояниями характеризуется, как правило, тяжелым/осложненным течением и медленным регрессом клинико-рентгенологиче-

ских симптомов заболевания. Нередкими микробиологическими находками у такого рода больных наряду со *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* оказываются *P. jiroveci*, а также цитомегаловирусная и грибковая инфекции. Подозрение на вторичные иммунодефициты должно возникать всякий раз у истощенного больного, в случаях диагностики солидных злокачественных новообразований, диффузных заболеваний соединительной ткани, гемобластозов, при приеме системных ГК, а также у реципиентов донорских органов.

Важной причиной медленного разрешения ВП является тяжелое течение заболевания, при котором средние сроки рентгенологического выздоровления составляют около 10 нед. Мультилобарная пневмоническая инфильтрация и вторичная бактериемия также являются независимыми факторами риска затяжного течения пневмонии.

Еще одним из возможных факторов риска медленно разрешающейся ВП нередко оказывается неэффективная стартовая антибактериальная терапия, в свою очередь, обуславливаемая выбором антибиотика, неактивного в отношении возбудителя/возбудителей заболевания (приобретенная или природная устойчивость), нарушениями режима дозирования и пр.

Затяжное течение ВП закономерно часто коррелирует с такими осложнениями заболевания, как абсцесс легкого или осложненный плеврит/эмпиема плевры, которые нередко разрешаются с образованием постпневмонического пневмоплеврального фиброза.

На первый взгляд парадоксальным представляется тот факт, что пневмококк, являющийся ведущим возбудителем ВП, обуславливает и большинство случаев затяжного течения заболевания. Между тем еще в одном из первых исследований, посвященных изучению причин медленно разрешающейся пневмонии, было показано, что рентгенологическое выздоровление пневмококковой пневмонии к исходу 4-й недели отмечалось у 91% больных с однодолевым поражением легких и только в 56% случаев — при мультилобарной распространенности процесса.

В числе известных причин затяжного течения пневмококковой пневмонии фигурируют полирезистентные *S. pneumoniae* и вторичная бактериемия. В последнем случае сроки полного обратного развития пневмонической инфильтрации составляют 3–5 мес.

При пневмонии, вызванной *L. pneumophila*, практически во всех случаях наблюдается длительное сохранение инфильтративных изменений в легких. Отчасти это связано с тем, что больные «не отвечают» должным образом на эмпирическую антибактериальную терапию, что сопровождается как клиническим, так и рентгенологическим ухудшением. Смена антибиотиков с назначением макролидов или «респираторных» фторхинолонов позволяет добиться выздоровления, но при

этом рентгенологическое разрешение запаздывает порой до 6–12 мес. Впрочем, и в случаях адекватной стартовой антибактериальной терапии для «болезни легионеров» характерным является медленное обратное развитие очагово-инфильтративных изменений и высокая частота образования постпневмонического пневмофиброза. Показано, в частности, что у 65% больных с легионеллезной пневмонией рентгенографические изменения в легких сохраняются и спустя 8 нед от начала заболевания. Согласно результатам целого ряда исследований рентгенологическое выздоровление наблюдается в течение первых 4 нед в среднем у 12% (от 0 до 29%) и сохраняется более 12 нед у 54% (от 42 до 70%) больных.

Для микоплазменной пневмонии характерно нетяжелое течение; однако лишь в 40% случаев к исходу 4-й недели заболевания достигается рентгенологическое выздоровление, тогда как в остальных случаях для этого требуется не менее 8 нед.

Пневмония, вызываемая *S. pneumoniae*, также протекает нетяжело и характеризуется быстрым разрешением клинико-рентгенологических симптомов, особенно у молодых пациентов. В большинстве случаев сроки разрешения пневмонической инфильтрации при этой форме ВП не превышают 4 нед, но у 20% больных могут достигать 8–9 нед. Более того, остаточные изменения в виде постпневмонического пневмофиброза сохраняются у 10–20% пациентов.

В отношении других возбудителей известно, что пневмония, вызываемая *H. influenzae*, более чем в половине случаев сопровождается длительным (в среднем 6 нед) разрешением пневмонической инфильтрации. ВП, вызываемая аэробными грамотрицательными энтеробактериями, характеризуется, как правило, более тяжелым течением и практически всегда сопровождается длительным сроком рентгенологического выздоровления. Стафилококковая пневмония характеризуется закономерно частым формированием деструктивных изменений в легких; разрешение заболевания медленное, часто с исходом в локальный пневмофиброз.

Антибиотикорезистентность возбудителей ВП также может оказаться причиной затяжного заболевания. В этой связи важное значение приобретают знание врачом локальной эпидемиологии резистентности основных возбудителей пневмонии и учет известных факторов риска полирезистентности *S. pneumoniae*.

Перечень заболеваний, протекающих под маской собственно пневмонии, чрезвычайно разнообразен (см. рис. 9.12), поэтому в случаях медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП поиск альтернативного заболевания приобретает порой решающее значение. В целом более чем у 20% больных с синдромом «затяжной» пневмонии устанавливается альтернативный диагноз.

В первую очередь следует учесть возможные факторы риска медленного рентгенологического выздоровления:

- возраст старше 55 лет;
- алкоголизм, курение;
- наличие сопутствующих заболеваний внутренних органов (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.);
- тяжелое течение ВП;
- мультилобарная инфильтрация;
- наличие осложнений ВП (плевральный выпот, эмпиема плевры, абсцесс легкого);
- вторичная бактериемия;
- высоковирулентные возбудители (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии);
- лекарственно-устойчивые штаммы возбудителей.

В тех случаях, когда у пациента присутствуют факторы риска медленного разрешения пневмонии, но при этом наблюдается отчетливое клиническое улучшение, целесообразна выжидательная тактика с проведением контрольного рентгенологического исследования органов грудной клетки спустя 4 нед.

Напротив, при отсутствии известных факторов затяжного течения заболевания показано дополнительное обследование — в ряду первоочередных диагностических мероприятий следует провести КТ органов грудной клетки и фибробронхоскопию с комплексом бактериологических и цитологических исследований (рис. 9.13).

## Профилактика внебольничной пневмонии

Наиболее эффективными средствами профилактики ВП в настоящее время являются пневмококковые и гриппозные вакцины.

С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе пневмококковой ВП с бактериемией, у взрослых в РФ используется 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23), содержащая очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae* и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина. Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется группам лиц с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций. К ним относятся:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной (ХОБЛ, эмфизема, БА), сердечно-сосудистой систем, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями печени (включая цирроз), хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплан-



Рис. 9.13. Схема обследования пациента с медленно разрешающейся/неразрешающейся внебольничной пневмонией

тами, ликвореей, функциональной или органической асплинией (серповидно-клеточная анемия, спленэктомия);

- пациенты с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, иммуносупрессивная терапия и др.);
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа;
- курильщики.

Иммунокомпрометированные пациенты старше 50 лет, в том числе лица с хронической почечной недостаточностью и нефротическим синдромом, анатомической или функциональной асплинией, ликворными шунтами, кохлеарными имплантатами, должны быть первоначально вакцинированы однократно конъюгированной, а затем (не ранее чем через 8 нед) полисахаридной пневмококковой вакциной. Если пациенты с указанными факторами риска ранее получали полисахаридную вакцину, им рекомендуется введение конъюгированной вакцины (не ранее чем через 12 мес с момента последней вакцинации).

Если вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной проводилась до 65 лет, то в возрасте 65 лет (или не менее чем через 5 лет с момента введения первой дозы вакцины) пациентам с факторами риска инвазивных пневмококковых инфекций рекомендуется ревакцинация.

Введение гриппозной вакцины с целью профилактики гриппа и его осложнений, в том числе ВП, рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа. К группам риска относятся:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями;

- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа;
- женщины во II или III триместре беременности (в период сезонного подъема заболеваемости).

Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальное время для проведения вакцинации — октябрь—первая половина ноября. Предпочтение у взрослых следует отдавать инактивированным вакцинам.

Следует отметить, что при наличии показаний обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться одновременно без увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций или снижения иммунного ответа.

#### Список литературы

См. +

## 9.3. Вентилятор-ассоциированная пневмония

С.Н. Авдеев

### Введение

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) определяется как пневмония, возникающая через 48–72 ч после интубации трахеи, характеризующаяся появлением новых и прогрессирующим легочных инфильтратов, признаками системной инфекции (лихорадка, лейкоцитоз), изменением характера мокроты (или секрета) и выделением виновного агента [1, 2].

На долю ВАП приходится около половины всех случаев госпитальных пневмоний [1–3]. Распространенность ВАП составляет 9–27% всех случаев механической вентиляции, наибольший риск развития ВАП приходится на ранние сроки госпитализации [1, 2, 6]. ВАП является второй по частоте нозокомиальной инфекцией в ОРИТ и занимает первое место среди инфекций у пациентов, получающих механическую вентиляцию [7, 8]. Частота ВАП варьирует от 1,2 до 8,5 на 1000 дней механической вентиляции, в зависимости от критериев, используемых для диагностики ВАП [9]. Риск ВАП наиболее высок в первые пять дней респираторной поддержки (3%), и среднее время между интубацией трахеи и развитием ВАП составляет около 3,3 дня [1, 2, 10]. Данный риск уменьшается на 2% в сутки между 5-м и 10-м днями вентиляции, и затем на 1% в сутки [1, 11]. В ранних исследованиях атрибутивная летальность ВАП оценивалась как 33–50%, но данный показатель довольно вариабельный и очень сильно зависит от основного заболевания [1–3]. В более современных исследованиях атрибутивный риск летального исхода от ВАП оценивается как 9–13% [12, 13], что, вероятно, связано с широким внедрением стратегий профилактики ВАП. Приблизительно 50% всех антибактериальных препаратов, используемых в ОРИТ, назначаются по поводу ВАП [5, 7].

По времени возникновения ВАП можно разделить на две группы:

- **ранняя ВАП** — возникшая ранее первых 5 дней с момента госпитализации; чаще всего причиной ранней пневмонии являются возбудители, чувствительные к традиционно используемой антибактериальной терапии;
- **поздняя ВАП** — возникшая через 5 и более дней от момента госпитализации, которая характеризуется более высоким риском инфекции мультирезистентными бактериями [1, 2, 7].

Таким образом, ВАП является значимой проблемой для интубированных пациентов в ОРИТ во всем мире, так как приводит к серьезным осложнениям и затратам на здравоохранение. Независимыми факторами риска для развития ВАП являются мужской пол, травма и тяжесть основного заболевания (отношения риска 1,58; 1,75 и 1,47–1,70 соответственно) [10].

## Патогенез

Развитие ВАП определяет комплексное взаимодействие таких факторов, как интубационная трубка, наличие факторов риска, вирулентность виновного патогена и факторы защиты макроорганизма. Наиболее важным фактором риска ВАП является наличие интубационной трубки, что приводит к нарушению естественных механизмов защиты (кашлевой рефлекс со стороны глотки и гортани) против микроаспирации в ды-

хательные пути вокруг манжетки интубационной трубки [7, 14].

Виновные микроорганизмы получают прямой доступ в нижние дыхательные пути посредством следующих механизмов:

- 1) микроаспирация, которая происходит уже во время интубации трахеи;
- 2) развитие биопленок, состоящих из микроорганизмов (обычно грамотрицательных бактерий и грибов), на внутренней поверхности интубационной трубки;
- 3) скопление и протекание секрета вокруг манжетки интубационной трубки;
- 4) нарушения мукоциарного транспорта секрета в дыхательных путях [14–16].

Патогенный материал может также аккумулироваться в окружающих анатомических структурах, таких как желудок, синусы, носоглотка и ротоглотка, при этом происходит замещение нормальной микрофлоры более вирулентными штаммами [14, 15, 17]. Данный материал, обогащенный патогенными микроорганизмами, постоянно проталкивается в дыхательные пути пациента благодаря положительному давлению, создаваемому респиратором. В то время как повторная интубации трахеи повышает риск развития ВАП, использование НВЛ значительно уменьшает данный риск [7]. Факторы макроорганизма, такие как тяжесть основного заболевания, объем хирургических вмешательств и предшествующее назначение антибактериальных препаратов, также являются факторами риска развития ВАП [1, 2].

В дополнение к этому необходимо отметить, что у пациентов, находящихся в критическом состоянии (что обычно бывает в ОРИТ), достаточно часто происходит нарушение врожденного иммунитета, в частности фагоцитоза, то есть пациенты имеют функциональный иммунодефицит даже еще до развития нозокомиальной инфекции [7, 18, 19]. Данный эффект связан с повреждающим действием анафилатоксина, С5а, который нарушает фагоцитарную активность нейтрофилов [18]. Относительно недавно было показано, что сочетание дисфункции Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов позволяет предсказать развитие нозокомиальных инфекций [19]. Например, повышение числа регуляторных Т-клеток (Tregs), деактивация моноцитов (оцениваемая по экспрессии HLA-DR моноцитов) и дисфункция нейтрофилов (оцениваемая по экспрессии CD88) являются факторами риска развития инфекций у больных, находящихся в критических состояниях [19].

## Факторы риска вентилятор-ассоциированной пневмонии

Главными факторами риска ВАП являются интубация трахеи и инвазивная ИВЛ. В целом все факторы риска ВАП могут быть разделены на

модифицируемые и немодифицируемые, а также связанные или несвязанные с интубацией трахеи и ИВЛ [1–4].

**Модифицируемые** факторы риска ВАП включают:

- аспирацию;
- нарушение сознания;
- использование антацидов или H<sub>2</sub>-блокаторов;
- наличие назагастрального зонда.

К **немодифицируемым факторам** риска ВАП относятся:

- возраст старше 60 лет;
- ХОБЛ и другие хронические заболевания легких;
- аномалии верхних дыхательных путей;
- тяжесть заболевания, оцененную по шкале АРАСНЕ II;
- неврологические заболевания;
- травма;
- хирургия на органах грудной клетки.

В случае проведения ИВЛ специфическими **модифицируемыми факторами** риска являются следующие:

- низкое положение головного конца больного;
- частая смена респираторных контуров;
- использование миорелаксантов;
- постоянная седация;
- повторная интубация трахеи;
- транспорт больного за пределы ОРИТ (например, для проведения диагностических исследований).

К неизбежным (**немодифицируемым**) факторам риска ВАП для вентилируемых больных относятся:

- респираторная поддержка более 24 ч;
- ОРДС;
- болезни сердца;
- ожоги;
- сниженный уровень сознания;
- необходимость мониторингирования интракраниального давления;
- экстренная интубация трахеи (на этапах до ОРИТ).

## Этиология вентилятор-ассоциированной пневмонии

Вид микроорганизма, вызывающего ВАП, обычно зависит от продолжительности механической вентиляции. В целом ранние ВАП ассоциированы с патогенами, чувствительными к антибактериальной терапии, в то время как поздние ВАП связаны с мультирезистентными бактериями. Однако это правило полезно лишь при подборе начальной антибактериальной терапии, пока не становится доступной более точная информация о характере причинной инфекции.

Обычно бактерии, вызывающие ВАП с ранним началом, включают *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, метициллин-чувствительные

*Staphylococcus aureus*, антибиотик-чувствительные грамотрицательные бациллы (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. и *Serratia marcescens*). Патогенами, вызывающими ВАП с поздним началом, обычно являются мультирезистентные бактерии, такие как MRSA, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, и бактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра [7]. Частота встречаемости мультирезистентных бактерий достаточно вариабельна и различается между различными медицинскими учреждениями и даже отделениями внутри одного учреждения [1, 2]. Пациенты с анамнезом госпитализации в стационар ≥2 раз в течение последних 90 дней, живущие в домах ухода, получающие химиопрепараты или антибиотики в течение последних 30 дней и гемодиализ, имеют риск развития инфекций, в том числе и ВАП, вызываемых мультирезистентными бактериями [1–3, 7].

Среди микроорганизмов, полученных в образцах от пациентов ВАП, могут быть обнаружены бактерии, которые являются обычными обитателями ротоглотки (*Streptococcus viridans*, *Corynebacterium*, коагулаза-негативные *staphylococcus*, *Neisseria* spp.), но они редко являются причиной ВАП. В более редких случаях (обычно у иммунокомпрометированных пациентов) причинами ВАП могут быть вирусы и бактерии [1–2]. Факторы риска для определенных патогенов у больных ВАП представлены в табл. 9.24.

Патогены, являющиеся причиной ВАП, их частота (в скобках) и возможные механизмы множественной резистентности к антибиотикам перечислены ниже [1–6]:

- 1) *Pseudomonas* (24,4%) — повышенная активность эффлюксных помп, снижение экспрессии наружной мембраны пориновых каналов, приобретение плазмидных маталлобета-лактамаз;
- 2) *S. aureus* (20,4%, из которых >50% MRSA) — продукция пенициллин-связывающего белка со сниженной афинностью к бета-лактамамным антибиотикам, кодируется геном *mecA*;
- 3) *Enterobacteriaceae* (14,1% — включают *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp.) — опосредованная плазмидами продукция бактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, опосредованный плазмидами фермент AmpC;
- 4) *Streptococcus* spp. (12,1%);
- 5) *Hemophilus* spp. (9,8%);
- 6) *Acinetobacter* spp. (7,9%) — продукция металлоферментов или карбопенемаз;
- 7) *Neisseria species* (2,6%);
- 8) *Stenotrophomonas maltophilia* (1,7%);
- 9) коагулазонегативные стафилококки (1,4%);
- 10) другие (4,7% — включают *Corynebacterium*, *Moraxella*, *Enterococcus*, грибы).

**Таблица 9.24.** Факторы риска для специфичных патогенов у больных вентилятор-ассоциированной пневмонией

Патоген	Факторы риска
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Курение. ХОБЛ. Отсутствие предшествующей антибиотикотерапии
<i>Haemophilus influenzae</i>	Курение. ХОБЛ. Отсутствие предшествующей антибиотикотерапии
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-чувствительные <i>Staphylococcus aureus</i> )	Молодой возраст. Кома после травмы. Нейрохирургия
MRSA	ХОБЛ. Терапия ГК. Длительная ИВЛ. Предшествующая антибиотикотерапия. Предшествующая бронхоскопия
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ХОБЛ. Терапия ГК. Длительная ИВЛ. Предшествующая антибиотикотерапия. Предшествующая бронхоскопия
<i>Acinetobacter</i> spp.	ОРДС. Травма головы. Нейрохирургия. Массивная аспирация. Предшествующая терапия цефалоспоринами

## Диагностика вентилятор-ассоциированной пневмонии

В настоящее время нет всеми признанных стандартных диагностических критериев ВАП. В качестве инструментов диагностики ВАП предложено несколько методов, но ни один из них не имеет достаточных чувствительности и специфичности для точного диагноза ВАП [20]. Ежедневное клиническое обследование пациента в сочетании с рентгенографией грудной клетки является основным методом для предположения о наличии или отсутствии ВАП [21]. Аутопсийные исследования показывают, что клинические методы не позволяют выявить ВАП приблизительно в одной трети всех случаев, и в половине случаев диагноз ВАП ставится неправильно [11, 21, 22]. В одном из исследований при сравнении аутопсийных данных и клинических методов диагностики было показано, что клинические критерии обладают чувствительностью 69% и специфичностью 75% [23].

Обследование больного с подозрением на ВАП должно начинаться с изучения анамнеза, его клинического обследования [3, 4, 22, 23], рентгенографии грудной клетки для оценки степени вовлечения в патологический процесс паренхимы легких и выявления осложнений пневмонии, например, таких как плевральный выпот или абсцедирование [4, 22, 23]. Клинические критерии диагностики ВАП включают появление «нового» инфильтративного затемнения в легких по данным рентгенографии грудной клетки, и, как минимум, два из следующих критериев:

- лихорадка  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;
- лейкоцитоз или лейкопения;
- гнойный трахеобронхиальный секрет [3].

По данным Klompas, основанных на анализе 14 исследований, посвященным ВАП (655 больных), наличие «нового» рентгенологического инфильтрата в легких и двух из данных критериев повышают вероятность ВАП почти в 3 раза [отношение вероятности 2,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,97–7,9] [11].

Стандартный диагностический алгоритм ВАП Национальной системы наблюдения нозокомиальных инфекций США, основанный на клинических и микробиологических критериях, представлен в табл. 9.25 [24].

Одной из попыток стандартизации клинических критериев ВАП явилось создание **клинической шкалы легочных инфекций (clinical pulmonary infection score)** (табл. 9.26) [25, 26]. Максимально возможное количество баллов данной шкалы равно 10, для диагностики пневмонии требуется наличие не менее 6 баллов [25, 26]. Следует обратить внимание, что диагноз пневмонии может быть подтвержден лишь при условии выполнения еще нескольких условий (клиническая картина соответствует пневмонии; отсутствие данных об альтернативном источнике сепсиса).

Необходимо подчеркнуть, что использование данной шкалы не позволяет подойти к выбору адекватной антибиотикотерапии и не заменяет микробиологического исследования, которое является «золотым стандартом» диагностики ВАП [9], однако может помочь в определении времени

**Таблица 9.25.** Диагностический алгоритм вентилятор-ассоциированной пневмонии (Национальная система наблюдения нозокомиальных инфекций США)

Рентгенографические критерии	
Две или более последовательных рентгенограмм грудной клетки: новый либо прогрессирующий легочный инфильтрат или консолидация либо абсцедирование (одна рентгенограмма недостаточна у больных с наличием сопутствующих заболеваний сердца и легких)	
Клинические критерии	
<b>Один критерий из следующих</b>	
Лихорадка >38 °С без другой известной причины	
Лейкоциты крови <4,000/мкл или ≥12,000/мкл	
Для больных старше 70 лет — нарушение сознания без другой известной причины	
<b>И, как минимум, два критерия из следующих</b>	
Появление гнойной мокроты, или изменение характера мокроты, или повышение объема секрета дыхательных путей	
Возникновение или ухудшение кашля, одышки, или тахипноэ	
Крепитация или бронхиальное дыхание	
Ухудшение показателей газообмена, повышение потребностей в потоке O <sub>2</sub> , респираторной поддержке	
Микробиологические критерии (оптимально)	
Положительный результат культуры (один): кровь (несвязанный с другими заболеваниями), плевральный выпот, качественная культура БАЛ или защищенная щеточная биопсия, ≥ 5% клеток в БАЛ содержат внутриклеточные бактерии	

**Таблица 9.26.** Шкала клинической оценки инфекции легких для диагностики вентилятор-ассоциированной пневмонии

Параметр	Баллы		
	0	1	2
Температура, °С	36,5–38,4	38,5–38,9	≤36,0 или ≥39,0
Лейкоцитоз, 10 <sup>3</sup> /мл	4–11	<4 или >11	–
Секрет из ДП	Нет	Негнойный	Гнойный
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	>240 или ОРДС	–	<240 и нет ОРДС
Рентгенологические инфильтраты	Нет	Диффузные (пятнистые)	Локализованные
Культуральное исследование трахеального секрета	Отсутствие роста или малое количество патогенов	Умеренное или значительное количество патогенов	–

**Примечание:** ДП — дыхательные пути.

проведения необходимых диагностических мероприятий и начала эмпирической антибиотикотерапии до получения более точной информации о природе причинной инфекции.

В руководстве ATS/IDSA отмечено, что использование бронхоскопических методов забора материала из респираторного тракта позволяет снизить летальность пациентов от ВАП в течение 14 дней, по сравнению с обычной клинической практикой диагностики ВАП (16,2 против 25,8%,  $p=0,02$ ) [1]. Наиболее часто используемыми пороговыми значениями бактериальной нагрузки для диагностики ВАП считаются 10<sup>3</sup> КОЕ/мл для защищенной браш-биопсии, 10<sup>4</sup> КОЕ/мл — для БАЛ и 10<sup>5</sup>–10<sup>6</sup> КОЕ/мл — для трахеобронхиального аспирата. В одном из мультицентровых исследований было продемонстрировано, что диагностика ВАП с помощью БАЛ и защищенной браш-биопсии по сравнению с использованием клинических критериев приводила к значительному увеличению дней, свободных от антибактериальной терапии

(11,5±9,0 против 7,5±7,6,  $p < 0,001$ ) [27]. Это исследование также показало уменьшение летальности пациентов в группе использования БАЛ и защищенной браш-биопсии [27]. В относительно недавно проведенном исследовании Canadian Clinical Trials 740 пациентов с подозрением на ВАП (исключались больные с уже известной колонизацией/инфекцией *Pseudomonas* spp. или MRSA) были рандомизированы в две группы диагностики — БАЛ с количественным культуральным анализом и трахеобронхиальный аспират с качественным культуральным анализом [28]. Исследователи пришли к заключению, что обе диагностические стратегии не отличались друг от друга по клиническим исходам и объему используемых антибактериальных препаратов [28]. Эти данные были подтверждены метаанализом из библиотеки Кокрейна, включавшем 1367 пациентов, в котором не было выявлено различий по летальности от ВАП или объему антибактериальных препаратов при использовании инвазивных и неинвазивных



стратегий диагностики (26,6 и 24,7% соответственно), количественных или качественных методов культурального анализа (относительный риск 1,53, 95% ДИ 0,54–4,39) [29]. Говоря об основных достоинствах и недостатках методов забора материала из респираторного тракта, можно заключить:

- 1) трахеобронхиальный аспират легко получить, не требуется привлечение другого специалиста;
- 2) БАЛ — требуется проведение фибробронхоскопии;
- 3) мини-БАЛ — выполняется «вслепую», то есть не требуется проведение фибробронхоскопии;
- 4) защищенная щеточная биопсия — используется щетка на кончике катетера, который защищен от контаминации из верхних отделов дыхательных путей.

Диагностическая аккуратность количественных культуральных методов представлена в табл. 9.27 [4].

Больным, которым в ОРИТ проводят механическую вентиляцию легких, достаточно часто проводится рентгенография грудной клетки, и появление или прогрессирование легочных инфильтратов/консолидатов нередко рассматривается как диагностический критерий ВАП. Однако очень многие заболевания легких, которые могут развиваться у вентилируемых больных, имеют сходную рентгенологическую картину: аспирация и химический пневмонит, ателектаз, застойная сердечная недостаточность, ОРДС, плевральный выпот, альвеолярное кровотечение и др. Поэтому рентгенография грудной клетки не является надежным индикатором для диагностики ВАП. Отмечена плохая корреляция между рентгенологическими признаками (альвеолярные инфильтраты, воздушные бронхограммы) и гистологическим диагнозом пневмонии [15]. С другой стороны, важное зна-

чение для диагностики может иметь отсутствие альвеолярных инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки.

Необходимо дифференцировать ВАП от вентилятор-ассоциированного трахеобронхита. Клинические симптомы и признаки при этих двух состояниях могут быть сходными, но только при ВАП наблюдается ухудшение гипоксемии и появление легочных инфильтратов/консолидатов на рентгенограмме грудной клетки [15].

Относительно недавно Центром по контролю заболеваний и профилактике были предложены новые критерии для диагностики возможной или вероятной ВАП [20]. Задачами данного подхода является регистрация других частых осложнений респираторной поддержки, для того чтобы улучшить объективность контроля и выработать сходную для всех клинических центров систему репортирования осложнений [30]. Для фиксации так называемого вентилятор-ассоциированного состояния необходимо наличие в течение, как минимум, 2 дней стабильного состояния параметров респираторной поддержки [минимальные значения положительного давления в конце выдоха (positive end-expiratory pressure — РЕЕР) или  $FiO_2$ ], за которыми следует опять же не менее 2 дней «усиление» параметров респираторной поддержки (например, повышение РЕЕР или  $FiO_2$ ). Большинство случаев вентилятор-ассоциированного состояния связано с развитием пневмонии, отека легких, ателектаза или ОРДС, то есть теми состояниями, которые имеют хорошо изученные стратегии ведения и профилактики [31]. Признаки инфекции/воспаления (повышение температуры тела или лейкоцитов крови и назначение одного или более новых антибиотиков на период не менее 4 дней) позволяют классифицировать данное состояние как инфекционное вентилятор-ассоци-

**Таблица 9.27.** Диагностическая аккуратность количественных культуральных методов

Методы	Пороговые значения, КОЕ/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЦ, %	ОПЦ, %
<b>Бронхоскопические</b>					
ЗЩБ	$\geq 10^3$	89 82	94 77	74	85
БАЛ	$\geq 10^4$	73 91	82 78	83	87
Клетки, содержащие ВКБ	$\geq 5\%$	69 91	75 89	91	89
<b>Небронхоскопические</b>					
Мини-БАЛ	$\geq 10^3$	63–100	66–96		
ЗЩБ	$\geq 10^3$	86	85	80	90
Трахеобронхиальный аспират	$\geq 10^6$ $\geq 10^5$ $\geq 10^6$	76 63 75	75 55 85	–	–

**Примечание:** ППЦ — положительная предсказательная ценность; ОПЦ — отрицательная предсказательная ценность; ЗЩБ — защищенная щеточная биопсия; ВКБ — внутриклеточные бактерии.

ированное осложнение. Наличие гнойного секрета (положительная окраска по Граму) и получение положительной культуры позволяют классифицировать такое состояние как возможную или вероятную ВАП. Пациенты с инфекционными вентилятор-ассоциированными осложнениями и гнойным секретом или положительной культурой имеют «возможную» пневмонию, а пациенты и с гнойным секретом, и с положительной культурой имеют «вероятную» пневмонию. Вероятная пневмония также может быть определена при наличии гистопатологических признаков, положительных культур плевральной жидкости и положительных тестов на легионеллы или вирусы. Рентгенологические признаки не были включены в состав новых критериев, так как характеризуются достаточно высоким уровнем субъективизма, но это не означает, что новый подход направлен на уменьшение роли рентгенографии в клинической практике. В настоящее время новый алгоритм Центра по контролю и профилактике заболеваний используется только как инструмент наблюдения.

## Лечение

Выбор нужного антибактериального препарата для терапии ВАП в первую очередь зависит от продолжительности механической вентиляции. При ВАП с поздним началом (>5 дней) необходимы антибиотики широкого спектра, в то время как при ВАП с ранним началом (≤5 дней) обычно требуются антибиотики с более ограниченным

спектром действия [1]. Знание локальных возбудителей и их профиля чувствительности к антибиотикам в каждом стационаре и каждом ОРИТ является необходимым условием для оптимального назначения начальной эмпирической антибактериальной терапии [1]. При выборе любого эмпирического режима антибактериальной терапии своевременная деэскалация является ключевым фактором, позволяющим уменьшить развитие резистентности микроорганизмов к антибиотикам [33]. Задержка в назначении антибактериальной терапии является фактором риска повышения летальности от ВАП [1]. В табл. 9.28, 9.29 представлены рекомендуемые режимы терапии ВАП.

Благодаря высокой частоте резистентных штаммов *P. aeruginosa* при подозрении или получении свидетельств о данной инфекции всегда рекомендовано назначение комбинации антибиотиков. Инфекция *Acinetobacter sp.* Лучше всего поддается терапии карбапенемами (которые также эффективны при инфекции *Enterobacteriaceae*, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра), колистином, полимиксином В и ампициллином + сульбактамом [36, 37]. Несмотря на то что мультирезистентные бактерии обычно ассоциированы с ВАП с поздним началом, в недавно проведенных исследованиях было показано, что они все чаще и чаще встречаются и при ВАП с ранним началом [37, 38]. Роль ингаляционных антибиотиков при ВАП в ситуации, когда отмечены неудачи системных антибиотиков, нуждается в уточнении [1]. Обычная длительность терапии

**Таблица 9.28.** Рекомендованные схемы начальной эмпирической антибактериальной терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии

ВАП с ранним началом	ВАП с поздним началом
Цефалоспорины II–III поколений: цефтриаксон 2 г в сут; цефуросим 1,5 г каждые 8 ч; цефотаксим 2 г каждые 8 ч <i>или</i> Фторхинолоны: левофлоксацин 750 мг в сут; моксифлоксацин 400 мг в сут <i>или</i> аминопенициллин + ингибитор бета-лактамаз: ампициллин + сульбактам 3 г каждые 8 ч <i>или</i> эртапенем 1 г в сут	Цефалоспорины III–IV поколений: цефепим 1–2 г каждые 8 ч; цефтазидим 2 г каждые 8 ч <i>или</i> Карбапенемы: имипенем + циластатин 500 мг каждые 8 ч; меропенем 1 г каждые 8 ч <i>или</i> Беталактам + ингибитор бета-лактамаз: пиперациллин + тазобактам 4,5 г каждые 6 ч + Аминогликозиды: амикацин 20 мг/кг в сут; гентамицин 7 мг/кг в сут; тобрамицин 7 мг/кг в сут; <i>или</i> Антисинегнойные фторхинолоны: цiproфлоксацин 400 мг каждые 8 ч; левофлоксацин 750 мг в сут + Активные против MRSA: ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 ч <i>или</i> Линезолид 600 мг каждые 12 ч

**Примечание:** оптимальные дозы подразумевают их регулирование при печеночной или почечной недостаточности. Для предотвращения развития нежелательных явлений рекомендовано изменение сывороточных уровней ванкомицина (15–20 мкг/мл), амикацина (<5 мкг/мл), гентамицина (<1 мкг/мл) и тобрамицина (<1 мкг/мл). Все представленные дозы — для внутривенных инфузий. Обычная длительность антибактериальной терапии при ВАП — 8 дней, при наличии мультирезистентных бактерий — 14 дней.

**Таблица 9.29.** Рекомендуемая терапия вентилятор-ассоциированной пневмонии при подозрении/подтверждении мультирезистентных бактерий и грибов

Патоген	Терапия
MRSA	См. табл. 9.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Рекомендована комбинированная терапия См. табл. 9.25
<i>Acinetobacter species</i>	Карбопенемы: имипенем + циластатин 500 мг каждые 8 ч; меропенем 1 г каждые 8 ч <i>или</i> Беталактам + ингибитор беталактамаз: ампициллин + сульбактам 3 г каждые 8 ч <i>или</i> Тигециклин 100 мг — начальная доза, затем 50 мг каждые 12 ч
Энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра	Карбопенемы: имипенем + циластатин 500 мг каждые 8 ч; меропенем 1 г каждые 8 ч
Грибы	Флуконазол 800 мг каждые 12 ч Каспифунгин 70 мг — начальная доза, затем 50 мг в сут Вориконазол (при <i>Aspergillus</i> spp.): 4 мг/кг каждые 12 ч
<i>Legionella</i>	Макролиды (азитромицин) <i>или</i> Фторхинолоны (левофлоксацин)

ВАП с ранним началом составляет около 8 дней, и она более продолжительна в случаях ВАП с поздним началом и при подозрении или выделении мультирезистентных бактерий [39–41].

Если, несмотря на терапию, не удалось добиться положительного ответа, рекомендовано пересмотреть диагноз, то есть искать другие причины сохранения симптомов и признаков заболевания. Руководство IDSA/ATS подчеркивает важность повторной оценки состояния пациента с ВАП через 48–72 ч после инициации новой терапии, для решения вопроса о продолжении антибактериальной терапии или поиска альтернативного диагноза. В одном из исследований было показано, что около половины всех антибактериальных препаратов, назначаемых в хирур-

гических ОРИТ по поводу предполагаемой ВАП, на самом деле были назначены пациентам без пневмонии [42].

## Профилактика

Достаточно большое число рекомендаций направлено на профилактику ВАП. Все эти мероприятия суммированы в табл. 9.30 [43–46].

Исследования из реальной практики продемонстрировали, что в ряде стационаров и ОРИТ при использовании рекомендаций, описанных в табл. 9.30, можно добиться существенного снижения частоты развития ВАП [44, 47]. Институт улучшения здравоохранения США (Institute of Health care Improvement) предложил схему профи-

**Таблица 9.30.** Основные мероприятия, рекомендованные для профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии

Мероприятия, проводимые в ОРИТ	Мероприятия, проводимые в стационаре
Мытье рук спиртосодержащими растворами. Раннее прекращение использования инвазивных устройств. Снижение числа реинтубаций. Использование орофарингеальных против нозофарингеальных зондов для питания. Приподнятый головной конец кровати (30–45°). Давление в манжете эндотрахеальной трубки ~20 см H <sub>2</sub> O. Ранняя трахеостомия. Тонкокишечное питание вместо желудочного. Профилактическое использование пробиотиков	Программы надзора за профилем патогенов в стационаре и разработка «антибиотикограмм». Обучающие программы для уменьшения ненужного назначения антибиотиков. Использование НВЛ. Специальные эндотрахеальные трубки: • с полиуретановой манжеткой; • с покрытием антибиотиками/серебром. Аспирация субглоточного секрета (HI-LO). Политика проведения деконтаминации полости рта. Селективная деконтаминация кишечника. Ранняя экстубация. Ежедневные паузы седации. Использование тепловлагообменников. Механическое удаление биопленок

лактики ВАП, которая состоит из пяти элементов [47]: приподнятый головной конец кровати, гигиена полости рта с хлоргексидином, профилактика стрессовых язв, профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ), ежедневная оценка седации и проведение сеансов спонтанного дыхания. Каждый из данных элементов может уменьшить риск развития ВАП, однако сила этих рекомендаций, конечно, все еще нуждается в уточнении.

Не все исследования, в которых изучалась эффективность методов профилактики ВАП, демонстрируют положительные результаты [48]. В исследовании Morris и соавт., было показано, что внедрение в работу ОРИТ схемы профилактики ВАП, предложенной Institute of Health care Improvement, способно привести к снижению частоты развития ВАП, объема используемых антибактериальных препаратов и инфицирования MRSA, однако не было достигнуто уменьшения дней механической вентиляции и числа поступлений в ОРИТ [43].

Institute of Health care Improvement подчеркивает, что схема профилактики ВАП требует высокого комплаенса со стороны медицинского персонала (95%), однако в реальной практике комплаенс исполнения этих правил не превышает 70% [3]. Еще одним возможным шагом в сторону снижения риска развития ВАП может быть раннее профилактическое назначение антибиотиков. В недавно выполненном исследовании, включавшем 129 интубированных пациентов, было показано, что назначение одной дозы антибиотика в течение первых 4 ч после интубации трахеи больным, находящимся в состоянии комы, позволило уменьшить риск развития ранней ВАП [49].

## Заключение

ВАП является частой проблемой критических больных в ОРИТ и ассоциирована с высокой летальностью пациентов. Главным препятствием в диагностике ВАП является отсутствие критериев «золотого стандарта», поэтому ВАП все еще является «неприметным» клиническим синдромом. Однако в то же время налицо доказательства, что ВАП является состоянием, которое можно предотвратить, и при использовании определенных схем профилактики возможно уменьшить риск развития ВАП.

Определения ВАП нуждаются в большей доле объективности. Несмотря на то что оценка по клинической шкале легочных инфекций >6 баллов неплохо коррелирует с частотой развития ВАП, чувствительность, специфичность и согласованность данного критерия между различными специалистами не являются достаточными. Микробиологические данные должны использоваться не только для диагностики ВАП, но и шире использоваться для подбора антибактериальной терапии. Недостатками использования

эмпирической антибактериальной терапии при подозрении на ВАП являются потенциал излишнего использования антибиотиков, селекция резистентных штаммов, побочные эффекты терапии и возможная токсичность препаратов. Основной задачей при ведении пациентов с ВАП является раннее назначение нужных антибактериальных препаратов в адекватных дозах с последующей дээскалацией терапии, основанной на результатах микробиологических анализов и клинического ответа со стороны пациента. Программы организации антибактериальной терапии в медицинских учреждениях, участниками которых являются врачи, фармакологи и другие специалисты, помогают оптимизировать выбор антибиотиков, их дозы и длительность терапии, что позволяет повысить эффективность эрадикации виновных патогенов и достичь лучших клинических результатов.

## Список литературы

См. [4]

## 9.4. Острый абсцесс и гангрена легких

*Я.Н. Шойхет, И.П. Роцев*

Острый абсцесс и гангрена легких представляют собой патологический процесс, характеризующийся некрозом и последующим гнойным или гнилостным распадом легочной ткани в результате воздействия различных патогенных факторов.

Н. Yu [1], S.J. Chapman, Y.C. Gary [2] рассматривают абсцесс легкого как содержащую гной полость с лизированными некротическими участками легочной паренхимы в результате аспирации содержавшей бактерии жидкости и других компонентов, имеющей уровень между воздухом и жидкостью. Авторы отличают абсцесс легкого от некротической пневмонии, при которой образуются несколько небольших полостей в смежных участках легкого, а также от септической легочной эмболизации вследствие эндоваскулярной инфекции.

В литературе можно встретить разные названия данного процесса: острое легочное нагноение, острая инфекционная деструкция легких, деструктивные пневмониты, острые гнойные заболевания легких [3–5].

Острые легочные нагноения известны с древних времен и упоминаются еще у Гиппократов. В работах основателя пульмонологии А. Лаэннека (A. Laennec) (1819) легочные гнойники рассматривались как особое заболевание и были выделены из группы бронхитов, пневмоний и плевритов.

В нашей стране большое внимание проблеме нагноений легких и плевры уделял С.И. Спасокукоцкий, опубликовавший в 1938 г.

монографию «Хирургия гнойных заболеваний плевры и легких».

В 1967 г. В.И. Стручков [3] рассматривал абсцесс как ограниченное скопление гноя, имеющее полость, стенки и содержимое (гной, секвестры), а гангрену — как некроз легочной ткани под воздействием токсинов и нарушения кровообращения, который не имеет четких границ и сопровождается тяжелым состоянием больного.

Н.В. Путов [5] выделил три вида деструкции легкого:

- абсцесс — более или менее отграниченная полость, формирующаяся в результате гнойного расплавления легочной паренхимы;
- гангрена легкого — значительно более тяжелое патологическое состояние, отличающееся обширным некрозом и ихорозным распадом пораженной ткани легкого, не склонным к четкому отграничению и быстрому гнойному расплавлению;
- гангренозный абсцесс — промежуточная форма, некроз и гнойно-ихорозный распад имеют менее распространенный характер, в процессе отграничения формируется полость, содержащая медленно расплавляющиеся и отторгающиеся секвестры.

Е.Г. Григорьев [6] выделяет острый абсцесс и гангрену легкого, которую подразделяет на ограниченную (гангренозный абсцесс) и распространенную.

Представляется наиболее рациональным выделение следующих форм острых гнойно-некротических деструкций легких.

Острый абсцесс без секвестрации — гнойно-некротическое поражение легкого с бактериальным и/или аутолитическим протеолизом некроза по мере его формирования, с образованием одиночной или множественных полостей с демаркацией от жизнеспособной легочной ткани [7].

Острый абсцесс с секвестрацией (гангренозный абсцесс) — некроз участка легкого с последующим протеолизом его по периферии, формированием полости с демаркацией от жизнеспособной легочной ткани и секвестрацией зоны некроза [8]. Наиболее распространенной формой острой деструкции легкого является абсцесс, не содержащий секвестров.

Мелкоочаговая диссеминированная гнойная деструкция легких — гнойно-некротическое воспаление легкого с бактериальным и/или аутолитическим протеолизом некроза без демаркации от жизнеспособных тканей.

Гангрена легкого — бурно прогрессирующий гнойно-гнилостный некроз всего легкого или отделенной плеврой анатомической структуры (доли), в которой перемежаются зоны гнойного расплавления, неотторгнутого и секвестрированного некроза [9].

Из понятия острого абсцесса и гангрены легкого исключаются острые деструкции легких,

обусловленные специфическими возбудителями, способными вызвать распад легочной ткани (туберкулез, сифилис).

## Этиология

В отличие от большинства других респираторных воспалительных процессов, для которых характерны одиночные патогены, абсцессы легких вызываются смешанной популяцией бактерий [1, 2].

**Возбудителями острого абсцесса и гангрены легкого могут быть следующие микроорганизмы.**

- Грамположительные кокки:
  - *Staphylococcus aureus*;
  - *Streptococcus pyogenes*;
  - *Streptococcus pneumoniae*.
- Грамотрицательные палочки.
- Представители семейства *Enterobacteriaceae*:
  - *Pseudomonas aeruginosa*;
  - *Acinetobacter* spp.;
  - *Serratiamarcescens*.
- Неклостридиальные анаэробные микроорганизмы:
  - *Bacteroides fragilis*;
  - *Prevotella* spp.;
  - *Fusobacterium* spp.;
  - *Peptostreptococcus* spp.
- *Haemophilus influenzae*;
- *Legionella pneumophila*.

**Абсцесс и гангрена легкого, как правило, вызываются ассоциациями микроорганизмов, среди которых обязательно присутствует анаэробная и условно-анаэробная микрофлора [10–16].**

Наиболее распространенными компонентами смешанной популяции являются бактерии вида *Peptostreptococcus* (в настоящее время *Fingoldia magna*), *Fusobacterium nucleatum* и др. Абсцесс легкого может быть связан с гнойными бактериями, МБ, грибами, паразитами (*Entamoeba*, эхинококк и др.).

На основании клинико-морфологической формы и анамнестических данных можно предположить вероятного возбудителя абсцесса и гангрены легкого (табл. 9.31).

**Основные пути проникновения микрофлоры в легочную ткань следующие.**

- Бронхогенный:
  - аспирационный (микроаспирация секрета ротоглотки, аспирация большого количества содержимого верхних дыхательных путей и/или желудка);
- ингаляционный (вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы);
- гематогенный (при сепсисе);
- травматический (непроникающая и проникающая травма грудной клетки);
- из соседних органов и тканей;
- контактный;
- лимфогенный.

**Таблица 9.31.** Вероятная взаимосвязь возбудителя с клинко-морфологической формой острого абсцесса и гангрены легкого

Клинко-морфологическая форма (анамнестические данные)	Вероятные возбудители
Простой абсцесс	Анаэробы: <i>S. pneumonia</i> , <i>H. influenza</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Двусторонние множественные полости (интравенозный сепсис, септикопемия)	<i>S. aureus</i> , включая пенициллин- и метициллин-резистентные штаммы
Множество абсцессов с небольшим уровнем жидкости (часто на фоне гриппа)	<i>S. aureus</i>
Абсцесс аспирационного генеза	Анаэробы: <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Гангренозный абсцесс (абсцесс с неправильными контурами, деструкция на фоне инфаркта легкого)	Анаэробы: <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Гангрена легкого	Анаэробы

**Кроме того, абсцесс легкого может развиваться в случае присоединения вторичной инфекции на фоне:**

- аномалий развития легкого;
- обтурации бронха (инородным телом или опухолью);
- тромбэмболии ветвей легочной артерии (ЛА).

Заболевание, как правило, начинается на фоне одно- или двусторонней пневмонии, чаще всего аспирационной.

Предрасполагающими к развитию гнойно-деструктивного процесса факторами могут быть респираторная вирусная инфекция, пневмония, иммунодефицитные состояния, алкоголизм, черепно-мозговая травма, бессознательное состояние, осложнения наркоза и др.

## Патогенез и патологическая анатомия

Коррекция развивающихся нарушений микроциркуляции при остром абсцессе и гангрене легкого возможна только на основе понимания генеза различных состояний, обусловленных особенностями микроциркуляторных расстройств на разных этапах инфекционно-воспалительного процесса.

Отек тканей — универсальная реакция поддержания гомеостаза в условиях действия повреждающих агентов. Плазма крови несет с собой в поврежденные участки тканей ингибиторы протеаз, антиоксиданты, опсоины; формирует микросреду, необходимую фагоцитам. Воздух альвеол — чужеродная среда для нейтрофилов; экстравазация компонентов плазмы крови обеспечивает в дальнейшем опсонизацию микробных клеток, а с началом фагоцитоза — нейтрализацию лейкоцитарных протеаз и активных кислородных

радикалов, потенциально способных повреждать собственные ткани. Если баланс бактерицидных, цитотоксичных агентов и их ингибиторов обеспечивается, а фагоцитоз оказывается завершенным, воспалительный процесс разрешается естественным путем.

Острое воспаление в легком с тенденцией возможного нагноения в очаге повреждения легочной ткани характеризуется обилием клеточных элементов (преимущественно палочкоядерных лейкоцитов). Микрососуды проходимы практически на всем протяжении. Определяется нежная сеть «молодого» фибрина, который не образует своеобразного фибринового блока, что в условиях прогрессирования патологического процесса в сочетании с ДВС-синдромом на высоте протеолитической активности лейкоцитов может привести к распространенному гистолиту с формированием абсцесса. Если в очаге воспаления начинают в небольшом количестве определяться макрофаги, то возможны последующие репаративные преобразования [17]. Процессы образования фибрина и последующей его стабилизации (созревания и организации) могут очень быстро прогрессировать на фоне скудной клеточной реакции.

Существенное значение придается вторичному тромбозу питающих сосудов легких, который часто встречается в очагах гнойной деструкции [18].

Синдром системной воспалительной реакции есть следствие отсутствия достаточного первичного, локального блока перфузии в месте тканевого повреждения. Практически любая инфекция в своем начале имеет проявления системного характера. Необходим определенный промежуток времени для формирования барьера, создаваемого локальным блоком перфузии в поврежденных

тканях. Принятие критериев синдрома системной воспалительной реакции внесло определенность в широко используемое понятие интоксикации [19, 20].

Системная воспалительная реакция первых часов обеспечивает целостную реакцию всего организма на локальное повреждение. Факторы, обеспечивающие развитие компенсаторной противовоспалительной реакции, уравнивают эффекты провоспалительных медиаторов. Баланс процессов альтеративной и репаративной направленности в поврежденных тканях невозможен без морфологической перестройки. Фибрину в этой перестройке отводится особая роль.

Он выполняет основную барьерную функцию в тканях. Благодаря фибрину ограничивается распространение не только микробов и их токсинов, но, что не менее важно, цитокинов. Возможности выполнения барьерных функций другими белками, в частности фибронектином, С-реактивным протеином, еще мало изучены [21].

На состояние полупроницаемого динамического барьера, формируемого эндотелиоцитами, оказывает влияние множество факторов [22].

Критически важными и ранними процессами в ответ на повреждение являются адгезия и агрегация тромбоцитов, индуцируемая тромбином. Активация эндотелиальных клеток, которая обусловлена воздействием тромбина и рецепторов, активируемых протеиназой, вызывает повышение проницаемости сосудов, освобождение оксида азота, простагландинов, эндотелина, фактора Виллебранда, улучшение экспрессии адгезивных белков [23].

Тромбин в концентрациях, тысячекратно более низких, чем необходимо для образования нерастворимого фибрина, принимает участие в формировании локального, обратимого блока перфузии. Стаз крови обеспечивает экстравазацию плазмы крови, инфильтрацию места повреждения фагоцитами и другими клетками, участвующими в процессах альтерации и репарации.

Регуляция фибринообразования идет не только на уровне ограниченного протеолиза фибриногена тромбином и накопления исходного материала (мономеров фибрина), но и на уровне последующей полимеризации.

Комплексообразование — классический, очень эффективный путь устранения из кровотока патологических агентов (физиологическая детоксикация). Биологическая целесообразность ДВС заключена в том, что с участием растворимых комплексов фибрина-мономера, продуктов деградации фибрина, плазменного фибронектина, острофазовых белков и т.д. происходит образование комплексов экзогенных и эндогенных патогенов, затем осаждаемых на капиллярных фильтрах паренхиматозных органов.

Проблема ДВС как критического состояния начинается не с появления растворимых комплек-

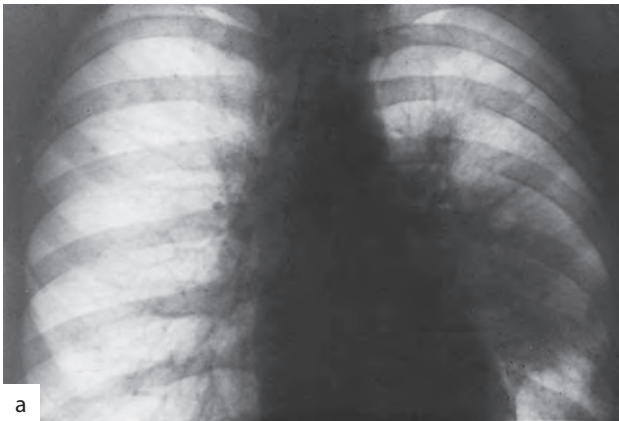
сов фибрина-мономера и продуктов деградации фибрина, а с перегрузки системы мононуклеарных фагоцитов — основной системы, осуществляющей захват и полный лизис крупномолекулярных белковых комплексов. Купферовские клетки печени и сосудистые макрофаги легких своими протеазами завершают процессы, начатые в плазме крови, активацией каскадов ограниченного протеолиза, то есть процесс детоксикации идет ступенчато: ограниченный протеолиз компонентов каскадно-комплексных систем плазмы (в основном сериновыми протеазами) — синтез, или полимеризация, с образованием крупномолекулярных белковых комплексов — полный протеолиз этих комплексов (в основном лейкоцитарными протеазами). Только с момента истощения или угнетения системы мононуклеарных фагоцитов растворимые комплексы фибрина-мономера и продукты деградации фибрина в составе крупномолекулярных белковых комплексов станут агентами повреждения и необратимого вторичного блока перфузии паренхиматозных органов.

Раннее угнетение и/или повреждение системы мононуклеарных фагоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов приводит к тому, что процесс не достигает поздних стадий ДВС, а завершается полиорганной недостаточностью вследствие тотального блока перфузии паренхиматозных органов. Фатальный исход, видимо, связан с глубокими и необратимыми изменениями интимы [23]. Таким образом, несостоятельность первичного, локального блока перфузии в зоне перифокального воспаления может привести к вторичному тотальному блоку перфузии изначально не пораженных органов и тканей.

Среди множества нереспираторных функций роль легких в качестве капиллярного фильтра уникальна. Легкие — первый барьер на пути всей венозной крови и лимфы. Поэтому блок перфузии легочных капилляров, анатомические и функциональные возможности сброса (шунтирования) крови справа налево играют особую роль при любом легочном воспалении. Установлено, что распространенность нарушений перфузии всегда превышает распространенность воспалительной инфильтрации (рис. 9.14).

Глубина, обратимость или необратимость блока перфузии собственно легочных капилляров (малый круг) определяют тяжесть и характер газообменных и гемодинамических нарушений, степень выраженности, обратимый или необратимый характер блока перфузии системы бронхиальных артерий (большой круг), а также тяжесть нарушений трофики тканей легкого.

Чрезмерный глубокий блок перфузии поврежденных тканей с прекращением их оксигенации создает благоприятные условия для вегетирования неклостридиальных анаэробов, то есть не условно-патогенные анаэробы (постоянные обитатели полости рта) вызывают гангрену, а глубокий, не-



**Рис. 9.14.** Распространенность микроциркуляторных нарушений в левом легком при остром абсцессе VI сегмента: а — рентгенограмма органов грудной полости; б — сканограмма легких

обратимый блок перфузии создает анаэробные условия, благоприятные для вегетирования анаэробов. По мере прогрессирования гангрены токсины анаэробов принимают всевозрастающее участие в формировании блока перфузии, но никогда его не запускают и не определяют.

Для такого глубокого блока перфузии необходимо соответствующее исходное (то есть до повреждения тканей и инвазии в эти ткани анаэробов) состояние системы гемостаза и капиллярного кровотока.

Развитию острого абсцесса и гангрены легкого способствуют следующие патогенетические механизмы:

- пара- и постпневмоническая деструкция легкого;
- аспирация пищевых масс, желудочного содержимого, инородных тел;
- тромбоэмболия ветвей ЛА;
- обтурация бронхов опухолью;
- заброс гнойного отделяемого из одного легкого в другое;
- обострение хронических нагноительных заболеваний легких;
- сепсис;
- интраоперационная перевязка ЛА;
- поддиафрагмальный абсцесс, прорыв нагноившейся полости распада альвеококка печени через диафрагму в бронхи нижней доли правого легкого.

При формировании гнойного абсцесса в центре воспалительного инфильтрата происходит гнойное расплавление, причем полость приобретает форму шара.

В определенный момент наступает прорыв гноя из полости через один из дренирующих бронхов. При хорошем дренировании гноя через бронхиальное дерево инфильтрация в окружающей ткани постепенно рассасывается, сама полость уменьшается в размерах, выстилается внутри грануляционной тканью и может полностью облитерироваться. Хорошо дренирующаяся полость больших раз-

меров может стабилизироваться и эпителизироваться изнутри за счет покрывающего грануляции бронхиального эпителия. Такую полость иногда называют кистоподобной и рассматривают как особую форму клинического выздоровления. При недостаточном дренировании гнойной полости, высокой вирулентности микроорганизмов, снижении сопротивляемости макроорганизма или неадекватном лечении в полости абсцесса задерживается гной, инфильтрация легочной ткани не имеет тенденции к уменьшению, гнойное расплавление увеличивается; в результате возможны различные осложнения: пиопневмоторакс, легочное кровотечение и т.д. При отсутствии эффекта от лечения формируется хронический абсцесс — полость с неровными рубцовыми стенками, выстланными изнутри грануляциями, в которой поддерживается периодически обостряющийся нагноительный процесс.

При остром абсцессе с секвестрацией (гангренозный абсцесс) участок легочной ткани, находящийся в состоянии ихорозного распада, отграничивается от жизнеспособной ткани легкого. Формируется гнойная полость, в той или иной мере дренирующаяся через бронх, содержащая пристеночно расположенные или свободно лежащие секвестры легочной ткани и гной. В результате лечения может наступить постепенное очищение полости гнойника от секвестров с последующим формированием хронического абсцесса или (реже) эпителизированной воздушной полости. Полная ликвидация полости при гангренозных абсцессах с секвестрацией встречается довольно часто.

При гангрене легкого после кратковременного периода воспалительной инфильтрации вследствие воздействия продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и массивного тромбоза сосудов возникает обширный некроз легочной ткани. В некротизированной легочной ткани формируются множественные, чаще всего мелкие полости распада, которые частично дренируются



через бронхи. Процесс быстро распространяется на плевру, что приводит к ихорозному плевриту. Расплавление легочной ткани, как правило, идет медленно.

При развитии септического ДВС-синдрома, выраженной клеточной реакции и отсутствии фибринового стромального блока на фоне высокой протеолитической активности лейкоцитов может прогрессировать процесс гнойной деструкции паренхимы легкого. Данная картина наблюдается при множественных абсцессах и гангрене легкого. В этом случае фагоциты не блокируются фибрином, остаются «свободными», а микроциркуляторное русло — проходным.

## Классификация

Предложено множество классификаций острого абсцесса и гангрены легких, основанных на учете характера процесса, количества очагов деструкции, их генеза, клинического течения, характера осложнений [4, 5, 11, 24–30].

Мы предлагаем клиническую классификацию острого абсцесса и гангрены легкого, которая характеризует острые деструкции легкого с точки зрения клинимоρφологических форм, распространения, тяжести течения, осложнений [30].

### I. Клинико-морфологические формы:

- ◊ острый абсцесс — без секвестрации; с секвестрацией;
- ◊ мелкоочаговая гнойно-некротическая деструкция легкого;
- ◊ гангрена.

### II. Распространенность процесса.

1. Односторонние поражения:
  - ◊ абсцессы — одиночные, множественные;
  - ◊ гангрена — лобарная, субтотальная, тотальная.
2. Двусторонние поражения:
  - ◊ множественные абсцессы, гангрена;
  - ◊ абсцессы одного легкого и гангрена другого;
  - ◊ абсцессы или гангрена одного легкого и пневмония другого.

### III. Осложнения.

1. Со стороны плевральной полости:
  - ◊ серозный плеврит;
  - ◊ эмпиема плевры;
  - ◊ спонтанный пневмоторакс;
  - ◊ пиопневмоторакс.
2. Со стороны грудной стенки:
  - ◊ *Empyema cecitates*;
  - ◊ наружные торакальные свищи (плевроторакальный, бронхопульмоплевроторакальный);
  - ◊ флегмона грудной стенки.
3. Перикардиты (серозный, гнойный).
4. Со стороны легких:
  - ◊ кровохарканье;
  - ◊ кровотечение;

- ◊ аспирация;
- ◊ пневмония;
- ◊ ОРДС.

### 5. Сепсис:

- ◊ гнойные метастазы в другие органы и ткани;
- ◊ шок;
- ◊ полиорганная недостаточность (анемия, менингоэнцефалит, миокардит, почечная недостаточность и др.).

### 6. ДВС-синдром (асептический, септический).

## IV. Тяжесть течения.

- Легкая — бронхолегочная симптоматика без признаков дыхательной недостаточности, сепсиса.
- Средняя:
  - ◊ бронхолегочная симптоматика с дыхательной недостаточностью;
  - ◊ сочетание бронхолегочной симптоматики, дыхательной недостаточности с сепсисом (системный ответ на воспаление инфекционного генеза);
  - ◊ выраженный протеолиз легочной ткани с быстрым образованием полостей на фоне невыраженной клинической бронхолегочной симптоматики.
- Тяжелая — сочетание бронхолегочной симптоматики, дыхательной недостаточности с тяжелым сепсисом, сопровождающимся дисфункцией органов, гипоперфузией или гипотензией.
- Крайне тяжелая — септический шок, сохраняющийся, несмотря на адекватную инфузионную терапию (с превалированием гипотензии, со снижением перфузии органов при отсутствии гипотензии), синдром полиорганной недостаточности.

## Клиническая картина

Среди больных с острым абсцессом и гангреной легкого соотношение мужчин и женщин, по нашим данным, составляет 8:1. У большинства больных (95%) поражается одно легкое. Чаще процесс локализуется в правом легком. При этом в нем превалирует поражение верхней доли, в левом — нижней.

У всех больных отмечается кашель. Он может возникать преимущественно по утрам или по мере накопления мокроты. Мокроту выделяют 91,9% больных; она может быть гнойной, чаще с запахом, белого, серовато-белого, грязно-зеленого цвета или гнилостной с резким, труднопереносимым запахом, грязно-серого, шоколадного цвета, с примесью крови. Нередко на стороне поражения возникает болевой синдром, связанный с дыханием, кашлем. Часто имеется одышка. Почти у всех больных отмечается лихорадка, нередко гектического характера, сопровождающаяся ознобом,

интоксикационным синдромом (энцефалопатия, нарушение функции паренхиматозных органов). У всех больных наблюдаются астенизация, потеря массы тела, гиподинамия, ухудшение аппетита, вплоть до анорексии. Наряду с вышеназванными симптомами клиническая картина включает симптоматику, обусловленную осложнениями острого абсцесса и гангрены легкого.

Течение острого абсцесса и гангрены легкого неоднобразно. Мы выделили пять вариантов течения заболевания [31, 32].

- I вариант. Выраженное фазное течение заболевания:
  - 1-я фаза — нарастающая клиническая картина пневмонии и тяжелой интоксикации;
  - 2-я фаза — прорыв в бронхи гнойного содержимого с резким усилением кашля и отделением большого количества гнойной мокроты;
  - 3-я фаза — уменьшение выраженности интоксикации и интенсивности кашля с отделением мокроты.
- II вариант. Стабильно тяжелое длительное (2–3 нед) течение с постепенным нарастанием частоты кашля, увеличивающимся количеством отделяемой гнойной или гнилостной мокроты и возможным присоединением осложнений.
- III вариант. Постепенное уменьшение выраженности пневмонии, прерывающееся резко нарастающей интоксикацией, усиливающимся кашлем с отделением гнойной или гнилостной мокроты, присоединением осложнений.
- IV вариант. Уменьшение выраженности пневмонии, интоксикации, урежение кашля с незначительным количеством гнойной мокроты и быстрым появлением в легких полостей с незначительными уровнями жидкости.
- V вариант. Быстро прогрессирующее течение процесса, тяжелая интоксикация с резким увеличением количества гнойной или гнилостной мокроты, присоединением осложнений.

Клинические проявления абсцесса легкого прослеживаются от 2 нед до 3 мес и более.

## Диагностика

**Ведение больных с острым абсцессом и гангрой легкого целесообразно осуществлять в соответствии со схемой, представленной на рис. 9.15.**

Анализ характерных основных симптомов позволяет высказать подозрение о наличии острой гнойной деструкции легких, ее клинко-морфологической форме, видах осложнений, тяжести заболевания. Информация о заболевании способствует предположительному заключению об этиологическом факторе, что важно при выборе эмпирической антибиотикотерапии. Анализ течения заболевания помогает определить клинко-морфологическую форму, вероятность разви-

тия осложнений, прогноз болезни. Чрезвычайно важно установить признаки иммунной недостаточности и других заболеваний, неблагоприятных для течения острых абсцессов и гангрены легкого, вредных привычек (наркомания, курение, злоупотребление алкоголем).

**Факторы, предрасполагающие к развитию абсцесса легкого:**

- ХОБЛ;
- бронхоэктазы;
- БА;
- пневмония, преимущественно у лиц со сниженным иммунитетом;
- злоупотребление алкоголем;
- парентеральная наркомания;
- ВИЧ-инфекция;
- ОРВИ;
- сахарный диабет;
- тяжелая черепно-мозговая травма, нахождение в бессознательном состоянии и др.

Гангрена легкого развивается в основном у лиц с тяжелыми нарушениями иммунитета. Наиболее типичными физикальными признаками являются отставание половины грудной клетки при дыхании, ослабление голосового дрожания, легочного звука, жесткое или резко ослабленное дыхание со множеством разнокалиберных хрипов на стороне поражения. При периферическом расположении полости могут определяться тимпанит, амфорическое дыхание. Физикальные данные позволяют определить локализацию и распространенность патологического процесса [32].

В крови определяются лейкоцитоз с нейтрофилезом (при тяжелой интоксикации количество лейкоцитов может быть нормальным и даже уменьшенным); гипохромная анемия; гипопро-теинемия; снижение сатурации  $O_2$ , гипоксемия, гиперкапния.

Посев венозной крови выполняется дважды пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением абсцесса и гангрены легких до начала антибактериальной терапии (кровь берется из разных мест с интервалом в 10 мин и более).

**При тяжелом течении абсцесса и гангрены легкого в анализах мочи могут выявляться следующие изменения:**

- протеинурия;
- цилиндрuria.

При микроскопическом исследовании мокроты выявляются нейтрофильные лейкоциты, бактерии, некротизированные элементы легочной ткани. Бактериоскопия позволяет максимально быстро определить наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек, грибов, что помогает в выборе противомикробного ЛС. Последующее бактериологическое исследование мокроты/БАЛ-жидкости позволяет в ряде случаев выявить возбудителя, определить его чувствительность к противомикробным ЛС и при необходимости внести изменения в проводимую терапию.

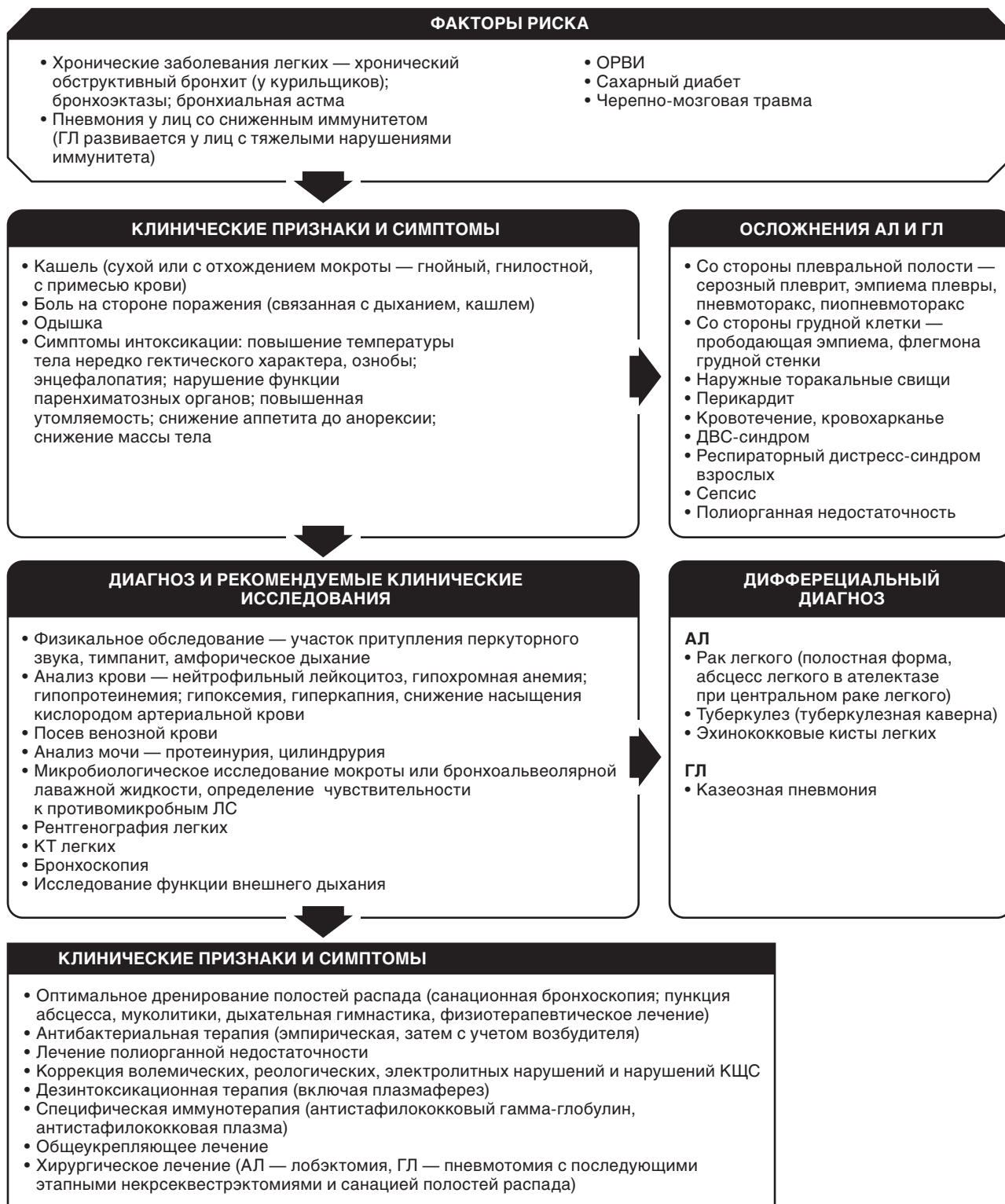
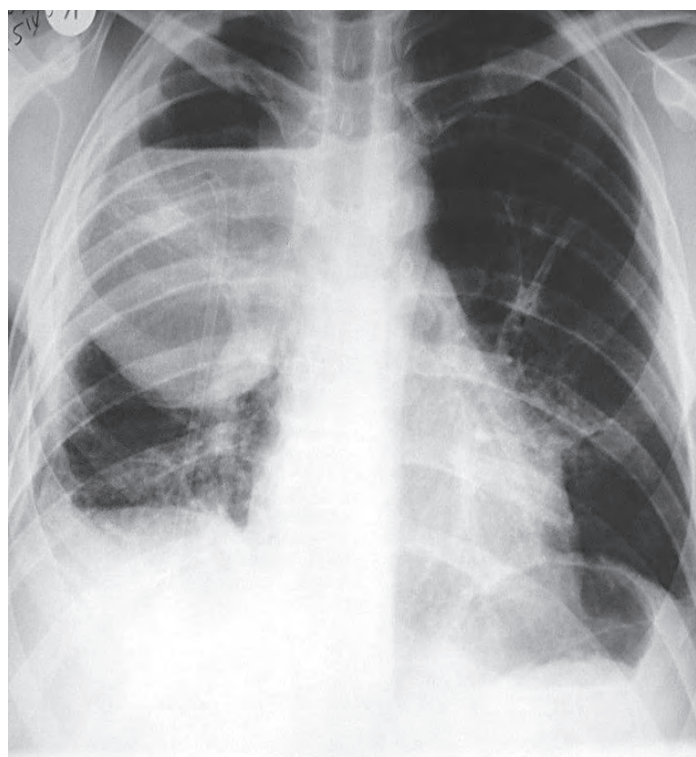


Рис. 9.15. Схема поэтапного ведения пациентов с острым абсцессом и гангреной легкого

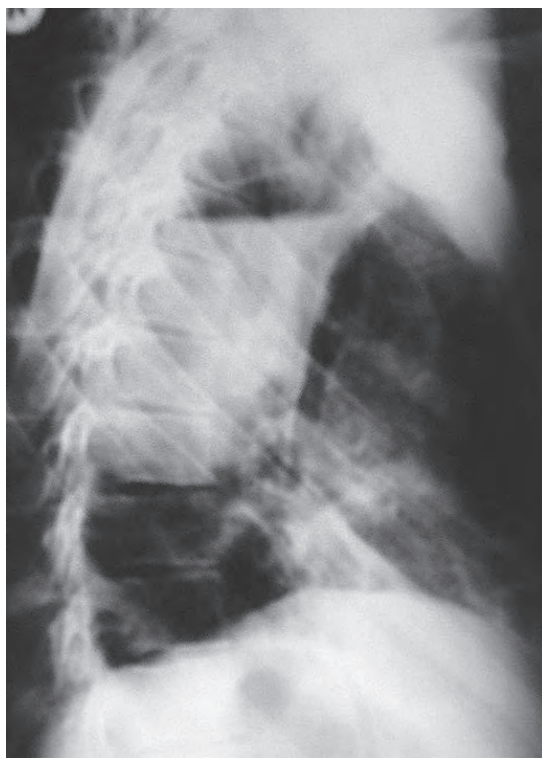
При исследовании мокроты определяется двух-, трехслойный ее характер. Микроскопически выявляются нейтрофильные лейкоциты, бактерии, некротизированные элементы легочной ткани.

Рентгенография грудной клетки в двух проекциях позволяет определить наличие деструкции

легких, ее распространенность и клинко-морфологическую форму [33]. Острый абсцесс без секвестрации во всех проекциях проявляется в виде шарообразной полости с уровнем жидкости (рис. 9.16–9.18).

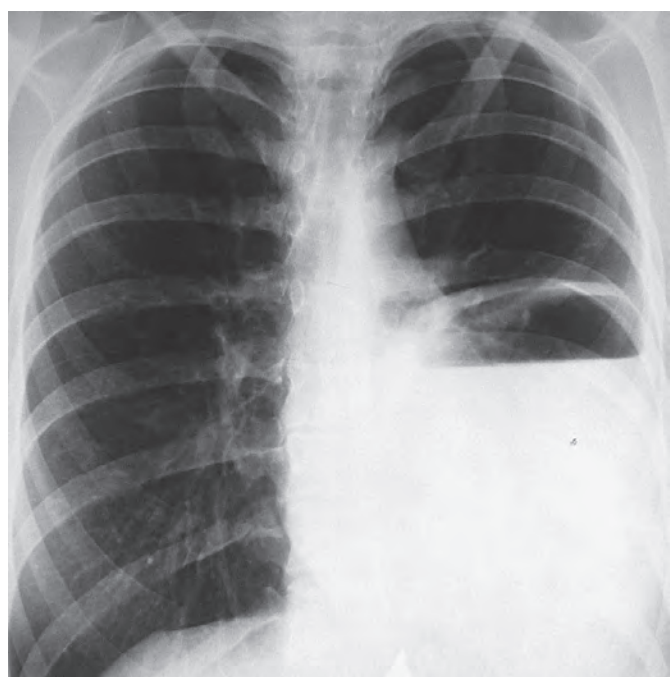


а



б

**Рис. 9.16.** Рентгенограмма больного, 24 года. Острый абсцесс верхней доли правого легкого: а — прямая проекция; б — правая боковая проекция



а



б

**Рис. 9.17.** Рентгенограмма больной, 23 года. Острый абсцесс левого легкого у беременной. Удалено 1,5 л гноя: а — прямая проекция; б — левая боковая проекция



**Рис. 9.18.** Рентгенограмма больного, 45 лет. Двусторонние абсцессы легких

Острый абсцесс без секвестрации может иметь неправильную форму (рис. 9.19).

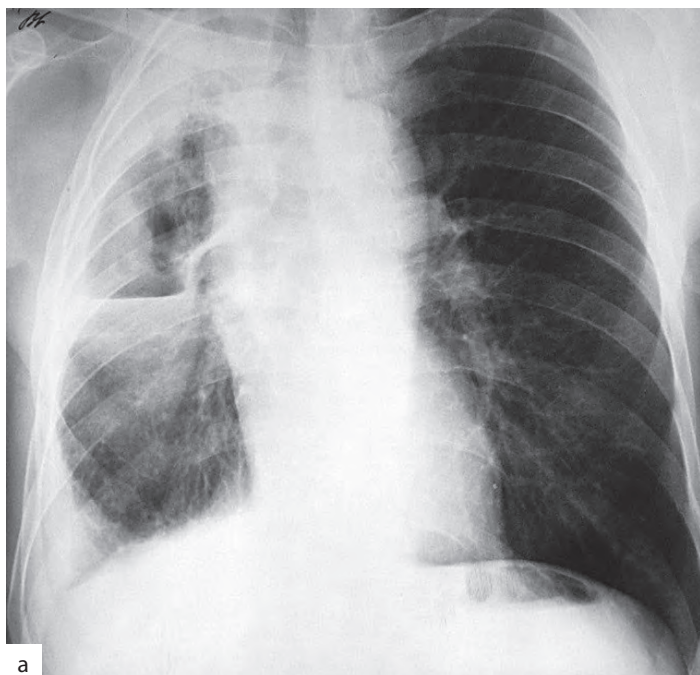
При большом инфильтративном процессе вокруг полости для ее выявления и определения в ней секвестров необходимо применить линейную томографию или КТ. Небольшие скопления жидкости в плевральной полости определяются с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

При абсцессе легкого с секвестром в центре полости выявляется отделившийся от легочной

ткани участок некроза неправильной формы (рис. 9.20). Иногда видны перемычки, соединяющие секвестр со стенками полости. Они лучше выявляются на томограмме.

Стафилококковая деструкция легкого на рентгенограммах проявляется в виде множества полостей без содержимого или с небольшим уровнем жидкости (рис. 9.21).

Гангрена легкого на рентгенограммах проявляется обширным негетогенным затемнением легкого с полостями неправильной формы, пери-

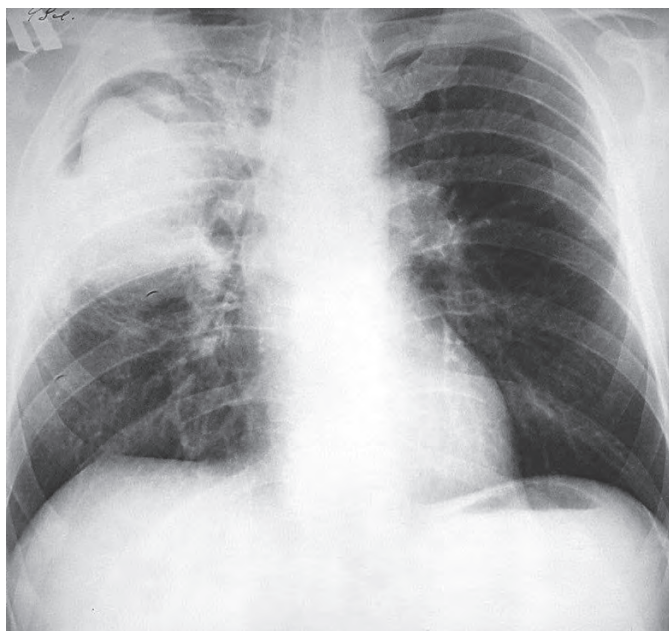


а



б

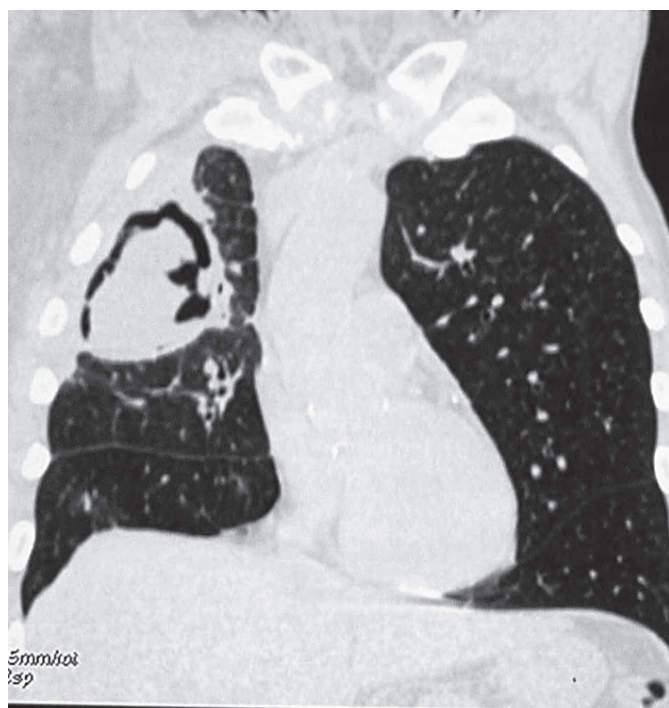
**Рис. 9.19.** Рентгенограмма больного, 48 лет. Острый абсцесс правого легкого: а — прямая проекция; б — правая боковая проекция



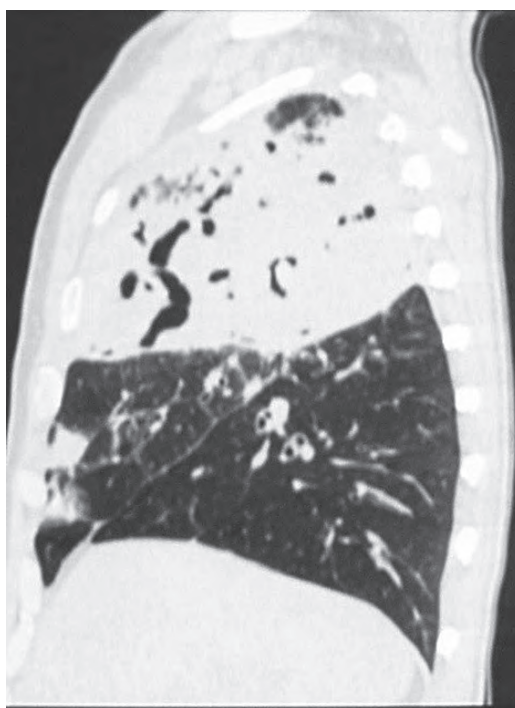
а



б

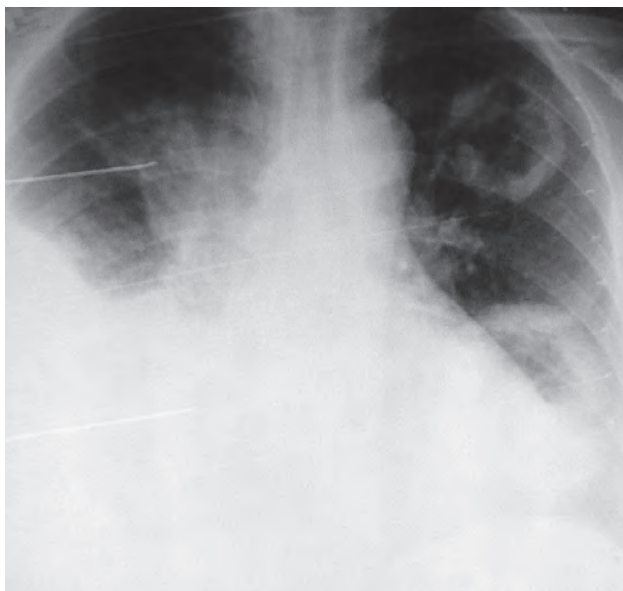
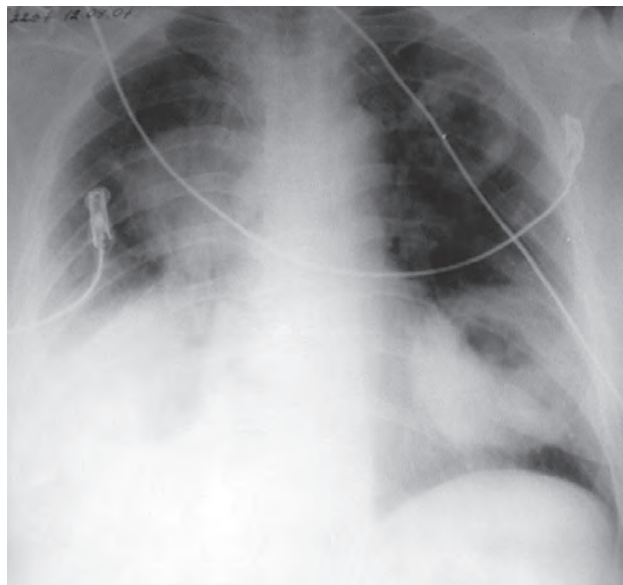
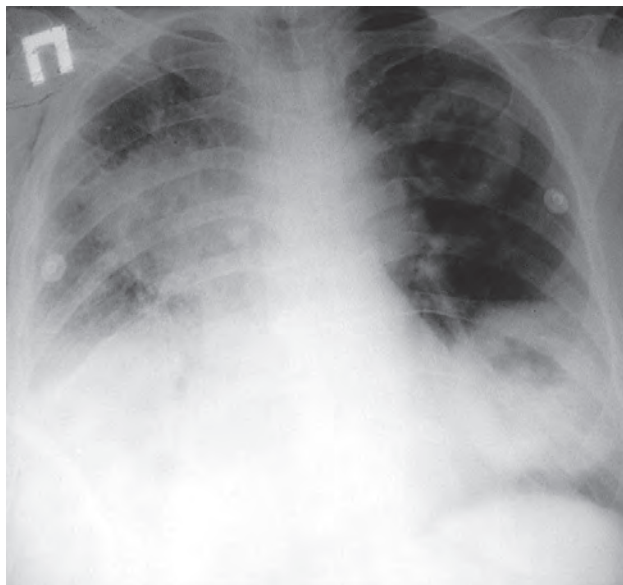


в



г

**Рис. 9.20.** Рентгенограмма больного, 79 лет. Острый абсцесс с секвестрацией правого легкого: а — прямая проекция; б — правая боковая проекция; в, г — компьютерно-томографическая реконструкция



**Рис. 9.21.** Рентгенограмма больной, 62 года. Острый гнойный отит, осложненный сепсисом, стафилококковой деструкцией легких

фокальной инфильтрацией, наличием секвестров (рис. 9.22, 9.23).

Пневмония, осложненная абсцедированием, проявляется в виде мелких или средних абсцессов (рис. 9.24).

Блокированные острые абсцессы легкого имеют вид шаровидных образований (рис. 9.25).

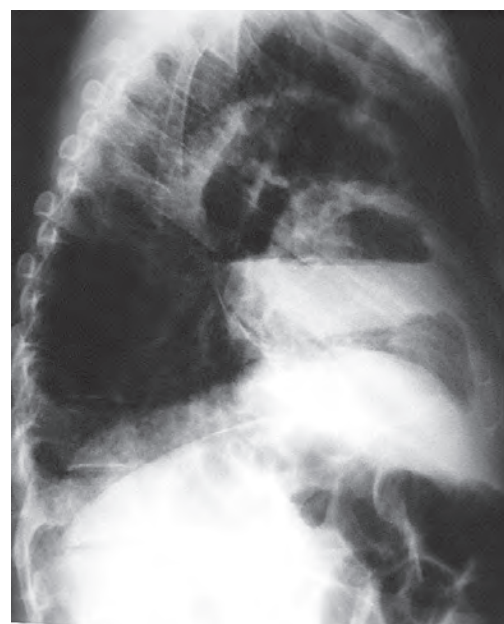
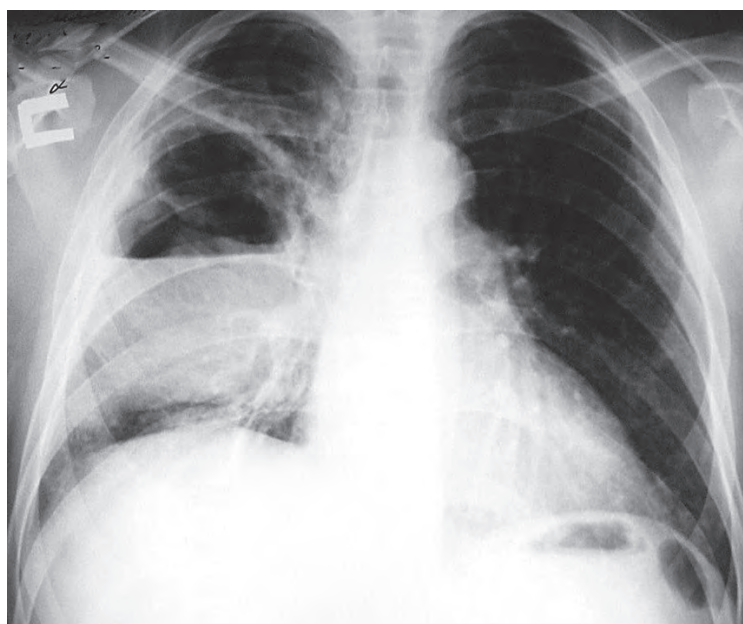
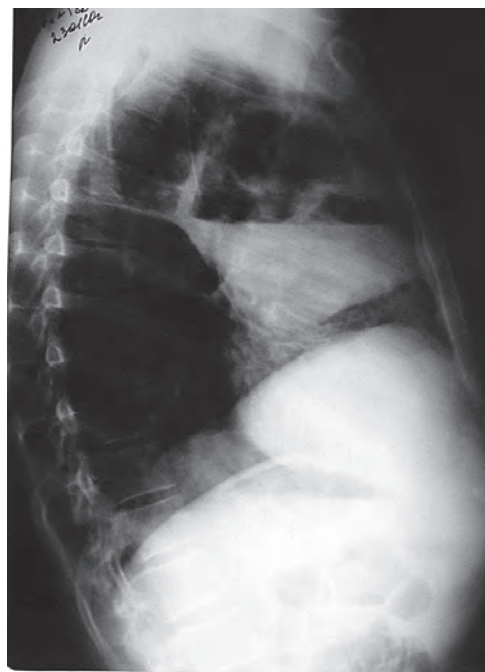
При осложнении острого абсцесса легочным кровотечением в полости сохраняется уровень жидкости даже при расположении полости на верхушке легкого (рис. 9.26).

Бронхоскопия позволяет определить дренирующий бронх, выраженность «дренажного» бронхита, наличие инородного тела в бронхе и также установить или исключить заболевания бронхов,

которые могли бы привести к нагноительному процессу.

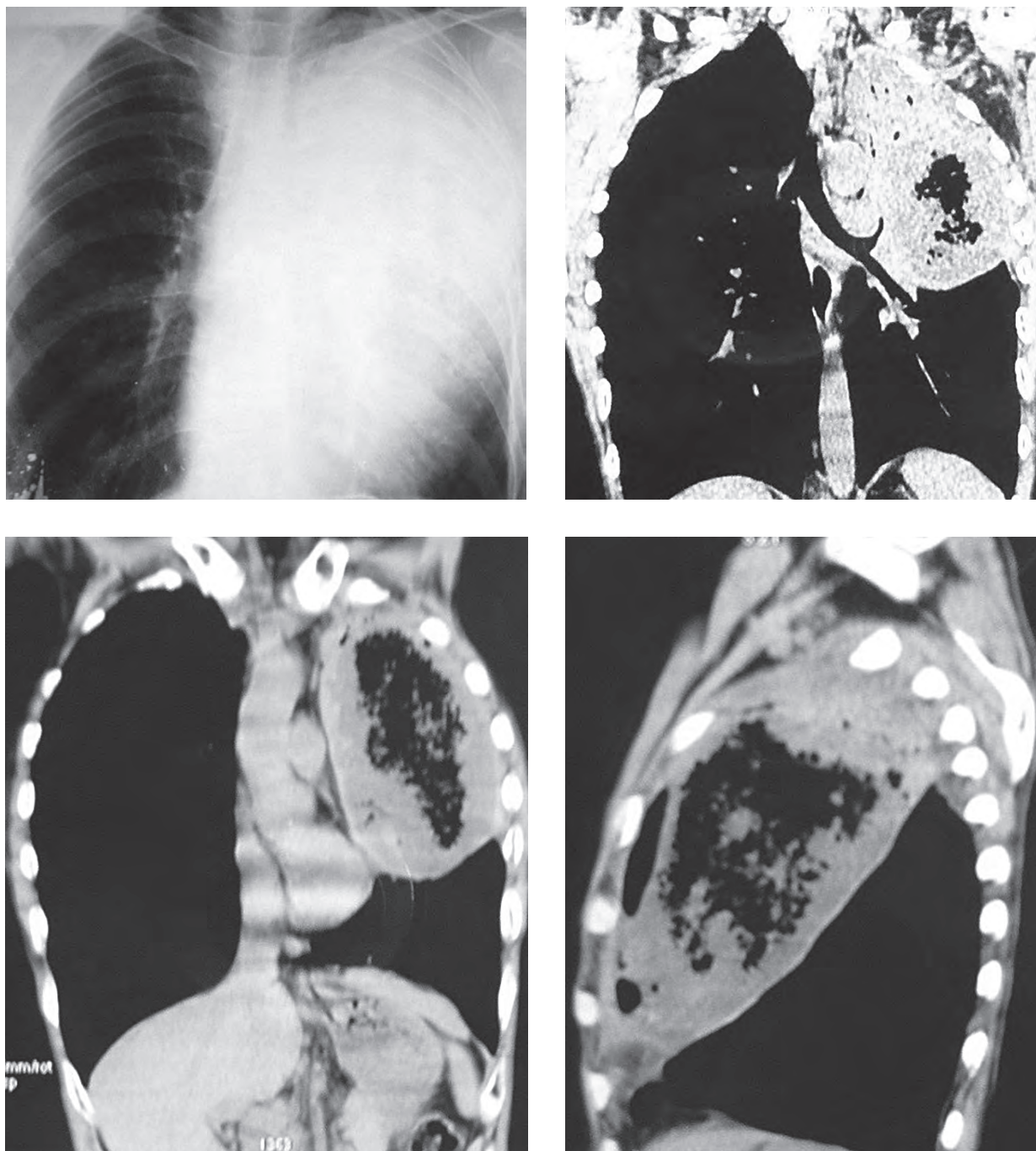
Бактериологическое исследование мокроты и смыва из бронхов включает бактериоскопию, которая в ряде случаев позволяет быстро определить наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек, грибов для назначения антибактериальной терапии и культуральное исследование — для идентификации микрофлоры и определения ее чувствительности к антибиотикам.

В острой фазе оценка функции дыхания нередко затруднительна. При стихании острых явлений функциональное исследование легких помогает осуществить динамический контроль за восстановлением функции дыхания.

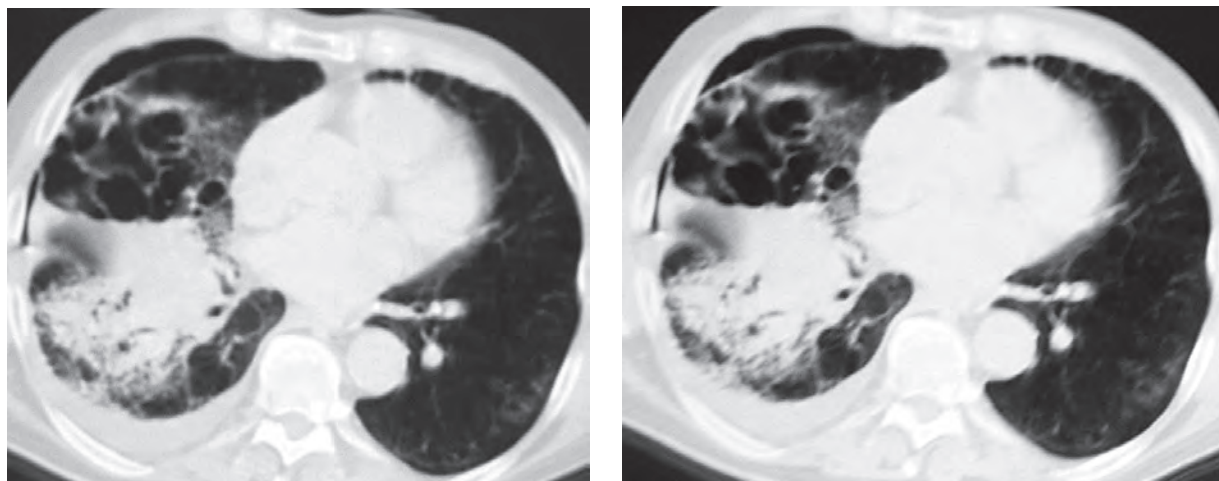


**Рис. 9.22.** Рентгенограмма больного, 47 лет. Гангрена верхней доли правого легкого, легочно-плевральная полость

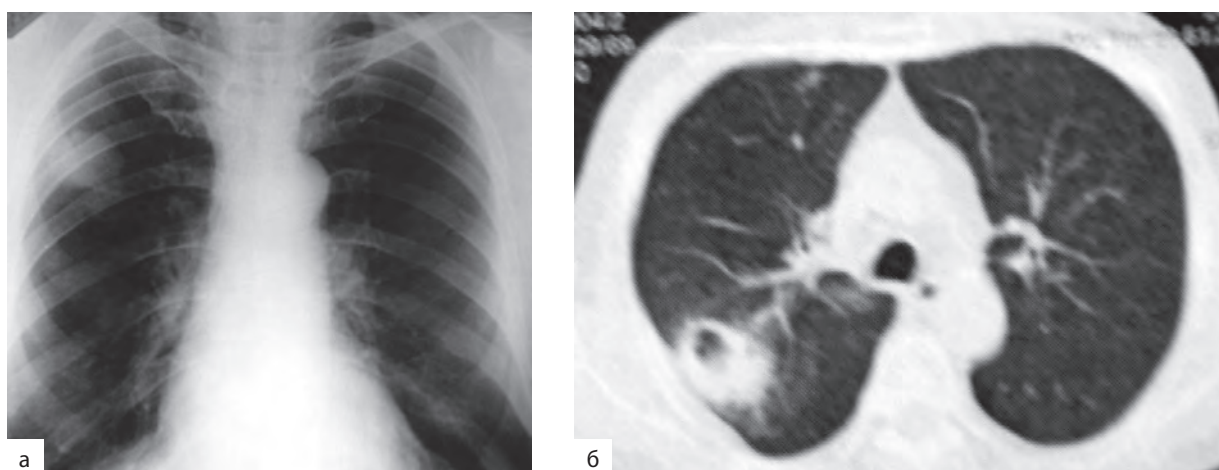




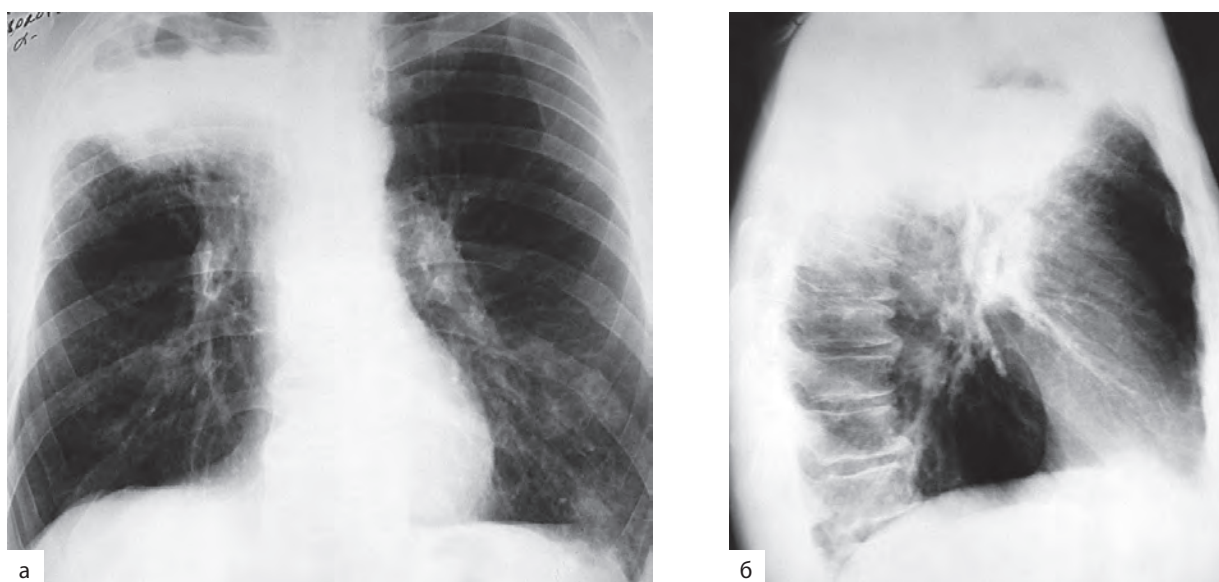
**Рис. 9.23.** Рентгенограмма и компьютерная томограмма больного, 45 лет. Гангрена верхней доли левого легкого



**Рис. 9.24.** Компьютерная томограмма больного, 62 года. Пневмония, осложненная абсцедированием. Хроническая обструктивная болезнь легких



**Рис. 9.25.** Рентгенограмма (а), компьютерная томограмма (б) больного, 62 года. Острый абсцесс правого легкого



**Рис. 9.26.** Рентгенограмма больного, 60 лет. Острый абсцесс верхней доли правого легкого, осложненный кровотечением: а — прямая проекция; б — правая боковая проекция

## Дифференциальная диагностика

Прежде всего, абсцесс легкого приходится дифференцировать от полостной формы РЛ и абсцедирования в ателектазе при центральном раке легкого. При полостной форме РЛ толщина стенок полости неравномерна: наиболее толстая стенка медиальная, в полости содержится незначительное количество жидкости. Перифокальная реакция больше всего выражена по направлению к корню легкого. Форма полости не изменяется при дыхании. Абсцесс легкого в ателектазе при центральном раке легкого отличается тем, что он проявляется на фоне гиповентиляции соответствующего отдела легкого, уплотнения легочной ткани. Окончательный диагноз ставится на основании бронхоскопии и биопсии опухоли, а при полостной форме рака — на основании трансторакальной пункции с цитологическим исследованием.

Туберкулезная каверна отличается от острого абсцесса легкого отсутствием содержимого в полости, наличием очагов в легких и петрификатов во внутригрудных лимфатических узлах. Окончательный диагноз ставится на основании бактериологического исследования мокроты, смывов из бронхов на туберкулезную палочку. Гангрену легкого иногда приходится дифференцировать от казеозной пневмонии. Для гангрены, в отличие от туберкулеза, характерна гнилостная мокрота с труднопереносимым запахом. Важнейшая роль отводится бактериологическому исследованию.

Эхинококковую кисту редко приходится дифференцировать от абсцесса легкого, так как клиническая картина при эхинококкозе очень скудная, а гомогенное затемнение при эхинококке может быть сопоставимым лишь с «блокированным» абсцессом. Однако при последнем резко выражен интоксикационный синдром.

## Лечение

Целью лечения являются предотвращение неблагоприятного исхода, уменьшение зоны де-

струкции легкого, максимальное сохранение легочной ткани, восстановление функции легкого.

Алгоритм лечения острого абсцесса и гангрены легкого включает три этапа: интенсивную терапию (до 2 нед), консервативное лечение (4–6 нед), реабилитацию [34–39].

При поступлении больных в стационар проводится интенсивная терапия, которая включает восстановление основных гемодинамических параметров, стабилизацию гемодинамики, плазмацитозферез, парентеральную антибактериальную терапию, дренирование гнойников в легком, плевральной полости, грудной стенке, коррекцию волевических, электролитных, реологических нарушений, кислотно-щелочного равновесия, устранение тканевой гипоксии, иммунокоррекцию.

Важнейшим условием эффективности лечения является определение программы антибактериальной терапии. При поступлении осуществляется эмпирическая, а затем этиотропная антибактериальная терапия (табл. 9.32) [31].

При выборе противомикробных ЛС у пациентов с острыми деструктивными заболеваниями необходимо учитывать:

- присутствие микробных ассоциаций 2–3 и более возбудителей, включая анаэробную микрофлору;
- высокий риск MRSA:
  - при продолжительной и повторных госпитализациях;
  - у больных старше 65 лет;
  - при инвазивных процедурах;
  - при назначении антибиотиков широкого спектра;
- вероятность антибиотикорезистентной Г(–) микрофлоры:
  - у обитателей домов престарелых;
  - у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями;
  - в случае предшествовавшей антибактериальной терапии;

**Таблица 9.32.** Эмпирическая антибактериальная терапия при остром абсцессе и гангрене легкого

Вероятный возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Анаэробы <i>Enterobacteriaceae</i>	«Защищенные пенициллины» (цефоперазон + сульбактам)	Карбапенемы (фторхинолоны + метронидазол). Линкозамиды + аминогликозиды II–III поколений
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Аминогликозиды II–III поколений + цефалоспорины III–IV поколений с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефепим)	Карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем + циластатин, меропенем) + фторхинолоны с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин)
<i>Staphylococcus aureus</i> (сепсис инъекционный, катетеризационный, у наркоманов)	Оксациллин, цефазолин	Ванкомицин, линезолид

- факторы риска инфекции *P. aeruginosa*:
  - частые ( $\geq 4$  в год) курсы или недавнее назначение антибиотиков (в течение предшествующих 3 мес);
  - низкие функциональные легочные показатели [объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) < 35%];
  - предшествующее выделение изолятов *P. aeruginosa* в период обострения или колонизация нижних дыхательных путей;
  - повторные курсы системных ГК;
  - низкий питательный статус больных (индекс массы тела < 21 кг/м<sup>2</sup>);
  - бронхоэктазы.

Основой лечения острого абсцесса и гангрены легких являются антибиотики с активностью против анаэробных и аэробных бактерий, которые не подвержены влиянию  $\beta$ -лактамаз, продуцируемых анаэробами [40]. Поэтому в клинике широко используются клиндамицин,  $\beta$ -лактамы,  $\beta$ -лактамы в комбинации с ингибиторами лактамазы (амоксциллин + клавулановая кислота или ампициллин + сульбактам), моксифлоксацин и карбапенемы. Не рекомендуется метронидазол [40], так как ему не хватает активности в отношении стрептококков.

До выделения возбудителя и определения его чувствительности проводят эмпирическую антибактериальную терапию с учетом предполагаемого возбудителя. В дальнейшем подбор антибиотиков зависит от чувствительности к ним идентифицированных возбудителей. Общая длительность антибактериальной терапии составляет 4–6 нед.

### Эмпирическая терапия

#### При абсцессе легкого без секвестрации

ЛС выбора являются *амоксциллин + клавулановая кислота внутривенно по 1,2 г 3 раза в сутки*, или *амоксциллин + сульбактам внутривенно по 1,5 г 3 раза в сутки*, или *эртапенем внутривенно по 1 г 1 раз в день*.

Альтернативные ЛС: *левофлоксацин внутривенно по 0,5 г 2 раза в сутки + метронидазол внутривенно по 0,5 г 3 раза в сутки*; *цефепим внутривенно по 1–2 г 2 раза в сутки + метронидазол внутривенно по 0,5 г 3 раза в сутки*; *цефотаксим внутривенно по 2–3 г 2 раза в сутки + линкомицин внутривенно по 0,6 г 3 раза в сутки*.

#### При терапии двусторонних множественных абсцессов на фоне интравенозного сепсиса

ЛС выбора являются *амоксциллин + клавулановая кислота внутривенно по 1,2 г 3 раза в сутки* или *амоксциллин + сульбактам внутривенно по 1,5 г 3 раза в сутки*.

В качестве альтернативных ЛС могут быть применены *ванкомицин внутривенно по 1 г 2 раза в сутки + имипенем внутривенно по 0,5 г 3–4 раза в сутки*. Или *меропенем внутривенно по 1 г 3 раза в сутки*.

При терапии множественных абсцессов с небольшим уровнем жидкости, часто на фоне гриппа

ЛС выбора являются *амоксциллин + клавулановая кислота внутривенно по 1,2 г 3 раза в сутки* или *амоксциллин + сульбактам внутривенно по 1,5 г 3 раза в сутки*.

В качестве альтернативных ЛС могут применяться *левофлоксацин внутривенно по 0,5 г 2 раза в сутки + метронидазол внутривенно по 0,5 г 3 раза в сутки*, или *цефотаксим внутривенно по 2–3 г 2 раза в сутки + линкомицин внутривенно по 0,6 г 3 раза в сутки*.

#### При терапии абсцесса аспирационного генеза

ЛС выбора являются *амоксциллин + клавулановая кислота внутривенно по 1,2 г 3 раза в сутки* или *тикарициллин + клавулановая кислота внутривенно по 3,2 г 3 раза в сутки*, или *цефоперазон + сульбактам внутривенно по 2 г 2 раза в сутки*, или *меропенем внутривенно по 1 г 3 раза в сутки*, или *имипенем внутривенно по 0,5 г 3–4 раза в сутки*.

Альтернативными ЛС при этом являются *левофлоксацин внутривенно по 0,5 г 2 раза в сутки* или *цефотаксим по 2 г 2–3 раза в сутки + метронидазол внутривенно по 0,5 г 3 раза в сутки*.

#### Терапия острого абсцесса с секвестрацией

ЛС выбора: *пиперациллин + тазобактам внутривенно по 4,5 г 3 раза в сутки*, или *цефоперазон + сульбактам внутривенно по 2 г 2 раза в сутки*, или *меропенем внутривенно по 1 г 3 раза в сутки*.

Альтернативными ЛС при этом являются *метронидазол по 0,5 г 3 раза в сутки + цефепим внутривенно по 1–2 г 2 раза в сутки* или *левофлоксацин внутривенно по 0,5 г 2 раза в сутки*.

#### Терапия гангрены легкого

ЛС выбора: *пиперациллин + тазобактам внутривенно по 4,5 г 3 раза в сутки*, или *цефоперазон + сульбактам внутривенно по 2 г 2 раза в сутки*, или *меропенем внутривенно по 1 г 3 раза в сутки*.

Альтернативные ЛС при этом следующие: *ванкомицин внутривенно по 1 г 2 раза в сутки + меропенем внутривенно по 1 г 3 раза в сутки*, или *имипенем внутривенно по 0,5 г 3–4 раза в сутки*, или *цефепим внутривенно по 1–2 г 2 раза в сутки + метронидазол по 0,5 г 3 раза в сутки*.

Продолжительность лечения антибиотиками от 6 до 8 нед. Отсутствие эффекта в течение 7–10 дней является основанием для постановки вопроса о возможности альтернативных диагнозов или развития осложнений [40]. Лечение антибиотиками может быть недостаточно эффективным при наличии у больного иммунодефицита, полости абсцесса более 8 см, синегнойной палочки, золотистого стафилококка.

Эффективность антибактериальной терапии при ДВС-синдроме, который проявляется коагуляционной тромбоцинемией, активацией агрегации тромбоцитов, обеспечивается за счет сочетания

антибактериальной терапии с антитромбиновым и антикоагулянтным воздействием.

Для деблокирования микроциркуляции у больных с острым абсцессом и гангреной легких разработаны три варианта криоплазменно-антиферментного комплекса (табл. 9.33).

Учитывая, что в патогенезе абсцесса и гангрены легких большую роль играет местное нарушение микроциркуляции, развивающееся на фоне гнойно-деструктивного процесса, применяют свежезамороженную плазму (10–15 мл/кг массы тела) в сочетании с гепарином натрия (Гепарином\*) (от 2000 до 30 000 ЕД/сут). При необходимости уменьшения объема вводимой плазмы можно использовать препарат Антитромбин III человеческий\*. При этом 50 мл Антитромбина III человеческого\* адекватно 500 мл плазмы по количеству вводимого антитромбина III. Дозы ЛС подбирают в зависимости от тяжести процесса и состояния свертывающей и противосвертывающей системы крови.

Комплексное лечение больных с тяжелыми формами абсцессов и гангрены легких с применением плазмафереза и плазменно-антиферментной терапии позволяет улучшить исходы лечения, уменьшить необходимость применения оперативных вмешательств, время пребывания больных в стационаре.

Адекватная инфузионная терапия у гнойно-септических больных во многом определяет исход заболевания [39]. Основу инфузионной терапии, которую проводят с учетом показателей электролитного и кислотно-основного баланса, составляют растворы кристаллоидов. При тяжелой анемии, высоком тромбоцитозе, агрегационной активности тромбоцитов, гиперкоагуляции

показаны инфузии гидроксипроксиэтилкрахмала, который модифицирует взаимодействие поверхности клеток с белками плазмы, оказывая протекторное действие — от 0,5 до 20,0 мл/кг. В ситуациях, когда уровень D-димера превышает 3,6 мг/л, количество тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , индуцированная агрегационная активность тромбоцитов не достигает 25%, показано назначение криоплазмы и гепарина натрия (Гепарина\*).

Определенную роль в лечении острых гнойных деструкций легких имеет специфическая иммунотерапия (антистафилококковый гамма-глобулин, антистафилококковая плазма).

Эвакуацию гнойного содержимого из гнойных полостей осуществляют различными методами. Не потеряли своей актуальности постуральный дренаж, фибробронхоскопия. Новые возможности лечебной бронхоскопии открывает видеоэндоскопическая технология. Оказать локальное воздействие на полость абсцесса позволяет транс-трахеальная селективная катетеризация ее через дренирующий бронх с последующей санацией.

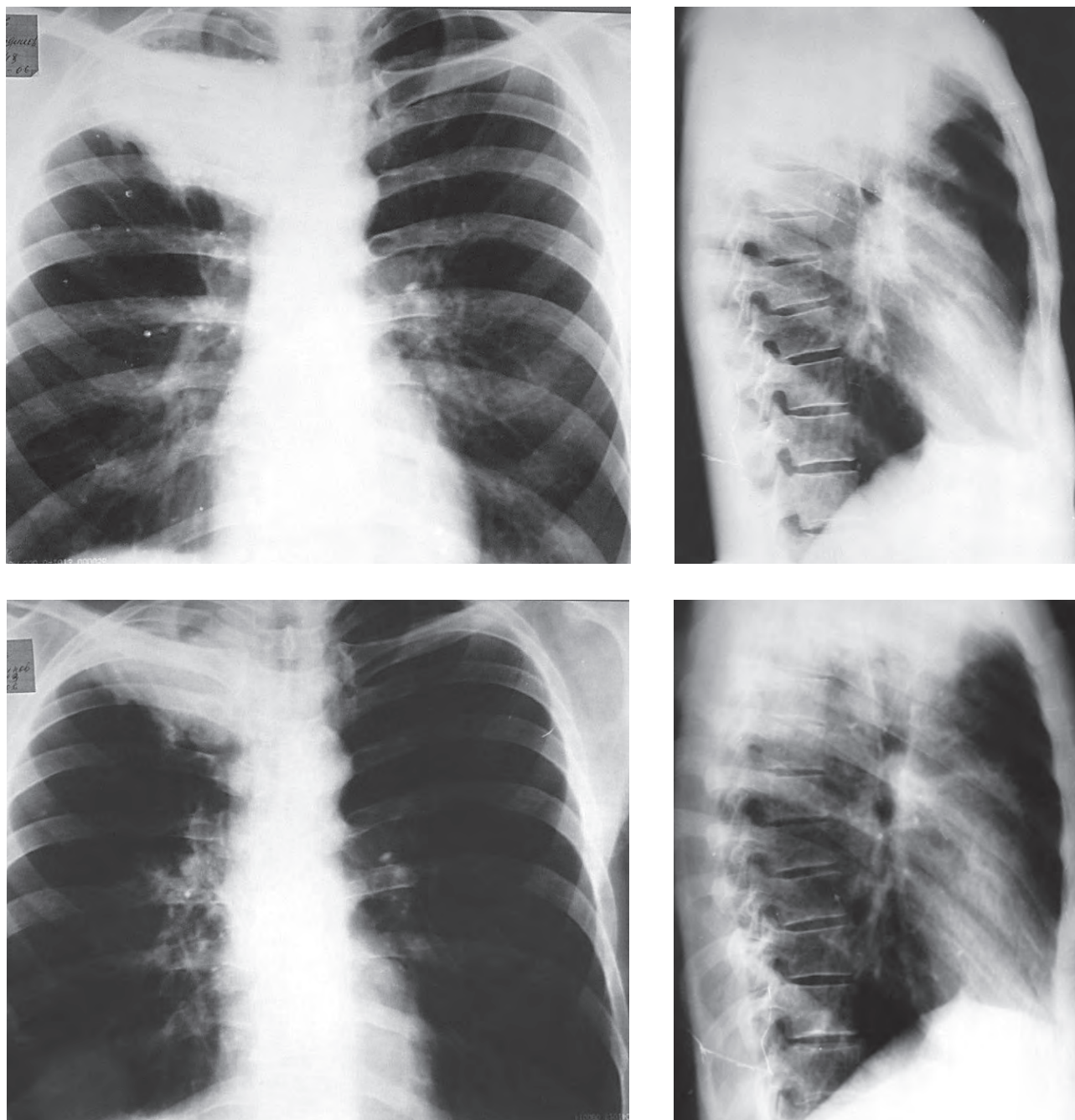
Введение катетера в бронхиальное дерево осуществляют различными путями: через микротрахеостому, трансназально [41–43] (рис. 9.27).

При выраженном гнойном дренажном бронхите целесообразно применение комплексной санационной фибробронхоскопии, включающей предварительную санацию слизистой оболочки главных, долевого, сегментарных бронхов, дополнительную анестезию бронхиального дерева, посегментарную и субсегментарную санацию бронхиального дерева, в том числе проточную санацию через катетер растворами антисептиков (100–1500 мл).

При наличии срощений между париетальной и висцеральной плеврой эффективно чрес-

**Таблица 9.33.** Варианты криоплазменно-антиферментного комплекса при лечении острого абсцесса и гангрены легких

Варианты		Показания
I	Большие дозы плазмы (600–800 мл), малые или средние дозы гепарина натрия (Гепарина*) (до 20 000 ЕД). Дополнительное введение больших доз ингибиторов протеаз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогрессирование деструкции легкого без бурной клинической картины</li> <li>• Умеренные геморрагии, выраженное истощение противосвертывающих факторов</li> <li>• Резкий дефицит антитромбина III, активаторов фибринолиза</li> <li>• Увеличение XII-а калликреинзависимого фибринолиза</li> <li>• Гиперкоагуляция</li> <li>• Разнонаправленные сдвиги в различных тестах</li> <li>• Резкое прогрессирование деструкции легкого</li> </ul>
II	Умеренные дозы плазмы (300–450 мл) и большие дозы гепарина натрия (Гепарина*) (30 000 ЕД и более)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Появление множественных затемнений в легких с образованием мелких полостей</li> <li>• Образование абсцесса с секвестрацией</li> <li>• Умеренное истощение противосвертывающих факторов</li> <li>• Дефицит антитромбина III, активаторов фибринолиза</li> <li>• Гиперкоагуляция</li> </ul>
III	Плазма (300–1000 мл) с малыми или средними дозами гепарина натрия (Гепарина*) (20 000 ЕД) и большими дозами ингибиторов протеаз (100 000–200 000 ЕД в течение 3–6 дней)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бурное прогрессирование клинической картины</li> <li>• Перифокальная инфильтрация с распространением процесса, дальнейшей деструкцией, некрозом легкого</li> <li>• Геморрагический синдром</li> <li>• Превалирование гиперфибринолиза, гипокоагуляция</li> <li>• Увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов</li> </ul>



**Рис. 9.27.** Рентгенограмма больного, 48 лет. Острый абсцесс верхней доли правого легкого. Селективная катетеризация полости абсцесса

торакальное дренирование полости абсцесса по Сельдингеру или по Мональди.

**Пункцию абсцесса** производят при полной непроходимости дренирующего бронха и в случае неэффективности бронхоскопической санации. Существуют методики как трансторакальной, так и транстрахеальной пункции. Дренирование применяют в тех случаях, когда иными методами невозможно добиться полного опорожнения абсцесса. При больших абсцессах легких используется трансторакальное дренирование с последующей санацией

гнойной полости антисептическими растворами и постоянной активной аспирацией содержимого.

Чрескожное трансторакальное дренирование гнойной полости с наведением с помощью КТ или ультразвука, или эндоскопическое дренирование, является альтернативой резекции легких [44, 45]. Осложнения при чресторакальном дренировании возможны в виде пневмоторакса, эмпиемы плевры, пиопневмоторакса, бронхоплеврального свища. При удалении гноя из полости клиническое улучшение наступает в течение 48 ч.

Для улучшения отхождения мокроты используют **муколитики**, лечебную физкультуру, дыхательную гимнастику, физиотерапевтическое лечение.

- Амброксол внутрь по 30 мг 3 раза в сутки в течение 2 суток, далее по 30 мг 2 раза в сутки (длительность определяется индивидуально); **или**
- ацетилцистеин внутрь по 200 мг 3–4 раза в сутки (длительность определяется индивидуально); **или**
- бромгексин внутрь по 8–16 мг 3 раза в сутки (длительность определяется индивидуально); **или**
- карбоцистеин внутрь по 750 мг 3 раза в сутки (длительность определяется индивидуально).

При дыхательной недостаточности методы респираторной поддержки применяются в определенной последовательности: дозируемая, контролируемая оксигенация — вспомогательная вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях при спонтанном дыхании — неинвазивная масочная вентиляция — ИВЛ — принудительная, управляемая, контролируемая с поддержкой по объему; с поддержкой по давлению — вспомогательная инвазивная вентиляция легких — спонтанное дыхание.

### Хирургическое лечение

#### Показания к хирургическому лечению

- Осложнения:
  - кровотечение;
  - напряженный пиопневмоторакс;
  - флегмона грудной стенки;
  - угроза асфиксии при большом количестве мокроты.
- Отсутствие эффекта от лечения в течение 6–8 нед.
- Переход процесса в хронический.

На I-м этапе хирургическое лечение применяют в ситуациях, угрожающих жизни больного. Показаниями к операции являются кровотечение, напряженный пиопневмоторакс, прогрессирующая флегмона груди, особенно гнилостная, угроза асфиксии при большом количестве мокроты.

После решения проблемы интенсивной терапии проводится консервативное лечение, включающее антибактериальную терапию, дренирование гнойников, поддерживающую криоплазменно-антиферментную терапию, лечебные бронхоскопии, селективную катетеризацию бронхов, иммунокоррекцию, транспозицию экстракорпорально стимулированных фагоцитов, коррекцию волевых и реологических нарушений, устранение анемии, восполнение энергетических затрат и белковых потерь, десенсибилизирующую и общеукрепляющую терапию, физиотерапию, лечебную физкультуру.

Хирургическое вмешательство на этапе консервативного лечения показано при кровотечении, пиопневмотораксе (напряженном; бронхоплевральном свище с большим сбросом воздуха; стабилизации остаточной плевральной полости),

флегмоне груди, угрозе асфиксии, прогрессирующей гангрене.

После завершения консервативного лечения необходимо оценить состояние патологического процесса, возможности выздоровления при проведении реабилитационных мероприятий или необходимости перехода к хирургическому лечению, чтобы обеспечить выздоровление, восстановить функциональное состояние легких. Показаниями к операции в этот период являются отсутствие эффекта от консервативного лечения, переход процесса в хронический, ухудшение функции легкого, устранимое хирургическим путем.

Наиболее часто при абсцессе легких выполняют лобэктомию. Операцией выбора при гангренозном абсцессе является пневмотомия с последующими этапными некрсеквестрэктомиями и санацией полости распада.

Исходы лечения острого абсцесса и гангрене легких во многом зависят от эффективности лечения осложнений.

Применение бронхоблокатора А.В. Левина при легочных кровотечениях позволяет предотвратить аспирацию, уменьшить острую кровопотерю и в спокойной обстановке окончательно остановить кровотечение с помощью хирургической операции. Летальность при этом снижается в 1,6 раза [46].

Лечение эмпиемы плевры с помощью адекватного дренирования и локальной коррекции протеазно-ингибиторного баланса в плевральной полости в комплексном лечении позволяет снизить летальность в 2,2 раза. При пиопневмотораксе дополнительное применение бронхоблокатора позволяет прекратить сброс через свищ в плевральную полость и улучшить исход.

Лечение септического шока, сепсиса с использованием деблокирования микроциркуляции путем дифференцированного применения свежемороженой плазмы, плазмафереза, плазмолейкафереза, криосупернатанта плазмы, антиферментных препаратов, методов аппаратной детоксикации позволяет повысить доступность очагов инфекции для антибиотиков и снизить летальность в 3,2 раза, при септическом шоке — в 9,6 раза.

По данным Алтайского краевого пульмонологического центра, летальность среди больных с острым абсцессом легкого без секвестрации составила 2,1%, больных с острым абсцессом с секвестрацией — 1,6%, при гангрене легкого — 21,3%. Использование комплексного этапного лечения у больных с гангреной легкого позволило уменьшить летальность до 9,8%.

### Прогноз

Комплексное консервативное лечение острых абсцессов легких, включающее эвакуацию содержимого гнойного очага, этиотропную антибактериальную терапию, коррекцию волевых и

иммунологических нарушений, позволяет в подавляющем большинстве случаев добиться излечения без применения оперативного вмешательства.

Эффективность консервативной терапии гангренозного абсцесса и гангрены легких низкая.

### Список литературы

См. 

## 9.5. Адьювантная (неантимикробная) терапия внебольничной пневмонии

А.А. Зайцев

Ведение больного ВП, как правило, не ограничивается назначением АМП, и в клинической практике применяется ряд других (неантибактериальных) методов лечения. Среди ЛС, относящихся к адьювантной терапии ВП, наибольший интерес представляют мукоактивные препараты, внутривенные иммуноглобулины, ГКСФ, статины, оксид азота, системные ГК.

### Нестероидные противовоспалительные средства

При ВП с симптоматической целью практически всегда используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Важно, что в литературе можно встретить целый ряд свидетельств о противовоспалительном эффекте НПВС, которые рассматриваются рядом авторов как основание для включения НПВС в стандартные режимы противовоспалительной терапии при ВП. Однако крупных исследований, посвященных данному вопросу, не проводилось, и, учитывая тот факт, что все НПВС, включая парацетамол, обладают целым рядом серьезных нежелательных явлений, их применение при ВП не должно быть длительным и оправданно лишь для достижения жаропонижающего и анальгетического эффектов. Кроме того, с практической точки зрения курсовые дозы НПВС могут дезориентировать врача в эффективности антимикробной терапии, которая в первую очередь основывается на клинических данных (наличие лихорадки).

### Мукоактивные средства

Основными целями проводимой мукоактивной терапии при ВП являются разжижение и стимуляция выведения мокроты. Среди мукоактивных средств (мукокинетики, муколитики, мукорегуляторы и стимуляторы мукоцилиарного клиренса) наибольшее распространение в клинической практике ведения больных ВП получили муколитические препараты. Из последних чаще всего

применяются ацетилцистеин (N-ацетилцистеин<sup>®</sup>) и Амброксола гидрохлорид<sup>®</sup>, так как эти средства доступны в лекарственных формах и для перорального, и для парентерального и ингаляционного применения. Каких-либо исследований, свидетельствующих о преимуществах применения того или иного препарата при ВП, не проводилось.

Применение мукорегулятора карбоцистеина у больных ВП наиболее оправдано в случае наличия клинических признаков сочетанного поражения легких и патологии со стороны верхних отделов респираторного тракта (мукоактивный эффект реализуется на всем протяжении респираторного тракта — полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути). Кроме того, его назначение будет оправдано в случае длительно сохраняющегося продуктивного кашля при затяжном течении ВП.

Отдельной строкой необходимо выделить наиболее широко применяющийся при ВП ацетилцистеин (N-ацетилцистеин<sup>®</sup>). Наличие различных лекарственных форм позволяет использовать ацетилцистеин (N-ацетилцистеин<sup>®</sup>) при тяжелой ВП, когда необходимо применять парентеральный или ингаляционный (через небулайзер) способ введения. По показаниям также может использоваться эндобронхиальное введение препарата. Кроме этого, ацетилцистеин (N-ацетилцистеин<sup>®</sup>) является мощным антиоксидантом, что нашло свое применение и при лечении больных тяжелой ВП. Так, в российском исследовании госпитализированные пациенты с ВП дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получали ацетилцистеин (N-ацетилцистеин<sup>®</sup>) в дозе 40 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 7 дней. На фоне лечения ацетилцистеином (N-ацетилцистеином<sup>®</sup>) у курящих пациентов с ВП регресс инфильтративных изменений в легких наблюдался в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время внимание исследователей привлекло положительное действие ацетилцистеина (N-ацетилцистеина<sup>®</sup>) у больных с ОРДС. При его использовании отмечается сокращение времени пребывания больного на ИВЛ, помимо этого, уменьшается вероятность развития синдрома полиорганной недостаточности. В российском исследовании использовались высокие дозы ацетилцистеина (N-ацетилцистеина<sup>®</sup>) (70 мг/кг массы тела) у пациентов с ОРДС на фоне вирусной пневмонии. У больных, получавших ацетилцистеин (N-ацетилцистеин<sup>®</sup>), отмечено уменьшение длительности респираторной поддержки и времени пребывания больных в ОРИТ и в стационаре за счет более быстрого и значительного улучшения показателей оксигенации, а также показана тенденция к уменьшению числа случаев полиорганной недостаточности. Длительная терапия ацетилцистеином (N-ацетилцистеином<sup>®</sup>) в дозе 1800 мг в сутки *per os* в течение 3 мес у пациентов, выживших после ОРДС вирусной этиологии, приводит



к более быстрому улучшению/восстановлению диффузионной способности легких.

В отношении применения  $\beta_2$ -агонистов и других бронхолитиков при ВП стоит констатировать тот факт, что каких-либо клинических исследований, оценивающих их роль в качестве адьювантной терапии ВП, не существует. С практической точки зрения можно сказать, что при отсутствии противопоказаний применение малых доз фенотерола/ипратропия бромидом через небулайзер у больных ВП может сопровождаться положительным влиянием на мукоцилиарный клиренс, однако четких показаний к применению данного метода в настоящее время нет.

## Нефармакологические методы воздействия на мукоцилиарный клиренс

*Высокочастотная перкуссионная вентиляция легких.* Перкуссионная вентиляция легких представляет собой гибридную форму ИВЛ. Данный метод респираторной терапии основан на подаче пациенту маленьких объемов воздуха («перкуссия») с высокой регулируемой частотой (60–400 циклов минуту) и управляемым уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур. «Перкуссии» могут подаваться через маску, загубник, интубационную трубку и трахеостому. В настоящее время имеется несколько исследований, посвященных применению данного метода у пациентов с ХОБЛ, муковисцидозом, в которых отмечался положительный эффект в виде купирования ателектазов и повышения продукции мокроты. Исследований эффективности применения у пациентов с ВП не публиковалось, но есть интересные данные, полученные в проспективном мультицентровом исследовании, где перкуссионная вентиляция легких применялась у трахеостомированных пациентов и было показано улучшение газообмена, работы дыхательных мышц.

Другим методом является *методика высокочастотных колебаний* (осцилляции) грудной стенки, которые через грудную клетку передаются на дыхательные пути и проходящий по ним поток газа. Высокочастотные колебания создаются с помощью надувного жилета, который плотно облегает грудную клетку и соединен с воздушным компрессором. В российском исследовании изучалась эффективность вибрационно-компрессионного воздействия у пациентов с ВП. Авторами отмечен более ранний регресс основных клинических признаков и симптомов заболевания при использовании данной методики.

*Ингаляционное применение NO.* До настоящего времени клинических исследований эффективности использования ингаляций NO в терапии ВП не публиковалось. Существует несколько экспериментальных работ, которые на модели пневмо-

нии у крыс показали, что ингаляции NO приводят к снижению бактериальной нагрузки. Таким образом, для определения роли ингаляционного NO в адьювантной терапии ВП необходимы дальнейшие исследования.

Стоит также заметить, что на сегодняшний день проведено несколько крупных исследований, которые не показали снижение смертности при использовании ингаляционного оксида азота у больных с ОРДС и данный метод не рекомендован к рутинному применению, в том числе из-за нежелательных явлений (почечная дисфункция), но у пациентов с тяжелой угрожающей жизни рефрактерной гипоксемией его применение может быть зарезервировано.

## Ингаляции гелиево-кислородной смеси

Использование ингаляций смеси гелия с кислородом может улучшать распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях как при спонтанном дыхании, так и при заполнении дыхательного контура во время ИВЛ. В одном из исследований была изучена возможность применения гелия с кислородом в качестве носителей аэрозольных частиц антибиотика цефтазидима при экспериментальной пневмонии. Оказалось, что такой способ введения антибиотика (цефтазидим) характеризуется увеличением его внутрилегочной концентрации по сравнению с парентеральным введением. В российском исследовании изучалась эффективность применения курса ингаляций подогретой кислородно-гелиевой смеси (термогелиокса) в комплексном лечении больных ВП. Оказалось, что термогелиокс способствует восстановлению бронхиальной проходимости, улучшает легочное кровообращение, вентиляцию и газообмен. Кроме того, у пациентов, получающих такого рода терапию, отмечался более быстрый регресс симптомов пневмонии. Стоит также заметить, что в настоящее время появляются интересные работы о положительном влиянии гелиево-кислородной смеси у больных с ОРДС. Так, в исследовании на экспериментальной модели ОРДС у крыс была показана определенная эффективность гелиокса в виде уменьшения нейтрофильной инфильтрации в пораженных участках легочной ткани, уменьшения интерстициального и альвеолярного отека, периваскулярных и внутриальвеолярных кровоизлияний.

## Бронхологическая санация

Восстановление дренажной функции бронхов является одной из важнейших задач патогенетической терапии при пневмониях. Обтурация бронхов, дренирующих пораженные сегменты (частично или полностью) слизисто-гнойной пробкой, является нередкой ситуацией, обуславливающей

неэффективность терапии и впоследствии затяжное течение заболевания. Поэтому при наличии показаний (обтурация дыхательных путей вязким гнойным секретом, ателектаз легкого, необходимость получения материала для микробиологического исследования, санация дыхательных путей у пациентов на ИВЛ, необходимость дифференциальной диагностики со специфическим, неопластическим и другими процессами) с санационной и диагностической целью у больных ВП используется фибробронхоскопия, а при необходимости может быть применено эндобронхиальное введение ацетилцистеина (N-ацетилцистеина<sup>♦</sup>). Как правило, одна или несколько санационных эндобронхиальных манипуляций, применяемых по показаниям, позволяют ускорить разрешение пневмонического процесса. Полученный при бронхоскопии материал («защищенная» браш-биопсия, БАЛ) необходимо в обязательном порядке отправить на микробиологическое исследование, бактериоскопию с окраской по Граму, выполнить исследование методом ПЦР на микобактерии туберкулеза (МБТ). При необходимости выполняются исследование методом ПЦР на респираторные вирусы, аспергиллы, а также цитологическое и гистологическое исследования.

### Заместительная терапия иммуноглобулинами

Использование иммуноглобулинов в лечении тяжелых бактериальных инфекций, протекающих с сепсисом, патогенетически оправдано ввиду целого ряда положительных эффектов, доказанных в рамках авторитетных исследований. В их числе: нейтрализация бактериальных токсинов и ряда других компонентов клеточной стенки, повышение клиренса липополисахарида, опсонизация бактерий, способствующая их фагоцитозу и ускорению процесса антиген-презентации, снижение бактериальной колонизации, ограничение митогенной способности бактерий, ослабление воспалительного ответа за счет снижения секреции провоспалительных медиаторов и связывания циркулирующих цитокинов, восстановление реактивности клеток при феномене «иммунного паралича».

В ряде исследований применение поликлональных иммуноглобулинов у больных с сепсисом демонстрирует снижение относительного риска смерти по сравнению с плацебо. При этом более высокая эффективность выявлена для препаратов, обогащенных IgM. В то же время, по мнению экспертов, однозначно рекомендовать применение внутривенных иммуноглобулинов пациентам с тяжелой ВП, осложненной сепсисом, преждевременно и, следовательно, необходимы дальнейшие исследования по выделению групп пациентов, в которых назначение иммуноглобулинов способно оказать наиболее значимый эффект.

В отношении применения с целью иммунокоррекции различных иммуномодуляторов [левамизол, продигозан<sup>®</sup>, тимуса экстракт (Тималин<sup>♦</sup>), меглюмина акридоната (Циклоферон<sup>♦</sup>), азоксимера бромид (Полиоксидоний<sup>♦</sup>) и пр.] стоит отметить, что эти препараты в рамках плацебо-контролируемых клинических исследований не изучались, поэтому их использование при ВП нецелесообразно.

### Иммуностимуляция

Эффективность иммунного ответа при пневмонии зависит от активации и привлечения в очаг воспаления лейкоцитов, в первую очередь мононуклеарных фагоцитов. При тяжелой пневмонии у ряда пациентов через несколько дней или неделю может развиться патологическое состояние, которое характеризуется пониженной иммунологической реактивностью, что сопровождается ухудшением состояния больного, затяжным течением заболевания. Как правило, речь идет о снижении активности НК-клеток, Т-супрессоров, Т-хелперов и фагоцитарной функции нейтрофилов. В настоящее время проведено достаточное количество исследований по изучению иммунологических нарушений при тяжелых бактериальных процессах, и среди всех иммуномодулирующих препаратов наибольшие перспективы связаны с применением ГКСФ и ГМКСФ. Установлено, что назначение ГКСФ в дозе 300 мкг/сут (10 дней) приводит к троекратному росту уровня лейкоцитов в периферической крови, ускорению рентгенологического разрешения пневмонии, уменьшению частоты осложнений (эмпиема плевры, ОРДС, ДВС-синдром). В то же время мнение экспертов в настоящее время таково: рутинное использование ГКСФ и ГМКСФ на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно.

### Глюкокортикоиды

До настоящего времени использование системных ГК при ВП является предметом жарких дискуссий. Так, несмотря на отсутствие доказательств явной клинической пользы от их применения, в клинической практике системные ГК нередко назначаются при тяжелой ВП. Одно из исследований, включившее 3257 пациентов с ВП с 1997 по 2008 г., продемонстрировало, что системные ГК были назначены 260 пациентам (8%) в средней дозе 36 мг/сут. Средний возраст пациентов, которым назначались ГК, составил 74 года (в контрольной группе 65 лет), также у них достоверно чаще наблюдалось тяжелое течение пневмонии и имелись сопутствующие заболевания — ХОБЛ, сердечная недостаточность. По результатам анализа оказалось, что уровень летальности и время достижения клинической стабильности по группам не различались, однако в группе, где ГК на-

значались, отмечено более длительное пребывание пациентов в стационаре.

В обзоре I. Siempos (2008) отмечено, что применение ГК у пациентов с тяжелой пневмонией было ассоциировано со снижением смертности по сравнению с плацебо, и это послужило основанием для проведения дальнейших исследований. В их числе стоит упомянуть две наиболее известные публикации, в которых было продемонстрировано, что использование ГК у пациентов с тяжелой ВП снижает время достижения клинической стабильности и уменьшает длительность пребывания в стационаре. В последующем метаанализе были суммированы данные по использованию ГК в лечении ВП, результаты которого подтвердили, что их применение уменьшает время до достижения пациентом стабильного состояния, сокращает длительность пребывания в стационаре, снижает вероятность развития ОРДС и уменьшает необходимость в проведении ИВЛ. На фоне применения стероидов возможно развитие клинически незначимой гипергликемии. Однако во включенных в анализ исследованиях значительно варьировали используемые препараты (применялся как преднизолон, так и гидрокортизон, метилпреднизолон, дексаметазон), режимы их дозирования, длительность применения (от однократного введения до 9 дней).

Стоит отметить, что в различных национальных документах по ведению больных ВП отмечается сдержанное отношение к применению ГК. Так, в рекомендациях Американского торакального общества отмечено, что больные с тяжелой ВП и гипотензией, нуждающиеся в восполнении объема жидкости, должны быть обследованы на предмет скрытой надпочечниковой недостаточности, и назначение ГК целесообразно у пациентов с тяжелой ВП при доказанном дефиците кортизола. В рекомендациях Европейского респираторного общества применение ГК не рекомендовано, кроме случаев септического шока.

Учитывая вышеизложенное, целесообразность назначения ГК может рассматриваться в первую очередь при тяжелой ВП, осложненной септическим шоком. Показаниями для назначения ГК являются: длительность септического шока <1 сут, рефрактерный септический шок или необходимость использования норэпинефрина (Норадреналина\*) в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг в минуту. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сут, длительность его применения не должна превышать 7 дней.

## Антикоагулянты

С целью профилактики системных тромбоэмболий при тяжелой ВП показано назначение низкомолекулярного гепарина (НМГ) в терапевтических дозировках или нефракционированного гепарина (НФГ).

## Статины

По данным ряда исследований, при применении статинов, помимо основного действия, наблюдаются дополнительный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты. Статины снижают провоспалительный потенциал лейкоцитов, ограничивая либерацию цитокинов, хемокинов и других реактантов острой фазы воспаления. Возможности их применения при ВП изучались в семи исследованиях, при этом в пяти из них показано снижение летальности в группе статинов. Однако доказательства, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при ВП, в настоящее время недостаточно, помимо этого, пневмония не является официально зарегистрированным показанием для применения данной группы препаратов.

## Селен

В ряде исследований было показано, что у пациентов в критическом состоянии, находящихся в ОРИТ, наблюдается снижение концентрации селена в плазме крови. У больных с низкой концентрацией селена чаще развиваются нозокомиальная пневмония и полиорганная недостаточность. При этом отмечается, что низкая концентрация уровня селена у пациентов с сепсисом коррелирует со степенью тяжестью пациентов. В российском исследовании, включившем 114 пациентов с ВП, было показано, что в 84,2% случаев отмечается различной степени выраженности недостаточность селена. В этом же протоколе изучалось применение селенсодержащей биологически активной добавки, применявшейся у больных ВП от 14 до 24 дней в дозе 90 мкг/сут. Оказалось, что такая терапия характеризуется более ранними сроками разрешения пневмонии (в среднем на 2 сут). В метаанализе, включившем 9 исследований ( $n=792$ ), применение парентерального селена у пациентов с сепсисом характеризовалось снижением риска летального исхода по сравнению с плацебо. В другом исследовании применение высоких доз селена не привело к снижению риска летального исхода, но сопровождалось повышением активности глутатионпероксидазы и характеризовалось снижением риска возникновения ВАП.

Таким образом, определенные перспективы применения селена у больных с сепсисом имеются, но необходимы дальнейшие исследования для определения его роли в адьювантной терапии ВП. Кроме того, в настоящее время ограничение практического использования парентерального селена связано с отсутствием данной лекарственной формы в РФ.

## Антигистаминные препараты

Данных о положительном влиянии антигистаминных препаратов на течение ВП не существует.

Напротив, применение антигистаминных препаратов I поколения (дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин, прометазин и др.) способствует подавлению кашля, и их использование может приводить к увеличению вязкости мокроты. Следует также знать, что применение антигистаминных препаратов не предотвращает развитие аллергических реакций при использовании антибиотиков.

### Список литературы

См. 

## 9.6. Туберкулез органов дыхания

*И.А. Васильева, О.В. Ловачева, Л.Н. Черноусова, А.Г. Самойлова, В.В. Тестов, Л.А. Барышникова, В.Н. Зимица, М.Е. Куликова*

### Этиология и патогенез туберкулеза

Туберкулез — инфекционное заболевание. Роберт Кох методами микроскопии и посевами на плотные питательные среды доказал инфекционную природу заболевания, о чем 24 марта 1882 г. доложил на заседании Берлинского физиологического общества, сформулировав ставшие классикой постулаты — «триаду Коха»: «микроб должен всегда выделяться из организма больного; может быть получен в чистой культуре; а его введение животному должно вызывать идентичное заболевание». В честь первооткрывателя возбудитель туберкулеза получил название «бацилла Коха», которое теперь используется лишь в историческом плане.

В настоящее время доказано, что возбудителями туберкулеза являются МБ туберкулезного комплекса (*Mycobacterium tuberculosis complex*), объединяющие 7 близкородственных видов МБ, эволюционировавших от общего предка 15–20 тыс. лет назад. К МБ туберкулезного комплекса относят: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, все они являются неподвижными палочковидными бактериями с низкой скоростью роста и со специфическим строением клеточной стенки. Главное же, что объединяет представителей МБ туберкулезного комплекса, — чрезвычайно высокое сходство на уровне ДНК (идентичность последовательности составляет у видов >99%) и наличие в ДНК вставочной последовательности 6110 (IS6110), отсутствующей у других видов МБ (*Mycobacterium leprae* и *Nontuberculous mycobacteria*). Открытие специфической последовательности у представителей МБ туберкулезного комплекса позволило создать тест-системы на основе ПЦР для ускоренной диагностики туберкулеза.

Наиболее часто (приблизительно 92% случаев) туберкулез у человека вызывает *M. tuberculosis* — МБТ.

Основной источник инфекции — больной туберкулезом человек, реже — животные. Ведущий путь передачи инфекции — аэрогенный, реже — алиментарный (употребление в пищу молока и мяса больных туберкулезом животных) и контактный (через поврежденную кожу и слизистые, а также при медицинских манипуляциях), редчайшие случаи — внутриутробное заражение. Туберкулез может поражать любые органы и системы организма человека, наиболее частая локализация — туберкулез легких, она же наиболее опасна в эпидемическом плане, так как при ней реализуется аэрогенный путь распространения инфекции.

В патогенезе туберкулеза имеется два этапа — инфицирование МБТ (затем иногда очень длительное — до нескольких десятков лет персистенция в организме человека измененных форм МБТ) и развитие собственно заболевания.

Состояние инфицирования МБТ встречается очень часто (в России и странах с высоким бременем туберкулеза это практически все взрослое население), но лишь у 5–10% из них на протяжении жизни происходит развитие клинических форм туберкулеза. Заболеет ли инфицированный МБТ человек туберкулезом и когда, зависит от многих факторов, ведущими из которых являются генетическая предрасположенность, состояние иммунитета в конкретный период времени, наличие и продолжительность контакта с больным туберкулезом массивным бактериовыделителем (повторное заражение МБТ — суперинфекция) и т.п.

Инфицирование МБТ происходит при проникновении МБТ в организм человека. Повреждение, которое они вызывают в тканях, запускает целый ряд защитных механизмов, формирующих сначала неспецифическое, а затем гранулематозное воспаление. Среди защитных механизмов ведущая роль принадлежит иммунологическим реакциям (иммунному воспалению, по определению А.И. Струкова). Развитие иммунного ответа, по данным И.П. Соловьевой, требует присутствия в организме от 10 до 100 000 МБТ. При благоприятном сценарии очаги первичной туберкулезной инфекции отграничиваются, подавляется размножение МБТ, которые превращаются в персистирующие измененные формы. В этом случае процесс инфицирования МБТ проходит для человека незаметно, а морфологический субстрат его не выявляется доступными для обследования методами. При этом приобретенный противотуберкулезный иммунитет проявляется изменением (виражом реакции) туберкулиновых проб (наиболее распространенная из них в РФ — кожная проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами аллергена туберкулезного очищенного в модификации Линниковой). В РФ, учитывая вакцинацию детей вакциной BCG (наиболее распространенная в РФ БЦЖ-М), необходимо при анализе результата туберкулиновой пробы дифференцировать вираж и поствакцинальную аллергию. При неблагоприят-

ном сценарии, связанном с несостоятельностью иммунного ответа на инфицирование МБТ, развивается болезнь, так называемый первичный туберкулез.

Считается, что полное выведение из организма МБТ (биологическое излечение) невозможно, и человек, однажды инфицированный МБТ, будет пожизненно носителем ее (а значит — потенциальным распространителем в случае развития болезни).

В последние годы в широкое обращение введен термин «латентная туберкулезная инфекция», которому ВОЗ дает следующее определение: «Латентная туберкулезная инфекция — состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены *Mycobacterium tuberculosis* при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза». При этом указывается, что в настоящее время нет средства прямого измерения степени инфицированности *M. tuberculosis* человеческого организма.

При эндогенной инфекции персистирующие МБТ находятся внутри макрофагов с измененной за счет содержания большого количества липидных включений структурой. В них МБТ перестают делиться, но, используя ресурсы клеток, накапливая пластические материалы и источники энергии, при определенных условиях способны восстановить темпы деления, что может привести к развитию клинической формы туберкулеза (так называемый вторичный туберкулез). Есть и другой путь развития вторичного туберкулеза — это повторное заражение МБТ (суперинфекция). Молекулярно-генетические методы позволили доказать, что примерно в половине случаев заболевание туберкулезом и его рецидивы вызваны разными генотипами МБТ, то есть рецидив развился в результате повторного заражения, а не активации эндогенной инфекции. Установлено также, что у конкретного человека заболевание может быть вызвано сразу несколькими штаммами МБТ или МБТ одного генотипа, но с наличием лекарственно чувствительных и лекарственно устойчивых форм. С помощью этих методов можно точно определить, является ли данный больной источником заражения для другого больного.

Активизация эндогенной туберкулезной инфекции и даже уже развившаяся болезнь могут быть подавлены собственным иммунитетом без лечения (общеизвестны случаи спонтанного излечения туберкулеза в XIX—XX вв., до открытия противотуберкулезных препаратов и без применения методов коллапсотерапии). В большинстве же случаев туберкулез требует длительного, порой очень дорогостоящего лечения, что придает актуальность проблеме предотвращения реактивации эндогенной инфекции. Так, ВОЗ подготовила «Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией». Его целью является «предоставление системам общественного здраво-

охранения общих указаний в отношении научно обоснованной клинической практики проведения анализов, лечения и ведения лиц с латентной туберкулезной инфекцией и наивысшей степенью вероятности развития активной формы туберкулеза».

Открытие антигенов, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующих в *Mycobacterium bovis* [используемых в вакцине БЦЖ (BCG)] и большинстве *Nontuberculous mycobacteria* [нетуберкулезные микобактерии (НТМБ)], привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на продуцировании лимфоцитами интерферона гамма (в английской транскрипции — IGRA), в ответ на стимуляцию антигенами (белками CFP-10 и ESAT-6). Гены, кодирующие эти белки, находятся в регионе RDI (region of difference) генома МБТ, отсутствующем в геноме *M. bovis* (BCG) и большинства НТМБ.

Для проведения анализов на латентную туберкулезную инфекцию ВОЗ рекомендует использовать тесты интерферона гамма либо туберкулиновую кожную пробу (пробу Манту). В РФ такая рекомендация в отношении туберкулиновой кожной пробы не может быть использована в полной мере, так как население вакцинировано вакциной БЦЖ (BCG) и туберкулиновый тест не может дифференцировать латентную туберкулезную инфекцию и поствакцинальную аллергию. В России также широко внедрена отечественная разработка — кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскин-тест), представляющим собой рекомбинантный белок CFP10-ESAT6. Эта кожная проба не требует дорогого лабораторного оборудования и показала совпадение результатов более чем в 90% с QuantiFERON-GIT — лабораторным тестом интерферона гамма. Эти тесты могут использоваться как альтернативные для диагностики латентной туберкулезной инфекции. Активно изучается и обсуждается вопрос о том, что эти тесты выявляют не просто наличие инфицированности организма МБТ, но состояние активации эндогенной инфекции, с момента начала активного размножения бактериальной популяции.

К факторам, способствующим развитию заболевания туберкулезом у лиц, инфицированных МБТ, относятся: ВИЧ-инфекция и иные иммуносупрессивные состояния, в том числе медикаментозные; лечение препаратами, ингибирующими фактор некроза опухоли (ФНО); сахарный диабет; профессиональный, семейный и бытовой контакт с больными туберкулезом; алкоголизм; употребление наркотиков; нахождение в местах заключения; неблагоприятные социально-экономические условия.

Морфологическим субстратом туберкулезного воспаления является гранулема, поэтому туберкулез относится к гранулематозным заболеваниям. В начальный период воспаления, вызванного

МБТ, нет типичных морфологических признаков гранулемы, имеются лишь нарушение микроциркуляции, альтерация (повреждение тканей), экссудация. При развитии туберкулеза легких повреждаются клеточные элементы стенки альвеол, нарушаются компоненты аэрогематического барьера и сурфактантной системы в том числе. Гранулемы (скопление эпителиоидных и лимфоидных клеток, макрофагов и плазматических клеток при наличии многоядерных гигантских клеток Пирогова–Лангханса) появляются в следующей фазе воспалительной реакции — пролиферативную. Характерным для туберкулеза является формирование творожистого некроза — казеоза в центре гранулем. Имеются данные, что казеозный некроз может встречаться при некоторых разновидностях микобактериоза и, наоборот, не формируется при туберкулезе, протекающем на фоне иммунодефицита.

При туберкулезе легких в тканях органа формируются участки гранулематозного воспаления различного размера. При прогрессировании наблюдается возникновение очагов отсевов в результате диссеминации возбудителя (лимфо- и гематогенной при первичном туберкулезе и бронхогенной, реже контактной и гематогенной при вторичном туберкулезе), характерно увеличение размеров казеозного некроза в гранулеме и слияние таких гранулем с образованием крупных очагов казеоза. Казеоз может подвергаться расплавлению и при прорыве в бронхиальное дерево на его месте образуется полость и формируется туберкулезная каверна.

При заживлении туберкулезного процесса обычно наблюдается сочетание процессов рассасывания, рубцевания, фиброзирования. Казеоз уплотняется, обезвоживается, в нем могут откладываться соли кальция (особенно при первичном туберкулезе). Фиброзная капсула образуется в периферических отделах гранулем. В начальной фазе заживления отмечается значительная лимфоидная инфильтрация капсулы. В последующем слой специфических гранулем уменьшается, замещаясь волокнами коллагена. Количество клеточных элементов между волокнами уменьшается, волокна все более плотно окружают казеоз. В поздние сроки заживления может наблюдаться гиалиноз волокон.

## Эпидемиология туберкулеза

В мире туберкулез распространен неравномерно. В соответствии с данными, приведенными в отчете ВОЗ о туберкулезе 2015 г., есть три страны с наибольшим бременем туберкулеза — Индия, Индонезия и Китай, которые «ответственны» за 23, 10 и 10% всех случаев туберкулеза в мире соответственно.

По оценке ВОЗ, «вклад» России составляет около 2% всех новых случаев туберкулеза, заре-

гистрированных в мире, и около 36% всех новых случаев в Европейском регионе. Россия включена в список 22 стран с высоким бременем туберкулеза, в которых возникает 80% всех предполагаемых новых случаев туберкулеза в мире.

Возбудитель туберкулеза не является исключительно патогенным микроорганизмом (III группа патогенности в соответствии с отечественной классификацией). Заболевание чаще развивается в ослабленном организме. В то же время недостаточно четкая работа по профилактике туберкулеза и локализации очагов туберкулезной инфекции (отсутствие вакцинации, активного выявления новых случаев туберкулеза, работы в очаге туберкулезной инфекции, эффективного лечения всех случаев туберкулеза) уже через несколько лет приводит к ухудшению эпидемической обстановки. Так случается, когда государство и общество перестают уделять этому разделу здравоохранения внимание и достаточные ресурсы. Туберкулез всегда был показателем степени социального неблагополучия страны или ее региона. Войны, экономические кризисы, социальные потрясения закономерно приводили к росту заболеваемости туберкулезом.

События 90-х годов XX в., связанные с распадом СССР, негативно отразились на заболеваемости туберкулезом и смертности от туберкулеза в РФ. Пик заболеваемости туберкулезом был отмечен в 1999 г. (90,7 случая на 100 тыс. населения), пик смертности от туберкулеза — в 2005 г. (22,6 на 100 тыс. населения).

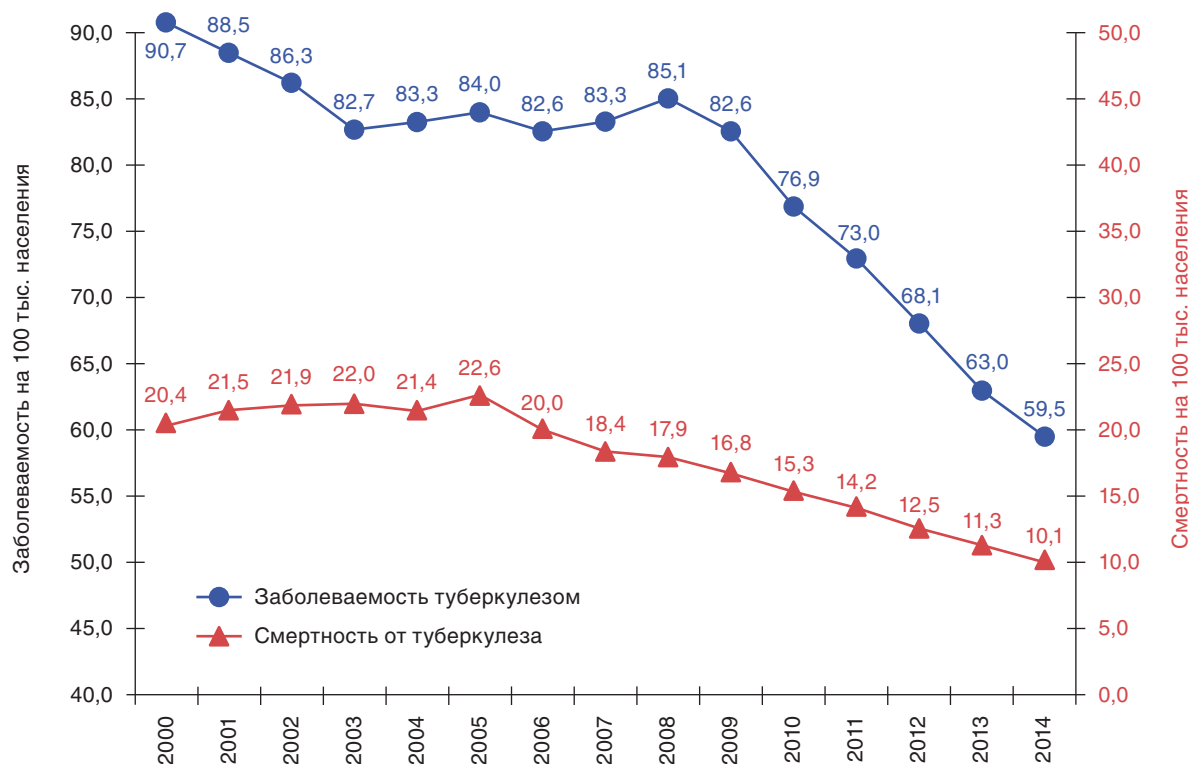
Показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза в России в последние годы имеют устойчивую тенденцию к снижению (рис. 9.28).

Количество впервые заболевших туберкулезом также уменьшается: в 2000 г. их было зарегистрировано 130 657 человек, затем произошла стабилизация на достаточно высоких показателях — около 120 000 человек, и лишь начиная с 2009 г. намечилось существенное снижение, достигнув в 2014 г. показателя 86 953 человек.

Туберкулез в России продолжает оставаться ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний. Смертность от туберкулеза составляла в 2012 г. не менее 56% абсолютного числа смертей, связанных с «некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями» (A00–B99 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра).

Заболеваемость туберкулезом в России более чем в 2 раза выше среди мужчин: в 2014 г. она составила 87,6 случая на 100 тыс. при 35,3 на 100 тыс. у женщин.

Ситуация по туберкулезу неодинакова и в регионах России из-за различий в уровне жизни, укладе, доступности медицинской помощи на территориях с низкой плотностью населения. Так, в 2014 г. территориальная заболеваемость туберкулезом, на 100 тыс. населения составила в Северо-Кавказском федеральном округе 38,8 случая,



**Рис. 9.28.** Регистрируемая заболеваемость и смертность от туберкулеза. Российская Федерация (форма № 8, данные Росстата)

Центральном — 39, Северо-Западном — 45,8, в Южном — 57,4, Приволжском — 58,4, Уральском — 75,1, Сибирском — 98,7, Дальневосточном — 103,1 случая.

Отрицательное влияние на эпидемический процесс при туберкулезе в мире и России в последние десятилетия оказывают два новых фактора: увеличение частоты туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и эпидемия ВИЧ-инфекции. По оценкам ВОЗ, в мире 3,3% новых и 20% ранее леченных случаев туберкулеза — это туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, в России этот показатель 24 и 49% соответственно.

По данным ВОЗ, в 2013 г. в мире 1,1 млн, или 13% новых случаев, туберкулеза и рецидивов сочетаются с ВИЧ-инфекцией. Причем для стран Африки это значение равно 34%, для Европейского региона ВОЗ — 6%, а для Российской Федерации — 6,2%. При этом в мире ежегодно умирают более 400 тыс. больных с сочетанной инфекцией.

Дальнейшая положительная динамика эпидемического процесса при туберкулезе возможна лишь при учете новых неблагоприятных факторов, сохранении и улучшении социального благополучия всех слоев населения, эффективной работе как противотуберкулезной, так и общей лечебной сети по профилактике заболевания в группах риска, выявлению и эффективному лечению больных.

Именно к этому призывает новая, принятая в 2014 г. и рассчитанная на 2015–2035 гг. стратегия ВОЗ в отношении туберкулеза, получившая название «Ликвидировать туберкулез» (в оригинале — The End TB strategy), которая стала результатом опыта противотуберкулезной работы предыдущих стратегий ВОЗ (DOTS с 1991 г., стратегия «Остановить туберкулез» с 2006 г.). Стратегия «Ликвидировать туберкулез» ставит амбициозные цели: к 2035 г. количество смертей от туберкулеза должно быть сокращено на 95%, а количество новых случаев туберкулеза — на 90% (по сравнению с 2015 г.), и ни одна семья в мире не должна нести непосильных расходов в связи с туберкулезом. Для этого предлагается осуществлять следующие действия:

- 1) внедрять комплексные, ориентированные на пациента подходы к лечению и профилактике туберкулеза;
- 2) проводить решительную (национальную) политику в отношении туберкулеза и системы социальной поддержки;
- 3) интенсифицировать исследования и внедрение инноваций.

В соответствии с планом ВОЗ в ближайшие десятилетия должны появиться новые приемы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза: новая, более эффективная вакцина, удобные даже на уровне фельдшерско-акушерских пунктов быстрые тесты на туберкулез, новые противотуберку-

лезные препараты, новые (возможно, значительно более короткие и удобные для больных) режимы химиотерапии. Все это в сочетании с оптимизированными, проверенными временем приемами и социальной профилактикой туберкулеза должно привести к снижению заболеваемости до 10 новых случаев на 100 тыс. населения, границе, свидетельствующей, что туберкулез перестал быть распространенным и опасным заболеванием.

Считается, что победить туберкулез мы сможем, лишь когда вырастет новое неинфицированное МБТ поколение людей.

## Выявление туберкулеза органов дыхания

Выявление больных туберкулезом проводится с помощью скрининговых периодических осмотров населения (рентгенологические обследования органов грудной клетки у взрослых, иммунодиагностика у детей) и при обращении за медицинской помощью с жалобами, подозрительными на туберкулез.

Периодические осмотры населения, направленные на выявление туберкулеза, проводятся в массовом (для всего населения), групповом (для отдельных групп населения) и индивидуальном (внеочередном) порядке. Проведение периодических осмотров осуществляется в медицинских организациях по месту жительства, работы, службы, учебы, пребывания в социальных учреждениях или содержания в следственных изоляторах и исправительных учреждениях. Методы и методики проведения скрининга различных возрастных групп населения на туберкулез определяются в соответствии с постановлением Правительства РФ от 25 декабря 2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона “О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации”».

Для обследования детей до 7 лет включительно используется внутрикожная туберкулиновая проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами аллергена туберкулезного очищенного в модификации Линниковой в стандартном разведении. Препарат (из смеси убитых нагреванием фильтратов культуры МБТ человеческого и бычьего видов) готов к использованию, форма выпуска — ампулы. Положительная реакция на пробу Манту может быть связана как с инфицированием организма МБТ, так и с наличием поствакцинальной аллергии вследствие предшествующей вакцинации БЦЖ. Исходя из этого, положительные реакции на пробу Манту должны быть интерпретированы с учетом предшествующих вакцинаций против туберкулеза и динамики ежегодных туберкулиновых проб.

Для обследования детей старше 7-летнего возраста и подростков применяется кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в

стандартном разведении. Препарат выпускается готовым к употреблению и представляет собой рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli*. Положительные и сомнительные реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным связывают с наличием в организме человека активно размножающихся МБТ, что является основанием для проведения диагностики на туберкулез.

Периодические скрининговые осмотры подростков с 15 лет и взрослых осуществляются в общей лечебной сети путем проведения флюорографических исследований на пленочных и цифровых флюорографических аппаратах.

В массовом порядке периодические осмотры на туберкулез детей и подростков до 17 лет включительно проводятся один раз в год, а осмотры взрослого населения не реже чем один раз в два года. При высоком уровне заболеваемости туберкулезом в данном субъекте Российской Федерации (выше чем 60 на 100 тыс. населения) органами управления здравоохранением этого субъекта может быть принято решение о проведении массовых осмотров на туберкулез взрослого населения ежегодно.

В групповом порядке периодические осмотры на туберкулез два раза в год проводятся в следующих группах населения:

- а) военнослужащие;
- б) работники родильных домов (отделений);
- в) лица, живущие с ВИЧ;
- г) лица, снятые с диспансерного учета в специализированных противотуберкулезных медицинских организациях в связи с выздоровлением от туберкулеза (первые 3 года после снятия с диспансерного учета);
- д) пациенты, состоящие на диспансерном учете в наркологических и психиатрических специализированных медицинских организациях;
- е) лица, освобожденные из следственных изоляторов и исправительных учреждений (первые 2 года после освобождения);
- ж) подследственные, содержащиеся в следственных изоляторах, и осужденные, содержащиеся в исправительных учреждениях;
- з) дети и подростки, невакцинированные против туберкулеза, в возрасте до 17 лет включительно;
- и) дети и подростки, больные хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;
- к) дети и подростки, больные сахарным диабетом;
- л) дети и подростки, получающие глюкокортикоидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию;



- м) дети и подростки мигранты, беженцы, вынужденные переселенцы;
- н) дети и подростки, проживающие в учреждениях социального обслуживания и социальной помощи.

В групповом порядке периодическим осмотрам на туберкулез один раз в год подлежат следующие группы населения:

- а) взрослые больные с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;
- б) взрослые, больные сахарным диабетом;
- в) взрослые, получающие глюкокортикоидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию;
- г) лица без определенного места жительства, мигранты, беженцы, вынужденные переселенцы;
- д) лица, проживающие в стационарных учреждениях социального обслуживания и учреждениях социальной помощи;
- е) работники учреждений социального обслуживания для детей и подростков;
- ж) работники лечебно-профилактических, санаторно-курортных, образовательных, оздоровительных и спортивных учреждений для детей и подростков.

В индивидуальном (внеочередном) порядке на туберкулез обследуются независимо от возраста:

- а) лица, обратившиеся в лечебно-профилактические учреждения за медицинской помощью с подозрением на заболевание туберкулезом (обследуются при помощи обзорной рентгенографии и кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным);
- б) лица, проживающие совместно с беременными и новорожденными;
- в) граждане, призываемые на военную службу или поступающие на военную службу по контракту;
- г) лица, у которых диагноз ВИЧ-инфекция установлен впервые.

Периодические осмотры проводятся в медицинских организациях независимо от их организационно-правовой формы, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, предусматривающую выполнение работ (оказание услуг) по «медицинским осмотрам профилактическим», «общей врачебной практике (семейной медицине)» или «педиатрии». При выявлении патологических изменений, могущих быть проявлением туберкулеза, медицинский работник, проводящий периодический осмотр, должен в течение 3 дней организовать обследование больного (направить на диагностику) в соответствии требованиями приказов Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи боль-

ным туберкулезом» и от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию и лечению туберкулеза органов дыхания».

## Диагностика туберкулеза органов дыхания

Процессы диагностики туберкулеза в настоящее время регламентированы документом «Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», утвержденным приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951. Эти методические рекомендации подготовлены в целях улучшения диагностики туберкулеза органов дыхания и лечения больных туберкулезом и предназначены для специалистов медицинских организаций всех форм собственности. При отсутствии в медицинской организации возможностей выполнения необходимых исследований следует провести их в других медицинских организациях, которые располагают возможностями для качественной диагностики туберкулеза.

Обследование, чтобы подтвердить или отвергнуть диагноз туберкулеза органов дыхания, показано следующим группам населения.

1. Лицам, у которых при скрининговых рентгенологических обследованиях органов грудной клетки обнаружены патологические изменения (очаговые, инфильтративные тени, полостные образования, диссеминированные, диффузные изменения в легочной ткани, наличие жидкости в плевральной полости, увеличение внутригрудных лимфоузлов).
2. Детям, у которых при массовой иммунодиагностике установлены одно или несколько из следующих состояний: впервые выявленная положительная реакция на пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами аллергена туберкулезного очищенного в модификации Линниковой («вираж»); усиливающаяся чувствительность к туберкулину (на 6 мм и более); выраженная или гиперергическая чувствительность к туберкулину (15 мм и более); сомнительная или положительная реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (представляющим собой рекомбинантный белок CFP10-ESAT6) в стандартном разведении.
3. Лицам, имеющим симптомы, свидетельствующие о возможном заболевании туберкулезом, в том числе: кашель, продолжающийся более 3 нед, боли в грудной клетке, кровохарканье, общая интоксикация неясного генеза продолжительностью более 2 нед с наличием лихорадки, потливости, потери массы тела, быстрой утомляемости.
4. Лицам с хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания, у которых от-

мечаются частые (более 2 раз в год) обострения и отсутствие выраженной положительной динамики (сохраняющиеся изменения при лабораторных исследованиях) на проводимое противовоспалительное лечение в течение более 3 нед.

5. Лицам, у которых при проведении диагностических мероприятий по поводу любого заболевания выявляются признаки, свидетельствующие о возможности наличия туберкулеза.
6. Больным с ВИЧ-инфекцией при наличии у них одного из следующих симптомов: кашля, лихорадки, потливости, снижения массы тела.

На сегодняшний день принято считать, что единственным специфичным и достоверным критерием диагностики туберкулеза органов дыхания является обнаружение в мокроте или биопсийном материале МБ туберкулезного комплекса, а также их генетических маркеров. Совокупность же морфологических признаков туберкулезной гранулемы (эпителиоидные клетки, гигантские клетки Пирогова–Лангханса и казеозный некроз) являются лишь характерными для туберкулеза, но должны рассматриваться с учетом иммунного статуса пациента и дифференцироваться с другими гранулематозными заболеваниями, в первую очередь с микобактериозами и саркоидозом.

Правильно организованный диагностический процесс с использованием современных методов позволяет верифицировать туберкулез в минимальные сроки и дать клиницисту всю информацию, необходимую для выбора оптимальной тактики лечения.

### Микробиологическая диагностика туберкулеза

#### Методы выявления возбудителя туберкулеза

При туберкулезе легких доступным и рекомендуемым для исследования диагностическим материалом является мокрота. При подозрении на другие формы туберкулеза органов дыхания или при невозможности собрать мокроту у пациента проводят исследование иного диагностического материала (экссудат, промывные воды бронхов, аспирационный материал, жидкость БАЛ, тканевые биопсии эндоскопические и/или хирургические).

Для выявления возбудителя туберкулеза в клиническом материале используется комплекс методов: классических микробиологических, основанных на определении фенотипических параметров (особенности строения клеточной стенки, ростовые характеристики), и молекулярно-генетических, позволяющих выявлять видоспецифические последовательности в структуре ДНК.

МБ отличаются от других микроорганизмов сложной, содержащей липиды клеточной стенкой, которая удерживает биохимические краси-

тели, несмотря на обесцвечивание содержащими кислоту реагентами (так называемая кислотоустойчивость).

Прямая микроскопия нативной мокроты с окраской по Цилю–Нильсену (основана на способности МБ к кислотоустойчивому окрашиванию) является простым и недорогим методом, позволяя быстро (в сроки от 1 ч) выявить наиболее эпидемически опасных больных туберкулезом, выделяющих большое количество кислотоустойчивых МБ (в этой же группе окажутся пациенты с микобактериозом, на уровне этого метода заболевания неразличимы). Метод обладает низкой чувствительностью — положительный результат требует не менее 5000 микобактериальных клеток в миллилитре мокроты.

Люминесцентная микроскопия в среднем на 10% чувствительнее, чем микроскопия по Цилю–Нильсену, также обладает рядом преимуществ: цветное свечение, высокая степень контрастности, значительно большее поле зрения.

Культуральный метод (метод посева диагностического материала на питательные среды) является основным для выделения МБ туберкулезного комплекса. Его специфичность превышает микроскопические методы, а чувствительность значительно выше — для положительного результата необходимо нескольких десятков жизнеспособных особей в 1 мл исследуемого материала.

С помощью культурального метода удастся выявить на 20–40% больше случаев бактериовыделения у больных туберкулезом легких. Метод позволяет выделить культуру возбудителя, что в дальнейшем обеспечивает определение ее видовой принадлежности и спектра лекарственной чувствительности. Отрицательным моментом является длительный срок ожидания результатов (от 14 дней до 12 нед), что обусловлено медленным ростом МБ туберкулезного комплекса на плотных питательных средах (наиболее распространены яичные среды — Левенштейна–Йенсена и Финна-П).

Повышение эффективности лечения туберкулеза основано на ускорении постановки диагноза и своевременном назначении адекватных схем химиотерапии, поэтому совершенствование методов и алгоритмов микробиологической диагностики направлено на сокращение сроков выявления возбудителя туберкулеза, определения видовой принадлежности и лекарственной чувствительности.

Культивирование на жидких средах повышает выявляемость МБ на 10% по сравнению с плотными средами. Во всем мире и в РФ используются системы ВАСТЕСМГИТ 960 для автоматической детекции роста МБ в жидкой среде Middlebrook 7Н9, что позволяет значительно сократить время получения результата.

Для «сверхбыстрого» подтверждения диагноза (при этом микроскопическое и культуральное исследования обязательны из одной и той же пробы

диагностического материала) проводят ПЦР для обнаружения ДНК МБТ.

Последним достижением явилась разработка картриджной технологии для проведения полного цикла ПЦР (выделение ДНК, амплификация, детекция и оценка результатов реакции), позволяющая обнаруживать ДНК МБТ и устойчивость МБТ к рифампицину прямо из мокроты в течение 2 ч.

#### Идентификация выделенных культур и определение лекарственной чувствительности

При культивировании диагностического материала выделяются и другие бактерии, в их числе НТМБ, возбудители микобактериозов. До постановки теста на лекарственную устойчивость выделенные при посеве культуры должны быть идентифицированы. Идентификация проводится по скорости роста [рост в первых 3–7 дней культивирования может свидетельствовать о выделении быстрорастущих НТМБ (*M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*)]. Рост после 3–4 нед культивирования свидетельствует о выделении *M. tuberculosis*, а также других медленно растущих МБ, которые могут относиться к НТМБ. Первичная дифференциация может быть проведена по пигментообразованию колоний: цветные колонии дают скотохромогенные НТМБ, а при экспозиции на свету фотохромогенные НТМБ. Наибольшие сложности представляет дифференциация МБТ от нехромогенных медленно растущих НТМБ [*M. aviumcomplex* (МАС), *M. xenopi*, *M. malmoense* и др.], которые неотличимы по морфологии и цвету колоний.

Дифференциация проводится по комплексу фенотипических свойств, биохимическим тестам, а в последнее время с использованием молекулярно-биологических технологий.

Молекулярные методы дифференциации МБТ от НТМБ основаны на выявлении видоспецифических структур в геноме или белковом спектре возбудителя и выполняются в течение 15–120 мин в зависимости от метода.

С использованием высоких технологий в течение 2 дней обеспечивается идентификация НТМБ до вида. ДНК-стриповая технология позволяет идентифицировать следующие виды МБ: *M. avium ssp.*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. goodii*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*, *M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. Asiaticum* и *M. shimoidei*.

На выявлении уникальных для каждого вида МБ структур основано использование MALDI-ToF масс-спектрометрии, тонкослойной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии для идентификации МБ до вида.

После идентификации вида возбудителя обязательно определение лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам, что важно не только для лечения, но и проведения эпидемиологического мониторинга лекарственной устойчивости МБ в пределах отдельной территории, страны и мирового сообщества.

Определение лекарственной чувствительности МБТ проводится двумя группами методов — традиционными фенотипическими и новейшими генотипическими. Традиционные методы основаны на культивировании МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов (наличие роста культуры указывает на лекарственную устойчивость, а ингибирование роста — на лекарственную чувствительность).

Молекулярно-генетические методы основаны на выявлении мутаций в ДНК МБТ, ассоциированных с резистентностью МБТ к противотуберкулезным препаратам (табл. 9.34, 9.35).

Сравнительные характеристики микробиологических методов диагностики туберкулеза и определения лекарственной устойчивости возбудителя представлены в табл. 9.36.

**Таблица 9.34.** Гены, ответственные за устойчивость микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам первого ряда

Препараты	Гены	Продукты генов	Частота встречаемости среди устойчивых штаммов, %
Рифампицин	<i>rpoB</i>	β-Субъединица РНК-полимеразы	Более 96
Изониазид	<i>katG</i>	Каталаза-пероксидаза	До 85, по некоторым данным до 90
	<i>inhA</i>	Еноилкислая фосфатредуктаза	Менее 10
	<i>oxyR-ahpC</i>	Алкилгидроксипероксидредуктаза	Менее 10
	<i>acrM-kasA</i>	Комплекс ацилнесущего белка AcrM и β-кетоацилкислой фосфатсинтетазы	Менее 5
Пиразинамид	<i>pncA</i>	Пиразинамидаза	70–95
Этамбутол	Область <i>embCAB</i>	Арабинозилтрансфераза	Около 70
Стрептомицин	<i>rpsL</i>	Рибосомальный белок S12	60
	<i>rrs</i>	16S рибосомальная РНК	Менее 10

**Таблица 9.35.** Гены, ответственные за устойчивость к некоторым противотуберкулезным препаратам второго ряда

Препараты	Гены	Продукты генов	Частота встречаемости среди устойчивых штаммов, %
Аминогликозиды (амикацин, канамицин)	<i>rrs</i>	16S РНК	От 35 до 70, по разным данным
Циклические пептиды (капреомицин)	<i>rrs</i>	16S РНК	От 35 до 70, по разным данным
	<i>tlyA</i>	pРНК-метилтрансфераза	
Фторхинолоны	<i>gyrA, gyrB</i>	$\alpha$ - и $\beta$ -субъединицы ДНК-гиразы	Более 95
	<i>nor</i>	Efflux протеин	Нет данных

**Таблица 9.36.** Методы выявления возбудителя туберкулеза и его лекарственной чувствительности, сроки получения результата

Метод исследования	Сроки получения результата	
Прямая микроскопия	1-й день при поступлении материала	
Микроскопия обогащенного материала (осадка)	1–2 дня	
Выявление ДНК МБТ молекулярно-генетическими методами	1-й день	
Культуральное выявление МБТ (посев)	На жидких средах	Положительный результат с 4-го дня. В среднем положительный результат — 7–21-й день. Отрицательный результат — 42 дня
	На плотных средах	Положительный результат — в среднем 30–50 дней. Отрицательный результат — 12 нед
Скрининг генетических маркеров лекарственной устойчивости МБТ	К рифампицину изониазиду — 2 дня. К другим противотуберкулезным препаратам — в среднем 3–4 дня	
Тест лекарственной чувствительности МБТ культуральными методами	На жидких средах	4–13 дня. Для пиразинамида — 4–21 дня. В среднем — 10–15 дня с момента регистрации роста культуры
	На плотных средах	В среднем 21–28 дней без учета подготовки культуры
Дифференциация выделенных культур иммунохроматографическим методом	20 мин	

Алгоритм микробиологической диагностики туберкулеза подробно изложен в Федеральных клинических рекомендациях по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза, вышедших в 2014 г.

### Лучевые методы при диагностике туберкулеза органов дыхания

Кроме скрининга взрослого населения на туберкулез, лучевые методы используются в диагностике туберкулеза органов дыхания как визуализирующие патологические изменения и контролирующие «наведение на цель» при инвазивном получении материала из очага поражения. Этиологической значимости эти методы не имеют. Рентгенологические исследования устанавливают локализацию процесса, его распространенность, наличие деструктивных изменений, вовлеченность плевры и внутригрудных лимфатических узлов средостения, именно на этих сведениях в основном построена классификация клинических форм туберкулеза.

УЗИ детализируют и дополняют рентгеновские сведения о вовлеченности в процесс плевры (наружные исследования) и лимфатических узлов средостения (наружные и внутриполостные исследования). Совмещенные в новых разработках с эндоскопическими исследованиями позволяют провести прицельную биопсию.

Динамика лучевых исследований позволяет оценить эффективность лечения. Данные рентгеновских методов во фтизиатрии традиционно являются основными наряду с микробиологическими при оценке промежуточных и заключительных результатов лечения, в том числе проводимого в диагностических целях при отрицательных результатах микробиологических исследований.

При диагностике туберкулеза органов дыхания используются следующие лучевые методы: рентгенография грудной клетки цифровая или аналоговая, КТ, УЗИ плевры и органов средостения.

КТ является необходимым обследованием при любых сомнениях в интерпретации изменений на обзорной рентгенограмме, а также у лихорадящих больных с ВИЧ-инфекцией с выраженной

иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки.

### **Эндоскопические и хирургические методы в диагностике туберкулеза органов дыхания**

Эндоскопические и хирургические методы используются в сложных случаях диагностики туберкулеза органов дыхания, как правило, у лиц без бактериовыделения или в случаях подозрения на сочетанное заболевание (чаще всего туберкулез и РЛ). Обязательным правилом при диагностике туберкулеза является направление биопсированного (резецированного) материала не только на морфологическое исследование, но и на микробиологическое исследование на МБ туберкулезного комплекса. Эндоскопические и хирургические методы в последнее время используют похожее видеоборудование, но эндоскопические исследования проводятся через естественные пути проникновения в организм человека, а при хирургических используются различные разрезы. При эндоскопии в основном используют гибкие эндоскопы и инструменты для биопсий, а в хирургии — жесткие телескопы и инструменты.

Эндоскопические методы (бронхоскопия) позволяют получить визуальную информацию о состоянии гортани, трахеи и бронхов и взять биопсию (нередко несколько видов биопсий) из очага поражения в бронхах, легких, лимфатических узлах средостения, используя визуальный контроль, а чаще рентгеновские данные, вплоть до виртуальной бронхоскопии, выполняемой специальными компьютерными программами по анализу данных КТ. Рентгеновские и ультразвуковые методы используются во время эндоскопии для слежения за продвижением биопсийного инструмента, что обеспечивает точное попадание в патологическое образование.

Бронхоскопия наиболее часто используется при диагностике туберкулеза легких, в настоящее время — видеобронхоскопия, обеспечивающая выведение изображения на экран монитора (-ов) и видеозапись. Во время диагностической бронхоскопии осматриваются трахея и крупные бронхи (до сегментарных и субсегментарных включительно) для выявления туберкулеза бронхов, проводятся различные биопсии (тканевые и жидкостные) из бронхов разного уровня, легочной ткани и лимфатических узлов средостения. Место биопсии устанавливается визуально или по данным КТ. В последние годы быстро распространяется эндосонография с пункционной биопсией образований средостения, выполняемая с помощью бронхоскопов с ультразвуковым излучением. Рентгеновские и ультразвуковые методы используются во время эндоскопии для слежения за продвижением биопсийного инструмента, что обеспечивает точное попадание в патологическое образование.

Наименее сложными и наиболее безопасными видами биопсий являются аспират из бронхов и браш-биопсия, затем БАЛ. Материал этих биопсийных манипуляций успешно используется для микробиологических и цитологических исследований при диагностике туберкулеза, недостатком является невозможность получения материала для гистологического исследования. Сложные виды биопсий — чрезбронхиальная биопсия легкого, в том числе с эндоультразвуковым контролем, и игловые аспирационные биопсии лимфатических узлов, в том числе с эндоультразвуковым контролем, требуют высококвалифицированного персонала и дорогостоящей аппаратуры. При этом они обеспечивают материал для микробиологического, цитологического и гистологического исследований в 90–95% случаев и заменяют более инвазивные и затратные хирургические диагностические вмешательства.

Хирургические методы в диагностике туберкулеза органов дыхания используются очень редко. Наиболее часто применяются различные игловые трансторакальные пункции, торакоскопия, медиастиноскопия, резекция легкого.

Торакоскопия (в настоящее время в основном видеоторакоскопия) — метод, позволяющий через миниразрезы в стенке грудной полости и специальной видеотехники осмотреть плевральную полость, провести биопсии пораженных участков плевры. Используется при неэффективности материала, полученного при трансторакальных игловых пункциях, проведенных при заболеваниях плевры (туберкулезный плеврит, туберкулезная эмпиема плевры).

Медиастиноскопия — метод, позволяющий через миниразрез с помощью специального видеоборудования осмотреть и провести биопсию некоторых групп лимфатических узлов средостения, применяется для диагностики заболеваний лимфатических узлов средостения (в их числе туберкулез внутригрудных лимфатических узлов). В настоящее время используется редко из-за недоступности большинства групп лимфатических узлов и появления новых эндоскопических технологий, связанных с эндоультразвуковым наведением.

Резекция легкого (в настоящее время в основном видеоассистированная торакоскопическая резекция легкого) при диагностике туберкулеза используется редко. Лишь при одной клинической форме туберкулеза — туберкулеме — применяется из-за дифференциальной диагностики с периферическим раком легких.

### **Алгоритмы диагностики туберкулеза в медицинских учреждениях разного уровня**

Алгоритмы диагностики туберкулеза органов дыхания в медицинских организациях разного уровня подробно описаны в приказе Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951, далее приводим краткое изложение.

1. В медицинских организациях муниципального уровня обязательными исследованиями при подозрении на туберкулез являются: исследование мокроты методами световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых МБ с окраской по Цилю–Нильсену или микроскопии с окраской люминесцентными красителями, обзорная рентгенография органов грудной клетки, диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

При получении положительного результата исследования мокроты методами микроскопии на кислотоустойчивые МБ больной должен быть изолирован и направлен санитарным транспортом в противотуберкулезное медицинское учреждение. При невозможности перевода больного во фтизиатрическое учреждение дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны быть организованы с соблюдением санитарно-эпидемиологических правил ведения инфекционного больного.

При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие фрагментов ДНК МБТ.

При получении положительного результата молекулярно-генетического исследования больной должен быть проконсультирован врачом-фтизиатром. Пациенту проводятся обзорная рентгенография органов грудной клетки и кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

В случае невозможности исключения туберкулеза при проведении данного комплекса диагностических исследований больному проводится мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Лихорадящим больным с ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки МСКТ легких и средостения проводится обязательно.

2. В областных (краевых, окружных, республиканских) медицинских организациях субъекта Российской Федерации при подозрении на туберкулез проводятся все мероприятия, предусмотренные для медицинских учреждений муниципального уровня. При невозможности исключения туберкулеза и невозможности перевода больного в противотуберкулезную медицинскую организацию необходимо обеспечить проведение исследований диагностического материала на туберкулез микробиологическими и молекулярно-генетическими методами. В случае выявления возбудителя необходимо обеспечить проведение исследований на лекарственную чувствительность возбудителя.

При невозможности исключения туберкулеза после проведения вышеперечисленных исследований и при наличии показаний проводится бронхоскопия с комплексом биопсий для цитологических, гистологических, микробиологических, молекулярно-генетических исследований. В случае выявления возбудителя проводится/организуется проведение исследования на лекарственную чувствительность возбудителя.

При невозможности проведения полного спектра диагностических мероприятий у больных с ВИЧ-инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, с выраженным иммунодефицитом при  $CD4 < 100$  клеток/мкл, проводится тест-терапия туберкулеза по решению врачебной комиссии медицинской организации с обязательным участием врача-фтизиатра.

3. В медицинских организациях муниципального уровня, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», обязательными исследованиями при постановке диагноза туберкулеза являются микробиологическая диагностика и рентгенография органов грудной клетки. При этом микробиологическая диагностика включает: исследование двух образцов диагностического материала при люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетический метод (на наличие маркеров ДНК МБТ и устойчивость к противотуберкулезным препаратам, как минимум, к рифампицину), культуральный метод на жидкой и плотной питательных средах (с видовой идентификацией выделенных культур, определением их лекарственной чувствительности, в том числе ускоренными методами в жидкой питательной среде). По показаниям проводится МСКТ. Лихорадящим больным с ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки МСКТ легких и средостения проводится обязательно.

По показаниям проводится диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

При необходимости верификации патологического процесса и проведения дальнейшей дифференциальной диагностики проводится бронхоскопия с комплексом биопсий для получения диагностического материала для цитологического, гистологического и микробиологического исследований (микроскопия, молекулярно-генетическое и культуральное исследования).

При невозможности исключить туберкулез после проведения вышеуказанного комплекса диагностических исследований больной переводится для дальнейшего обследования

в областную (краевую, окружную, республиканскую) медицинскую организацию субъекта Российской Федерации, оказывающую специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия».

4. В областных (краевых, окружных, республиканских) медицинских организациях субъекта Российской Федерации, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», осуществляются все виды диагностики, рекомендованные для медицинских организаций муниципального уровня, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия». При сомнении в качественном выполнении исследования на предыдущих этапах диагностики или для установления динамики процесса исследования повторяются, в том числе бронхоскопия.

При наличии в структуре медицинской организации легочнохирургического отделения, при необходимости верификации патологического процесса используются хирургические методы (игловая трансторакальная биопсия легкого или плевры, видеоплевроскопия, медиастиноскопия, видеоассистированная торакоскопическая резекция) получения диагностического материала для цитологического, гистологического и микробиологического исследований.

При невозможности проведения полного спектра диагностических мероприятий на туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, с выраженным иммунодефицитом при  $CD4 < 100$  клеток/мкл, проводится тест-терапия туберкулеза по решению врачебной комиссии медицинской организации.

## Клинико-рентгенологические проявления и клиническая классификация туберкулеза

### Клинические проявления туберкулеза органов дыхания

Клинические проявления туберкулеза органов дыхания чаще всего наблюдаются в виде слабовыраженных грудных жалоб и симптомов интоксикации.

К жалобам (симптомам), подозрительным на туберкулез, относят:

- 1) наличие синдрома общей интоксикации, который чаще представлен следующими симптомами, — длительной (более 3 нед) лихорадкой, чаще субфебрильной, нарастающей к вечеру, относительно хорошо переносимой пациентом; общей немотивированной слабостью; быстрой утомляемостью; погливостью,

преимущественно ночной; похуданием при нормальном аппетите;

- 2) респираторную симптоматику — кашель (длительностью более 3 нед) сухой или с небольшим количеством слизистой мокроты без запаха; кровохарканье; боли в грудной клетке; одышку (при распространенных процессах).

Все указанные симптомы могут быть связаны с другими заболеваниями. При наличии этих жалоб необходимо правильно собрать анамнез и выполнить минимум диагностического обследования для исключения туберкулеза.

При подозрении на туберкулез врач любой специальности должен задать пациенту следующие вопросы.

1. Болел ли туберкулезом?
2. Имел ли контакт с больными туберкулезом?
3. Состоит ли на учете в противотуберкулезном учреждении по любому поводу, например является контактным лицом с больными туберкулезом?
4. Когда проходил последнее флюорографическое обследование до настоящего заболевания?
5. Приглашался ли после плановой флюорографии на дополнительное обследование?
6. Имеются ли неблагоприятные социальные условия (относится к лицам БОМЖ, является бездомным, беженцем, мигрантом)?
7. Каков ВИЧ-статус пациента?
8. Получает длительно ГК или иммуносупрессивную терапию?

При сборе анамнеза важно в хронологическом порядке собирать данные о легочной и плевральной патологии (с акцентом на перенесенный туберкулез) за весь период жизни, с более подробным описанием последнего заболевания, с указанием предшествующих этапов лечения и эффекта от проводимой терапии.

При сборе анамнеза у детей важно выяснить, вакцинирован ли ребенок БЦЖ (БЦЖ-М) в роддоме; была ли ревакцинация; оценить состояние рубчика; а также выяснить, когда результаты пробы Манту и/или пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным стали положительными.

При физикальном обследовании больного туберкулезом обращает на себя внимание его относительно удовлетворительное состояние. При тяжелых формах заболевания или при хроническом течении болезни состояние больного может быть среднетяжелым или тяжелым. При этом его внешний вид достаточно характерный: больной кахектичен, кожные покровы бледные, с желтушным оттенком, встречается деформация грудной клетки, западение над- и подключичных ямок (*habitus phthisicus*).

Достаточно характерна для туберкулеза органов дыхания скудность физикальных проявлений поражения легких. Нередко патологические симптомы в грудной клетке могут вообще отсутствовать.

Актуален постулат врачей начала прошлого века: «при туберкулезе много видно и мало слышно».

Диагноз туберкулеза у взрослых устанавливается коллегиально на основании анамнестических, клинико-рентгенологических, лабораторных и микробиологических данных. У детей и подростков учитываются результаты иммунологических тестов (проба Манту, проба с диаскинтестом, тесты интерферона гамма).

### Классификация туберкулеза

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (ВОЗ, 1995) блок «туберкулез» включен в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (A00–B99) и имеет пять рубрик: A15 — туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически; A16 — туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически; A17 — туберкулез нервной системы; A18 — туберкулез других органов и систем (внегочные локализации туберкулеза); A19 — милиарный туберкулез.

Во многих странах получила распространение простая классификация туберкулеза, согласно которой туберкулез делится на легочный и внегочный, а легочный, в свою очередь, на деструктивный и недеструктивный с указанием наличия или отсутствия бактериовыделения.

Классификация, используемая в Российской Федерации, значительно сложнее. В ее основу положены несколько принципов. Это клинико-рентгенологические и патоморфологические особенности туберкулезного процесса (в том числе локализация и распространенность), его течение (фазы) и наличие бактериовыделения.

Современная отечественная классификация туберкулеза принята на VII Российском съезде фтизиатров и закреплена приказом Минздрава России от 20 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Классификация состоит из четырех основных разделов: клинические формы туберкулеза, характеристика туберкулезного процесса, осложнения туберкулеза, остаточные изменения после излеченного туберкулеза.

Российская клиническая классификация туберкулеза

#### I. Туберкулезная интоксикация у детей и подростков (долокальная форма туберкулеза).

#### II. Туберкулез органов дыхания.

- Первичный туберкулезный комплекс.
- Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

*Эти клинические формы наиболее часто регистрируются у детей и относятся к первичному туберкулезу.*

- Диссеминированный туберкулез легких.
- Милиарный туберкулез.

*Эти клинические формы встречаются у детей и взрослых и могут быть проявлениями как первичного, так и вторичного туберкулеза.*

- Очаговый туберкулез легких.
- Инфильтративный туберкулез легких.
- Казеозная пневмония.
- Туберкулема легких.
- Кавернозный туберкулез легких.
- Фиброзно-кавернозный туберкулез легких.
- Цирротический туберкулез легких.
- Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема).
- Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей.
- Туберкулез органов дыхания, комбинированный с профессиональными пылевыми заболеваниями легких.

*Эти клинические формы наиболее часто встречаются у взрослых и характеризуют течение вторичного туберкулеза.*

### III. Туберкулез других органов и систем.

#### Характеристика основных клинических форм туберкулеза органов дыхания

**Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов** преимущественно развивается у детей как первичный туберкулез в результате первичного заражения МБТ. Развитие туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у взрослых наиболее часто встречается при ВИЧ-инфекции вследствие реактивации эндогенной инфекции МБТ во внутригрудных лимфатических узлах. Различают малый, инфильтративный и опухолевидный варианты туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов проявляется увеличением размера отдельных лимфатических узлов или их групп и склонностью к осложненному течению (поражению бронхов, бронхолегочным поражениям, очагам бронхогенной, лимфогенной и гематогенной диссеминации).

**Диссеминированный туберкулез легких** развивается в результате распространения МБТ гематогенными, бронхогенными и лимфогенными путями, с чем связано многообразие клинических и рентгенологических проявлений. Трудность определения патогенеза туберкулезных диссеминаций обусловила объединение под общим названием трех вариантов течения: милиарный (острый), подострый, хронический.

**Милиарный туберкулез (острый)** характеризуется остро прогрессирующим течением с поражением легких, печени, селезенки, кишечника, мозговых оболочек, других органов и тканей. Туберкулезные бугорки имеют малые (до 2 мм) размеры и преимущественно продуктивный характер. В клинической картине на первый план выступают явления интоксикации. При рентгенологическом исследовании по всем легочным



полям определяется двусторонняя мелкоочаговая мономорфная симметричная диссеминация. Очажки без склонности к слиянию и образованию полостей распада.

**Подострый диссеминированный туберкулез** развивается постепенно, характеризуется выраженными симптомами интоксикации. При гематогенном генезе очаговая диссеминация локализуется в верхних и кортикальных отделах легких, при лимфогенном очаги располагаются группами в прикорневых и нижних отделах легких на фоне выраженного лимфангита нередко с вовлечением в процесс плевры. При подостром диссеминированном туберкулезе могут формироваться на симметричных участках легких тонкостенные «штампованные» каверны со слабовыраженным перифокальным воспалением.

**Хронический диссеминированный туберкулез** характеризуется длительным волнообразным течением, при котором периоды обострения чередуются с ремиссией. Рентгенологически в легких выявляются очаги различной величины и плотности. На любом этапе болезни могут образоваться полости, которые со временем приобретают фиброзную стенку, выражена деформация легочного рисунка, формируется пневмофиброз с дислокацией корней в верхние отделы.

**Очаговый туберкулез легких** характеризуется наличием немногочисленных очагов, преимущественно продуктивного характера, локализующихся в ограниченном участке (1–2 сегмента) одного или обоих легких. Практически бессимптомное течение.

**Инфильтративный туберкулез легких** (самая частая клиническая форма туберкулеза у лиц с ВИЧ-негативным статусом) характеризуется наличием в легких воспалительных фокусов, преимущественно экссудативного характера с казеозным некрозом в центре. Различают следующие клинико-рентгенологические типы инфильтратов: бронхо-лобулярный инфильтрат; округлый инфильтрат; облаковидный инфильтрат; лобит; перисциссурит.

Клинические проявления зависят от распространенности и выраженности воспалительных изменений в легких. У большинства больных имеют место подострое начало заболевания, характерный для туберкулеза интоксикационный синдром и респираторная симптоматика. При наличии распада легочной ткани практически всегда обнаруживаются МБТ в мокроте.

**Казеозная пневмония** характеризуется развитием в легочной ткани воспалительной реакции с преобладанием казеификации и, как правило, большим объемом поражения (доля и более). Клиническая картина характеризуется выраженными интоксикационным синдромом. Практически всегда обнаруживают массивное бактериовыделение (не сразу, через 2–3 нед от начала заболевания, после появления деструкций в легочной ткани). При разжижении казеозных масс может происходить

формирование крупной полости или множественных небольших каверн.

**Туберкулема легких** — понятие, объединяющее разнообразные по генезу инкапсулированные фокусы специфического воспаления величиной более 1,5 см. Различают туберкулемы инфильтративно-пневмонического типа, гомогенные, слоистые, конгломератные и так называемые псевдотуберкулемы — заполненные каверны.

На рентгенограмме туберкулемы выявляются в виде тени округлой или полициклической формы с достаточно четкими контурами. По размеру туберкулемы делят на малые (до 2 см), средние (2–4 см) и крупные (более 4 см в диаметре). Клинически туберкулемы протекают малосимптомно, бактериовыделение регистрируется редко.

**Кавернозный туберкулез легких** — редкая клиническая форма, характеризуется наличием сформированной каверны в легком с отсутствием выраженных фиброзных и инфильтративных изменений в окружающей ткани.

**Фиброзно-кавернозный туберкулез легких** — хроническая форма туберкулеза, характеризуется наличием в легких одной или нескольких фиброзных каверн с очагами бронхогенного отсева различной давности и развитием фиброзных изменений в окружающей каверну ткани с уменьшением объема легкого.

Формируется фиброзно-кавернозный туберкулез из инфильтративного, кавернозного или диссеминированного процесса при неадекватном лечении либо прогрессирующем течении. Протяженность изменений в легких может быть различной, процесс бывает одно- и двусторонним. Клинические проявления фиброзно-кавернозного туберкулеза многообразны, они обусловлены самим туберкулезным процессом, а также развившимися осложнениями. Пациент с фиброзно-кавернозным туберкулезом, как правило, является бактериовыделителем.

**Цирротический туберкулез легких** — хроническая форма туберкулеза, характеризуется разрастанием грубой соединительной ткани в легких и плевре. Чаще является результатом инволюции инфильтративного, фиброзно-кавернозного или хронического диссеминированного туберкулеза легких. Клинически цирротический туберкулез протекает преимущественно с респираторной симптоматикой (кашель, одышка, кровохарканье), бактериовыделение регистрируется скудное спорадически.

От цирротического туберкулеза необходимо отличать цирроз легких, который представляет собой посттуберкулезные изменения без признаков активности и отнесен к остаточным изменениям после клинического излечения туберкулеза.

**Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема)** — специфическое воспаление плевры. Диагноз плеврита устанавливают по совокупности клинических и рентгенологических признаков, а этиологию

плеврита — по результатам исследования диагностического материала, полученного при пункции плевральной полости или биопсии плевры. Характер выпота при туберкулезных плевритах бывает серозным, реже геморрагическим.

Туберкулез плевры, сопровождающийся накоплением гнойного экссудата, представляет собой особую форму специфического поражения плевры — эмпиему. Эмпиема развивается при казеозном поражении плевры или в результате перфорации каверны либо субплеврально расположенных очагов в плевральную полость. Морфологические изменения в плевре проявляются развитием специфических гранулем и их рубцовым перерождением.

**Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей.** Все эти локализации туберкулеза встречаются в сочетании с другими формами туберкулеза органов дыхания.

Различают три формы туберкулеза бронхов и трахеи: **инфильтративную, язвенную и свищевую** (лимфобронхиальные, бронхоплевральные свищи). Из их осложнений следует отметить стенозы разной степени, грануляции и бронхолиты.

**Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких (кониотуберкулез).** В эту группу включаются все формы туберкулеза легких при одновременном наличии пылевых профессиональных заболеваний: силикоза, асбестоза и др. При формулировании диагноза следует вначале указать «кониотуберкулез», а затем дать развернутую характеристику кониоза и туберкулезного процесса.

Клинические формы туберкулеза могут переходить одна в другую по мере прогрессирования или, наоборот, регрессии специфического процесса (рис. 9.29).

**Характеристика туберкулезного процесса** дается по локализации процесса, клинико-рентгенологическим признакам формы туберкулеза и фазы процесса, наличию или отсутствию в диагностическом материале, полученном от больного, МБТ. Все это отражается при формулировании диагноза.

Локализация и распространенность: в легких обозначается по долям, сегментам, а в других органах по локализации поражения.

Фаза:

- а) инфильтрации, распада, обсеменения — характеризует активность туберкулезных изменений у вновь выявленных больных или больных с обострением процесса (во время или после проведенного лечения), либо с рецидивом после клинического излечения;
- б) рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление — эти фазы отражают в динамике затихание активного туберкулеза.

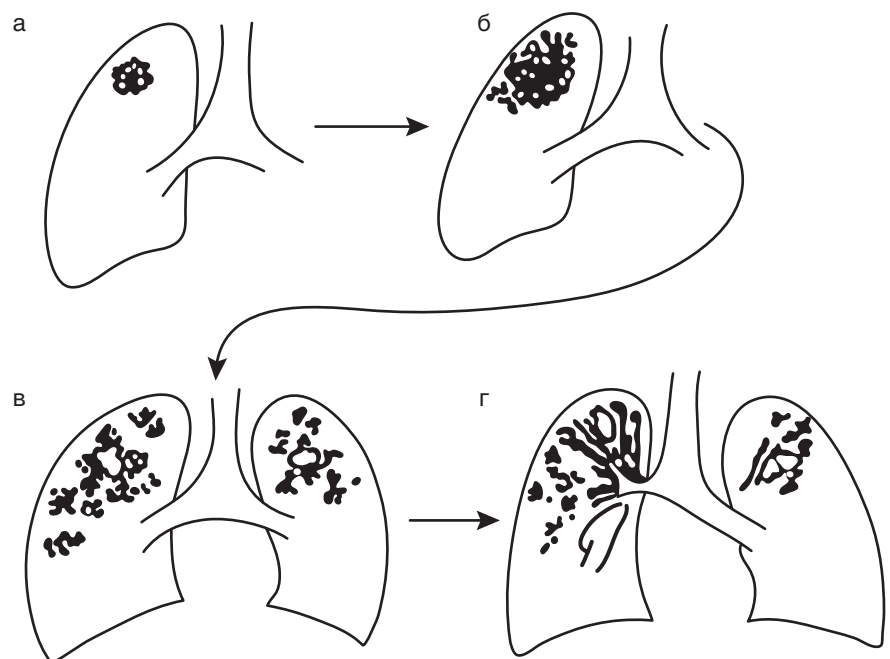
Бактериовыделение:

- а) с выделением МБТ(МБТ+);
- б) без выделения МБТ(МБТ–).

К бактериовыделителям (МБТ+) относятся больные, у которых МБТ найдены в выделяемых во внешнюю среду биологических жидкостях или патологическом отделяемом одним из стандартных лабораторных методов исследования (исключая молекулярно-генетические) при наличии клинико-рентгенологических данных, свидетельствующих об активности процесса.

При формулировке диагноза после указания наличия бактериовыделения в обязательном порядке отмечается лекарственная устойчивость к конкретным препаратам (после получения результата), а также степень функциональной недостаточности пораженной системы и группа фтизиатрического диспансерного учета.

**Рис. 9.29.** Этапы развития туберкулеза: а — формирование очагов преимущественно в верхних субкортикальных отделах легких; б — постепенное увеличение участка специфического воспаления, формирование казеоза; в — откашливание жидких творожистых казеозных масс, с формированием полости распада. Диссеминация микобактерий туберкулеза из полости бронхогенным путем приводит к распространению процесса в близлежащие отделы и контралатеральное легкое; г — на фоне лечения специфическое воспаление частично рассасывается, очаги уплотняются, полости рубцуются, при развитии массивного фиброза происходит уменьшение объема легочной ткани, нередко со смещением средостения и трахеи в сторону наибольших повреждений



*Пример. Инфильтративный туберкулез 1–2-го сегмента правого легкого в фазе распада. МБТ+. Лекарственная устойчивость к изониазиду и стрептомицину, дыхательная недостаточность 0, IA (+), группа диспансерного учета.*

**Осложнения туберкулеза:** кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, свищи и др.

**Остаточные изменения после излеченного туберкулеза:**

- а) органов дыхания — фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз;
- б) других органов — рубцовые изменения в различных органах и их последствия, обызвествление и др.

## Лечение туберкулеза органов дыхания

С момента открытия первых противотуберкулезных препаратов химиотерапия стала основным, необходимым и решающим компонентом лечения больных туберкулезом, обеспечивая возможность клинического излечения. До этого более 60% больных, даже прошедших лечение в специальных санаториях, умирали от туберкулеза в течение последующих шести лет. Стрептомицин — первый антибиотик с противотуберкулезной активностью, ознаменовавший начало эпохи химиотерапии туберкулеза, был открыт в 1943 г. в США микробиологом З. Ваксманом совместно с А. Шацем. Самые эффективные из используемых и в настоящее время препаратов изониазид и рифампицин были открыты в 50–60-е годы прошлого столетия, а в конце 80-х были синтезированы антибиотики группы фторхинолонов, некоторые из них показали активность и в отношении МБТ. Внедренные в практику противотуберкулезные препараты постигала участь всех антибактериальных препаратов — к ним развивалась устойчивость возбудителя. Различают следующие виды лекарственной устойчивости МБТ:

- монорезистентность — устойчивость к одному противотуберкулезному препарату;
- полирезистентность — устойчивость более чем к одному химиопрепарату, но не к рифампицину и изониазиду одновременно;
- множественная лекарственная устойчивость — резистентность одновременно к рифампицину и изониазиду с возможной устойчивостью и к другим препаратам;
- широкая лекарственная устойчивость — резистентность к изониазиду и рифампицину и еще, по крайней мере, к двум препаратам резервного ряда — фторхинолону и одному из инъекционных препаратов (канамицину, амикацину или капреомицину).

С микробиологической точки зрения устойчивость к противотуберкулезным препаратам возникает из-за генетических мутаций МБТ, происходящих естественным путем. С клинической точки зрения к причинам возникновения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя относят: позднюю диагностику первичной лекарственной устойчивости возбудителя, неадекватное или незавершенное предыдущее лечение, а также использование некачественных противотуберкулезных препаратов.

Проблему лечения туберкулеза решали путем назначения больным трех или более химиопрепаратов одновременно, так как было доказано, что комбинированное лечение предотвращает развитие устойчивости возбудителя и приводит к повышению показателей излечения. С 1950-х годов использование нескольких препаратов и максимальное соблюдение режимов их приема стали фундаментальным принципом химиотерапии туберкулеза. Было показано, что использование стандартизированных режимов полихимиотерапии, в которые включены комбинации наиболее активных и хорошо переносимых противотуберкулезных препаратов первого ряда, приводит к увеличению показателя излечения и позволяет сократить продолжительность лечения от 18 до 6 или 8 мес.

В течение многих лет, начиная с середины XX в., борьба с туберкулезом была успешной и привела к снижению показателей заболеваемости и смертности от него. Эта ситуация кардинально изменилась в конце прошлого века, когда вслед за редкими случаями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в отдельных странах последовало повсеместное наступление этой инфекции.

Разработка наиболее эффективных методов химиотерапии была главной задачей фтизиатрии на протяжении последних десятилетий. После появления туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в РФ были разработаны режимы химиотерапии для различных групп больных. Для пациентов с высоким риском туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью использовались режимы, состоящие из комбинации противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда. Для лечения случаев подтвержденного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью — длительные режимы химиотерапии из противотуберкулезных препаратов резервного ряда. Однако надежды, возлагаемые на эмпирический режим терапии из комбинации 4 препаратов основного и 2 препаратов резервного ряда, не оправдались. На протяжении последнего десятилетия в РФ вместо ожидаемого снижения наблюдается неуклонный рост распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и, что наиболее опасно, увеличение числа больных туберкулезом с широкой

лекарственной устойчивостью возбудителя, не поддающихся лечению и препаратами резервного ряда.

В настоящее время благодаря внедрению высокотехнологичных, в том числе молекулярно-генетических, методов ускоренного определения чувствительности МБТ к основным противотуберкулезным препаратам удается быстро подобрать адекватную химиотерапию больным туберкулезом, исключив применение эмпирических режимов, что повысило эффективность лечения.

Многолетний опыт и научные исследования позволили сформировать основные подходы к химиотерапии туберкулеза. Во-первых, адекватная химиотерапия туберкулеза, основанная на данных о лекарственной чувствительности МБТ, полученных молекулярно-генетическими методами, должна быть начата в возможно ранние сроки после установления диагноза. Во-вторых, используется комбинация из 4–6 противотуберкулезных препаратов одновременно, лечение проводится 6–24 мес и включает две фазы. Целью первой, интенсивной фазы является прекращение бактериовыделения в результате устранения или подавления микобактериальной популяции. Цель второй фазы — продолжение лечения, состоит в воздействии на оставшиеся МБТ, располагающиеся внутриклеточно или в очагах казеоза, чтобы не допустить их размножения и рецидива заболевания. При составлении схем лечения туберкулеза строго придерживаются правила — подбор не менее 4 наиболее эффективных препаратов, к которым по данным теста имеется чувствительность возбудителя, выделенного от больного.

В лечении больных туберкулезом применяются: противотуберкулезные препараты 1-го ряда, основные; противотуберкулезные препараты 2-го ряда, резервные; препараты 3-го ряда; другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты.

Противотуберкулезные препараты 1-го ряда (основные): изониазид, рифампицин, рифабутин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин, назначают больным с лекарственно чувствительным туберкулезом в течение 6–7 мес (в интенсивную фазу — 4 препарата ежедневно 2–3 мес, в фазу продолжения — 2–3 препарата 4–5 мес).

Противотуберкулезные препараты 2-го ряда (резервные): канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, бедаквилин, используют в режимах химиотерапии больных с полирезистентностью (длительность лечения 9 мес) или множественной лекарственной устойчивостью МБТ (длительность лечения 20–24 мес в интенсивной фазе 5 препаратов, в фазе продолжения — 3–4 препарата).

Препараты 3-го ряда (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты): линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота,

имипенем+циластатин, меропенем, тиюреидоминометил пиридиния перхлорат, рекомендованы для лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью и в других случаях при невозможности формирования схемы химиотерапии из пяти эффективных препаратов.

При ограниченных процессах в легких, внелегочной локализации туберкулеза у больного могут отсутствовать бактериовыделение и соответственно данные о лекарственной устойчивости МБТ, тогда лечение назначается в зависимости от возможного риска наличия туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (контакт с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, неэффективное лечение в анамнезе, прогрессирование заболевания на фоне препаратов основного ряда).

Особое значение отводится организационным аспектам химиотерапии. Лечение больных туберкулезом должно проводиться без перерывов под строгим контролем медицинского персонала, с мониторингом эффективности химиотерапии и побочных реакций на противотуберкулезные препараты, при строгом соблюдении мер инфекционного контроля и проведении мероприятий по привлечению больных к лечению.

Для успешного излечения больного от туберкулеза химиотерапия должна сочетаться с коррекцией патофизиологических нарушений, вызванных туберкулезным воспалением, то есть «патогенетической терапией туберкулеза». Ведущее место в патогенетической терапии туберкулеза отводится охранительному режиму, рациональному питанию, коррекции белково-энергетической недостаточности. Важными компонентами патогенетического лечения являются иммунотерапия, применение антиоксидантов, антикоагулянтов, лечебный плазмаферез. Перспективное направление патогенетического лечения — трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, сурфактант-терапия, иммунокоррекция.

Коллапсотерапия (пневмоторакс, пневмоперитонеум) — один из старейших методов лечения туберкулеза, позволяет создать условия относительного коллапса в легком, при котором уменьшаются или полностью заживают полости распада в легких. Новым прогрессивным методом коллапсотерапии является клапанная бронхоблокация (установка в бронх эндобронхиального клапана, создающего локальный искусственный коллапс участка легкого).

Хирургическое лечение туберкулеза является частью комплексного лечения туберкулеза, способного повысить эффективность лечения больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Для эффективного лечения больных туберкулезом необходим комплекс современных диагностических, лечебных и организационных мероприятий.

## Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией

### Особенности клинико-рентгенологической картины туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией

Особенности клинической картины и течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией зависят от степени утраты иммунного ответа, обусловленного ВИЧ-инфекцией, и начинают появляться в периоды значительного снижения количества CD4-лимфоцитов (норма 600–1800 клеток/мкл).

В субклинической стадии ВИЧ-инфекции у большинства пациентов отсутствует существенное снижение количества CD4-лимфоцитов (превышает 350–500 клеток/мкл). В этот период ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияние на течение туберкулеза, который если развивается, то чаще ограничен поражением легких с излюбленной локализацией в сегментах S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>6</sub> и характерной рентгенологической семиотикой: инфильтрацией из сливающихся очаговых теней с формированием деструкций и полостей распада.

При количестве CD4<sup>+</sup> лимфоцитов в диапазоне 500–350 клеток/мкл туберкулез уже начинает приобретать атипичные признаки: более быстрое развитие заболевания, снижение частоты формирования деструкций и частое вовлечение в процесс серозных оболочек, однако диагностика туберкулеза на этом этапе еще не представляет значительных трудностей.

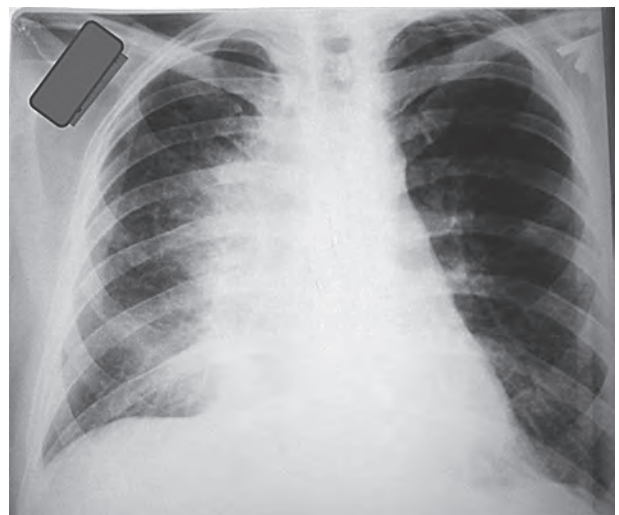
При числе CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 350 клеток/мкл особенностью туберкулеза органов дыхания становится преимущественное поражение плевры, перикарда и внутригрудных лимфатических узлов, нередко с бронхолегочным компонентом и наличием аденобронхиальных свищей (рис. 9.30).



**Рис. 9.30.** Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулезный плеврит справа, туберкулезный перикардиальный выпот у больного с ВИЧ-инфекцией (CD4 — 240 клеток/мкл)

Для туберкулезного процесса, который развивается у пациентов со снижением CD4<sup>+</sup> лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, наряду с поражением внутригрудных лимфатических узлов характерны милиарная и лимфогенная диссеминация (рис. 9.31); генерализация с полиорганным поражением и развитием самых грозных во фтизиатрической практике состояний: менингоэнцефалита, туберкулеза кишечника, брюшины, абсцедирующего мезаденита. Особенностью клинического течения туберкулеза у этих пациентов является выраженный изнуряющий интоксикационный синдром с лихорадочными реакциями до фебрильных и высочайших значений и анемия.

При развитии глубокого иммунодефицита (CD4<sup>+</sup> лимфоциты менее 100 клеток/мкл) часто



**Рис. 9.31.** Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов справа с лимфогенной диссеминацией у больного с ВИЧ-инфекцией (CD4 — 120 клеток/мкл)



**Рис. 9.32.** Милиарный туберкулез у больной с ВИЧ-инфекцией (CD4 — 86 клеток/мкл)

описанная клиническая симптоматика на 4–8 нед опережает появление диссеминации, а у ряда пациентов специфическое воспаление на рентгенограмме вообще не удается выявить.

### **Особенности течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией при иммунодефиците**

- Остро прогрессирующее течение.
- Выраженный интоксикационный синдром.
- Милиарная и лимфогенная диссеминация в легких, поражение внутригрудных лимфатических узлов и серозных оболочек (плевры, перикарда).
- Генерализация туберкулезного процесса с полиорганным поражением.

### **Особенности выявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией**

ВОЗ рекомендует выявлять туберкулез у людей, живущих с ВИЧ, по обращаемости на основании активного скрининга четырех клинических симптомов: кашля; лихорадки; ночной потливости; потери массы тела.

Скрининг проводится при каждом обращении пациента за медицинской помощью. Считается, что при отсутствии всех обозначенных клинических симптомов наличие туберкулеза у больного с ВИЧ-инфекцией маловероятно. В свою очередь, лица с положительными результатами скрининга должны пройти диагностическое обследование для выявления либо активного туберкулеза, либо другого заболевания.

### **Особенности диагностики туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией**

Подход к выявлению туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ (взрослых и детей), существенным образом не отличается от такового у ВИЧ-негативных лиц, но имеет ограничения по следующим причинам:

- у лиц, живущих с ВИЧ, рентгенологические изменения в легких часто обусловлены вторичными и оппортунистическими заболеваниями, что затрудняет выявление туберкулеза;
- у лиц, живущих с ВИЧ, часто одновременно развиваются несколько заболеваний легких, что может маскировать ответ на противотуберкулезную терапию;
- туберкулез, развивающийся у пациентов при значительной иммуносупрессии ( $CD4^+$  лимфоциты менее 200 клеток/мкл), часто носит генерализованный характер с одновременным поражением нескольких систем и органов;
- большинство детей с ВИЧ-инфекцией заражаются вирусом перинатально. Поэтому максимальная распространенность ВИЧ-инфекции среди детей приходится на младенцев и детей до 5 лет, которые составляют возрастную группу, где наиболее сложно выяснить причину острого или хронического заболевания легких, в том числе туберкулеза;

- иммунологические тесты (проба Манту, проба с диаскинтестом, тесты гамма-интерферона) у лиц, живущих с ВИЧ, (взрослых и детей) при иммуносупрессии обладают меньшей чувствительностью, чем у ВИЧ-негативных.

Основной принцип диагностики туберкулеза — выявление достоверных признаков специфического воспаления (детекция возбудителя либо морфологическая верификация). При их отсутствии диагноз выставляется на основании совокупности недостоверных критериев.

По мере прогрессирования ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии при развитии туберкулеза повышается вероятность выявления МБТ как в мокроте (до 70%, даже при отсутствии деструктивных изменений в легких), так и в другом материале (экссудате, ликворе, отделяемом из свища, кале, и др.). Учитывая скорость прогрессии туберкулеза и значительную долю больных с множественной лекарственной устойчивостью туберкулезом, у пациентов с ВИЧ-инфекцией особенно оправдано применение быстрых молекулярно-генетических методов для детекции МБТ с возможностью определения лекарственной устойчивости, как минимум, к рифампицину.

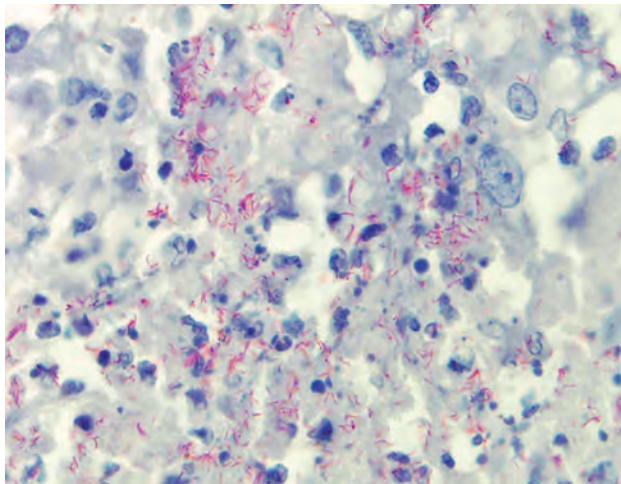
С 2015 г. ВОЗ рекомендует применение экспресс-теста по выявлению микобактериальной антигенурии (тест LF-LAM) лицам, живущим с ВИЧ (детям и взрослым) с иммунодефицитом (при  $CD4$  менее 100 клеток/мкл для взрослых).

У пациентов с ВИЧ-инфекцией при подозрении на туберкулезный сепсис целесообразно исследование образцов крови на МБТ.

Морфологические проявления туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции теряют свои специфические признаки по мере прогрессирования иммунодефицита (не обнаруживаются классические гранулемы, а воспаление имеет черты неспецифического гнойного воспаления). Важно комплексное поэтапное изучение биопсийного материала с обязательным проведением гистобактериоскопии с окраской по Цилю–Нильсену (рис. 9.33). По возможности целесообразно проводить молекулярно-генетические исследования для выявления ДНК МБТ в нативном материале и из парафиновых гистологических блоков.

### **Лечение туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией**

Химиотерапия туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией должна быть начата как можно раньше после установления диагноза, а у тяжелых больных целесообразно даже ее эмпирическое назначение при подозрении на туберкулез. Принципы химиотерапии туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ, не отличаются от таковых у лиц с ВИЧ-негативным статусом. Важно учитывать возможные лекарственные взаимодействия при одновременном назначении противотуберкулезной (или иной) и антретровирусной терапии.



**Рис. 9.33.** Кислотоустойчивые бактерии в очаге туберкулезного воспаления в легком. Окраска по Цилю–Нильсену,  $\times 1000$

### Химиопрофилактика туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ

Химиопрофилактика туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ, проводится для снижения риска развития туберкулеза в результате суперинфекции МБТ (повторное заражение) или реактивации латентной туберкулезной инфекции. Химиопрофилактика назначается только при уверенном исключении активного туберкулеза как легочной, так и внелегочной локализации. Показания для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией (РФ):

- 1) наличие иммунодефицита ( $CD4^+$ -лимфоциты менее 350 клеток/мкл) вне зависимости от реакции на иммунологические пробы;
- 2) положительные иммунологические пробы вне зависимости от выраженности иммунодефицита;
- 3) принадлежность к группам высокого риска развития туберкулеза вне зависимости от выраженности иммунодефицита и реакции иммунологических проб.

ВОЗ рекомендует проведение химиопрофилактики туберкулеза всем лицам, живущим с ВИЧ, вне зависимости от выраженности иммунодефицита и результатов иммунологических тестов, включая беременных.

### Список литературы

См. @+

## 9.7. Микобактериозы

С.Е. Борисов, Л.Д. Гунтупова

Микобактериозы — инфекционные заболевания, вызываемые НТМБ. НТМБ — это кислотоустойчивые микобактериозы, не относящиеся

к *Mycobacterium tuberculosis complex*, микробы окружающей среды, встречающиеся повсеместно в экологических резервуарах [24, 35, 68], у различных домашних и диких животных, в почве и т.д. НТМБ по своим морфологическим свойствам не отличаются от МБТ, но являются самостоятельными видами. НТМБ — сапрофиты, они контагиозны, слабопатогенны для лабораторных животных и считаются потенциально патогенными МБ окружающей среды.

Первые сообщения о НТМБ, вызывающих заболевания у человека, появились в 30-е годы XX в. (из мокроты, гноя, лимфатических узлов и суставов выделены быстрорастущие МБ, не всегда образующие пигмент и непатогенные для морских свинок), их описали Negre и соавт. (1931), Beaven и Bayne (1931), Valtis и соавт. (1932), Bruynoghe и Adant (1932), Branch (1932), Coste и соавт. (1933), Cumming и Williams (1933), Terbruggen (1936), Stengel (1936), Feldman и соавт. (1943) [1]. В 1954 г. Timpe и Runyon опубликовали статью о этиологической роли НТМБ в заболевании человека и животных [63]. В 1980 г. Skerman описал 41 вид, Tarnok привел данные о 74 видах НТМБ. В «Определителе бактерий Берджи» 1997 г. род НТМБ включает 45 видов и комплексов [7]. По данным David, Neuman, существует уже более 100 видов НТМБ, но только около 15 считаются патогенными для человека [56]. К 2007 г. определили более 120 видов НТМБ, вызывающих заболевания у человека [25, 27, 64].

### Классификация

Классификация НТМБ, основанная на культуральных свойствах (по способности образования пигмента микроорганизмами) МБ, по Е.Н. Runyon, утверждена в 1957 г. на Международной конференции по туберкулезу в Стамбуле [22, 25]. Согласно этой классификации, НТМБ подразделяют на 4 группы: первые три группы медленно растущие, четвертая группа — быстрорастущих НТМБ:

- фотохромогенные микроорганизмы, образующие пигмент после экспозиции на свету. Потенциально патогенны для человека *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*;
- скотохромогенные микроорганизмы, образующие пигмент желто-оранжевого цвета в темноте. Это самая большая группа среди НТМБ (60–70%). Потенциально патогенны для человека *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*;
- нехромогенные, не образующие пигмента микроорганизмы. Потенциально патогенны для человека *M. tuberculosis*, *M. ulcerans*, *M. haemophilum*;
- потенциально патогенны для человека *M. fortuitum*, *M. abscessus*.

Эта группировка не может быть признана научной классификацией (Weiszfeiler J.G., 1975), поскольку она не отражает генетической близости

сти различных МБ, а также их патогенности для человека и животных. Вместе с тем группировка Е.Н. Рунуон представляет известные удобства, поэтому в настоящее время ее используют большинство микробиологов и эпидемиологов.

До настоящего времени актуальна классификация НТМБ, в основу которой положена скорость роста на питательных средах (табл. 9.37).

**Таблица 9.37.** Быстро- и медленно растущие нетуберкулезные микобактерии, являющиеся причиной заболевания легких (по С.Л. Daley, D.E. Griffith, 2010)

Быстрорастущие НТМБ	Медленнорастущие НТМБ
<i>M. abscessus</i>	<i>M. arupense</i>
<i>M. alvei</i>	<i>M. asiaticum</i>
<i>M. boenickei</i>	<i>M. avium</i>
<i>M. bollettii</i>	<i>M. branderi</i>
<i>M. brumae</i>	<i>M. celatum</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>M. chimaera</i>
<i>M. confluentis</i>	<i>M. florentinum</i>
<i>M. elephantis</i>	<i>M. heckeshornense</i>
<i>M. fortuitum</i>	<i>M. interjectum</i>
<i>M. goodii</i>	<i>M. intermedium</i>
<i>M. holsaticum</i>	<i>M. intracellulare</i>
<i>M. mageritense</i>	<i>M. kansasii</i>
<i>M. massiliense</i>	<i>M. kubicae</i>
<i>M. mucogenicum</i>	<i>M. lentiflavum</i>
<i>M. peregrinum</i>	<i>M. malmoense</i>
<i>M. phocaicum</i>	<i>M. palustre</i>
<i>M. septicum</i>	<i>M. saskatchewanse</i>
<i>M. thermoresistibile</i>	<i>M. scrofulaceum</i>
	<i>M. shimodei</i>
	<i>M. simiae</i>
	<i>M. szulgai</i>
	<i>M. triplex</i>
	<i>M. xenopi</i>

## Эпидемиология

Большинство экономически развитых стран отмечает неуклонный рост заболеваемости микобактериозами — от 1 до 2 случаев на 100 000 человек [25]. Исследователи США на основании регистров от 11 штатов с 1998 по 2005 г. отметили рост легочных микобактериозов [14]. Заболеваемость в Англии выросла с 0,9 случая на 100 000 населения в 1995 г. до 2,9 на 100 000 в 2006 г. (1608 случаев) за счет патологии легких у пациентов 60 лет и более, вызванной *M. aviumintracellulare* (43%), *M. malmoense* и *M. kansasii* [53]. В Испании за 15 лет (1982–1997 гг.) было выделено 7253 культуры, относящиеся к кислотоустойчивым МБ, 11% из них составляли НТМБ. Клинически значимыми были *M. kansasii* (17,4%), *M. fortuitum* (16,2%), *M. avium* (14,6%). С 1996–1999 гг. отмечено не только дальнейшее увеличение числа выделенных культур НТМБ, но и изменение их видового состава: *M. avium* в 31,5% случая, *M. lentiflavum* в 15,7%, *M. fortuitum* в 13,1%, *M. kansasii* в 8% [45]. В 2003 г. японские ученые в 938 случаях легочного микобактериоза, зарегистрированных с 1970 г., установили что основным возбудителем (в 73%)

у лиц мужского пола является *M. kansasii* [58, 59]. Характер распространения НТМБ в Японии находился в тесной связи с географическим положением: частота выделения *M. avium* была значительно выше на севере страны (87 культур против 13), а *M. intracellulare* чаще встречали на востоке (80 культур против 20). Исследователи Института микробиологии в Швейцарии также отмечают рост МБ [49]. В Бразилии с 1998 по 2003 г. НТМБ были выделены у 19 из 231 пациентов (8,2% при 95% ДИ: 5,2–12,3%) со следующим распределением видов: в 58% (11/19) случаях *M. chelonae/abscessus*; в 16% (3/19) МАС, в 16% (3/19) *M. kansasii* и в 11% (2/19) *M. fortuitum* [48]. Заболеваемость МБ населения Дании составила 1,08 случая на 100 000 населения, в период с 1997–2008 гг. она увеличилась с 0,58 до 1,5 на 100 000, причем значительно с 2003–2008 гг. [13]. В Нидерландах также отмечен рост микобактериозов с 1999–2004 гг., преимущественно за счет поражения легких, вызванного МАС [66]. В Тайване с 2000–2008 гг. рост микобактериозов отмечен с 2,7 случая до 10,2 на 100 000 [42].

Реальные эпидемические показатели микобактериозов далеки от существующих ввиду отсутствия точных критериев соответствия микробиологических данных и клинических проявлений. Обусловлено это тем, что МБ считают безопасными в эпидемиологическом плане и отчетность по ним отсутствует, а методологические походы к изучению разнородных популяций различны [47]. Причины роста заболеваемости и распространенности МБ неизвестны. Возможно, это связано с усовершенствованием лабораторных методов выделения и идентификации культуры, ростом иммунокомпрометированных пациентов (в том числе ВИЧ-инфицированных), накоплением знаний о МБ. Кроме этого, зарегистрированный рост МБ легких во многих странах сопровождается снижением заболеваемости туберкулезом [13, 37, 42]. Обусловлено это сходством антигенной структуры МБТ и НТМБ, генетической предрасположенностью к туберкулезу и МБ; снижение распространения туберкулеза увеличивает «нишу» для микобактериоза.

Поражения органов дыхания НТМБ отмечены в 94% случаев среди микобактериозов различной локализации [34, 54]. В США наиболее частым возбудителем микобактериоза легких являются МАС, затем *M. kansasii* [24, 34]. Далее следуют другие возбудители, вызывающие воспаление в легких, — *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. shimodii*. В районах Канады, Соединенного Королевства, странах юга Европы и на северо-западе России *M. xenopi* является второй после МАС причиной заболевания легких, в то время как в Скандинавии и северных районах Европы второй после МАС является *M. malmoense* [8, 32, 33]. Среди возбудителей микобактериоза, выявленных во Франции, также лидирующее положение занимали МАС, далее



*M. xenopi*, *M. kansasii*, быстрорастущие *M. abscessus*; в Париже *M. xenopi* встречали чаще МАС [20]. В Иране, напротив, наиболее распространенный тип был *M. simiae* (47,3%), затем *M. chelonae* (14,5%), *M. kansasii* (14,5%), *M. abscessus* (10,9%), МАС (9,1%), реже *M. farcinogen* и *M. genavense* [62]. В Москве и Московской области наиболее частым возбудителем МБ респираторной системы являются МАС, *M. kansasii*, реже *M. xenopi*, *M. fortuitum* и *M. chelonae* [2, 4].

Один из важнейших факторов риска развития микобактериозов — подавление иммунного ответа организма вследствие иммуносупрессии на фоне ВИЧ-инфекции и иных причин иммуносупрессии — системных ГК и цитостатической терапии (например, при трансплантациях), лечения блокаторами ФНО- $\alpha$  [17, 21, 27, 37, 46, 67].

Заболееваемость МБ органов дыхания возрастает у лиц пожилого возраста, в первую очередь в связи с демографическими изменениями [73]. По наблюдению американских ученых, за период 1998–2005 гг. заболеваемость микобактериозом выше среди женщин старше 70 лет в сравнении с мужчинами [27]. Пациенты с заболеваниями легких также относятся к группе риска развития МБ [40, 61]. К факторам риска относится работа в условиях вредного производства (высокая запыленность рабочей зоны при добыче угля, слюды, торфа и других полезных ископаемых), приводящая к профессиональным заболеваниям легких.

## Патогенез

Заражение НТМБ происходит из окружающей среды аэрогенно, контактным путем при повреждении кожных покровов, а также пищевым и водным путями. Передача микроорганизмов от человека к человеку нехарактерна. Это условно-патогенные бактерии, поэтому большое значение в возникновении заболевания имеют снижение резистентности макроорганизма, его генетическая предрасположенность. В патогенезе микобактериоза, как и туберкулеза, определенное значение принадлежит как экзогенной инфекции, так и эндогенной реинфекции. Говорить о преобладающей роли тех или иных механизмов патогенеза микобактериоза не представляется возможным из-за отсутствия специальных исследований по этой проблеме. Клинические наблюдения показывают, что эндогенный путь при микобактериозе характеризуется оживлением инфекционного процесса в легких или внутригрудных лимфатических узлах. У лиц, имеющих общий или местный дефект иммунитета, происходит размножение НТМБ в респираторном тракте или пораженном участке легкого, тогда как НТМБ, попадающие в организм здорового человека, элиминируются из респираторного тракта благодаря защитным механизмам хозяина. Защитные механизмы хозяина на клеточном уровне осуществ-

вляют Т-хелперы первого типа, синтезирующие провоспалительные цитокины (в первую очередь интерферон гамма и ФНО- $\alpha$ ), которые через соответствующие рецепторы активируют макрофаги и индуцируют внутриклеточную гибель МБ [26]. Внутриклеточное пребывание МБ необходимо для индукции гиперчувствительности замедленного типа, иммунного ответа по клеточному типу. При этом НТМБ могут спорадически обнаруживаться в диагностическом материале и это расценивается как «заселение» организма. Лишь у небольшого числа пациентов за колонизацией респираторного тракта НТМБ следует болезнь. НТМБ оседают в нижних дыхательных путях и альвеолах, где возникает очаг первичного поражения. Патогенные штаммы НТМБ индуцируют апоптоз макрофагов и нарушают тем самым процесс слияния фагосом с лизосомами, что необходимо для уничтожения фагоцитированных МБ. Часть МБ проникает в лимфатические сосуды и попадает в регионарные лимфатические узлы. В дальнейшем происходит гематогенное обсеменение легкого из первичного очага поражения или лимфатических узлов. В пораженных участках образуются гранулемы. В тяжело протекающих случаях фагоцитоз носит незавершенный характер, бактериемия выражена, а в органах определяются макрофаги, заполненные НТМБ, напоминающие лепрозные клетки.

Среди возможных причин развития инфекции, вызванной НТМБ, рассматривают следующие:

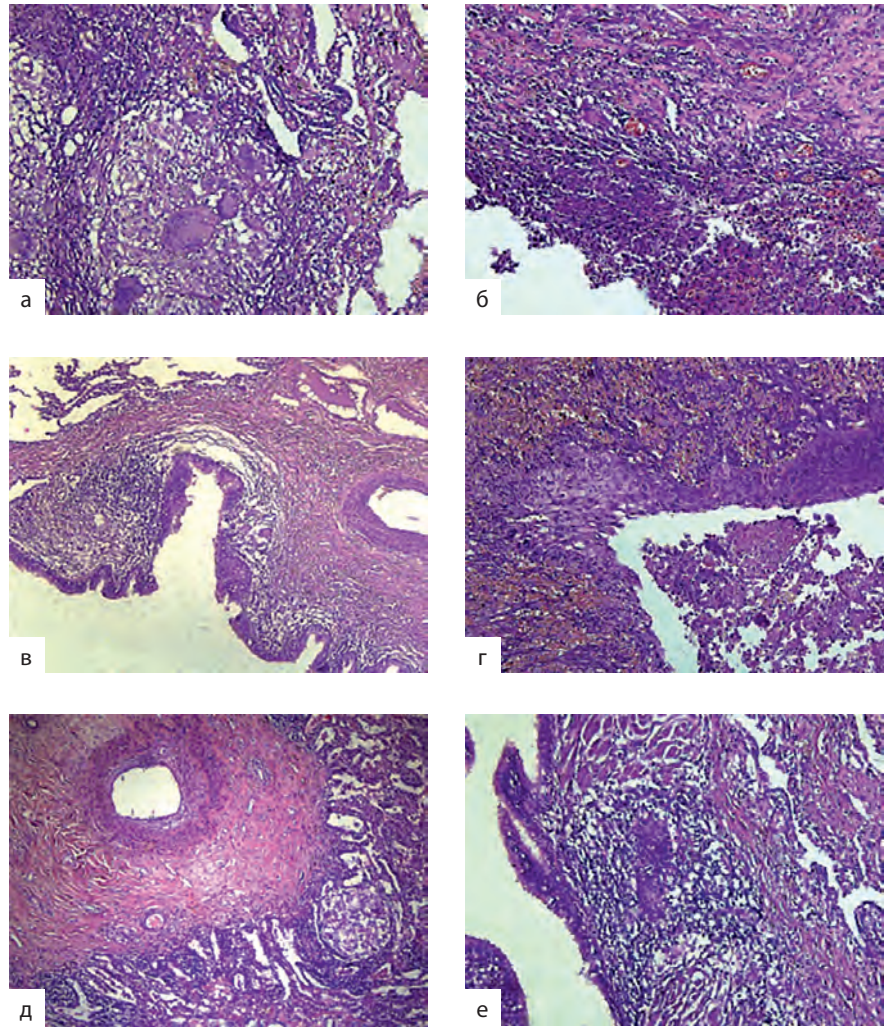
- инфицирование человека большой дозой НТМБ;
- продолжительная колонизация бронхолегочной системы, вызывающая заболевание при определенных условиях;
- снижение локального или общего иммунитета.

## Патоморфология

Основным субстратом микобактериоза легких является воспалительная реакция продуктивного типа с формированием эпителиоидно-гигантоклеточных гранул с многоядерными макрофагами и фиброзными изменениями различной степени выраженности, возможно наличие кавернозных полостей — пневмониогенных или бронхогенных, при этом часто наблюдается сеть тонкостенных сосудов в стенке каверн, что нехарактерно для каверн при туберкулезе. В зоне микобактериального воспаления встречаются продуктивные васкулиты, характерно развитие микобактериального эндобронхита, сходного с туберкулезным. В целом морфологическая картина поражения легких при микобактериозах представляется более однородной в сравнении с таковой при туберкулезе (рис. 9.34) [3].

Морфологическую картину воспаления, вызванного *M. kansasii*, характеризуют дву- и трехслойные каверны, лишенные черт «специфичности»: множество гигантских клеток, являющихся многоядерными макрофагами; очаги казеоза с

**Рис. 9.34.** Морфологические проявления микобактериозов легких (окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$ ): а — гранулематозное воспаление в легочной ткани: неказеифицирующая неочерченная гранулема с преобладанием макрофагов с пенистой протоплазмой и полиморфными многоядерными гигантскими клетками (от клеток Лангханса до многоядерных клеток инородных тел); б — гранулирующая двухслойная стенка каверны; в просвете полости распадающиеся грануляции; в — микобактериальное грануляционное воспаление в стенке бронхоэктаза с тотальным поражением субэпителиального слоя; метаплазия эпителия; г — бронхоэктатическая каверна с дисплазией выстилающего эпителия, ангиоматозом грануляций, сетью капилляров; в просвете полости распадающаяся грануляционная ткань в большом количестве, гигантские клетки; д — васкулит с единичными гранулемами в периваскулярной ткани и в ткани легкого, лимфоцитарная инфильтрация, крупная эпителиоидно-гигантоклеточная гранулема; е — микобактериальный гранулематозный эндобронхит, в подслизистом слое пучки гипертрофированных гладкомышечных волокон, в прилегающей ткани пневмосклероз



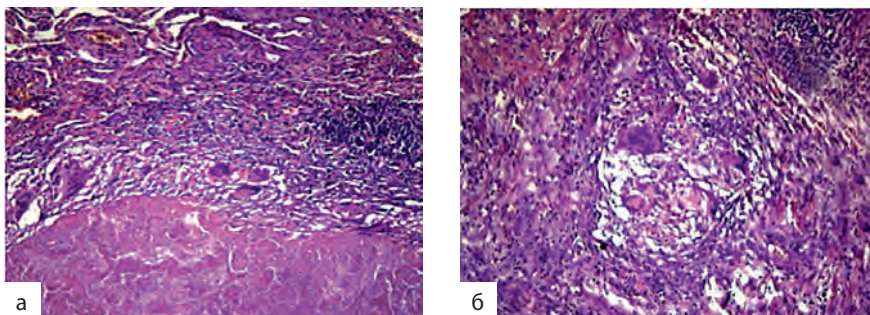
гранулематозно-фиброзным валом, лимфоцитарные скопления, фиброз (рис. 9.35).

Воспаление легочной ткани при *M. fortuitum* выражено множественными туберкулемами в фазе неполного уплотнения, гиперплазией лимфоидной ткани в лимфатических узлах как реактивное состояние хронического микобактериального воспаления.

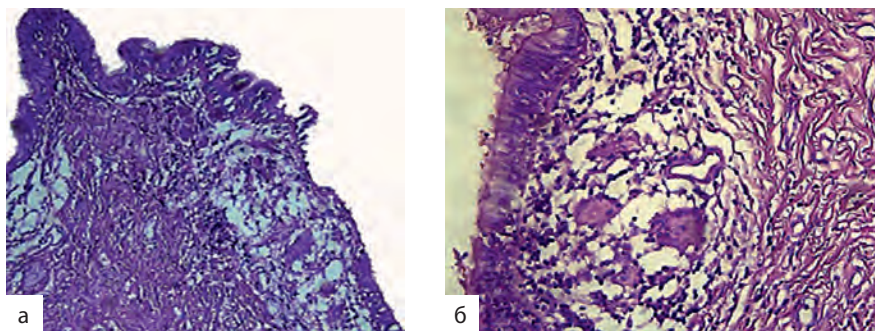
При тканевом воспалении, вызванном *M. xenopi*, определяются неправильной формы очаги

казеификации, окруженные инфильтратами из эпителиоидно-гигантоклеточных грануляций.

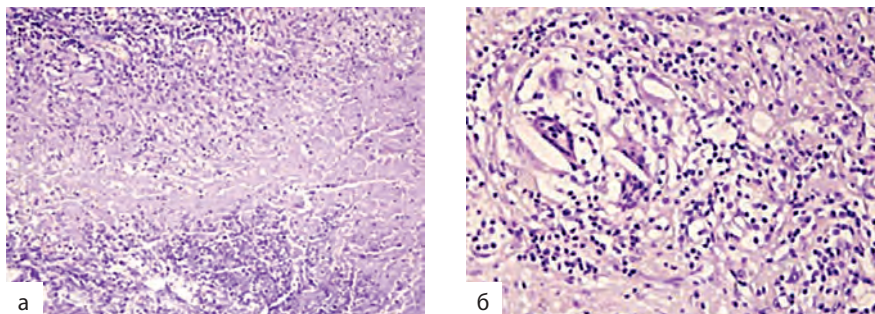
При выделенной культуре *M. chelonae* гистологически в легочной ткани имеет место обилие очагов фиброза со скоплениями эпителиоидно-гигантоклеточных гранул (сходных с таковыми при саркоидозе), микобактериальное грануляционное воспаление в стенке бронхоэктаза, а также проявления микобактериального эндобронхита (рис. 9.36).



**Рис. 9.35.** Морфологические проявления микобактериоза легких, вызванного *M. kansasii* (окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$ ): а — фокус зернистого казеозного некроза, отграниченного валом фиброзирующих к периферии грануляций. Грануляционная ткань на границе с казеозом представлена светлоклеточными макрофагами, многоядерными гигантскими клетками типа Лангханса и инородных тел; б — неказеифицирующая неочерченная гранулема с преобладанием пенистых макрофагов и многоядерных гигантских клеток типа Лангханса и инородных тел



**Рис. 9.36.** Морфологические проявления микобактериоза легких, вызванного *M. chelonae* (окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$ ): а — умеренная метаплазия эпителия, субэпителиально гранулема с многоядерными гигантскими клетками и пенстыми макрофагами; б — микобактериальный эндобронхит



**Рис. 9.37.** Морфологические проявления микобактериоза легких, вызванного *M. avium complex* (окраска гематоксилин-эозином): а — лейкоцитарная инфильтрация казеозных масс в стенке каверны, нечеткая эпителиоидно-гигантоклеточная реакция по краю некроза,  $\times 200$ ; б — организуемая макрофагально-гигантоклеточная гранулема,  $\times 200$ ; в — гранулематозный мезобронхит,  $\times 200$ ; г — гранулематозный лимфаденит,  $\times 100$

При МАС-инфекции морфологическую картину характеризуют очаги казеоза в тонкой фиброзной капсуле с лимфоцитарными инфильтратами во внутреннем слое (рис. 9.37).

При микобактериозе на фоне выраженной иммуносупрессии отсутствует идентичный туберкулезу казеифицирующийся эпителиоидноклеточный гранулематоз. Описаны морфологические варианты поражений по типу септического процесса: лимфогистиоцитарная инфильтрация паренхимы пораженных органов, характерная для параспецифических реакций и описанная А.И. Струковым при первичном туберкулезе [9, 10].

### Клиническая классификация

Клинической классификации микобактериозов, подобной классификации туберкулеза, в России не существует. Однако, как и при туберкулезе, в диагнозе микобактериоза указывают форму и фазу процесса, название возбудителя, сведения о лекарственной устойчивости, осложнениях и сопутствующих заболеваниях.

### Клинические проявления

Клинические симптомы микобактериозов органов дыхания обычно неотличимы от таковых при туберкулезе. Однако возможен длительный продромальный период, составляющий 1–72 мес, а у некоторых больных — более 10 лет [74].

В клинической картине микобактериозов, так же как при туберкулезе, выделяют синдром воспалительной интоксикации (недомогание, слабость, лихорадка, ночной пот, снижение массы тела, потеря аппетита) и бронхолегочные проявления (сухой или влажный кашель, выделение мокроты, кровохарканье, одышка, боль в груди). Выраженность клинических проявлений микобактериоза органов дыхания зависит от распространенности поражения легких. При этом микобактериоз часто сопровождают симптомы, ассоциированные с предшествовавшими заболеваниями легких (ХОБЛ, пневмокониоз или РЛ).

Клинические проявления микобактериоза органов дыхания варьируют от полного отсутствия симптоматики до респираторных и общих интоксикационных жалоб разной степени выраженности.

У пациентов чаще может быть бессимптомное начало заболевания, подострое и постепенное. Острое начало малохарактерно для микобактериоза. Несмотря на кажущееся отсутствие клинической симптоматики при выявлении МБ, при более тщательном сборе анамнеза пациенты предъявляют жалобы респираторного и интоксикационного характера. Наиболее частые жалобы: длительный или периодически возникающий кашель, чаще сухой, иногда со скудной слизистой, слизисто-гноющей мокротой; слабость, недомогание, умеренная одышка при физической нагрузке, иногда эпизоды кровохарканья, боли в грудной клетке, повышение температуры тела до субфебрильных значений, гораздо реже отмечена потеря массы тела. У части пациентов жалобы действительно отсутствуют.

При объективном осмотре и аускультации легких характерно жесткое дыхание, иногда выслушивают ослабленное дыхание в сочетании с сухими и разнокалиберными влажными хрипами. Перкуторный коробочный звук отмечен при наличии эмфиземы, притупление легочного звука в очень редких случаях. Иногда выявляют увеличение периферических лимфоузлов, преимущественно за счет над- и подключичных, подмышечных групп. Деформация ногтей и ногтевых фаланг как клиническое проявление хронической дыхательной недостаточности с гипоксией тканей и органов — редкий симптом. Маркеры острофазовых белков воспаления — повышенная СОЭ до 40 мм/ч отмечается достаточно часто, реже лейкоцитоз (от  $10,5$  до  $14,7 \times 10^9$ ), палочкоядерный сдвиг в единичных случаях. Функция внешнего дыхания у большинства больных с микобактериозом органов дыхания в пределах вариантов нормы, хотя иногда имеют место нарушения по рестриктивному и обструктивному типам. Эндоскопическая картина мало отличается от таковой при неспецифическом воспалении: атрофия слизистой оболочки трахеи и бронхов бывает как ограниченной, так и диффузной, эндобронхит со слизистым или гнойным секретом, усиление сосудистого рисунка. Микобактериальное воспаление слизистой оболочки бронхов аналогично туберкулезному и проявляется эндоскопически в виде сужения просвета бронхов с рубцовой деформацией стенок, инфильтратоподобным поражением стенки бронха, пигментными пятнами на слизистой оболочке, остаточными изменениями перенесенных лимфо-бронхиальных свищей.

Большинство пациентов с микобактериозом с обнаруженными медленно растущими НТМБ имеют в анамнезе хронические воспалительные заболевания легких. Астения, потеря массы тела, хронический малопродуктивный кашель и одышка — наиболее распространенные клинические симптомы заболевания [20].

Характерные клинические признаки микобактериоза, вызванного МАС, у больных СПИДом —

лихорадка, значительное снижение массы тела, анемия и диарея. Возможно поражение почти всех органов и систем, причем чаще всего страдают желудочно-кишечный тракт, костный мозг, лимфатические узлы, печень и селезенка, реже — легкие. Присоединение МАС-инфекции часто приводит к смертельному исходу у больных СПИДом, при этом продолжительность жизни составляет в среднем 107 дней против 275 дней у больных, не инфицированных МАС.

*M. kansasii* вызывают хронические заболевания легких, напоминающие по клинической картине классический туберкулез, с вовлечением верхних долей легкого и деструкцией легочной ткани.

*M. xenopi* часто вызывают заболевания легких, которые могут иметь острое, подострое и хроническое течение. Внелегочная локализация процесса и диссеминированные поражения встречаются крайне редко.

*M. scrofulaceum* наиболее часто приводят к развитию шейных лимфаденитов у детей в возрасте до 5 лет.

*M. malmoense* вызывает хронические заболевания легких.

Характерные симптомы микобактериоза, вызванного быстрорастущими МБ, связаны, как правило, с перенесенной микобактериальной инфекцией, муковисцидозом, бронхоэктазами, хронической респираторной инфекцией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта в сочетании со рвотой и возникают в возрасте до 50 лет. Течение воспаления медленно-прогрессирующее. Молниеносное и быстро прогрессирующее заболевание может возникнуть в сочетании с гастроэзофагеальными расстройствами [72]. При развитии бронхолегочного аспергиллеза, присоединении стероидной терапии у больных муковисцидозом отмечены выраженные клинические проявления воспаления с признаками дыхательной недостаточности, преимущественно при многократном и стойком выделении *M. abscessus* в мокроте [54].

*M. fortuitum* наиболее распространенный возбудитель из быстрорастущих НТМБ. МБ вызывают генерализованные диссеминированные процессы, заболевания легких, кожные и послеоперационные инфекции.

## Диагностика

Диагностику микобактериозов осуществляют согласно Руководству Американского торакального общества 2007 г., посвященному нетуберкулезным заболеваниям (табл. 9.38).

Клинические проявления микобактериозов не имеют какой-либо специфичности, характерны для подавляющего большинства хронических воспалительных заболеваний дыхательной системы. Изменения, визуализируемые у пациентов на рентгенограмме или при КТ, присущи как туберкулезному, так и неспецифическому воспалению.

**Таблица 9.38.** Критерии диагностики микобактериозов легких (по An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases, 2007) [27]

<b>Клинические критерии</b>	Наличие симптомов заболевания легких. Наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме либо выявленных при КТ высоко-го разрешения мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами. Обоснованное должным образом исключение иных диагнозов
<b>Микробиологические критерии</b>	Два или более положительных посевов мокроты на НТМБ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на кислотоустойчивые МБ и посев), <i>или</i> по меньшей мере один положительный посев на НТМБ БАЛ либо промывных вод бронхов, <i>или</i> гистопатологические изменения в трансбронхиальном либо ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или кислотоустойчивые МБ) при положительном посеве на НТМБ, или по меньшей мере один положительный посев мокроты, или посев БАЛ либо промывных вод бронхов на НТМБ

Решающим диагностическим критерием установления микобактериоза легких является микробиологическая идентификация. Типирование НТМБ до вида является важным моментом диагностики МБ. Так, разные виды культур, выделенные однократно из нескольких образцов, у больного с микобактериозом, предположим, вызванным МАС, не нуждаются в дальнейшей идентификации и клинической значимости не имеют.

Рекомендован сбор диагностического материала в стерильные герметичные одноразовые контейнеры с исключением потенциальных источников загрязнения, особенно водопроводной воды и фиксаторов. Для диагностики микобактериоза с поражением респираторной системы предпочтителен не менее чем трехкратный сбор мокроты в разные дни. При невозможности получения мокроты рекомендовано исследование бронхиального смыва на НТМБ при фибробронхоскопии. Наряду с обнаружением НТМБ в мокроте, бронхиоальвеолярной лаважной жидкости и/или в бронхиальном смыве при фибробронхоскопии проводят трансбронхиальную биопсию легочной ткани либо браш-биопсию слизистой оболочки бронхов (при подозрении на микобактериальное воспаление слизистой оболочки бронхиального дерева). Нередко окраска цитологического препа-

рата по Цилю–Нильсену выявляет кислотоустойчивые МБ, что в совокупности с морфологической картиной позволяет сузить диагностический поиск до гранулематоза нетуберкулезного либо туберкулезного генеза. При невозможности установления МБ эндоскопическими методами по показаниям рекомендованы диагностическая торакотомия, эксцизионная биопсия лимфатических узлов с гистологическим исследованием биоптата. Диагноз устанавливают при наличии НТМБ в пораженной ткани с характерным гранулематозным воспалением при условии исключения туберкулеза, других гранулематозов.

Наличие в анамнезе у больного факторов риска, предрасполагающих к заболеванию микобактериозом легких (хронические заболевания бронхолегочной системы, перенесенный туберкулез, длительный производственный контакт с каменноугольной пылью, сельскохозяйственными животными и птицей), может помочь в постановке правильного диагноза. Несмотря на это заболевание может возникнуть и у вполне здоровых лиц.

### Бактериологическое исследование

Микробиологическая идентификация является решающим диагностическим критерием установления микобактериоза легких. Для выделения и идентификации НТМБ используется алгоритм [6], включающий:


- 1) культивирование материала на жидкой и плотной питательных средах;
- 2) идентификацию выделенных МБ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и/или молекулярно-генетическим методом (оценка полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, биологические микрочипы);
- 3) субкультивирование на агаровой среде 7Н11 для обнаружения смешанных культур МБ и проведения идентификации вида микробиологическими методами.

Культивирование патологического материала на плотной среде необходимо для обнаружения «смешанных» микобактериальных популяций, при контаминации на жидкой среде и предварительной видовой идентификации МБ [31]. Идентификацию НТМБ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводили наряду с культуральными и биохимическими методами. В настоящее время в мировой и российской практике более широко применяют молекулярно-генетические методы, главным образом использование тест-систем GenoTypeCM и GenoTypeAS с ДНК-стрипами различных НТМБ, которых отличают простота и удобство использования. В качестве генетической мишени для определения вида МБ в этих тест-системах используют видоспецифическую область генов *16S-23S rRNA*, что является «золотым стандартом» молекулярно-генетической идентификации. GenoTypeCM позволяет идентифицировать 13 видов НТМБ, GenoTypeAS — остальные, в том числе редкие виды.

Лекарственную чувствительность выделенных НТМБ исследовали до недавнего времени на жидких (ВАСТЕС MGIT 960) и плотных средах с использованием критических концентраций, установленных для *M. tuberculosis*. В настоящее время для НТМБ широко применяют тест-систему Sensititre (TREKDIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания). Штаммы НТМБ, выделенные на жидких и плотных питательных средах, сеяли на бульонную среду, инкубировали при 37 °С и определяли чувствительность быстрорастущих МБ на 4–7-й день, медленно растущих — на 7–12-й день. В качестве оценочного критерия используют значения МИК, указывающие на чувствительность/устойчивость к данному препарату, рекомендованные CLSI [19].

### Лучевое исследование

Рентгенологические проявления микобактериоза легких так же полиморфны, как и клинические. Картина микобактериоза при КТ высокого разрешения неотличима от наблюдаемой у пациентов с легочным туберкулезом [20]. В отличие от фиброзно-кавернозного туберкулеза, при заболеваниях легких, вызванных НТМБ, полости чаще с тонкими стенками без перифокального воспаления, отсутствует бронхогенное обсеменение, часто над пораженными участками легких развиваются плевральные спайки различной степени выраженности. Иногда наблюдают уплотнения или одиночные фокусы без деструкции [29, 52, 55]. Очаговые изменения, визуализирующиеся при КТ высокого разрешения, преимущественно локализируются в средних и нижних отделах легких, сочетаются с бронхоэктазами.

Рентгенологическими формами микобактериоза, вызванного медленно растущими МАС, являются множественные уплотнения и/или бронхоэктазы (рис. 9.38, см. )<sup>+</sup>, полостные образования с фиброзными стенками и одиночные очаговые тени [36]. При компьютерном исследовании высокого разрешения рентгенологическая картина при МАС-воспалении схожа с уплотнениями, сопровождающими бронхоэктатическую болезнь [65]. У пожилых некурящих женщин микобактериоз, вызванный МАС, рентгенологически может проявляться двусторонними узелковыми и интерстициальными изменениями легочной паренхимы [29, 52, 54, 55]. Полости при МАС-инфекции с фиброзными стенками, расположены апикально, иногда достигают гигантских размеров, чаще у курящих и злоупотребляющих алкоголем мужчин [29, 54]. Эта форма болезни, как правило, при отсутствии лечения прогрессирует в течение 1–2 лет.

У подавляющего большинства больных с микобактериозом, вызванным *M. kansasii*, рентгенологическая картина идентична инфильтративному туберкулезу в фазе распада и обсеменения (рис. 9.39). У другой части пациентов рентгенологическая картина заметно отличается: иногда это

полиморфные, сливающиеся очаги с наличием нескольких полостей распада с неравномерно утолщенными стенками; при поражении внутригрудных лимфатических узлов отмечена лимфогенная диссеминация с развитием плеврита, поражением бронха и формированием участка уплотнения легочной ткани, сходного с легочным компонентом первичного туберкулезного комплекса; нередко на фоне ячеистой деформации легочного рисунка в обоих легких выявляют немногочисленные мелкие и среднего размера очаги, умеренные плевральные наслоения, двустороннюю эмфизему.

При микобактериозах, вызванных *M. xenopi*, отмечают полиморфную легочную диссеминацию на фоне грубой деформации легочного рисунка, выраженных пневмосклеротических изменений (смещение корней легких, средостения, уменьшение в объеме долей легких, буллезная эмфизема), с наличием толстостенных полостей (рис. 9.40, а, б). Иногда отмечены одиночные полости в уменьшенной доле легкого без очагов и инфильтрации (рис. 9.40, в), с обсеменением окружающей легочной ткани (рис. 9.40, г, д, е), редко — одиночный фокус с просветлением в центре.

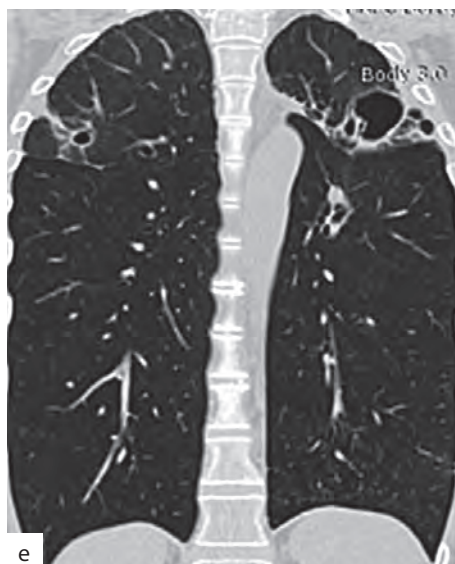
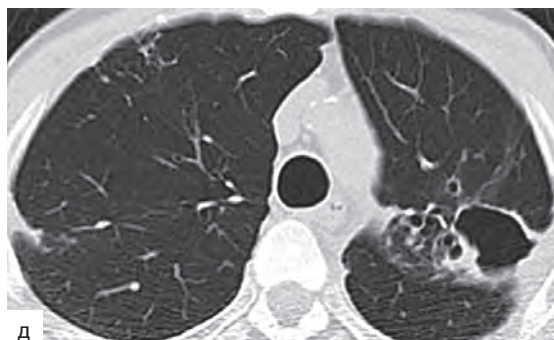
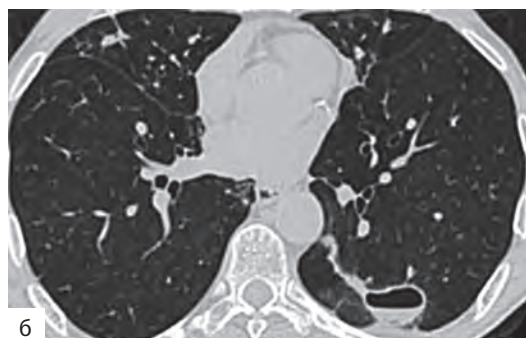
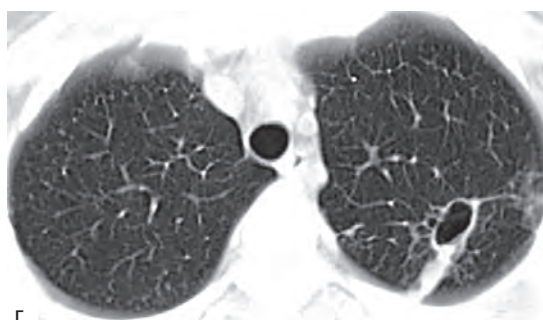
В случае микобактериоза, связанного с быстрорастущими МБ, рентгенологическая картина представлена очагами и фокусами преимущественно в верхних отделах легких; деструкция отмечена только в 15% случаев [28].

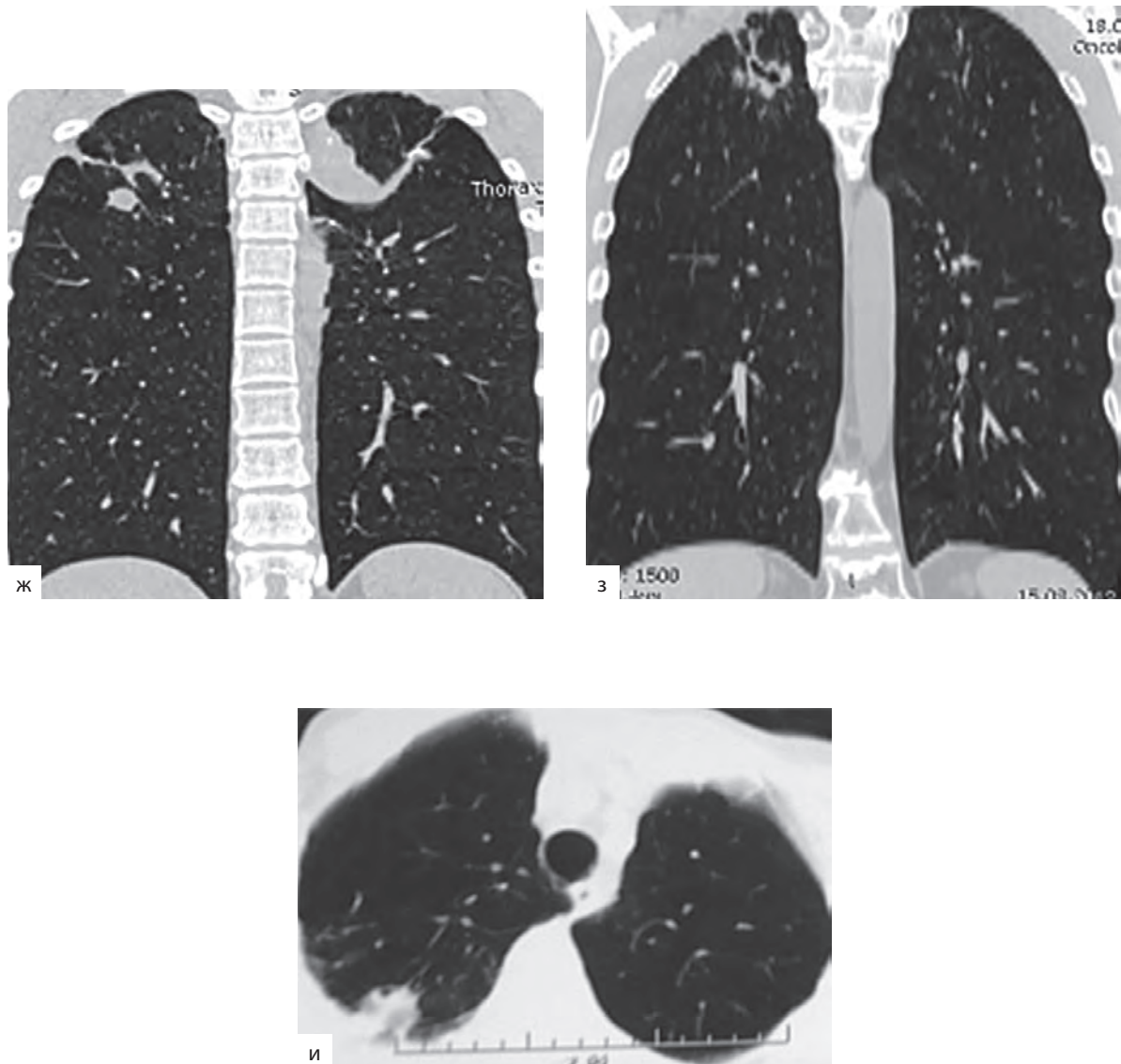
При *M. fortuitum* в качестве этиологического агента рентгенологически отмечена полиморфная диссеминация, в том числе с однородными фокусами среднего размера; реже односторонние множественные полиморфные полости с бронхоэктазами при выраженных плевральных наслоениях; одиночные однородные фокусы; полости неправильной формы, с тонкими стенками на фоне ячеистой деформации легочного рисунка (рис. 9.41).

При микобактериозах, вызванных *M. chelonae*, имеет место распространенное поражение легких в виде мелко- и среднеочаговой диссеминации часто на фоне усиленного и деформированного легочного рисунка и распространенных бронхоэктатических изменений; множественные полости распада (рис. 9.42) являются редким проявлением подобных поражений [30].

### Туберкулинодиагностика

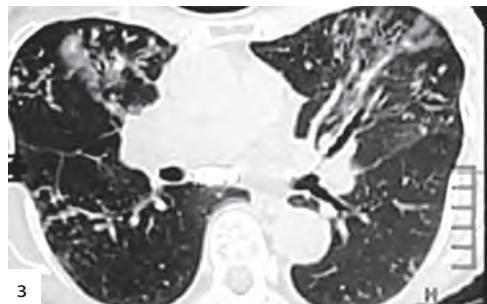
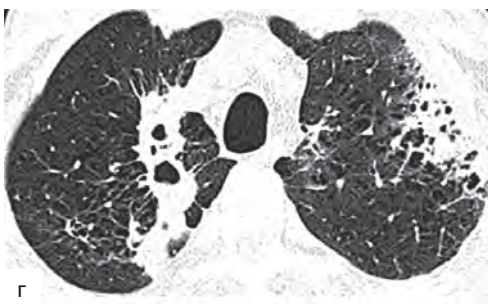
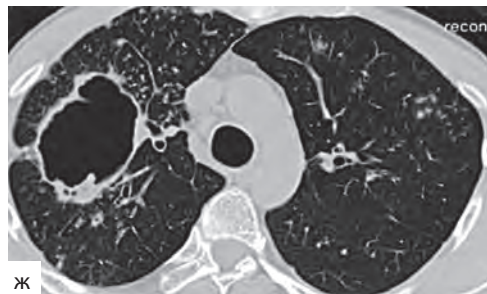
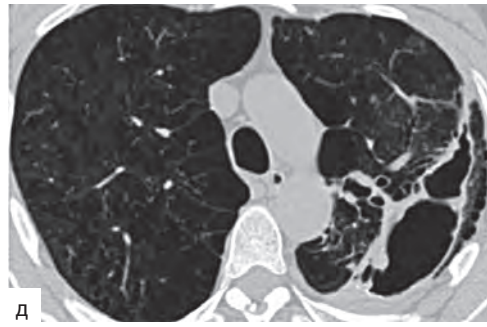
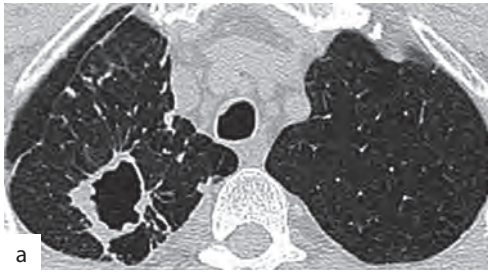
Вопросы диагностического значения кожных тестов с туберкулином и различными белковыми компонентами НТМБ остаются спорными [6, 15]. Считается, что проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами аллергена туберкулезного очищенного в модификации Линниковой неинформативна при микобактериозе. Однако если при характерных клинико-рентгенологических проявлениях и положительном результате микроскопии мокроты туберкулиновая проба дает отрицательный результат, то с большой степенью вероятности можно говорить о микобактериозе.

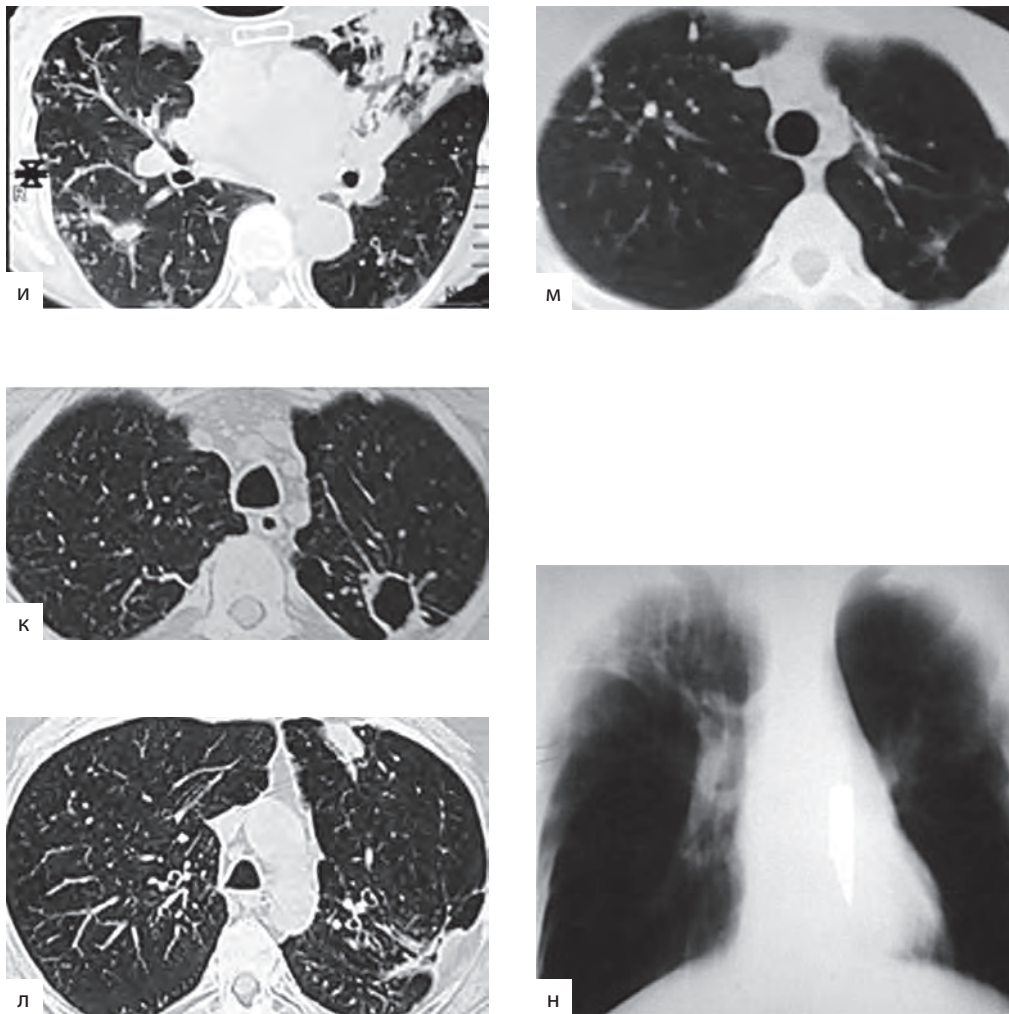




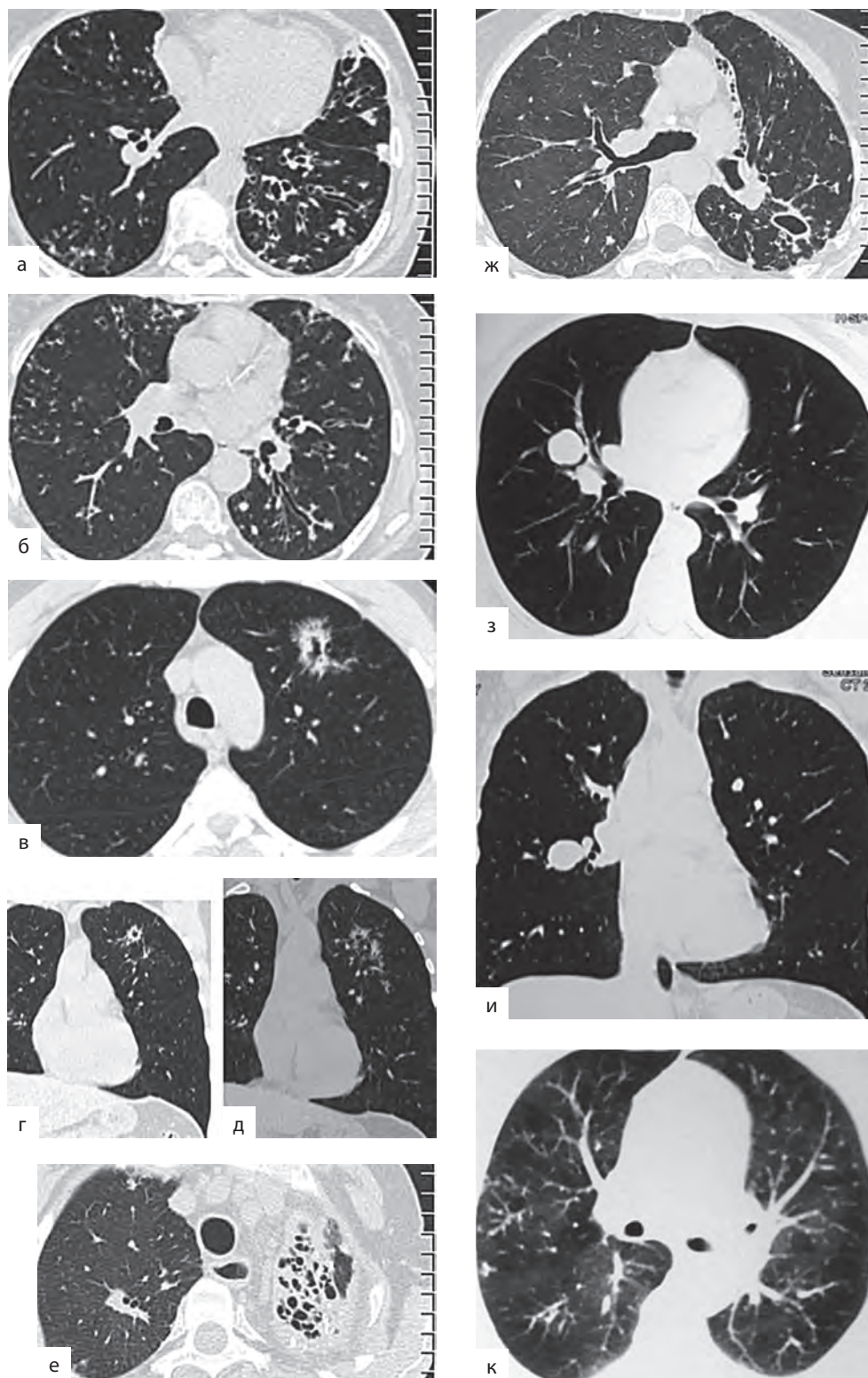
**Рис. 9.39.** Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *M. kansasii*: а — в верхних долях и  $C_6$  обоих легких на фоне уплотненного междолькового интерстиция определяются периваскулярные и центрилобулярные узелки, множественные бронхиолэкктазы; б, в — в  $C_6$  слева полость с горизонтальным уровнем жидкостного содержимого; справа в средней доле рассеянные мелкие центрилобулярные очаги; г — в  $C_2$  слева полость с утолщенными стенками и фиброзным тяжем к плевре, вокруг зона локального пневмофиброза; д, е — в  $C_2$  слева на фоне локального пневмофиброза система разнокалиберных полостей, прилежащая к утолщенной костальной и междолевой плевре; справа в  $C_2$  участок консолидации легочной ткани, единичные бронхоэктазы; ж — в  $C_{1-2}$  слева парамедиастинально и вплотную прилегающий к междолевой плевре участок цирроза с включениями кальция; в  $C_2$  правого легкого зона локального фиброза с мелкими плотными очагами; з — в  $C_{1-2}$  справа на фоне локального пневмофиброза полость с неравномерно утолщенными стенками и фиброзным тяжем к плевре; и — в  $C_2$  субплеврально округлый участок консолидации легочной ткани



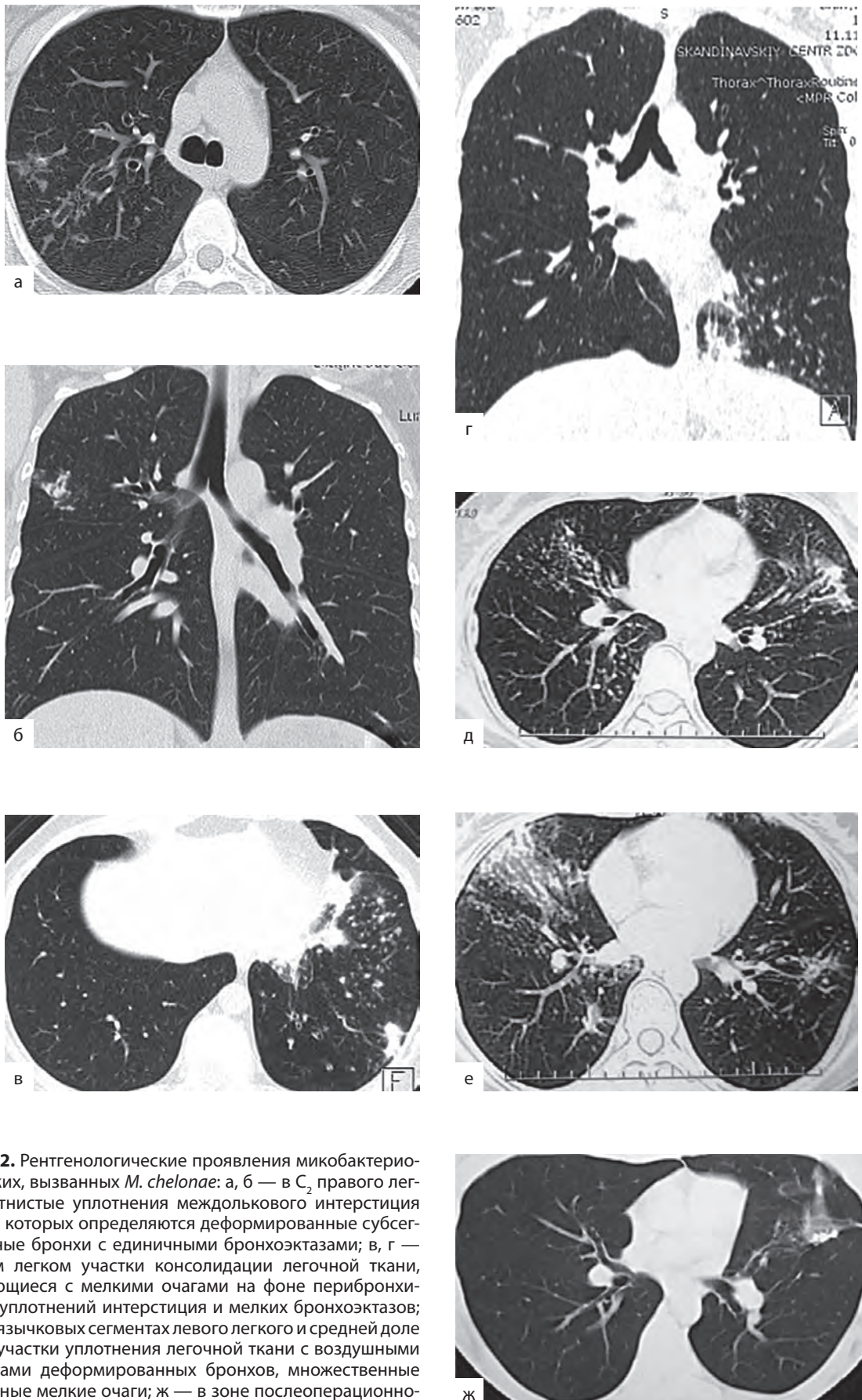




**Рис. 9.40.** Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *M. xenopi*: а, б — в  $S_{1-2}$  справа неправильной формы полость распада с неравномерно утолщенными стенками, фиброзными тяжами к междолевой плевре и мелкими очагами в окружающей ткани; в, г — на фоне буллезной эмфиземы парамедиастинально в  $S_{1-2}$  правого легкого определяются инфильтраты округлой формы с распадом; слева кистозная гипоплазия легочной ткани с участками инфильтрации в субплевральных отделах; д, е — плевропневмоцирроз  $S_{1-2,3}$  слева, система полостей с неравномерно утолщенными стенками, единичные мелкие очаги, пятнистые двусторонние уплотнения в легочной ткани по типу «матового стекла»; ж — в  $S_{1-2}$  правого легкого гигантская полость с подрытыми внутренними контурами, мелкие очаги с обеих сторон; з, и — в средней доле справа и язычковых сегментах левого легкого цирротические изменения с деформированными сближенными бронхами, по ходу последних определяются мелкие очаги; в  $S_6$  справа фокус консолидации легочной ткани, окруженный деформированным уплотненным интерстицием; к, л — слева в  $S_2$  полость с толстыми фиброзными стенками, прилежащая к утолщенной плевре; в  $S_3$  субплевральный участок консолидации легочной ткани; м, н — на фоне пневмоплеврофиброза в верхних отделах правого легкого определяются отдельные немногочисленные очаги



**Рис. 9.41.** Рентгенологические проявления микобактериоза легких, вызванного *M. fortuitum*: а, б — в языковых сегментах слева и нижних долях обоих легких мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы, часть из которых заполнена воспалительным содержимым; рассеянные центрилобулярные очаги; в, г, д — в  $S_{1-3}$  левого легкого на фоне локального пневмофиброза определяется полость распада с неравномерно утолщенными стенками; е, ж — на фоне пневмоплеврочирроза верхней доли левого легкого множественные бронхоэктазы с толстыми стенками, справа в  $S_2$  локальный участок пневмофиброза с мелкими бронхоэктазами; в зоне локального пневмофиброза в  $S_6$  определяется тонкостенная полость с фиброзными тяжами к плевре; з, и — в проекции средней доли в прикорневой зоне округлое образование, увеличение внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональной группы справа; к — диффузное уплотнение внутридолькового интерстиция по типу «матового стекла», в кортикальных отделах множественные Y-образные образования (заполненные воспалительным содержимым бронхиолы)



**Рис. 9.42.** Рентгенологические проявления микобактериозов легких, вызванных *M. chelonae*: а, б — в С<sub>2</sub> правого легкого пятнистые уплотнения междолькового интерстиция на фоне которых определяются деформированные субсегментарные бронхи с единичными бронхоэктазами; в, г — в левом легком участки консолидации легочной ткани, чередующиеся с мелкими очагами на фоне перибронхиальных уплотнений интерстиция и мелких бронхоэктазов; д, е — в язычковых сегментах левого легкого и средней доле справа участки уплотнения легочной ткани с воздушными просветами деформированных бронхов, множественные рассеянные мелкие очаги; ж — в зоне послеоперационного механического шва в С<sub>3</sub> слева определяется уплотнение легочной ткани с фиброзными тяжами к плевре

В связи с высокой распространенностью НТМБ в природе сенсibilизация взрослого населения весьма высока одновременно к нескольким видам. Помимо этого, многие НТМБ обладают перекрестной реактивностью с *M. tuberculosis*. В частности, те антигены, которые используют в тестах оценки продукции интерферона гамма (ESAT-6, CFP-10), содержатся и в *M. kansasii*, *M. marinum* и др. [41]. Ряд исследователей считают, что кожные пробы с соответствующими антигенами у детей раннего возраста позволяют дифференцировать туберкулез и микобактериоз [31]. Есть наблюдения об эффективности кожных проб с использованием очищенного производного протеина *M. intracellulare* (PPD-B).

## Лечение

Лечение микобактериоза достаточно сложное, обусловлено более длительной терапией, многокомпонентные схемы этиотропных препаратов нередко являются дорогостоящими [43] и плохо переносятся из-за побочных эффектов. При торпидном течении процесса с минимальными клиническими проявлениями проводимая терапия приносит больше риска, нежели сама болезнь. Консервативная терапия не всегда завершается успешно не только за счет природной устойчивости НТМБ к АМП и развитием нежелательных реакций химиотерапии. На сегодняшний день практически не исследована фармакокинетика многокомпонентной терапии в организме больного, концентрация препарата *in vivo*, возможно, не совпадает с минимальной ингибирующей концентрацией и дозой, оказывающей терапевтическое действие.

### Этиотропная терапия микобактериоза, вызванного медленно растущими нетуберкулезными микобактериями

Лечение легочных микобактериозов, вызванных МАС, весьма трудоемкая задача: начальный коэффициент конверсии мокроты высокий, но в дальнейшем редко удается добиться успеха [11, 12, 39, 60] за счет отсутствия АМП с низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Большинство противотуберкулезных препаратов первой группы в 10–100 раз менее активно *in vitro* в отношении МАС, чем *M. tuberculosis*. Уменьшение активности может быть связано с липофильной клеточной стенкой МАС, которая препятствует проникновению препаратов. Достаточно эффективны макролиды — кларитромицин и азитромицин, но не в качестве монотерапии [18, 22, 23, 69, 75]. Сочетание макролида и рифабутина продемонстрировало свою эффективность. Наилучшие результаты достигаются при сочетании консервативной медикаментозной терапии с хирургическим вмешательством [57]. Рецидив МАС-инфекции после успешной химиотерапии, как правило, свя-

зан с длительностью интервала от диагностики до начала приема антибактериальных препаратов ( $p=0,024$ ), распространенности процесса в легких ( $p=0,033$ ) и сохранения бактериовыделения в течение более 6 мес во время лечения ( $p=0,017$ ) [51].

Сформулированы первые рекомендации лекарственной терапии *M. kansasii*:

- штаммы *M. kansasii in vitro* подавляются рифампицином, изониазидом, этамбутолом, этионамидом, стрептомицином и кларитромицином в обычных терапевтических дозах [71];
- при наличии клинических показаний изониазид и/или стрептомицин должен быть использован в терапии независимо от результатов их устойчивости;
- при сочетании терапии с рифампицином эффективность лечения значительно выше, чем без него;
- *M. kansasii* устойчивы *in vitro* к кларитромицину [71], сульфаметоксазолу, амикацину [12], новым хинолонам [44], рифабутину;
- при наличии тотальной устойчивости к антибактериальным препаратам рекомендован хирургический этап лечения для достижения излечения и предотвращения рецидивов.

В настоящее время для лечения легочных заболеваний, вызванных *M. kansasii*, взрослых в схему лечения включают изониазид (300 мг), рифампицин (600 мг) и этамбутол (25 мг/кг в течение первых 2 мес, затем 15 мг/кг) ежедневно в течение 18 мес [38]. Для пациентов, не переносящих один из этих трех препаратов, разумной альтернативой может быть кларитромицин, но его эффективность клиническими испытаниями не установлена. Пиразинамид нежелателен в схеме лечения ввиду устойчивости к нему всех штаммов *M. kansasii*.

### Этиотропная терапия микобактериоза, вызванного быстро растущими нетуберкулезными микобактериями

Из быстро растущих НТМБ, возбудителей микобактериоза, *M. fortuitum*, *M. abscessus* и *M. chelonae* устойчивы к противотуберкулезным препаратам, но к антимикробным средствам широкого спектра действия они (особенно *M. fortuitum*) чувствительны [16, 70]. Исключение составляет этамбутол, способный подавить жизнедеятельность *M. smegmatis*. При воспалении, вызванном *M. fortuitum* и *M. abscessus*, начинать терапию рекомендовано с амикацина в сочетании с высокой дозой цефокситина (12 г/сут) до клинического улучшения. Для *M. chelonae* тобрамицин является препаратом выбора *in vitro*, в то же время для *M. chelonae* и *M. smegmatis* отмечена устойчивость к цефокситину. Разумной альтернативой цефалоспорины могут быть карбепенемы. При этом следует помнить о нарушении функции почек, восьмой пары черепно-мозговых нервов и угнетении лейкоцитарного ростка кроветворения. При инфекции, этиологическим агентом которой выделена

*M. abscessus*, показаны противолепрозойный препарат клофазимин и кларитромицин [16]. *M. fortuitum* чувствительны к макролидам, фторхинолонам, доксициклину, миноциклину и сульфаниламидам [70], лечение в течение 6–12 мес, как правило, приводит к клиническому выздоровлению.

В Центральном регионе России при изучении лекарственной чувствительности изолятов МАС в 2/3 случаев установлена устойчивость ко всем противотуберкулезным препаратам, *M. kansasii* были устойчивы к изониазиду и аминосалициловой кислоте (ПАСК\*), *M. xenopi* чувствительна к большинству препаратов основного и резервных рядов. Лекарственная чувствительность быстрорастущих МБ практически ко всем препаратам отсутствует, за исключением чувствительности к офлоксацину и левофлоксацину в 50% случаев [5]. По данным А.А. Майоровой, тотальной устойчивостью к препаратам первого ряда обладали *M. chelonae*, частичной — МАС, *M. fortuitum*. В Северо-Западном регионе отметили чувствительность *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* к левофлоксацину [8]. С учетом такого разброса лекарственной чувствительности определить стандартные схемы этиотропной терапии крайне затруднительно. Поэтому антибактериальная терапия преимущественно проходит по индивидуальному режиму, с учетом лекарственной чувствительности выделенной НТМБ у каждого конкретного пациента.

В связи с природной устойчивостью НТМБ ко многим антибактериальным препаратам консервативная терапия не всегда приводит к успешному результату даже при многомесячных курсах лечения (например, при микобактериозе, вызванном МАС, рекомендуется применение 7 антибактериальных препаратов в течение 18 мес) [35, 50, 67, 68]. Кроме того, наличие типичных для микобактериоза бронхоэктатических изменений, участков пневмоцирроза не позволяет надежно санировать легочную ткань. В таком случае оперативное лечение больных с микобактериозом актуально и перспективно как для излечения, так и для предотвращения рецидивов и осложнений заболевания.

Определяя тактику ведения пациента с диагностированным микобактериозом, решение в пользу многокомпонентной антибактериальной терапии должно быть всесторонне взвешено между рисками прогрессирования заболевания и токсического воздействия лекарственных препаратов на организм. Для некоторых пациентов достаточно симптоматической терапии и патогенетических средств, направленных на минимизацию клинических проявлений.

Ввиду частого развития микобактериоза на фоне хронического неспецифического воспаления респираторного тракта с изменением архитектоники легочной паренхимы и деформацией периферических воздухоносных путей с развитием стенозов и бронхоэктазий создаются условия для

персистенции микобактериальной инфекции. Важное значение в данной ситуации приобретают лечебные мероприятия, направленные на улучшение дренажной функции бронхов, — муколитическая (разжижающая мокроту) терапия, отхаркивающие средства, бронхорасширяющие препараты в сочетании с дыхательной гимнастикой и дыхательными тренажерами. Эффективными являются лечебные санационные бронхоскопии с удалением из просвета бронхов гнойного содержимого и последующим введением муколитических препаратов, протеолитических ферментов и антимикробных растворов.

При выраженных общих проявлениях инфекционного процесса назначают дезинтоксикационную терапию.

Для улучшения качества жизни больного при снижении показателей функции внешнего дыхания показана ингаляционная терапия селективными  $\beta_2$ -агонистами. Ингаляционная ГК-терапия нецелесообразна ввиду риска обострения инфекции, но при выраженной дыхательной недостаточности на фоне сопутствующей ХОБЛ, БА и других заболеваний, сопровождающихся одышкой, последние показаны преимущественно в малых дозах.

## Список литературы

См. [9]

## 9.8. Микозы легких

Н.Н. Климко

### Общие сведения

#### Этиология

Возбудители микозов легких, микроскопические грибы (микромитеты), значительно отличаются от других возбудителей инфекций. Возбудителей микозов подразделяют на оппортунистические и контагиозные (эндемичные), вызывающие микозы у иммунокомпетентных людей и распространенные в определенных регионах. В России эндемические зоны для этих возбудителей не обнаружены, поэтому эндемичные микозы в данной главе не представлены. Наиболее распространенные оппортунистические возбудители микозов легких — *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и пр.) и *Pneumocystis jirovecii*, значительно реже выявляют *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp., мукормитеты (*Rhizopus*, *Leishmanium*, *Rhizomucor* и *Mucor* spp.), гиалогифомицеты (*Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Scedosporium* spp. и пр.) и феогифомицеты (*Bipolaris spicifera*, *Cladophialophora bantiana*, *Alternaria*, *Cladosporium* spp. и пр.).

Возбудители микозов легких различаются по чувствительности к противогрибковым ЛС (см. табл. 7.21), поэтому их лабораторная идентифика-

ция является обязательным условием успешного лечения.

### Факторы риска

В подавляющем большинстве случаев микозы легких возникают у иммунокомпрометированных больных с нарушением тех или иных механизмов противоинфекционной защиты. Поэтому для успешной ранней диагностики важно выявлять пациентов с факторами риска развития микозов легких.

Основные факторы риска развития микозов легких (критерии иммунокомпрометированного больного):

- первичные иммунодефициты;
- СПИД;
- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении более чем 10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней;
- длительное ( $>3$  нед) использование системных ГК (преднизолон  $>0,3$  мг/кг в сутки) в предыдущие 60 дней;
- недавнее или текущее использование препаратов, оказывающих значительный иммуносупрессивный эффект (циклоспорин, такролимус, сиролимус, анти-ФНО и пр.);
- реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга.

Факторы риска развития других микозов легких [хронического аспергиллеза легких (ХАЛ), аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) и пр.] указаны в соответствующих разделах данной главы.

### Клинические проявления

Симптомы микозов легких неспецифичны, и поставить диагноз только на основании клинических или КТ-признаков невозможно. У иммунокомпрометированных больных на основании клинических признаков трудно различить бактериальную, вирусную и микотическую пневмонию, более того, последняя нередко развивается одновременно или после предыдущих. Наиболее частыми симптомами микотической пневмонии являются рефрактерная к антибиотикам широкого спектра лихорадка выше  $38^\circ\text{C}$  длительностью более 96 ч (60–90%), непродуктивный кашель (40–60%), одышка (40–60%), боль в грудной клетке (10–20%) и кровохарканье (5–15%). Клинические проявления микозов легких в разных возрастных группах сходны, у детей отличаются большей неспецифичностью.

Клинические признаки других микозов легких (ХАЛ, АБЛА и пр.) указаны в соответствующих разделах данной главы.

### Диагностика

У иммунокомпрометированных больных основные диагностические мероприятия (КТ лег-

ких, бронхоскопия с лабораторным исследованием БАЛ и пр.) должны быть проведены в течение первых 24 ч с момента выявления предполагаемых клинических признаков, поскольку микозы легких быстро прогрессируют и сопровождаются высокой летальностью. Диагноз микоза легких следует подтвердить с помощью лабораторных исследований.

Клинические и радиологические признаки микозов легких неспецифичны, поэтому обязательным условием успешной диагностики должно быть выявление возбудителя в жидкости БАЛ, мокроте, крови или биоптатах с помощью микологических исследований, серологических тестов или ПЦР. Получение материала для исследований бывает затруднено в связи с локализацией патологического процесса или невозможностью инвазивной процедуры ввиду тяжелого состояния пациента, тромбоцитопении и т.д. Кроме того, многие микромитозы могут быть причиной не только инфекции, но и поверхностной колонизации ротовой полости или верхних дыхательных путей, не требующей лечения. Поэтому необходима правильная интерпретация результатов лабораторных исследований.

Основные методы диагностики микозов легких:

- КТ легких;
- бронхоскопия, БАЛ;
- биопсия очагов поражения (чресбронхиальная, трансторакальная, открытая);
- микроскопия БАЛ, мокроты, биоптатов с обработкой калькофлюором белым;
- посев БАЛ, мокроты, биоптатов на специализированные среды (например, Сабуро) с обязательным определением рода и вида выявленного возбудителя;
- гистологическое исследование биоптатов с применением специфических окрасок (по Гомори–Грокотту, PAS и т.д.);
- серологические исследования — по показаниям: например определение галактоманна — антигена *Aspergillus* в БАЛ или сыворотке крови при подозрении на инвазивный аспергиллез (ИА);
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Основным методом радиологической диагностики микозов легких является КТ — многослойная или в режиме высокого разрешения, толщина среза — 1 мм. Выявление ранних признаков микоза легких, то есть во время курабельной стадии заболевания, с помощью обычной рентгенографии обычно невозможно. Установлено, что раннее применение КТ у больных с высоким риском развития ИА достоверно снижает общую и атрибутивную летальность. При наличии показаний у иммунокомпрометированного больного КТ грудной полости должна быть выполнена в течение 24 ч.

Показания к проведению КТ для диагностики микозов легких у иммунокомпрометированного больного:

- появление клинических признаков пневмонии;
- у больных с нейтропенией — температура тела выше 38 °С, сохраняющаяся в течение 2 сут, несмотря на применение антибактериальных ЛС;
- выявление нового инфильтрата при рентгенографии легких;
- выявление *Aspergillus* spp. или других мицелиальных грибов при посеве либо микроскопии любого респираторного биосубстрата, включая мокроту, БАЛ, отделяемое из носа и пр.;
- положительный результат теста на галактоманнан в сыворотке крови.

Основными «ранними» КТ-признаками микоза легких являются двусторонние округлые очаги (50–70%) или инфильтраты (30–55%), реже выявляют изменения по типу «матового стекла» (20–30%) и симптом «ореола» (5–10%). Позднее, по мере восстановления механизмов иммунной защиты, на КТ в легких определяют очаги деструкции — симптом «серпа» (5–20%). Важно отметить, что характер и размеры изменений в легких зависят не только от активности микоза легких, но и от состояния иммунитета, например выраженности нейтропении. Поэтому увеличение размеров очагов на КТ легких после завершения нейтропении обычно не является признаком прогрессирования микоза. Напротив, появление симптома «серпа» — положительный прогностический признак.

Эффективность КТ в диагностике инвазивных микозов легких очень велика. Например, у реципиентов трансплантатов костного мозга отрицательный результат КТ легких в 97% случаев исключает возможность микоза легких. Если же у больного с высоким риском микоза легких сохраняются необъяснимые признаки инфекции, о показана повторная КТ через 5–7 дней. Вместе с тем специфичность указанных симптомов недостаточно велика: они могут быть обусловлены многими инфекционными (бактериальная пневмония, туберкулез, вирусные заболевания) и неинфекционными заболеваниями (ТЭЛА, новообразование, метастазы, ателектаз).

У больных с факторами риска даже неспецифические изменения на КТ легких являются показанием для дальнейшей диагностики (бронхоскопия, биопсия и пр.) и решения вопроса о назначении ЛС с антиплесневой активностью (вориконазол и пр.).

Бронхоскопию с получением БАЛ необходимо провести всем иммунокомпрометированным больным в течение 24 ч после выявления любых признаков инфекционного поражения легких на КТ.

Микроскопия респираторных субстратов (БАЛ, мокрота и пр.) больных с предполагае-

мым микозом легких позволяет выявить мицелиальные (нитчатые) и дрожжевые возбудители, а также определить мицелиальные возбудители с септированным (*Aspergillus* spp., гиалогифомицеты, феогифомицеты) и несептированным (мукомицеты) мицелием. Это очень важно для назначения адекватного противогрибкового ЛС. Окраска калькофлюором белым существенно повышает эффективность диагностического исследования. Все респираторные субстраты следует посеять на специализированные питательные среды.

Всех возбудителей микозов, выделенных из стерильных в норме субстратов (кровь, плевральная жидкость, биоптаты и пр.) и при посеве дистального фрагмента внутривенного катетера, надо расценивать как возбудителей инвазивного микоза и идентифицировать до вида, а при возможности определять чувствительность к противогрибковым препаратам. БАЛ от иммунокомпрометированных больных следует расценивать как стерильный биосубстрат для всех возбудителей, кроме *Candida* spp. Выявляемые при исследовании БАЛ и мокроты грибы рода *Candida* — признак поверхностной колонизации, а не кандидоза легких.

Клиническое значение определения рода и вида возбудителей инвазивных микозов обусловлено их различной чувствительностью к антимикотикам. Кроме того, идентификация возбудителей имеет эпидемиологическое значение и способствует выявлению вспышек внутрибольничных микозов. Наконец, интерпретация результатов лабораторных исследований может зависеть от рода выделенного микромицета. Например, широко распространенные контаминанты жилых и производственных помещений *Penicillium* spp. не являются возбудителями микозов у людей, поскольку не способны расти при температуре тела.

Все гистологические препараты иммунокомпрометированных больных с предполагаемым инвазивным микозом необходимо исследовать с применением специфических окрасок (по Гомори–Грокотту, PAS и т.д.). Выявление микромицетов в гистологических препаратах материала, полученного из очага поражения, является безусловным признаком инвазивного микоза. Однако в клинической практике только у 4–8% больных микозом легких гистологическое исследование подтверждает диагноз при жизни.

Чувствительные и специфичные стандартизированные серологические методы диагностики в настоящее время разработаны для ИА, криптококкоза и эндемичных микозов. Проведение теста на галактоманнан (*Platelia Aspergillus*, Bio-Rad и пр.) в БАЛ — обязательное условие успешной диагностики ИА. Определение специфических антител к возбудителям оппортунистических микозов у иммунокомпрометированных больных может быть затруднено в связи с нарушением антителообразования. Этот метод используют для диагностики ХАЛ.



Молекулярно-биологические методы не являются общепринятыми способами диагностики большинства микозов в связи с отсутствием стандартизированных тестов. Вместе с тем разработаны коммерческие тесты для ПЦР-диагностики ИА легких и пневмоцистной пневмонии.

Для правильной интерпретации результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований необходимо знать критерии диагностики микозов — сочетания специфических клинических, инструментальных и лабораторных признаков, позволяющих поставить диагноз. Общим критерием диагностики микозов легких служит выявление грибов при исследовании биоптатов легких или их обнаружение при микроскопии, посеве БАЛ либо мокроты в сочетании с клиническими признаками и обнаруженными при КТ изменениями.

Методы диагностики других микозов легких (ХАЛ, АБЛА и пр.) указаны в соответствующих разделах данной главы.

### Лечение

Лечение микозов легких включает применение противогрибковых ЛС (антимикотиков), хирургическое удаление очагов поражения, а также устранение или уменьшение выраженности факторов риска развития микозов.

Количество антимикотиков, используемых для лечения микозов легких, невелико. В зависимости от химической структуры их делят на три группы, различающиеся по механизму действия, спектру активности и фармакокинетике:

- азолы (вориконазол, итраконазол, позаконазол, флуконазол);
- ингибиторы синтеза глюкана (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин);
- полиены (амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В).

Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с инги-

бированием цитохром-Р450-зависимой 14-альфа-деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Азолы II поколения (вориконазол и позаконазол) и итраконазол обладают широким спектром противогрибковой активности, действуют на большинство возбудителей микозов легких (табл. 9.39). Спектр активности флуконазола уже, его роль в лечении микозов легких ограничена. Азольные антимикотики, за исключением позаконазола, неактивны против мукормицетов (*Rhizopus* spp. и пр.) и некоторых других редко встречающихся возбудителей микозов (например, *Trichoderma* spp. и пр.). Вторичная резистентность возбудителей микозов к противогрибковым ЛС возникает очень редко, при длительном их использовании у больных с хроническим аспергилезом легких.

Азолы для приема внутрь в общем хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Однако для всасывания позаконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности желудочного содержимого, поскольку эти нерастворимые в воде ЛС в кислой среде превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. На всасывание флуконазола и вориконазола уровень рН в желудке не влияет. Вследствие высокой биодоступности вориконазола и флуконазола при приеме внутрь их концентрации в плазме крови при пероральном и внутривенном применении существенно не различаются. Вориконазол и флуконазол отличаются нелинейной фармакокинетикой: при удвоении дозы площадь под фармакокинетической кривой значительно увеличивается.

Вориконазол и флуконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. Хорошо проникают через гематоэнцефалический и гематофтальмический барьер. Позаконазол и итраконазол способны накапливаться в легочной ткани, где их концентрации

**Таблица 9.39.** Противогрибковая активность антимикотиков для системного применения

Возбудители	Вориконазол	Позаконазол	Итраконазол	Флуконазол	Амфотерицин В	Эхинокандины
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Ч	Ч	Ч	Р	Ч	Ч
<i>Aspergillus terreus</i>	Ч	Ч	Ч	Р	Ч-ДЗ/Р	Ч
Мукормицеты	Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Р	Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Р
<i>Fusarium</i> spp.	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Р	Р	Ч/Р	Р
<i>S. apiospermum</i>	Ч/Ч-ДЗ	Ч/Ч-ДЗ	Р	Р	Ч-ДЗ/Р	Р
<i>S. prolificans</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч-ДЗ/Р	Р	Р	Р	Р
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Р
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч-ДЗ/Р	Ч	Ч
<i>C. krusei</i>	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч-ДЗ/Р	Р	Ч/Р	Ч

**Примечание:** Ч — чувствительные; Ч-ДЗ — дозозависимая чувствительность; Р — резистентные.

значительно выше, чем в плазме, но в спинномозговую и внутриглазную жидкость практически не проникают.

Вориконазол, позаконазол и итраконазол метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Флуконазол лишь частично метаболизируется, а в основном выводится почками в неизменном виде. При гемодиализе концентрация вориконазола, позаконазола и итраконазола в плазме изменяется незначительно, в то время как концентрация флуконазола при проведении этой процедуры снижается в 2 раза.

Вориконазол — препарат выбора для лечения аспергиллеза, его применяют при кандидозе, гиамофимикозах и феогифомикозах, в том числе рефрактерных к другим ЛС, а также эмпирической антифунгальной терапии.

Позаконазол — препарат выбора для лечения мукормикоза и первичной антифунгальной профилактики у гематологических больных, альтернативное ЛС для лечения аспергиллеза, гиамофимикозов и феогифомикозов.

Итраконазол — альтернативное ЛС в лечении аспергиллеза, гиамофимикозов, феогифомикозов и эндемичных микозов.

Флуконазол не используют для лечения аспергиллеза и большинства других микозов легких, его применяют только для лечения криптококкоза и кандидоза.

Азолы обладают высокой потенциальной способностью вступать в лекарственные взаимодействия, в наибольшей степени — вориконазол и итраконазол, в наименьшей — флуконазол.

Биодоступность позаконазола и итраконазола уменьшается под влиянием ЛС, снижающих кислотность в желудке (антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, диданозин). Концентрации азолов в крови снижаются под влиянием рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала и изониазида, что может стать причиной неудачи при лечении.

Все азолы (в наименьшей степени флуконазол) являются ингибиторами ферментов цитохрома P450, поэтому могут нарушать метаболизм в печени других ЛС. При сочетании с пероральными антидиабетическими ЛС существует риск гипогликемии, с антикоагулянтами группы кумарина — риск кровотечений. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови и показатели гемостаза (может потребоваться коррекция доз ЛС). При сочетании с циклоспорином А, такролимусом и сиролимусом необходим мониторинг их концентрации в плазме и коррекция дозы.

Под влиянием азолов могут увеличиваться концентрации в крови терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина и пимозида и повышаться риск тяжелых, потенциально фатальных желудочковых аритмий (сочетание недопустимо). Кроме того, возможны тяжелые осложнения при

использовании азолов вместе с алкалоидами спорыньи.

Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин) обладают отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза 1,3-β-D-глюкана — важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов. У человека 1,3-β-D-глюкан отсутствует, что уменьшает частоту побочных эффектов. Спектр активности различных ЛС этого класса практически не различается.

Эхинокандины активны в отношении *Aspergillus* spp. (в том числе резистентных к амфотерицину В), *Candida* spp. (включая резистентные к азолам) и *P. jirovecii*. Действуют также на некоторые редкие мицелиальные грибы *Acremonium* spp., *Curvularia* spp., *Bipolaris* spp. Эхинокандины неактивны против мукормицетов, *Cryptococcus* spp., *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp. (см. табл. 9.39). У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистентность с другими классами антимикотиков.

Эхинокандины применяют только внутривенно в связи с низкой биодоступностью при приеме внутрь. Анидулафунгин имеет наименьший показатель связывания с белками плазмы (80%) и наибольший объем распределения — 33 л. Период полувыведения (25 ч) больше, чем у каспофунгина и микафунгина. В отличие от других эхинокандинов, анидулафунгин не метаболизируется в печени, а подвергается медленной неферментной деградации в организме. Каспофунгин характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови (97%) с объемом распределения около 10 л. Метаболизируется в печени без участия изоферментов системы цитохрома P450. Период полувыведения — 9–11 ч. Микафунгин также активно связывается с белками плазмы крови (99%). Объем распределения — 14 л. Период полувыведения — 13 ч. Частично метаболизируется в печени, выводится преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Все эхинокандины создают высокие концентрации в легких, почках, печени, селезенке и желчи, низкие — в головном мозге, спинномозговой жидкости и глазном яблоке.

Эхинокандины — препараты выбора для лечения инвазивного кандидоза, при ИА их используют как альтернативное ЛС.

Эхинокандины отличаются низким уровнем лекарственных взаимодействий. Клинически значимых лекарственных взаимодействий анидулафунгина не выявлено.

Амфотерицин В в зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом мембраны клеток грибов, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. Амфотерицин В обладает широким спектром активности *in vitro*, к нему чувствительно большин-

ство возбудителей микозов легких (см. табл. 9.39). Слабочувствительны к амфотерицину В мукормицеты (*Rhizopus* spp. и др.) и *S. apiospermum*. К амфотерицину В устойчивы *Aspergillus terreus*, *A. nidulans* и *A. conicus*, *Scedosporium prolificans* и *Scopulariopsis* spp.

Амфотерицин В не всасывается в желудочно-кишечном тракте, при внутривенном введении проникает во многие органы и ткани (легкие, печень, почки и пр.) и плевральную жидкость, но плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Период полувыведения составляет 24–48 ч. Отличается выраженной токсичностью.

Амфотерицин В не рекомендован для лечения ИА, его применяют для лечения криптококкоза, мукормикоза, гиагофимикозов, феогифомикозов и эндемичных микозов. Липидный комплекс амфотерицина В по сравнению со стандартным препаратом менее нефротоксичен, реже вызывает лихорадку, озноб и гипотензию. Широкое использование ограничено высокой стоимостью, поэтому его назначают для лечения мукормикоза и как альтернативное ЛС при аспергиллезе. При использовании полиенов не следует применять другие нефротоксичные ЛС.

Выбор, доза и продолжительность антифунгальной терапии при грибковых пневмониях зависят от многих факторов: рода и вида возбудителя, локализации и тяжести микоза, общего состояния и степени иммуносупрессии пациента, а также фармакокинетических характеристик препарата и чувствительности к нему возбудителя *in vitro*. Следует отметить, что возможность применения показателей чувствительности возбудителя к антимикотикам *in vitro* для прогнозирования эффективности лечения установлена далеко не для всех микозов и антимикотиков. Кроме того, очень важным фактором, нередко определяющим эффективность проводимого лечения, является своевременное устранение ятрогенной иммуносупрессии.

Эффективность комбинированной антифунгальной терапии в контролируемых исследованиях доказана лишь для вориконазола и анидулафунгина в лечении ИА. Кроме того, комбинации полиенов и эхинокандинов применяют для лечения мукормикоза и некоторых редких микозов.

Помимо этиотропного применения антимикотиков, в клинической практике применяют эмпирическую антифунгальную терапию, то есть направленную на наиболее вероятного возбудителя. Эмпирическую антифунгальную терапию проводят у больных с высоким риском развития инвазивного микоза при наличии предполагаемых клинических признаков еще до лабораторного подтверждения микотической инфекции. В настоящее время эмпирическую антифунгальную терапию рекомендуют пациентам с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией, реже — при высоком риске развития инвазивного микоза у некоторых категорий больных.

Продолжительность применения антимикотиков варьирует от короткой эмпирической терапии до пожизненного применения системных антимикотиков при инвазивных микозах у некоторых групп иммунокомпрометированных больных. Общими условиями, позволяющими определить эффективность антифунгальной терапии, являются стойкое исчезновение признаков инфекции, эрадикация возбудителя из очагов поражения, а также восстановление эффективных иммунных механизмов.

Своевременное хирургическое удаление пораженных тканей — обязательное условие эффективного лечения некоторых микозов легких, например мукормикоза.

После успешного лечения инвазивного микоза у иммунокомпрометированного больного важно правильно оценить вероятность развития рецидива и, если она высока, назначить антифунгальную профилактику рецидива в сочетании с лечением основного заболевания.

## Аспергиллез

*Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и пр.) — наиболее распространенные возбудители микозов легких. *Aspergillus* spp. распространены повсеместно, растут в почве, часто встречаются на органических отбросах, гниющих растениях, а также некоторых пищевых продуктах, строительных материалах, в системе вентиляции зданий и пр.

*Aspergillus* spp. могут вызывать различающиеся по патогенезу, клиническим проявлениям и прогнозу заболевания легких: ИА, ХАЛ и аллергический бронхолегочный аспергиллез. Эти заболевания возникают у разных контингентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий. Клинический вариант и тяжесть заболевания определяются состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя.

### Инвазивный аспергиллез

Этиология, эпидемиология и факторы риска

Основными возбудителями ИА в РФ являются *A. fumigatus* (40–50%), *A. niger* (25–35%) и *A. flavus* (15–25%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже.

Основные возбудители ИА (*A. fumigatus*, *A. niger* и *A. flavus*) чувствительны *in vitro* к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам, устойчивы к флуконазолу (см. табл. 9.39). Редкие возбудители ИА (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) также устойчивы *in vitro* к флуконазолу, могут быть резистентны к азолам, амфотерицину В и эхинокандинам.

Факторами патогенности *Aspergillus* spp. являются способность к росту при 37 °С, наличие ферментов (протеазы, фосфолипазы), токсинов

(афлатоксина, фумагиллина и пр.) и ингибиторов иммунной системы (например, глиотоксина, нарушающего функции макрофагов и нейтрофилов).

Распространенность ИА в РФ — 2,27 случая на 100 000 населения в год, в других странах этот показатель варьирует от 0,8 до 11,9 случая на 100 000 населения в год.

Человеческий организм очень хорошо защищен от возбудителей оппортунистических микозов, поэтому, несмотря на повсеместное присутствие *Aspergillus* spp., у иммунокомпетентных людей ИА обычно не возникает. Мукоцилиарный клиренс препятствует попаданию конидий *Aspergillus* spp. в альвеолы, а альвеолярные макрофаги способны эффективно уничтожать их. Уничтожение возбудителя происходит с участием нейтрофильных гранулоцитов, Т-лимфоцитов и системы комплемента.

Инфицирование обычно происходит в результате вдыхания конидий *Aspergillus* spp., другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, контактный — при ожогах) имеют меньшее значение. От человека к человеку аспергиллез не передается. В большинстве случаев ИА возникает во время нахождения пациента в стационаре.

Наиболее часто (80–90%) ИА развивается у гематологических больных во время цитостатической терапии или после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), реже — у длительно получающих ГК больных ХОБЛ, после трансплантации легких, а также пациентов с хронической гранулематозной болезнью. В последние годы отмечено увеличение частоты ИА в хирургических и терапевтических ОРИТ у больных без типичных фоновых заболеваний. Кроме того, ИА все чаще выявляют пациентов, хронически получающих ГК и иммуносупрессоры (анти-ФНО и пр.).

Частота развития ИА среди иммунокомпрометированных пациентов варьирует от 1–2% у реципиентов трансплантатов сердца до 5–40% у гематологических больных.

У гематологических больных частота ИА зависит от фонового заболевания (выше при остром миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме), а также интенсивности цитостатической полихимиотерапии и иммуносупрессии. Обычно ИА возникает после нескольких (медиана — 4) курсов полихимиотерапии (60–80%) или алло-ТГСК (20–40%), на фоне длительного (медиана — 20 дней) агранулоцитоза (70–90%) и лимфоцитопении (60–70%), а также продолжительного променения ГК или иммуносупрессоров (50–80%). Возбудители ИА у этих больных: *A. fumigatus* (30–50%), *A. niger* (20–35%) и *A. flavus* (15–25%), реже — *A. terreus*, *A. nidulans* и пр. Ранняя диагностика и адекватная терапия позволили снизить летальность при ИА у гематологических больных до 10–30%.

У больных хронической гранулематозной болезнью частота ИА варьирует от 20 до 40%. Для этого врожденного иммунодефицита характерно нарушение внутриклеточного уничтожения возбудителей инфекции. При хронической гранулематозной болезни развиваются тяжелые рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции, характерны формирование гранулем, обструкция мочевыводящих путей и плохое заживление ран. Обычно ИА возникает в первые 20 лет жизни больных, описано его развитие у новорожденных. Основными возбудителями ИА при хронической гранулематозной болезни являются *A. fumigatus* и *A. nidulans*, последний редко встречается у других категорий больных.

У пациентов после трансплантации легких частота ИА составляет от 3 до 14%, трансплантации сердца — от 1 до 2%. У таких больных большинство случаев ИА развивается в первые 3 мес после трансплантации. Факторы риска развития ИА после трансплантации легких: муковисцидоз, колонизация *Aspergillus* spp. дыхательных путей в пре- и посттрансплантационном периоде, цитомегаловирусная инфекция, а также отторжение и дисфункция трансплантата. Факторы риска развития ИА после трансплантации сердца: повторная операция, цитомегаловирусная инфекция, а также эпизод ИА в отделении в течение 3 мес до или после трансплантации. Основные возбудители *A. fumigatus* (40–70%), и *A. flavus* (10–40%). Летальность при ИА у пациентов после трансплантации легких и сердца высокая (40–60%).

У больных ХОБЛ частота ИА невелика (1–3%). У этих пациентов ИА обычно развивается на поздних стадиях ХОБЛ (III–IV GOLD), после длительного применения ГК. Основной возбудитель — *A. fumigatus* (80–95%). Летальность при ИА у больных с ХОБЛ очень высокая (70–95%).

В ОРИТ частота ИА составляет 0,3–4%, риск развития повышен при использовании системных ГК у пациентов с ХОБЛ, респираторным дистресс-синдромом и печеночной недостаточностью, при использовании иммуносупрессоров (анти-ФНО и пр.), а также у больных СПИДом и тяжелой инфекцией H1N1. У больных в ОРИТ основной возбудитель ИА — *A. fumigatus* (60–90%), реже — *A. flavus* и *A. niger*. Для ИА у больных в ОРИТ характерна очень высокая летальность (70–95%).

Вспышки внутрибольничного ИА могут быть связаны с высокой концентрацией конидий *Aspergillus* spp. в воздухе при проведении ремонта, поражении этими грибами системы вентиляции и пр.

#### Клинические проявления

Продолжительность инкубационного периода не определена. У некоторых пациентов до появления клинических признаков ИА выявляют поверхностную колонизацию *Aspergillus* spp. дыхательных путей и придаточных пазух носа.

При ИА первичное поражение легких выявляется у 90–98% больных, придаточных пазух носа — у 2–10%. *Aspergillus* spp. ангиотропны, что приводит к частой (5–30%) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например головного мозга (3–20%), кожи и подкожной клетчатки, печени, почек и пр.

Клинические признаки ИА легких неспецифичны. Наиболее частыми клиническими признаками ИА являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела более 38 °С (70–90%), непродуктивный кашель (50–75%), одышка (40–55%), боли в грудной клетке (10–20%) и кровохарканье (5–15%). Характерно прогрессирование симптомов пневмонии и нарастание дыхательной недостаточности на фоне адекватной антибактериальной терапии и респираторной поддержки. Иногда проявления ИА напоминают признаки тромбоза ветвей ЛА: внезапно возникшие боли в груди и выраженная одышка.

При хронической гранулематозной болезни типичные проявления локального и системного воспаления могут отсутствовать даже при угрожающей жизни инфекции. Нередко единственным проявлением заболевания служат изменения на рентгенограмме или КТ легких.

#### Диагностика

Важнейшее условие успешного лечения ИА — ранняя диагностика, которая у больных с факторами риска должна быть проведена в течение 24 ч с момента выявления клинических признаков. Диагноз ИА следует подтвердить с помощью лабораторных исследований. Основные методы диагностики: КТ легких и бронхоскопия с последующим лабораторным исследованием БАЛ (микроскопией с окраской калькофлюором белым, посевом и определением галактоманнана, компонента клеточной стенки *Aspergillus*, методом *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad).

Рентгенография — неэффективный метод диагностики ИА легких, ее применение не показано. У гематологических больных при КТ легких обычно выявляют характерные для пневмонии неспецифичные очаговые (50–70%), инфильтративные (30–50%) или диффузные (20–40%) изменения, менее чем у четверти больных — очаги деструкции и полости в легких, еще реже — симптом «ореола». В раннем периоде после трансплантации легких (≤3 мес) чаще выявляют симптом «дерева в почках» и утолщение стенки бронхов, в позднем — очаги в ткани легких. У больных ХОБЛ, пациентов в ОРИТ на КТ обычно выявляют неспецифичные изменения.

Характерный КТ признак ИА придаточных пазух носа — деструкция костей в области поражения.

Ранняя (≤24 ч) бронхоскопия с последующим лабораторным исследованием БАЛ — не-

обходимое условие эффективной диагностики ИА. Характерный лабораторный признак ИА — выявление при микроскопии БАЛ, мокроты и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлюором белым. Микроскопию и посев БАЛ и других респираторных субстратов для выявления *Aspergillus* spp. необходимо проводить повторно, поскольку диагностическая чувствительность этих методов невелика.

Следует отметить, что даже при диссеминированном ИА возбудитель очень редко выделяют при посеве крови.

Специфичность и чувствительность определения галактоманнана в БАЛ превышают 80%, что существенно выше результатов исследования сыворотки крови. Определение галактоманнана в сыворотке крови можно использовать у гематологических пациентов, у других больных — только в БАЛ. Оптимальный диагностический индекс оптической плотности теста *Platelia Aspergillus* в БАЛ не определен: при использовании показателя 0,5 повышается чувствительность теста, 1,0 — специфичность. Ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* связывают с применением некоторых антибактериальных ЛС (например, пиперациллина/тазобактама), а также с перекрестными реакциями с экзоантигенами других микромицетов. У детей ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* отмечают чаще, чем у взрослых. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с профилактическим или эмпирическим применением противогрибковых препаратов.

Эффективность гистологического исследования биоптата повышается при использовании импрегнации серебром по Гомори–Грокотту.

При внелегочной локализации диагноз устанавливается на основании исследования материала из очага поражения. Аспергиллез ЦНС необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с ИА другой локализации.

Диагностическое значение высокого уровня фибриногена и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично.

#### Методы диагностики:

- КТ легких, придаточных пазух;
- при наличии неврологической симптоматики — КТ или МРТ головного мозга (или других органов при выявлении симптомов диссеминации);
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- определение галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови, спинномозговой жидкости (тест *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad);

- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев на микологические питательные среды БАЛ, мокроты, биопсийного материала;
- гистологическое исследование биоптата с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

**Критерии диагностики.** Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, КТ признаков инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманна в БАЛ или сыворотке крови, или *Aspergillus* spp. при микроскопии либо посеве респираторных субстратов, и/или гистологическом исследовании материала из очагов поражения.

#### Лечение

Лечение ИА должно быть начато незамедлительно и включать антифунгальную терапию, устранение или снижение выраженности факторов риска, а также хирургическое удаление пораженных тканей.

Препаратом выбора для лечения ИА является вориконазол, альтернативными — позаконазол, эхинокандины и липидный комплекс амфотерицина В. Рутинное применение комбинированной терапии не рекомендовано.

Обычно лечение ИА начинают с применения вориконазола внутривенно в течение 3–7 дней, но при стабильном состоянии пациента возможен начальный пероральный прием. При использовании вориконазола и других азолов всегда необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, при назначении вориконазола следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р450 (ингибиторы протонной помпы, карбамазепин, фенитоин), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается.

Оценку эффективности антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния проводят на 4–7-е сутки. При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы (мукоормикоз), взаимодействия с другими ЛС (часто), особенности фармакокинетики вориконазола (определение концентрации препарата в сыворотке крови), а также резистентность *Aspergillus* spp. (редко). В этих случаях назначают вориконазол, если его не применяли ранее, а также комбинации антимикотиков с разными механизмами действия (вориконазол и эхинокандин или липидный комплекс амфотерицина В и эхинокандин) либо позаконазол.

Применение амфотерицина В не рекомендовано в связи с недостаточной эффективностью и высокой токсичностью. Итраконазол для приема внутрь не применяют в связи с вариабельной биодоступностью.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических при-

знаков, а также завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, достижения полной ремиссии — 60 дней. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

#### Выбор противогрибковых препаратов

- Препарат выбора:
  - вориконазол внутривенно 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг в сутки или перорально 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (А I); у детей (2–12 лет): внутривенно 18 мг/кг в 1-й день, затем 16 мг/кг в сутки или перорально 18 мг/кг в сутки (максимально 700 мг/сут).
- Альтернативные препараты:
  - каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (В II);
  - липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (В II).
- При неэффективности стартовой терапии вориконазолом:
  - вориконазол или липидный комплекс амфотерицина В в сочетании с анидулафунгином, каспофунгином или микафунгином (В II); позаконазол перорально 800 мг/сут (В II).

*Устранение или снижение выраженности факторов риска* достигается успешным лечением основного заболевания, отменой или снижением дозы стероидов либо иммуносупрессоров, а также коррекцией нейтропении. Эффективность различных «иммуномодуляторов» в РКИ не установлена.

*Хирургическое лечение.* Основным показанием для хирургического лечения, лобэктомии или резекции пораженного участка легкого является высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). Основной причиной легочных кровотечений при ИА считают связанное с ангиотропизмом *Aspergillus* spp. поражение сосудов. Легочные кровотечения обычно возникают после завершения периода нейтропении, когда выделяемые гранулоцитами протеолитические ферменты способствуют деструкции тканей в очагах ИА. Частота осложнений при проведении оперативного вмешательства во время нейтропении невелика. Во время и после хирургического вмешательства необходимо продолжать применение антимикотиков. При внелегочном аспергиллезе (ЦНС, придаточные пазухи и пр.) хирургическое удаление пораженных тканей — обязательное условие успешного лечения.

Удаление одиночных очагов поражения легких одновременно с вторичной антифунгальной профилактикой уменьшает риск рецидива ИА. В этих случаях хирургическое вмешательство проводят после завершения периода нейтропении и стабилизации состояния больного на фоне антифунгальной терапии.

**Прогноз**

Без лечения ИА практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1–4 нед после начала заболевания. При проведении раннего адекватного лечения летальность в настоящее время составляет 10–20%. Прогностически благоприятными факторами являются ранняя диагностика с применением бронхоскопии, использование вориконазола, а также проведение антифунгальной профилактики рецидива.

Более 80% связанных с ИА летальных исходов возникает в течение 3 мес после начала заболевания. Летальность зависит от активности «фоновое» заболевания или состояния, а также распространенности либо локализации заболевания. Кроме того, прогностически неблагоприятным является сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала лечения.

**Профилактика**

В настоящее время эффективность первичной антифунгальной профилактики в РКИ установлена лишь для некоторых категорий больных с высоким риском развития ИА: при длительной выраженной нейтропении, алло-ТГСК и трансплантации легких, а также хронической гранулематозной болезни. Для других категорий пациентов эффективные методы первичной антифунгальной профилактики ИА не разработаны.

При длительной ( $\geq 10$  сут) выраженной ( $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) нейтропении препаратом выбора является позаконазол 600 мг/сут (А I), альтернативными — вориконазол или эхинокандины (С II). Профилактику продолжают до устойчивого завершения нейтропении ( $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

После алло-ТГСК всем пациентам показана первичная антифунгальная профилактика, начиная с режима кондиционирования (А I). В раннем посттрансплантационном периоде используют внутривенно ЛС [вориконазол внутривенно 8 мг/кг в сутки или перорально 400 мг/сут (А I)] или эхинокандины (С II). При отсутствии острой реакции «трансплантат против хозяина» профилактику продолжают до Д+75 (С III). При развитии острой реакции «трансплантат против хозяина» II–IV стадии или требующий лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» препаратом выбора является позаконазол 600 мг/сут (А I). Применение позаконазола продолжают до прекращения иммуносупрессивной терапии и восстановления иммунного статуса (В III). При развитии кишечной реакции «трансплантат против хозяина» и/или диареи целесообразно мониторирование уровня позаконазола в плазме крови (В II) или применение внутривенно ЛС (вориконазол, эхинокандины) (С II). Не рекомендуется профилактическое применение амфотерицина В и флуконазола (D I), а также кетоконазола, нистатина и натамицина (D I).

После трансплантации легких используют вориконазол внутривенно или перорально 400 мг/сут

(В II) и липидный либо обычный амфотерицин В ингаляционно (В II). Профилактику продолжают от 4 до 6 мес в зависимости от наличия факторов риска.

При хронической гранулематозной болезни обычно применяют итраконазол или вориконазол с учетом возможных лекарственных взаимодействий и гепатотоксичности (В II).

Для профилактики рецидива ИА при продолжении цитостатической или иммуносупрессивной терапии используют противогрибковые ЛС и хирургическое удаление очагов поражения. У гематологических больных профилактику рецидива проводят после достижения ремиссии при каждом последующем курсе цитостатической терапии, приводящей к нейтропении или выраженной иммуносупрессии. Обычно используют вориконазол или позаконазол, реже — эхинокандины. Азолы назначают по окончании применения цитостатиков; эхинокандины — после развития нейтропении. Лечение продолжают до завершения нейтропении ( $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или выраженной иммуносупрессии. Если прогнозируется длительная нейтропения, используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

При использовании вориконазола следует избегать инсоляции, использовать солнцезащитные кремы и другие методы снижения вероятности развития рака кожи. У иммунокомпрометированного пациента общая продолжительность применения вориконазола не должна превышать 12 мес.

**Хронический аспергиллез легких**

ХАЛ — сборное понятие, которое включает одиночную аспергиллому, хронический кавернозный аспергиллез, хронический фиброзирующий аспергиллез, нодулярный аспергиллез, а также подострый ИА. Наиболее распространенный вариант ХАЛ — хронический кавернозный аспергиллез, который без лечения может осложниться развитием фиброза легких, другие варианты этой патологии встречаются реже.

Согласно экспертным оценкам, в мире  $\approx 3$  млн больных ХАЛ, из них  $\approx 1,2$  пациента с туберкулезом. Распространенность ХАЛ в РФ — 36,6 случая на 100 000 населения в год, в других странах этот показатель варьирует от 1 до 173 случаев на 100 000 населения в год.

ХАЛ был описан в 1848 г., амфотерицин впервые применили для лечения ХАЛ, возникшего на фоне кавернозного туберкулеза.

**Этиология и факторы риска**

Основные возбудители — *Aspergillus fumigatus*, реже *A. niger* и *A. flavus*. Возбудители обычно чувствительны к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам (см. табл. 9.39). Однако, в отличие от ИА, при длительном лечении возможно развитие устойчивости возбудителей к азольным антимикотикам.

ХАЛ, в отличие от ИА, возникает преимущественно у пульмонологических больных без выраженного иммунодефицита. Основным «фоновым» заболеванием является туберкулез или нетуберкулезный микобактериоз. При кавернозном туберкулезе риск развития ХАЛ  $\approx 20\%$ , некавернозном  $\approx 2\%$ . Другие «фоновые» заболевания — ХОБЛ, саркоидоз, БА, буллезная эмфизема, а также ранее перенесенные деструктивная пневмония, пневмоторакс и опухоль легкого. Возможно сочетание ХАЛ и АБЛА. Многие больные до развития ХАЛ получали ингаляционные или низкие дозы системных ГК. Характерный иммунологический признак ХАЛ — низкие показатели индуцированного интерферона гамма. Кроме того, развитию ХАЛ способствует повышенное содержание конидий *Aspergillus* spp. в окружающей среде, в том числе в жилых и производственных помещениях.

Обычно ХАЛ возникает в возрасте от 40 до 70 лет, чаще у мужчин.

#### Клинические проявления

ХАЛ протекает как медленно прогрессирующее деструктивное заболевание, которое обычно начинается с верхней доли легких. Основным радиологическим признаком — наличие полости в легких. Значительно реже выявляют ранний признак ХАЛ — одиночные нодулярные образования, обычно позитивные на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), их нередко путают с туберкулезом или опухолью легкого. Примерно у 25% больных выявляют аспергиллому или «грибной шар», которая представляет собой разрастающийся в полостях легких мицелий *Aspergillus* spp. Очень редко полости легких бывают заполнены другими грибами, например *S. apiospermum* или мукормицетами, а также некоторыми бактериями, например *Actinomyces* spp.

По определению, продолжительность ХАЛ  $\geq 3$  мес. Наиболее частые пульмональные симптомы — продуктивный кашель, одышка и кровохарканье, общие — субфебрилитет, общая слабость и снижение массы тела. ХАЛ часто принимают за туберкулез и назначают неэффективную в этих случаях противотуберкулезную терапию. Вместе с тем туберкулез или нетуберкулезный микобактериоз — основные «фоновые» заболевания у больных ХАЛ.

**Нодулярный аспергиллез** — редкая форма ХАЛ, на КТ напоминающая туберкулому, ревматоидный узелок или карциному легкого. Нодулярный аспергиллез — ранняя форма ХАЛ, протекает бессимптомно. Диагностируют при гистологическом исследовании биоптата или операционного материала, при котором обычно не выявляют инвазивное поражение окружающей легочной ткани.

**Одиночная аспергиллома** — содержащая «грибной шар» одиночная полость, с микробиологическим или серологическим подтверждением аспергиллеза у иммунокомпетентного пациента

с минимальными симптомами и без радиологических признаков прогрессии в течение  $\geq 3$  мес наблюдения. Обычно вначале возникает колонизация полости, затем рост грибов на ее внутренней поверхности, а лишь затем аспергиллема. В большинстве случаев аспергиллому выявляют в верхней доле правого легкого (50–75%), реже — в верхней доле левого легкого (20–30%). Приблизительно у 10% больных признаки аспергилломы проходят спонтанно, без лечения, у других пациентов возможно прогрессирование с развитием других вариантов ХАЛ.

**Хронический кавернозный аспергиллез** — одна или несколько полостей, содержащих аспергиллому, с микробиологическим либо серологическим подтверждением аспергиллеза, у пациента с пульмональными или системными симптомами и радиологическими признаками прогрессии (появление новых полостей, инфильтрации или усиление фиброза) в течение  $\geq 3$  мес наблюдения. Самый распространенный вариант ХАЛ.

Вначале обычно протекает бессимптомно, но по мере прогрессирования пациентов начинает беспокоить кашель, у части больных возникают кровохарканье, субфебрилитет. При вторичном бактериальном инфицировании пораженной грибами полости могут развиваться признаки острого воспаления. У большинства больных по крайней мере 1 раз в течение заболевания возникает эпизод кровохарканья, у 10–20% — легочное кровотечение. Кроме того, распространенными осложнениями являются фиброз и инвазивный рост *Aspergillus* spp. с развитием подострого ИА или специфического плеврита. Риск развития подострого ИА повышен при иммуносупрессии (СПИД, длительное применение системных ГК и пр.), выраженной патологии легких и множественных аспергилломах.

**Хронический фибрирующий аспергиллез** — осложненный вариант хронического кавернозного аспергиллеза с формированием фиброза в  $\geq 2$  долях легких и нарушением функции внешнего дыхания. Фиброз может развиваться как с уплотнением ткани легкого, так и с формированием полостей с фиброзом окружающей ткани. Наиболее часто протекает с периодическими обострениями, нарастанием синдрома воспаления и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

**Подострый ИА** (прежнее название — хронический некротизирующий аспергиллез) — развивается преимущественно у больных с «умеренными» нарушениями функции фагоцитов и Т-клеток, редко — у иммунокомпетентных людей. Факторы риска — СПИД, применение ГК при ХОБЛ, использование иммуносупрессоров (анти-ФНО и пр.), сахарный диабет, алкоголизм, хроническая гранулематозная болезнь.

Характеризуется прогрессирующим течением на протяжении 1–3 мес. Клинические симптомы характерны, но неспецифичны. Обычно развива-



ется продуктивный кашель, нередко с умеренным или минимальным кровохарканьем. Фебрильное повышение температуры тела нехарактерно, может быть субфебрилитет. Боли в груди нехарактерны. Осложнения — распространение процесса с поражением плевры, ребер, позвонков и т.д., а также требующее хирургического вмешательства легочное кровотечение. При нарастании иммуносупрессии возможно быстрое прогрессирование заболевания с развитием типичного ИА легких, гематогенной диссеминации с поражением головного мозга и внутренних органов. На КТ выявляют различные изменения (полости, инфильтраты с формированием абсцессов и пр.). При гистологическом исследовании биоптата или операционного материала определяют инвазивное поражение легочной ткани, при серологическом исследовании — положительный результат теста на галактоманнан в БАЛ или сыворотке крови.

#### Диагностика

Основные методы диагностики ХАЛ — КТ легких и определение специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови. В ходе обследования необходимо исключить наличие ИА легких, а также провести дифференциальную диагностику с новообразованием, туберкулезом, гематомой и бактериальным абсцессом.

При КТ легких следует учитывать фоновое пульмонологическое заболевание, проявления ХАЛ, а также возможную сопутствующую бактериальную инфекцию. У больных ХАЛ обычно выявляют одну или несколько полостей либо очагов в легких. При нодулярном аспергиллезе выявляют один или несколько очагов, похожих на туберкулому либо карциному легкого. КТ-признак аспергиллемы — одиночная полость с содержимым, смещающимся при перемене положения тела (симптом «погремушки»), с характерной прослойкой воздуха (симптом «серпа»). Для хронического кавернозного аспергиллеза характерно наличие КТ-признаков прогрессии (появление новых полостей, инфильтрации или усиление фиброза, утолщение плевры). Хронический фиброзирующий аспергиллез отличается прогрессирующим фиброзом в  $\geq 2$  долях легких. При подостром ИА на КТ обычно выявляют комплекс полостей, содержащих аспергилломы, окруженных зоной воспаления. Для хронической гранулематозной болезни наличие полостей нехарактерно: чаще выявляют двусторонние очаги поражения, нередко с вовлечением в процесс костей и мягких тканей легочной стенки.

Чувствительность определения специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови у больных ХАЛ составляет около 90%. Содержание общего IgE может быть умеренно повышено (200–2000 ЕД/л), иногда определяют специфический IgE. При подостром ИА эффективно определение галактоманнана (*Platelia Aspergillus*) в БАЛ, менее эффективно — в сыворотке крови.

При микроскопии и посеве БАЛ или мокроты *Aspergillus* spp. выявляют у 25–80% пациентов. Необходимы повторные исследования с применением специфических микологических методов окраски и питательных сред. Определение вида *Aspergillus* играет роль при назначении антимикотиков (редкие виды могут быть устойчивы к азолам).

При гистологическом исследовании биоптата из каверны или зоны воспаления определяют признаки хронического воспаления. Основное назначение биопсии очага поражения при ХАЛ — исключение новообразования легких, туберкулеза и пр. Отсутствие гиф *Aspergillus* в биоптате из очага поражения не исключает диагноза ХАЛ при наличии других критериев диагностики.

#### Методы диагностики:

- КТ легких;
- определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- определение галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови (тест *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad);
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

**Критерии диагностики** — хроническое ( $\geq 3$  мес) заболевание, наличие КТ-признаков ХАЛ, наличие специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови, а также выявление мицелия *Aspergillus* spp. в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале либо выделение *Aspergillus* spp. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты.

#### Прогноз

ХАЛ нередко диагностируют поздно и лечение проводят неадекватно. Кроме того, прогноз зависит от варианта ХАЛ. При нодулярном аспергиллезе и одиночной аспергилломе прогноз благоприятный при адекватном лечении. Про более тяжелых вариантах ХАЛ летальность в первые 6 мес после диагноза составляет 15–30%. Наиболее частые непосредственные причины смерти — бактериальная пневмония и легочное кровотечение.

#### Лечение

Лечение состоит из хирургического удаления очагов поражения, длительного применения противогрибковых ЛС, а также лечения «фонового» заболевания и уменьшения ятрогенной иммуносупрессии. Больные ХАЛ нуждаются в длительном наблюдении для контроля заболевания и своевременного лечения рецидива.

Хирургическое удаление — основной метод лечения нодулярного аспергиллеза и одиночной аспергилломы, а также важный компонент комплексного лечения других вариантов ХАЛ. Чтобы

уменьшить вероятность инфицирования тканей, до и после оперативного лечения применяют вориконазол или итраконазол. Хирургическому лечению могут препятствовать распространенность поражения, тяжесть состояния больного и выраженная дыхательная недостаточность, а также множественные аспергилломы. Частота осложнений (кровотечение и пр.) при оперативном лечении может достигать 5–20%.

Основу антимикотической терапии составляет пероральное применение азольных препаратов. Применение вориконазола или итраконазола в течение 6 мес эффективно у ≈60% больных ХАЛ. Позаконазол применяют при непереносимости вориконазола или итраконазола. Необходимо учитывать возможные взаимодействия азолов с другими ЛС. Например, при назначении азолов следует отменить рифампицин и другие индукторы ферментов цитохрома Р450 (антациды и H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, карбамазепин, фенитоин), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация азолов в плазме и тканях обычно не достигается. Кроме таких лекарственных взаимодействий, причинами неэффективности лечения могут быть особенности фармакокинетики азолов (показано определение концентрации препарата в сыворотке крови), а также резистентность *Aspergillus* spp., которая развивается чаще, чем при ИА.

Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин), а также обычный или липидный амфотерицин В назначают внутривенно при неэффективности пероральных азолов. Эффективность применения эхинокандинов и полиенов в течение 2–4 нед ≈60%, но длительное внутривенное применение затруднительно, а использование полиенов затрудняет нефротоксичность.

Альтернативный метод лечения — внутриполостное введение амфотерицина В. Описаны единичные случаи успешного длительного применения интерферона гамма.

Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания и снижением дозы ГК.

У больных ХАЛ часто развивается острая или хроническая бактериальная инфекция, обусловленная *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* или анаэробами, которая требует применения антибактериальных ЛС.

#### Выбор противогрибкового препарата:

- вориконазол перорально 400 мг/сут (А II);
  - итраконазол раствор для приема внутрь или капсулы по 400 мг/сут (А II);
  - позаконазол перорально 800 мг/сут (В II).
- Альтернативные препараты:
- анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг/сут (С III);
  - каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сут (С II);

- микафунгин внутривенно 100 мг/сут (В II);
- амфотерицин В внутривенно 0,6–1,0 мг/кг (С III);
- липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг/сут (В III);
- внутривенное введение амфотерицина В по 20–50 мг в 10–20 мл 5% глюкозы (С II).

### Аспергиллез бронхов

Поражение *Aspergillus* spp. трахеи и бронхов нередко выявляют при ИА, ХАЛ и АБЛА. Изолированный аспергиллез бронхов — редкое заболевание. Выделяют инвазивный трахеобронхит, который возникает в зоне анастомоза после трансплантатов легких, и хронический аспергиллез бронхов у больных муковисцидозом, ХОБЛ и БА, а также других пациентов с бронхоэктазами.

Возбудитель — *A. fumigatus*, реже — *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* и пр.

Факторы риска: инвазивный трахеобронхит — трансплантация легких, хронический аспергиллез бронхов — бронхоэктазы, применение ингаляционных и системных ГК, иммуносупрессоров, а также дефицит связывающего манноз лектина. Хронический аспергиллез бронхов обычно возникает в возрасте 40–60 лет, чаще у женщин.

Впервые аспергиллез бронхов был выявлен и описан в 1890 г. при аутопсии ребенка с муковисцидозом.

#### Клинические проявления

Выраженность и течение зависят от варианта заболевания, а также степени иммуносупрессии, при нарастании которой возможно прогрессирование заболевания с развитием ХАЛ или гематогенной диссеминации с поражением ЦНС и внутренних органов.

При инвазивном трахеобронхите после трансплантации легких в зоне анастомоза обычно возникают псевдомембранозные или язвенные изменения, которые выявляют при бронхоскопии. Вначале симптомы отсутствуют, затем возникают повышение температуры тела, кашель, одышка и кровохарканье.

Хронический аспергиллез бронхов сопровождается постоянным кашлем с обильной, нередко окрашенной мокротой, в которой могут быть темные включения. Одышку, часто выраженную, отмечают у половины больных. Характерны обострения с нарастанием респираторных симптомов и повышением температуры тела, при которых неэффективна антибактериальная терапия. Во время обострения на рентгенограммах часто выявляют ателектазы в нижних долях легких. По мере прогрессирования заболевания нарастают дыхательная недостаточность, общая слабость и снижение массы тела. Кровохарканье возникает редко. Характерным признаком заболевания является наличие в мокроте крупных мукоидных пробок, содержащих мицелий *Aspergillus*.

**Диагностика**

В ходе обследования необходимо исключить ИА, ХАЛ и АБЛА, при которых частота поражения трахеи и бронхов у разных категорий больных может достигать 15–50%. Кроме того, необходимо различать аспергиллезный бронхит и бессимптомную колонизацию дыхательных путей *Aspergillus* spp. Диагноз устанавливают после фибробронхоскопии при характерной эндоскопической картине (воспалительная инфильтрация и гиперемия слизистой оболочки, некротические изъязвления, псевдомембранозные изменения) и выявлении *Aspergillus* spp. в БАЛ.

Методы диагностики:

- КТ легких;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала на микологические питательные среды;
- гистологическое исследование биопсийного материала с импрегнацией серебром по Гомори–Грокотту.

**Критерии диагностики** — характерные изменения при бронхоскопии, выявление мицелия *Aspergillus* spp. в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале, или выделение *Aspergillus* spp. при посеве БАЛ, мокроты, биопсийного материала.

**Лечение**

При инвазивном трахеобронхите обычно применяют вориконазол или раствор итраконазола для приема внутрь в сочетании с ингаляциями обычного либо липидного амфотерицина В. При неэффективности антифунгальной терапии проводят хирургическое удаление пораженных тканей в зоне анастомоза.

При хроническом аспергиллезе бронхов основа лечения — пероральное применение вориконазола или итраконазола. Средняя продолжительность применения антимикотиков — 4 мес. Необходимо учитывать возможную токсичность антимикотиков и лекарственные взаимодействия. Важными условиями успешного лечения являются отмена или снижение дозы ГК и иммуносупрессоров, эффективное лечение «фонового» заболевания и сопутствующих бактериальных инфекций. Описаны рецидивы аспергиллеза бронхов после эффективной начальной терапии, поэтому эти пациенты нуждаются в наблюдении.

Выбор противогрибкового препарата:

- вориконазол внутривенно по 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела меньше 40 кг) либо 400 мг/сут (масса тела больше 40 кг) (А II);
- итраконазол 400 мг/сут (В II).

**Аспергиллезный плеврит**

Аспергиллезный плеврит встречается реже других вариантов аспергиллеза легких. Впервые описан в 1842 г.

**Этиология и факторы риска**

Возбудитель — *Aspergillus fumigatus*; описаны единичные случаи плеврита, обусловленного *A. flavus*. Аспергиллезный плеврит обычно развивается у больных с бронхоплевральной фистулой, возникшей в результате туберкулеза легких, спонтанного или лечебного пневмоторакса, а также хирургического вмешательства. Реже аспергиллезный плеврит возникает как осложнение оперативного лечения ИА легких или аспергилломы, а также при попадании конидий *Aspergillus* spp. в плевральную полость в ходе оперативного вмешательства или инвазивной диагностической процедуры. Наконец, плеврит может развиваться при прогрессировании ИА легких.

**Клинические проявления**

Симптомы неспецифичны и не отличаются от признаков бактериального плеврита. Течение хроническое, выраженность проявлений заболевания зависит от наличия ИА легких, степени иммунодефицита.

**Диагностика**

**Методы диагностики:**

- КТ легких;
- микроскопия плевральной жидкости с окраской калькофлюором белым и ее посев на микологические питательные среды.

**Критерии диагностики:** наличие КТ- или рентгенографических признаков плеврита, выявление мицелия *Aspergillus* spp. при микроскопии и/или выделение *Aspergillus* spp. при посеве плевральной жидкости.

В ходе диагностики необходимо исключить или подтвердить наличие ИА легких.

**Лечение**

Обычно используют сочетание медикаментозного и хирургического лечения. Антимикотики применяют длительно, некоторые больные нуждаются в пожизненной антифунгальной терапии. Наиболее часто применяют вориконазол или итраконазол. Показанием к оперативному вмешательству является неэффективность консервативного лечения. Описано несколько вариантов хирургического лечения аспергиллезного плеврита (плеврэктомиа, торакопластика и пр.). Обязательно применение системных антимикотиков до, во время и после оперативного вмешательства. Описано применение повторных внутриплевральных инфузий амфотерицина В, разведенного в 5% растворе глюкозы. В настоящее время этот метод не используют, поскольку

внутриполостное введение даже небольших доз амфотерицина В может сопровождаться развитием химического ожога.

Выбор противогрибкового препарата:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела меньше 40 кг) либо 400 мг/сут (масса тела >40 кг) (А II);
- раствор итраконазола для приема внутрь по 400 мг/сут (В II).

### Аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБЛА возникает у больных БА и муковисцидозом, способствует развитию бронхоэктазов, фиброза легких и прогрессированию дыхательной недостаточности. АБЛА характеризуется развитием реакции гиперчувствительности I типа при колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. Инвазивного поражения тканей легких при АБЛА обычно не происходит.

У взрослых больных БА частота АБЛА составляет 1–3,5%, у подростков и взрослых пациентов с муковисцидозом — 12–15%.

Распространенность АБЛА в РФ — 2,27 случая на 100 000 населения в год, в других странах этот показатель варьирует от 0,8 до 11,9 случая на 100 000 населения в год.

Впервые АБЛА описали в 1952 г.

#### Этиология и факторы риска

Возбудитель — *Aspergillus fumigatus* (>95%), редко — другие *Aspergillus* spp.

Возникновению АБЛА способствуют врожденная предрасположенность, для которой характерно снижение количества и/или активности специфических Th2 CD4<sup>+</sup>-клеток в крови, а также хроническая колонизация *Aspergillus* spp. дыхательных путей. В бронхах возникают мукоидные пробки, содержащие *Aspergillus* spp., что способствует развитию бронхоэктазов и эозинофильных инфильтратов. Хроническое воспаление приводит к возникновению проксимальных бронхоэктазов и фиброза легких.

#### Клинические проявления

Заболевание обычно протекает хронически с периодическими обострениями бронхообструктивного синдрома и/или возникновением эозинофильных инфильтратов.

Основными признаками обострения АБЛА являются приступы удушья, повышение температуры тела, боли в грудной клетке и кашель с мокротой, содержащей коричневые включения и слизистые пробки. При рентгенографии выявляют «летучие» инфильтраты в легких, при микроскопии мокроты — мицелий или другие элементы грибов *Aspergillus*.

Выделяют пять стадий АБЛА: острую, ремиссию, обострение, ГК-зависимую и фиброз.

Следует отметить, что данная классификация применима преимущественно к пациентам, у которых АБЛА развился на фоне БА. У больных муковисцидозом АБЛА нередко протекает как медленно прогрессирующее заболевание, указанные стадии обычно выделить не удастся. При длительном течении АБЛА развивается зависимость от системных ГК, формируются проксимальные бронхоэктазы и фиброз легких, приводящие к дыхательной недостаточности.

#### Диагностика

Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование. Характер и выраженность признаков АБЛА зависят от стадии процесса и «фонового» заболевания. Основными рентгенологическими признаками ранних стадий АБЛА являются двусторонние инфильтраты, исчезающие после применения системных ГК; признаки хронического перибронхиального воспаления и мукоидных пробок (симптом «кольца»). Позднее выявляют двусторонние, проксимальные, чаще верхнедолевые бронхоэктазы; фиброз и утолщение плевры. КТ — более чувствительный метод выявления указанных признаков, чем рентгенография.

При исследовании функции внешнего дыхания в ранних стадиях АБЛА обычно выявляют признаки бронхиальной обструкции, по мере прогрессирования заболевания — сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений.

Микроскопия и посев мокроты позволяют выявить *Aspergillus* spp., что свидетельствует о микотической колонизации дыхательных путей.

Эозинофилию крови более  $0,4 \times 10^9$ /л выявляют в острой стадии и при обострении заболевания, а во время ремиссии и в стадии фиброза количество эозинофилов может быть нормальным.

Для АБЛА характерно значительное увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови, обычно более 1000 мкг/л. Во время ремиссии в поздних стадиях содержание общего IgE в сыворотке крови снижается, хотя остается выше нормальных показателей. Повышение уровня общего IgE — ранний признак обострения АБЛА, который возникает до клинических проявлений заболевания. Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* выявляют при дебюте или обострении заболевания. Кожная проба с антигеном *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью. Положительные результаты кожной пробы нередко выявляют у больных муковисцидозом или БА без АБЛА.

Кроме указанных диагностических мероприятий, необходимо обследовать жилые и производственные помещения, чтобы исключить контаминацию грибами рода *Aspergillus*.

#### Критерии диагностики

При БА:

- бронхообструктивный синдром;

- уровень общего IgE в сыворотке крови более 417 МЕ/мл;
- выявление специфического IgE и/или IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*.

При муковисцидозе:

- острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
- уровень общего IgE >500 ЕД/мл;
- наличие специфических IgE к *Aspergillus* или положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*;
- один из признаков:
  - наличие специфических IgG к *Aspergillus*;
  - изменения на рентгенограмме или КТ, рефрактерные к «стандартной» терапии.

### Лечение

В острой стадии АБЛА основой лечения является применение системных ГК. Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких преднизолон назначают по 0,5–2,0 мг/кг в сутки в течение 7–14 дней. Критериями эффективности служат купирование клинических признаков, исчезновение эозинофильных инфильтратов в легких и снижение уровня общего IgE в сыворотке крови. После достижения эффекта дозу препарата снижают и продолжают его применение через день в течение 3–6 мес.

Во время ремиссии больные в специфической терапии обычно не нуждаются.

При рецидиве вновь применяют преднизолон, после снижения активности АБЛА назначают вориконазол или итраконазол в течение 2–4 мес. Кроме рецидива АБЛА, показаниями к назначению азолов являются зависимость от ГК, их недостаточная эффективность и выраженные нежелательные эффекты. В контролируемых исследованиях было показано, что применение азолов у таких больных позволяет достоверно уменьшить применение системных ГК, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА. Необходимо учитывать возможную токсичность антимикотиков и лекарственные взаимодействия, в том числе с ГК.

Применение ингаляционных ГК и бронходилататоров позволяет уменьшить дозу системных ГК, особенно у больных с частыми обострениями. Эффективность применения системных и ингаляционных ГК, азола для предотвращения фиброза легких не определена.

Есть описание эффективного применения антагонистов лейкотриенов, антител к IgE, а также иммунотерапии с антигенами *Aspergillus*, но эффективность и безопасность этих методов не была определена в РКИ.

Удаление *Aspergillus* spp. из жилых и производственных помещений позволяет уменьшить анти-

генную нагрузку и снизить вероятность рецидива заболевания.

#### Выбор противогрибкового препарата:

- вориконазол перорально 400 мг/сут (А II);
- итраконазол 200–400 мг/сут (А II).

## Пневмоцистная пневмония

### Этиология, эпидемиология и факторы риска

Пневмоцистную пневмонию вызывает *Pneumocystis jirovecii*, прежнее название — *Pneumocystis carinii*. Возбудителя длительное время относили к простейшим, с 1988 г. его причисляют к царству грибов.

*P. jirovecii*, в отличие от других микромицетов, не растет на обычных питательных средах *in vitro*. В связи с отсутствием эргостерола в клеточной мембране *P. jirovecii* устойчив к полиеновым и азольным антимикотикам. Особенность *P. jirovecii* — чувствительность к некоторым антибактериальным препаратам. Кроме того, пневмоцисты отличаются нестойкостью клеточной стенки, малым количеством rRNA генов, а также особым механизмом вариации поверхностных антигенов. Таксономическое положение возбудителя пневмоцистоза не вполне определено. Большинство исследователей относят его к классу *Ascomycetes*. Выделяют специальные виды пневмоцист, живущих в составе микробиоты разных млекопитающих, в том числе возбудителя пневмоцистоза у человека — *P. jirovecii*. Возбудитель распространен повсеместно.

Пневмоцистная пневмония впервые была описана у недоношенных и истощенных младенцев после II мировой войны. В 1960–1970 годы возникала преимущественно у гематологических пациентов, позднее — у больных СПИДом. До широкого внедрения в практику первичной профилактики и эффективной антиретровирусной терапии пневмоцистная пневмония развивалась у 70–80% больных СПИДом. Летальность при лечении составляла 20–40%. Применение первичной профилактики и высокоактивной антиретровирусной терапии позволяет снизить частоту развития пневмоцистной пневмонии до 2–3 случаев на 100 человеко-лет. Вместе с тем в настоящее время у больных СПИДом ежегодно возникает более 400 000 случаев пневмоцистной пневмонии, из которых примерно 200 000 заканчивается летальным исходом.

Распространенность пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом в РФ составляет 2,27 на 100 000 населения в год, в других странах этот показатель варьирует от 0,8 до 11,9 случаев на 100 000 населения в год.

**Факторы риска:** СПИД; злокачественные новообразования (острый лимфобластный лейкоз, лимфомы); ТГСК; применение стероидов (например, преднизолона в дозе более 0,3 мг/кг в

сутки в течение более 3 нед), иммуносупрессоров (анти-ФНО, ритуксимаб, алемтузумаб и пр.) и цитостатиков; цитомегаловирусная инфекция; лимфоцитопения; хронические заболевания легких; контакт с больным пневмоцистной пневмонией.

### Клинические проявления

Инфицирование происходит ингаляционным путем от человека к человеку, обычно в раннем детстве. У 60–90% здоровых детей в возрасте 2–4 лет выявляют антипневмоцистные антитела в сыворотке крови. Пневмоцистоз возникает вследствие первичного инфицирования или реинфекции, но чаще — реактивации возбудителя при иммуносупрессии. Первичная инфекция обычно протекает бессимптомно или как легкая респираторная инфекция.

Пневмония, основной клинический вариант пневмоцистоза, характеризуется прогрессирующей одышкой сначала при нагрузке, а затем в покое, лихорадкой и сухим непродуктивным кашлем. Скорость развития симптомов зависит от выраженности иммуносупрессии. При СПИДе заболевание обычно развивается медленнее (3–5 нед), чем у других иммунокомпрометированных пациентов (1–2 нед). У 10–30% больных СПИДом и 30–70% других пациентов пневмоцистная пневмония сочетается с бактериальной, вирусной или микотической пневмонией либо туберкулезом легких.

При пневмоцистозе возможны экстрапульмональные поражения практически любых органов, чаще печени, лимфатических узлов или головного мозга. Обычно экстрапульмональные поражения встречаются при неконтролируемой ВИЧ-инфекции и без профилактики. Экстрапульмональные поражения могут возникать вместе с пневмонией или при ее отсутствии. Клинические проявления экстрапульмональных поражений неспецифичны, не отличаются от таковых при инфекциях другой этиологии и определяются преимущественно локализацией процесса.

### Прогноз

Без лечения заболевание прогрессирует, развивается дыхательная недостаточность с летальным исходом. Адекватная терапия ко-тримоксазолом при начале лечения до развития выраженной дыхательной недостаточности эффективна у 70–90% больных СПИДом и у 50–75% пациентов без ВИЧ-инфекции.

Значительно хуже результаты лечения пневмоцистоза при его начале после развития выраженной дыхательной недостаточности и проведения ИВЛ. В этом случае вероятность летального исхода в течение 30 сут у больных СПИДом составляет 50–70%, а у пациентов без ВИЧ-инфекции — 55–85%.

Предикторами летального исхода при СПИДе являются показатели: АРАСНЕ II >17, CD4<sup>+</sup>-T-

лимфоцитов <150 кл/мкл, содержание альбумина сыворотки крови <25 г/л, рН <7,35, а также респираторный дистресс-синдром. Предикторами летального исхода у пациентов без ВИЧ-инфекции являются отсутствие ремиссии новообразования, поражение более 4 долей легких, множественные курсы полихимиотерапии в прошлом и применение вазопрессоров.

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при наличии у больного факторов риска, КТ- или рентгенографических признаков пневмоцистной пневмонии и обнаружении возбудителя в респираторных субстратах либо биоптате легкого. Результаты микроскопии мокроты могут быть ложноотрицательными. Поэтому при высокой вероятности пневмоцистной пневмонии необходимы повторные исследования окрашенных мазков. Серологические методы диагностики не разработаны.

Результаты рентгенографии легких во многом зависят от стадии болезни во время исследования. Обычно выявляют двустороннее поражение легких (80–90%), альвеолярно-интерстициальную инфильтрацию (60–80%), реже — плеврит (10–20%) и пневмоторакс (5–10%). КТ позволяет выявить патологические изменения: по типу «матового стекла» (80–90%), инфильтраты (20–40%), очаговые поражения (10–30%) и лимфаденопатию (5–20%), не определяемые на рентгенограмме.

Проведение бронхоскопии и БАЛ значительно повышают эффективность диагностики пневмоцистной пневмонии.

Возбудителя пневмоцистоза выявляют при микроскопии респираторных субстратов или биоптатов, поскольку на обычных питательных средах он не растет. У большинства больных (70–90%) диагноз устанавливают на основании результатов исследования БАЛ или индуцированной мокроты. Биопсия легкого обычно не требуется. При рутинных методах окраски, например гематоксилином и эозином, скопления возбудителя в БАЛ, мокроте и биоптате определяют как однообразные ячеистые массы.

Диагностически значимые зрелые формы пневмоцист хорошо выявляются при окраске калькофлюором белым, толуидиновым синим, тионином и пр. По Граму пневмоцисты окрашиваются непостоянно. Применение иммунофлюоресцентных окрасок повышает эффективность диагностики. Диагностическая чувствительность исследования окрашенных мазков спонтанной мокроты низкая, индуцированной мокроты — 50–90%, БАЛ — 90–99%, биоптатов легкого — 95–100%.

Исследование газов крови обязательно при подозрении на пневмоцистозную пневмонию, для которой характерны гипоксемия, гипокапния и увеличение альвеолярно-артериального градиента кислорода.

**Методы диагностики:**

- рентгенография или КТ легких;
- исследование газов крови;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия БАЛ, мокроты с окраской калькофлюором белым, толуидиновым синим, тионином, тест MonoFluo (Bio-Rad);
- гистологическое исследование биоптатов с окраской по Гомори–Грокотту.

**Критерии диагностики:** рентгенографические или КТ-признаки пневмоцистной пневмонии в сочетании с выявлением *P. jirovecii* при микроскопии, гистологическом исследовании материала из очагов поражения.

**Лечение**

Лечение проводят в стационаре, при показаниях — в ОРИТ. Показана изоляция от других иммунокомпрометированных пациентов.

Эффективность лечения во многом зависит от выраженности дыхательной недостаточности и степени иммунодефицита. Лечение можно начинать до получения окончательного диагноза, поскольку пневмоцисты сохраняются в респираторных субстратах 3–5 дней при эффективной терапии. Важное условие успешного лечения — устранение или уменьшение действия факторов риска (иммуносупрессии и пр.).

Препаратом выбора является ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]. При тяжелом течении пневмоцистоза ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] вводят внутривенно, при умеренном или легком — *per os*. У больных с нарушением функции почек необходима модификация дозы ко-тримоксазола [сульфаметоксазола + триметоприма]. При тяжелой дыхательной недостаточности ( $pO_2 < 70$  мм рт.ст.) в первые 72 ч лечения применяют преднизолон. Обычно его назначают по 40 мг 2 раза в сутки в течение 1–5 дней, затем по 40 мг/сут в 6–10-й дни и по 20 мг/сут в 11–21-й дни.

Основное препятствие при лечении пневмоцистоза — нежелательные явления, возникающие у 20–85% больных. При использовании ко-тримоксазола [сульфаметоксазола + триметоприма] — это кожная сыпь (30–55%), повышение температуры тела (30–40%), лейкопения (30–40%), тромбоцитопения (15%), тошнота, рвота, азотемия и пр. Наиболее выраженные нежелательные явления возникают на 6–10-е сутки применения ко-тримоксазола [сульфаметоксазола + триметоприма]. У больных СПИДом нежелательные явления отмечают чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. До 25% больных СПИДом не получают полный курс лечения ко-тримоксазолом [сульфаметоксазолом + триметопримом] в связи с развитием нежелательных явлений. Обычно до отмены ко-тримоксазола [сульфаметоксазола + триметоприма] пытаются уменьшить выражен-

ность нежелательных явлений, например кожной сыпи, с помощью антигистаминных препаратов. При неэффективности таких мероприятий назначают альтернативные препараты. Умеренно выраженные лабораторные изменения не должны быть основанием для перехода к применению альтернативных препаратов. Следует отметить, что использование альтернативных препаратов также может сопровождаться нежелательными явлениями. Например, при использовании пентамидина отмечают гипотензию, гипогликемию, панкреатит, аритмию, цитопению, тошноту, рвоту, кожные реакции и неврологические симптомы. При использовании триметрексата<sup>®</sup> в сочетании с лейковорином могут возникать цитопения, тошнота, рвота, мукозит, лихорадка, кожные реакции и неврологические симптомы. Применение дапсона может осложняться так называемым дапсон-синдромом, сочетанием лихорадки, кожной сыпи и эозинофилии, что является основанием для отмены препарата. При использовании клиндамицина могут возникнуть диарея, в том числе *C. difficile*-ассоциированная, тошнота, рвота и гемолиз. Поэтому лечение должно сопровождаться мониторингом медикаментозной токсичности и проведением лабораторных анализов для оценки функций печени, почек, поджелудочной железы и пр.

Эффективность терапии оценивают по клиническим признакам и показателям содержания газов крови. Положительные изменения на рентгенограмме появляются позднее. Среднее время ответа на лечение — 4–10 дней. У больных, не получающих стероиды, в первые 2–5 сут после начала антимикробной терапии нередко снижается (обратимо) парциальное давление кислорода на 10–30 мм рт.ст., которое связывают с массивной гибелью возбудителя в альвеолах. Кроме того, при отсутствии эффекта в ранние сроки лечения необходимо исключить другие инфекции, в том числе бактериальную и цитомегаловирусную пневмонию, а также сопутствующий фиброз легких, ХОБЛ, новообразования и пр. При отсутствии эффекта или при ухудшении состояния больного в течение 4–8 дней лечения ко-тримоксазолом [сульфаметоксазолом + триметопримом] назначают альтернативные препараты.

**Выбор противогрибкового препарата****Препараты выбора:**

- ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] по 10–20 мг/кг в сутки внутривенно или перорально в 3–4 введения в течение 14–21 дня (А I);
- при тяжелой дыхательной недостаточности ( $pO_2 < 70$  мм рт.ст.) — преднизолон по 80 мг/сут с последующим снижением дозы (В II).

**Альтернативные препараты:**

- пентамидин по 4 мг/кг в сутки в течение 14–21 дня (В II);

- триметрексат<sup>®</sup> по 45 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 21 дня в сочетании с фолининовой кислотой<sup>®</sup> по 80 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 24 дней (В II);
- триметоприм по 3–4 мг/кг в сутки в течение 21 дня в сочетании с дапсоном по 100 мг/сут в течение 21 дня (В II);
- примахин по 30 мг/сут в течение 21 дня в сочетании с клиндамицином по 2400 мг/сут в течение 21 дня (В II).

**Первичная и вторичная антимикробная профилактика** резко снижает частоту возникновения или рецидива пневмоцистной пневмонии. Ее эффективность доказана в контролируемых исследованиях, вероятность развития пневмоцистной пневмонии на фоне адекватной профилактики очень низкая.

Первичная профилактика показана различным категориям больных с высоким риском развития пневмоцистоза: ВИЧ-инфицированным в стадии СПИДа и детям, родившимся у ВИЧ-инфицированных матерей, больным с лимфоцитарными новообразованиями, реципиентам алло- и ауто-ТГСК, трансплантатов легких и сердца, а также детям с некоторыми первичными иммунодефицитами.

Препаратом выбора является ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] по 0,96 г 3 раза в неделю или по 0,48 г ежедневно, альтернативными — дапсон, атокванон<sup>®</sup> или пентамидин в ингаляциях.

Первичную профилактику следует продолжать до завершения периода выраженной иммуносупрессии. Например, у больных СПИДом профилактика может быть прекращена при эффективной (в течение 3–6 мес) высокоактивной антиретровирусной терапии (количество CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в крови более 200 кл/мкл). При неэффективности высокоактивной антиретровирусной терапии применение антимикотиков следует возобновить. Продолжительность профилактики у больных без ВИЧ-инфекции зависит от выраженности иммуносупрессии. Например, профилактику начинают за 1–2 нед до алло-ТГСК, ее продолжительность обычно составляет не менее 6 мес. У других пациентов профилактику продолжают до завершения иммуносупрессии и восстановления иммунитета (количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов >200 кл/мкл).

Вторичную профилактику (рецидива) назначают всем иммунокомпрометированным больным после достижения ремиссии пневмоцистной пневмонии.

#### Выбор препаратов

##### Показания:

- СПИД (количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов <200 кл/мкл);
- дети, родившиеся у ВИЧ-инфицированных матерей, начиная с возраста 4–6 нед;
- лечение острого лимфобластного лейкоза, злокачественных лимфом;
- аллогенная или аутологичная ТГСК;

- трансплантация легких, сердца, печени и пр.;
- применение алемтузумаба, флударабина, ритуксимаба;
- длительное (дети >4 нед, взрослые >4 нед) использование стероидов (преднизолон >0,3 мг/кг в сутки);
- первичные иммунодефициты (тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Вискотта–Олдриджа и пр.).

##### Препарат выбора:

- ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] по 0,96 г через день или по 0,48 г ежедневно (А II).

##### Альтернативные препараты:

- дапсон по 100 мг/сут (А II);
- пентамидин аэрозоль по 300 мг в месяц — ингаляции с помощью небулайзера RespirgardII™ (Marquest) (В II);
- атокванон<sup>®</sup> 1500 мг/сут (В II).

##### Критерии прекращения профилактики:

- у больных СПИДом — эффективная (в течение 3–6 мес) высокоактивная антиретровирусная терапия и количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов >200 кл/мкл;
- у других пациентов — прекращение иммуносупрессии и количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов >200 кл/мкл.

##### Критерии возобновления профилактики:

- снижение количества CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов <200 кл/мкл;
- рецидив пневмоцистоза у больного с количеством CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов >200 кл/мкл.

## Криптококкоз легких

### Этиология и факторы риска

Частота криптококкоза в последние десятилетия значительно увеличилась в связи с пандемией ВИЧ-инфекции. Возбудитель — *Cryptococcus neoformans*, очень редко — *C. albidus* и *C. laurentii*. *C. neoformans* чувствителен к амфотерицину В и азольным антимикотикам, устойчив к эфинокандинам (см. табл. 9.39). Распространен повсеместно, сапрофитирует в почве, на некоторых растениях, в испражнениях птиц.

Основные факторы риска — выраженные нарушения клеточного иммунитета, обусловленные СПИДом, лимфомой, хроническим лимфолейкозом, Т-клеточным лейкозом, реакцией «трансплантат против хозяина» при трансплантации органов и тканей, а также длительным применением ГК и иммуносупрессоров. Вероятность развития криптококкоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. Частота криптококкоза у больных СПИДом составляет 4–30%. У иммунокомпетентных пациентов криптококкоз развивается редко. У женщин он возникает реже, чем у мужчин, у детей — реже, чем у взрослых. Заражение происходит ингаляционным путем.



### Клинические проявления

Криптококкоз может протекать как острое, подострое или хроническое заболевание. Клинические проявления криптококкоза зависят от характера и выраженности иммунодефицита. У больных СПИДом наиболее часто поражаются ЦНС, легкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников и т.д.

У пациентов со СПИДом основными признаками острого криптококкоза легких являются лихорадка (70–80%), кашель (60–70%), одышка (40–50%), снижение массы тела (40%), редко — боли в грудной клетке и кровохарканье. У иммунокомпromетированных больных без СПИДа — лихорадка (60%), общее недомогание (50%), боли в грудной клетке (40%), снижение массы тела (30%), одышка (25%), кашель (20%) и кровохарканье (5%). У иммунокомпетентных пациентов — кашель (50%), боли в грудной клетке (45%), снижение массы тела (25%), лихорадка (25%) и кровохарканье (15%).

### Диагностика

Ранняя диагностика — важное условие успешного лечения. Основным методом диагностики криптококкоза служит выявление *C. neoformans* при микроскопии и посеве мокроты, БАЛ, спинномозговой жидкости, крови и других биосубстратов, а также биоптата из очагов поражения. Люмбальная пункция с определением давления спинномозговой жидкости должна быть произведена при любой локализации криптококковой инфекции.

Важное диагностическое значение также имеет определение криптококкового антигена в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (например, Pastorex Crypto Plus, Bio-Rad) превышают 90%, в то время как чувствительность микроскопии спинномозговой жидкости с окраской тушью составляет 40–80%, посева — 70%. Поэтому при подозрении на криптококкоз любой локализации всем больным показано определение криптококкового антигена в сыворотке крови или спинномозговой жидкости. Ложноположительные результаты определения криптококкового антигена встречаются редко, они возможны при наличии ревматоидного фактора и злокачественном новообразовании, а также при редких инфекциях, обусловленных *Trichosporon* spp., *Carpocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с малым количеством антигена, присутствием иммунных комплексов и отсутствием капсулы у возбудителя.

Основными радиологическими признаками криптококкоза легких у больных СПИДом являются интерстициальная инфильтрация и лимфаденопатия, у иммунокомпromетированных больных

без СПИДа — зоны инфильтрации однородного характера, субплевральные очаги с нечеткими контурами, шаровидные образования в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей; у иммунокомпетентных — одиночные или множественные округлые образования, реже — плеврит и формирование полостей. КТ легких — более эффективный метод диагностики криптококкоза легких, чем рентгенография. У больных СПИДом необходимо исключить пневмонию, обусловленную *P. jirovecii*, *M. avium intracellulare*, у больных без СПИДа — *M. tuberculosis*.

### Методы диагностики:

- КТ легких;
- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, крови, мочи, материала из очагов поражения;
- определение антигена *C. neoformans* в сыворотке крови тестом латекс-агглютинации;
- люмбальная пункция с определением давления спинномозговой жидкости, микроскопия ее и посев спинномозговой жидкости.

**Критерии диагностики:** КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, биоптата из очага поражения или определение антигена *C. neoformans* в сыворотке крови.

### Лечение

Выбор и продолжительность применения антимикотиков определяются состоянием больного и локализацией процесса. *C. neoformans* устойчив к эхинокандинам, первичная резистентность к основным препаратам для лечения криптококкоза (амфотерицину В, флуконазолу) встречается редко (см. табл. 9.39).

При тяжелых клинических проявлениях лечение начинают с амфотерицина В, после стабилизации состояния пациента переходят на флуконазол. При умеренно выраженной тяжести состояния больного лечение начинают с азольных ЛС.

Продолжительность терапии — 3–12 мес, в зависимости от выраженности иммуносупрессии. При длительном лечении возможно развитие вторичной резистентности к флуконазолу.

Обязательные условия успешного лечения — устранение или уменьшение выраженности факторов риска, например антиретровирусная терапия при СПИДе. У больных СПИДом антифунгальную терапию прекращают после исчезновения клинических и КТ-признаков, а также при эффективной в течение 3 мес антиретровирусной терапии (количество CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов >200 кл/мкл).

Первичная антифунгальная профилактика криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных не рекомендуется.

### Выбор противогрибкового препарата

Препарат выбора:

- флуконазол 400–800 мг/сут (А II);
- амфотерицин В внутривенно 0,5–1,0 мг/кг в сутки (В II).

Альтернативные препараты:

- вориконазол 400 мг/сут (В II);
- итраконазол 200–400 мг/сут (В II);
- позаконазол 800 мг/сут (В II).

## Кандидозная пневмония

Кандидозная пневмония обычно является проявлением острого диссеминированного кандидоза. Изолированная кандидозная пневмония развивается очень редко, например при аспирации желудочного содержимого.

Выявление *Candida* spp. при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ не является диагностическим критерием кандидозной пневмонии, а обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки.

### Этиология и факторы риска

**Возбудители:** *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Возбудители кандидозной пневмонии чувствительны *in vitro* к эхинокандинам и амфотерицину В (см. табл. 9.39). В России к флуконазолу чувствительны 77% изолятов, выделенных из нижних дыхательных путей, а к вориконазолу — 97%.

Кандидозная пневмония может быть первичной, например образовавшейся при аспирации возбудителя в легкие, или вторичной, возникшей в результате гематогенной диссеминации *Candida* spp. из другого источника. Первичная кандидозная пневмония возникает очень редко, вторичное поражение легких выявляют у 15–30% пациентов с острым диссеминированным кандидозом.

**Факторы риска:** аспирация желудочного содержимого, длительный агранулоцитоз.

### Клинические проявления

Клинические проявления неспецифичны и не отличаются от бактериальной пневмонии, кроме отсутствия эффекта от применения антибактериальных ЛС. Принципиально важно различать характеризующуюся высокой летальностью кандидозную пневмонию и значительно более безопасный поверхностный кандидоз трахеи и бронхов, а также обычно не требующую лечения поверхностную колонизацию дыхательных путей. Вместе с тем поверхностный кандидоз и колонизацию дыхательных путей нередко выявляют у больных инвазивным кандидозом.

**Прогноз.** Летальность при кандидозной пневмонии у разных категорий больных составляет от 30 до 70%.

### Диагностика

**Диагностика** кандидозной пневмонии сложна. Клинические и рентгенологические признаки неспецифичны и не позволяют отличить кандидозную пневмонию от бактериальной или другой микотической.

КТ легких — более эффективный метод диагностики, чем рентгенография, но проведение КТ может быть затруднено из-за тяжести состояния больного. При КТ легких очаги с нечеткими контурами выявляют у 80–100% больных, связанные с сосудами очаги — у 40–50%, альвеолярную инфильтрацию — у 60–80%, симптом «воздушной бронхограммы» — у 40–50%, инфильтрацию по типу «матового стекла» — у 20–30%, симптом «ореола» — у 10%.

Диагноз устанавливают при обнаружении *Candida* spp. в биоптате из очага поражения. Однако биопсия легкого может быть затруднена в связи с высоким риском кровотечения. Вторым критерием диагностики являются КТ- или рентгенографические признаки инвазивного микоза легких у больных с кандидемией или острым диссеминированным кандидозом. Серологические и ПЦР-методы диагностики не разработаны.

Выявление *Candida* spp. при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов либо глотки, не является диагностическим критерием кандидозной пневмонии и показанием для назначения противогрибковых ЛС.

#### Методы диагностики:

- КТ- или рентгенография легких;
- повторные посевы крови;
- биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая);
- микроскопия биопсийного материала с обработкой калькофлюором белым;
- гистологическое исследование биоптата;
- посев биопсийного материала;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

#### Критерии диагностики:

- выявление *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве биоптата легкого; или
- признаки кандидемии, острого диссеминированного кандидоза в сочетании с КТ либо рентгенографическими признаками микоза легких.

### Лечение

Антифунгальная терапия должна быть начата незамедлительно, не позднее 24 ч после выявления *Candida* spp. в крови и других стерильных в норме субстратах (А II).

Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), преимущество которых по сравнению с триазолами (вориконазол, флуконазол) и полиенами (амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В) доказано в РКИ.

Итраконазол и позаконазол не используют в связи с вариабельной биодоступностью при приеме внутрь.

При назначении противогрибковых ЛС необходимо учитывать результаты локальных эпидемиологических исследований.

В течение первых 24 ч с момента выявления кандидемии необходимо удалить или заменить (не по проводнику) все внутрисосудистые катетеры (А II). Если это сделать невозможно, следует использовать активные против *Candida* в составе биопленки эхинокандины, а не азольные ЛС (В II).

Длительность терапии — не менее 2 нед после исчезновения клинических и радиологических признаков инфекции.

Важным условием успешного лечения является устранение или снижение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы ГК и иммуносупрессоров, коррекция нейтропении и пр.).

После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее 2 мес для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации.

#### Выбор противогрибковых препаратов

Препараты выбора:

- анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут (А II);
- каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (А II);
- микафунгин внутривенно 100 мг/сут (А II).

Альтернативные препараты:

- вориконазол внутривенно 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг в сутки или перорально 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут (В II);
- флуконазол внутривенно или перорально 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг в сутки (С II);
- липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (С II).

## Мукормикоз

Обусловленное мицелиальными (нитчатými) низшими грибами редкое заболевание у иммунокомпрометированных, преимущественно гематологических, больных. Прежнее название — зигмикоз.

#### Этиология и факторы риска

**Возбудители:** *Rhizopus* spp. (*R. oryzae*, *R. microsporus*, *R. stolonifer*), *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* и *Mucor* spp. Распространены повсеместно, обитают в почве, часто встречаются на пищевых продуктах и в гниющих растительных отходах. Полирезистентные патогены, могут быть чувствительны *in vitro* к амфотерицину В и позаконазолу, устойчивы к эхинокандинам и прочим азолам (см. табл. 9.39).

Распространенность в РФ — 0,2 случая на 100 000 населения в год, сравнима с показателями в других странах.

**Факторы риска.** Мукормикоз легких возникает преимущественно у гематологических больных с

выраженной продолжительной нейтропенией и лимфоцитопенией после повторной цитостатической терапии и применения высоких доз ГК, а также алло-ТГСК. Другие факторы риска: распространенные глубокие ожоги, декомпенсированный сахарный диабет, а также длительное лечение дефероксамином. У гематологических больных мукормикоз нередко развивается одновременно или после ИА.

Инфицирование обычно происходит при вдыхании или травматической имплантации возбудителя. Возбудитель попадает в легкие при вдыхании спор, значительно реже — в результате гематогенной или лимфогенной диссеминации.

Мукормикоз характеризуется чрезвычайно агрессивным течением с очень быстрым разрушением всех тканевых барьеров, поражением кровеносных сосудов, гематогенной диссеминацией с последующим развитием тромбозов, инфарктов и некрозов тканей.

При мукормикозе возможно поражение любых органов, но наиболее часто в процесс вовлекаются легкие (70% всех случаев), придаточные пазухи носа (20%), кожа и подкожная клетчатка (16%), а также ЦНС (14%).

#### Клинические проявления

Мукормикоз легких обычно проявляется рефрактерным к антибиотикам широкого спектра действия повышением температуры тела более 38 °С, кашлем, болями в груди, реже — кровохарканьем или легочным кровотечением. Прогрессирование процесса может привести к поражению различных органов, которое выявляют у ≥50% больных. В этих случаях высока вероятность летального исхода в течение 2–4 нед от начала заболевания.

#### Прогноз

Прогноз при мукормикозе неблагоприятный: общая летальность ≈50%, атрибутивная ≈40%. Неблагоприятный прогноз связан как с выраженностью иммуносупрессии у больных, так и с низкой чувствительностью мукормицетов к большинству применяемых антимикотиков. Поэтому идентификация возбудителей имеет принципиальное значение.

#### Диагностика

Диагностика основана на выявлении мукормицетов в БАЛ или биоптате. Серологические методы диагностики не разработаны.

КТ-признаки мукормикоза легких неспецифичны. Наиболее часто определяют очаговые или инфильтративные изменения (>80%), двусторонние (50%), гидроторакс (50%), а также симптом «ореола» или «обратного ореола» (30%).

Даже при распространенном мукормикозе легких возбудитель не всегда выделяют при микроскопии и посеве БАЛ, необходимы повторные

исследования. Мукормицеты при микроскопии исследуемых биосубстратов выявляют чаще, чем при посеве.

#### Методы диагностики:

- КТ легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике — МРТ или КТ головного мозга;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев БАЛ, аспирата из придаточных пазух, биопсийного материала на микологические среды;
- гистологическое исследование биопсийного материала с окраской по Гомори—Грокотту.

**Критерии диагностики:** КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением мукормицета при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очага поражения.

#### Лечение

Обязательными условиями успешного лечения мукормикоза являются ранняя высокодозная антифунгальная терапия в сочетании с активным хирургическим удалением пораженных тканей, а также устранение или уменьшение выраженности факторов риска (контроль основного заболевания, коррекция нейтропении, отмена ГК и пр.).

Лечение начинают с применения липидного комплекса амфотерицина В в сочетании с эхинокандинами, после стабилизации состояния пациента назначают позаконазол. При этом в течение первых 5 сут позаконазол применяют вместе с липидным комплексом амфотерицина В, а затем — только позаконазол. Лечение продолжают до исчезновения клинических и КТ-признаков инфекции, а также завершения периода нейтропении и выраженной иммуносупрессии.

#### Выбор противогрибковых препаратов

Препараты выбора:

- липидный комплекс амфотерицина В внутривенно 5 мг/кг в сутки (А II);
- позаконазол перорально 800 мг/сут (В II).

Альтернативные препараты:

- анидулафунгин внутривенно 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут (В III);
- каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (В II);
- микафунгин внутривенно 100 мг/сут (В II);
- амфотерицин В внутривенно 1–1,5 мг/кг/сут (С II).

#### Гиалогифомикоз

Редкое заболевание, обусловленное светлоокрашенными мицелиальными (нитчатými) грибами.

#### Этиология и факторы риска

Основной возбудитель — *Fusarium* spp., значительно реже — *Acremonium* spp., *Paecilomyces* spp., *Scedosporium* spp., *Scopulariopsis brevicaulis* и

*Trichoderma longibrachiatum*. Возбудители распространены повсеместно, часто встречаются в почве, на различных растениях. Устойчивые к флуконазолу и эхинокандинам полирезистентные патогены, могут быть чувствительны *in vitro* к вориконазолу, позаконазолу и амфотерицину В (см. табл. 9.39).

Гиалогифомикоз легких наиболее часто развивается у больных гемобластозами с длительной нейтропенией (50–60%) или реципиентов аллогенных трансплантатов костного мозга (20–30%), реже — при декомпенсированном сахарном диабете, распространенных глубоких ожогах и пр.

Инфицирование обычно происходит ингаляционным путем, реже — через внутрисосудистый катетер. Одним из возможных источников возбудителя являются пораженные ногти при онихомикозе. Возбудители ангиоинвазивны, могут поражать артерии с последующим развитием тромбозов, инфарктов и гематогенной диссеминацией.

#### Клинические проявления

Заболевание обычно начинается как пневмония с рефрактерной к антибиотикам лихорадкой. Отличительной особенностью этого микоза является высокая частота гематогенной диссеминации с поражением кожи, внутренних органов, костей и головного мозга. У 50% больных развивается характерное поражение кожи и подкожной клетчатки: болезненные эритематозные папулы или подкожные узелки с последующим образованием очага некроза в центре.

#### Прогноз

Прогноз при гиалогифомикозе неблагоприятный. Например, при фузариозе общая летальность ≈50%, атрибутивная ≈30%. Неблагоприятный прогноз связан как с выраженностью иммуносупрессии у больных, так и с низкой чувствительностью гиалогифомицетов к большинству применяемых антимикотиков. Поэтому идентификация возбудителей имеет принципиальное значение.

#### Диагностика

Диагностика основана на выявлении возбудителя при посеве БАЛ, биоптата, крови и фрагмента внутривенного катетера. Серологические методы диагностики не разработаны, возможны ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus*.

В отличие от возбудителей ИА и мукормицетов, *Fusarium* spp. часто (≈50%) выявляют при посеве крови и биоптатов. Поэтому повторные посевы крови и биоптатов кожи из очагов поражения — важный компонент успешной диагностики этого микоза.

#### Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике — МРТ или КТ головного мозга;

- микроскопия с окраской калькофлюором белым БАЛ, биоптата, аспирата придаточных пазух носа и пр.;
- повторные посевы на микологические среды крови, дистального фрагмента внутривенного катетера, биоптата из очагов поражения;
- гистологическое исследование с окраской по Гомори–Грокотту биоптата из очагов поражения.

**Критерии диагностики:** КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением гиалогифомицетов при микологическом исследовании БАЛ, материала из очагов поражения, крови.

### Лечение

Обязательными условиями успешного лечения гиалогифомикоза являются ранняя высокодозная антифунгальная терапия в сочетании с активным хирургическим удалением пораженных тканей, устранение или уменьшение выраженности факторов риска (контроль основного заболевания, коррекция нейтропении, отмена ГК и пр.), а также удаление или замена центрального венозного катетера.

Выбор противогрибкового ЛС зависит от возбудителя. Обычно начинают с внутривенного применения вориконазола или липидного комплекса амфотерицина В, после стабилизации пациента переходят на пероральный антимикотик. При неэффективности стартовой монотерапии применяют комбинации антимикотиков (вориконазол + эхинокандины или липидный комплекс амфотерицина В + эхинокандины). Монотерапия эхинокандинами не рекомендована.

Выбор противогрибковых препаратов

#### *Fusarium* spp.:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела больше 40 кг) (А II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (В III);
- позаконазол 800 мг/сут (В III);
- комбинации антимикотиков (вориконазол + эхинокандины или липидный комплекс амфотерицина В + эхинокандины) (С II).

#### *Ascremonium* spp.:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела больше 40 кг) (А II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (С III);
- амфотерицин В 1–1,5 мг/кг в сутки (С III);
- позаконазол 800 мг/сут (С III).

#### *Raecilomyces* spp.:

- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (А III);

- амфотерицин В 1–1,5 мг/кг в сутки (С III);
- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела больше 40 кг) (С III);
- позаконазол 800 мг/сут (С III).

#### *Scedosporium* spp.:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем в/в по 4 мг/кг каждые 12 ч или п/о 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела больше 40 кг) (А II);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (С III);
- позаконазол 800 мг/сут (С III).

#### *S. brevicaulis*:

- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (А III).

## Феогифомикоз

Редкий микоз, обусловленный темноокрашенными мицелиальными (нитчатými) грибами.

Возбудители: *Alternaria* spp., *Bipolaris spicifera*, *Cladophialophora bantiana*, *Exophiala dermatitidis* и др. Отличительной особенностью является наличие меланиноподобных пигментов в клеточной стенке, окрашивающих мицелий в темный цвет. Распространены повсеместно, часто встречаются в почве, на различных растениях. Большинство возбудителей *in vitro* чувствительны к вориконазолу, итраконазолу, позаконазолу и амфотерицину В, устойчивы к флуконазолу и эхинокандинам (см. табл. 9.39).

Инвазивный феогифомикоз обычно развивается как внутрибольничная инфекция у иммунокомпрометированных больных.

Факторы риска — декомпенсированный сахарный диабет, длительная гранулоцитопения, выраженная иммуносупрессия.

### Клинические проявления

Наиболее распространенными клиническими вариантами феогифомикоза у иммунокомпрометированных пациентов являются поражения придаточных пазух носа, мягких тканей и легких, а также диссеминированные инфекции с формированием абсцессов головного мозга. Клинические проявления неспецифичны и не отличаются от бактериальных и других микотических инфекций.

### Прогноз

Прогноз при феогифомикозе легких при адекватной терапии благоприятный, в значительной степени зависит от локализации и распространенности патологического процесса, а также активности «фонового» заболевания. Общая летальность — менее 15%.

## Диагностика

### Методы диагностики:

- КТ легких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике — МРТ или КТ головного мозга;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев на микологические среды мокроты, БАЛ, аспиратов придаточных пазух носа, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биоптатов из очагов поражения;
- гистологическое исследование с окраской по Гомори—Грокотту биоптатов из очагов поражения;
- обследование больного для выявления источника, распространенности инфекции и очагов диссеминации.

**Критерии диагностики:** КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением возбудителя феогифомикоза при микологическом исследовании материала из очагов поражения.

## Лечение

Комбинированное (хирургическое и антимикотическое) лечение следует сочетать с устранением факторов риска. Препарат выбора — вориконазол, альтернативные — итраконазол, позаконазол, а также обычный или липидный амфотерицин В. Продолжительность терапии — 2–4 мес, в зависимости от распространенности поражения и выраженности иммуносупрессии.

### Выбор противогрибкового препарата

#### Препарат выбора:

- вориконазол внутривенно 6 мг/кг каждые 12 ч в 1-й день, затем внутривенно 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или 400 мг/сут (масса тела >40 кг) (А III).

#### Альтернативные препараты:

- итраконазол 400 мг/сут (В III);
- позаконазол 800 мг/сут (В III);
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки (В III);
- амфотерицин В 1,0–1,5 мг/кг в сутки (С III).

## Список литературы

См. 

## 9.9. Паразитарные заболевания легких

А.Ф. Попов, Г.И. Суханова, В.А. Невзорова

Легочные поражения наблюдаются при 30 видах паразитарных заболеваний [5, 11]. Лишь при парагонимозе легкие являются специфической средой, где возбудители проходят весь цикл своего развития. Ряд гельминтов (аскариды, токсокары,

анкилостомиды, кишечные угрицы и др.) в своем развитии обязательно проходят стадию миграции личинок через легкие, что и вызывает клиническую картину острых воспалительных изменений в респираторной системе. При некоторых паразитарных заболеваниях, таких как описторхоз и клонорхоз, нет стадии миграции личинок через легкие, но в острой фазе, особенно при массивной инвазии, общие реакции аллергического типа столь выражены, что у пациентов нередко развиваются клинические проявления легочного синдрома, как и при миграции личинок через легкие.

## Парагонимоз (В66.4)

Парагонимоз — природно-очаговый гельминтоз, протекающий с преимущественным поражением легких, подкожной клетчатки, скелетных мышц, реже — головного мозга. Различают типичный (легочный) и ларвальный (личиный) парагонимоз (ЛП).

## Этиология и эпидемиология

Парагонимоз вызывается трематодами-сосальщиками. Заболевание широко распространено во всем мире, включая Евразийский, Африканский и Американский континенты. Основные эндемические очаги расположены в странах Азиатско-Тихоокеанского региона. Вид *Paragonimus Westermani* наиболее часто встречается в Юго-Восточной Азии и в том числе на Дальнем Востоке России. Он разделяется на 4 подвиды: *P.w. westermani*, *P.w. japonicus*, *P.w. filipinus*, *P.w. ichunensis*. На Дальнем Востоке России и на севере Китая, имеющих общий водный бассейн, регистрируется *P.w. ichunensis*. В ходе эпидемиологических обследований населения Приморского края положительные серологические реакции на парагонимоз были выявлены в 3,8–6% случаев [8].

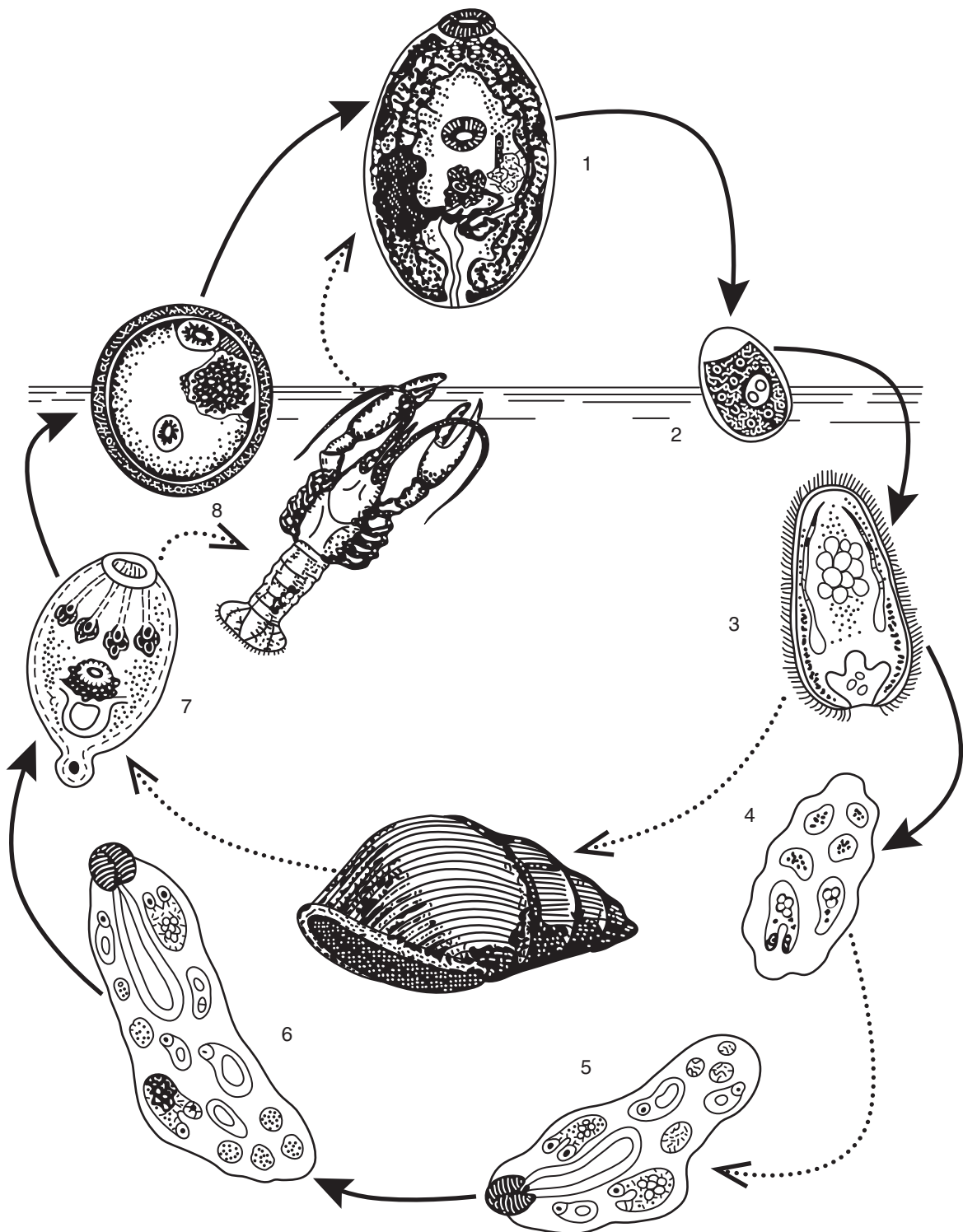
Цикл развития парагонимид был изучен еще в начале XIX в. (рис. 9.43).

Основной путь заражения животных и человека — поедание пресноводных ракообразных, а также сырого мяса животных, в мускулатуре которых длительное время сохраняются личинки парагонимов.

## Типичный легочный парагонимоз

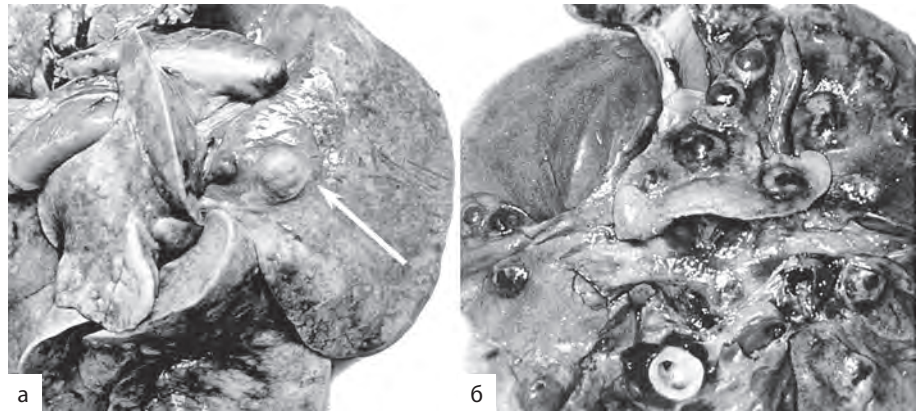
### Патогенез и патологическая анатомия

Попадая в организм хозяина, метацеркарии экцистируются в начальном отделе тонкой кишки. Личинки в течение нескольких часов проникают через стенку кишки в брюшную полость, а затем в течение 1–3 дней через диафрагму и плевру — в легкие, где формируют кисты. Окончательные хозяева в основном хищники, грызуны, человек. В процессе миграции личинки вызывают механическое повреждение тканей и органов, локальную и генерализованную токсико-аллергические реакции организма с выраженной эозинофилией.



**Рис. 9.43.** Цикл развития *Paragonimus westermani*: 1 — парагоний; 2 — яйцо; 3 — мирацидий; 4 — спороциста; 5 — материнская редия; 6 — дочерняя редия в моллюске; 7 — церкарий; 8 — метацеркарий в теле рака

**Рис. 9.44.** Типичный (экспериментальный) парагонимоз: а — субсклеральная паразитарная киста в легком собаки (стрелка); б — множественные паразитарные кисты




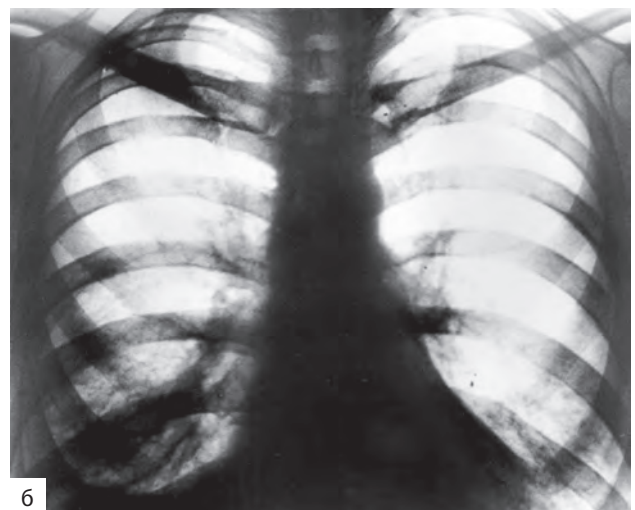
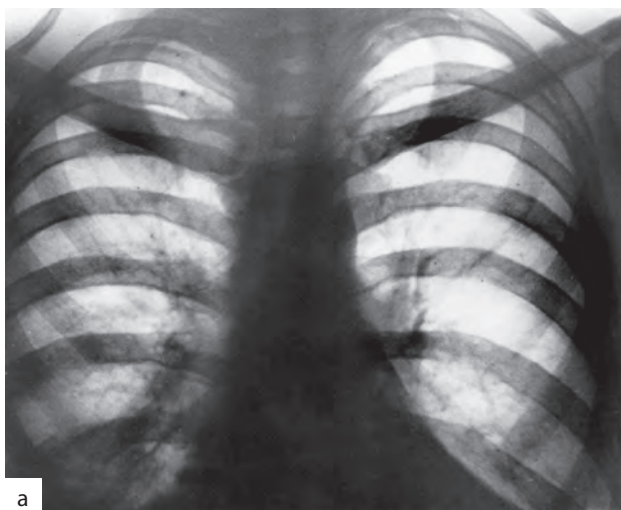
Паразиты могут проникать и фиксироваться в головном и спинном мозге, печени, гениталиях, под кожей и вызывать патологические изменения как на стадии личинки, так и при образовании кист. Через 12–16 нед половозрелые особи начинают откладывать яйца в кисты. Кисты сообщаются между собой и имеют выходы в бронхи. При кашле попавшие в бронхи яйца с мокротой выделяются в окружающую среду, где начинается новый цикл развития парагонимов. Патоморфогенез типичного парагонимоза складывается из трех фаз: инфильтративной, кистой и склеротической. Размер легочных кист при парагонимозе может варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров.

#### Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления типичного парагонимоза связаны с двумя стадиями жизнедеятельности паразита: стадией миграции личинок и кистой стадией (взрослого сосальщика). Большинство клинических классификаций парагонимоза построены по признаку локализации паразитарных

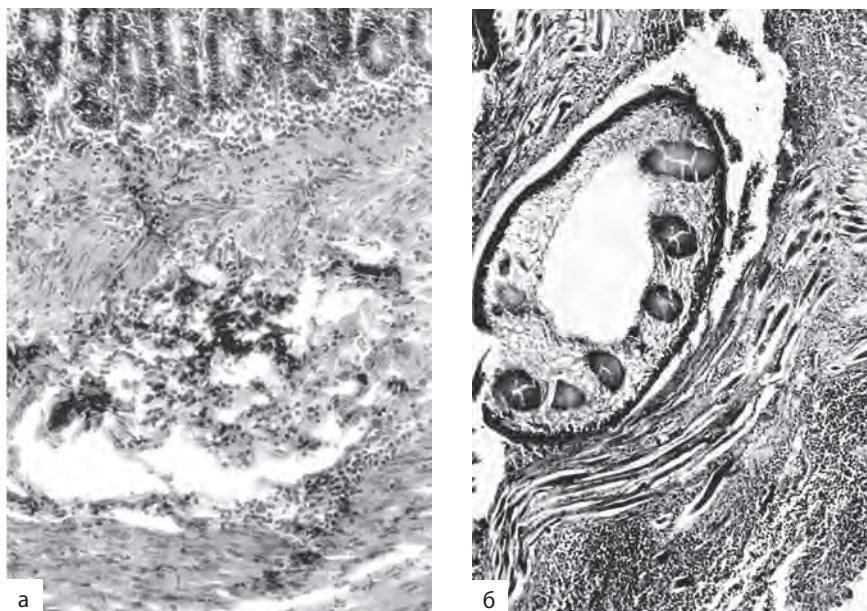
кист [12]. Выделяют легочную, абдоминальную, церебральную и генерализованную формы парагонимоза. Клиническая картина стадии миграции личинок кратковременна, может пройти незаметно. Характерны повышение температуры, кашель, боль в грудной клетке. В хронической стадии наиболее частыми причинами обращения к врачу являются кровохарканье или легочное кровотечение (до 95%), а также церебральные расстройства, обусловленные наличием кист в головном мозге.

В крови выявляются лейкоцитоз, эозинофилия, повышенная СОЭ. При рентгенологическом исследовании на ранней стадии болезни в легких определяются очаговые тени средней интенсивности без четких контуров, возможны миграция их с образованием очагово-сливных теней, сухой или экссудативный плеврит. На поздней стадии в легких обнаруживаются тонкостенные полости — паразитарные кисты (рис. 9.45, 9.47 и рис. 9.46, см. ) , массивные инфильтративные очаги, узелки и бронхоэктазы. Возможно обызвествление кист или их нагноение с прорывом в плевру и развитием эмпиемы, формирование плевропневмосклероза [4, 16, 17].



**Рис. 9.45.** Прямые рентгенограммы пациента, 24 года: а — диффузное усиление и деформация легочного рисунка, уплотнение корней легких, запаянность синусов, деформация диафрагмы и уплотнение костальной плевры; б — уменьшение интенсивности интерстициальных проявлений при более выраженном плевросклерозе справа через 1 мес





**Рис. 9.47.** Личинка парагонима в организме крысы (1-й день инвазии). Гистологический препарат,  $\times 40$ : а — паразитарный ход, содержащий детрит и полинуклеары, в стенке тонкой кишки; б — живая личинка в диафрагме крысы

Диагноз типичного парагонимоза подтверждают обнаружением яиц паразита в мокроте (до 72%), в желудочном, дуоденальном содержимом и кале (до 65% случаев), результатами серологических реакций — непрямой гемагглютинации и латекс-агглютинации.

#### Ларвальный (личиночный) парагонимоз

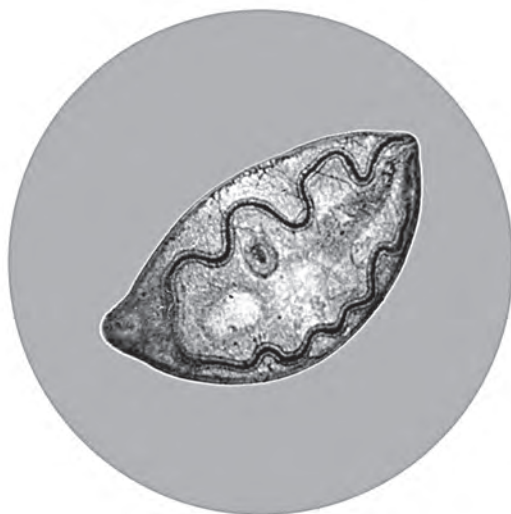
Первые сообщения о парагонимозной этиологии неясного заболевания у жителей Приморского края, протекавшего как синдром Леффлера, относятся к началу 1970-х годов [12]. Экспериментальные исследования, проведенные с целью установления природы болезни, показали, что она вызывается метацеркариями (личинками) парагонимов, множество которых было обнаружено в диафрагме, мышцах конечностей, межреберной мускулатуре экспериментальных животных (см. рис. 9.44). Оказалось, что у ряда диких, домашних животных и человека личинки гельминта могут длительно сохраняться в организме, не созревая до стадии зрелого парагонима [12]. Такая форма заболевания была названа ЛП.

#### Патогенез и патологическая анатомия

Патогенез ЛП связан с механическими повреждениями органов и тканей мигрирующими личинками, аллергическими реакциями организма в результате сенсибилизации и токсического воздействия продуктов жизнедеятельности гельминта. Как показали эксперименты на мышах, при проникновении личинок парагонимусов в брюшную полость протеаза метацеркариев вызывает экссудацию с высоким содержанием эозинофилов и нейтрофилов в перитонеальном выпоте.

Гистологически в это время регистрируется картина катарального энтерита с очаговой микродеструкцией кишечной стенки — образованием паразитарных ходов. В лимфатических узлах

брюшной полости возникают реактивные неспецифические изменения. К концу первых суток после экспериментального заражения личинки внедряются в диафрагму (см. рис. 9.47), а затем — в плевральную полость и легкие. Мигрирующие личинки могут оказаться в мышцах передней брюшной стенки и субсерозных отделах париетальной брюшины, различных органах. В почках личинки возбудителя инициируют развитие паранефрита, межпочечного нефрита. В печени также прослеживаются паразитарные ходы и формируется картина межпочечного гепатита. Достигая легких, личинки не превращаются в половозрелых паразитов (рис. 9.48). Мигрируя в легких, личинки обуславливают развитие альтеративно-экссудативных изменений, формирование гранулем и



**Рис. 9.48.** Личинка паразита из легкого больного с ларвальным парагонимозом. Длина личинки 1,2 мм, половые органы не сформированы, строение тела соответствует эксцистированному метацеркарию

пневмосклероза. Эозинофильным гранулоцитам принадлежит важная роль в формировании воспалительного ответа на всех этапах инвазии, их содержание в пораженных гельминтами тканях составляет 10–17%. Описанный патоморфогенез ЛП обуславливает синдромный полиморфизм болезни [3].

#### Клиническая картина

В большинстве случаев клинические проявления ЛП могут быть представлены четырьмя синдромами: абдоминальным, токсико-аллергическим, легочным и неврологическим. Возможно также бессимптомное, или латентное, течение инвазии [4, 12].

Абдоминальный синдром, как правило, мало выражен и быстро проходит. У половины больных наблюдаются симптомы острого гастроэнтерита: схваткообразные боли в животе (у 88,8%), тошнота (у 25%), одно-, двукратная рвота (у 24,1%), диарея — обычно не чаще 3 раз в сутки (у 48,3%). У 10,5% отмечается увеличение печени и у 8,9% — перитонеальный выпот без симптомов раздражения брюшины. У детей в половине случаев наблюдаются гепатоспленомегалия и лимфаденопатия [12].

Токсико-аллергический синдром наблюдается у подавляющего большинства больных. Наиболее частыми его симптомами являются общая слабость (у 67,7%), лихорадка (у 57,3%), потливость (у 59,3%), похудание (у 29%), боли в суставах (у 8,5%), уртикарная сыпь (у 6,5%). Эти расстройства могут возникать с самого начала инвазии параллельно с абдоминальным синдромом, но чаще нарастают по мере развития легочного синдрома и соответствуют выраженности воспалительных изменений в легких.

Легочный синдром наблюдается у всех больных ЛП. Большинство больных считают его появление началом заболевания. Боль в грудной клетке, кашель и одышка, повышение температуры возникают остро. Боль в грудной клетке встречается в 88,7% случаев, имеет непостоянный, мигрирующий характер и часто бывает связана с актом дыхания. Наиболее характерная начальная локализация боли — в подреберьях, что обусловлено повреждениями диафрагмальной плевры личинками парагонима, мигрирующими в легкие. Острота боли постепенно снижается, но она длительно сохраняется на протяжении всего периода болезни. У больных развивается диафрагмальный плеврит. Симптоматика его крайне скудна, часто повторные рентгенологические исследования обнаруживают признаки перенесенного процесса: уплотненность и деформацию диафрагмы, плевральные сращения, облитерацию плевральных синусов (см. рис. 9.45). Кашель — второй по частоте симптом ЛП. Он наблюдается у 81% больных, причем в половине случаев бывает кратковременным и мало выраженным. Прожилки крови в мокроте об-

наруживаются редко. Одышка отмечается меньше чем у половины больных (у 41,9%). Больные могут предъявлять жалобы на «скрипы» в груди, которые являются признаком фибринозного плеврита. В некоторых случаях эпизоды экспираторной одышки и приступы удушья, напоминающие БА, появляются через несколько месяцев после начала инвазии. Развитие ЛП при БА приводит, как правило, к обострению последнего.

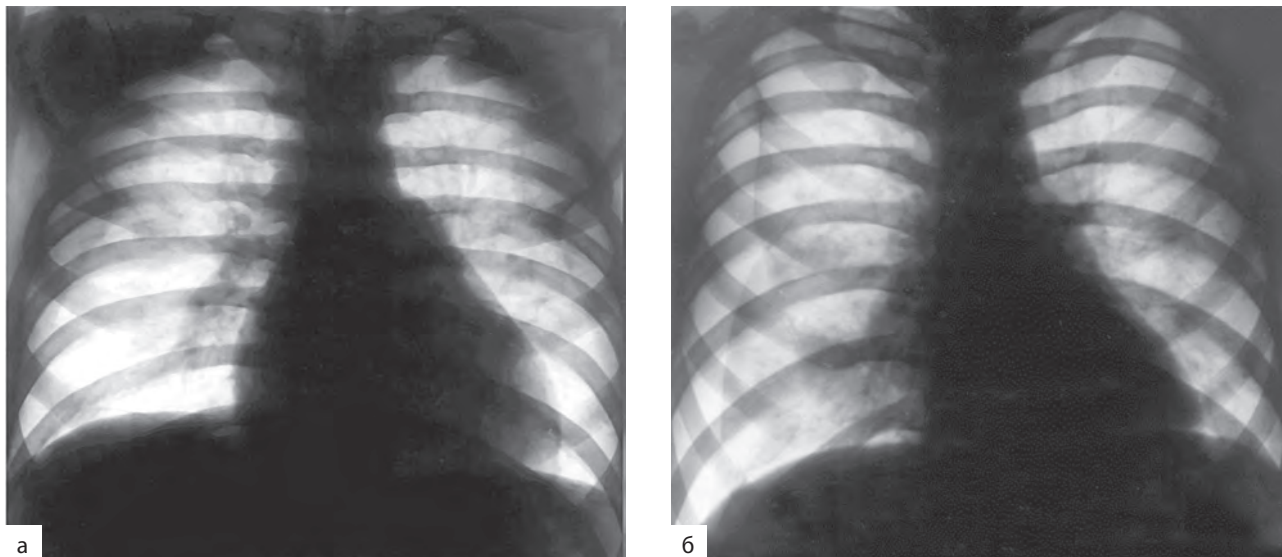
Физикальные находки неспецифичны. Укорочение перкуторного звука, выявляемое у 87,9% больных, обычно обусловлено наличием плеврального выпота, фибринозными наложениями, утолщением и сращением плевральных листков, грубым шум трения плевры определяется даже пальпаторно у каждого пятого пациента. Обращает на себя внимание скудность перкуторных и аускультативных данных при наличии выраженных очаговых и инфильтративных изменений в легких на рентгенограммах. Ослабление дыхания над областью затемнений в легких, обнаруживаемых рентгенологически, отмечается всего в 11,3% случаев, сухие хрипы — в 14,1%, влажные — в 11,3%. Бедность симптоматики связана в первую очередь с тем, что основные воспалительные изменения при ЛП локализируются в интерстициальной ткани. Наиболее частый аускультативный феномен — шум трения плевры, поскольку плеврит — одно из характерных проявлений легочного синдрома. Плевриты при ЛП имеют фибринозный, серозный, серозно-фибринозный и, редко, геморрагический характер. В 19,5% случаев экссудативный плеврит возникает в первый месяц болезни. Плеврит, выявляемый впервые через 4–6 мес от начала инвазии, является следствием продолжающейся активной миграции личинок.

Неврологический синдром встречается у 2,5% больных и проявляется в основном головной болью. Могут иметь место признаки раздражения менингеальных оболочек, симптомы вестибулопатии.

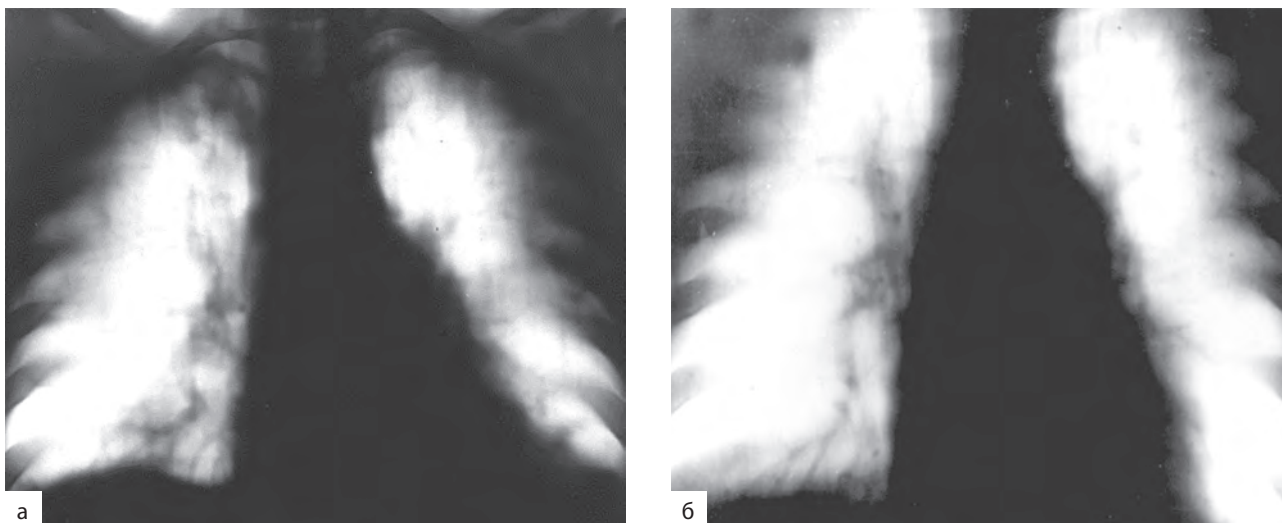
#### Инструментальная и лабораторная диагностика

При рентгенологическом исследовании у 52,8% больных выявляются очаговые и инфильтративные затемнения в легких. Чаще поражается правое легкое, у 40% процесс бывает двусторонним, у 20% больных изменения локализуются в верхних отделах легких (см. рис. 9.45, 9.46, 9.49, 9.50).

Плеврит нередко выявляется на стороне, противоположной инфильтративным изменениям в легких, или при их отсутствии. У единичных больных одновременно с плевритом выявляется перикардит. В плевральном выпоте всегда определяется большое содержание эозинофилов. При рентгенологическом исследовании в острой и подострой фазе отмечаются плевральные наложения и сращения у 54% пациентов и у 51,2% — усиление и деформация легочного рисунка. При этом в хронической фазе нелеченого парагонимоза частота



**Рис. 9.49.** Рентгенограмма грудной клетки пациента с ларвальным парагонимозом (а); правосторонний пневмоторакс с коллапсом легкого на 1/3 объема, грубая деформация легочного рисунка в нижних отделах с фиксацией купола диафрагмы на уровне V ребра (б)



**Рис. 9.50.** Томограммы легких того же больного (срез 8 см). Облаковидный инфильтрат в верхушке правого легкого (а); исчезновение инфильтрата после лечения гельминтоза (б)

последнего признака у взрослых увеличивается до 68%, а у детей — до 90% [12]. У 11% больных, чаще в первый месяц инвазии, выявляется спонтанный пневмоторакс, который в дальнейшем может рецидивировать.

При фибробронхоскопии у 2/3 пациентов отмечены явления отека и гиперемии, нередко на фоне атрофии слизистой оболочки бронхов. Исследование чрезбронхиальных биоптатов у пациентов с продолжительностью заболевания более года как в бронхах, так и в легочной ткани, выявляет лимфоидно-плазмноклеточные инфильтраты со значительным содержанием эозинофилов, выраженные дисрегенераторные изменения эпителия бронхов, склероз подслизистого слоя.

Спирография у 1/3 пациентов с установленным диагнозом ЛП выявляет наличие обструкции бронхов, а в 40% случаев обнаруживает рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, которые являются отражением хронических интерстициальных изменений в легких.

В анализе крови в острой фазе у большинства (78,5% пациентов) регистрируется лейкоцитоз, причем у 13% — высокий ( $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ ), а у 18,8% — гиперлейкоцитоз (более  $20 \times 10^9/\text{л}$ ).

СОЭ превышает норму у 60% больных, а в 1/5 случаев при тяжелом течении инвазии составляет более 40 мм/ч. У подавляющего большинства пациентов (в 96,2% случаев) в острой фазе отмечается эозинофилия крови, гиперэозинофилия (свыше 20%) наблюдается более чем у 2/3 больных.

Эозинофилия как в периферической крови, так и в костном мозге представлена зрелыми клеточными элементами. Эозинофилия крови сохраняется на протяжении всего активного периода заболевания, уровень ее начинает снижаться через 3–4 мес от начала инвазии. В хронической фазе болезни эозинофилия периферической крови отмечается у 1/3 больных, а гиперэозинофилия наблюдается в единичных случаях.

Характерным для ЛП не только в острой, но и в хронической стадии инвазии и при латентном течении является повышение в крови уровня альфа1-кислого гликопротеина, гистамина и серотонина, что отражает стимуляцию роста фибробластов и развитие склеротических процессов.

При ЛП наибольшей диагностической значимостью отличается метод ИФА, позволяющий получить серологическое подтверждение диагноза в 97,9% случаев [7].

#### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ЛП проводят с бронхолегочными заболеваниями, имеющими сходную клиническую картину: пневмонией, острым и хроническим обструктивным бронхитом, БА, туберкулезом.

Пневмония является наиболее часто встречающимся ошибочным диагнозом при ЛП. В отличие от пневмонии, первые дни развития ЛП боль в грудной клетке и повышение температуры не сопровождаются появлением затемнений в легких, так как боль вызвана миграцией личинок через плевральные листки, и не являются следствием парапневмонического плеврита. Позже, когда у больных ЛП появляются тени в легких, в пользу ЛП свидетельствуют не свойственная пневмонии длительность боли, отсутствие положительной рентгенологической динамики при антибактериальной терапии и высокая эозинофилия крови.

Отсутствие изменений в легких на рентгенограммах при наличии жалоб на кашель, боль в грудной клетке, одышку, повышение температуры дает основание для ошибочной диагностики острого бронхита. Но для острого бронхита нехарактерны мигрирующие и длительные боли в грудной клетке, а также эозинофилия крови.

У 1/3 больных с ЛП выражен бронхообструктивный синдром. Клинические проявления, характерные для БА, встречаются при ЛП в 20% случаев, хронического обструктивного бронхита — в 11%. Выявление эпидемиологического анамнеза и положительных серологических реакций позволяет установить природу заболевания, которое до этого, как правило, было рефрактерным к лечению.

Очаговые и инфильтративные изменения, часто локализующиеся в верхних долях легких, в сочетании с токсико-аллергическим синдромом вызывают подозрение на туберкулез. В отличие от туберкулеза, для ЛП характерна склонность

тений к миграции, а также сравнительно быстрая инволюция изменений.

При неустановленном диагнозе ЛП и нелеченой инвазии характерно длительное торпидное рецидивирующее течение бронхолегочного поражения с клинической картиной плеврита, спонтанного пневмоторакса, хронической эозинофильной пневмонии, бронхита. Больные безуспешно лечатся у терапевтов, фтизиатров, пульмонологов. Личинки парагонимов остаются живыми более 10 лет, и наибольшие диагностические трудности представляет ЛП в латентной и хронической фазе болезни. Лишь в 5% подобных случаев до установления диагноза возникает подозрение на парагонимоз [12].

#### Лечение парагонимоза

Для лечения трематодозов, в том числе типичного и ларвального парагонимоза, успешно применяют празиквантел. Механизм действия этого препарата заключается в повышении проницаемости клеточных мембран паразита для ионов кальция. Это вызывает сокращение мускулатуры паразита, переходящее в спастический паралич. Празиквантел быстро всасывается в кишечнике, пик его концентрации в плазме крови отмечается через 1–2 ч. 80% препарата выводится почками в виде метаболитов в течение 4 дней, из них 90% — в течение первых суток. Препарат противопоказан в I триместре беременности, следует соблюдать осторожность при назначении его больным с заболеваниями печени. Побочные явления незначительны: в отдельных случаях отмечаются тошнота, головная боль, сонливость, боль в эпигастрии, аллергические реакции. Описанные явления обычно быстро проходят после окончания приема препарата.

Доза празиквантела составляет 40–60 мг/кг на 1 кг массы тела пациента. Препарат применяют в течение одного дня, суточную дозу назначают в 2 или 3 приема после еды. Эффективность лечения при типичном парагонимозе составляет 95–97%, при ЛП — 89%. Повторный курс лечения обычно проводят через 3–4 мес после первого.

#### Профилактика

Профилактика парагонимозов заключается в отказе от употребления в пищу сырых речных раков и креветок, а также недостаточно термически обработанного мяса диких кабанов и домашних свиней в регионах, эндемичных для этого вида паразитарной инвазии.

#### Описторхоз и клонорхоз (В66.0 и В66.1)

Эти трематодозы являются природно-очаговыми биогельминтозами с преимущественным поражением гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Поражение респираторной системы у человека может наблюдаться на ранней стадии болезни.

### Этиология

Возбудители — сосальщики семейства *Opisthorchiidae*: *Opisthorchis felineus*, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* — плоские черви-гермафродиты длиной от 5 до 20 мм. Гельминты имеют ротовую и брюшную присоски. Яйца их мелкие (до 0,03 мм в длину) с небольшими утолщениями оболочки на обоих полюсах и крышечкой на одном из них.

Основными хозяевами двуустки являются человек и рыбаобразные животные (кошки, собаки, свиньи, лисы и др.). Яйца, содержащие личинку (мирацидий), выделяются с испражнениями и при попадании в организм пресноводного моллюска рода *Bithynia* проходят в нем несколько стадий развития, которые через 2 мес заканчиваются формированием церкариев, инвазивных для рыб. Церкарии выходят в воду и через кожу внедряются в организм рыбы, где через 6 нед превращаются в метацеркариев, инвазивных для окончательного хозяина.

### Эпидемиология

Описторхоз и клонорхоз встречаются в странах Европы, Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана. В России описторхоз, возбудителем которого является *Opisthorchis felineus* — кошачья двуустка, распространен преимущественно в бассейнах рек Обь, Иртыш, Волга и Кама. Имеются данные о наличии эндемических очагов низкой интенсивности в бассейне Енисея, Урала и Северной Двины. Очаги клонорхоза (возбудитель *C. sinensis* — китайский сосальщик) в России находятся в бассейне реки Амур и в Приморском крае. Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой, мороженой, слабосоленой или слабоявленной рыбы, содержащей живые метацеркарии.

### Патогенез и патологическая анатомия

Основная роль в патогенезе описторхозов принадлежит токсико-аллергическим реакциям и механическому воздействию гельминтов, способствующим возникновению условий, благоприятных для присоединения вторичной инфекции желчных путей, и предпосылок для развития первичного рака печени. Продолжительность жизни описторхисов в организме человека достигает 20 лет. Механическое воздействие состоит в повреждении стенок желчных и панкреатических протоков, желчного пузыря присосками, а также шипиками, покрывающими поверхность тела молодых гельминтов. В желчных протоках находят скопления яиц, эпителия, эозинофилов, нейтрофилов. Нервно-рефлекторные воздействия обуславливают нарушение моторики желчного пузыря, функций желудка и двенадцатиперстной кишки.

### Клиническая картина

Инкубационный период продолжается 2–3 нед. Острая стадия продолжается от 2–3 дней до

3 нед и характеризуется лихорадкой. Температура тела колеблется от субфебрильной до 39–40 °С. Лихорадка сопровождается интоксикацией, потливостью, болями в мышцах и суставах, высыпаниями на коже, а также поражением внутренних органов. В этой стадии может возникать сильная боль в животе. У половины пациентов через 2–3 нед после заражения отмечается увеличение печени и селезенки. В хронической стадии наблюдается клиническая картина холангита, гепатита, цирроза печени, панкреатита, гастродуоденита, энтероколита [5]. Течение инвазии может быть латентным.

**Легочный синдром.** В течение первых 3 нед болезни у части пациентов возникает клиническая картина легочных поражений. В отличие от другого трематодоза — парагонимоза, при описторхозе личинки гельминта не мигрируют через легкие. Патогенез легочных изменений обусловлен токсико-аллергическими реакциями организма. Однако признаки легочных проявлений весьма сходны с таковыми при гельминтозах с миграционной фазой в острой стадии инвазий. Характерны жалобы на лихорадку, кашель, боль в грудной клетке, экспираторную одышку с появлением сухих и влажных хрипов, бронхоспазм по типу обструктивного бронхита или приступов БА. У больных БА развивается ее обострение.

### Диагностика

В крови наблюдается лейкоцитоз более  $20 \times 10^9$  г/л, эозинофилия иногда достигает 70–90%. При рентгенологическом исследовании в первые дни болезни обнаруживаются инфильтраты в прикорневых зонах легких с нечеткими контурами, описываемые как эозинофильная пневмония. Именно сочетание легочного синдрома и эозинофильного лейкоцитоза должно быть основанием для уточнения паразитарной этиологии заболевания, особенно в эндемичных регионах. Окончательный диагноз устанавливается при обнаружении яиц гельминтов в желчи и фекалиях через 4–6 нед после заражения. В острой стадии используются серологические тесты (ИФА, реакция непрямой гемагглютинации).

### Лечение

Наиболее эффективен противогельминтный препарат празиквантел (Бильтрицид<sup>®</sup>) или отечественный аналог — азинокс<sup>®</sup> в суточной дозе 40–75 мг/кг в 2–3 приема в течение одного дня. Максимальная разовая доза — 2 г, максимальная суточная доза — 6 г (10 таблеток). Не рекомендуется назначать препарат детям до 2 лет, женщинам в I триместре беременности. Противопаразитарное лечение сочетают с десенсибилизирующей и дезинтоксикационной терапией. Контрольное исследование испражнений и дуоденального содержимого на гельминтоз проводят через 3–4 мес.

## Аскаридоз (B77)

Аскаридоз — гельминтоз, вызываемый нематодами *Ascaris lumbricoides*.

### Этиология и эпидемиология

*Ascaris lumbricoides* — самая крупная из паразитирующих у человека нематод, длина самки составляет 20–44 см, самца — 15–20 см. Источник инвазии — зараженный человек. Выделенные самкой аскариды яйца в течение нескольких недель развиваются в верхних слоях почвы, и после созревания в ней личинки становятся инвазивными. Человек заражается аскаридами при проглатывании с пищей или водой инвазивных яиц гельминта, из которых в пищеварительном тракте выходит личинка. В организме человека аскариды совершают сложную миграцию и живут около года. Восприимчивость к инвазии высокая, наибольшая пораженность отмечается среди детей. Аскаридоз широко распространен на земном шаре, за исключением регионов с очень низкими температурами.

### Патогенез и патологическая анатомия

Поражение легких наблюдается, как правило, в острую стадию инвазионного процесса и обусловлено паразитированием личинки аскариды в ткани легкого, а также сенсibilизацией организма метаболитами гельминта. В результате закупорки капилляров личинками аскарид возникают микроинфаркты легких, вокруг гельминтов образуются инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазмочитов и эозинофилов. Характерным проявлением сенсibilизации организма к паразитарным аллергенам являются эозинофильные инфильтраты, возникающие в различных участках легких, а в случае массивной интерстициальной инфильтрации гистиоцитами, лимфоцитами, плазмочитами и эозинофилами возможен исход в очаговый фиброз. Наиболее выраженные изменения наблюдаются при первичной инвазии. Эозинофильные инфильтраты могут развиваться и в других органах. Патогенез хронической стадии обусловлен паразитированием взрослых особей в тонкой кишке человека.

### Клиническая картина

Клиническая картина первой миграционной фазы личинок аскарид обусловлена сенсibilизацией к паразиту и продуктам его жизнедеятельности. Часто она протекает бессимптомно или может быть полиморфной. Наиболее яркими в этой стадии являются легочные симптомы.

Симптоматика легочного синдрома типична для периода миграции личинок через легкие [2]. Именно при аскаридозной инвазии Леффлером был описан своеобразный легочный синдром, при котором отмечаются повышение температуры, кашель, затрудненное дыхание. В легких иногда вы-

являются зоны ослабленного перкуторного звука, могут выслушиваться хрипы, шум трения плевры. Реже может развиваться экссудативный плеврит, как правило, быстро проходящий. В экссудате выявляются эритроциты и эозинофилы, иногда в нем обнаруживают личинки аскарид. Очаги инфильтрации в легких нестойкие, изменчивой конфигурации, нередко двусторонние, множественные, мигрирующие. Эозинофилия в крови достигает 15–20%. В ряде случаев может появляться уртикарная сыпь. Клиническая картина легочного синдрома при аскаридозе не имеет длительного и рецидивирующего течения при однократном заражении, так как оставшиеся в легких личинки аскарид погибают.

### Диагностика

В миграционной стадии диагностика сложна. Диагноз может быть подтвержден обнаружением личинок в мокроте и результатами серологических тестов. Лабораторная диагностика в кишечной стадии аскаридоза основывается на обнаружении в фекалиях яиц гельминтов.

### Лечение

В ранней и хронической стадии положительный эффект отмечается при применении албендазола взрослыми и детьми старше 2 лет в дозе 400 мг однократно. Мебендазол назначают взрослым и детям старше 2 лет по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней (на курс 600 мг). Карбендацим (Медамина\* таблетки 0,1 г) показан взрослым и детям в дозе 10 мг/кг в три приема в течение 3 дней. Лечение эффективно в 97–100% случаев. Контроль эффективности лечения проводят через 2 нед после окончания терапии путем трехкратного исследования кала с интервалом в 2 нед.

## Токсокароз (B83.0)

Токсокароз — гельминтоз, вызываемый личинками нематод токсокар. Как и при ЛП, в организме человека личинки токсокар не превращаются во взрослых червей.

### Этиология и эпидемиология

Токсокароз вызывается чаще всего личинками собачьих гельминтов — *Toxocara canis* и реже кошачьими — *Toxocara cati*. Человек заражается через пищу, загрязненную яйцами гельминта. Токсокароз, как и другие нематодозы, распространены повсеместно, особенно среди детей. В некоторых местностях распространенность его достигает 80%.

### Патогенез и патологическая анатомия

Патогенез токсокароза имеет много общих черт с другими гельминтозами, в острой стадии которых отмечается миграция личинок через легкие. В ответ на антигенное воздействие паразита

и механическое повреждение тканей развивается аллергическая реакция организма. В легких, сердце, печени, поджелудочной железе и других органах происходит образование эозинофильных инфильтратов, лимфогистоцитарных гранулем с нейтрофилами, плазматическими клетками и эозинофилами.

### Клиническая картина

В большинстве случаев инвазия протекает бессимптомно. Основными проявлениями висцерального токсокароза, наблюдаемыми у 40% пациентов, являются рецидивирующая лихорадка, легочные поражения, увеличение печени, лимфаденопатия [9, 19]. Повышение температуры до субфебрильных значений происходит обычно во второй половине дня и сопровождается познабливанием. Личинки токсокар имеют склонность к повторной миграции и тогда симптомы инвазии рецидивируют. Особенность этого гельминтоза — поражение глаз, проявляющееся в 25% случаев образованием гранулем в ретроорбитальной клетчатке с периорбитальным отеком и болями в глазном яблоке, нарушением зрения. При токсокарозе может наблюдаться гепатоспленомегалия.

Легочный синдром отмечается у 33–86% зараженных. Проявления его неспецифичны, различны по тяжести и сходны с другими гельминтозами в фазе мигрирующей личинки. Наблюдаются повышение температуры, кашель, боли в грудной клетке, одышка с бронхоспастическим синдромом. При рентгенологическом исследовании могут быть выявлены очаговые тени, инфильтраты. В периферической крови отмечаются эозинофилия, лейкоцитоз и повышенная СОЭ. Обычные диагнозы в этих случаях: синдром Леффлера, эозинофильная пневмония, астмоидный бронхит, БА.

### Диагностика

Исследование крови выявляет эозинофилию, гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgA и особенно IgE. Установлению диагноза помогает проведение серологической диагностики. Наиболее чувствительным (78%) и специфичным (92%) методом определения противотоксокарозных антител является ИФА с применением экскреторно-секреторного антигена *T. canis*. В острой стадии болезни повышается уровень IgM, позднее — IgG. Повышенные показатели специфических IgG не свидетельствуют о наличии жизнеспособных личинок токсокар в организме человека и не могут служить критерием эффективности терапии.

### Лечение

Удовлетворительные результаты получают при назначении антигельминтных препаратов — албендазола в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема в течение 14–20 дней, мебендазола по 100 мг 2 раза в сутки (или по 10 мг/кг в сутки) в

течение 3–4 нед. Курсы лечения повторяют через 3–4 мес.

### Профилактика

Периодическая массовая дегельминтизация, особенно среди детей.

## Анкилостомидоз (B76.0-9)

### Этиология и эпидемиология

Выделяют две разновидности гельминта: *Ancylostoma duodenale* и *Necator americanus*. До 1,2 млрд населения земного шара заражены анкилостомидами. Наиболее часто заболевание встречается в теплых влажных районах с низким уровнем санитарии. *A. duodenale* распространены в Средиземноморском бассейне, Индии, Китае и Японии; *N. americanus* — преимущественно в тропической зоне Африки, Азии и Америки. Оба вида паразитов имеют сходный жизненный цикл. Яйца выходят с калом и 1–2 сут развиваются в почве, после чего из них вылупляются свободноживущие личинки, которые через несколько дней линяют и становятся инвазивными. Личинки проникают в организм человека через кожу, с током лимфы и крови достигают легких, поднимаются по воздухоносным путям и проглатываются. Приблизительно через 1 нед после проникновения через кожу они достигают кишечника, прикрепляются ротовым отверстием к слизистой верхнего отдела тонкого кишечника и питаются кровью. Через 2 мес *N. americanus* начинает образовывать яйца, взрослый гельминт живет в организме хозяина 10–15 лет. *A. duodenale* начинает образовывать яйца через 5–6 нед и живет до 7–8 лет.

### Патогенез и патологическая анатомия

Патоморфогенез обусловлен механической травматизацией тканей мигрирующей через легкие личинкой и аллергической ответной реакцией организма с характерными для этого морфологическими изменениями в органах. Особенностью морфогенеза анкилостомидоза является дистрофия внутренних органов вследствие хронической постгеморрагической анемии. На месте прикрепления паразитов наблюдаются кровотокающие изъязвления, которые занимают обширные участки тонкого кишечника.

### Клиническая картина

У большинства заражение проходит бессимптомно или наблюдаются проявления в виде кожного зуда в месте проникновения личинки, дерматита или зудящей сыпи, продолжающиеся в основном 6–7, иногда — до 30 дней. Развиваются признаки хронического кишечного кровотечения.

Легочный синдром включает в себя всю вышеописанную симптоматику, характерную для клинической картины мигрирующей личинки гель-

минтов с проявлениями в виде эозинофильной пневмонии, плеврита, бронхоспастического синдрома [13]. Длительность легочных проявлений продолжается 2 нед, но в тяжелых случаях затягивается до 3 мес. При хронической кишечной форме характерен желудочно-кишечный дискомфорт.

### Диагностика

В крови, кроме эозинофилии, могут определяться анемия и гипопропротеинемия. Чаще всего диагноз устанавливают спустя 2–4 мес после заражения, когда становится возможным выявить яйца гельминтов в фекалиях и дуоденальном содержимом.

### Лечение

Глистогонные средства малоэффективны против личиночных стадий в легких. Лечение начинают, как только состояние стабилизируется. Взрослым и детям старше 2 лет назначается албендазол 400 мг однократно или мебендазол 100 мг 2 раза в день в течение 3 сут. Можно также использовать карбендацим (Медамина® таблетки 0,1 г) из расчета 10 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 3 дней и пирантел 10 мг/кг однократно в течение 3 дней. В случае развития анемии назначают препараты железа и при необходимости — фолиевой кислоты.

### Профилактика

В эндемичных регионах возможно периодическое массовое лечение населения, так как борьба с загрязнением почвы затруднительна.

## Филяриозы

Филяриозы вызываются нематодами, паразитирующими в подкожной клетчатке и лимфатической системе, переносятся комарами и другими кровососущими насекомыми. В мире насчитывается около 140 млн людей, зараженных этими гельминтозами.

### Этиология и эпидемиология

Паразитами человека являются 8 видов филярий, наиболее тяжелые инвазии вызывают *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca* и *Loa loa*.

Возбудителями лимфатического филяриоза человека и тропической легочной эозинофилии служат *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, вызывающие заболевания — соответственно вухерериоз (шифр по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — В74.0) и бругиоз (шифр по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — В74.1). Половозрелые гельминты, имеющие нитевидную форму, обитают в лимфатических сосудах и лимфоузлах. Там они могут сохранять жизнеспособность более 20 лет. Человек — единственный окон-

чательный хозяин *Wuchereria bancrofti*. Согласно оценкам ВОЗ, во всем мире ею заражено около 80 млн человек. Паразит встречается в тропиках и субтропиках — Азии, Океании, Африке, местами в Южной Америке и странах Карибского бассейна. Бругиоз встречается в Китае, Индии, Индонезии, Корее, Японии, Малайзии и на Филиппинах.

### Патогенез и патологическая анатомия

Патологические изменения обусловлены воспалением лимфатических сосудов и лимфоузлов. Паразиты живут в приносящих лимфатических сосудах и синусах лимфоузлов, вызывая дилатацию сосудов и утолщение их стенок. Наблюдаются инфильтрация стенок лимфатических сосудов и периваскулярной ткани плазматическими клетками, эозинофилами и макрофагами, пролиферация эндотелиальных клеток и разрастание соединительной ткани. Все это приводит к варикозному расширению лимфатических сосудов и повреждению их клапанов. В коже и подкожной клетчатке развиваются лимфатический отек и хронические застойные изменения в виде выраженного уплотнения тканей. Однако в патогенезе участвуют не только сами паразиты, но и иммунная система организма. Иммунным механизмам отводят ведущую роль в развитии гранулематозного воспаления и склероза, которые предшествуют полной блокаде лимфооттока. При тропической легочной эозинофилии микрофилярии очень быстро удаляются из крови легкими, и клинические проявления обусловлены воспалительной и аллергической реакцией на осевших в легких паразитов. В некоторых случаях микрофилярии задерживаются в органах ретикулоэндотелиальной системы, что ведет к гепатоспленомегалии, увеличению лимфоузлов. Часто наблюдается скопление эозинофилов в просвете альвеол. При отсутствии лечения развивается пневмосклероз.

### Клиническая картина

Характер, тяжесть и клиническая картина болезни могут быть различными у коренного населения эндемических очагов, контактирующего с филяриями на протяжении всей жизни, и у туристов или лиц, недавно переехавших в эту местность. У впервые заразившихся филяриозы обычно протекают более остро и тяжело.

Инкубационный период болезни у местных жителей продолжается 12–18 мес, у неиммунизированных (приезжих) — 3–4 мес. В клиническом течении вухерериоза и бругиоза выделяют бессимптомную, остро рецидивирующую, хроническую формы и тропическую легочную эозинофилию. Характерно наличие полилимфаденопатии, гепатоспленомегалии, субфебрилитета и легочного синдрома. В пользу лимфатического филяриоза может свидетельствовать наличие слоновости нижних конечностей, значительного увеличения пахово-бедренных и подмышечных лимфатиче-



ских узлов, поражения половых органов, обусловленные лимфостазом (водянка, отек мошонки).

Легочный синдром (тропическая легочная эозинофилия) наблюдается в 1% случаев. Для легочного синдрома характерны ночные приступы кашля — сухого или со скудной мокротой, затрудненное дыхание, обусловленное бронхоспазмом, сухие хрипы [13]. При отсутствии лечения возможно прогрессирование процесса с развитием фиброза легких, ведущего к дыхательной недостаточности.

### Диагностика

В крови определяются выраженная эозинофилия (20–50%), увеличение СОЭ и повышение содержания общего IgE. При рентгенологическом исследовании в легких отмечается усиление бронхосудистого рисунка, особенно в прикорневых областях, и рассеянные милиарные образования. У некоторых больных наблюдаются инфильтраты в легких лобарной или сегментарной протяженности, плеврит.

Окончательным подтверждением диагноза лимфатических филяриозов служит обнаружение микрофилярий в свежей крови при малом увеличении микроскопа. Для серологической диагностики наиболее часто используют ИФА. В последние годы применяются методы диагностики с использованием моноклональных антител, обладающих высокой специфичностью. На их основе разработан экспресс-метод, позволяющий в течение 5 мин обнаружить в крови антигены филярий.

Дифференциальную диагностику проводят с другими паразитарными заболеваниями, также часто сопровождающимися эозинофилией: аллергическим гранулематозным ангиитом (синдром Чарджа–Стросс), эозинофильной бронхопневмонией, туберкулезом, аспергиллезом, БА, гранулематозом Вегенера и идиопатическим гиперэозинофильным синдромом.

### Лечение

Противогельминтное лечение проводится диэтилкарбамазином (дитразином<sup>®</sup>) в дозе 2–4 мг/кг в сутки, внутрь в течение 21 дня. Проводят от 3 до 5 курсов с промежутками по 10–12 дней. Имеются сообщения об эффективности однократного приема албендазола в дозе 400 мг в сочетании с ивермектином (0,2 мг/кг) либо с диэтилкарбамазином (по 2 мг/кг 3 раза в течение одного дня).

## Дирофиляриоз (B74.8)

Гельминтоз, относящийся к классу нематодозов.

### Этиология и эпидемиология

Дирофиляриоз с поражением легких вызывается *Dirofilaria immitis*, относящимися к роду нематод. Основным резервуаром инвазии являются собаки, промежуточные хозяева и переносчики — комары, которые инфицируют человека.

Легочный дирофиляриоз распространен во многих странах Средиземноморья и других зонах жаркого климата. В России и странах СНГ легочный дирофиляриоз у человека не выявляется, хотя у животных эта инвазия встречается часто, даже в зонах умеренного климата.

### Патогенез и клиническая картина

Большинство случаев инвазии протекает бессимптомно. При локализации дирофилярий в сосудах легких вокруг них постепенно формируются фиброзные капсулы. В отдельных случаях возникают миалгии, кашель с мокротой и примесью крови, боли в грудной клетке. Выраженность симптомов определяется локализацией патологического процесса и степенью инвазии.

### Диагностика

Изменения в легких выявляются случайно: при рентгенологическом исследовании или после проведения резекции легкого при злокачественных новообразованиях. На рентгенограммах наблюдаются «монетовидные» поражения в легких, шаровидно ограниченные солитарные узлы диаметром 1–2 см. Диагноз основывается на данных анамнеза, клинических проявлениях, результатах серологических исследований и идентификации гельминта в результате гистологического исследования биоптатов тканей. Возбудитель определяется по обнаружению кутикулярных «шипов» в срезах, соответствующих вершинам продольных гребней на теле дирофилярии (рис. 9.51). Разработанные за рубежом серологические и молекулярные методы (ИФА, ПЦР) в России не используют.

### Лечение

Лечение хирургическое. Имеется ограниченный опыт применения ивермектина и диэтилкарбамазина.



Рис. 9.51. Гистологический срез ткани человека с дирофиляриями (*Dirofilaria sp.*)

## Стронгилоидоз (В78)

Гельминтоз, относящийся к классу нематодозов.

### Этиология и эпидемиология

Возбудитель стронгилоидоза — *Strongyloides stercoralis*, кишечная угрица — раздельнополая нематода, развивающаяся без промежуточного хозяина со сменой паразитической и свободноживущей генерации. Полный цикл развития в ряде случаев может проходить в одном хозяине. Самка гельминта паразитического поколения имеет размер 2,2×0,04 мм, нитевидное тело ее постепенно суживается к головному концу, хвостовой конец конически заострен. В организме человека взрослые самки паразитируют в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки. При массивной инвазии гельминты обнаруживаются в протоках печени и поджелудочной железы, по всей тонкой и толстой кишке. Самцы после копуляции погибают и удаляются с испражнениями. Из яиц, отложенных самкой в криптах слизистой оболочки кишечника, выходят рабдovidные личинки, попадающие с фекалиями в окружающую среду. При оптимальных условиях они дают начало свободноживущему поколению половозрелых гельминтов. При неблагоприятных условиях температуры и влажности почвы личинки превращаются в инвазивные филяриевидные формы, способные проникать в организм человека через кожу или рот. В организме человека они предельно мигрируют: по кровеносным сосудам заносятся в малый круг кровообращения, попадают в легкие, где дают начало новому поколению паразитических самок и самцов. Отсюда молодые раздельнополые особи кишечных угриц попадают в гортань, а затем — в пищеварительный тракт. Кроме прямого цикла хозяин — почва — хозяин и непрямого превращения в свободноживущих в почве особей, существует еще один вариант — возможность аутоинвазии, когда рабдovidные личинки превращаются в филяриевидные до выхода из просвета кишечника. Этим можно объяснить длительную персистенцию стронгилоидоза.

Инвазия распространена повсеместно, но чаще в странах тропического пояса. Источником инвазии является человек, больной стронгилоидозом. Механизм заражения преимущественно перкутаный, но наблюдается также заражение через рот при употреблении зараженных овощей, ягод, фруктов, иногда с водой.

### Патогенез и патологическая анатомия

Миграция личинок в организме и проникновение их в различные органы как при свежем заражении, так и в результате аутоинвазии, создают предпосылки для выраженной аллергической перестройки организма, что является ведущим звеном в патогенезе инвазии. Для стронгилоидоза характерны летучие инфильтраты в легких, эозинофильные

инфильтраты в кишечнике. Немаловажное значение в патогенезе стронгилоидоза имеет механическое повреждение тканей в местах обитания паразита. Наблюдаются гемодинамические изменения в легких в виде гиперемии и стаза в кровеносных сосудах, серозное воспаление, плазмоклеточные инфильтраты, гранулемы с включениями в них эозинофильных и базофильных гранулоцитов.

### Клиническая картина

При первичном внедрении личинок на коже обычно наблюдаются незначительные изменения в виде покраснения, отека, легкого зуда, на что больные, как правило, не обращают внимания. Вторичное аллергическое поражение кожи проявляется крапивницей и зудом. На 3–4-й день после заражения отмечаются непродолжительный кашель и ощущение жара в груди. Примерно через 1 мес появляется сильная разлитая боль в животе, которая сохраняется до 2 нед. Через 4 нед с калом начинают выделяться личинки паразита. Постепенно боли в животе становятся менее выраженными. Отмечаются потеря аппетита, иногда диарея и тенезмы. По преобладанию симптомов инвазии различают следующие формы стронгилоидоза: кожную, легочную, кишечную, дуоденожелчнопузырную, нервно-аллергическую, генерализованную, латентную.

Поражение легких при стронгилоидозе нехарактерно, но может развиваться в период миграции личинок через легкие. Клиническая картина неспецифична. В симптоматике преобладает кашель с мокротой, иногда боль в груди, экспираторная одышка. В легких выслушиваются сухие и влажные хрипы. Обычно все указанные симптомы проходят в течение нескольких часов или дней. Однако возможно хроническое течение, когда отдельные гельминты оседают в легких, где проходят весь цикл развития до взрослой особи. В этих случаях у больных длительное время сохраняется кашель с мокротой, в которой находят гельминтов, наблюдается бронхообструктивный синдром, при бактериальной суперинфекции может развиваться тяжелая пневмония, осложненная внутриальвеолярными кровотечениями [13].

### Диагностика

Характерны лейкоцитоз, повышенная СОЭ. Эозинофилия крови достигает 20–40% в начале заболевания, через месяц ее уровень в крови снижается. При рентгенографии выявляются мигрирующие легочные инфильтраты. Диагноз устанавливают на основании обнаружения личинок стронгилоидов при исследовании кала по методу Бергмана и микроскопии дуоденального содержимого после центрифугирования.

### Лечение

Наиболее эффективным препаратом является албендазол, который назначается детям старше

2 лет и взрослым в дозе 400 мг в сутки в течение 3 дней. Повторный курс албендазола проводят в случае рецидива инвазии через 3 нед. Карбендацим (Медамина\* таблетки 0,1 г) назначают по 10 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 3–5 дней. В качестве противопаразитарного средства можно применять мебендазол по 100 мг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней, учитывая, что эффективность этого препарата ниже, чем албендазола.

## Шистосомозы (B65.0-9)

Шистосомозы — группа тропических трематодозов, характеризующихся в острой стадии токсико-аллергическими реакциями, а в хронической — преимущественным поражением кишечника или мочеполовой системы.

### Этиология и эпидемиология

Шистосомозы распространены в 73 странах тропического и субтропического пояса. Заражение человека происходит при внедрении через неповрежденную кожу личинок церкариев *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicus* и др.

### Патогенез и патологическая анатомия

Легочный синдром развивается при гематогенном заносе яиц шистосом в перибронхиальную интерстициальную ткань легких с развитием гранулем, затем пневмосклероза и эмфиземы. Миграция возбудителя по сосудам легких сопровождается очаговыми поражениями легочных капилляров, отеком легочной ткани, геморрагиями и воспалительными изменениями в бронхах, изредка — микротромбозом легких.

### Клиническая картина

При массовой задержке яиц в артериальных сосудах легких может появляться клиническая картина артериита, легочной гипертензии (ЛГ), перегрузки правых отделов сердца и легочно-сердечной недостаточности, что у 5% больных приводит к развитию легочного сердца. Бронхолегочные симптомы: кашель, одышка, кровохарканье развиваются на фоне лихорадки, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, крапивницы, миалгии, артралгии, лейкоцитоза, эозинофилии. Указанное сочетание симптомов вызывает необходимость установления паразитарной этиологии заболевания.

### Диагностика

Диагностика основана на характерной клинической картине легочного синдрома, эозинофилии, а главное — обнаружении яиц шистосом в моче и фекалиях.

### Лечение

Используют празиквантел (Бильтрицид\*) или азинокс® из расчета 40–60 мг/кг в 2 приема в течение одного дня. Препаратами выбора являются

оксамнихин<sup>®</sup> (15 мг/кг в один прием) и ниридазол<sup>®</sup> (25 мг/кг в сутки в течение 5–7 дней).

### Профилактика

Ношение защитной одежды, перед купанием рекомендуется смазывание кожи 40% мазью диметилфталата или дибутилфталата.

## Вторичные паразитарные заболевания

Поражение легких при некоторых протозойных и паразитарных заболеваниях может развиваться вследствие эктопической локализации паразита. Присоединение клинической картины бронхита, пневмонии нехарактерно для этих инвазий. Только обнаружение возбудителя паразитоза и эффект от проведенной этиотропной терапии служат доказательством специфического поражения легких.

### Эхинококкоз (B67.0-4)

Эхинококкоз — паразитарное заболевание человека и животных, вызываемое личиночной стадией ленточного гельминта группы цестодозов *Echinococcus granulosus*.


Для жизненного цикла эхинококка характерна смена двух хозяев. Дефинитивные хозяева: домашние собаки и дикие хищники. Промежуточные хозяева — многочисленные млекопитающие, в том числе домашние и дикие жвачные, реже свиньи, сумчатые, некоторые грызуны, а также человек.

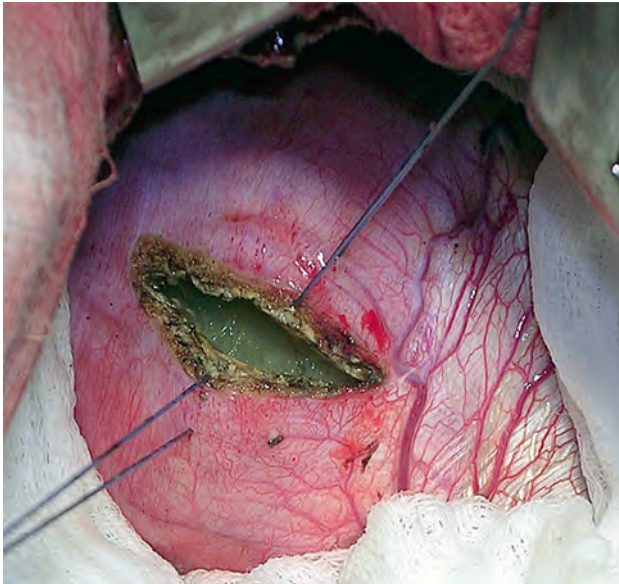
Источником инвазии человека являются зараженные животные. Окончательными хозяевами гельминта в природных очагах становятся плотоядные животные (волки, шакалы и др.), в антропогенных — собаки. Продолжительность жизни паразита в кишечнике собаки 5–6 мес, иногда до 1 года. Инфицирование человека происходит при контакте с зараженной собакой, через немытые руки, ягоды, овощи с огородов.

При попадании яиц паразита в желудок под действием желудочного сока оболочка растворяется и освободившаяся онкосфера с помощью крючьев проникает в слизистую оболочку желудка или кишки, откуда с током венозной крови либо лимфы переносится в портальную систему и задерживается в печени, которая поражается чаще других органов. Часть онкосфер, минуя печеночные капилляры, через нижнюю полую вену (НПВ), правое предсердие и правый желудочек (ПЖ) попадает в легкие и оседает в них. Незначительная часть онкосфер, проникая через артериовенозные анастомозы, попадает в большой круг кровообращения и может быть занесена практически в любой орган или ткань человеческого организма. Осевшая в тканях онкосфера в течение 5 мес превращается в личинку — эхинококковую кисту.

Гидатидный эхинококк может поражать все органы без исключения, и этим определяются характер и выраженность симптоматики. Начало

клинических проявлений связывают со сдавлением растущей кистой того или иного органа, а затем с развитием различных осложнений, таких как нагноение, прорыв кисты в плевральную или брюшную полость, в желчные протоки, развитие холангита, желтухи, интоксикации. Печень поражается в 85% случаев.

Легкие поражаются эхинококком редко (в 10–15%), чаще — нижние доли (рис. 9.52, см. , рис. 9.53–9.56). В начальном периоде эхинококкоза изменения в легком обнаруживаются случайно при рентгенологическом исследовании. Эхинококковая киста на рентгенограмме выглядит



**Рис. 9.53.** Эхинококкоз правого легкого, тот же больной, хирургическое лечение

как круглая тень с четкими контурами, которая становится овальной при дыхательных экскурсиях грудной клетки (симптом Неменова). При прогрессировании заболевания появляются кашель с мокротой, нередко содержащей прожилки крови, боль в грудной клетке, повышение температуры. В дальнейшем могут наступить нагноение и прорыв кисты в бронхи или плевральную полость. Самопроизвольное полное излечение при прорыве в бронхи возможно, но наблюдается очень редко. Для диагностики используют метод ИФА, который дает положительные реакции в 90% случаев при поражении печени и около 60% — при эхинококкозе легких. Иногда применяется реакция непрямой гемагглютинации и латекс-агглютинации.

Лечение эхинококкоза хирургическое. Из противогельминтных средств взрослым назначают албендазол в дозе 400 мг в 2 приема за сутки в течение 28 дней. Проводят 3–4 цикла с 14-дневным перерывом между ними. В качестве резервного препарата используют мебендазол 25–30 мг/кг в сутки в 3 приема на протяжении 30 дней. Проводят 6–12 циклов лечения [14].

#### Токсоплазмоз (B58)

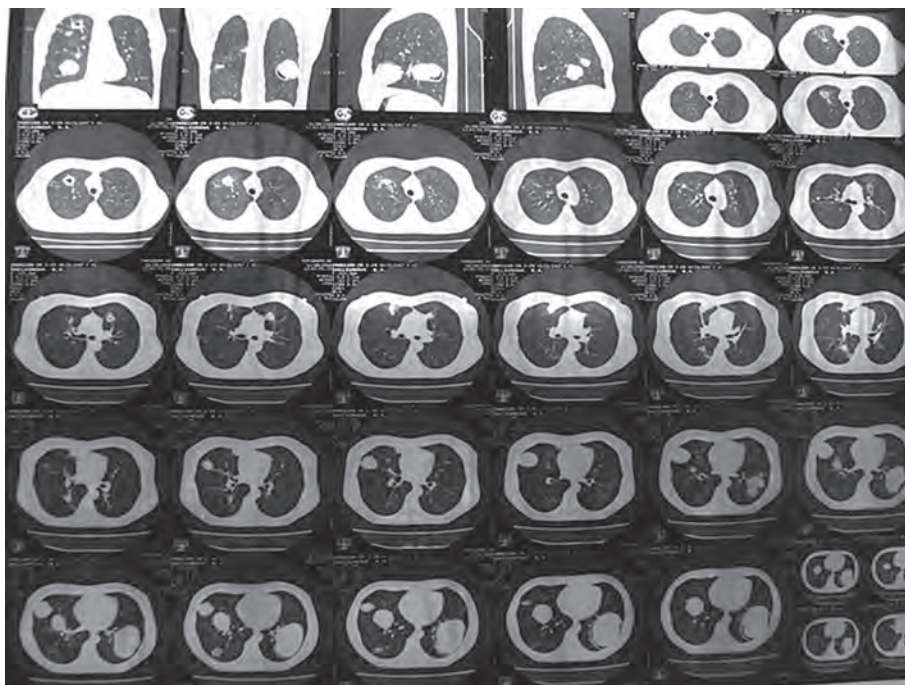
Заболевание вызывается облигатным паразитом — *Toxoplasma gondii*. Окончательным хозяином этого зооноза может быть семейство кошачьих. Однако заражение человека происходит не только через цисты от кошек, но и через загрязненные овощи и фрукты или недостаточно термически обработанное мясо. Передача инфекции возможна от матери плоду и при трансплантации органов. Часто заражаются лица с выраженным иммунодефицитом. Токсоплазмы поражают любые органы,



**Рис. 9.54.** Эхинококкоз в нижней доле правого легкого (прямая проекция)



**Рис. 9.55.** Эхинококкоз в нижней доле правого легкого (боковая проекция)



**Рис. 9.56.** Множественный эхинококкоз легких и печени

в том числе и легкие. До 50% населения земного шара заражены *T. gondii*.

Легочный синдром отмечается относительно редко — у 0,28–0,45% пациентов при развитии манифестной формы острой стадии врожденного или приобретенного токсоплазмоза. Клиника неспецифична. В легком *T. gondii* может вызвать пневмонию, плеврит, интерстициальные изменения. Пациенты предъявляют жалобы на кашель, одышку, лихорадку.

Диагноз как приобретенного, так и врожденного токсоплазмоза в острой фазе подтверждают методом ИФА при выявлении уровня специфического IgM, превышающего порог чувствительности реакции в 2 раза и более. Наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики токсоплазмоза является ПЦР-диагностика.

При лечении токсоплазмоза используют хлоридин<sup>®</sup> (тиндури<sup>®</sup>, пириметамин) по 75 мг в первые сутки и по 25 мг в последующие (всего 3 цикла по 5 дней с перерывами между ними по 7–10 дней). Препарат сочетают с сульфадиазином в дозе 3–4 г в 4 приема первые сутки и по 2–3 г — последующие. Специфические препараты рекомендуется сочетать с фолиновой кислотой<sup>®</sup> [кальция фолинат (лейковорин<sup>®</sup>)], применяемой в дозе 5–10 мг ежедневно в течение всего курса лечения во избежание побочных реакций.

### Лейшманиозы

Лейшманиозы — антропозоонозные, трансмиссивные протозойные инвазии, вызываемые жгутиковыми простейшими рода *Leishmania*, переносчиками которых являются москиты. В России встречаются лишь «завозные» случаи. Жизненный цикл лейшманий включает две стадии: безжгу-

тиковую внутриклеточную, проходящую в селезенке, печени, костном мозге, лимфоузлах, коже позвоночных, и жгутиконосную подвижную, проходящую в кишечнике москитов.

Выделяют висцеральные и кожные формы лейшманиозов, вызываемые различными видами лейшманий. Заражение человека происходит при укусе москитом. Из места укуса возбудитель разносится кровью и попадает в клетки мононуклеарных фагоцитов. Жизнедеятельность лейшманий в организме хозяина вызывает синдром общей интоксикации и специфическую сенсibilизацию. Легочный синдром не является значимым в диагностике инвазии. Паразитарная пневмония может быть диагностирована на фоне выраженных общих проявлений интоксикации, а главное, при быстро и значительно увеличивающейся селезенке, лейкопении и гранулоцитопении, поскольку основным при висцеральном лейшманиозе является поражение ретикулоэндотелиальной системы (селезенки, печени, лимфатических узлов). Диагноз устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждают обнаружением возбудителя в мазках и толстой капле крови, пунктатах костного мозга, биоптатах лимфоузлов, печени. Используют также серологические методы диагностики. Для лечения применяют пентамидин. Профилактика заключается в уничтожении переносчиков лейшманий и защиты людей от укусов москитов.

### Цистицеркоз

Цистицеркоз — гельминтоз, вызываемый паразитированием цистицерков — личинок свиного цепня (*Cysticercus cellulosae*). Заболевание распространено в странах Южной Африки, Центральной

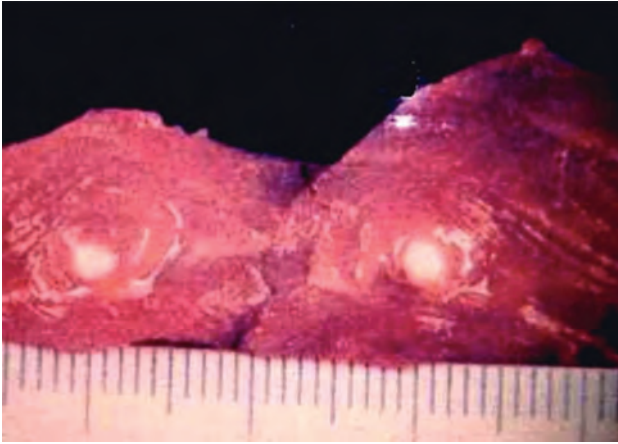


Рис. 9.57. Цистицеркоз легких

и Южной Америки в Индии, Китае. В Европе регистрируют спорадические случаи. Источником заражения является больной человек, выделяющий с фекалиями зрелые яйца и членики цепня. При проглатывании онкосфер в тонкой кишке личинки освобождаются от оболочки, внедряются в стенку кишки, попадают в кровоток и разносятся по организму. Возможен гематогенный занос личинок в головной мозг, мышцы, глаза и легкие (рис. 9.57). Факторами патогенеза являются токсическое и сенсибилизирующее действие продуктов жизнедеятельности личинок, а также механическое давление растущего паразита. Предположение о цистицеркозе легких может возникнуть при обнаружении на рентгенограммах множественных слабоинтенсивных округлых теней от 2 до 10 мм в диаметре, контуры которых постепенно становятся четкими, так как образуются капсулы, которые затем склерозируются или обызвествляются. Для диагностики используют реакцию непрямой геммагглютинации. В лечении применяют празиквантел — по 200 мг 3 раза в день в течение 14 дней или мебендазол — по 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед.

### Список литературы

См.

## 9.10. Вакцинация

Г.Л. Игнатова, М.П. Костинов, А.В. Жестков

### Общая часть

Болезни инфекционной причины наносят большой ущерб здоровью людей и государству в целом, при этом часть из них можно предотвратить или снизить тяжесть течения в случае заболевания за счет своевременной вакцинации. Это прежде всего грипп, пневмококковая инфекция и другие острые респираторные инфекции.

Ежегодная заболеваемость и смертность детского и взрослого населения Российской Федерации по причине болезней органов дыхания (БОД) (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра J00–J98) превышает уровни ряда европейских стран [5, 6]. В 2012 г. на БОД приходилось у детей в возрасте до 15 лет 62,5% всей первичной заболеваемости (119 689,1 случая на 100 тыс. детского населения); у подростков 15–17 лет — 48,6% первичной заболеваемости (67 802,5 случаев на 100 тыс. населения этого возраста) и у взрослых в возрасте 18 лет и старше — 27,5% первичной заболеваемости (15 341,8 случая на 100 тыс. взрослого населения). В структуре БОД лидирующее место занимает пневмония. В 2012 г. заболеваемость пневмонией (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра J12–J18) детей 0–14 лет достигала 904,8 случая (0,5% первичной заболеваемости); подростков 15–17 лет — 479,7 (0,3% первичной заболеваемости); взрослых — 374,1 (0,7% первичной заболеваемости) случаев на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Смертность от пневмонии в 2012 г. составляла 62,4% всех случаев смерти по причине БОД.

Ежегодное повышение уровня заболеваемости гриппом в холодное время года сопровождается увеличением числа случаев заболеваемости ВП. В периоды эпидемий гриппа наиболее часто возбудителями ВП являются *S. pneumoniae*, *S. aureus* и в том числе его метициллин-резистентные штаммы (MRSA), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) [7].

По данным выборочных исследований, проведенных в Приволжском (г. Самара), Северо-Западном (Новгородская область) и Дальневосточном федеральных округах (г. Якутск), пневмококковая этиология ВП была подтверждена у 10,6–25,9% взрослых больных разных возрастных групп, госпитализированных в стационар [8]. Наличие хронических заболеваний легких является фактором риска для развития инвазивной пневмококковой инфекции. При этом у больных БА риск инвазивной пневмококковой инфекции увеличивается в 2 раза, ХОБЛ — в 4 раза, легочным фиброзом — в 5 раз, саркоидозом и бронхоэктазией — в 2–7 раз [9]. Установлена прямая связь частоты инвазивной пневмококковой инфекции с возрастом, курением и лечением системными и ингаляционными ГК. Пациенты с заболеваниями, сопровождающимися нарушениями в системе иммунитета, включая пораженных ВИЧ, гомосексуалистов, пациентов с заболеванием почек и почечной недостаточностью, особенно если они находятся на гемодиализе, с хроническими заболеваниями сердца, легких, почек, с аспенией, диабетом, а также медицинский персонал имеют повышенный риск заболевания пневмококковой и гемофильной инфекцией и нуждаются в вакцинопрофилактике по медицинским показаниям [10].

Инфекции дыхательных путей у организованного населения, имеющего профессиональный

контакт с парами металлов, минеральной или любой другой пылью или газообразными веществами, быстро распространяются и протекают более тяжело. Острые респираторные инфекции, и в том числе пневмококковая пневмония, в производственных коллективах может возникать у работников с хроническими БОД, связанными с определенными производственными факторами и курением. Загрязнение рабочей зоны аэрозольными частицами вносит существенный вклад в распространение и развитие заболевания или даже вспышек острых респираторных инфекций [11]. Значительное повышение заболеваемости пневмонией у сварщиков было описано еще в 1994 г. [12], а также у людей других профессий, подвергающихся воздействию паров металлов, — работающих у печей, литейщиков [13], формовщиков, стерженщиков, прокатчиков [14].

Смертельный исход при ВП у взрослого населения в Европе отмечается с частотой 1:30 у амбулаторных больных, 1:15 — среди пациентов, госпитализированных в стационар, и 1:3 — среди госпитализированных в ОРИТ [15].

**Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции является эффективным средством профилактики БОД и обострений хронических БОД, снижает риск летальных исходов [16–19]** (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А).

Проведение иммунопрофилактики, в том числе у взрослых, в РФ регламентируются Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», Национальным календарем профилактических прививок и вакцинации по эпидемическим показаниям, санитарно-эпидемиологическими правилами и методическими рекомендациями (см. приложение № 1) в редакции от 21 декабря 2013 г. № 368-ФЗ. Национальный календарь профилактических прививок является нормативным правовым актом, устанавливающим сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок. Он определен приказом Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». С 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок введена вакцинация против пневмококковой инфекции всех детей первого года жизни конъюгированными пневмококковыми вакцинами. При этом в части «Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках Национального календаря профилактических прививок» указано, что при проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации.

В части вакцинации по эпидемическим показаниям рекомендована вакцинация детей в возрасте от

2 до 5 лет, а также взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу.

При разработке рекомендаций по вакцинации взрослых учитываются нескольких факторов, а именно: возраст, профессиональная деятельность, состояние здоровья, прививочный анамнез и эпидемическая ситуация в стране.

При планировании иммунизации взрослых необходимо учитывать уже полученную человеком в детстве вакцинацию (по календарю прививок детей) и завершение начатого курса вакцинации в детстве или подростковом возрасте (например, против полиомиелита, кори, дифтерии и т.д.). Поствакцинальный иммунитет со временем может снижаться, а человек с возрастом или в связи с выполняемой работой становится более подверженным развитию тяжелой инфекции (например, при гриппе или пневмококковой инфекции).

## Вакцинация против гриппа

**Показания к вакцинации:** всем людям с возраста 6 мес и без ограничения возраста ежегодно. ВОЗ рекомендует первоочередную вакцинацию против гриппа взрослым с повышенным риском воздействия вируса гриппа, а также с тяжелыми заболеваниями, которые могут привести к летальному исходу. Это медицинские работники, беременные, лица преклонного возраста, люди с БА, хроническими заболеваниями легких или сердца, ВИЧ-инфицированные [17].

Вспышки гриппа непосредственно влияют на экономику страны. Минздрав России рекомендует ежегодную вакцинацию против гриппа как наиболее важное защитное мероприятие в отношении гриппа и его осложнений, включая бактериальную пневмонию и обострение имеющихся хронических заболеваний (ХОБЛ, БА, сердечно-сосудистые заболевания и т.п.). Как показывают эпидемиологические наблюдения, заболеть тяжелым гриппом может и совершенно здоровый человек. Ежегодно в РФ регистрируется более 30 млн случаев острых респираторных заболеваний и гриппа [20]. Грипп может влиять на трудоспособность работников, приводя в случае заболевания в среднем к 3–7 дням отсутствия на работе, и снижает производительность труда, в том числе у сотрудников, которые продолжают работать в период болезни или возвращаются на работу до полного выздоровления [21]. Для самого работника это прямой (потерянные рабочие дни) и косвенный (затраты на лечение) экономический ущерб.

Зарубежные и отечественные исследования вакцинальных программ против гриппа у работающего населения показали снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ, потерь рабочего времени и количества визитов к врачу при проведении вакцинации [12, 13]. Российские исследования, проведенные в ОАО «РЖД» и ОК «РУСАЛ», продемонстрировали снижение заболеваемости грип-

поподобными инфекциями и экономическую выгоду для работодателя при организации массовых программ вакцинации против гриппа [22, 23].

Вакцины против гриппа способны уменьшить частоту тяжелых обострений и смертность при ХОБЛ примерно на 50%, а также риск **осложнений у людей с заболеваниями системы кровообращения, эндокринными, неврологическими, заболеваниями печени и др.** Иммунопрофилактика гриппа должна проводиться ежегодно, так как вакцина обеспечивает защитный титр антител против вируса гриппа только в течение 12 мес. Вакцинация против гриппа снижает частоту заболевания здоровых детей на 84,5% и взрослых людей на 89%, летальный исход от любой причины у пожилых людей — на 67% по сравнению с непривитыми людьми, уменьшает частоту тяжелых обострений и смертность при ХОБЛ примерно на 50%, а также риск **осложнений у пациентов с заболеваниями системы кровообращения, эндокринными, неврологическими, заболеваниями печени и др.** [24] (уровень доказательности В).

**Доказан односторонний положительный защитный эффект при применении вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции и отсутствие суммации побочных эффектов. Вакцинация против пневмококковой инфекции может проводиться в течение всего года, а также одновременно с вакцинацией против гриппа [25–26].**

**Вакцинация пациентов проводится в период ремиссии заболеваний или не раньше, чем через 1 мес после обострения хронических БОД в соответствии с инструкцией по применению вакцин.**

Для ежегодной вакцинации взрослых против гриппа используются инактивированные (часто) и живые ослабленные (редко) вакцины, содержащие три актуальных в данном сезоне штамма вируса (два А и один В). Вводятся однократно. Инактивированные вакцины не содержат вируса гриппа, в их состав входят только его иммуногенные частицы. Инактивированные расщепленные (сплит-) и субъединичные вакцины против гриппа обладают сходной реактогенностью и иммуногенностью. Наиболее частые местные и общие реакции — болезненность в месте введения, изредка — небольшой подъем температуры или недомогание [13, 16].

Начинать иммунизацию против гриппа можно сразу, как только вакцина станет доступна. Грипп может начаться в любое время, хотя в большинстве случаев появляется в период с октября по май. Вакцинация также должна проводиться и в течение сезона гриппа, если человек не успел привиться ранее. Вакцинация в декабре или даже позднее также будет эффективна. Грипп с апреля по сентябрь продолжает регистрироваться во многих странах мира, вакцина должна вводиться путешественникам, которые пропустили вакцинацию осенью и зимой. Вакцинацию против гриппа можно проводить одновременно с вакцинацией против других заболеваний, включая вакцинацию от пневмококковых инфекций.

Минимально допустимый интервал между введением инактивированных вакцин против гриппа взрослым, чьи графики вакцинации были нарушены («догоняющая вакцинация»), между двумя прививками против гриппа составляет 1 мес, если предыдущая прививка была сделана в конце сезона и появилась вакцина нового сезона.

## Вакцинация против пневмококковой инфекции

Инфекции дыхательных путей у организованного населения, имеющего профессиональный контакт с парами металлов, минеральной или любой другой пылью или газообразными веществами, быстро распространяются и протекают более тяжело. Острая респираторная инфекция (в том числе пневмококковая пневмония) в производственных коллективах может возникать у работников с хроническими БОД, связанными с определенными производственными факторами и курением. Загрязнение рабочей зоны аэрозольными частицами вносит существенный вклад в распространение и развитие заболевания или даже вспышек острых респираторных инфекций [11]. Значительное повышение заболеваемости пневмонией у сварщиков было описано еще в 1994 г., а также у людей других профессий, подвергающихся воздействию паров металлов — работающих у печей, литейщиков, формовщиков, стрелков, прокатчиков [11, 12, 14].

### Вакцинации против пневмококка 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной

Возможность проведения вакцинации против пневмококка для защиты промышленных рабочих изучена в 1911 г., когда первая обновленная пневмококковая вакцина была введена во время вспышки пневмонии шахтерам-золотодобытчикам в Южной Африке. Применяющаяся в настоящее время вакцина ППВ23 была зарегистрирована в 1980-х годах и содержит антигены очищенных капсульных полисахаридов 23 наиболее часто встречающихся серотипов пневмококков [27, 28].

ППВ23 индуцирует **гуморальный иммунный ответ**, в котором В-лимфоциты участвуют в выработке антител **без помощи Т-хелперов**. Т-независимый иммунный ответ характеризуется отсутствием иммунной памяти и более низким уровнем иммунного ответа на последующие введения (ревакцинации) вакцины. Кокрановский метаанализ данных клинических исследований подтвердил рекомендации по использованию ППВ23 для предотвращения инвазивной пневмококковой инфекции у взрослых [29]. Так как пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, в том числе с хроническими БОД, имеют высокий риск развития пневмококковой инфекции и тяжелого течения гриппа, ВОЗ рекомендует им иммунизацию ППВ23 и вакциной против гриппа [30]. Эти рекомендации



**Таблица 9.40.** Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям для взрослых  $\geq 18$  лет, Российская Федерация (выдержка из приказа Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»)

<b>Национальный календарь профилактических прививок</b>	
<b>Против гриппа:</b> ежегодно без ограничения возраста	
<b>Против дифтерии и столбняка:</b> каждые 10 лет без ограничения возраста	
<b>Против краснухи:</b> девушек и женщин до 25 лет (включительно), если ранее не болели, не привиты или не имеют сведений о прививках	
<b>Против кори:</b> планоно до 35 лет (включительно), если ранее не болели, не привиты или не имеют сведений о прививках	
<b>Против гепатита В:</b> планоно до 55 лет	
<b>Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям</b>	
Против вирусного гепатита А	Проживающие в регионах, неблагополучных по заболеваемости гепатитом А, а также лица, подверженные профессиональному риску заражения (медицинские работники, работники сферы обслуживания населения, занятые на предприятиях пищевой промышленности, а также обслуживающие водопроводные и канализационные сооружения, оборудование и сети). Выезжающие в неблагополучные страны (регионы), где регистрируется вспышечная заболеваемость гепатитом А. Контактные лица в очагах гепатита А
Против клещевого вирусного энцефалита	Проживающие на эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту территориях; лица, выезжающие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: <ul style="list-style-type: none"> <li>сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные;</li> <li>по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения</li> </ul>
Против менингококковой инфекции	В очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А или С. Вакцинация проводится в эндемичных регионах, а также в случае эпидемии, вызванной менингококками серогрупп А или С. Лица, подлежащие призыву на военную службу
Против пневмококковой инфекции	Взрослые из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу

поддерживают Центры контроля заболеваемости США, клиническое руководство по ведению ХОБЛ, международные медицинские ассоциации [31–34]. В 2012 г. были внесены изменения в календарь иммунизации Великобритании и введена рекомендация о вакцинации ППВ23 сварщиков, так как они имеют высокий профессиональный риск развития пневмококковых инфекций, особенно долевой пневмонии. Рекомендации Merck Manual Textbook (2012 г.) включают вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции в мероприятия по профилактике пневмоконоза, связанного с добычей угля, силикоза и асбестоза, наряду с исключением контакта и прекращением курения [35].

В Российской Федерации иммунопрофилактика инфекций у людей с различными сопутствующими заболеваниями, в том числе с хроническими БОД, ППВ23 и вакциной против гриппа рекомендована в «Протоколе ведения больных ХОБЛ» [36–38]. За период с 2000 г. сотрудниками Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН и сотрудниками различных клиник в стационарах Челябинска, Барнаула, Перми, Соликамска, Благовещенска, Санкт-Петербурга, Самары, Тюмени, Москвы проводилась специфическая профилактика пнев-

мококковой инфекции вакциной для профилактики пневмококковых инфекций (пневмо 23<sup>®</sup>) у взрослых пациентов с БА, ХОБЛ, хроническими БОД [39–45]. Результаты наблюдения показали положительное влияние вакцинации вакциной для профилактики пневмококковых инфекций (пневмо 23<sup>®</sup>) на длительность ремиссии вышеуказанных болезней за счет снижения частоты интеркуррентных инфекций, а также иммунокорригирующего эффекта ППВ23, улучшения показателей функции внешнего дыхания, повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения показателей качества жизни. Исследованиями в Челябинске установлена клинико-экономическая эффективность вакцинации вакциной для профилактики пневмококковых инфекций (пневмо 23<sup>®</sup>) в профилактике обострений ХОБЛ у лиц, работа которых связана с вредными факторами: частота обострений болезни снижалась в 4,8 раза; затраты на терапию обострений — в 2,6 раза в расчете на одного привитого работника. Иммунизация вакциной для профилактики пневмококковых инфекций (пневмо 23<sup>®</sup>) работников промышленного предприятия ОАО «Сильвинит» (г. Соликамск) продемонстрировала индекс эпидемиологической эффективности вакцины 2,6 в отношении острых заболеваний верхних дыхательных путей в течение

осенне-зимнего сезона. Вакцинация против **пневмококковой инфекции** уменьшает частоту госпитализаций по поводу пневмонии на 76% у **больных с ХОБЛ** в возрасте до 65 лет и на 48% у пациентов с тяжелой ХОБЛ [34] (уровень доказательности А). Вакцинация пожилых людей с ХОБЛ против гриппа и **пневмококковой инфекции** уменьшает риск заболеваемости и госпитализации в связи с пневмонией на 63,8% (95% ДИ 32,1–80,7), а общую смертность — на 81% по сравнению с непривитыми людьми. Индекс эффективности при иммунизации вакциной против **пневмококковой инфекции** у пациентов с хроническими БОД составляет 2,9, вместе с вакциной против гриппа — 9,3; число дней нетрудоспособности уменьшается в 5,4 раза [39].

Федеральная служба Роспотребнадзора рекомендует в целях недопущения формирования эпидемических очагов на территориях проводить плановую иммунизацию населения против гриппа, а также против пневмококковой инфекции по эпидемическим показаниям и в группах риска.

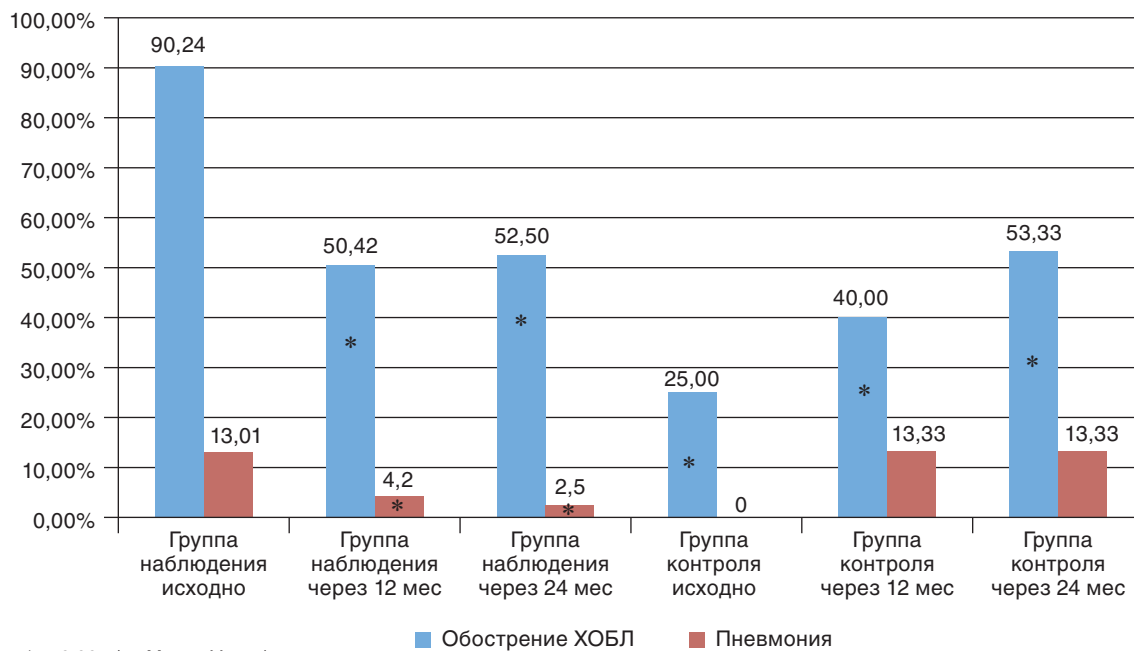
На кафедре терапии ФДПО ЮУГМУ впервые изучена эффективность вакцины для профилактики пневмококковых инфекций (пневмо 23<sup>®</sup>) у пациентов с сочетанием пневмококиоза и ХОБЛ, состоящих на учете в Челябинском профпатологическом центре (2007–2012 гг.). Всего вакцинировано 123 человека, из них 19 женщин (15,45%). Средний возраст — 63,38±5,09 лет.

Вакцинация вакциной для профилактики пневмококковых инфекций (пневмо 23<sup>®</sup>) предлагалась всем лицам с профессиональным легочным заболеванием, приходившим на прием к профпатологу в течение сентября–ноября 2007 г. Клинико-инструментальное исследование позво-

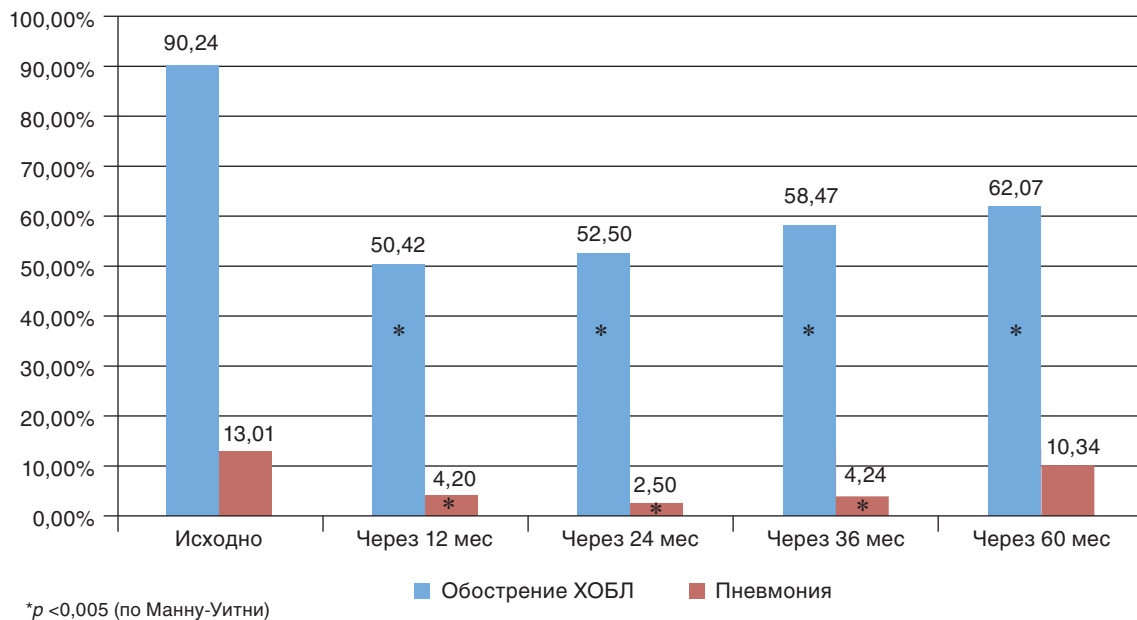
лило выявить эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции. На фоне базисной терапии у вакцинированных больных за 12 мес снизилось количество обострений ХОБЛ в 1,8 раза, пневмоний — в 3 раза, количество пациентов, не перенесших за отчетный год инфекций дыхательных путей, увеличилось в 9,3 раза, также у наблюдаемых пациентов достоверно снизилась заболеваемость ОРВИ и гриппом. В группе контроля, наоборот, увеличилось количество обострений ХОБЛ в 1,6 раза, пневмоний — в 13 раз, уменьшилось количество пациентов, не болевших инфекциями дыхательных путей, соответственно в 1,6 раза.

За второй год после вакцинации достоверных изменений в группе наблюдения не произошло, а в группе контроля достоверно увеличилось количество обострений ХОБЛ и уменьшилось число перенесенных пневмоний осталось на том же уровне. Учитывая ухудшение состояния пациентов в группе контроля (увеличение обострений ХОБЛ), по этическим соображениям было принято решение их вакцинировать. Дальнейшее сравнение проводилось только в группе наблюдения через 36 и 60 мес. Через 3 года в группе контроля умерло 2 человека с ХОБЛ III и IV ст., с осложнениями в виде хронической дыхательной недостаточности и хронической сердечной недостаточности. Данные по обострениям ХОБЛ и пневмониям представлены на рис. 9.59.

Самое большое снижение обострений отмечается в течение первых двух лет после вакцинации (до 50,42 и 52,50% соответственно), через 5 лет этот уровень повышается (до 62,07%), но все равно остается достоверно ниже исходного.



**Рис. 9.58.** Динамика частоты обострений ХОБЛ и пневмоний после пневмококковой вакцинации в группе наблюдения (вакцинация) и контроля



**Рис. 9.59.** Наблюдение за динамикой частоты обострений ХОБЛ и пневмоний после пневмококковой вакцинации в течение 60 мес

Пациентам, страдающим пневмокониозом, проводилась оценка качества жизни по респираторному вопроснику клиники Святого Георгия до вакцинации и через 24 мес после. У пациентов достоверно снизился уровень ограничения физической активности (до 32,1 балла), уровень субъективной оценки психологических проблем (до 33,8 балла) и суммарный балл (до 35,7).

Данных о побочном действии вакцины не поступало. У 3 (2,44%) пациентов отмечалась реакция в месте введения в виде покраснения, которая не потребовала принятия экстренных мер.

Таким образом, вакцинация вакциной для профилактики пневмококковых инфекций (пневмо 23<sup>®</sup>) у пациентов с профессиональными заболеваниями легких и их сочетанием с ХОБЛ эффективна клинически и иммунологически, поскольку снижает количество обострений, у них достоверно увеличиваются иммунологические показатели, способствующие антибактериальной и антивирусной защите и обладающие иммуномодулирующим действием. Положительная динамика клинического состояния пациентов отражается в улучшении их физического и психологического здоровья.

#### **Вакцинация против пневмококка 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной [вакциной для профилактики пневмококковых инфекций (Превенар 13, вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная<sup>®</sup>)]**

Длительность защиты после введения ППВ23 ограничена и на повторные введения вакцины иммунный ответ может быть ниже, чем на первичное введение, что связано с несколькими факторами,

в том числе — с истощением пула В-клеток, а это крайне нежелательно для пожилых людей.

В связи с этим для эффективной защиты от пневмоний и пневмококковых инвазивных инфекций пациентов в возрасте 50 лет и старше предлагается использовать конъюгированную пневмококковую 13-валентную (ПКВ13) вакцину для профилактики пневмококковых инфекций [Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная<sup>®</sup>)], относящаяся к вакцинам нового типа [46]. Уникальный процесс конъюгации антигена с белком-носителем CRM<sub>197</sub> обуславливает высокую иммуногенность ПКВ13 за счет серотип-специфических антител с выраженной опсонофагцитарной активностью и формирования иммунной памяти, транслируемых в способность предотвращать носительство пневмококка в носоглотке. Клетки иммунной памяти могут существовать в организме весь период жизни привитого пациента.

При введении **конъюгированной пневмококковой вакцины** за счет активации Т- и В-лимфоцитарного звена гликопротеинами — вакцинными конъюгатами полисахарида и белка-носителя развивается Т-зависимый иммунный ответ с полноценным созреванием плазматических клеток, секретирующих высокоспецифичные IgG, и с формированием В-клеток иммунной памяти.

При первом столкновении иммунной системы со специфическим антигеном (полисахаридно-белковым конъюгатом вакцины) развивается и гуморальный, и клеточный иммунный ответ. Если антиген появился снова (при ревакцинации полисахаридной вакциной или при естественной инфекции вакцинным серотипом), организм запускает **вторичную иммунную реакцию**. Клетки **иммунной памяти** позволяют организму быстрее и более интенсивно реагировать

при повторном вторжении одного и того же возбудителя за счет продукции **эффекторных клеток**, что приводит к быстрому уничтожению вторгшегося возбудителя инфекции. По сравнению с первичной иммунной реакцией на этом круге выработки антител происходит следующее:

- 1) реакция начинается быстрее (максимальная продукция антител достигается всего за 1–3 дня, а не за месяц);
- 2) выработка антител осуществляется более интенсивно (обычно вырабатывается в 10 раз больше антител, чем на пике первичной иммунной реакции);
- 3) выработка антител продолжается более длительный период времени (удлиняются фазы максимальной выработки антител и затухания этого процесса);
- 4) отличается соотношение классов вырабатываемых антител ([вырабатывается преимущественно иммуноглобулин G (IgG), а не иммуноглобулин M (IgM), как это бывает при первичной реакции];
- 5) вырабатываемые антитела характеризуются высокой специфичностью и соответственно большей эффективностью в уничтожении антигена (пневмококка вакцинного серотипа).

В ноябре 2011 г. FDA (США), в январе 2012 г. Европейская медицинская ассоциация стран Европейского союза зарегистрировали ПКВ13 для вакцинации взрослых в возрасте 50 лет и старше по ускоренному пути регистрации, используемом для препаратов, применяемых при угрожающих жизни заболеваниях, на основании первых данных об эффективности [47, 48].

Решение **Минздрава России** было основано на заключениях об иммуногенности и безопасности ПКВ13, полученных в результате данных обследования более чем 5000 человек в возрасте 50 лет и старше, а также опыте применения вакцины у детей первых 5 лет жизни [49–52].

Безопасность и иммуногенность ПКВ13 определена в 9 исследованиях у взрослых, в ходе которых 5667 лиц в возрасте 50–93,5 лет были привиты этой вакциной. В 3 исследованиях определяли иммуногенность вакцины через 1 и 3,5 года, в 6 исследованиях — безопасность. В 4 из 6 исследований были включены непривитые ранее против пневмококковой инфекции взрослые, в 2 исследованиях участвовали лица, ранее привитые ППВ23. Исследования проводились в США, Германии, Нидерландах, Швеции, Бельгии, Венгрии, Южной Африке. В исследования включали здоровых взрослых, а также иммунокомпетентных пациентов с хроническими заболеваниями в стабильном состоянии (хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, БОД, включая БА, болезни почек и сахарный диабет, заболевания печени, включая алкогольный гепатит и цирроз печени) и взрослых с такими факторами риска, как курение и алкоголизм.

Частота побочных реакций была одинаковой в группах привитых 50–59 и 60–64 лет и не превышала частоту реакций на полисахаридную вакцину. Наиболее частыми нежелательными поствакцинальными реакциями являются болезненность, покраснение и отек в месте инъекции, ограниченные движения в руке, в которую была введена вакцина, усталость и головная боль. Частота серьезных нежелательных явлений в течение 1 мес после вакцинации ПКВ13 регистрировались с одинаковой частотой во всех исследованиях (0,2–1,1%). Безопасность и реактогенность ПКВ13 признаны приемлемыми как для ранее не привитых против пневмококковой инфекции взрослых, так и для привитых ранее ППВ23.

#### Эффективность 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины

Эффективность ПКВ13 у взрослых доказана в самом крупномасштабном исследовании эффективности пневмококковых вакцин у взрослых (CAPITA) с высоким уровнем доказательности: класс рекомендаций I, уровень доказательности A [84].

CAPITA — рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое одноцентровое исследование, 4 фазы с параллельными группами, которое проводилось с целью оценки эффективности вакцины для профилактики пневмококковых инфекций [Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная\*)] при профилактике пневмококковой ВП, вызванной вакцинными серотипами, и инвазивных пневмококковых инфекций, вызванных вакцинными серотипами, у лиц в возрасте 65 лет и старше.

Почти **85 000** участников были включены в исследование и рандомизированы в соотношении 1:1 в группы однократного введения вакцины для профилактики пневмококковых инфекций [Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная\*)] или плацебо.

В данном исследовании вакцина для профилактики пневмококковых инфекций [Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная\*)] продемонстрировала:

- **45,6% (ДИ 21,8–62,5%)** — **эффективность** при профилактике первого эпизода ВП, вызванной вакцинными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи;
- **45% (ДИ 14,2–65,3%)** — **эффективность** в отношении первого эпизода пневмококковой ВП, вызванной вакцинными серотипами, без бактериемии, признанной неинвазивной;
- **75% (ДИ 41,4–90,8%)** — **эффективность относительно** первого эпизода инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами (пневмонии или другой инфекции).

**Таблица 9.41.** Данные по эффективности вакцины для профилактики пневмококковых инфекций [Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная\*)] у детей

Форма пневмококковой инфекции	Эффективность
<b>Инвазивная пневмококковая инфекция</b>	<b>Снижение инвазивной пневмококковой инфекции при схеме вакцинации 2+1</b> на 85–100% (Англия, Норвегия) [52–54]. <b>Снижение инвазивной пневмококковой инфекции при схеме вакцинации 3+1</b> на 93% (США) [55]. <b>Снижение инвазивной пневмококковой инфекции, вызванные серотипом 3</b> на 55% (Германия) [56], на 66% (Англия) [57], на 76% (США) [55]
<b>Пневмонии</b>	<b>Снижение пневмоний любой этиологии</b> рентген подтвержденных на 42–44,9% (Германия, Израиль, Уругвай) [57–59]. <b>Снижение инвазивных пневмококковых пневмоний</b> на 62% (Франция) [60]. С 5.51 до 1.56 на 100 000 населения (Испания) [61]. <b>Плевропневмоний вызванных 6 дополнительными серотипами</b> на 84% (Франция) [60]
<b>Острые средние отиты</b>	<b>Снижение острых средних отитов любой этиологии</b> на 60% (Израиль) [62], гнойных острых средних отитов на 19,3% (Германия) [63], негнойных острых средних отитов на 25,9% (Германия) [63]
<b>Носительство</b>	<b>Снижение носительства 13 вакцинных серотипов</b> на 49% (Франция) [64], <b>6 дополнительных вакцинных серотипов</b> на 56% (Израиль) [65]
<b>Популяционный эффект в отношении инвазивной пневмококковой инфекции у лиц старше 50 лет</b>	<b>Снижение инвазивной пневмококковой инфекции населения США</b> [55, 56] в возрасте 18–49 лет на 53%, в возрасте 50–64 года на 46%, в возрасте 65–79 лет на 45%, старше 80 лет на 36%
<b>Влияние на циркуляцию антибиотикорезистентных серотипов <i>S. pneumoniae</i></b>	<b>Снижение пенициллинрезистентных серотипов</b> с 29 до 20–21% (США) [67]. <b>Снижение пенициллинрезистентных серотипов</b> в этиологии острых средних отитов с 2,5 до 0,5 на 1000 детей (Израиль) [68], <b>макролид-резистентных</b> — с 2,7 до 0,5 на 1000 детей (Израиль) [68]

Опыт вакцинации взрослых пациентов вакциной для профилактики пневмококковых инфекций [Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная\*)] в Челябинске

Результаты применения ПКВ13 у пациентов с хроническими БОД и заболеваниями сердца были оценены в Городском пульмонологическом центре г. Челябинска [49]. Обычно в течение года больной с ХОБЛ переносит от 1 до 4 обострений и более. Каждое обострение ускоряет темпы снижения функции легких, увеличивает необратимые изменения легочной ткани. Нередко именно тяжелые обострения являются причиной смерти больных с ХОБЛ, поскольку приводит к острой дыхательной недостаточности. Оценена безопасность ПКВ13 у 104 пациентов и эффективность вакцинации в трех группах больных: 1-я группа — ХОБЛ ( $n=21$ , средний возраст 63,3 года), 2-я группа — бронхоэктатическая болезнь ( $n=10$ , средний возраст 55,6 года) и 3-я группа — с сочетанной патологией ХОБЛ и БА ( $n=26$ , средний возраст 60,9 года). Эффективность иммунизации ПКВ13 оценена через год после

вакцинации. Получены данные, указывающие на высокую эффективность ПКВ13 во всех группах: количество обострений уменьшилось у пациентов с ХОБЛ в 4,8 раза, у пациентов с бронхоэктатической болезнью — в 4,12 раза, у больных с ХОБЛ и БА — в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ); количество пневмоний сократилось в 6 раз в 1-й группе, в 4,1 и 2,3 раза — во 2-й и 3-й группах соответственно. Количество госпитализаций уменьшилось в 9,8 ( $p < 0,05$ ) и 2,2 раза соответственно. У вакцинированных пациентов ХОБЛ не было зафиксировано характерного для этой группы больных падения ОФВ<sub>1</sub>, напротив, отмечено его повышение на протяжении года (ОФВ<sub>1</sub> до вакцинации составляла  $44,97 \pm 17,39$ , после вакцинации —  $49,49 \pm 19,5$ ; форсированная жизненная емкость легких —  $66,87 \pm 18,08$  и  $75,98 \pm 23,51$  и ОФВ<sub>1</sub>/форсированная жизненная емкость легких —  $52,68 \pm 14,43$  и  $53,11 \pm 18,01$  соответственно).

Кроме того, в 2014 г. был проведен анализ эффективности вакцинопрофилактики у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца.

В рамках исследования было оценено перспективное влияние назначения пневмококковой вакцины для профилактики пневмококковых инфекций [Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная\*)] у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца. Оценивалась динамика функциональных показателей респираторной (ОФВ<sub>1</sub> и модифицированный индекс Тиффно) и сердечно-сосудистой (фракция выброса и фракция сокращений) систем, частота обострений заболеваний и развития осложнений (в частности пневмоний) в течение одного года с момента вакцинации. Получены результаты, представленные в табл. 9.42, 9.43.

В обеих группах наблюдался прирост функциональных показателей как респираторной, так и сердечно-сосудистой систем, статистически значимые изменения наблюдались в группе сочетанного течения ХОБЛ и ишемической болезни сердца. В этой же группе пациенты отмечали более выраженное улучшение субъективной симптоматики, уменьшение степени одышки.

Таким образом, с учетом полученных данных целесообразно рекомендовать введение обязательной вакцинопрофилактики в программы ведения больных с сочетанным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца

#### Схемы вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной и 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной

Иммунизацию против пневмококковой инфекции можно проводить в течение всего года. Если планируется организация программы массовой вакцинации против гриппа и пневмококковой

инфекции, то удобно провести эту вакцинацию одновременно перед началом сезона гриппа.

#### Способ применения и дозы

ПКВ13 — инактивированная вакцина, вводится внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча в разовой дозе 0,5 мл [46]. У лиц с нарушениями свертываемости крови допустимо подкожное введение.

ППВ23 — инактивированная вакцина, вводится внутримышечно или глубоко подкожно в дозе 0,5 мл.

#### Схемы вакцинации

ВОЗ, Европейским медицинским агентством, Американским центром по контролю за заболеваниями и Американским комитетом по практике иммунизации на основании исследований даны рекомендации по применению пневмококковых вакцин у взрослых [50, 51, 84]:

- вакцинацию взрослых против пневмококковой инфекции необходимо начинать с ПКВ13;
- вакцинации против пневмококковой инфекции вакцинами ПКВ13 и ППВ23 подлежат все взрослые в возрасте старше 65 лет;
- даже в случае, если пациент ранее вакцинирован ППВ23, ему необходима одна доза ПКВ13;
- временные интервалы между ПКВ13 и ППВ23 в зависимости от стартовой вакцины 6–12 мес, при этом между дозами ППВ23 — не менее 5 лет.

Взрослым, включая пациентов, ранее вакцинированным ППВ23, вакцину для профилактики пневмококковых инфекций [Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная\*)] вводят однократно. Необходимость ревакцинации не установлена.

Таблица 9.42. Клинико-функциональные показатели до и после вакцинации

Группа	Число пациентов, n	Степень одышки, баллы		ОФВ <sub>1</sub> , %		Фракция выброса, %		Достоверность различий, p
		до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1-я	31	2,76±0,62	1,57±0,51	50,12±5,86	52,18±6,72	61,24±4,18	61,35±5,16	3–4 <0,05
2-я	25	2,89±0,87*	1,45±0,44*	47,63±7,12*	51,16±4,24*	60,11±6,36	62,17±5,48	5–6 <0,05

Таблица 9.43. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний до и после вакцинации

Группа	Число пациентов, n	Количество обострений, в год		Достоверность различий	Количество госпитализаций, в год		Достоверность различий	Количество пневмоний в год	
		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1-я	31	62	13	p <0,05	36	4	–	6	0
2-я	25	71	12	p <0,05	44	4	p <0,05	5	0

Взрослым 18–64 лет из групп риска (хронические БОД, хронические болезни сердца, сахарный диабет, курильщики сигарет и т.д.) рекомендуется введение одной дозы ППВ23.

## Противопоказания к вакцинации взрослых, ложные и истинные

К введению каждого вакцинного препарата существует определенное число противопоказаний, требующих строгого соблюдения. Перечень противопоказаний определяется Минздравом России и Роспотребнадзором, а также содержится в инструкциях по применению вакцин. Противопоказания подразделяются на временные и постоянные. Вакцины используются у подавляющего большинства взрослых в отсутствие противопоказаний без каких-либо предварительных исследований. Большинство хронических заболеваний вне стадии обострения не входят в список противопоказаний. Кроме того, при некоторых из них рекомендуется проведение дополнительной вакцинации (вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции и т.д.).

### Проведение вакцинации в случае острого заболевания

Плановая вакцинация в случае острого заболевания откладывается до выздоровления (или периода реконвалесценции), хотя опыт проведения прививок по эпидемическим показаниям в таких случаях показал хорошую иммуногенность и низкую реактогенность вакцин. Это связано с тем, что развитие осложнения основного заболевания или его неблагоприятный исход может быть истолкован как следствие проведенной вакцинации. Врач определяет необходимый интервал (в пределах 2–4 нед), руководствуясь в первую очередь степенью риска развития осложнения заболевания.

### Проведение вакцинации в случае наличия хронических заболеваний

Вакцинация по тем же соображениям не проводится во время обострения хронической болезни: она откладывается до наступления ремиссии — полной или максимально достижимой, в том числе на фоне поддерживающего лечения (кроме иммуносупрессивного).

### Ложные противопоказания к вакцинации взрослых

В практике врача могут встречаться случаи «отвода» людей от вакцинации по основаниям, выходящим за рамки реальных противопоказаний. Такое расширенное применение противопоказаний недопустимо, необоснованные отводы приводят человека к риску по данной инфекции и снижают охват в коллективе, что может приводить к развитию вспышки.

Основной причиной ложных отводов и задержек вакцинации является наличие хронического состояния или болезни. Поддерживающее лечение хронического заболевания антибиотиками, эндокринными препаратами, сердечными, противоаллергическими, гомеопатическими средствами и т.д. само по себе не должно служить поводом для отвода от прививок. Местное применение стероидов в виде мазей, офтальмологических капель, спреев или ингаляций не сопровождается иммуносупрессией и не препятствует вакцинации.

## Профилактика поствакцинальных осложнений. Вакцинация особых групп населения (выдержка из Методических указаний МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика», утвержденных Главным государственным санитарным врачом РФ 26 мая 2002 г.)

Сокращение числа противопоказаний к вакцинации предоставляет возможность выработки рациональной тактики проведения прививок людям с теми или иными отклонениями в состоянии здоровья, не являющимися противопоказанием.

### Хронические болезни

Вакцинация лиц с хроническими заболеваниями без клинических признаков иммунной недостаточности проводится в периоде ремиссии на фоне полной или минимально достижимой компенсации функций.

Сроки окончания обострения и наступления ремиссии, определяющие возможность вакцинации, выбираются индивидуально; в большинстве случаев они не должны превышать 1–2 мес. Поддерживающая терапия во время ремиссии (кроме иммуносупрессивной) не препятствует вакцинации.

### Хронический гепатит

Больные хроническим гепатитом, в том числе с начинающимся циррозом печени, могут быть привиты в периоде ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансаминаз до максимально достижимых величин.

### Хронические воспалительные болезни легких

Вакцинация проводится по полной программе в свободном от обострений периоде, в том числе на фоне необходимой больному длительной антибактериальной и иной терапии (кроме иммуносупрессивной). Этим больным особо показана вакцинация против кори, гриппа и пневмококковой инфекции.

**Бронхиальная астма**

Прививки проводятся в периоде ремиссии, при этом важен не столько срок от предыдущего приступа или степень нарушения функции внешнего дыхания, сколько стабильность состояния. Пациент продолжает получать базовую терапию, требующуюся ему по состоянию.

**Вакцинация лиц, имевших контакт с инфекционным больным**

Поскольку на фоне острого заболевания вакцинальный процесс не утяжеляется, а иммунный ответ адекватен, введение вакцин лицам, контактировавшим с другой инфекцией, то есть на фоне возможной ее инкубации, опасений вызывать не должно.

**Отказы от прививок**

В соответствии со ст. 5 Федерального закона от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопро-

филактике инфекционных болезней» граждане при осуществлении иммунопрофилактики имеют право на отказ от профилактических прививок, который они обязаны подтверждать в письменной форме. Отсутствие профилактических прививок влечет:

- запрет для граждан выезда в страны, пребывание в которых в соответствии с международными медико-санитарными правилами либо международными договорами Российской Федерации требует конкретных профилактических прививок;
- временный отказ в приеме граждан в образовательные и оздоровительные учреждения в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий;
- отказ в приеме граждан на работу или отстранение граждан от работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями.

**Список литературы**

См. 





# Неопластические заболевания легких

## 10.1. Биология рака легких

*Е.А. Коган*

### Введение

Рак легкого (РЛ) или бронхогенная карцинома — самая частая злокачественная опухоль легкого, на долю которой приходится 90–95% новообразований данного органа. В легком могут развиваться и другие опухоли, 5% которых составляют карциноиды и 2–5% — опухоли мезенхимального происхождения [1, 2, 19–21, 23, 72, 73].

РЛ считается убийцей № 1 в индустриально развитых странах по двум причинам. Во-первых, он является самой распространенной злокачественной опухолью и на ее долю приходится примерно 30% смертей от всех видов злокачественных новообразований среди мужского населения, а во-вторых, РЛ относится к наиболее фатальным злокачественным опухолям человека, так как в подавляющем большинстве (75%) диагностируется на поздних стадиях, когда хирургическое лечение уже не проводится [20–22]. Однако даже после полномасштабной комплексной современной терапии показатели выживаемости пациентов с диагнозом бронхогенной карциномы чрезвычайно низкие. Единственная возможность контролировать опухолевый рост связана с раскрытием его патогенеза, молекулярные механизмы которого успешно изучаются [20, 21, 136].

В данной главе обобщены современные данные по биологии РЛ, раскрывающие молекулярно-генетические механизмы злокачественной трансформации стволовой клетки, приводящие к возникновению раковой стволовой клетки (РСК) и росту карцином легких, обладающих определенным «профайлингом» и «сигнатурой», автономным безудержным ростом, нарушением дифференцировки клеток, патологией апоптоза, способностью инфильтрировать прилежащие нормальные ткани, инициировать неоангиогенез и прорасти в сосуды, уклоняться от иммунологического надзора и метастазировать. Следует отметить, что легочная ткань имеет несколько зон, где располагаются тканевые стволовые клетки, называемые нишами стволовых клеток, способных давать начало разнообразным типам карцином, обладающим молекулярными особенностями, знание которых необходимо в назначении таргетной терапии рака.

Понимание перечисленных свойств раковых клеток требует анализа следующих вопросов:

- 1) этиопатогенетические фактора РЛ и их молекулярные мишени;
- 2) патологическая анатомия рака и предРЛ;
- 3) клеточная биология рака легких и роль РСК;
- 4) молекулярные механизмы канцерогенеза рака легких (геномика, протеомика и эпигенетика);
- 5) молекулярный профиль и сигнатура карцином легкого и методы таргетной терапии. Значение знаний по биологии РЛ в диагностике и таргетной терапии;
- 6) механизмы инвазии и метастазирования, роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в этих процессах;
- 7) механизмы антибластомной резистентности РЛ и роль Toll-like рецепторов;
- 8) основы таргетной терапии мелкоклеточного (МРЛ) и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

### Этиопатогенетические факторы рака легкого и их молекулярные механизмы канцерогенеза

Развитие РЛ в 98% случаев связано с воздействием экзогенных канцерогенных агентов (курение, профессиональные вредности, радиация) и только в единичных случаях с генетическими факторами. Основными факторами риска развития РЛ считаются табакокурение и неблагоприятные факторы окружающей среды, прежде всего профессиональные вредности. При этом безусловное значение имеют возраст пациентов и место их жительства. Вероятность развития РЛ возрастает в 30 раз у мужчин и в 90 раз у женщин в возрасте 35–75 лет [19, 21]. В данном разделе не рассматриваются детально этиологические факторы рака легких, поскольку они изложены в других главах. Здесь же следует остановиться на молекулярных механизмах канцерогенеза.

Поскольку РЛ более чем в 90% случаев является результатом воздействия канцерогенных агентов, приводящих к накоплению мутаций и эпигенетических перестроек, следует остановиться в первую очередь на молекулярных механизмах химического канцерогенеза. ДНК является основной мишенью химических канцерогенов, но при этом не существует одного и уникального вида

повреждения, развивающегося во время начальной стадии, называемой инициацией. Все прямые канцерогенные вещества и канцерогенные метаболиты содержат высокореактивные электрофильные группы, формирующие химические аддукты с ДНК, белками и РНК. Хотя любой ген может стать объектом для химических канцерогенных веществ, обычно мутации развиваются в онкогенах и генах-супрессорах опухолей, таких как *RAS* и *p53*, представляющих важнейшие мишени химических канцерогенов.

*Табакокурение* относится к важнейшему фактору риска РЛ, что было доказано международными эпидемиологическими исследованиями, проводимыми в 50-х и 60-х годах предыдущего столетия в США и Великобритании. Установлено, что в 2000 г. 85% случаев РЛ у мужчин и 47% у женщин связаны с фактором курения [19–21].

Риск развития РЛ среди мужчин курильщиков возрастает в 8–15 раз, среди женщин в 3–10 раз по сравнению с некурильщиками. Риск РЛ зависит от дозы, длительности, раннего возраста начала курения, качества табака и фильтра. При отсутствии фильтров на сигаретах риск развития РЛ возрастает в 20–30 раз.

Различают курение активное и пассивное, которые в равной мере представляют опасность для человека. Пассивное курение характерно для некурящих людей, которые находятся в окружении курящих.

*Неблагоприятные факторы окружающей среды*, приводящие к развитию РЛ, также изучены уже довольно давно. К неблагоприятным факторам, с которыми человек может сталкиваться в условиях производственной деятельности, относятся следующие: асбест, кристаллы силиция, радон, смеси полициклических ароматических углеводородов и тяжелых металлов (табл. 10.1) [59, 92].

**Таблица 10.1.** Профессиональные канцерогенные агенты, накапливающиеся в легких, и условия их экспозиции [18, 99]

Агенты, смеси, условия	Области применения/профессии
Асбест	Строительство, текстильная промышленность
Мышьяк и его соединения	Стекольное производство, металлы, пестициды
Бериллий и его соединения	Самолетостроение
Соединения хрома	Обработка металла, часовая промышленность
Диоксин	Химическая промышленность
Никель	Металлургия
Двуокись кремния	Пескоструйщики, строительные работы, шахты
Продукты горения жиров	Женщины-повара

*Радиация.* Отмечается повышение заболеваемости органов дыхания в регионах с усиленным радиационным фоном. Первое описание профессионального РЛ у шахтеров урановых рудников описано еще в прошлом веке и связано с радиоактивным газом радон.

В последние годы при обследовании большого числа лиц было отмечено значительное увеличение заболеваемости и смертности от РЛ среди населения, контактировавшего с радиацией на полигонах в области Семипалатинска и Маршалловых островов, во время аварии 1986 г. на Чернобыльской АЭС, пострадавших от последствий атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки [21, 23].

Попавшие в легкие радиоактивные частицы практически не выводятся из организма естественным путем, а оседают на внутренних поверхностях легочной ткани. В зависимости от размеров вдыхаемых ядерных частиц они могут поступать, а затем оседать и задерживаться в различных участках дыхательной системы [10, 11]. Осаждение частиц зависит от их диаметра. Так, в носовой полости задерживаются частицы диаметром более 50 мкм, трахее — 30–50 мкм, в бронхах — 10–30 мкм, в бронхиолах — 3–10 мкм, в альвеолах — 1–3 мкм, где могут захватываться и накапливаться альвеолярными макрофагами. Частицы, диаметр которых меньше 0,5 мкм, в легких практически не задерживаются. Изотоп Cs-137 входит в состав частиц 5–25 мкм, Pu-239 — 12 мкм. Это свидетельствует о том, что данные частицы оседают в основном в мелких бронхах и бронхиолах.

*Хроническое воспаление и склероз* создают благоприятную почву для развития предрака и РЛ, что подтверждается данными о развитии рака на фоне предсуществующего фиброза легких, например при идиопатическом легочном фиброзе, частота которого достигает более 13% [7, 16, 24], а также в посттуберкулезных рубцах, хронических туберкулезных кавернах, в очагах постинфарктного фиброза, вокруг инородных тел [18], при хронических обструктивных заболеваниях легких [20–23]. Патогенез РЛ на фоне хронического воспаления и склероза имеет некоторые особенности, обусловленные поддерживаемым высоким пролиферативным фоном, который способствует накоплению мутаций, ведущих к злокачественной трансформации клеток [11, 12, 16, 17, 24].

## Патологическая анатомия рака и предрака легкого

Несмотря на достижения в изучении молекулярной биологии РЛ, морфологический метод, сочетающий в себе классическую макро- и микроскопическую патологическую анатомию, иммуногистохимию, электронную микроскопию, FISH- и CISH-анализ, ПЦР *in situ* остается ключевым в диагностике предрака и РЛ.

## Рак легкого

Классификация РЛ учитывает локализацию опухоли, характер роста, макроскопический вид, стадию процесса, гистогенез [18, 22, 23].

По локализации выделяют:

- 1) прикорневой (центральный), исходящий из стволового, долевого и проксимальной части сегментарного бронха;
- 2) периферический, исходящий из бронхов меньшего калибра, бронхиол и, вероятно, альвеол;
- 3) смешанный (массивный).

Патологическая анатомия прикорневого и периферического рака различна. Массивный рак фактически является поздней стадией развития центрального или периферического рака.

По характеру роста:

- 1) экзофитный (эндобронхиальный);
- 2) эндофитный (экзо- и перибронхиальный).

По макроскопической форме:

- 1) бляшковидный;
- 2) полипозный;
- 3) эндобронхиальный диффузный;
- 4) узловатый;
- 5) разветвленный;
- 6) узловато-разветвленный;
- 7) полостной;
- 8) пневмониоподобный.

*Прикорневой рак* развивается в крупных бронхах. Предраковые процессы — плоскоклеточная метаплазия и дисплазия бронхиального эпителия, как правило, на фоне хронического воспаления. Преобладающие макроскопические формы — полипозный, узловатый, разветвленный, узловато-разветвленный. Гистогенетически прикорневой рак связан с клетками бронхиального эпителия — базальной, бокаловидной и реснитчатой. Наиболее часто встречающиеся гистологические типы прикорневого рака — плоскоклеточный и мелкоклеточный. Нередко осложняется ретро-стенотическими абсцессами легких, ателектазами. Опухоль может прорасти в средостение, сердечную сорочку, пищевод, сосудистые стволы, что может стать причиной легочного кровотечения. Основные методы диагностики — бронхоскопия с биопсией, цитологическое исследование мокроты и радиологическое исследование.

*Периферический РЛ* во многих случаях развивается на фоне предшествующих хронического воспаления и склеротических изменений — очаговых или диффузных. Предраковые процессы — плоскоклеточная метаплазия, дисплазия эпителия мелких бронхов и бронхиол, аденоматоз с атипией клеток и атипическая гиперплазия эпителия в овальных и щелевидных структурах в рубце. Преобладающие макроскопические формы — узловатая, узловато-разветвленная, полостная и пневмониоподобная. Гистогенез периферического рака связан не только с базальной, бокаловидной

и реснитчатой клетками бронхов и бронхиол, но и с клетками Клара и альвеоцитами 2-го порядка. Это определяет существование большого разнообразия гистологических типов периферического РЛ по сравнению с центральным. Так, в периферических отделах легкого преобладают железистые карциномы, встречается бронхиоло-альвеолярная карцинома. Плоскоклеточный и мелкоклеточный рак выявляются значительно реже. Основными методами ранней диагностики периферического РЛ являются рентгенологический и трансторакальная чрескожная биопсия легкого. Осложнения опухоли связаны с прорастанием ее в плевральную полость с развитием серозно-геморрагического или геморрагического плеврита, распространением на крупные бронхи, распадом и нагноением самой опухоли.

В соответствии с гистогенезом выделяют гистологические типы РЛ:

- 1) плоскоклеточный;
- 2) МРЛ;
- 3) аденокарциному;
- 4) крупноклеточный рак;
- 5) железисто-плоскоклеточный рак;
- 6) карциноидную опухоль;
- 7) рак бронхиальных желез.

МРЛ отличается от всех других типов РЛ плохим прогнозом, средняя продолжительность жизни больных после операции составляет 2 года. Кроме того, мелкоклеточному раку присуща высокая чувствительность к химио- и радиотерапии, что нехарактерно для других типов РЛ. В связи с клиническими особенностями МРЛ оправдано подразделение рака на НМРЛ и МРЛ.

Гистологическая классификация РЛ постоянно расширяется и уточняется. Издаются руководства ВОЗ под редакцией ведущих патологов-пульмологов: L. Kreiberg, W.D. Travis, E. Brambilla, H.K. Muller-Hermelik, C.S. Harris [136–138]. Последняя гистологическая классификация ВОЗ РЛ опубликована в 2015 г. и базируется не только на гистологических, но и на иммуногистохимических критериях [18, 138], (табл. 10.2). В новой классификации РЛ ВОЗ 2015 г. наиболее важные изменения претерпела классификация аденокарцином [136–138], а также отдельно предложена классификация для РЛ в материале биопсий малых размеров и цитологических препаратах. Кроме того, особое значение придается молекулярным маркерам дифференцировки опухолей. Последнее очень важно, поскольку связано с точностью диагностики варианта рака, для чего, помимо гистологических особенностей, требуется идентификация гистохимических онкомаркеров опухоли. В целом без иммуногистохимии диагностическая ошибка может достигать 40% [8].

*Плоскоклеточный РЛ* развивается в крупных бронхах и склонен к местной инвазии. Метастазы появляются несколько позже, чем при других морфологических вариантах РЛ, в то же время

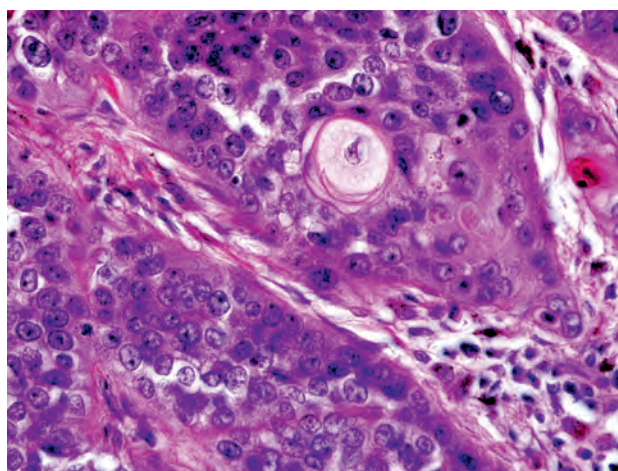
**Таблица 10.2.** Гистологическая классификация рака легкого Всемирной организации здравоохранения 2015 г. [136–138]

<b>Эпителиальные опухоли легких</b>	
<b>Гистологический тип</b>	<b>Код ICDO</b>
<b>Аденокарцинома</b>	8140/3
Аденокарцинома с поверхностным ростом	8250/3d
Ацинарная	8551/3d
Папиллярная	8260/3
Микропапиллярная	8265/3
Солидная	8230/3
Инвазивная муцинозная	8253/3d
Смешанная инвазивная муцинозная и немучинозная	8254/3d
Коллоидная	8480/3
Фетальная	8333/3
Кишечного типа аденокарцинома	8144/3
Микроинвазивная аденокарцинома: немучинозная мучинозная	8256/3d 8257/3d
<b>Преинвазивные поражения</b>	
Атипическая аденоматозная гиперплазия	8250/0d
Аденокарцинома <i>in situ</i> : немучинозная мучинозная	8250/2d 8253/2d
<b>Плоскоклеточный рак</b>	8070/3
Ороговевающий	8071/3
Неороговевающий	8072/3
Базалоидный	8083/3
<b>Преинвазивные поражения</b>	
Плоскоклеточный рак <i>in situ</i>	8070/2
Гистологический тип	Код ICDO
<b>Нейроэндокринные карциномы</b>	
Мелкоклеточный рак	8041/3
Комбинированный мелкоклеточный рак	8045/3
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	8013/3
Крупноклеточная комбинированная нейроэндокринная карцинома	8013/3
<b>Карциноидные опухоли:</b> типичные атипичные	8240/3 8249/3
<b>Преинвазивные поражения</b>	
Диффузная идиопатическая нейроэндокринная гиперплазия	8040/0d
<b>Крупноклеточный рак</b>	8012/3
<b>Железисто-плоскоклеточный рак</b>	8560/3
<b>Саркоматозные карциномы</b>	
Плеоморфная	8022/3
Веретенноклеточная	8032/3
Гигантоклеточная	8031/3
Карциносаркома	8980/3
Легочная бластома	8972/3
<b>Другие неклассифицируемые карциномы</b>	
Лимфоэпителиомоподобная	8082/3
NUT-карцинома	8023/3d
<b>Опухоли типа слюнных желез</b>	
Мукоэпидермоидный рак	8430/3
Аденоидно-кистозный рак	8200/3
Эпителиально-миоэпителиальный рак	8562/3
Плеоморфная аденома	8940/0

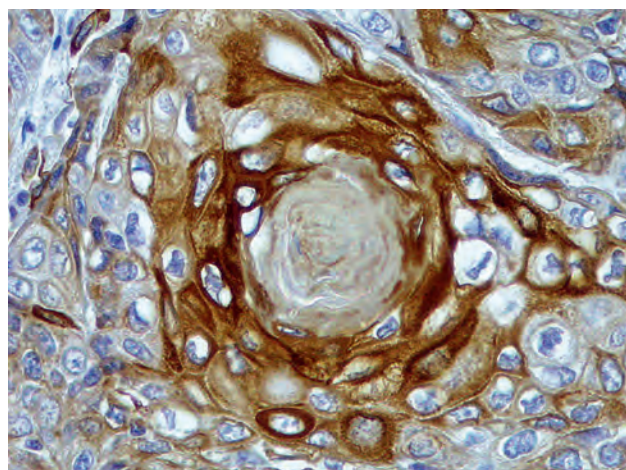
Эпителиальные опухоли легких	
Гистологический тип	Код ICDO
<b>Папилломы</b>	
Плоскоклеточная	8052/0
Экзофитная	8052/0
Инвертированная	8053/0
Гландулярная	8260/0
Смешанная плоскоклеточно-гландулярная	8560/0
<b>Аденомы</b>	
Склерозирующаяся пневмоцитома	8832/0
Альвеолярная	8251/0
Сосочковая	8260/0
Муцинозная цистаденома	8470/0
Муцинозная гландулярная аденома	8480/0

плоскоклеточный рак обгоняет их по скорости роста первичной опухоли. При микроскопическом исследовании различают различные степени дифференцировки плоскоклеточного РЛ и базалоидного плоскоклеточного рака (рис. 10.1–10.4): от высокой, когда большинство опухолевых клеток продуцируют кератин, который определяется в виде интра- и экстрацеллюлярных отложений («раковые жемчужины»), и связаны друг с другом межклеточными мостиками, до низкой, характеризующейся крупными анапластическими клетками без признаков кератинизации при световой микроскопии [25]. При электронной микроскопии выявляются кератиновые филаменты и десмосомальные контакты (рис. 10.5).

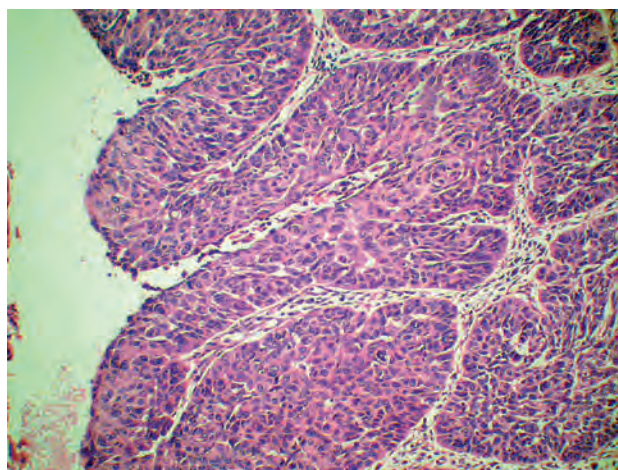
*Аденокарцинома* легкого отличается периферическим расположением и более мелкими размерами по сравнению с прикорневыми опухолями. Высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома состоит из клеток, организованных в



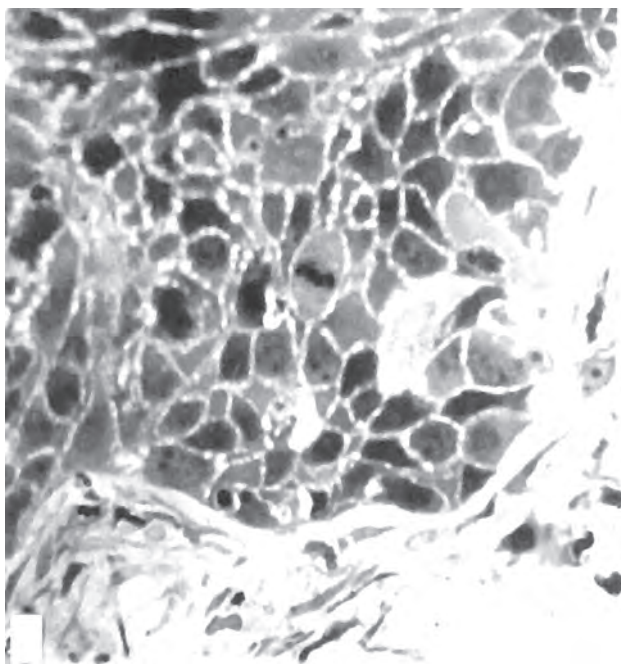
**Рис. 10.1.** Умереннодифференцированный плоскоклеточный рак легкого с признаками внутриклеточного ороговения опухолевых клеток (стекловидная эозинофильная цитоплазма). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



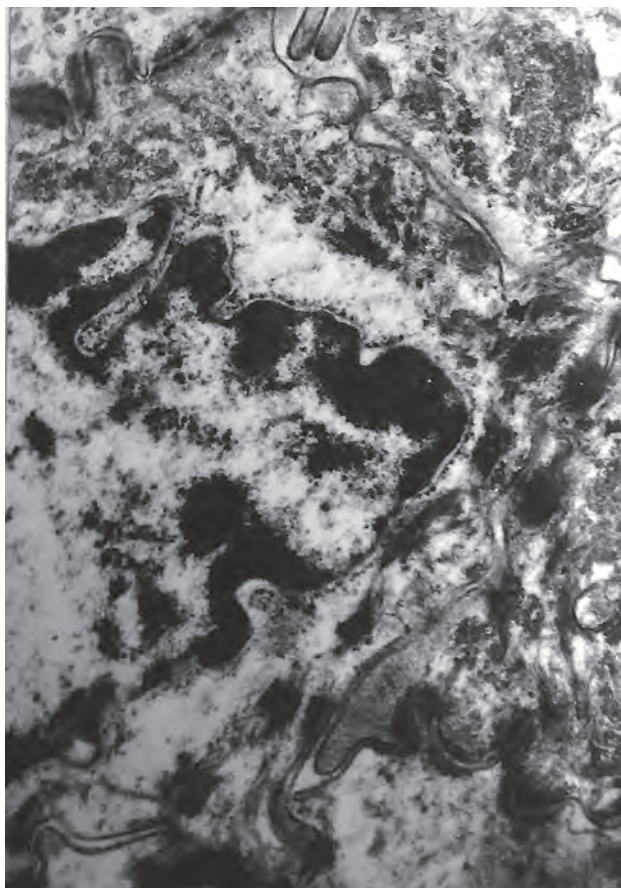
**Рис. 10.2.** Панцитокератины в высокодифференцированном плоскоклеточном раке легкого с формированием раковой жемчужины. Иммунопероксидазная реакция.  $\times 400$



**Рис. 10.3.** Базалоидный плоскоклеточный рак в поверхностных слоях стенки бронха. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



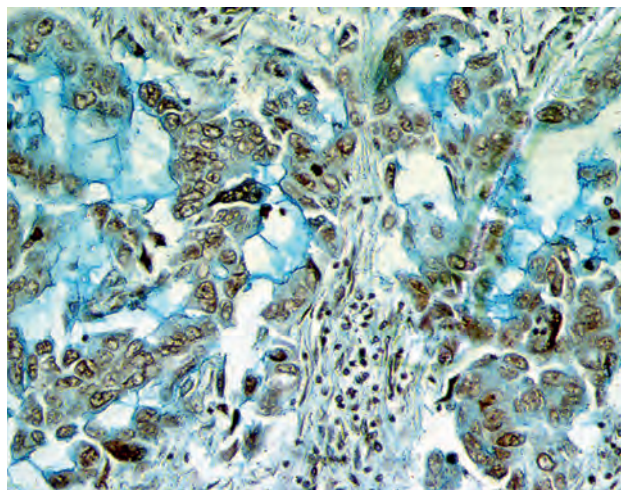
**Рис. 10.4.** Низкодифференцированный плоскоклеточный рак легкого. Сохранение стратификации опухолевых клеток и межклеточных мостиков (десмосомальных контактов). Полутолстый срез. Окраска метиленовым синим — азуром П-фуксином.  $\times 1000$



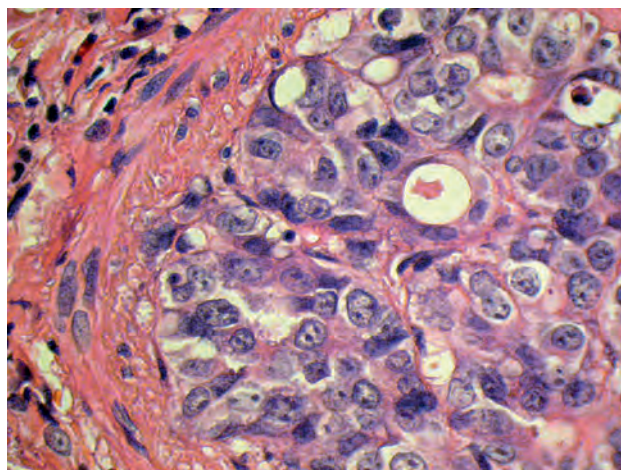
**Рис. 10.5.** Раковая клетка с десмосомальными контактами и пучками тонофиламентов. Электронограмма.  $\times 21\ 000$

железистые (ацинарные или сосочковые) структуры, а низкодифференцированная аденокарцинома — из пластов опухолевых клеток и единичных слизьпродуцирующих желез (рис. 10.6–10.8). В зависимости от гистоструктур она подразделяется на аденокарциному с поверхностным ростом, ацинарную, папиллярную, микропапиллярную, солидную аденокарциному, а также инвазивную муцинозную аденокарциному, смешанную инвазивную, коллоидную, фетальную, кишечную и микроинвазивную аденокарциному.

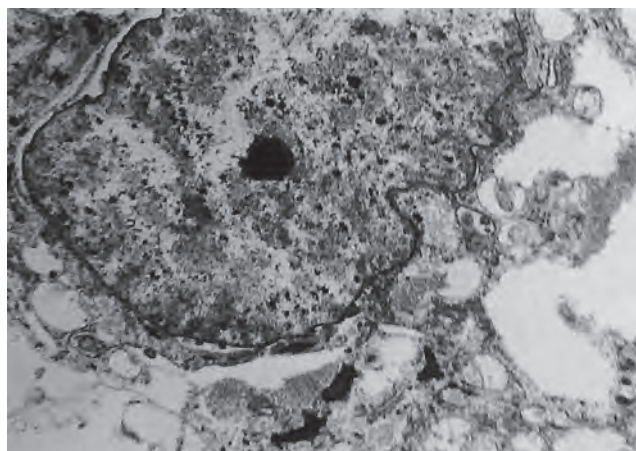
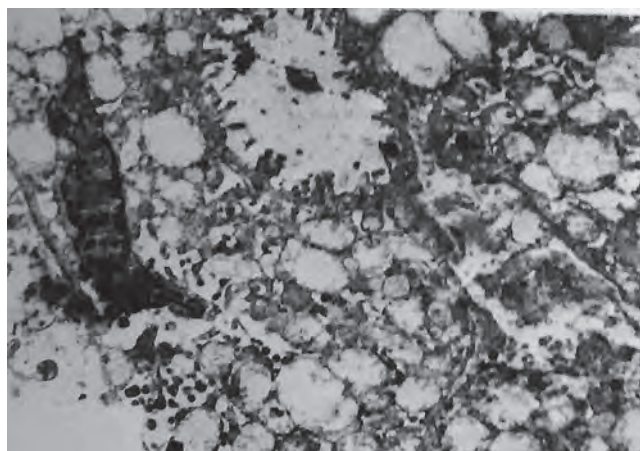
*Аденокарцинома со стелющимся ростом по поверхности (прежнее название бронхиолоальвеолярный рак)* — это разновидность аденокарциномы легкого; она возникает в концевых бронхиолах и растет вдоль альвеолярных перегородок (рис. 10.9–10.12). В предыдущих классификациях называлась бронхиолоальвеолярным раком [50]. Чаше возни-



**Рис. 10.6.** Умереннодифференцированная аденокарцинома с солидно-криброзными и тубулярными структурами и продукцией слизи клетками опухоли. Окраска по Крейбергу.  $\times 400$



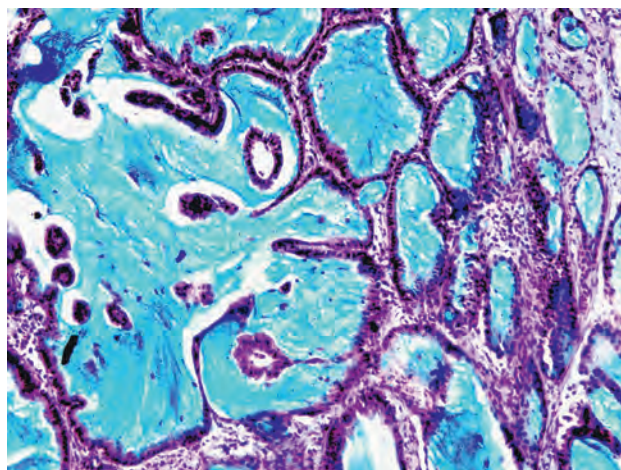
**Рис. 10.7.** Низкодифференцированная аденокарцинома с солидными структурами. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 600$



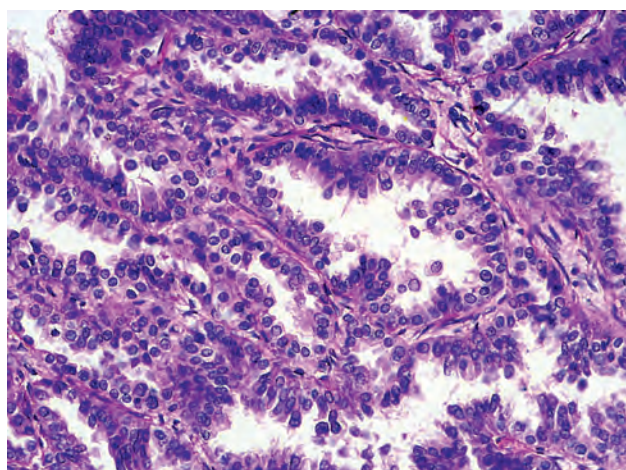
**Рис. 10.8.** Раковые клетки с секреторными гранулами в цитоплазме. Электронограмма.  $\times 6000$  и  $\times 18\,000$



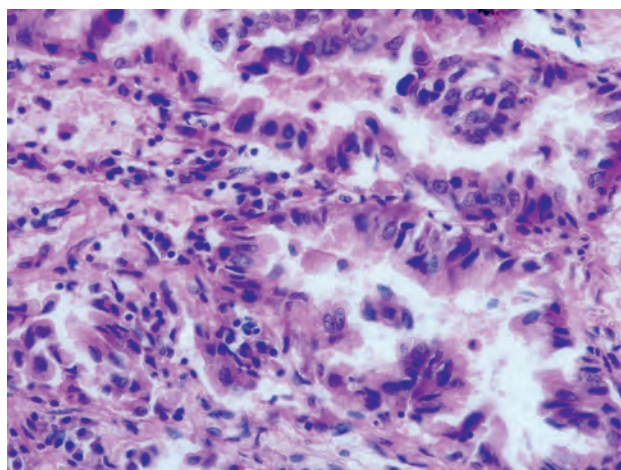
**Рис. 10.9.** Аденокарцинома со стелющимся характером роста (бронхиолоальвеолярный рак), растущий вокруг субплеврального рубца (обозначен стрелками). Гистотопограмма.  $\times 2,5$



**Рис. 10.10.** Аденокарцинома со стелющимся характером роста (бронхиолоальвеолярный рак) с секрецией слизи опухолевыми клетками и формированием папиллярных структур. Окраска по Крейбергу.  $\times 200$



**Рис. 10.11.** Аденокарцинома со стелющимся характером роста (бронхиолоальвеолярный рак) из клеток типа Клара. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

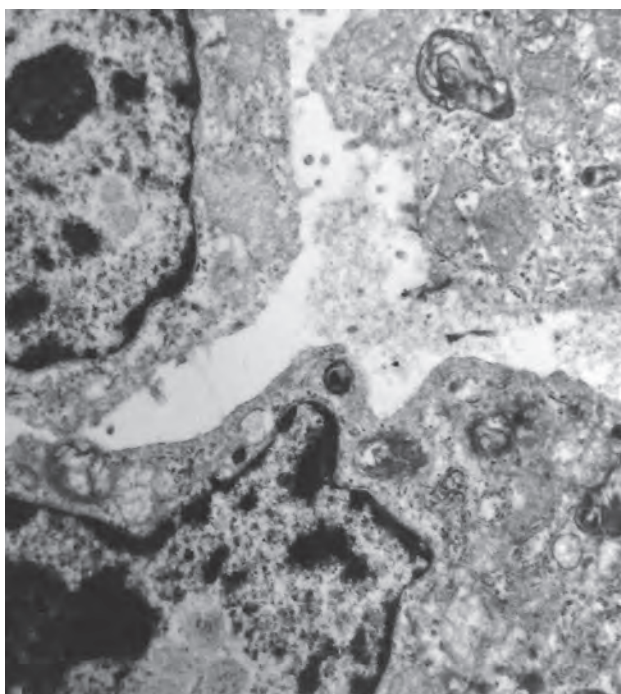


**Рис. 10.12.** Аденокарцинома со стелющимся характером роста (бронхиолоальвеолярный рак), смешанный вариант из клеток типа Клара и слизьсекретирующих клеток. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

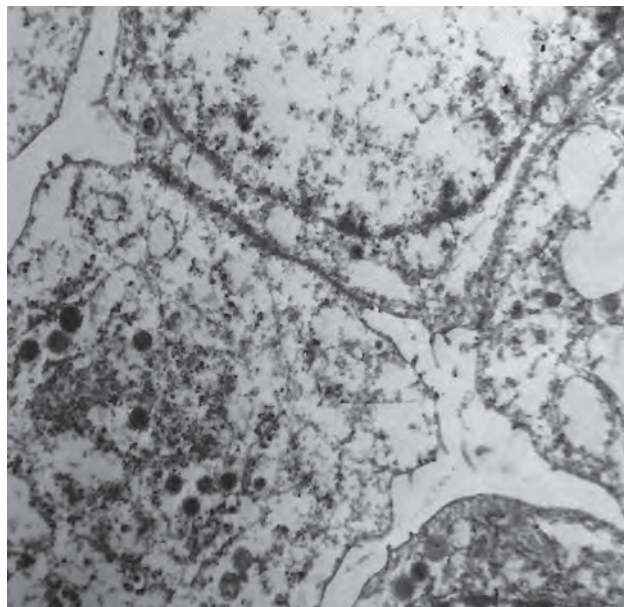


кает на периферии легкого и иногда представлен единственным опухолевым узлом, но чаще в виде множества мелких узелков распространяется по всему легкому, в связи с чем на вскрытии его можно принять за пневмонию. Опухолевые клетки высокие, цилиндрической или кубической формы, выстилают межальвеолярные перегородки и иногда в виде сосочков выпячиваются в просвет альвеол. Как правило, опухоль высокодифференцированная и сохраняет изначальную структуру альвеол. При электронной микроскопии в цитоплазме опухолевых клеток можно обнаружить признаки дифференцировки пневмоцитов II порядка (мультиламеллярные тельца) (рис. 10.13) и клеток Клара (тельца в виде «отпечатков пальцев») (рис. 10.14). Метастазы единичные и появляются поздно. Пятилетняя выживаемость составляет в среднем около 25%.

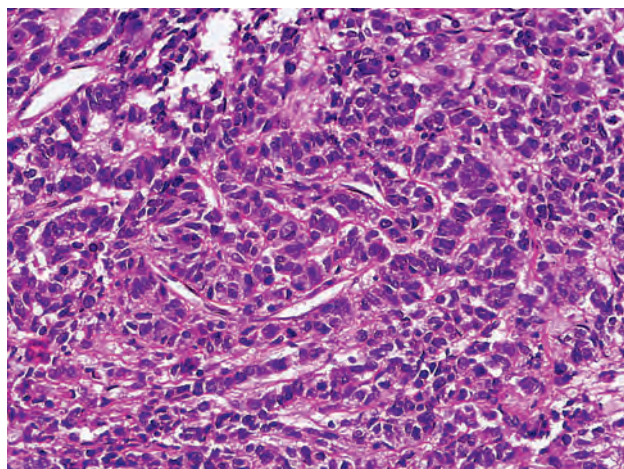
МРЛ чаще развивается в крупных бронхах. Это самая агрессивная из всех опухолей легкого: ранние множественные лимфогенные и гематогенные метастазы делают хирургическое лечение бесперспективным. Кроме того, МРЛ — самая частая гормонпродуцирующая опухоль [2]. Классический мелкоклеточный (овсяно-клеточный) РЛ гистологически характеризуется мелкими округлыми или овальными клетками со скудной цитоплазмой; иногда они по форме напоминают лимфоциты, хотя раза в два крупнее их. Клетки организуются в островки и не проявляют признаков ни кератинизации, ни железистой дифференцировки, содержат цитокератины и нейроэндокринные гранулы (рис. 10.15, 10.16).



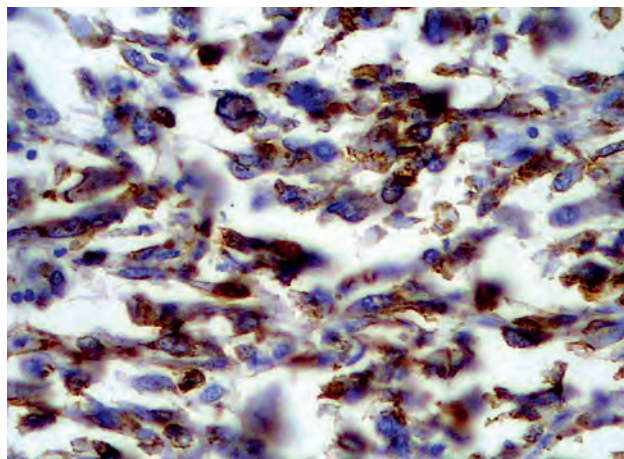
**Рис. 10.13.** Раковая клетка типа пневмоцита II порядка. Электронограмма.  $\times 18\ 000$



**Рис. 10.14.** Раковая клетка типа Клара. Электронограмма.  $\times 6000$



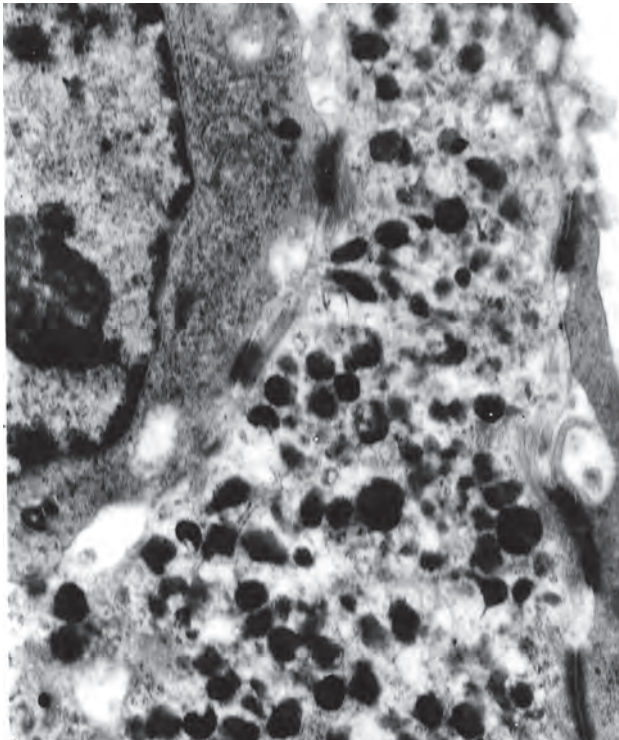
**Рис. 10.15.** Мелкоклеточный рак с очагом атипичного карциноида. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$



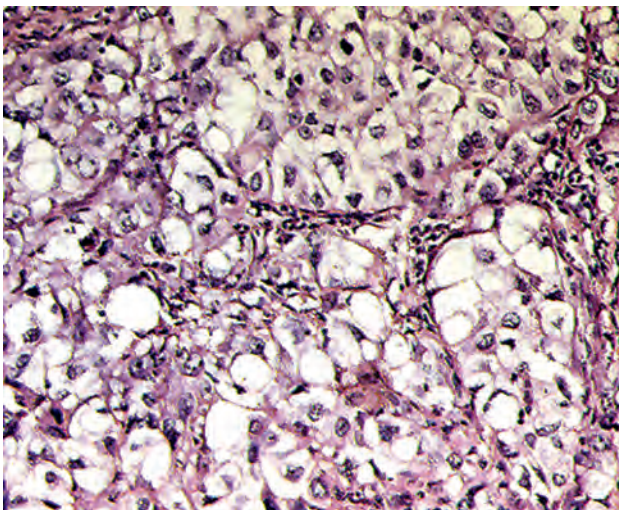
**Рис. 10.16.** Нейроэндокринные гранулы, содержащие хромогранин А в цитоплазме опухолевых клеток. Иммунопероксидазная реакция.  $\times 200$

При электронной микроскопии в цитоплазме отдельных клеток видны нейросекреторные гранулы (мембранные пузырьки с электронноплотным содержимым). В норме такие гранулы свойственны разбросанным по бронхиальному эпителию нейроэндокринным клеткам Кульчицкого (рис. 10.17).

*Крупноклеточный РЛ*, по всей видимости, представляет собой недифференцированный плоскоклеточный рак или аденокарциному легкого,

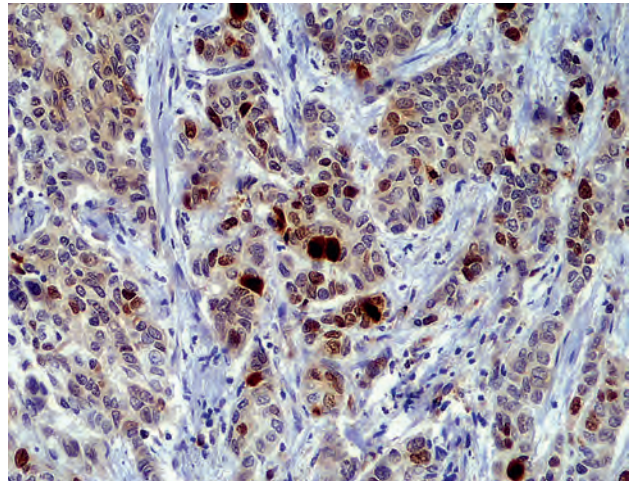


**Рис. 10.17.** Нейроэндокринные гранулы и десмосомы в раковой клетке. Электронограмма.  $\times 18\ 000$

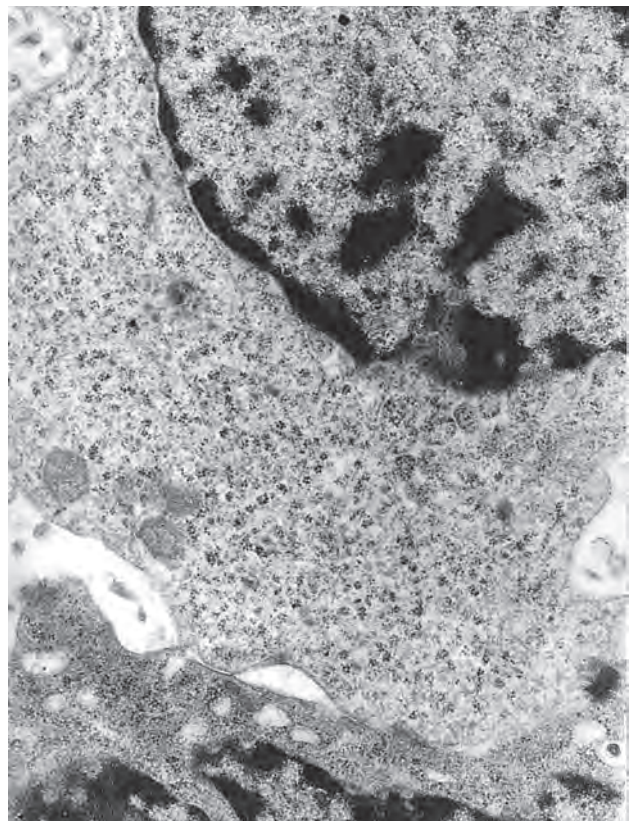


**Рис. 10.18.** Крупноклеточный светлоклеточный рак легкого. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

поэтому иногда его также называют анапластическим РЛ. Выделяют еще и нейроэндокринный крупноклеточный рак как вариант немелкоклеточных нейроэндокринных опухолей легкого. Опухолевые клетки отличаются большими размерами, неправильной формой и светлыми ядрами. К разновидностям крупноклеточного РЛ относят гигантоклеточный, светлоклеточный и веретеновидно-клеточный рак (рис. 10.18–10.20).



**Рис. 10.19.** Крупноклеточный рак легкого. Высокий митотический индекс по Ki-67. Иммунопероксидазная реакция.  $\times 400$



**Рис. 10.20.** Недифференцированная раковая клетка. Электронограмма.  $\times 16\ 000$

Гигантоклеточный и веретенноклеточный варианты крупноклеточного РЛ в настоящее время вынесены в отдельный гистологический тип — плеоморфный РЛ.

Наихудшим прогнозом обладают крупно- и мелкоклеточный рак. Крупноклеточный РЛ при световой микроскопии содержит крупные раковые клетки, которые при гистохимическом и электронномикроскопическом исследованиях обнаруживают признаки плоского или железистого эпителия.

МРЛ — группа опухолей, которые на светооптическом уровне построены из мелких недифференцированных раковых клеток. Однако при гистохимическом и электронномикроскопическом исследованиях в этой группе обнаруживаются опухоли различной дифференцировки [2, 18, 97]: плоскоклеточной, железистой, нейроэндокринной (преобладает), а также неклассифицируемые опухоли.

Среди множества гистологических типов РЛ в настоящее время выделяют нейроэндокринные карциномы, представленные тремя типами опухолей: высокодифференцированной нейроэндокринной карциномой (синоним — типичный, доброкачественный карциноид), умереннодифференцированной нейроэндокринной карциномой (атипичный, злокачественный карциноид), низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой (мелкоклеточный рак с нейроэндокринной дифференцировкой).

*Метастазирование РЛ* происходит на начальных стадиях преимущественно лимфогенным путем. Первые метастазы обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах. На поздних стадиях лимфогенные метастазы распространяются в бифуркационные, паратрахеальные, медиастинальные и шейные лимфоузлы, может развиваться канцероматоз легких, плевры и брюшины, появляются гематогенные метастазы в печени, костях, надпочечниках, головном мозге.

РЛ нередко сопровождается *паранеопластическими синдромами*. Многие из них вызваны гормональной активностью опухоли. К типичным для РЛ паранеопластическим синдромам относятся:

- гипонатриемия (гиперсекреция антидиуретического гормона);
- синдром Кушинга (гиперсекреция адренокортикотропного гормона);
- гиперкальциемия (гиперпродукция паратгормона или паратгормон-подобных пептидов);
- гипокальциемия (гиперсекреция кальцитонина);
- гинекомастия (гиперсекреция гонадотропинов);
- карциноидный синдром (гиперсекреция серотонина);
- синдром Итона—Ламберта;
- тромбопатии (особенно часто при муцинозных аденокарциномах);

- периферическая нейропатия;
- кожные проявления, например черный акантоз (*acanthosis nigricans*);
- изменения картины крови, например лейкоэмидная реакция;
- гипертрофическая остеоартропатия (деформация пальцев по типу «барабанных палочек»).

Паранеопластические синдромы встречаются в 1–10% всех случаев РЛ. Адренокортикотропный и антидиуретический гормоны обычно вырабатываются клетками мелкоклеточного рака, а гиперкальциемические факторы (паратгормон и паратгормон-подобные пептиды) — клетками плоскоклеточного РЛ. Карциноидный синдром иногда осложняет течение мелкоклеточного рака, но куда более типичен для карциноида легкого.

### Особенности гистологической верификации рака легкого в биоптатах малого размера и цитологическом материале

Классификация ВОЗ 2015 г. предлагает дополнительные критерии для верификации РЛ в биоптатах малого размера и цитологическом материале с использованием иммуногистохимических маркеров [138] (табл. 10.3, 10.4). Необходимость такой классификации связана с тем, что в 1/3 случаев РЛ диагностируется на поздних стадиях, когда операционное лечение откладывается или вовсе не проводится и морфологическая верификация возможна только на основании изучения биопсийного либо цитологического материала. Малые биопсии и цитологический материал также используются при постановке диагноза РЛ и на ранних стадиях, а также он может подвергаться разнообразным молекулярным методам исследования [81, 86, 137, 138]. При этом клиницисты должны учитывать, что по биоптатам малых размеров и цитологическому материалу мы можем судить о строении опухоли только в полученном материале. В то же время РЛ отличается многообразием своего строения, а на поздних стадиях — и признаками множественных типов дифференцировки.

### Предопуховая дисплазия эпителия легких

Развитию РЛ могут предшествовать *предопуховые* патологические процессы, которые в литературе обозначаются различными терминами: предопуховые диспластические процессы или дисплазии, предрак и неинвазивные патологические процессы [136–138]. В отличие от опухолевых процессов других локализаций, термин «внутриэпителиальная неоплазия легких» пока не используется. Термин «предрак» предложен в 1896 г. Dubreuil для описания предраковых кератозов кожи. В Советском Союзе учение о предраке было разработано Л.М. Шабаром с сотрудниками. В Энциклопедическом словаре медицинских терминов (1983) дается следующее определение предрака: «Предрак — общее название врожденных или приобретенных диспластических измене-

**Таблица 10.3.** Особенности гистологической верификации аденокарцином легкого в биоптатах малого размера [138]

Новая терминология для малых биопсий/цитологии	Морфология/окраски	Классификация ВОЗ 2015 г. для малых биоптатов
<p>Аденокарцинома (присутствуют гистологические маркеры железистой дифференцировки)</p> <p>Аденокарцинома в зависимости от преобладания структурного компонента (стелющаяся, ацинарная, папиллярная, солидная и микропапиллярная).</p> <p>Аденокарцинома стелющаяся (уточнять без других компонентов, невозможность исключения инвазии)</p> <p>Микроинвазивная аденокарцинома, аденокарцинома <i>in situ</i> или инвазивная стелющаяся аденокарцинома</p> <p>Инвазивная муцинозная аденокарцинома (описываются структурные изменения, используется термин «муцинозная стелющаяся аденокарцинома» при наличии стелющегося роста)</p> <p>Аденокарцинома коллоидного типа. Коллоидная аденокарцинома.</p> <p>Аденокарцинома эмбрионального типа. Эмбриональная аденокарцинома.</p> <p>Аденокарцинома кишечного типа.</p> <p>Немелкоклеточная карцинома, с признаками железистой дифференцировки</p>	<p>Гистологические признаки аденокарциномы</p> <p>Морфологические признаки аденокарциномы обнаруживаются только при дополнительных методах (например, позитивная реакция TTF-1)</p>	<p>Аденокарцинома по преобладающему строению: стелющаяся, ацинарная, папиллярная, солидная и микропапиллярная.</p> <p>Микроинвазивная аденокарцинома, аденокарцинома <i>in situ</i> или инвазивная стелющаяся аденокарцинома</p> <p>Инвазивная муцинозная аденокарцинома</p> <p>Коллоидная аденокарцинома.</p> <p>Эмбриональная аденокарцинома.</p> <p>Аденокарцинома кишечного типа.</p> <p>Аденокарцинома (часто солидного типа)</p>
<p>Плоскоклеточная карцинома.</p> <p>Немелкоклеточная карцинома, с признаками плоскоклеточной дифференцировки</p>	<p>Гистологические признаки плоскоклеточного рака.</p> <p>Морфологические признаки плоскоклеточной карциномы обнаруживаются только при дополнительных методах (например, позитивная реакция p40)</p>	<p>Плоскоклеточная карцинома.</p> <p>Плоскоклеточная карцинома (неорговевающая является частым компонентом опухоли)</p>
<p>Немелкоклеточная карцинома неясной природы</p>	<p>Нет гистологических и иммунофенотипических маркеров аденокарциномы, плоскоклеточной или нейроэндокринной карциномы</p>	<p>Крупноклеточная карцинома</p>

**Таблица 10.4.** Особенности гистологической верификации мелкоклеточного, железисто-плоскоклеточного, крупноклеточного рака легкого в биоптатах малого размера [138]

Мелкоклеточная карцинома	Мелкоклеточная карцинома
<p>НМРЛ с нейроэндокринной дифференцировкой и наличием нейроэндокринных маркеров.</p> <p>При отсутствии нейроэндокринных маркеров высказывается подозрение о крупноклеточном раке с нейроэндокринной дифференцировкой</p>	<p>Крупноклеточный рак с нейроэндокринной дифференцировкой</p>
<p>Морфология плоскоклеточной карциномы в сочетании с аденокарциномой: нет гистологических признаков плоскоклеточной карциномы или аденокарциномы, но имеются иммуногистохимические маркеры железистой и плоскоклеточной дифференцировки.</p> <p>Необходимо использование иммуногистохимии для постановки диагноза</p>	<p>Железисто-плоскоклеточная карцинома (при условии присутствия каждого из компонентов более чем на 10% территории опухоли) ≥10%)</p> <p>Аденокарцинома, плоскоклеточная или железисто-плоскоклеточная, или крупноклеточная карцинома с неклассифицируемыми иммуногистохимическими признаками</p>
<p>НМРЛ с веретеновидными клетками и/или гигантскими клетками карциномы (имеются указания на плоскоклеточную карциномы или аденокарциному)</p>	<p>Плеоморфная, веретенкоклеточная и/или гигантоклеточная карцинома</p>

ний, на основе которых возможно возникновение опухоли». *Диспластические процессы* характеризуются развитием изменений как паренхиматозных, так и стромальных элементов.

Гистогенетически дисплазия подразделяется на дисплазию покровного, железистого и нейроэндокринного эпителия [140].

В отечественной литературе принята более детализированная классификация диспластических и неинвазивных процессов в легком [10, 13, 15]. *Например, рассматривается группа дисплазии покровного эпителия бронхиального дерева.*

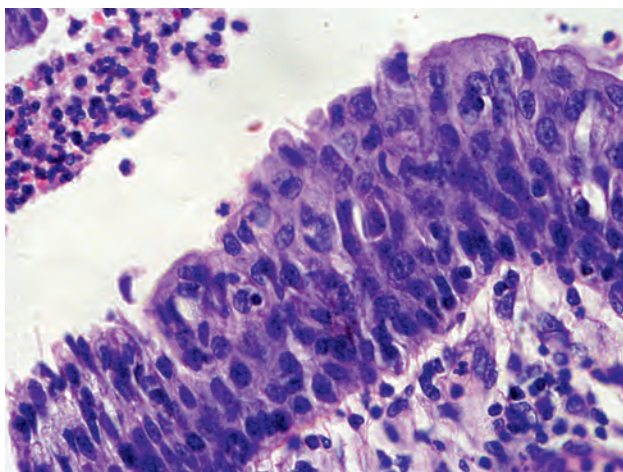
Дисплазия покровного эпителия — плоскоклеточная дисплазия — развивается в бронхах различного калибра, бронхиолах и исключительно редко в альвеолах. В бронхах и бронхиолах ей предшествуют разнообразные гиперпластические, метапластические изменения: бокаловидно-клеточная трансформация, базально-клеточная гиперплазия без атипии клеток, плоскоклеточная метаплазия, а также атрофические изменения эпителия, впервые описанные Г.И. Непомнящих и Л.М. Непомнящих при так называемом синдроме регенераторно-пластической недостаточности.

*Бокаловидно-клеточная трансформация* характеризуется преобладанием в эпителиальном пласте слизистых клеток с низкой пролиферативной активностью. Можно предположить, что так называемая бокаловидно-клеточная трансформация является результатом пролиферации слизистых клеток и, возможно, какой-то части базальных клеток с их последующей дифференцировкой в слизистые клетки. Следовательно, исходя из этих данных, описанный патологический процесс правильнее называть бокаловидно-клеточной гиперплазией, а не бокаловидно-клеточной трансформацией, которая цитогенетически связана прежде всего со слизьпродуцирующей клеткой- предше-

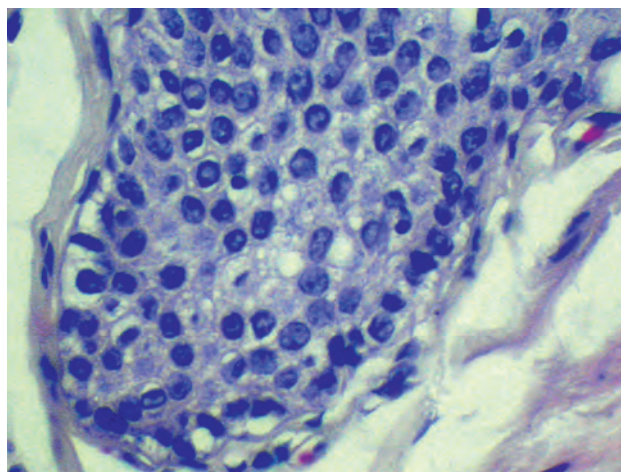
ственницей. При изучении экспрессии онкомаркеров в очагах бокаловидно-клеточной гиперплазии отмечалось накопление небольшого количества преимущественно белкового продукта с-тус и TGF $\beta$  [13, 15].

*Базально-клеточная гиперплазия* проявляется в увеличении числа слоев базальных клеток от 2 до 10, которые располагались под цилиндрическим эпителием. При выраженной пролиферации базальных клеток верхние слои их могут достигать просвета дыхательных трубки. Атипичная базально-клеточная гиперплазия отличается появлением признаков атипии клеток, при этом признаки ороговения отсутствуют. Уровень экспрессии Ki-67 составил 1,9%, а при появлении признаков атипии — 4,1% (рис. 10.21). Ki-67-положительные клетки локализовались в основном в базальной и парабазальной областях, а при выраженной пролиферации и атипии базальных клеток обнаруживались во всех отделах эпителиального пласта. По данным многих авторов [4, 6], базальные клетки являются одними из прогениторных клеток трахеи и бронхов, следовательно, базально-клеточная гиперплазия и атипичная базально-клеточная гиперплазия цитогенетически связаны с нарушением пролиферации и дифференцировки базальных клеток. При этом атипичная базально-клеточная гиперплазия может расцениваться как вариант дисплазии бронхиального эпителия. При иммуногистохимическом исследовании в участках бокаловидно-клеточной гиперплазии бронхиального эпителия преимущественно аккумулируются PCNA, bcl-2 и p53, экспрессия которых усиливается при появлении признаков клеточной атипии [13].

*Плоскоклеточная метаплазия* (рис. 10.22) представлена эпителиальным пластом, состоящим из базальных клеток, покрытых несколькими слоями



**Рис. 10.21.** Базально-клеточная гиперплазия бронхиального эпителия с атипией. Гиперплазия, полиморфизм и укрупнение ядер базальных и парабазальных клеток в слизистой. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

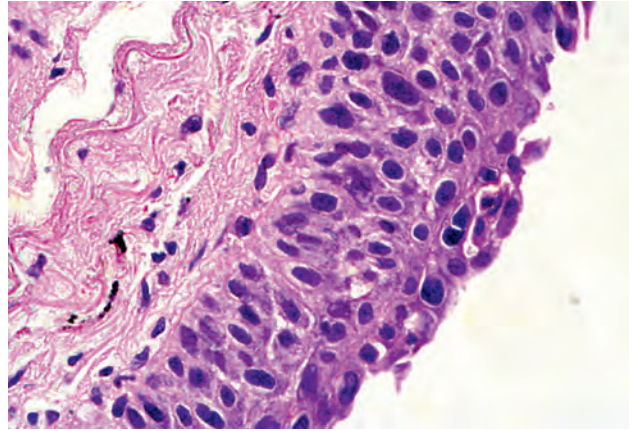


**Рис. 10.22.** Плоскоклеточная метаплазия бронхиолярного эпителия. Выстилка бронхиолы представлена неороговевающим плоским эпителием. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

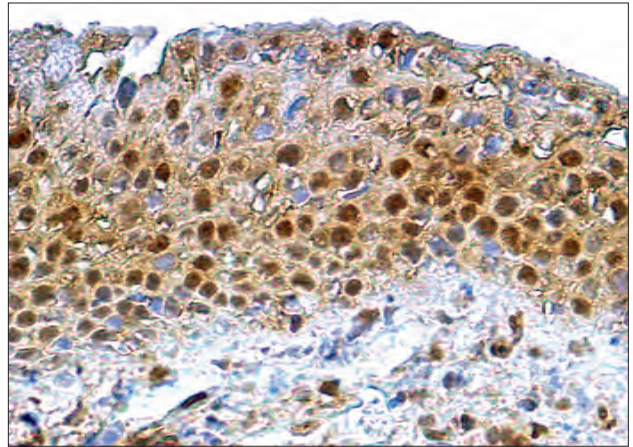
полигональных клеток, которые уплощались по мере приближения к эпителиальной поверхности и ороговели, в некоторых местах определялись межклеточные цитоплазматические мостики.

*Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия бронхиального эпителия* отличается появлением признаков тканевой и клеточной атипии в метаплазированном многослойном плоском эпителии, в зависимости от выраженности которых выделяются дисплазии трех степеней. Для *интраэпителиальной неоплазии бронхиального эпителия 1-й степени* характерны незначительно выраженные клеточный полиморфизм, преимущественно в базальных отделах — нижней 1/3, созревание клеток в средних и поверхностных слоях, где обнаруживаются ороговевающие эпителиоциты, митозы отсутствуют или единичные, слабая вариабельность ядерно-цитоплазматического соотношения, гранулированный хроматин ядер, отсутствие ядрышек. Для *интраэпителиальной неоплазии бронхиального эпителия 2-й степени* характерен умеренно выраженный клеточный полиморфизм, представленный в 2/3 эпителиального пласта, с сохранением созревания и ороговения клеток в поверхностных слоях, единичные митозы обнаруживаются в базальных и парабазальных слоях, отмечаются умеренная вариабельность ядерно-цитоплазматического соотношения, гранулированный хроматин ядер, отсутствие ядрышек. При *интраэпителиальной неоплазии бронхиального эпителия 3-й степени* (рис. 10.23–10.24) обнаруживается выраженный клеточный полиморфизм, распространяющийся вплоть до поверхностных слоев, однако в поверхностных слоях обнаруживаются ороговевающие эпителиоциты, митозы выявляются в нижних 2/3 эпителиального пласта, представлены увеличение и выраженная вариабельность ядерно-цитоплазматического соотношения, конденсированный хроматин ядер, часто крупные ядрышки. В целом уровень экспрессии Ki-67 довольно низкий, менее 5% [15]. При электронной микроскопии обнаруживаются атипичные клетки с десмосомальными межклеточными контактами, располагающиеся на базальной мембране (рис. 10.25).

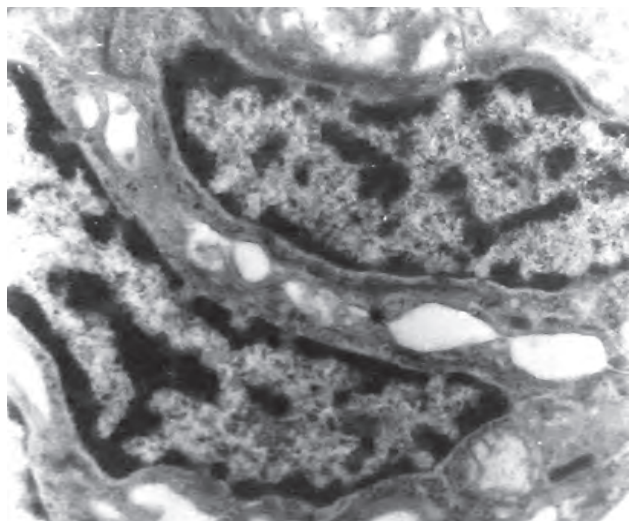
*Карцинома на месте* большинством авторов также рассматривается среди диспластических процессов бронхиального эпителия и бывает трудно отличимой от дисплазии 3-й степени. Однако имеются некоторые особенности карциномы на месте, связанные с значительно выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, распространяющимся во всех слоях эпителия, отсутствием признаков созревания эпителиальных клеток (отсутствием в поверхностных слоях ороговевающих эпителиоцитов), митозы обнаруживаются во всех слоях эпителиального пласта, наблюдаются увеличение и выраженная вариабельность ядерно-цитоплазматического соотношения, конденсированный хроматин ядер, которые содержат крупные ядрышки.



**Рис. 10.23.** Интраэпителиальная плоскоклеточная неоплазия бронхиального эпителия 3-й степени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$



**Рис. 10.24.** Интраэпителиальная плоскоклеточная неоплазия бронхиального эпителия 3-й степени. Ki-67 в ядрах эпителия всех слоев атипичного плоского эпителия. Тот же препарат. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



**Рис. 10.25.** Интраэпителиальная плоскоклеточная неоплазия бронхиального эпителия 3-й степени. Пласт клеток с десмосомальными контактами, пучками тонофиламентов, содержащих атипичные ядра. Электронограмма.  $\times 10\ 000$

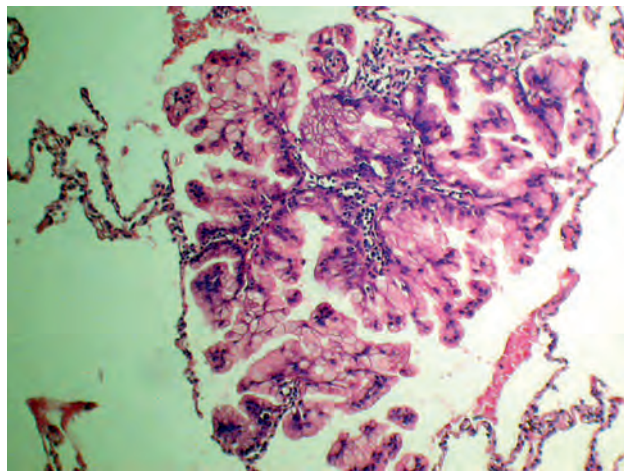
*Атрофия эпителия бронхов* встречалась при всех заболеваниях. При этом уровни экспрессии Ki-67 и PCNA в очагах атрофии были не ниже, чем при других процессах и достигали в среднем 2,7 и 19,2% соответственно. Это позволяет предположить, что атрофия является активным процессом, развивающимся при наличии пролиферации клеток, в сочетании, вероятно, с увеличением их гибели путем апоптоза. На такой механизм атрофических процессов также указывается в литературе [10]. В участках атрофии бронхиального эпителия иммуногистохимически выявлялась слабая экспрессия всех изученных онкогенов и гена-супрессора *p53*, высокий уровень экспрессии выявился у *c-myc* и PCNA, отвечающего за процессы репарации ДНК [13].

*Дисплазию железистого эпителия* в литературе именуют **атипической аденоматозной гиперплазией**. Помимо атипической аденоматозной гиперплазии, встречаются гиперпластические и метапластические процессы, такие как аденоматозная гиперплазия без атипии, аденоматозная гиперплазия без и с атипией на фоне фиброза (овальные и щелевидные структуры на фоне фиброза без и с признаками атипии), а также атрофия железистого эпителия. Наиболее ярко дисрегенераторные процессы эпителия бронхиол представлены в сотовом легком. Источником описанных процессов, по данным литературы, считаются секреторные клетки Клара, альвеолоциты 2-го типа и нейроэндокринные клетки-предшественницы (альвеоциты III типа).

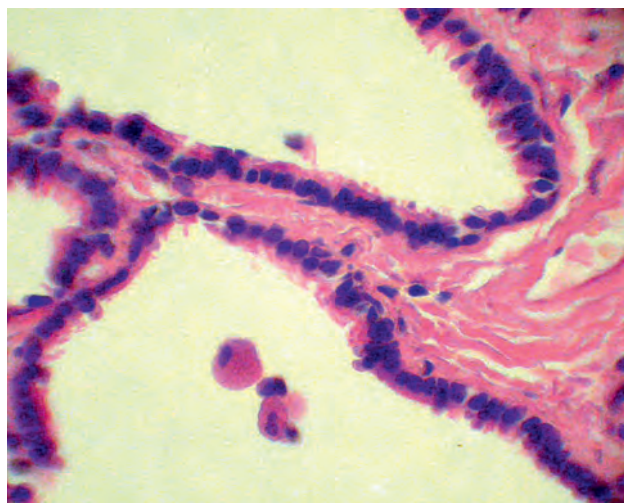
*Аденоматозная гиперплазия* характеризуется пролиферацией разнообразных клеток: цилиндрических (клетки Клара), кубических (пневмоциты 2-го типа), слизистых клеток, чаще в очагах пневмосклероза с формированием альвеолярных, тубулярных и сосочковых структур, иногда с явлениями плоскоклеточной метаплазии [14, 18].

*Атипическая аденоматозная гиперплазия* отличается увеличением размера клеток и появлением признаков клеточного и ядерного полиморфизма (рис. 10.26–10.33). Очаги атипической аденоматозной гиперплазии, так же как и овальные структуры, в сотовом легком характеризовались накоплением продуктов экспрессии PCNA, *c-myc*, *b-TGF*, а также в небольших количествах *p53*. Очень часто в этих участках обнаруживались хромогранин-положительные эпителиальные клетки. При появлении атипии клеток уровень экспрессии онкогена и гена-супрессора *p53* возрастал [14, 18].

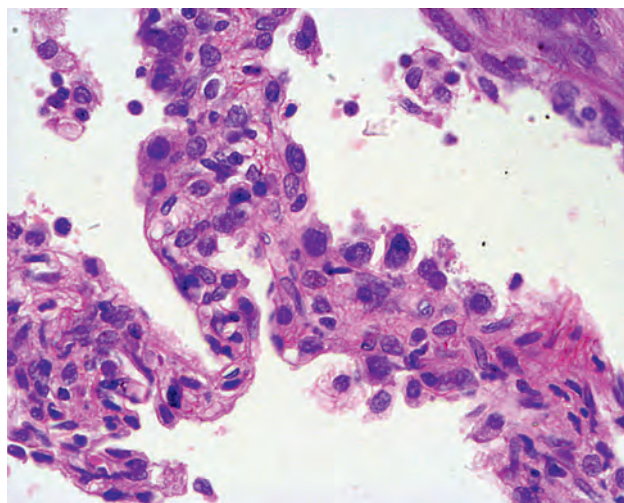
*Овальные структуры* выявляются в сотовом легком при фиброзирующем альвеолите, в фокусах пневмосклероза после туберкулеза, очагах карнификации в исходе пневмоний и др. Описанные структуры представляют собой «замурованные» в рубце бронхиолы и альвеолы, выстланные крупными мономорфного вида кубической формы клетками — в случаях пролиферации без атипии



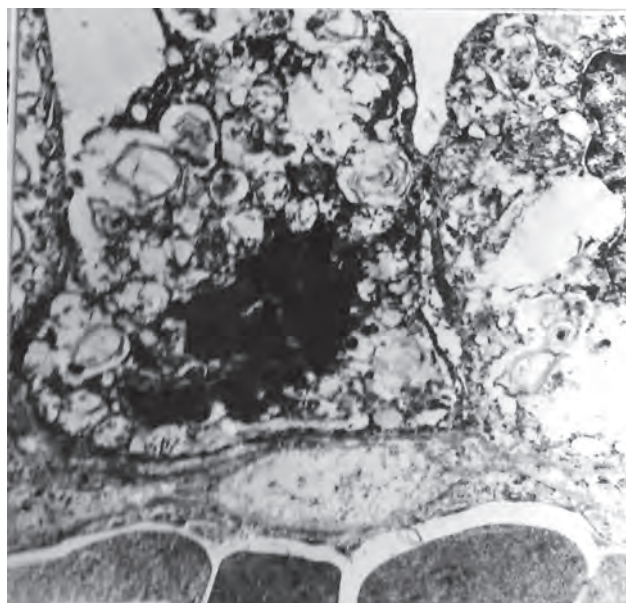
**Рис. 10.26.** Атипическая аденоматозная гиперплазия из слизьпродуцирующих клеток. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$



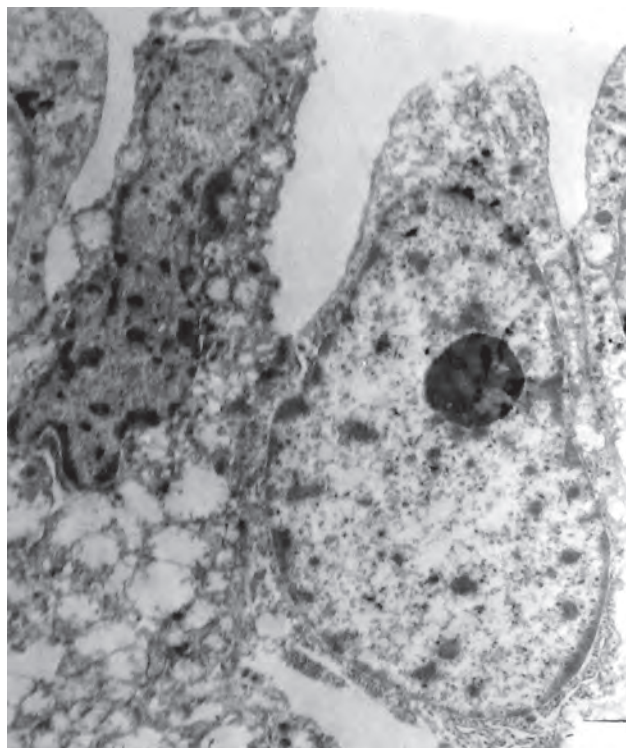
**Рис. 10.27.** Атипическая аденоматозная гиперплазия из клеток Клара. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



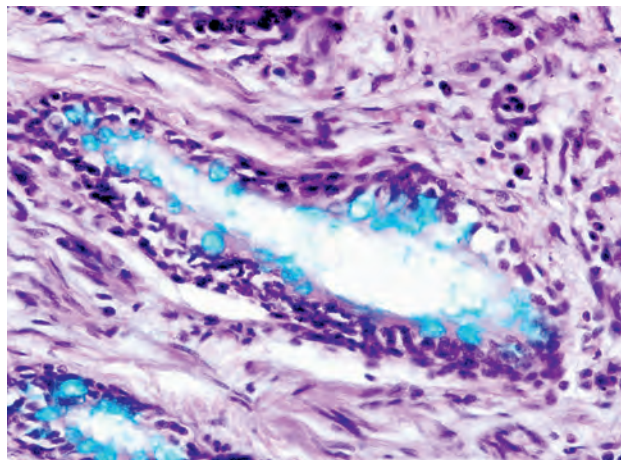
**Рис. 10.28.** Атипическая аденоматозная гиперплазия из пневмоцитов II порядка. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



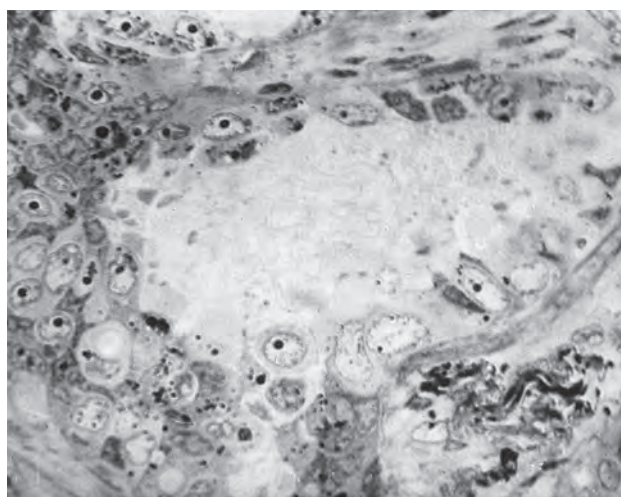
**Рис. 10.29.** Атипичная аденоматозная гиперплазия из пневмоцитов II порядка. Электронограмма.  $\times 5000$



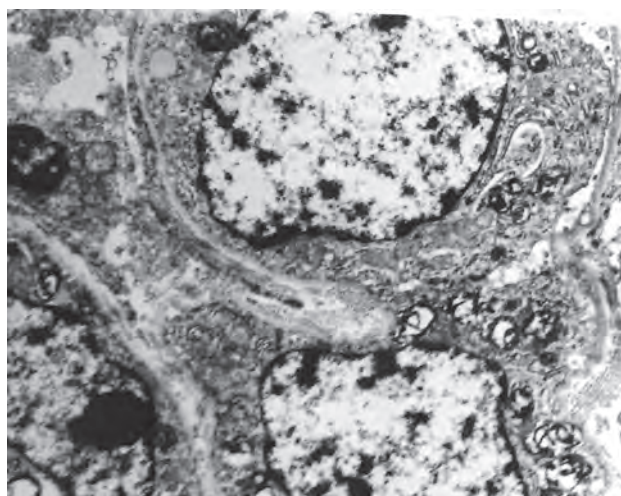
**Рис. 10.30.** Атипичная аденоматозная гиперплазия из клеток Клара. Электронограмма.  $\times 5000$



**Рис. 10.31.** Атипичная аденоматозная гиперплазия из клеток Клара в рубце. Окраска по Крейбергу.  $\times 400$



**Рис. 10.32.** Атипичная аденоматозная гиперплазия из пневмоцитов 2-го типа в рубце. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим-азуром-П-фуксином.  $\times 1000$



**Рис. 10.33.** Пневмоциты 2-го типа с укрупненными ядрами в рубце. Электронограмма.  $\times 15\ 000$



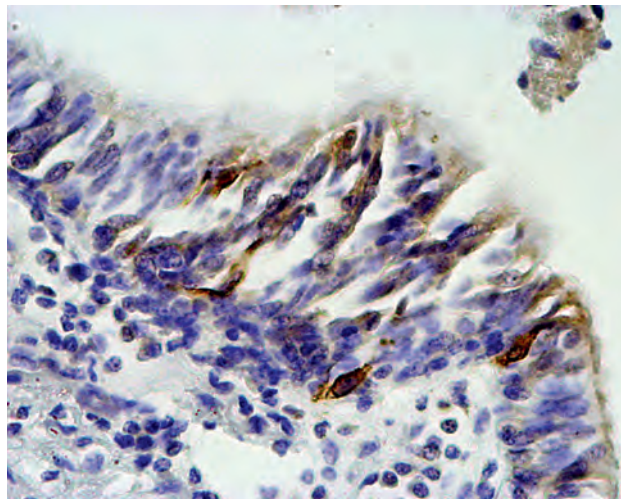
либо клетками с признаками атипии, выражающимися в полиморфизме размеров и формы клеток и ядер, появлением сосочковых, слоистых структур с наслаиванием клеток — в случае пролиферации клеток с признаками атипии. При иммуногистохимическом исследовании в очагах, содержащих овальные и щелевидные структуры, обнаруживаются митозы и продукция Ki-67 и PCNA, увеличивающаяся при нарастании признаков клеточной атипии [14, 18].

Изучались также *овальные структуры с признаками атрофии клеток*, когда клетки, выстилающие овальные и щелевидные полости, были уменьшены в размерах, уплощены и похожи на базальные клетки. В этих участках отмечалось накопление продуктов экспрессии PCNA, Ki-67, c-myc, b-TGF и в небольших количествах — p53. Сравнивая цитогенетические варианты дисрегенераторных изменений легочного эпителия в бронхиолах и альвеолах, следует отметить наличие более широкого спектра дисрегенераторных изменений на периферии легкого, что говорит о большей пластичности и разнообразии прогениторных клеток в этой области. Не исключено также, что эта пластичность связана с особым микроокружением периферических отделов легкого, особенно в условиях хронического воспаления, накопления эмбриональных типов коллагена.

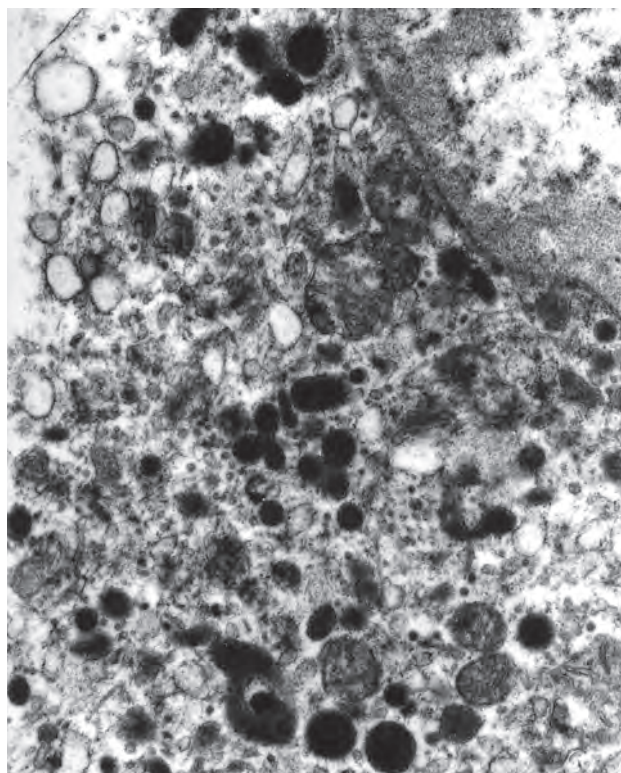
В свете последних данных о возможности имплантации мезенхимальной костномозговой клетки-предшественницы и ее дифференцировки в клетки легочного эпителия именно на периферии легкого имеются наиболее благоприятные условия для ее выживания: обилие капиллярного кровотока и особенности экстрацеллюлярного матрикса.

**Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого.** Синдром диффузной идиопатической гиперплазии нейроэндокринных клеток выделен в 2004 г., вероятно, обусловлен генетической предрасположенностью в связи с аллельным дисбалансом в регионе 11q13. В классификации ВОЗ он отмечается как предопухольный процесс, который может привести к развитию карциноидов и нейроэндокринных карцином легкого. Характеризуется развитием различных вариантов гиперплазии легочного нейроэпителия в виде диффузной пролиферации в бронхах, в строме с формированием так называемых нейроэндокринных телец, опухолей и карциноидов. Часто сочетается с легочным фиброзом, но других патологических процессов, которые могли бы привести к вторичной гиперплазии нейроэндокринных клеток, не выявляется. *Нейроэндокринная гиперплазия* на светооптическом уровне с трудом отличается от базально-клеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии (рис. 10.34, 10.35). Отличительным признаком является наличие в эпителиальном пласте клеток округлой и овальной формы со светлой цитоплазмой и крупными овальными ядрами, при этом в клетках иммуно-

гистохимически выявляются маркеры нейроэндокринной дифференцировки — хромогранин-А, синаптофизин, нейрон специфическая енолаза и др. Ki-67-положительные клетки располагаются в базальных и парабазальных зонах, то есть цитогенетически, вероятнее всего, связаны с клетками Кульчицкого бронхиальной стенки [18].



**Рис. 10.34.** Гиперплазия нейроэндокринных клеток. Хромогранин А в нейроэндокринных клетках в пласте бронхиального эпителия. Иммунопероксидазная реакция.  $\times 200$



**Рис. 10.35.** Гиперплазия нейроэндокринных клеток. Нейроэпителий с нейроэндокринными гранулами в цитоплазме. Электронограмма.  $\times 10\,000$

Молекулярная патология РЛ изучает совокупность морфологических и молекулярно-генетических особенностей данной опухоли. При этом наиболее важными аспектами проблемы является определение биомолекулярных и гистогенетических маркеров рака, а также патология апоптоза при раке легкого.

## Клеточная биология рака легких и роль раковой стволовой клетки

Фундаментальными вопросами клеточной биологии РЛ являются факторы, влияющие на темпы роста неоплазм, а также РСК, что определяет клинические проявления и ответ на терапию. Темпы роста опухолей определяются тремя факторами: временем удвоения опухолевых клеток, фракцией опухолевых клеток, составляющих репликативный пул, и скоростью выхода клеток из митотического цикла или их смерти. В легочной ткани тканевые стволовые клетки локализируются в зоне ниш на разных уровнях респираторного дерева и участвуют не только в регенерации ткани, но и в развитии ряда патологических состояний, проявляющихся фиброзированием, оссификацией и дисрегенераторными изменениями легочных эпителиев [3–5], гиперпластическими изменениями.

### Раковая стволовая клетка

Тканевый гомеостаз в организме поддерживается с помощью иерархии стволовых клеток — резидентной популяции костномозговых и тканевых стволовых долгоживущих клеток, способных к самообновлению. Тканевые стволовые клетки малочисленны и располагаются в так называемых нишах, образованных клетками, которые их обслуживают и продуцируют паракринные факторы, поддерживающие жизнедеятельность стволовых клеток [17, 98]. Стволовые клетки делятся асимметрично, в результате чего образуются два типа дочерних клеток — первые с ограниченным пролиферативным потенциалом, вступающие в терминальную дифференцировку и погибающие, вторые — сохраняющие способности стволовых клеток.

Злокачественные опухоли обладают бессмертием своих клеток и неограниченными пролиферативными возможностями, указывающими на то, что в них так же как в нормальных тканях должны содержаться клетки со свойствами подобными стволовым клеткам [75, 141].

Агрессивность поведения РЛ во многом определяется клеточной субпопуляцией [108, 153].

РСК впервые были найдены в опухолях гемопоэтической системы и впоследствии в солидных опухолях, таких как рак молочной железы [110], поджелудочной железы [86], злокачественных опухолях головного мозга [155], раке толстой кишки [29]. Полагают, что они играют ключевую

роль в канцерогенезе, включая развитие опухолей, прогрессии и метастазировании [99, 109, 122].

Происхождение может быть двояким: из нормальных стволовых клеток (тканевых?) и в результате трансформации опухолевых клеток в так называемые подобные [106, 124]. Поэтому уничтожение должно быть во главе стратегии лечения рака. Биология РСК во многом схожа с нормальными стволовыми клетками. Идентифицируются РСК по поверхностным маркерам. РСК могут происходить или из нормальных тканевых стволовых клеток, или из более дифференцированных раковых, которые в ходе процесса трансформации приобрели способность к самообновлению. Злокачественные опухоли могут иметь небольшое количество РСК, которые в основном подвергаются «дифференцировке», формируя основную массу опухоли, в то время как другие могут быть построены в основном из РСК.

Методы верификации стволовости раковых клеток включают несколько этапов:

- выделение РСК из тканей или культур раковых клеток в клеточном сортере на основе экспрессии поверхностных маркеров — CD166 (33), EpCAM, CD90 и CD44(56, 58); в зависимости от происхождения рака маркеры могут меняться. Например, в раке легкого используют ALDH, CD133(89), CD166(33), EpCAM, CD90 и CD44(56, 58);
- индукция дифференцировки РСК *in vitro* в адипоциты, хондроциты и остеобласты, используя специфические дифференцировочные среды; идентификация адипоцитов, хондроцитов и остеоцитов морфологическими методами;
- колониеобразование в культурах;
- формирование сфероидов в культуре клеток; экспрессия транскрипционных факторов РСК методом ПЦР в реальном времени (Sox2, Klf4, c-Myc, Nanog, Oct3/4, GAPDH);
- оценка туморогенности *in vivo* путем введения РСК подкожно безтимусным мышам; выделение РНК с последующим синтезом, амплификацией и гибридизацией с ДНК.

РСК в РЛ были обнаружены более 30 лет тому назад, когда D.N. Carney и соавт. [142] в 1982 г. обнаружили в МРЛ и атипичном карциноиде легкого человека раковые клетки, способные образовывать колонии в мягком агаре и при трансплантации безтимусным мышам воссоздавать МРЛ и атипичный карциноид. Это позволило авторам высказаться о наличии среди опухолевых клеток РЛ со свойствами стволовых клеток. Идентифицируются РСК по поверхностным маркерам.

РСК РЛ экспрессируют следующие поверхностные маркеры: ALDH, CD133(90), CD166(33), EpCAM, CD90 и CD44(59, 56). Из перечисленных маркеров РСК наиболее изученными являются ALDH и CD133.

ALDH — ранний маркер стволовых клеток и РСК, переводит ретинол в ретиноловую кислоту

и участвует в Notch сигнальном пути. ALDH 1 отвечает за пролиферацию, самообновление и туморогенность РСК. Связан с плохим прогнозом НМРЛ [56].

CD133 как маркер РСК обнаружен в глиобластомах [38], раке толстой кишки [87], поджелудочной железы [84]. Установлено, что в образцах НМРЛ и МРЛ CD133<sup>+</sup> опухолевые клетки обладают туморогенностью и способностью к самообновлению [89]. Однако показано, что и CD133-опухолевые клетки РЛ могут обладать туморогенностью с образованием ксенографта при их пересадке мышам, а также способностью к самообновлению [143]. Кроме того, экспрессия опухолевыми клетками CD133 не коррелирует с прогнозом [60, 95, 116]. Norashikin Zakaria и соавт. [98] исследовали РСК в культурах НМРЛА 549 и H2170 и обнаружили два типа РСК: CD166<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup> и CD166<sup>+</sup>/EpCAM<sup>+</sup> (табл. 10.5).

Авторы обнаружили активацию и дисрегуляцию сигнальных путей. Во-первых, это ключевые пути, связанные с биологией самих РСК, во-вторых,

сигнальный путь, определяющий нарушение образования ламинина и интегринов экстрацеллюлярного матрикса, являющихся компонентами ниши стволовых клеток [52, 85, 116, 149]. В РСК РЛ были активированы Wnt и Hedgehog сигнальные пути, характерные для неопухолевых стволовых клеток и связанные с множественной лекарственной устойчивостью РЛ [35, 105].

**Эмбриональные сигнальные пути в раковой стволовой клетке рака легкого**

Эмбриональные сигнальные пути являются основой органогенеза.

К таким путям относятся:

- 1) Hedgehog;
- 2) Notch;
- 3) Wnt;
- 4) b lymphoma MLV insertion region;
- 5) в РСКРЛ имеются нарушения этих путей [129].

Имеются агенты, способные блокировать эти пути, что уже включено в терапевтическую стратегию лечения рака (табл. 10.6).

**Таблица 10.5.** Экспериментальное исследование раковой стволовой клетки при раке легкого [28, 98]

Исследование	Материал	Маркер	Результаты
Ho et al. [61]	Клеточные линии РЛ	SP (side population)	Высокая инвазивность, резистентность к химиотерапии, высокая туморогенность <i>in vivo</i>
Levina et al. [83]	Клеточные линии РЛ	SP	Увеличение количества клеток SP и CD133 после химиотерапии
Chen et al. [39]	Клеточные линии РЛ Ткань РЛ	CD133	CD133 <sup>+</sup> клетки обладают способностью к самообновлению и резистентны к химио- и лучевой терапии
Eramo et al. [56]	Ткань РЛ	CD133	CD133 <sup>+</sup> клетки экспрессируют Oct-4, NANOG, EPSCAM, NCAM, α-6 integrin и CXCR4
Bertolini et al. [32]	Клеточные линии РЛ. Ткань РЛ	CD133	CD133 <sup>+</sup> клетки резистентны к цисплатину и имеют плохой прогноз
Jiang et al. [74]	Клеточные линии РЛ. Ткань РЛ	ALDH	ALDH <sup>+</sup> клетки способны к дифференцировке и инвазии и коррелируют с плохим прогнозом. Обладают CD133 <sup>+</sup>

**Таблица 10.6.** Клиническое исследование раковой стволовой клетки при раке легкого [28, 98]

Исследование	Маркер	Метод	Стадия, гистотип	Количество пациентов	% позитивных	Результаты
Jiang et al. [74]	ALDH	Иммуногистохимический	НМРЛ I стадия	148	29%	Плохой прогноз
Sullivan et al. [127]	ALDH 1A CD133	Иммуногистохимический	НМРЛ I стадия	200	–	Плохой прогноз
Woo et al. [147]	CD133	Иммуногистохимический	НМРЛ I стадия	177	45%	Плохой прогноз
Salnikov et al. [116]	CD133	Иммуногистохимический	НМРЛ Все стадии	88	63%	Плохой прогноз. По CD133 нет различий
Li et al. [85]	ALDH 1A	Иммуногистохимический	НМРЛ Все стадии	179	45%	ALDH 1A <sup>+</sup> — плохой прогноз
Dimou et al. [52]	ALDH	Иммунофлуоресцентный	НМРЛ Все стадии	430	–	ALDH <sup>+</sup> — благоприятный прогноз

**Hedgehog сигнальный путь** участвует в регуляции пролиферации, миграции и дифференцировки прогениторных клеток [118] и не работает в большинстве нормальных тканей. Активирован в РЛ [150]. В МРЛ был впервые продемонстрирован в 2003 г. [144] и считается характерным для РСК с нейроэндокринной дифференцировкой.

Блокирование **Hedgehog сигнального пути** лекарственными препаратами (Veratrum alkaloid cyclopamine, LDE-225) снимает туморогенность [144] МРЛ и предотвращает рецидивы [102].

**Notch сигнальный путь** — консервативный путь, определяющий судьбу клетки и способность стволовых клеток к асимметричному делению [31]. Участвует в эмбриогенезе легкого, образовании проксимальных и дистальных отделов легкого. На мышцах показано, что его блокирование усиливает нейроэндокринную дифференцировку [43, 71], а также приводит к концентрации стволовых клеток в дистальных отделах легкого [48].

В культурах НМРЛ повышена активность пути [37, 100]. Поддерживает про-апоптотические сигналы и ингибирует антиапоптотические сигналы с помощью сурвинина [37, 78]. Активирован в ALDH<sup>+</sup> клетках НМРЛ [127].

Таргетная терапия на стадии разработки. Блокирование пути путем **ингибирования гамма-секретазы** приводит к остановке роста и активизации апоптоза клеток РЛ как *in vivo*, так и *in vitro* [78]. Особенно интересно, что дисрегуляции **Notch сигнального пути обнаруживается в Ras-ассоциированном РЛ [145]. Блокада вызывает антиангиогенное действие и воздействует на иммунную резистентность [103, 106].**

МРЛ не поддается лечению, вероятно, с редкой экспрессией в его клетках **Notch рецепторов.**

**Wnt/beta-catenin сигнальный путь:**

- участвует в туморогенезе РЛ [139];

- таргетная терапия с моноклональными антителами индуцирует апоптоз в клеточных линиях РЛ, продуцирующих **Wnt-2 протеин [151].**

Концепция РСК имеет несколько важных приложений. Наиболее важным является то, что если РСК обеспечивают персистенцию опухоли, то именно эти клетки должны быть элиминированы при лечении онкологического больного. Выдвигается гипотеза: так же как и нормальные стволовые клетки, РСК обладают высокой внутренней резистентностью к стандартной терапии, поскольку отличаются низкой митотической активностью и содержат фактор множественной лекарственной устойчивости-1, препятствующий действию химиотерапевтических препаратов [6, 76].

Следовательно, ограниченный успех современных методов терапии можно связать с невозможностью уничтожить РСК, которые являются источником опухоли.

Однако в настоящее время имеются подходы к возможности воздействия на: полагают о возможности ее созревания и дифференцировки в зрелые клетки, уничтожения или уничтожения через блокирование ее сигнальных путей. Первые попытки такого воздействия через ингибирование эмбриональных сигнальных путей в РЛ приведены в табл. 10.7.

Концепция развития РЛ заключается в том, что первоначально предраковые изменения и РЛ возникают в области ниш тканевых стволовых клеток, где имеется воздействие канцерогенных агентов, с накоплением мутаций с последующей пролиферацией прогениторных клеток и их злокачественной трансформацией и развитием рака. Не исключается также и такая последовательность событий, когда трансформированные пролиферирующие клетки претерпевают перепрограммирование и из них образуется РСК (рис. 10.36).

**Таблица 10.7.** Маркеры эмбриональных стволовых клеток в таргетной терапии рака легкого [28, 98]

Путь	Агент	Объект исследования	Результаты	Стадия испытаний	Литература
Hedgehog (SMO)	GDC-0449	Клеточная линия	Ингибирование	II фаза	Tian et al. [134]
Notch ( $\gamma$ -secretase)	RO4929097	РЛ поздней стадии	Безопасность	II фаза	Richter et al. [110] (ASCO abstract)
Hedgehog (SMO)	LDE225	Клеточная линия	Стабилизация болезни, ингибирование зависит от GLI-1	II фаза	Tawbi et al. [133] (ASCO abstract)
Notch	DAPT <sub>a</sub>	Клеточная линия	Редукция в ALDH <sup>+</sup> карциномах	Доклиническая	Sullivan et al. [129]
Notch	MRK-003	Клеточная линия	Редукция Оп, снижение пролиферации и усиление апоптоза	–	Konishi et al. [80]
WNT 1	Моноклональные антитела и RNAi	Клеточная линия	Снижение пролиферации и усиление апоптоза	–	He et al. [62]

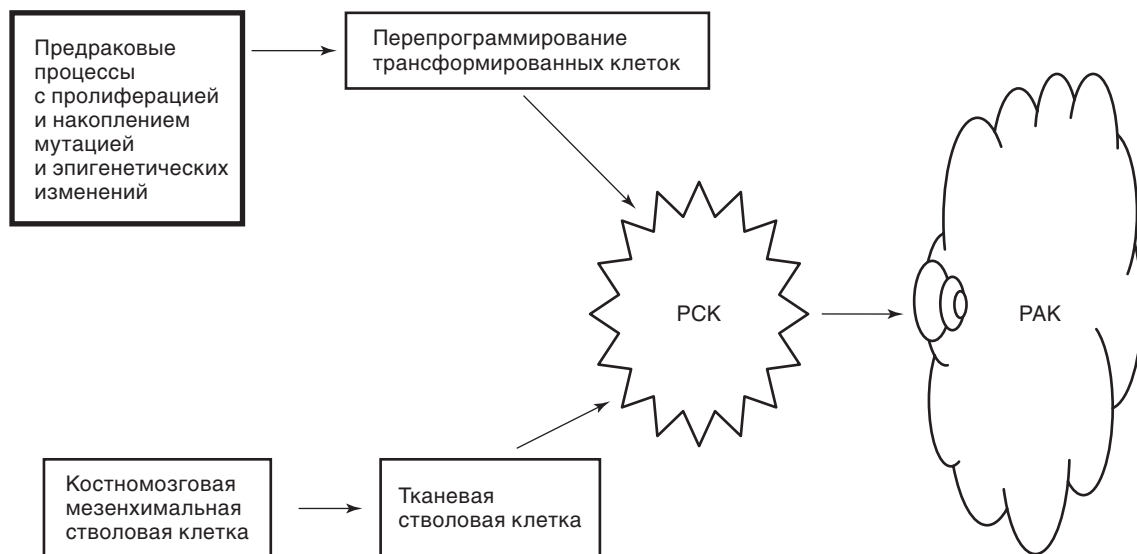


Рис. 10.36. Гипотеза участия раковой стволовой клетки в канцерогенезе рака легкого

## Молекулярные механизмы канцерогенеза рака легких (геномика, протеомика и эпигенетика)

Молекулярные механизмы канцерогенеза рака легких связаны с перестройками генома, протеома, метаболома трансформированных клеток, а также с эпигенетическими нарушениями, которыми занимаются геномика, протеомика, метаболомика и эпигенетика.

### Геномные перестройки при раке легкого

Молекулярные основы канцерогенеза базируются на открытии того факта, что развитие опухолей является результатом возникновения множественных мутаций в стволовых клетках, происходящих при повреждении молекул ДНК, которые, в свою очередь, могут быть следствием генетической нестабильности и хромосомных aberrаций, а также возникать вследствие эпигенетических изменений.

В большинстве случаев РЛ такие мутации развиваются в тканевых стволовых клетках, однако при наследственных и семейных формах рака определенные мутации могут передаваться и через герминативные клетки. Это заключение подтверждается четырьмя группами фактов:

- 1) наличием корреляций определенных хромосомных мутаций с некоторыми типами опухолей;
- 2) развитием опухолевого фенотипа в клетках при трансфекции в них онкогенных вирусов;
- 3) обнаружением мутагенных свойств у большинства известных канцерогенных агентов;
- 4) эпигенетическими перестройками в опухолевых клетках.

Рассматривая различные теории этиологии опухолей, поражаешься тому факту, что разнообразные канцерогенные агенты, отличающиеся по механизмам своего действия, приводят к одному и тому же результату — развитию опухолей (рис. 10.37).

При этом четыре класса генов являются важнейшими мишенями канцерогенных агентов:

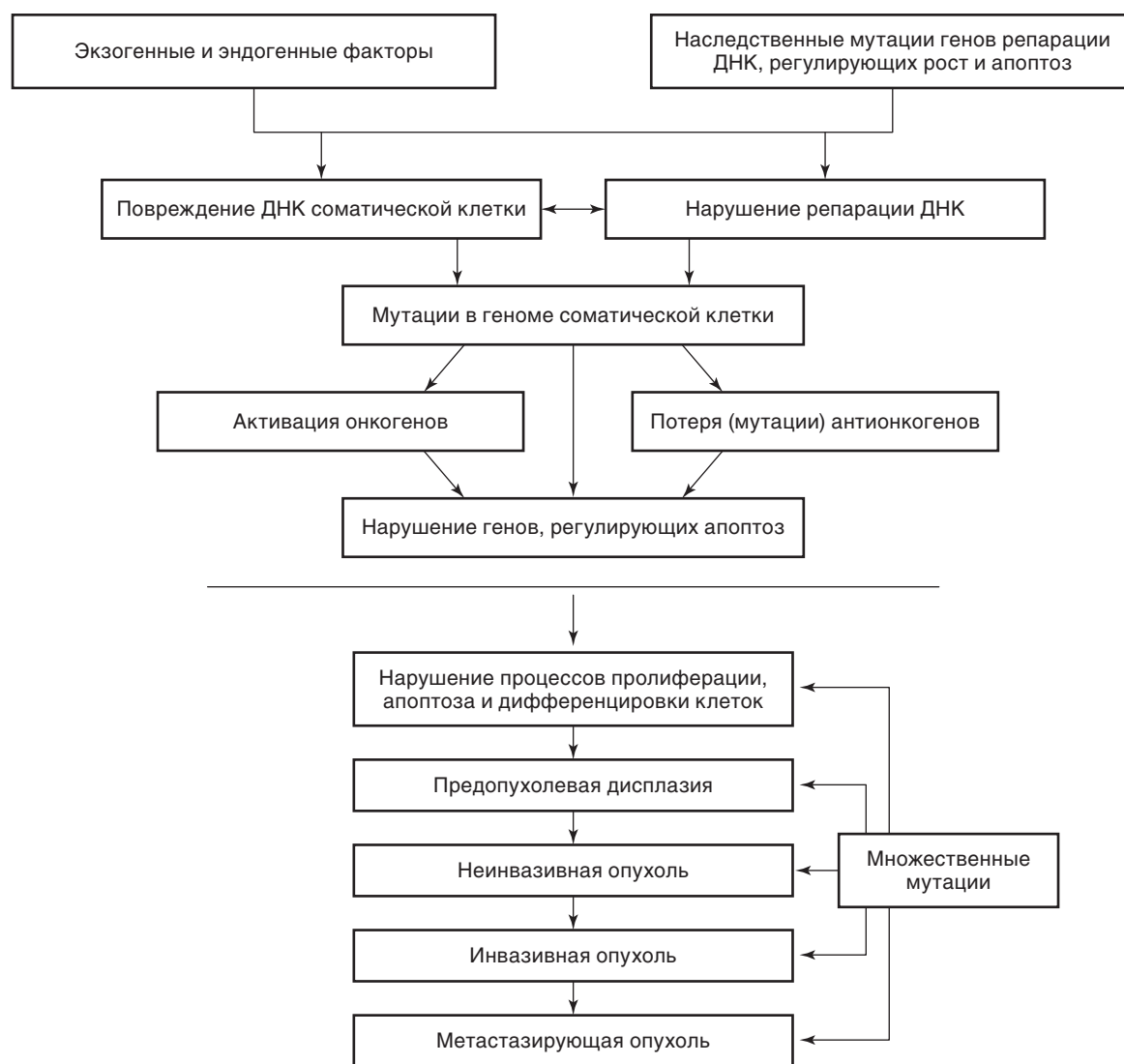
- протоонкогены, регуляторы пролиферации и дифференцировки клеток;
- гены-супрессоры опухолей (антионкогены), ингибирующие пролиферацию клеток;
- гены, участвующие в гибели клеток путем апоптоза;
- гены, отвечающие за репарацию ДНК.

### Клеточные онкогены при раке легкого

Доминирующие онкогенов, которые часто участвуют в раке легких, включают *C-Мyc*, *KRAS*, *EGFR*, *C-MET* и *C-KIT*.

**KRAS-мутации в настоящее время считаются одним из ключевых таргетным геном при лечении НМРЛ.** Мутации наиболее часто встречаются в РЛ, особенно в аденокарциномах, где они обнаруживаются в 30% случаев [18, 68]. Выдвигается гипотеза о том, что *KRAS*-мутации являются также маркерами атипической железистой гиперплазии (варианта железистого предрака) и аденокарцином, что подтверждается при исследовании РЛ человека и в эксперименте на трансгенных мышах [18, 97].

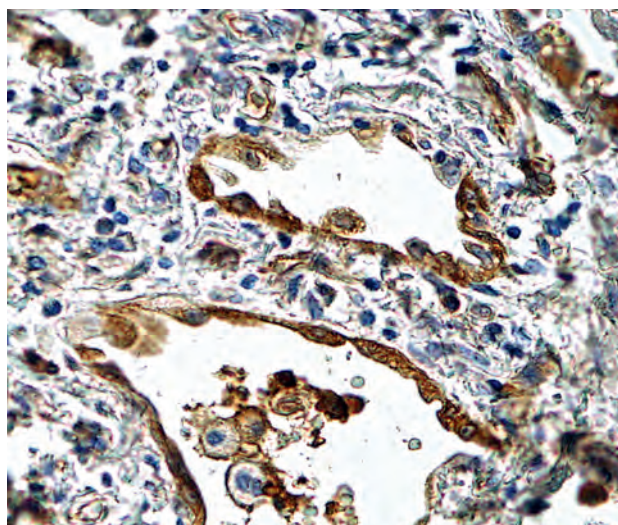
Семейство *RAS* клеточных онкогенов нередко подвергается изменениям при опухолевом росте. Выявляется иммуногистохимическими методами чаще при предраковых аденоматозах (рис. 10.38) и аденокарциномах легкого [18]. Гены кодируют синтез белков p21, обладающих гуанозинтрифосфатной активностью, связывающихся с гуано-



**Рис. 10.37.** Молекулярные основы канцерогенеза и морфогенез опухолевого роста

зинтрифосфатом и тем самым воздействующих на передачу ростового сигнала в клетке. Описаны мутации, активирующие *ras*-гены и локализующиеся в 12-м, 13-м и 61-м кодонах.

Наиболее часто в раке легкого обнаруживаются мутации *KRAS*, присущие только немелкоклеточному РЛ, в отличие от МРЛ [111, 112, 131]. Мутации *KRAS* могут приводить к активации нескольких сигнальных путей. Ras-онкопротеин активирует сигнальный путь RAF/MEK/extracellular signal-regulated kinase, стимулирующий клеточный рост путем вхождения клеток в митотический цикл через фосфорилирование транскрипционных факторов (например, таких как c-FOS, ELK1, and MYC); фосфорилирование киназ ribosomal protein S6 kinase и mitogen-activated protein kinase, а также phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase В сигнального пути, контролирующих жизнеспособность, рост и метаболизм клетки [107, 119]. Мутантный *KRAS* может вызвать трансформа-



**Рис. 10.38.** Экспрессия *ras* в клетках атипичной аденоматозной гиперплазии. Иммунопероксидазная реакция.  $\times 400$

цию клетки путем активации extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase В сигнальных путей [76]. Частота мутаций *KRAS* в аденокарциномах легкого составляет до 30%, а в плоскоклеточном РЛ только 3%. В двух больших исследованиях 30% случаев аденокарцином имели мутации в кодоне 12 и только 3% в других кодонах. Показана связь *KRAS*-мутаций с табакокурением [131]. О влиянии на выживаемость больных РЛ данные противоречивы: ранее была показана взаимосвязь мутации в *KRAS*, не подтвержденная в более поздних работах [107, 117].

*KRAS*-мутации обнаружены при предраке легкого — атипической гиперплазии альвеолярного эпителия в 40% случаев в окружающей легочной ткани вокруг аденокарцином, в которых мутации соответственно были найдены в 39% полимеразноцепной-аллельспецифической гибридизации. В этих же очагах описана экспрессия *p53*. Найдены корреляции более высокой экспрессии данного онкопротеина с железистой дифференцировкой РЛ. Высокая экспрессия белковых продуктов *gas* регистрировалась нами также в очагах аденоматоза легкого и в овальных и щелевидных эпителиальных структурах в рубцах (Коган). Выдвигается гипотеза о том, что *KRAS*-мутации являются маркерами атипической железистой гиперплазии (варианта железистого предрака) и аденокарцином, что подтверждается при исследовании РЛ не только человека, но и в эксперименте на трансгенных мышах [18].

Поскольку *RAS* часто мутирует в раковых опухолях человека, естественно, было предпринято множество попыток создать анти-*RAS*-методы таргетной терапии. К сожалению, эффективность при использовании в клинической практике ни одного из этих методов не была доказана [53, 90, 112].

Семейство *myc* клеточных онкогенов — *c-myc*, *L-myc*, *N-myc* — немедленно реагирующие гены, кодирующие клеточные регуляторные белки, индуцирующие пролиферацию и подавляющие дифференцировку. Установлено, что в отсутствие факторов роста повышение экспрессии *c-myc* приводит не к делению клеток, а к апоптозу, который может ингибироваться *bcl-2*. *C-myc* амплификация обнаруживается в 10–25% случаев РЛ, в то время как *L-myc* и *N-myc* — только в нейроэндокринных опухолях легких (10–30%). Определение повышенной экспрессии *myc* онкопротенинов регистрируется значительно чаще по матричной. Определение же повышенной экспрессии иммуногистохимически затруднено, поскольку белковые продукты обладают очень коротким периодом жизни. Полупериод распада составляет 10 мин.

Экспрессия *L-myc* обнаруживалась только в группе нейроэндокринных опухолей легких, а экспрессия *c-myc* — как в группе мелкоклеточного, так и немелкоклеточного РЛ. В группе мелкоклеточного РЛ установлена достоверная корреляция

экспрессии *L-myc* и *c-myc* с наличием метастазов и размерами опухоли [18, 97].

Семейство ***bcl-2***, состоящее из *bcl-2*, *bax*, *bak*, *bclXL*, *bclXS*, — белковые продукты которых способны образовывать гомо- и гетеродимеры, оказывающие порой диаметрально противоположное действие на пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток. Наиболее изученный из данного семейства *bcl-2* локализуется на внутренней мембране митохондрий, а также в ядре, стимулирует пролиферацию клеток и ингибирует апоптоз, вероятно, за счет антиоксидантной активности. Напротив, *bax*-протеины, транскрипция и синтез которых регулируется *p53*, блокируют пролиферацию и стимулируют апоптоз опухолевых клеток. *BclXL* ингибирует апоптоз и стимулирует пролиферацию, а *bclXS* — напротив, индуцирует апоптоз. Таким образом, баланс между белковыми продуктами *bcl-2*-*bax*, *bclXL*-*bclXS* будут определять сдвиг равновесия в сторону пролиферации или апоптоза в опухоли [18, 97].

Особое внимание следует обратить на ядерную локализацию онкопротеина, так как, по данным литературы, она может соответствовать его неактивной, фосфорилированной форме, не способной блокировать апоптоз. Обнаружена также достоверная корреляция между экспрессией *bcl-2* и стадией опухоли. В то же время при исследовании корреляции между экспрессией *bcl-2* и выживаемостью больных МРЛ нами была получена положительная корреляция между экспрессией *bcl-2* и лучшими показателями выживаемости больных. Полученные противоречия являются, по всей видимости, неслучайными и могут быть связаны с несколькими факторами. Во-первых, не исключено, что *bcl-2* положительные мелкоклеточные карциномы более чувствительны к проводимой химиотерапии; во-вторых, выживаемость больных определяется множеством других показателей, например уровнем активности систем, обеспечивающих антибластомную резистентность, общую резистентность организма и др.; и, наконец, известно, что дисбаланс *bcl-2* с другими членами семейства *bcl-2*, прежде всего *bax*, определяет прогноз при МРЛ.

При НМРЛ остаются сомнительными корреляции экспрессии *bcl-2* с выживаемостью больных, данные противоречивы. В целом можно сделать вывод, что иммуногистохимия *bcl-2* и *bax* имеет колоссальное значение в определении прогноза при РЛ.

#### Гены-супрессоры при раке легкого

Делеции или инактивация генов-супрессоров опухолей охватывают *p53*, *p16*, *RB1* (*Ink4a*), а также множество локусов на хромосоме 3p. В этих участках локализуются другие многочисленные гены-супрессоры опухолей, кандидаты для участия в канцерогенезе, такие как *FHIT*, *RASSF1A* и др., которые еще предстоит идентифицировать.

Роль генов-супрессоров при развитии опухолей сводится в итоге к блокированию апоптоза и снятию их супрессивного влияния на клеточные онкогены, что в итоге заканчивается активацией пролиферации. Для реализации эффекта от повреждений генов-супрессоров изменения должны затрагивать оба аллеля гена, так как мутированный ген-супрессор всегда относится к сохраненному как рецессивный к доминантному. Например, мутация или делеция одной из аллелей гена-супрессора должна сопровождаться потерей или изменениями в другой аллели. Гены-супрессоры в раке легкого изучены относительно хорошо. При РЛ известны наиболее часто встречающиеся делеции хромосом, затрагивающие участки 3p21-24, 17p13, 13q14, 9p21-22 и 5q21. 3p21-24 делеция наиболее часто встречается при РЛ — МРЛ в 100% и НМРЛ в 85% случаев. Однако в этой зоне не локализуется ни один ген-супрессор. Другие же сайты соответствуют известным генам-супрессорам. Так, например, *p53* локализуется в *17p13*, ретинобластомы ген — *13q14*, *p16 INK4B(MTS1)* и *p15 INK4B(MTS2)* — *9p21-22*, *MCC* (мутированный ген в раке толстой кишки) и *APC* (ген аденоматозных полипов толстой кишки) — *5q21*. Функции большинства из перечисленных генов хорошо известны и связаны с контролем G<sub>1</sub>-фазы митотического цикла и/или апоптоза. Их инактивация вызывает ускользание из остановки в G<sub>1</sub>-фазе и развития апоптоза. Потеря гетерозиготности была изучена в очагах метаплазии, дисплазии рака на месте. При плоскоклеточной метаплазии выявлена потеря гетерозиготности в сайтах *17p13*, *5q21* и *9p21*. При этом в разных очагах в пределах одного и того же легкого можно было обнаружить разные мутации. Выявление повреждения генома в области локализации генов-супрессоров на стадии предраковых изменений свидетельствует об участии этих генов на ранних стадиях опухолевого роста. В настоящее время описан ряд новых генов-супрессоров, имеющих, видимо, значение для развития РЛ и локализованных в 1-й и 16-й хромосомах.

*TP53*-ген и его белковый продукт *p53* подвергаются наиболее частым изменениям при опухолевом росте [47, 125, 128, 132]. Выявляется иммуногистохимически по окраске ядер (рис. 10.39–10.41). Мутантный *TP53* наиболее часто обнаруживается при МРЛ и периферическом РЛ. В настоящее время известно более 8 изоформ *TP53*, обладающих, вероятно, различной функциональной активностью. В нетрансформированных клетках существует так называемый, дикий тип *TP53*, который является транскрипционным фактором с множественными функциями, включающими регулировку перехода клеток из G<sub>1</sub>- в S-фазу, репарацию ДНК, апоптоз вслед за повреждением геном. В раковых клетках обнаруживается мутантный *TP53*, образующийся в основном за счет делеции одной из аллелей (*17p13*) в сочетании с точковой мутацией в другом аллеле. Мутированный *TP53* фактически действу-

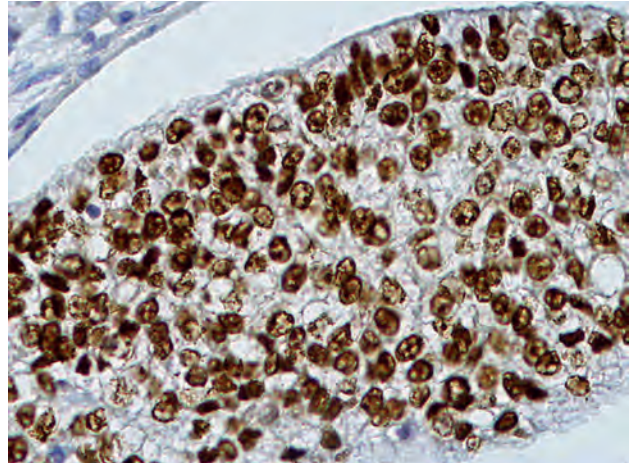


Рис. 10.39. Белковый продукт гена-супрессора рака *p53* в ядрах клеток низкодифференцированного плоскоклеточного рака легкого. Иммунопероксидазная реакция.  $\times 400$

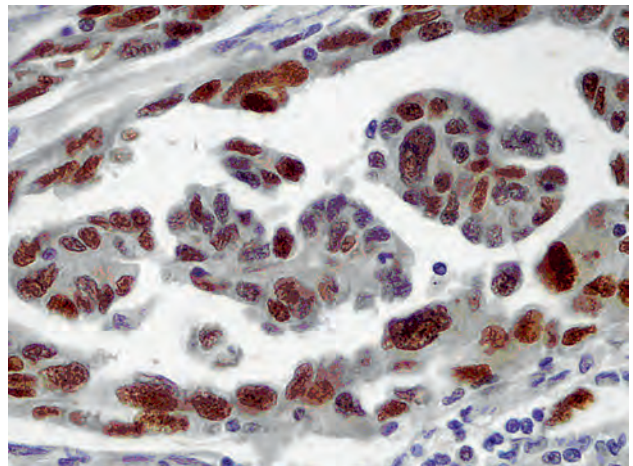


Рис. 10.40. Белковый продукт *p53* в клетках умереннодифференцированной аденокарциномы. Иммунопероксидазная реакция.  $\times 400$

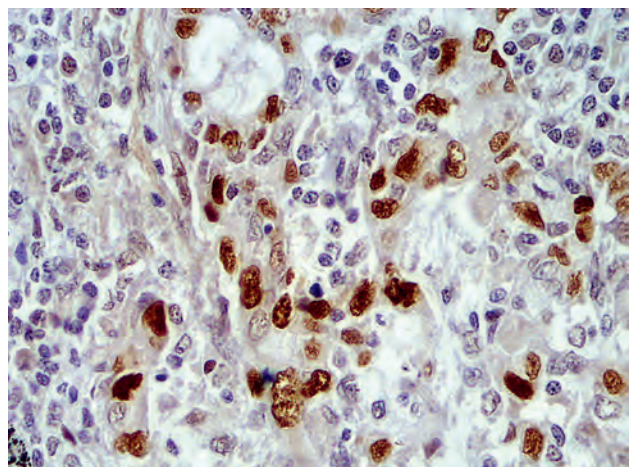


Рис. 10.41. Крупноклеточный рак легкого. Высокая экспрессия гена-супрессора *p53*. Иммунопероксидазная реакция.  $\times 400$



ет как клеточный онкоген, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и вызывает образование антител, которые выявляются в крови больных. Последнее послужило основанием для разработки иммунодиагностики и иммунотерапии РЛ [132].

Мутация вызывает конформационные изменения в протеине p53 и он накапливается в ядрах клеток, что позволяет определять его иммуногистохимическими методами. Напротив, считается, что дикий тип p53 обладает очень коротким полупериодом жизни (20 мин) и поэтому его невозможно определить иммуногистохимически. Накопление мутантного p53 обнаруживается в 70–100% случаев культуры клеток МРЛ, 50–70% МРЛ операционного и секционного материала и 45–75% НМРЛ. p53-аккумуляция в ядрах клеток может достоверно свидетельствовать о появлении мутации в гене, при условии, что имеется не менее 20% позитивных клеток, выявленных не менее чем 2 методами. p53 негативные случаи — это не только случаи с диким типом p53, но и с отсутствием синтеза какого-либо белка p53. Эти случаи могут иметь также и не определяемые и сплайсинговые мутации, которые невозможно выявить иммуногистохимически, составляющие примерно 20% негативных по p53 случаев. В целом инактивация p53 при раке легкого имеется примерно в 70% случаев [18]. Исследования по корреляции экспрессии p53 с выживаемостью противоречивы. В целом если такое действие и есть, то оно очень несущественно. Непонятна и связь p53 со злокачественной трансформацией. В то же время экспериментальные данные показывают, что при активации дикого типа p53 происходит замедление роста и развивается апоптоз, что может привести к реверсии злокачественного фенотипа.

Имеются доказательства о значении мутации p53 на ранних стадиях канцерогенеза легкого. Так, например, мутации *Trp53* могут развиваться за счет полициклических углеводов и обнаруживаются у курильщиков [68]. p53 мутантные формы никогда не выявляются при резервной базально-клеточной гиперплазии или плоскоклеточной метаплазии без признаков дисплазии. При дисплазии p53-мутации выявляются в 12–53% случаев, а при раке на месте — в 60–90% случаев в исследованиях ткани, окружающей РЛ [18]. В соответствии с результатами последних исследований ожидаемая частота экспрессии p53 при дисплазиях эпителия легкого составляет до 91%. Взаимосвязь накопления p53 при предраке с последующим развитием опухоли достоверна ( $p=0,0014$ ). Обнаружение p53 более чем в 20% клеток в очагах дисплазии является маркером необратимых предраковых изменений. Однако следует помнить, что примерно 50% случаев РЛ развивается без p53-мутации. Следовательно, p53-мутация — это необязательный феномен, характерный для РЛ, и поэтому отсутствие p53 не является благоприятным прогностическим фактором. Кроме того, ни накопление p53, ни его мутации

не исчерпывают молекулярные механизмы, через которые p53 может инактивироваться в опухолях. Было установлено, что белковый продукт p53 выявлен в ядрах раковых клеток в 47% наблюдений. При этом частота экспрессии p53 в МРЛ составила 67%, а в НМРЛ — 46%. Найдена достоверная корреляция между уровнем экспрессии p53 и стадией заболевания [47, 125, 132].

В последние годы показано, что нарушение работы p53 происходит при его взаимодействии с другими белками-регуляторами митотического цикла — p21, Mdm2, bax.

*Rb*-ген локализуется в сайте 13q14, который подвергается делеции в 80% МРЛ (так же часто, как и при ретинобластоме) [18, 97]. Кодированный фосфопротеин массой 110 кДа контролирует выход клетки из G<sub>1</sub>-фазы. Гипофосфорилирование Rb приводит к блокаде клетки на стадии G<sub>1</sub> и к апоптозу. Инактивация Rb в опухолях достигается потерей одного из аллелей и мутацией второго аллеля гена. Экспрессия Rb отсутствует в 90% МРЛ и имеет плохое прогностическое значение. В НМРЛ экспрессия отсутствует в 30% случаев и не имеет прогностического значения.

Таким образом, инактивация p53- и Rb-генов-супрессоров имеет значительно большее значение для развития и прогрессии МРЛ, чем НМРЛ, что подтверждает разные пути онкогенеза этих опухолей.

#### Факторы роста, рецепторы к факторам роста и связывающие протеины при раке легкого

В прогрессии РЛ факторы роста играют важную роль, обеспечивая с помощью аутокринной и паракринной стимуляции рост опухоли.

**EGFR-мутации** обнаруживаются в 10–40% НМРЛ [97, 149] и наиболее часто выявляются в аденокарциномах у некурящих пациентов. Наиболее хорошо описаны 2 члена семейства *EGFR*. Нормальная форма *EGFBB1*, ген *EGFR*, подвергается гиперэкспрессии в 80% случаев плоскоклеточного РЛ, более чем в 50% глиобластом и в 80–100% случаев опухолей головы и шеи. Второй член семейства *EGFBB2* (называемый также *HER2/NEU*) амплифицируется в 25% карцином молочной железы и аденокарцином яичника, легкого, желудка и слюнных желез [65, 113]. На основании того, что в раковых клетках обнаруживается характерная гиперэкспрессия *EGFBB2*, разработан новый метод таргетной терапии с помощью антител к *EGFBB2*, успешно применяемый в клинической практике и являющийся еще одним примером таргетной терапии опухолей [65, 113].

Экспрессия *EGFR* обнаруживается в плоскоклеточном раке легкого и реже в других гистологических типах опухоли [18]. Онкоген *Her2neu* является независимым фактором прогноза, и его экспрессия свидетельствует о высокой степени злокачественности НМРЛ.

Интересные данные были получены по экспрессии инсулиноподобного фактора роста-2

(IGF-2) и связывающих его протеинов (IGFBP1-6) при раке легкого [7, 18]. Исследование выполнено на операционном материале и в культурах РЛ с использованием иммуногистохимических методов. Инсулиноподобный фактор роста-2 выявлен в 45% наблюдений РЛ, несколько чаще в плоскоклеточном раке. IGFBP обнаруживались в различных гистологических типах опухоли, IGFBP2,5 — в значительно большем проценте случаев плоскоклеточного РЛ.

Установлены особенности локализации IGFBP3 — не только в цитоплазме, но и в ядрах раковых клеток

#### Тирозин- и треонинкиназы

**ALK** является рецептором тирозинкиназы, принимающим участие в развитии целого ряда злокачественных опухолей, включая рак легкого [41, 115, 122, 123, 130]. Транслокация ALK описана в анапластических крупноклеточных лимфомах, при дислокации C-терминального киназного домена ALK, располагающегося на хромосоме 2p23, на 5q35 в зону N-терминали нуклеофосмина, в результате чего образуются гибридные белки, которые выявляются во многих опухолях, например в миофибробластической воспалительной опухоли и в НМРЛ [69, 146]. ALK гибридные белки являются высокочувствительными к действию ингибиторов ALK [42]. Подавление активности гибридных ALK-белков препаратом кризотинибом лежит в основе таргетной терапии соответствующих типов. Полагают также, что кризотиниб может быть активен и против гибридных белков [42].

**p16** — ингибитор циклин-зависимой киназы, обладающей опухоль-супрессивной активностью, и являющейся ключевой молекулой, Rb сигнального пути. Инактивация гена обнаруживается более чем в 40% случаев НМРЛ. При этом в 30–50% НМРЛ инактивация p16 возникает в результате точечных мутаций, делеции или потери гетерозиготности 9p21, а также за счет гиперметилирования гена. Особого интереса заслуживает тот факт, что механизмы инактивации гена у курящих и некурящих пациентов различны. Было установлено, что при табакокурении основным механизмом являются точечные мутации и делеция гена, а у некурящих — процессы гиперметилирования [43].

**BRAF** — серин/треонин киназа, участвующая в работе сигнального пути RAS/RAF/MEK/extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase, а также играющая важную роль в передаче митогенетического сигнала с клеточной поверхности. *BRAF*-мутации были обнаружены менее чем в 5% карцином щитовидной железы, толстой кишки, легких и меланом [81]. В легких *BRAF*-мутации в основном выявляются в аденокарциномах [43, 97]. В настоящее время разрабатываются методы таргетной терапии таких *BRAF*-зависимых карцином [47].

**PIK3CA** — ген, кодирующий каталитическую субъединицу фосфоинозитид-киназы класса-1a, важнейшего антиапоптозного компонента protein kinase B сигнального пути. Мутации данного гена выявлены во многих карциномах. Наиболее часто они обнаруживаются в раке молочной железы, в раке легких — в 5% случаев. Мутации *PIK3CA* гена приводят к снижению апоптоза [18]. Не так давно было показано, что использование вновь созданных ингибиторов phosphatidylinositol-3-kinase может быть успешным при лечении опухолей с мутациями *PIK3CA* гена [43].

Обсуждается значение мутаций других киназ, например RET TKIs [43].

#### Адгезивные молекулы и экстрацеллюлярный матрикс стромы при раке легкого

Адгезивные молекулы, интегриновые рецепторы и экстрацеллюлярный матрикс стромы РЛ оказывают модулирующее действие на опухолевые клетки и обеспечивают рост, инвазию и метастазирование опухоли.

Первая фаза инвазии опухоли характеризуется ослаблением контактов между клетками, о чем свидетельствует уменьшение количества межклеточных контактов, снижение концентрации некоторых адгезивных молекул из семейства **CD44** и др. и, наоборот, усиления экспрессии других обеспечивающих мобильность опухолевых клеток и их контакт с экстрацеллюлярным матриксом. На клеточной поверхности снижается концентрация ионов кальция, что приводит к повышению отрицательного заряда опухолевых клеток. Усиливается экспрессия интегриновых рецепторов, обеспечивающих прикрепление клетки к компонентам экстрацеллюлярного матрикса — ламинину, фибронектину, коллагенам. Во второй фазе опухолевая клетка секретирует протеолитические ферменты и их активаторы, которые обеспечивают деградацию экстрацеллюлярного матрикса, освобождая тем самым ей путь для инвазии. В то же время продукты деградации фибронектина и ламинина являются хемоаттрактантами для опухолевых клеток, которые мигрируют в зону деградации в ходе третьей фазы инвазии, а затем процесс повторяется снова.

Изучена экспрессия CD44, CD44 variant 5, 6 и 7 в 98 случаях РЛ. Исследование проведено на операционном материале с использованием иммуногистохимического определения продуктов в парафиновых срезах. Установлена специфическая экспрессия CD44 variant 6 в плоскоклеточном раке легкого, преимущественно в высококодифференцированных формах и у больных без лимфогенных метастазов. Можно предположить, что различные варианты CD44 и их комбинации могут модулировать поведение опухолевых клеток при раке легкого: CD44 variant 6 обеспечивает, вероятно, сильные межклеточные контакты между опухолевыми клетками и может служить марке-

ром высокодифференцированного плоскоклеточного рака, в то же время другой вариант CD44, который экспрессируется также на поверхности подвижных клеток воспалительного инфильтрата и выявлялся нами с помощью антител ко всем типам CD44, обеспечивает инвазивные свойства опухолевых клеток.

### Эпигенетические изменения

Эпигенетические изменения относятся к обратимым, наследственным изменениям в экспрессии генов, происходящим без их мутации. Подобные изменения включают посттрансляционную модификацию под влиянием гистонов и метилирование ДНК, влияющих на экспрессию генов. В нормальных клетках большая часть генома не экспрессируется. Часть генома становится молчащей вследствие метилирования ДНК и модификации гистонами, что приводит к конденсации ДНК и формированию гетерохроматина. С другой стороны, раковые клетки отличаются глобальным гипометилированием ДНК и селективным гиперметилированием промоторов определенных генов [135]. В последние годы установлено, что гены-супрессоры остаются иногда молчащими вследствие гиперметилирования их промоторов, а не мутаций.

Обратный феномен — деметилирование генов приводит к биаллельной экспрессии (потеря импринтинга), что может иметь место и в опухолевых клетках [57].

Особый интерес представляет разработка агентов, потенциально способных вызвать терапевтическое деметилирование генов-супрессоров. Данные последних исследований продемонстрировали, что гипометилирование генома вызывает хромосомную нестабильность и приводит к развитию опухоли в гораздо большем количестве, чем это можно было бы ожидать в результате эпигенетических изменений [141]. Неадекватная репрессия или активация таких генов может придать раковой клетке свойства, подобные свойствам стволовой клетки, и недифференцированный фенотип.

Современной системой понятий признается существование гистонового кода, модификации которого происходят при ацетилировании и метилировании концевых участков молекулы, что приводит к активации или репрессии транскрипции.

Малые интерферирующие РНК функционируют как отрицательные регуляторы генов. Они ингибируют экспрессию генов на посттрансляционном этапе, подавляя транскрипцию или в некоторых случаях разрушая матричную РНК. Учитывая, что малые интерферирующие РНК управляют ростом, дифференцировкой и выживанием клетки, неудивительно, что накапливаются факты об их участии в канцерогенезе. Малые интерферирующие РНК некодирующие, одноцепочечные РНК, длиной приблизительно в 22 нуклеотида, встроенные в РНК-индуцированный сайленсинг-комплекс.

Малые интерферирующие РНК являются специфичными к определенным последовательностям матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и через РНК-индуцированный сайленсинг-комплекс вызывают посттрансляционный сайленсинг генов. Известно, что малые интерферирующие РНК контролируют клеточный рост, дифференцировку, выживаемость, поэтому неудивительна их роль в канцерогенезе [54].

Показано, что в раковых клетках изменяется экспрессия малых интерферирующих РНК, кроме того, во многих злокачественных опухолях выявляются амплификация и делеции локусов малых интерферирующих РНК. Малые интерферирующие РНК может участвовать в опухолевой трансформации путем увеличения экспрессии онкогенов или супрессии генов-супрессоров рака. Если малая интерферирующая РНК блокирует трансляцию онкогена, сокращение количества или снижение функции этой малой интерферирующей РНК приведет к перепроизводству соответствующего онкопротеина, следовательно, малая интерферирующая РНК действует как супрессор опухоли. Наоборот, если цель малая интерферирующая РНК — ген-супрессор рака, то сверхактивность малой интерферирующей РНК может уменьшить белок гена-супрессора опухоли; в таком контексте малая интерферирующая РНК работает как онкоген. Описаны малые интерферирующие РНК при разных опухолях человека, часть из которых имеют значение в в раке легкого, таких как *RAS*, *MYC* и *BCL2* [135].

### Метаболические нарушения: эффект Варбурга

Эффект Варбурга — переход опухолевой клетки на анаэробный гликолиз, должен быть переосмыслен по-новому в свете вовлеченных молекулярных и генетических перестроек в раковых клетках, имеющих важнейшее значение при раке легкого, таких как рецепторы тирозинкиназ, *c-MYC*, *RAS*, *p53*, *PTEN*.

Делящаяся клетка удваивает не только ДНК (опухолевую или нормальную), но и другие компоненты, включая мембраны, протеины и органеллы. Эта задача требует повышенного количества питательных веществ, особенно глюкозы, которая в последующем используется для биосинтеза этих компонентов, аминокислот (обеспечивающих строительный материал для синтеза белков), для усиления синтеза строительных блоков. Цикл окисления глюкозы до пирувата может быть шунтирован на анаболические пути, такие как синтез липидов и нуклеотидов; в дополнение к сказанному отметим, что опухолевые клетки могут шунтировать метаболизм в гликолиз и в анаболические реакции [49, 64].

Из изложенного следует, что измененный метаболизм опухолевой клетки повышает ее возможности в синтезе строительных блоков, обеспечивающих их деление и рост опухоли. Несомненно,

нарушения работы сигнальных путей, сопряженных с канцерогенезом, стимулируют захват глюкозы и других питательных веществ, большую активность гликолиза по сравнению с окислительным фосфорилированием и повышение анаболических реакций в опухолевой клетке. В норме факторы роста стимулируют захват глюкозы и аминокислот через сигнальный путь P13K/proteinkinaseB/mTOR, начинающийся от тирозинкиназного рецептора и других рецепторов факторов роста; в опухолевых клетках эти сигналы автономны. Следовательно, мутации в онкогенах и генах-супрессорах вызывают не только активацию сигнальных путей, стимулирующих выживаемость и пролиферацию, но и гликолиз и анаболизм с биосинтезом постоянных компонентов опухолевой клетки [49, 51].

### Патология апоптоза при раке легкого

До сих пор в литературе описаны две разновидности патологии апоптоза: во-первых, чрезмерный апоптоз по сравнению с пролиферацией, что приводит к чрезмерной клеточной гибели (например, фульминантные формы гепатитов В и С) или к атрофии; во-вторых, недостаточный апоптоз по отношению к уровню пролиферативных процессов, что наблюдается при гиперпластических процессах и опухолевом росте. При раке легкого существует еще два варианта патологии апоптоза: ускользание раковых клеток от апоптоза и незавершенность апоптоза в связи с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец.

В раке легкого апоптоз изучается с помощью тестов, регистрирующих сам процесс, а также по экспрессии и аккумуляции веществ, участвующих и регулирующих процесс апоптоза и при электронной микроскопии (рис. 10.42–10.43).

Данные о влиянии пролиферации и апоптоза на прогрессию РЛ малочисленны и противоречивы. Среди многочисленных генетических перестроек, с которыми связывается как онкогенез, так и апоптоз при раке легкого, следует особо отметить активацию доминантных протоонкогенов

семейства *c-myc* и *bcl* и инактивацию парных аллелей рецессивных генов-супрессоров опухолевого роста (*Rb*, *p53*, *p21* и некоторых других, располагающихся на хромосомах 9p и 3p). Особый интерес среди доминантных протоонкогенов представляют члены семейства *bcl*: *bcl-2*, *bax*, *bak*, при различных взаимодействиях которых клетка может вступать как в пролиферацию, так и в апоптоз. Ген *p53*, являясь основным регулятором апоптоза, контролирует балансы *bcl-2/bax*, *bcl-2/bak*, от которых зависит дальнейшая судьба клетки. Однако при наличии мутаций гена *p53*, которые обнаружены в 90% случаев МРЛ, имеется нарушение баланса *bax/bcl-2*, *bak/bcl-2*, что приводит к неконтролируемой пролиферации. Последние литературные данные за 1998–2000 гг. описывают также наличие мутаций *bax*.

Обнаружена специфическая локализация апоптозных телец: по границам опухоли с прилегающей тканью, в зонах опухоли вокруг фокусов некроза и вокруг стенок опухолевых сосудов с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец. Такой незавершенный характер апоптоза, без последующего фагоцитоза апоптозных телец, можно считать проявлением его патологии при опухолевом росте. J.F.R. Kerr и ряд других авторов, изучавших апоптоз при различных патологических процессах, показали, что, как правило, апоптоз завершается немедленным фагоцитозом апоптозных телец, чем, возможно, и объясняется отсутствие воспалительной реакции вокруг апоптозных телец. Эти же авторы считают, что в ряде случаев апоптозные тельца могут подвергаться вторичному аутолизу за счет собственных лизосомальных ферментов с образованием постаптозного детрита, не отличимого от некротического. В связи с этим интересен и тот факт, что вокруг фокусов детрита в МРЛ часто обнаруживались апоптозные тельца и при этом отсутствовала воспалительная реакция, и это дает возможность предположить, что фокусы детрита, обнаруженные в МРЛ, являются результатом не только некроза, но и аутоли-

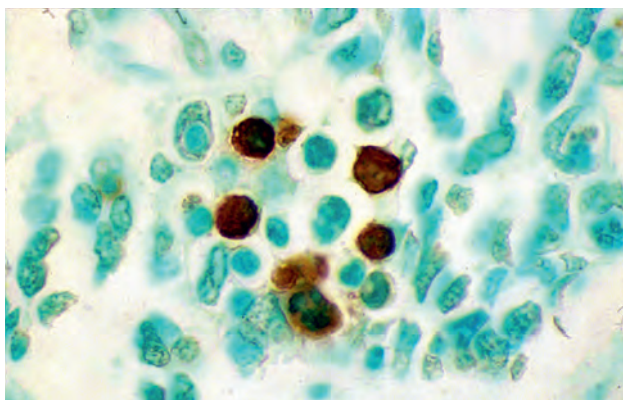


Рис. 10.42. Апоптоз клеток мелкоклеточного рака легкого. TUNEL-тест.  $\times 1000$

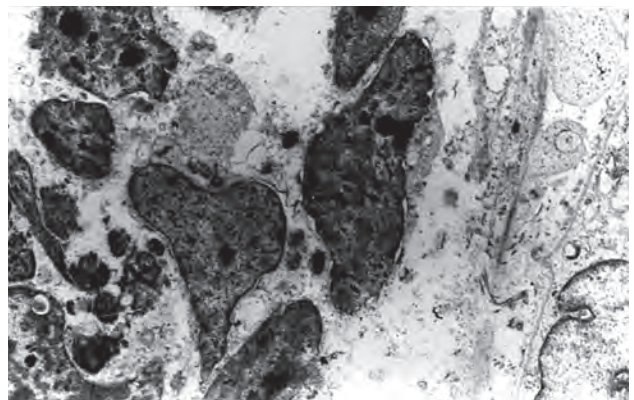


Рис. 10.43. Апоптоз клеток мелкоклеточного рака легкого. Электронограмма.  $\times 16\ 000$

за апоптозных телец в результате незавершенных процессов апоптоза.

В свою очередь, незавершенный апоптоз с последующим аутолизом апоптозных телец, приводящим к выходу клеточных онкогенов, факторов роста, цитокинов, может являться мощным источником митогенетических факторов, стимулирующих пролиферацию сохранных живых опухолевых клеток. Таким образом, можно предположить, что незавершенный апоптоз в раке легкого с последующим аутолизом апоптозных телец может еще в большей степени стимулировать рост опухоли.

## Молекулярные профили и сигнатура рака легкого. Основы таргетной терапии

Молекулярные профили и сигнатуры РЛ получены благодаря успешному развитию методов молекулярной биологии и информатики. Они могут быть представлены как геномным профилем РЛ, так и протеомным и метиломным. На основе молекулярных особенностей рака создаются новые методы таргетной терапии, направленные на блокирование функционирования этих молекул.

### Молекулярные профили и сигнатура рака легкого

Наиболее развитым в настоящее время является метод геномного анализа. До недавнего времени исследования экспрессии генов касались анализа отдельных генов. Эти исследования были коренным образом изменены при введении методов, позволяющих изучать экспрессию всех генов генома одновременно [193, 194]. Наиболее часто для таких крупномасштабных исследований экспрессии генов используется ДНК-микроррей технология. Можно таким образом определить профиль экспрессии множества опухолей одной группы с различными исходами, например рецидивирующий и нерецидивирующий. Подобным образом можно изучать поведение опухоли. Таким образом, обоснованы надежды, что профили экспрессии генов улучшат возможности стратифицирования пациентов по риску и ответу на лечение, будут проводиться на более высоком уровне и точнее, чем при гистологии и определении стадии опухоли. На основании различий в экспрессии генов опухолей, имеющих единообразный фенотип, опухоли можно разделить на подгруппы на основе выживаемости пациентов. Развитие новых платформ для микроррей и новых технологий, таких как высокопроизводительное секвенирование, делают возможным создание классификации всех генетических изменений в раковых клетках. Следующим новым горизонтом молекулярных технологий для глобального анализа рака является *протеомика*, методика, позволяющая изучать профиль белков ткани, сыворотки крови и других жидкостей тела.

Установлено, что при МРЛ и НМРЛ бывают стереотипные изменения генов, а также характерные только для данной группы. Так, на основе PCR-RT анализа были установлены молекулярные профили РЛ, МРЛ и НМРЛ [93].

К стереотипным при РЛ изменениям генов авторы отнесли 68 генов (табл. 10.8), при МРЛ — 34 гена (табл. 10.9).

**Молекулярный профиль МРЛ** состоит из различных генов, ассоциированных с мелкоклеточным раком, таких как *C-KIT* (40–70%) и *MYCN MYCL* (20–30%), *p53* (90%), *3p* (100%), *RB* (90%) и *BCL2* (75–90%) [93].

Среди выявленных генов часть была с известными функциями, участвующими в процессах клеточной адгезии, построении клеточного цитоскелетона, регулирующих пролиферацию клеток, участвующими в работе сигнальных путей и обладающими ферментативной активностью (табл. 10.10).

**Молекулярный профиль НМРЛ.** *EGFR* (25%), *Kras* (10–15%), *p53* (50%), *p16 INK4a* (70%) являются наиболее значимыми для НМРЛ. Кроме того, недавние исследования показывают, что *LKB1*, *PTEN TSC* и все гены, относящиеся к сигнальному пути м-Тор, также мутирует в 30% случаев рака легких (в основном НМРЛ) [146]. Следует отметить, что для *C-KIT* характерно повышение экспрессии, мутации развиваются редко. Следовательно, препараты, которые воздействуют на его тирозинкиназный домен (например, иматиниб), являются неэффективными. Напомним, что в опухолях с мутацией этого киназного домена (например, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта) этот препарат является эффективным. Активность теломеразы в ткани опухоли увеличивается более чем в 80% карцином легких.

Исследования последних лет позволили установить некоторые особенности молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза НМРЛ и МРЛ. При развитии аденокарциномы от стадии предрака до инвазивной и метастазирующей аденокарциномы и бронхиолоальвеолярного рака происходят последовательно: потеря гетерозиготности в локусах генов-супрессоров *3p*, *KRAS*-мутация, *p53*-мутация, потеря гетерозиготности в локусах хромосом 2q, 9q, 18q, 22q. При возникновении плоскоклеточного рака последовательность несколько другая: начинается с мутации *p53* и *p63* в сочетании с потерей гетерозиготности в локусах генов-супрессоров *3p*, с последующей активацией *CCDN1*.

В настоящее время молекулярный профиль аденокарциномы, ориентированный на таргетную терапию, включает мутации *EGFR*, *KRAS*, *ROS1*, *RET*, *BRAF*, *PIK3CA* и образование гибридного гена *ALK*.

Авторы исследовали 147 случаев НМРЛ с известным исходом заболевания. Прогностические сигнатуры включали в соответствии с математически-

**Таблица 10.8.** Молекулярный профиль рака легкого по Masaya Taniwaki и соавт. [93]

1. AB007952 <i>FBXO28</i> F-box protein 28
2. NM_005141 <i>FGB</i> Fibrinogen $\beta$ chain
3. AA830326 <i>EST</i>
4. AA677491 <i>STX8</i> Syntaxin 8
5. AK091100 <i>LOC284591</i> Hypothetical protein LOC284591
6. AA464854 <i>FAT3</i> FAT tumor suppressor homolog 3 ( <i>Drosophila</i> )
7. BC029858 <i>B7B7</i> gene
8. CA306079 <i>PLEKHJ1</i> Pleckstrin homology domain containing, family J member 1
9. AA634326 <i>TCF20</i> Transcription factor 20 (AR1)
10. AK025742 <i>UCP2</i> Uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)
11. AK075509 <i>NRM</i> Nurim (nuclear envelope membrane protein)
12. NM_001336 <i>CTSZ</i> Cathepsin Z
13. BC039999 <i>C9orf76</i> Chromosome 9 open reading frame 76
14. AF502289 <i>TRIP10</i> Thyroid hormone receptor interactor 10
15. BC041070 <i>KRTHA4</i> Keratin, hair, acidic, 4
16. NM_001007094 <i>ZNF37A</i> Zinc finger protein 37a (KOX 21)
17. AA868706 <i>KCTD15</i> Potassium channel tetramerisation domain containing 15
18. CV424097 <i>LMO4</i> LIM domain only 4
19. AF214736 <i>EHD3</i> EH-domain containing 3
20. AA757392 <i>EST</i>
21. D87463 <i>PHYHIP</i> Phytanoyl-CoA hydroxylase interacting protein
22. BM916826 <i>PHF20</i> PHD finger protein 20
23. H12117 <i>MOBK2B</i> MOB1, Mps One Binder kinase activator-like 2B (yeast)
24. R32836 <i>EST</i>
25. AA563634 <i>MGC29671</i> Hypothetical protein MGC29671
26. NM_203371 <i>LOC387758</i> Similar to RIKEN cDNA 1110018M03
27. NM_002184 <i>IL6ST</i> Interleukin 6 signal transducer (gp130, oncostatin M receptor)
28. AK097664 <i>LOC90557</i> Hypothetical protein BC016861
29. AA813719 <i>DKFZp5471048</i> Chromosome 1 open reading frame 173
30. NM_182798 <i>FLJ39155</i> Hypothetical protein FLJ39155
31. AK057053 <i>METRN</i> Meteorin, glial cell differentiation regulator
32. H11638 <i>CHN2</i> Chimerin (chimaerin) 2
33. N93264 <i>C9orf115</i> Chromosome 9 open reading frame 115
34. BC036890 <i>TFCP2L4</i> Grainyhead-like 3 ( <i>Drosophila</i> )
35. BX109199 <i>EST</i>
36. AL834247 <i>MYPN</i> Myopalladin
37. NM_000692 <i>ALDH1B1</i> Aldehyde dehydrogenase 1 family, member B1
38. R49124 <i>SLC2A9</i> Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 9
39. AA828735 <i>NMNAT2</i> Nicotinamide nucleotide adenylyltransferase 2
40. CR749297 <i>SKIP</i> SPHK1 (sphingosine kinase type 1) interacting protein
41. AF097431 <i>LEPRE1</i> Leucine proline-enriched proteoglycan (leprecan) 1
42. BG209407 <i>EST</i> Transcribed locus
43. AI347994 <i>TAF4B</i> TAF4b RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor, 105 kDa
44. BU628989 <i>EST</i>
45. AA429665 <i>EST</i>
46. BX648249 <i>STN2</i> Stonin 2
47. N93656 <i>RAMP2</i> Receptor (calcitonin) activity modifying protein 2
48. NM_014409 <i>TAF5L</i> TAF5-like RNA polymerase II, p300/CBP-associated factor (PCAF)-associated factor, 65 kDa

49. W52081 <i>LOC114926</i> Hypothetical protein BC013035
50. AF450487 <i>KIF21A</i> Kinesin family member 21A
51. BM472056 <i>H2AFZ</i> H2A histone family, member Z
52. CR606023 <i>ATIC</i> 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase
53. H05226 <i>EST</i>
54. AB014578 <i>DNAJC13</i> DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 13
55. AI288717 <i>RFX2</i> Regulatory factor X, 2 (influences HLA class II expression)
56. BC053521 <i>SPTAN1</i> Spectrin, non-erythrocytic 1 (-fodrin)
57. U89942 <i>LOXL2</i> Lysyl oxidase-like 2
58. BC035561 <i>FLJ23825</i> Hypothetical protein FLJ23825
59. BC093053 <i>SGNE1</i> Secretory granule, neuroendocrine protein 1 (7B2 protein)
60. NM_032236 <i>USP48</i> Ubiquitin specific protease 48
61. AK023995 <i>FLJ12442</i> Hypothetical protein FLJ12442
62. NM_018326 <i>GIMAP4</i> GTPase, IMAP family member 4
63. NM_018243 <i>SEPT11</i> Septin 11
64. AA195424 <i>C2orf22</i> PQ loop repeat containing 3
65. Y12735 <i>DYRK3</i> Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 3
66. NM_182964 <i>NAV2</i> Neuron navigator 2
67. NM_001695 <i>ATP6V1C1</i> ATPase, H <sup>+</sup> transporting, lysosomal 42 kDa, V1 subunit C, isoform 1
68. U36501 <i>SP100</i> Nuclear antigen Sp100

**Таблица 10.9.** Молекулярный профиль мелкоклеточного рака легкого по Masaya Taniwaki и соавт. [93]

1. AB209404 <i>GLIS3</i> GLIS family zinc finger 3
2. AB011124 <i>ProSAPIP1</i> ProSAPIP1 protein
3. BC042688 <i>RASD1</i> RAS, dexamethasone-induced 1
4. AK022881 <i>KIAA1272</i> Chromosome 20 open reading frame 74
5. NM_133265 <i>AMOT</i> Angiomotin
6. CA503163 <i>ADNP</i> Activity-dependent neuroprotector
7. AA058578 <i>FLJ34585</i> CDNA FLJ34585 fis, clone KIDNE2008758
8. BX647115 <i>DPYSL2</i> Dihydropyrimidinase-like 2
9. AK054999 <i>FLJ30437</i> CDNA FLJ30437 fis, clone BRACE2009045
10. BQ016211 <i>FLJ10154</i> Hypothetical protein FLJ10154
11. AA418594 <i>THRAP2</i> Thyroid hormone receptor associated protein 2
12. NM_015458 <i>MTMR9</i> Myotubularin related protein 9
13. NM_001609 <i>ACADSB</i> Acyl-Coenzyme A dehydrogenase, short/branched chain
14. U33749 <i>TITF1</i> Thyroid transcription factor 1
15. AL365454 <i>INSR</i> Insulin receptor
16. AI928242 <i>TFCP2L1</i> Transcription factor CP2-like 1
17. AF059611 <i>ENC1</i> Ectodermal-neural cortex (with BTB-like domain)
18. AA921341 <i>LPGAT1</i> Lysophosphatidylglycerol acyltransferase 1
19. AA602499 <i>GLCCI1</i> Glucocorticoid induced transcript 1
20. AK124953 <i>FLJ36144</i> Similar to hypothetical protein FLJ36144
21. R42757 <i>IGSF4</i> Immunoglobulin superfamily, member 4
22. CR596214 <i>HNRPA0</i> Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A0
23. AK096960 <i>RAD1</i> RAD1 homolog ( <i>S. pombe</i> )
24. AI341170 <i>Cep70</i> P10-binding protein
25. AK096344 <i>FLJ35220</i> Hypothetical protein FLJ35220
26. AL832815 <i>TMEM30A</i> Transmembrane protein 30A

27. AL110212 <i>H2AFV</i> H2A histone family, member V
28. NM_172164 <i>NASP</i> Nuclear autoantigenic sperm protein (histone-binding)
29. N29574 <i>RRAGD</i> Ras-related GTP binding D
30. AL137572 <i>C1orf24</i> Chromosome 1 open reading frame 24
31. NM_033632 <i>FBXW7</i> F-box and WD-40 domain protein 7 (archipelago homolog, <i>Drosophila</i> )
32. AA788924 <i>C5</i> Complement component 5
33. AF326917 <i>AUTS2</i> Autism susceptibility candidate 2
34. BQ002875 <i>PARP8</i> Poly(ADP-ribose) polymerase family, member 8

**Таблица 10.10.** Гены молекулярного профиля мелкоклеточного рака легких с известной функцией по Masaya Taniwaki и соавт. [93]

<b>Клеточная адгезия и цитоскелетон</b>
AY714129 <i>CELSR3</i> Cadherin, EGF LAG seven-pass G-type receptor 3 (flamingo homolog, <i>Drosophila</i> )
BX537667 <i>FARP1</i> FERM, RhoGEF (ARHGEF) and pleckstrin domain protein 1 (chondrocyte-derived)
S78296 <i>INA</i> Internexin neuronal intermediate filament protein
<b>Передача сигналов</b>
BI496673 <i>BAI3</i> Brain-specific angiogenesis inhibitor 3
BC034227 <i>D4S234E</i> DNA segment on chromosome 4 (unique) 234 expressed sequence
NM_000555 <i>DCX</i> Doublecortin; lissencephaly, X-linked (doublecortin)
R20639 <i>DPYSL5</i> Dihydropyrimidinase-like 5
BC014476 <i>GKAP1</i> G kinase anchoring protein 1
<b>Клеточная пролиферация</b>
BC010044 <i>CDC20</i> CDC20 cell division cycle 20 homolog ( <i>S. cerevisiae</i> )
NM_001790 <i>CDC25C</i> Cell division cycle 25C
NM_031966 <i>CCNB1</i> Cyclin B1
AF053306 <i>BUB1B</i> BUB1 budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog $\beta$ (yeast)
AF260237 <i>HES6</i> Hairy and enhancer of split 6 ( <i>Drosophila</i> )
BC000356 <i>MAD2L1</i> MAD2 mitotic arrest deficient-like 1 (yeast)
<b>Ферменты</b>
M76180 <i>DDC</i> Dopa decarboxylase (aromatic L-amino acid decarboxylase)
NM_020546 <i>ADCY2</i> Adenylate cyclase 2 (brain)
X60673 <i>AK3</i> Adenylate kinase 3-like 1
AF055015 <i>EYA2</i> Eyes absent homolog 2 ( <i>Drosophila</i> )

ми расчетами 6 генов: syntaxin 1A (**STX1A**), hypoxia inducible factor 1A (**HIF1A**), chaperonin containing TCP1 subunit 3 (**CCT3**), MHCClassIIDPbeta 1 (**HLA-DPB1**), v-mafmusculoaponeurotic fibrosarcoma oncogen homolog K (**MAFK**), and ring finger protein 5 (**RNF5**).

### Основы таргетной терапии мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого

Таргетной терапией рака принято называть вид лечения, направленный на определенные молекулы, участвующие в опухолевом росте.

В таргетной терапии РЛ имеется два крупных направления: традиционное, направленное на инактивацию онкопротеинов, факторов роста, их рецепторов, тирозинкиназ и новых гибридных

белков, участвующих в росте опухоли. На основе данных по молекулярной сигнатуре РЛ разрабатываются «молекулярные платформы», которые успешно используются не только для диагностики, но и подбора таргетной терапии. Кроме того, с появлением концепции ПСК положено начало разработке методов воздействия и уничтожения ПСК.

При НМРЛ, прежде всего аденокарциномах легкого, таргетная терапия в основном направлена на *EGFR*, *ALK* и *Kras*. Поскольку *RAS* часто мутирует в раковых опухолях человека, то естественно, что было предпринято множество попыток создать анти-*RAS* методы таргетной терапии. К сожалению, не была доказана эффективность при использовании в клинической практике ни одного из этих методов.



Нормальная форма *EGFBB1*, ген *EGFR*, подвергается гиперэкспрессии в 80% случаев плоскоклеточного РЛ, более чем в 50% глиобластом и в 80–100% случаев опухолей головы и шеи [65, 115]. Второй член семейства *EGFREGFBB2* (называемый также *HER2/NEU*) амплифицируется в 25% карцином молочной железы аденокарциномах яичника, легкого, желудка и слюнных желез [65, 115].

Мутации чаще обнаруживаются в виде делеции в 19-м экзоне и точковой мутации в 21-м экзоне, что было установлено при введении ингибиторов гефитиниба и эрлотиниба [46, 55]. В настоящее время гефитиниб и эрлотиниб используются в таргетной терапии РЛ. Ответ на терапию отмечен у 70% пациентов с мутациями *EGFR*, что приводит к превышению медианы выживаемости более 20 мес [91]. Показанием для назначения препаратов является наличие мутаций *EGFR*, так как пациенты, не имеющие мутаций в *EGFR*, оказываются устойчивыми к гефитинибу и эрлотинибу [114]. Однако у ряда ответивших больных РЛ в дальнейшем может наступить рецидив заболевания, что, вероятно, связано с развитием дополнительных мутаций в *EGFR* или активацией других сигнальных путей [148].

ALK гибридные белки являются высокочувствительными к действию ингибиторов ALK [44]. Подавление активности гибридных ALK белков препаратом кризотиниб лежит в основе таргетной терапии соответствующих типов [42]. Полагают также, что кризотиниб может быть активен и против гибридных белков [44, 123].

В легких *BRAF*-мутации в основном выявляются в аденокарциномах [44]. В настоящее время

разрабатываются методы таргетной терапии таких *BRAF*-зависимых карцином [44].

Мутации *PIK3CA* выявлены во многих карциномах [18]. Наиболее часто они обнаруживаются в раке молочной железы, в раке легких — в 5% случаев. Мутации *PIK3CA*-гена приводят к снижению апоптоза [44]. Не так давно было показано, что использование вновь созданных ингибиторов phosphatidylinositol-3-kinase может быть успешным при лечении опухолей с мутациями *PIK3CA*-гена.

Основываясь на молекулярном профиле НМРЛ, предлагаются схемы подбора таргетной терапии аденокарцином легкого (рис. 10.44).

### Противоопухолевый иммунитет и Toll-like рецепторы при раке легкого

Факт развития рака у иммуносупрессивных больных выдвигает предположение, что развитие рака происходит при недостаточности иммунологического надзора за счет *дефектов адаптивного и врожденного иммунитета*. Не исключается возможность и других механизмов, позволяющих некоторым опухолям ускользать от уничтожения иммунной системой [30]. Концепция противоопухолевого иммунного надзора была в последнее время расширена и не только включает протективную роль иммунной системы при опухолевом росте, но и предполагает ее участие в селекции вариантов опухолевых клеток [30, 77, 152]. Отобранные путем селекции клетки обладают сниженной иммуногенностью и могут легче избежать иммунного распознавания и отторжения.

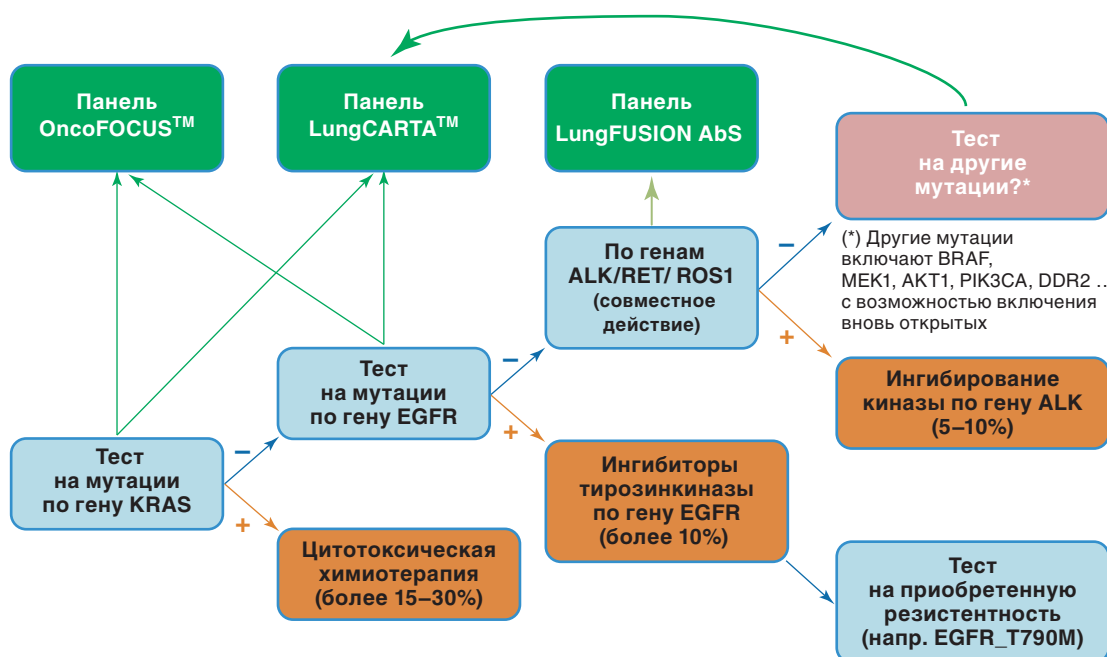


Рис. 10.44. Платформа для подбора таргетной терапии немелкоклеточного рака легкого по Horn L. And Pao W., 2009 [64]

Термин «иммунное редактирование» в настоящее время используется для описания роли иммунной системы при опухолевом росте, которая включает предотвращение формирования опухоли, а также «избавление» иммунологических свойств опухоли на основе селекции опухолевых клеток, способных избегать иммунной элиминации [77].

*Антигены*, вызывающие иммунный ответ, выявлены во многих экспериментально индуцированных опухолях и в некоторых злокачественных образованиях человека [45].

Опухолевая трансформация клеток, как было показано выше, возникает вследствие накопления генетических повреждений в **протоонкогенах и генах- супрессорах**; эти мутированные протеины одновременно являются антигенами, чужеродными для иммунной системы хозяина, которые она может распознать [34, 101].

Некоторые раковые больные имеют циркулирующие CD8<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, которые распознают продукты мутированных онкогенов и генов-супрессоров *RAS*, *p53*, *BCR-ABL* протеинов. На животных, иммунизированных мутантными белками *RAS* и *p53*, были получены цитотоксичные Т-клетки и ответ отторжения опухолей, экспрессирующих мутантные протеины. Однако у большинства больных эти продукты мутантных генов не являются основной мишенью опухолеспецифических цитотоксичных Т-клеток.

*Клеточный иммунитет* — доминирующий механизм противоопухолевой защиты в естественных условиях. Хотя антитела против опухолей и образуются, тем не менее нет никаких доказательств их защитной роли в физиологических условиях.

В большинстве случаев раковые новообразования возникают у людей, не страдающих иммунодефицитом. Становится очевидным, что опухолевые клетки должны развить механизм *ускользания от иммунной системы* у иммунокомпетентных людей. Предполагается существование нескольких механизмов уклонения опухоли.

- *Селекция антиген-негативных опухолевых клеток.* В ходе опухолевой прогрессии может происходить элиминация иммуногенных субклонов.
- *Потеря или снижение экспрессии молекул гистосовместимости.* Если опухолевые клетки не в состоянии экспрессировать молекулы HLA I класса, то тем самым они избегают атаки цитотоксичных Т-лимфоцитов. Тем не менее НК-клетки могут атаковать раковые клетки.
- *Дефицит костимуляторов.* Следует напомнить, что для сенсibilизации Т-клеток необходимо два сигнала, один от чужеродного белка, презентруемого молекулами МНС, и другой от костимуляторов; хотя опухолевые клетки могут синтезировать молекулы I класса МНС, они часто не продуцируют молекулы костимуляторов. Это чревато не только отсутствием сенсibilизации, но и анергией Т-клеток и, что еще

хуже, развитием в них апоптоза. Чтобы решить эту проблему, предпринимаются попытки иммунизации пациентов аутологичными раковыми клетками, в которые проведена трансфекция гена, кодирующего костимуляторную молекулу В7-1 (CD20). При другом решении этой проблемы пациенту вводят аутологичные дендритные клетки, которые предварительно выращиваются *in vitro*, им вводится опухолевый антиген (например, *MAGE1*). Полагают, что поскольку дендритные клетки продуцируют большие количества костимуляторных молекул, иммунизация ими будет стимулировать и противоопухолевые Т-клетки.

- *Иммунодепрессия.* Многие канцерогенные агенты (например, химикаты и радиация) способны подавлять иммунный ответ хозяина. Сами опухоли или их метаболиты также могут вызывать иммунодепрессию. Например, TGF- $\beta$ , секретируемый в больших количествах многими опухолями, представляет собой мощный иммунодепрессант. В некоторых случаях иммунный ответ, вызванный опухолью, может заингибировать противоопухолевый иммунитет. Описано несколько механизмов такого ингибирования. Например, распознавание клеток опухоли может привести к экспрессии Т-клеточного ингибирующего рецептора (CTLA-4) или активации регуляторных Т-лимфоцитов, подавляющих иммунный ответ.
- *Антигенная маскировка.* Поверхностные антигены опухолевых клеток могут быть замаскированы от иммунной системы молекулами гликокаликса, такими как мукополисахариды, содержащие сиаловую кислоту. Это может быть следствием того, что опухолевые клетки экспрессируют больше молекул гликокаликса, чем нормальные клетки.
- *Апоптоз цитотоксичных Т-клеток.* Клетки некоторых меланом и гепатокарцином экспрессируют *FasL*. Полагают, что такие опухолевые клетки убивают Fas<sup>+</sup>-Т-лимфоциты, вступающие с ними в контакт, и таким образом элиминируют опухолеспецифические Т-клетки [128].

**Toll-like receptors** являются важнейшими молекулами реакций врожденного иммунитета и влияют на становление адаптивного иммунитета. Как установлено в последние годы, Toll-like receptors принимают также участие в опухолевом росте и могут быть мишенью для таргетной терапии рака [34, 101].

Активация Toll-like receptors приводит к усилению пролиферации, резистентности к апоптозу, а также инвазии и метастазированию через активацию матриксных металлопротеаз и интегринов. Активация Toll-like receptors в раковых клетках вызывает синтез ими провоспалительных факторов и иммуносупрессивных молекул. Все перечис-

ленное стимулирует прогрессию рака. Все больше накапливается данных об участии Toll-like receptor в опухолевом росте. Установлена экспрессия Toll-like receptor на самых разнообразных опухолевых клетках, что способствует росту опухоли и феномену иммунного уклонения [67, 125]. Toll-like receptor-4 и -9 обнаружены в ткани РЛ [154], Toll-like receptor-9 — в фибробластических клетках при идиопатическом легочном фиброзе [94]. При исследовании клеток лаважа получены несколько иные результаты [117].

При идиопатическом легочном фиброзе имеет-ся усиление экспрессии Toll-like receptor-2 мРНК, Toll-like receptor-7 мРНК, Toll-like receptor-9 мРНК. При РЛ повышается содержание Toll-like receptor-3 мРНК, Toll-like receptor-9 мРНК, Toll-like receptor-7 мРНК. При этом имелись и отличия — Toll-like receptor-2 мРНК при идиопатическом легочном фиброзе превышали таковые при РЛ; Toll-like receptor-3 мРНК при РЛ достоверно превышали таковые при идиопатическом легочном фиброзе [117].

При РЛ подтверждается сверхэкспрессия трех эндосомных Toll-like receptors. Это может означать, что эндосомные пути активации Toll-like receptors могут играть ключевую роль в развитии рака легких. При этом могут активироваться NF-κB, протеинкиназы [27, 28], играющие важную роль в хронизации воспаления и опухолевом росте. Toll-like receptor-TRAF6-NF-κB путь, как известно, способствуют росту опухоли в животных моделях [70].

Апоптоз, процесс, необходимый для ремоделирования ткани и удаления поврежденных клеток, регулируется многими сигнальными путями, участвующими в воспалении. В опухолевой ткани апоптоз бывает связан с выходом РНК- и ДНК-комплексов, которые могут представлять собой лиганды для Toll-like receptor, что приводит к их активации. Хроматиновые и ДНК-содержащие иммунные комплексы были предложены в качестве эндогенных лигандов для Toll-like receptor-9, а мРНК может быть эндогенным лигандом для Toll-like receptor-3 [66]. ДНК-РНК-белковые комплексы, высвобождающиеся из погибших клеток, могут спровоцировать паракринную активацию эндосомных Toll-like receptors и тем самым содействовать росту опухоли и уклонение от иммунного надзора [94, 154]. Эта гипотеза подтверждается результатами исследования, которое показало сверхэкспрессию всех трех эндосомных Toll-like receptors у пациентов с НМРЛ.

Несмотря на то что сигнализация Toll-like receptor, по-видимому, участвует в росте опухоли и ее уклонении от иммунной системы, вероятно разработка методов иммунотерапии рака с использованием Toll-like receptor. Так, различные микробные продукты были использованы в качестве адьювантов для повышения противоопухоле-

вого иммунного ответа. При этом они действуют через стимуляцию Toll-like receptor и активацию как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа, что и способствует повышению противоопухолевой иммунной реакции [38]. Избыточная экспрессия эндосомных Toll-like receptors в раковых клетках легких оказывает воздействие на клеточные механизмы, такие как апоптоз и ангиогенез [124]. В другом исследовании Toll-like receptor изучались при проточной цитометрии клеток бронхоальвеолярного лаважа при идиопатическом легочном фиброзе и НМРЛ, установлена повышенная экспрессия эндосомных Toll-like receptors при НМРЛ по сравнению с идиопатическим легочным фиброзом [79].

В РКИ получены доказательства, что синтетический активированный Toll-like receptor-9-лиганд может повышать эффективность химиотерапии при лечении НМРЛ за счет синергетической противоопухолевой активности [80, 88]. В отличие от этого, Cherfils-Vicini и соавт. [40], изучая экспериментальную модель, пришли к выводу, что стимуляция Toll-like receptor приводит к усилению роста опухоли. Так, стимуляция Toll-like receptor-7 или Toll-like receptor-8 в культуре клеток РЛ привела к активации NF-κB и усилению экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2, что вызвало увеличение выживаемости опухолевых клеток и снижение чувствительности к химиотерапии [40].

Резюмируя данные об использовании воздействия на Toll-like receptor для создания новых методов иммунотерапии, следует отметить, что данное направление находится еще только на ранних этапах создания и требует дополнительных исследований. Противоречивость данных литературы может быть обусловлена многофункциональностью рецепторов, которая, вероятно, определяется особенностями самой опухоли, используемым химиотерапевтическим воздействием, а также индивидуальной системой противоопухолевой резистентности пациента.

## Заключение

РЛ одна из самых частых раковых опухолей с неблагоприятным прогнозом. В развитие РЛ имеет значение множество этиологических факторов, прежде всего курение, а также генетическая предрасположенность. Хронические воспалительные заболевания легких создают благоприятный фон для возникновения предраковых процессов в легких. Роль РСК в возникновении и прогрессировании РЛ имеет несомненные доказательства. Молекулярный профиль и иммунные маркеры РЛ являются базой для создания новых методов таргетной терапии.

## Список литературы

См. @<sup>+</sup>

## 10.2. Рак легкого\*

К.И. Колбанов

### Введение

РЛ — наиболее распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование. С начала XX в. заболеваемость населения выросла в несколько десятков раз. Особенно выражен ее рост в индустриально развитых странах, где в структуре онкологической заболеваемости занимает первое место [1].

Ежегодно рак легкого в России диагностируют более чем у 50 тыс. пациентов, при этом РЛ занимает первое место (12%) в структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины (в соотношении 9:1). В среднем, независимо от проведенного лечения и стадии заболевания, под наблюдением более 5 лет от момента первичного выявления злокачественной опухоли трахеи, бронхов и легкого состоит 40,1% человек. Несмотря на относительно высокий показатель пятилетней выживаемости в целом, следует отметить, что 51,4% впервые заболевших погибают в течение первого года. Высокий годичный показатель смертности в первую очередь обусловлен частотой встречаемости запущенных форм болезни, так, у 39,8% больных с впервые установленным в 2014 г. диагнозом «злокачественная опухоль трахеи, бронхов и легкого» диагностирована IV стадия заболевания [2].

Ни одно из широко распространенных онкологических заболеваний не имеет столь очевидной связи с факторами окружающей среды, условиями производства, вредными привычками и индивидуальным стилем жизни, как РЛ. Канцерогенное действие на легочную ткань оказывают многие химические вещества (табл. 10.11): полициклические ароматические углеводороды, входящие в состав продуктов термической обработки угля и нефти (смолы, коксы, газы и др.), ряд простых органических веществ (хлорметиловые эфиры, винилхлорид и др.), некоторые металлы и их соединения (мышьяк, хром, кадмий).

Существенное загрязнение окружающей воздушной среды канцерогенами вызывают двигатели внутреннего сгорания и промышленные выбросы в атмосферу. Особенно много бензпирена образуется при форсированной работе двигателей, разгоне и торможении автотранспорта, взлете и посадке реактивных лайнеров. Следует упомянуть о производственных вредностях. Еще в начале XX в. было установлено, что высокая заболеваемость РЛ у шахтеров Саксонии связана с повышенным содержанием радиоактивных примесей в руде. Влияние ионизирующей радиации доказано при обследовании шахтеров урановых рудников в США.

Повышена заболеваемость РЛ у рабочих сталелитейной, деревообрабатывающей, металлургической промышленности, керамического асбестоцементного и фосфатного производства; у лиц, контактирующих с соединениями хрома, подвергающихся воздействию каменной пыли, занятых в никелевой и алюминиевой промышленности, у шоферов [3, 4]. Между тем промышленное загрязнение и профессиональные вредности не играли бы столь большой роли в росте заболеваемости, если бы не сочетались с крайне вредной привычкой — курением [5, 6]. Курящие шахтеры в урановых рудниках, как и курящие рабочие асбестовой промышленности, заболевают РЛ гораздо чаще, чем некурящие. Увеличение заболеваемости РЛ во всех странах находится в прямой зависимости от роста потребления сигарет и числа курящих. Однако около 10% больных РЛ в США никогда не курили [7]. До сих пор не изучены причины, влияющие на возникновение различных подтипов РЛ, наибольшую частоту встречаемости аденокарциномы у некурящих, особенно женщин [8–10]. Совокупные неблагоприятные воздействия внешних факторов и наследственная предрасположенность играют важную роль в развитии фоновых предраковых изменений и патогенезе РЛ [11, 12].

### Профилактика

Согласно терминологии ВОЗ, профилактические мероприятия предусматривают первичную и вторичную профилактику.

- **Первичной** (онкогигиенической, иммунобиологической, законодательно-правовой) **профилактикой** является система государственных и медицинских мероприятий, направленных на устранение или резкое уменьшение воздействия на организм веществ и факторов, признаваемых в настоящее время канцерогенными и играющих значительную роль в возникновении и развитии злокачественного процесса. Основной целью гигиенической профилактики РЛ является борьба с загрязнением вдыхаемого воздуха или хотя бы уменьшение степени его загрязнения, с производственными (профессиональными) вредностями и крайне вредной привычкой — курением табака.
- **Вторичная или клиническая (медицинская) профилактика** предусматривает планомерно-организационную систему обследования (диспансеризации) населения с целью выявления, учета и лечения фоновых процессов и предопухолевых заболеваний легких — факторов повышенного риска РЛ. К категории повышенного риска относятся пациенты, болеющие хроническим бронхитом, пневмонией или туберкулезом, длительно курящие мужчины в возрасте 50 лет и старше, а также излеченные от злокачественного заболевания. Диспансерное наблюдение с периодическим обследованием этого контин-

\* Глава написана при участии А.Х. Трахтенберга.

**Таблица 10.11.** Агенты и промышленные вещества, признанные канцерогенными (по Ременник Л.В., Старинский В.В., 2004)

Агент	Группа канцерогенности	Основной источник экспозиции	Орган, в котором зарегистрирован канцерогенный эффект
<b>Металлы</b>			
Бериллий	2A	Очистка, авиастроение, производство специальных стекол, реакторостроение	Легкое
Кадмий	2A	Производство пестицидов, фотохимикатов, люминофоров, гальваническое производство, электронная промышленность	Предстательная железа, легкое, почки, мочевой пузырь
Мышьяк	1	Производство и использование инсектицидов, производство меди	Кожа, легкое, печень, лимфатическая ткань
Хром (VI)	1	Производство пигментов, хромирование, сварочные работы	Легкое, полость носа
<b>Минеральные волокна</b>			
Асбест	1	Добыча, строительная, текстильная промышленность, производство изоляционных материалов	Легкое, мезотелий плевры и брюшины
Кремнезем	1	Добыча, проходка туннелей, литейное производство, изготовление керамики	Легкое
Тальк, содержащий асбестоформные волокна	2A	Производство и использование	Легкое, мезотелий плевры
<b>Полициклические углеводороды и ароматические соединения</b>			
Бенз(а)антрацен, бенз(а)пирен	1	Выхлопные газы, дым сигарет, продукты сгорания каменного угля, машинных масел	Мочевой пузырь, легкое, кожа
Газовые сажи	1	Производство резины, красителей, пластмассы	Кожа, легкое
<b>Ароматические амины, соединения гидразина, нитрозосоединения, алкилирующие агенты</b>			
Бис(хлорметил)-эфир	1	Производство ионообменных смол	Легкое
Диметилсульфат	2A	Алкилирующие агенты в химическом производстве	Легкое, кожа
<b>Хлорорганические пестициды, фумитанты, гербициды, диоксиды, бифенилы</b>			
ДДТ, каптофор, хлордан, дихлофос, метоксихлор	2A, 2B	Сельское хозяйство	Кровотворная ткань, легкое, печень
Тетрахлор-дибензопара-диоксины	1	Целлюлозно-бумажная промышленность, производство хлорфенолов, хлорирование воды	Любые локализации
<b>Мономеры, пластики</b>			
Акрилонитрил	1	Производство, выработка пластмасс, фумигантов табака, латексных изделий	Легкое, толстая кишка, предстательная железа
Винилхлорид, поливинилхлорид	2A	Строительство, производство товаров широкого потребления, труб, изоляционных, медицинских материалов	Печень, головной мозг, кровотворная и лимфатическая система, легкое
<b>Некоторые промышленные вещества и красители</b>			
Эпихлоргидрин	2A	Производство	Легкое
Иприт	1	Производство	Легкое

гента больных направлено одновременно на выявление истинно ранних форм РЛ, лечение которых дает хорошие отдаленные результаты.

- Основным и единственным методом раннего активного выявления РЛ в нашей стране является профилактическая флюорография, эффективность которой при центральной форме болезни низка, позволяя лишь заподозрить

бессимптомную, но уже распространенную стадию заболевания. Проведение флюорографического исследования в одной (прямой) проекции снижает ценность метода в диагностике периферических округлых теней в легком, то есть периферические формы болезни.

- Многочисленные исследования по изучению эффективности скрининговых программ по

применению рентгенографии органов грудной клетки и цитологического исследования мокроты с целью выявления ранних форм РЛ в США не выявили желаемых высоких результатов [13].

Использование на современном этапе спиральной КТ улучшает раннюю диагностику РЛ (по сравнению с рентгенографией) в 4 раза [13, 14]. У 85% пациентов выявленный при профилактической КТ РЛ имел клиническую I стадию заболевания, проведенное им хирургическое лечение в сроки до 1 мес после установления диагноза позволили добиться 86–92% пятилетней выживаемости [16, 17].

## Классификация

### Клинико-анатомическая классификация

- I. Центральная форма.
- II. Периферическая форма.
- III. Медиастинальная форма.
- IV. Диссеминированная форма.

Среди типичных форм различают центральный РЛ, возникающий в крупных бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном и субсегментарном) и периферический, исходящий из эпителия более мелких бронхов или локализующийся в паренхиме легкого.

При центральном раке по направлению его роста выделяют: экзофитный (эндобронхиальный) рак, когда опухоль растет в просвет бронха; эндофитный (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу бронха и легочной паренхимы; разветвленный рак с муфтообразно перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов. На практике чаще наблюдается смешанный характер роста опухоли с преобладанием того или иного компонента.

При периферическом раке различают узловую округлую опухоль, пневмониеподобный рак и рак верхушки легкого с синдромом Панкоста. При диаметре опухоли более 5 см за счет недостаточного кровоснабжения всего массива опухоли могут наблюдаться некроз и распад в центре узла с образованием полости. Ее внутренняя поверхность бугристая, стенки имеют различную толщину, и она редко имеет связь с просветом бронха. В литературе данная форма периферического рака получила название полостной формы.

Множественное метастатическое поражение средостенных лимфатических узлов без установленной локализации первичной опухоли в легком принято считать медиастинальной формой РЛ. Ранее данная клинико-анатомическая форма чаще наблюдалась при мелкоклеточном раке. В связи с развитием высокоинформативных методик рентгенологического, бронхологического исследования и УЗИ, позволяющих выявить первичный очаг в легком, диагноз «медиастинальный РЛ» в последние годы практически не применяется.

Нередко в паренхиме легкого выявляют множественные узловые образования различных размеров с преобладанием просовидных (до 5 мм). При отсутствии опухолевой патологии в других органах и морфологическом подтверждении рака в легком правомочен диагноз диссеминированной формы РЛ. По практическим соображениям и для удобства статистической обработки сведений онкологического регистра целесообразно в случае исключения центрального рака считать наибольший опухолевый узел в легком первичным очагом, а остальные множественными метастазами в легочной ткани.

### Гистологическая классификация

Международная гистологическая классификация опухолей легкого включает многообразие эпителиальных злокачественных опухолей [18].

1. Аденокарцинома:
  - стелющаяся;
  - ацинарная;
  - папиллярная;
  - микропапиллярная;
  - солидная;
  - инвазивная муцинозная:
    - ◇ смешанная инвазивная муцинозная;
    - ◇ смешанная инвазивная немучинозная;
  - коллоидная;
  - эмбриональная;
  - аденокарцинома кишечного типа;
  - минимально инвазивная:
    - ◇ немучинозная;
    - ◇ муцинозная;
  - аденокарцинома *in situ*.
2. Плоскоклеточная карцинома:
  - ороговевающая плоскоклеточная;
  - неороговевающая плоскоклеточная;
  - базалоидная плоскоклеточная;
  - плоскоклеточная карцинома *in situ*.
3. Нейроэндокринные опухоли:
  - мелкоклеточная карцинома:
    - ◇ комбинированная мелкоклеточная;
  - крупноклеточная нейроэндокринная карцинома:
    - ◇ комбинированная крупноклеточная нейроэндокринная;
  - карциноидные опухоли:
    - ◇ типичный карциноид;
  - атипичный карциноид.
4. Крупноклеточная карцинома.
5. Аденоплоскоклеточная карцинома.
6. Плеоморфная карцинома.
7. Веретенноклеточная карцинома.
8. Гигантоклеточная карцинома.
9. Карциносаркома.
10. Легочная бластома.
11. Опухоли типа опухолей слюнных желез:
  - аденокистозная карцинома;
  - мукоэпидермоидная карцинома;
  - эпителиально-миоэпителиальная карцинома.
12. Другие.

С клинической точки зрения типы РЛ различают по темпу роста и прогнозу. Медленнее всего развивается дифференцированный плоскоклеточный или железистый рак, быстрее — недифференцированный (мелкоклеточный, крупноклеточный). Недифференцированные формы рака легкого характеризуются бурным развитием, быстрым и обильным лимфогенным, а также ранним гематогенным метастазированием.

### Классификация регионарных лимфатических узлов

Лимфогенное метастазирование во внутригрудные лимфатические узлы идет по путям лимфооттока. Ранее торакальные хирурги пользовались классификацией, предложенной Т. Naruke. В настоящее время Международная ассоциация изучения рака легкого предложила модифицированную систематизацию регионарных лимфатических узлов (табл. 10.12) [19].

**Таблица 10.12.** Систематизация лимфатических узлов легких и средостения (Международная ассоциация изучения рака легкого, 2009)

Обозначение	Название узлов	Границы узлов
#1 (L/R)	Нижние шейные, надключичные (левые и правые)	<b>Располагаются в нижней трети шеи и надключичных областях по обе стороны от срединной линии трахеи.</b> <i>Верхняя граница:</i> нижний край перстневидного хряща. <i>Нижняя граница:</i> ключицы с двух сторон, яремная вырезка над рукояткой грудины
#2 (L/R)	Верхние паратрахеальные (левые и правые)	<b>Левые верхние паратрахеальные располагаются вдоль левой стенки трахеи.</b> <i>Верхняя граница:</i> в латеральных отделах по условной линии, проведенной на уровне верхушки легкого (купола плевральной полости), в срединных — верхнеокрая рукоятки грудины. <i>Нижняя граница:</i> по верхнему краю дуги аорты. <b>Правые верхние паратрахеальные располагаются вдоль правой стенки трахеи и спереди от трахеи до ее левой стенки.</b> <i>Верхняя граница:</i> в латеральных отделах по условной линии, проведенной на уровне верхушки легкого (купола плевральной полости), в срединных — верхнего края рукоятки грудины. <i>Нижняя граница:</i> по нижней стенке левой плечеголовной вены в зоне пересечения с трахеей
#3	Превакулярные (#3)  Ретротрахеальные (#3р)	<b>Превакулярные располагаются в переднем средостении.</b> <i>Верхняя граница:</i> по условной линии, проведенной на уровне верхушки легкого (купола плевральной полости), в срединных — верхнего края рукоятки грудины. <i>Нижняя граница:</i> киль бифуркации трахеи. <i>Передняя граница (правых):</i> задняя стенка грудины. <i>Задняя граница (правых):</i> передняя стенка верхней полой вены. <i>Передняя граница (левых):</i> задняя стенка грудины. <i>Задняя граница (левых):</i> левая сонная артерия <b>Ретротрахеальные располагаются в заднем средостении.</b> <i>Верхняя граница:</i> по условной линии, проведенной на уровне верхушки легкого (купола плевральной полости), в срединных — верхнего края рукоятки грудины. <i>Нижняя граница:</i> киль бифуркации трахеи
#4 (L/R)	Нижние паратрахеальные (левые и правые)	<b>Левые нижние паратрахеальные располагаются вдоль левой стенки трахеи и в левом трахеобронхиальном углу, медиальнее артериальной связки.</b> <i>Верхняя граница:</i> верхний край дуги аорты. <i>Нижняя граница:</i> верхняя стенка основного ствола левой ЛА. <b>Правые нижние паратрахеальные располагаются вдоль правой стенки трахеи, спереди от трахеи долевого ее стенки, а также в правом трахеобронхиальном углу.</b> <i>Верхняя граница:</i> по нижней стенке левой плечеголовной вены в зоне пересечения с трахеей. <i>Нижняя граница:</i> по нижней стенке непарной вены
#5	Субаортальные	<b>Располагаются в аортопульмональном (субаортальном) окне, латеральнее артериальной связки.</b> <i>Верхняя граница:</i> нижняя стенка дуги аорты. <i>Нижняя граница:</i> верхняя стенка левой ЛА
#6	Парааортальные	<b>Располагаются спереди и сбоку от восходящего отдела дуги аорты.</b> <i>Верхняя граница:</i> по условной линии на уровне верхней стенки дуги аорты. <i>Нижняя граница:</i> по условной линии на уровне нижней стенки дуги аорты

Обозначение	Название узлов	Границы узлов
#7	Субкаринальные (бифуркационные)	<b>Располагаются ниже бифуркации трахеи, между главными бронхами, прилегая к их медиальным стенкам.</b> <i>Верхняя граница:</i> киль бифуркации трахеи. <i>Нижняя граница:</i> на уровне устья нижнедолевого бронха слева и промежуточного бронха справа
#8(L/R)	Параэзофагеальные (левые и правые)	<b>Располагаются спереди и по боковым стенкам пищевода (исключая бифуркационные).</b> <i>Верхняя граница:</i> на уровне устья нижнедолевого бронха слева и промежуточного бронха справа <i>Нижняя граница:</i> диафрагма
#9	Узлы легочной связки (левые и правые)	<b>Располагаются в пределах легочной связки.</b> <i>Верхняя граница:</i> нижняя легочная вена <i>Нижняя граница:</i> диафрагма
#10	Корни легкого (левые и правые)	<b>Располагаются вблизи главного бронха, сосудов корня легкого, включая проксимальный отдел легочных вен и ЛА.</b> <i>Верхняя граница:</i> справа — нижняя стенка непарной вены, слева — верхняя стенка ЛА. <i>Нижняя граница:</i> область деления на долевые bronхи соответствующих сторон
#11	Междолевые	<b>Располагаются между долевыми бронхами у их устьев (#11s между верхнедолевым и промежуточным, #11i между среднедолевым и нижнедолевым)</b>
#12	Долевые	<b>Располагаются вдоль долевых бронхов</b>
#13	Сегментарные	<b>Располагаются вдоль сегментарных бронхов</b>
#14	Субсегментарные	<b>Располагаются вдоль субсегментарных бронхов</b>

Существующая закономерность и последовательность лимфооттока определяют этапность регионарного лимфогенного метастазирования РЛ. В некоторых ситуациях (ранее перенесенные воспалительные заболевания) последовательность метастазирования нарушается. Наличие метастазов РЛ в лимфатических узлах средостения при интактных внутрилегочных и корневых принято обозначать как «скачущий» вариант метастазирования, а выявляя метастазы в нижних средостенных узлах при локализации опухоли в верхних долях — как ретроградное метастазирование.

### Классификация рака легкого по стадиям и системе TNM

С целью систематизации распространенности опухолевого процесса в настоящее время рекомендовано использовать критерии Международной классификации РЛ по системе TNM седьмого пересмотра [20].

- Символ «Т» характеризует размер или локализацию первичной опухоли:
  - Тх — первичная опухоль не может быть оценена или наличие опухоли доказано по анализу мокроты, смыва из бронха, но при этом опухоль не визуализируется при лучевых и эндоскопических методах диагностики;
  - Т0 — отсутствие данных о первичной опухоли;

- Тis — внутриэпителиальный (преинвазивный) рак (*carcinoma in situ*);
- Т1 — рак сегментарного, долевого бронха или опухоль не более 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без поражения последней:
  - ✦ Т1а — опухоль не более 2 см;
  - ✦ Т1b — опухоль более 2 см, но не более 3 см;
- Т2 — периферическая опухоль более 3 см, но не более 7 см, или прорастающая в висцеральную плевру, а также центральный рак с поражением главного бронха дистальнее 2 см от киля бифуркации трахеи (*carina trachealis*), сопровождающийся ателектазом или пневмонитом, но не всего легкого:
  - ✦ Т2а — опухоль более 3 см, но не более 5 см;
  - ✦ Т2b — опухоль более 5 см, но не более 7 см;
- Т3 — опухоль более 7 см или непосредственно распространяющаяся на грудную стенку, диафрагму, медиастинальную плевру, перикард, диафрагмальный нерв; или опухоль, поражающая главный бронх проксимальнее 2 см от киля бифуркации трахеи или сочетающаяся с ателектазом либо обструктивным пневмонитом всего легкого, а также наличие отдельного опухолевого узла (узлов) в той же самой доле, где локализуется первичная опухоль;



- T4 — опухоль любого размера или непосредственно распространяющаяся на средостение, сердце (миокард), крупные сосуды (аорта, общий ствол ЛА, верхняя полая вена), трахею, пищевод, тела позвонков; или наличие дополнительного опухолевого очага (очагов) в другой доле на стороне поражения.
- **Символ «N»** характеризует состояние регионарных лимфатических узлов:
  - Nx — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;
  - N0 — нет метастазов во внутригрудных лимфатических узлах;
  - N1 — метастатическое поражение ипсилатеральных сегментарных, межсегментарных, долевых, междолевых и/или лимфатических узлов корня легкого, включая их вовлечение путем непосредственного врастания первичной опухоли;
  - N2 — метастатическое поражение ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов;
  - N3 — поражение контралатеральных средостенных и/или корневых лимфатических узлов, надключичных лимфоузлов независимо от стороны поражения.
- **Символ «M»** характеризует отдаленные метастазы:
  - M0 — нет отдаленных метастазов;
  - M1 — имеются отдаленные метастазы:
    - ◇ M1a — отдельный опухолевый узел (узлы) в другом легком, опухолевые узлы на плевре или злокачественный плеврит, перикардит (выпот обязательно должен быть

верифицирован);

- ◇ M1b — отдаленные метастазы в других органах и тканях, не регионарных лимфатических узлах.

Для уточнения локализации очага метастазирования категория «M» может быть дополнена в соответствии следующей номенклатурой: PUL — легкое, PER — брюшная полость, MAR — костный мозг, BRA — головной мозг, OSS — кости, SKI — кожа, PLE — плевра, LYM — лимфатические узлы, ADP — почки, SADP — надпочечники, HEP — печень, OTH — другие.

При клинической оценке распространенности опухолевого процесса перед символами TNM необходимо ставить критерий «с», а при постхирургической стадийности (патогистологическая классификация) критерий «р». Символ pN может быть оценен только при морфологическом исследовании не менее 6 лимфатических узлов, три из которых средостенные, включая бифуркационный.

В зависимости от сочетания символов, определяющих распространенность процесса (T, N, M), определены стадии РЛ, представленные в табл. 10.13.

До 2009 г. МРЛ систематизировали по критериям, предложенным в 1973 г. Американской исследовательской группой по изучению рака легких (Veteran's Administration Lung Cancer Study Group): «локализованный процесс» — поражение гемиторакса, ипсилатеральных средостенных и надключичных лимфатических узлов, контралатеральных корневых узлов, специфический экссудативный плеврит на стороне поражения; «распространенный процесс» — поражение обоих легких и метастазы в отдаленных органах.

**Таблица 10.13.** Стадии рака легкого с учетом Международной системы TNM (2009)

Стадия	Первичная опухоль — T	Регионарные лимфатические узлы — N	Отдаленные метастазы — M
Скрытый рак	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, b	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1–2	M0
	T4	N0–1	M0
IIIB	T1–4	N3	M0
	T4	N2	M0
IV	T1–4	N0–3	M1

В последующие годы многолетние исследования доказали, что и МРЛ имеет локорегионарную стадию развития. В настоящее время рекомендовано использовать классификацию по Международной системе TNM для оценки стадии мелкоклеточного рака.

## Анамнез и физикальное обследование

Клиническая симптоматика зависит от клинико-анатомической формы и гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и легочной ткани.

При центральном раке легкого в самом начале развития опухоли в бронхе у 80–90% больных рефлекторно возникает сухой, временами надсадный кашель. Позднее, с нарастанием обтурации бронха, он сопровождается выделением слизистой или слизисто-гноющей мокроты. Следует отметить, что у многих курильщиков кашель постоянный, особенно по утрам, нередко с мокротой. Изменение характера кашля у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, появление кровохарканья повышает онкологическую настороженность врача.

Кровохарканье, наблюдаемое у половины больных, проявляется в виде прожилок алой крови в мокроте; реже мокрота диффузно окрашена. В поздних стадиях заболевания мокрота приобретает вид «малинового желе».

Одышка, наблюдаемая у 30–40% больных, выражена тем ярче, чем крупнее просвет пораженного бронха при центральном раке, или зависит от размера периферической опухоли, то есть степени сдавления анатомических структур средостения, особенно крупных венозных стволов, бронхов и трахеи.

Боли в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения могут быть обусловлены локализацией новообразования в плевральной зоне легкого, особенно при прорастании висцеральной плевры и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектазом легкого с признаками обтурационного пневмонита.

Таким образом, при раке легкого можно выделить **первичные** симптомы, обусловленные наличием в просвете бронха опухоли (кашель, кровохарканье, одышка), **вторичные**, связанные с регионарным или отдаленным метастазированием, вовлечением соседних органов в опухолевый процесс, а также воспалительными осложнениями (боль в костях, лихорадка, осиплость голоса, отечность лица), и **общие** как следствие опухолевой или воспалительной интоксикации (слабость, утомляемость, похудание, снижение трудоспособности и др.).

Однако перечисленные симптомы и синдромы, выявляемые при раке легкого, непатогномоничны и могут иметь место при неопухолевыми легочной и общесоматической внелегочной патологии. Например, кровохарканье может наблюдаться при туберкулезе легкого и декомпенсированной кардиальной патологии; одышка — при хронических обструктивных заболеваниях легких; боли в грудной клетке — при воспалительных плевритах, радикулитах, межреберных невралгиях; кашель — при простудных, вирусных инфекциях, туберкулезе и гнойных процессах в легких; симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

Объективное обследование (наружный осмотр, перкуссия, аускультация) имеет при раке легкого второстепенное значение, особенно при его распознавании на ранних этапах заболевания. В поздней стадии клиническая картина центрального рака осложняется симптомами его распространения за пределы пораженного легкого с вовлечением в процесс плевры, возвратного и диафрагмального нервов, а также метастазами в отдаленных органах. Эти признаки, естественно, имеют не столько диагностическое, сколько прогностическое значение. В таких случаях методы физикального обследования могут сыграть ведущую роль, заменив более сложные методики.

Осмотр больного позволяет выявить асимметрию грудной клетки и отставание одной из ее половин при дыхании.

У 10% пациентов наблюдаются паранеопластические синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдром секреции адренокортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина) [11, 21, 22]. РЛ может сопровождаться тромбофлебитом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, ретинопатией, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями [22–24]. Нередко проявляется остеоартропатией (синдром Мари–Бамбергера), заключающейся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голени и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей («барабанные палочки»).

Периферический РЛ долгое время протекает без клинических симптомов и, как правило, его выявляют случайно при рентгенологическом исследовании. Первые симптомы появляются, лишь когда опухоль оказывает давление на расположенные рядом структуры и органы или прорастает в бронхи. Наиболее характерными симптомами периферического РЛ являются боли в грудной клетке и одышка. Прорастание бронха сопровождается кашлем и кровохарканьем, но эти симптомы, в отличие от центрального рака, не являются ран-

ними. Дальнейшая клиническая симптоматика не отличается от центрального РЛ.

При периферическом раке верхушки легкого возможно появление синдрома Бернара—Горнера (миоз, птоз, энофтальм) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече, прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы.

Пальпация позволяет выявить увеличение печени и периферических лимфатических узлов. В случае обнаружения увеличенных лимфатических узлов нижней трети шеи, надключичной, подмышечной групп или иных плотноэластичных образований в мягких тканях различных зон тела необходимо выполнить их пункцию с целью получения тонкоигольного биоптата (аспирата) для морфологического исследования.

Перкуссия может помочь определить ателектаз легкого, заподозрить наличие жидкости в плевральной полости.

Аускультация один из ведущих методов клинического обследования (ослабленное дыхание, хрипы стенотического характера) имеет определенное значение при оценке динамики развития РЛ и диагностике осложнений.

## Диагностика

При подозрении на РЛ, помимо тщательного анализа особенностей течения заболевания и патогенетического подхода к основным клиническим симптомам, решающая роль принадлежит специальным методам исследования.

Основными задачами обязательных и дополнительных методов исследования являются установление клинко-анатомической формы заболевания, стадии опухолевого процесса по системе TNM, определение гистологической структуры новообразования, оценка функциональных возможностей жизненно важных органов и систем организма больного. Полученные данные позволяют адекватно выработать лечебную тактику, предопределить прогноз лечения.

Применение у каждого больного всего арсенала методов диагностики не всегда целесообразно. Необходим индивидуальный план обследования, который включал бы минимальное число диагностических процедур и одновременно обеспечивал необходимую информацию.

### Рентгенологические методы диагностики

Рентгенологическая семиотика основных двух форм РЛ состоит из сочетания анатомических изменений и функциональных нарушений, обусловленных возникшей в легком опухолью, и сопутствующих воспалительных изменений. Следовательно, симптомы РЛ являются отображением как

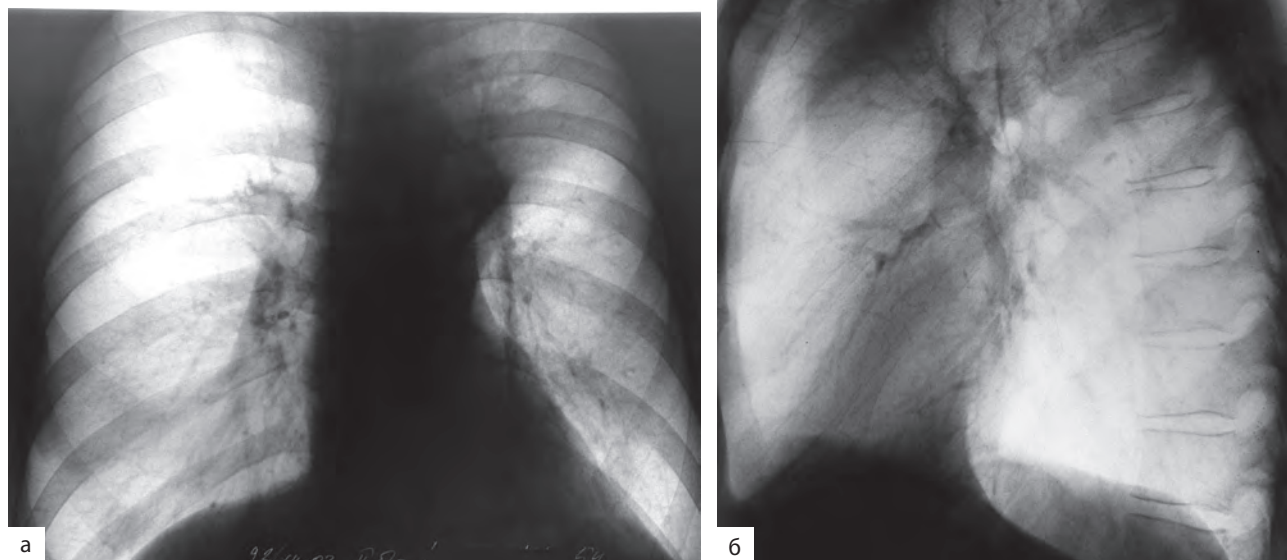
самой опухоли, так и нарушения бронхиальной проходимости, вовлечения в опухолевый процесс сосудистой системы легких, соседних органов и структур, а также воспалительных осложнений.

### Рентгенография органов грудной клетки

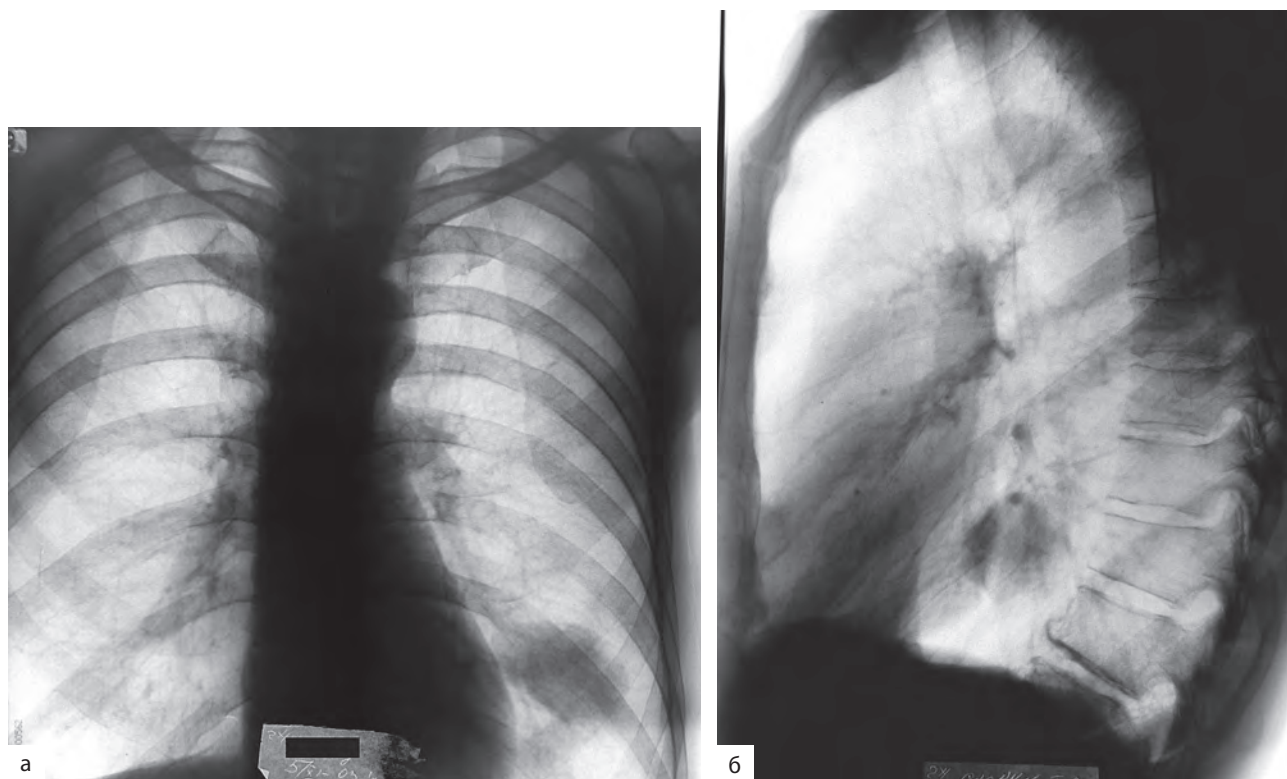
Решающее значение в рентгенологической диагностике центрального РЛ имеют проявления стеноза бронха (сегментарного или долевого): экспираторная эмфизема, гиповентиляция, ателектаз, отчетливо видимые на обзорных рентгенограммах в прямой и боковой проекциях (рис. 10.45). Эти симптомы раньше обнаруживаются при эндобронхиальном росте опухоли. При экзобронхиальном ее росте опухоль увеличивается вначале экспансивно в форме узла и лишь по достижении определенных размеров, сдавлении или прорастании бронха рентгенологически проявляются нарушения бронхиальной проходимости. Томография, особенно в специальных проекциях, позволяет получить исчерпывающую информацию о состоянии бронхиального дерева (стеноз, окклюзия, протяженность поражения), характере и степени распространения опухоли на легочную ткань, окружающие органы и структуры (средостение, плевра, грудная стенка, диафрагма, внутригрудные лимфатические узлы). Поэтому у всех больных с заболеваниями легких томография является неотъемлемой составной частью рентгенологического исследования, позволяющего выявить или заподозрить стеноз, окклюзию бронха(-ов) и оценить состояние проксимального бронха.

Экспираторная эмфизема сохраняется 1–2 мес, гиповентиляция — 6–8 мес и ателектаз — 4–8 мес. Следовательно, от появления первых симптомов заболевания до установления рентгенологического диагноза РЛ проходит в среднем 20–24 мес. Примерно у 30–40% больных центральный РЛ диагностируют в стадии гиповентиляции и у половины — уже при возникновении рентгенологического симптома ателектаза, являющегося лишь завершающим этапом стеноза бронха.

Диагностика периферического РЛ сложна вследствие схожести его рентгенологических симптомов с проявлениями многих заболеваний. Рентгенологическую диагностику этой формы РЛ у абсолютного большинства больных начинают с анализа патологических ранее обнаруженных изменений. Распространенное мнение о преимущественно шаровидной форме периферического РЛ относится к опухолям, диаметр которых превышает 3–4 см (рис. 10.46). Опухоль диаметром до 2 см чаще представляет собой полигональную тень в легочной паренхиме с неодинаковыми по протяженности сторонами, напоминая звездчатый рубец. Относительно редко опухоль с самого начала имеет овальную или округлую форму. Характерна нечеткость, как бы размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация окружающей легочной ткани приводит к образованию вокруг узла сво-



**Рис. 10.45.** Центральный рак верхней доли левого легкого (ателектаз переднего сегмента). Рентгенограммы в прямой (а) и боковой (б) проекциях



**Рис. 10.46.** Периферический рак нижней доли левого легкого. Рентгенограммы в прямой (а) и боковой (б) проекциях

еобразной лучистости — так называемой *corona maligna*. Полицикличность и лучистость контуров более характерны для недифференцированных форм рака, что, вероятно, обуславливает быстрый рост и высокие их инвазивные свойства.

Независимо от клинико-анатомической формы РЛ выполняют томограммы в прямой и боковой проекциях на органы средостения, позволяющие уточнить состояние различных групп средостенных лимфатических узлов (бифуркационных, паратрахеальных, клетчатки переднего средостения).

#### Компьютерная томография органов грудной клетки

На сегодняшний день отчетливо прослеживается превосходство КТ над рутинным рентгенологическим исследованием в первичной и уточняющей диагностике РЛ. Это обусловлено высокой разрешающей способностью метода, позволяющей на ранних этапах выявить семиотические признаки злокачественности [25, 26].


Современные возможности КТ позволяют не только диагностировать центральный рак до появления симптомов нарушения вентиляции легочной ткани, но выявлять начальные его формы, включая перибронхиально (разветвленного, узлового) растущие опухоли (рис. 10.47).

Информативность КТ в первичной диагностике центрального РЛ сопоставима с таковой при фибробронхоскопии и может превышать последнюю при перибронхиальном росте опухоли [27].

КТ-семиотика периферического РЛ до 3 см в диаметре при стандартной методике исследования многообразна: образование шаровидной (59,7%) или овоидной (32,3%) формы со спикурообразными (45,2%) либо мелкобугристыми (30,6%) контурами, преимущественно однородной структуры (75,8%). Симптом «лимфогенной дорожки» к корню или плевре (рис. 10.48), чаще характерный для РЛ, определяется не во всех наблюдениях (19,4

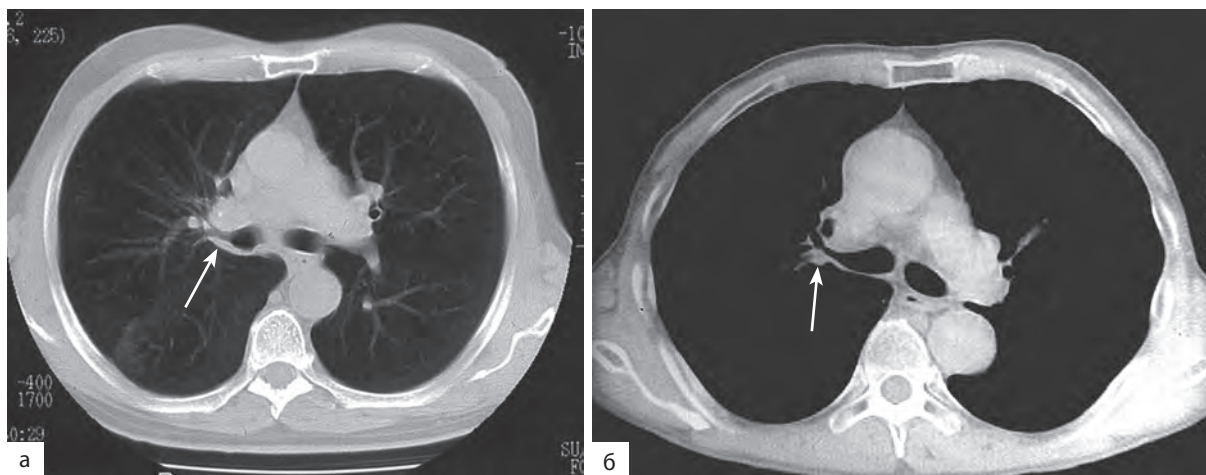
и 30,5% соответственно). Реакция висцеральной плевры над периферическим узлом — «пупковидное втяжение плевры» (рис. 10.49), являющееся относительным симптомом первичного РЛ, и его обнаруживают лишь только в 30% исследований. По мере увеличения размеров опухоли (свыше 3 см) чаще выявляют неправильно округлую (68,7%) или многоузловую (18,7%) форму новообразования. Преобладают крупнобугристые очертания (24,2%) и неоднородность структуры (94,5%) за счет участков некроза или распада (рис. 10.50) [28].

Дополнительные методики обработки цифрового изображения с определением характера кровоснабжения опухолевого узла, построение графиков дисперсий его плотности позволяют на сегодняшний день выявить дополнительные семиотические признаки, характерные для злокачественного процесса, тем самым сужая дифференциально-диагностический ряд болезней.

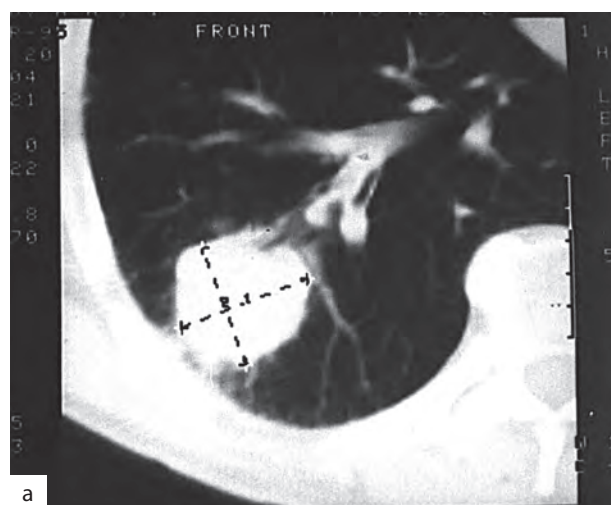
Наибольшие трудности для диагностики представляет пневмониеподобная форма бронхо-лоальвеолярного РЛ. При этой гистологической форме рака изменения в легких могут быть представлены малоинтенсивной тенью, множественными очагами инфильтрации легочной ткани, что затрудняет дифференциальную диагностику (рис. 10.51, см. )

При «полостной» форме периферического рака дифференциальный диагноз проводят с абсцессом, туберкулемой (рис. 10.52).

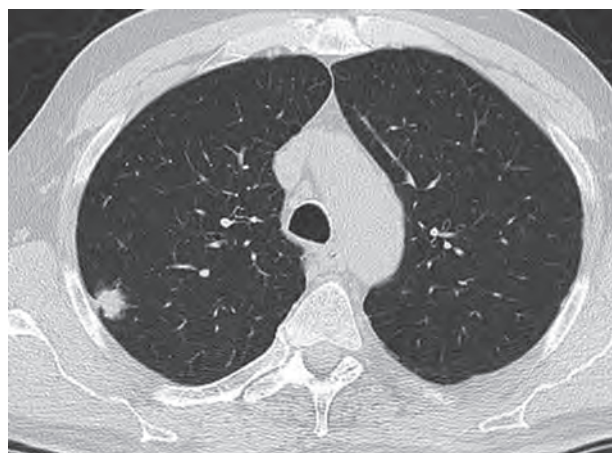
Неоспорима роль КТ в выявлении дополнительных мелких очагов (метастазов) в легочной ткани и визуальной оценке состояния медиастинальных лимфатических узлов, их взаимосвязи с соседними органами и структурами средостения (рис. 10.53). Выявление увеличенных (более 1 см) лимфатических узлов дает возможность высказаться в пользу их метастатического поражения.



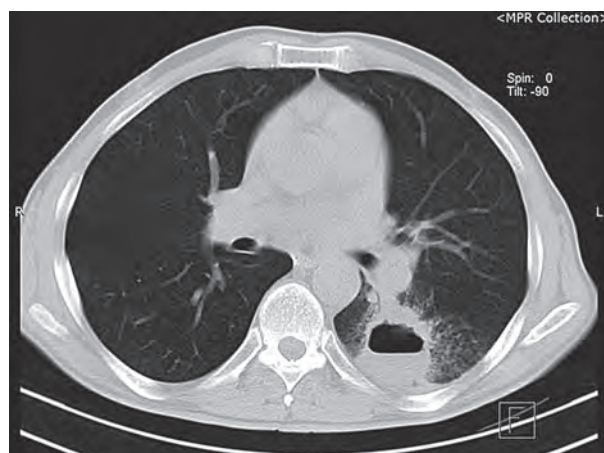
**Рис. 10.47.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки в легочном (а) и мягкотканном окне (б). Центральный перибронхиальный рак верхней доли правого легкого (а) с переходом на главный бронх. Центральный перибронхиально-узловой рак верхней доли правого легкого (б) на уровне деления сегментарных бронхов



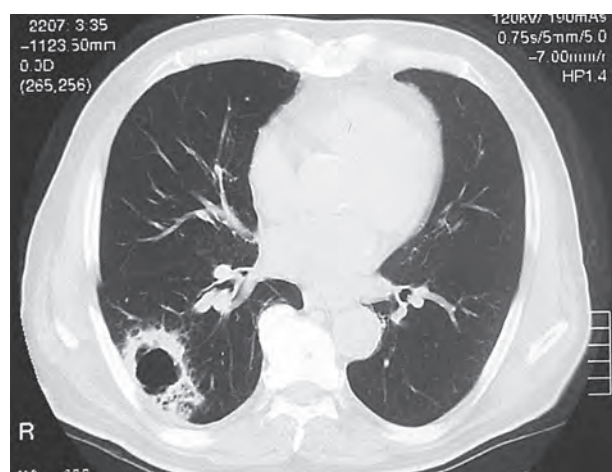
**Рис. 10.48.** Компьютерные томограммы органов грудной клетки в легочном окне: а — периферический рак нижней доли правого легкого. Лимфогенная дорожка к корню легкого; б — периферический рак верхней доли левого легкого. Лимфогенная дорожка к плевре



**Рис. 10.49.** Компьютерные томограммы органов грудной клетки в легочном окне (левый гемиторакс). Периферический рак верхней доли правого легкого с реакцией висцеральной плевры над образованием в виде пупковидного втяжения



**Рис. 10.50.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки в легочном окне. Периферический рак нижней доли левого легкого. Распад в опухолевом узле



**Рис. 10.52.** Компьютерные томограммы в легочном окне. «Полостная» форма периферического рака нижней доли правого легкого



**Рис. 10.53.** Компьютерные томограммы в легочном окне. Периферический рак верхней доли левого легкого с отсевом в той же доле

Использование контрастного внутривенного исследования при выполнении КТ заменяет применяемую ранее флебо- и ангиографию, позволяя установить поражение сосудов легкого и средостения, что имеет существенное значение в планировании объема операции и оценке резектабельности (рис. 10.54).

**Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки**

МРТ не имеет преимуществ перед КТ в диагностике рака легкого. Лишь в ограниченных случаях дополнительные сведения о вращении опухоли в структуры грудной стенки (позвонки) или распространении рака верхушки легкого на плечевое сплетение, подключичные сосуды влияют на выбор плана лечения или объем оперативного вмешательства.

**Позитронно-эмиссионная томография**

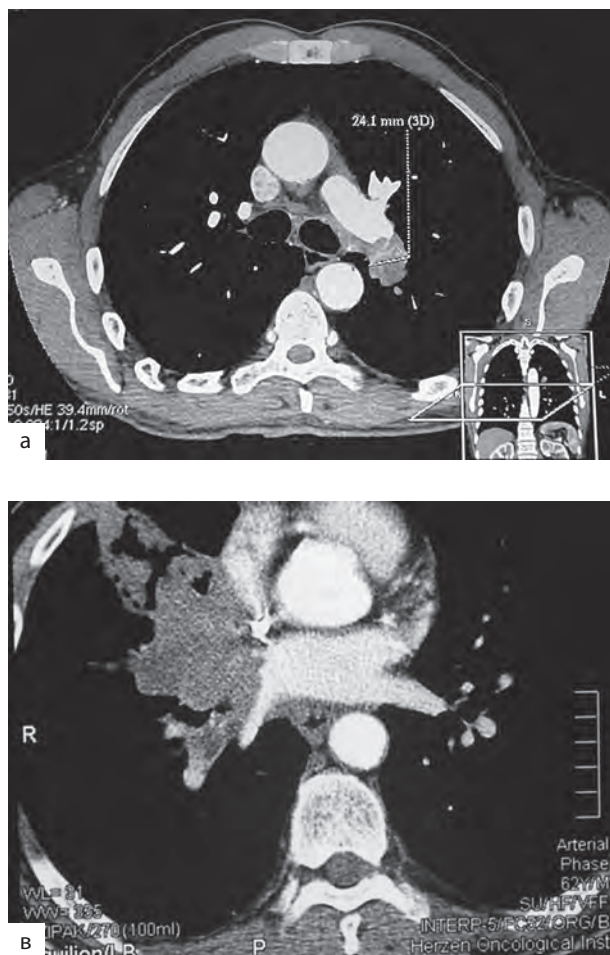
Вследствие отсутствия возможности четко отображения анатомических структур, пространственного взаимоотношения выявляемых изменений в легком метод имеет ограниченные возможности в визуализации и определения степени распространенности первичной опухоли. Наиболее определена эффективность ПЭТ при качественной оценке увеличенных средостенных лимфатических узлов, плеврального выпо-

та и выявлении отдаленных метастазов [29–31]. Применение ПЭТ-КТ позволило нивелировать имеющиеся недостатки исследования [32]. В настоящее время ПЭТ-КТ используют не только в диагностике первичного и метастатического РЛ, но и в оценке эффективности неоадьювантного противоопухолевого лечения в отношении как первичного очага, так и регионарных лимфатических узлов (рис. 10.55).

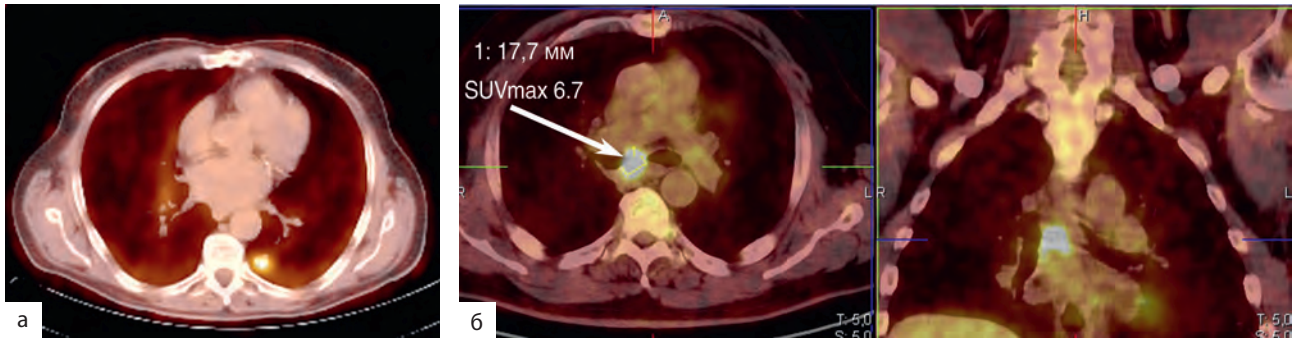
**Фибробронхоскопия**

Фибробронхоскопию относят к основным и обязательным методам диагностики РЛ. Она позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить границы ее распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня легкого и средостения, но и произвести биопсию для гистологического исследования, получить материал (браш-биопсия, мазки-отпечатки, соскоб ил исмыв из бронхиального дерева) для цитологического изучения, то есть морфологически подтвердить диагноз и уточнить гистологическую структуру опухоли.

Различают прямые и косвенные, анатомические и функциональные бронхоскопические признаки РЛ.



**Рис. 10.54.** Компьютерные томограммы в мягкотканном окне (а, в), 3D-реконструкция (б). Центральный рак верхней доли левого легкого с инвазией в легочную артерию на уровне верхнедолевого бронха (а, б). Центральный рак верхней доли правого легкого с инвазией в верхнюю легочную вену и стенку левого предсердия (в)



**Рис. 10.55.** Позитронно-эмиссионные томограммы органов грудной клетки. Периферический рак нижней доли левого легкого (а). Метастатические лимфатические узлы бифуркационной зоны (б)

К прямым анатомическим признакам рака относятся:

- 1) инфильтраты слизистой оболочки в виде возвышения с бугристой, шероховатой или ровной поверхностью;
- 2) бугристые, папилломатозные опухолевые разрастания различной формы и цвета с грибовидной гранулематозной и бугристой поверхностью (рис. 10.56);
- 3) сужение просвета бронха эксцентрического или концентрического характера с ригидностью стенок. Эти признаки характерны для центрального рака с эндобронхиальным ростом и периферического с прорастанием бронхов.

К косвенным анатомическим признакам рака относятся:

- 1) седлообразная, уплощенная шпора бифуркации трахеи и главных бронхов;
- 2) уплотнение стенок бронхов, определяемое инструментальной пальпацией;
- 3) деформация гребня межсегментарной или субсегментарной шпоры;
- 4) стертость рисунка хрящевых колец;
- 5) рыхлая, отечная с локальной гиперемией, легко кровоточащая слизистая оболочка;
- 6) ограниченное расширение сосудов петлеобразного характера.

Эти признаки бывают при центральном раке с перибронхиальным ростом, периферическом с подрастанием к стенкам бронхов и метастазами во внутригрудных лимфатических узлах.

Косвенные функциональные признаки рака выражаются в неподвижности одной из половин гортани, стенок трахеи и бронхов, локальном выпячивании мембранозной части крупных бронхов; ограниченной или отсутствии респираторной подвижности устьев сегментарных бронхов; отсутствии передаточной пульсации сердца и крупных сосудов.

Фибробронхоскопия — более эффективный метод диагностики при центральном раке, чем при периферическом. По данным литературы, морфологическая верификация диагноза достигается в

98% случаев при центральной и в 66% — при периферической форме заболевания. Направленная катетеризация бронхов под рентгенологическим и КТ-контролем повышает частоту морфологической верификации диагноза при периферическом раке до 95%.

Наибольшие трудности в верификации диагноза возникают при перибронхиальной форме центрального РЛ, в подобных случаях биопсия стенки бронха имеет меньшую (55%) информативность по сравнению с трансbronхиальной пункцией (71%) [33].

Менее инвазивным методом морфологической верификации увеличенных лимфатических узлов средостения является их трансbronхиальная и транстрахеальная пункция при фибробронхоскопии с учетом данных КТ [34, 35]. Информативность цитологического исследования пунктатов увеличенных средостенных лимфатических узлов при транстрахеобронхиальной пункции достигает 71—



**Рис. 10.56.** Эндофото. Центральный рак верхней доли левого легкого на уровне деления верхнезонального бронха на сегментарные



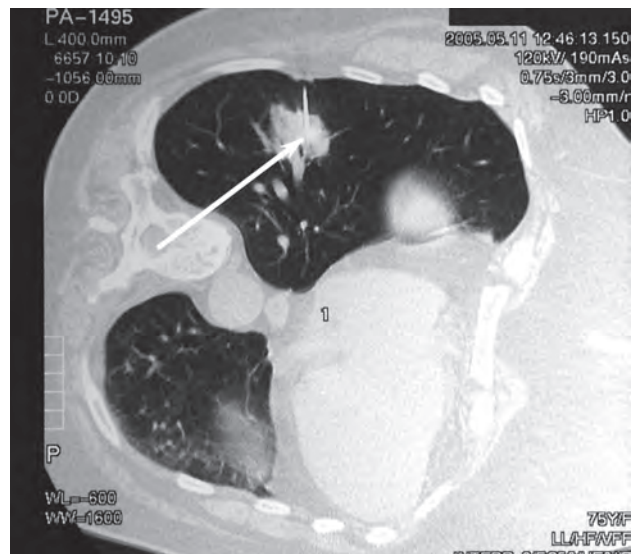
92%. В случае неинформативности исследования для получения большего биопсионного материала из измененных тканей средостения с последующим гистологическим исследованием необходимо выполнить медиастиноскопию, парастернальную медиастинотомию или видеотракоскопию.

В последние годы в первичной и уточняющей диагностике центрального РЛ все шире используют бронхоскопические аппараты, включающие в себя возможности рентгеноэндоскопии, эндосонографии и флюоресцентной эндоскопии (рис. 10.57, см. [6]). Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки считается флюоресцентная эндоскопия, основанная на эффекте флюоресценции и регистрации концентрации в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов [36, 37]. Перспективны высокоинформативные специальные бронхологические методики: хромобронхоскопия, флюоресцентная бронхоскопия с использованием дериватов гематопорфирина и криптонового лазера, бронхорадиометрия с помощью кремневых датчиков. Эти методики позволяют выявить рентгенонегативные и самые начальные, доклинические формы центрального рака — прединвазивный (*carcinoma in situ*) и микроинвазивный, то есть, повышают результативность диагностики истинно ранних форм РЛ.

### Трансторакальная (чрескожная) пункция

Трансторакальная пункция под ультразвуковым, рентгенологическим или компьютерно-томографическим контролем с морфологическим исследованием полученного материала применяют при периферическом раке легкого в отсутствие морфологического подтверждения диагноза другими методами (рис. 10.58). Диагноз рака удается подтвердить в 83% случаев: при локализации опухоли в прикорневой зоне — у 62%, в средней — у 79% и плащевой — у 88% больных. При диаметре новообразования до 3 см (T1) результативность метода составляет около 70%, более 3 см (T2–T3) — 85–90% [11]. При периферической опухоли до 1 см результативность пункции составила 48,5%, от 1 до 1,5 см — 62,5 и от 1,6 до 2 см — 83,9% [38]. Цитологическое исследование материала позволяет определить гистологическую структуру опухоли примерно у 65% больных, причем у 40% установить степень ее дифференцировки. Возможны осложнения: пневмоторакс, гидроторакс, кровохарканье. Описаны крайне редкие осложнения — гемоторакс, воздушная эмболия, имплантационное метастазирование. Метод не применяют при патологической тени в единственном легком, подозрении на эхинококковую кисту, геморрагических диатезах, выраженной сердечно-сосудистой недостаточности и ЛГ.

С целью морфологического подтверждения состояния увеличенных лимфатических узлов клетчатки переднего средостения трансторакальную



**Рис. 10.58.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки в легочном окне (положение больного на левом боку). Трансторакальная пункция опухоли нижней доли правого легкого (опухолевый узел отмечен стрелкой; по верхней полуокружности опухоли на фоне легочной ткани виден дистальный отдел иглы, входящей в новообразование)

пункцию нередко можно выполнить под ультразвуковым контролем.

### Эндоскопическое ультразвуковое исследование

Использование эндоскопических датчиков при фибробронхоскопии позволяет визуализировать периферический РЛ, расположенный в прикорневой зоне, увеличенные бронхопюльмональные, трахеобронхиальные, претрахеальные и бифуркационные лимфатические узлы и выполнить их трансbronхиальную пункцию [39]. При увеличенных бифуркационных лимфатических узлах возможна пункционная биопсия под контролем эндоскопического УЗИ при эзофагоскопии [40].

### Медиастиноскопия

Медиастиноскопия остается «золотым стандартом» в хирургической диагностике лимфаденопатии средостения [41]. Медиастиноскопию наиболее часто используют для биопсии претрахеальных, паратрахеальных лимфатических узлов, реже — узлов субаортальной и бифуркационной зон. По данным литературы, чувствительность метода составляет 69–81%. Необходимость верификации ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов обусловлена целесообразностью неоадьювантного лечения при местно-распространенном (IIIА стадия) раке легкого.

### Диагностическая торакотомия и видеотракоскопия

Данные диагностические операции показаны больным с периферическим шаровидным образованием в легком, когда совокупность резуль-

татов перечисленных ранее методов диагностики не позволяет верифицировать процесс, а вероятность злокачественной опухоли остается высокой. Удельный вес таких операций среди всех торакотомий по поводу РЛ составляет 9%. После интраоперационной ревизии и срочной морфологической диагностики в зависимости от клинической ситуации операцию завершают адекватным объемом резекции легкого, а при необходимости дополняют медиастинальной лимфаденэктомией. Следует отметить, что длительное динамическое наблюдение в сомнительных случаях нецелесообразно, поскольку диагностическая видеоторакоскопия или торакотомия менее опасна, чем угроза пропустить ранний РЛ.

### Дополнительные методы обследования

С целью выявления локорегионарных и отдаленных метастазов, то есть уточнения символов «N» и «M», применяют дополнительные методы диагностики: УЗИ печени, надпочечников, брюшинного пространства, надключичных зон, ПЭТ всего тела, КТ органов брюшной полости, радионуклидное исследование костей скелета, МРТ позвоночного столба, костей таза, КТ головного мозга, морфологическое исследование костного мозга и др. Необходимость и последовательность выполнения вышеуказанных исследований зависят от распространенности первичной опухоли, ее морфологической структуры, жалоб пациента.

Если на основании физикальных или рентгенологических методов диагностики выявлена свободная жидкость в плевральной(-ых) полости(-ях), в первую очередь выполняют торакоцентез с забором жидкости для цитологического исследования. Данный метод морфологической диагностики высокоэффективен и не представляет трудностей. Следует отметить, что при ателектазе легкого (доли), обтурационном пневмоните и при воспалительных изменениях в легком плеврит носит реактивный характер. У части больных удается подтвердить наличие специфического опухолевого плеврита и избежать неоправданной операции.

### Лечение

Лечебная тактика при раке легкого в силу биологических особенностей заболевания и многообразия морфологических типов неоднозначна. Для правильного выбора метода лечения следует знать основные факторы прогноза: стадию заболевания в соответствии с Международной классификацией по системе TNM, гистологическую структуру опухоли, степень ее анаплазии, характер и тяжесть сопутствующих заболеваний, функциональные показатели жизненно важных органов и систем. Метод лечения сам по себе является одним из решающих прогностических факторов, значение которого тем больше, чем ближе вариант к радикальному. При лечении больных НМРЛ применя-

ют следующие методы: хирургический, лучевой, химиолучевой, лекарственный (полихимиотерапия), комбинированный (операция в сочетании с лучевой и/или химиотерапией).

### Хирургическое лечение

Хирургическое лечение больных с резектабельными формами НМРЛ является наиболее эффективным методом на ранних стадиях заболевания.

#### Систематизация оперативных вмешательств при злокачественных опухолях легких

##### А. Объем оперативного вмешательства.

##### I. Пневмонэктомия.

##### II. Резекция легкого.

##### 1. Анатомическая.

##### а. Лобэктомия.

##### б. Лобэктомия с резекцией и пластикой бронхов.

##### в. Билобэктомия.

##### г. Сегментэктомия.

##### 2. Неанатомическая (атипичная).

##### д. Клиновидная.

##### е. Плоскостная.

##### ж. Прецизионная.

##### III. Резекция трахеи (ее бифуркации) и крупных бронхов с формированием трахеобронхиального(-ых) или межbronхиального(-ых) анастомозов (без удаления легочной ткани).

##### IV. Эндобронхоскопическая операция и фотодинамическая терапия.

##### 1. Удаление опухоли.

##### а. Электроэксцизия.

##### б. Лазерная деструкция.

##### в. Фотодинамическая терапия.

##### 2. Реканализация трахеи и бронхов.

##### Б. Вариант оперативного вмешательства.

##### I. Типичная операция.

##### II. Расширенная операция.

##### III. Комбинированная операция.

##### В. Характер операции.

##### I. Радикальная.

##### II. Паллиативная.

##### III. Пробная (эксплоративная) торакотомия.

Следует отметить, что при раке легкого наиболее онкологически оправданы пневмонэктомия (при необходимости с резекцией бифуркации трахеи), лобэктомия и ее варианты, билобэктомия. При распространении опухоли на устье долевого бронха, когда невозможно выполнить типичную лобэктомию, проводят бронхопластическую операцию в объеме лобэктомия с клиновидной или циркулярной резекцией «соседних» бронхов и формированием межbronхиального анастомоза. Бронхопластические операции расширяют возможности хирургического метода и способствуют повышению резектабельности, составляющей до 20% среди впервые выявленных больных раком этой локализации. У селективной группы больных в последние годы возможна эндобронхоскопиче-

ская операция. Меньшие объемы резекции легочной ткани (сегментэктомия, неанатомическая резекция) оправданы при метастазах в легком и как компромиссный вариант у ряда больных с низкими функциональными резервами. Выбор объема и характера операции зависит от локализации и распространенности первичной опухоли, ее отношения к окружающим органам и структурам, состояния внутригрудных лимфатических узлов.

Под **радикальной** операцией (R0) следует понимать онкологически обоснованное удаление пораженного органа или его резекцию в пределах здоровых тканей с клетчаткой и лимфатическими узлами зон регионарного метастазирования. Радикальность вмешательства обязательно подтверждают макроскопически и результатами срочного и планового морфологического исследований ткани, расположенной по краю резекции.

Операцию следует считать **паллиативной** при: микроскопически (R1) выявленных опухолевых клетках по линии резекции бронха, сосудов легкого или дополнительно резецированных структур и органов; при макроскопически (R2) определяемой опухоли в остающейся части легкого, средостении, на плевре; интраоперационно морфологически подтвержденном опухолевом плеврите или перикардите; неадекватно выполненной медиастинальной лимфаденэктомии или неполном удалении метастатических средостенных лимфатических узлов.

В случае невыполнения вмешательства на первичном очаге, регионарных лимфатических путях по объективным онкологическим и/или функциональным показаниям операцию называют **пробной**.

При **типичной операции** удаляют орган (легкое) или его часть (долю, сегмент) с соответствующими внутрилегочными (пульмональные, бронхопульмональные), корневыми лимфатическими узлами. Обязательно выполняют стандартную медиастинальную лимфаденэктомию, подразумевающую удаление трахеобронхиальных, бифуркационных, претрахеальных, параэзофагеальных, паратрахеальных (справа), субаортальных и парааортальных (слева) лимфатических узлов, также и узлов легочной связки.

**Расширенная операция** преследует цель повышения радикализма за счет более широкого, чем при типичной, удаления средостенных лимфатических узлов, то есть расширенную лимфаденэктомию (лимфатические узлы переднего средостения, ретротрахеальные, наивысшие средостенные и паратрахеальные слева).

**Комбинированная операция** преследует, помимо типичного объема вмешательства, дополнительную резекцию по онкологическим показаниям соседних органов и/или структур средостения, диафрагмы, грудной стенки. Подобные вмешательства включают множество различных по характеру, объему и технике выполнения оперативных приемов. В зависимости от выполненной резек-

ции соседних органов и анатомических структур грудной полости выделяют следующие типы комбинированных операций.

#### I. Трахеобронхопищеводный тип.

1. Резекция трахеобронхиального угла.
2. Циркулярная резекция бифуркации трахеи.
3. Резекция мышечной стенки пищевода.

#### II. Сосудисто-предсердный тип.

1. Резекция перикарда.
2. Резекция предсердия.
3. Резекция легочного ствола.
4. Резекция верхней полой вены.
5. Резекция аорты или ее адвентиции.

#### III. Париеально-диафрагмальный тип.

1. Резекция грудной стенки.
  - а. Костальной плевры и внутригрудной фасции.
  - б. Межреберных мышц.
  - в. Костных структур (ребра, позвонки, ключица, грудина, лопатка).
  - г. Тканей и структур поверхностного и среднего слоя грудной стенки.
2. Резекция диафрагмы.

#### Противопоказания к хирургическому лечению

**Абсолютными онкологическими противопоказаниями** к операции на легком при злокачественных опухолях являются: морфологически подтвержденные метастазы в отдаленных лимфатических узлах (шейные, надключичные) или внутренних органах и тканях (головной мозг, плевра, печень, почки, надпочечники и др.); обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в трахею, аорту, слизистую пищевода, дистальную треть противоположного главного бронха, верхнюю полую вену с образованием внутрипросветного опухолевого тромба, особенно в ее интраперикардальном фрагменте; вовлечение в опухолевый процесс легочного ствола, правой плечеголовной, левой общей сонной и подключичной артерий; опухолевая инфильтрация клетчатки средостения; специфический плеврит, перикардит.

Серозная жидкость в плевральной полости, распространение опухоли на перикард, блуждающий и диафрагмальный нервы, грудную стенку, диафрагму, проксимальную часть правого главного бронха, правый трахеобронхиальный угол, правую стенку трахеи или ее бифуркацию, иногда на верхнюю полую вену, адвентицию аорты, ограниченное поражение мышечной стенки пищевода и множественные метастазы в средостенных лимфатических узлах не являются на сегодняшний день абсолютными противопоказаниями к оперативному вмешательству, поскольку расширенная и комбинированная операция, иногда в сочетании с лучевой или медикаментозной противоопухолевой терапией, у селективной группы больных дает удовлетворительные результаты. Любой из перечисленных признаков, безусловно, сви-

детельствует о значительном распространении опухолевого процесса, что ставит под сомнение возможность радикального хирургического и даже комбинированного лечения в биологическом смысле. Однако сочетание нескольких вышеперечисленных так называемых **относительных признаков неоперабельности** может служить противопоказанием к хирургическому лечению, особенно у больных с клиническими признаками «функциональной» неоперабельности.

К **функциональным противопоказаниям** относят сердечную недостаточность II и III степени, обусловленную различными заболеваниями сердца; выраженные органические изменения в сердце; декомпенсацию дыхания и снижение показателей функции внешнего дыхания менее 40% должных величин; гипертоническую болезнь, не поддающуюся медикаментозно; выраженную почечную или печеночную недостаточность; кахексию.

### Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого

Под комбинированным лечением НМРЛ подразумевают различные варианты сочетания радикальной операции и консервативных методов лечения (химио-, лучевая терапия).

Предоперационная лучевая терапия теоретически способствует уменьшению диссеминации опухолевых клеток при хирургических манипуляциях, создает предпосылки для расширения показаний к выполнению органосохраняющих операций.

Задачи послеоперационной лучевой терапии как компонента комбинированного лечения сводятся к воздействию на субклинические метастазы, которые могут оставаться в неудаленной клетчатке средостения и порой служат источником развития внутригрудного рецидива и дальнейшего прогрессирования заболевания.

Предоперационная химиотерапия заключается в повреждении опухолевых клеток, снижении степени их злокачественности, «санации» лимфатических путей легкого и средостения с целью предупреждения лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Послеоперационная химиотерапия предопределяет воздействие на субклинические отдаленные метастазы с целью подавления жизнедеятельности опухолевой клетки.

### Лучевое лечение немелкоклеточного рака легкого

Радикальная лучевая терапия предусматривает получение длительного и стойкого эффекта в результате гибели всех клеток первичной опухоли и внутригрудных метастазов. При мало дифференцированных формах рака в поле облучения включают и надключичные зоны.

Существует много методических вариантов лучевой терапии РЛ. Распространенными являются методики: классического фракционирования дозы (ежедневно в дозе 2 Гр); крупного фракциониро-

вания (4–5 Гр два-три раза в неделю); суперфракционирования (двукратно по 1–1,5 Гр с интервалом 4–5 ч ежедневно); облучение расщепленным курсом (суммарную очаговую дозу подводят в два этапа с 2–3-недельным перерывом), динамического фракционирования (по 4 Гр ежедневно в течение 3 дней, затем по 2 Гр ежедневно, 5 раз в неделю) [42, 43]. Лучевая терапия по радикальной программе предусматривает подведение суммарных очаговых доз не менее 60–80 Гр.

С целью увеличения радиочувствительности опухоли применяют так называемые радиомодификаторы: гипербарическую оксигенацию, искусственную гипертермию и др. С целью повышения устойчивости нормальных тканей облучение проводят в условиях гипоксии.

Противопоказаниями к лучевому лечению обычно считают: обильное кровохарканье или кровотечения; опухолевый плеврит; множественные отдаленные метастазы; обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в сосуды средостения, пищевод, трахею; лейкопению (менее  $3 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопению ( $10 \times 10^9/\text{л}$ ); тяжелую стенокардию, инфаркт миокарда; декомпенсированные формы легочно-сердечной, сердечно-сосудистой, печеночной и почечной патологии.

Непосредственный эффект лучевого лечения зависит от распространенности процесса, гистологической структуры опухоли, величины суммарной очаговой дозы, то есть облучения по радикальной или паллиативной программе. У половины больных удается добиться резорбции опухоли и у 40% — уменьшения первичной опухоли и регионарных метастазов.

### Полихимиотерапия немелкоклеточного рака легкого

Химиотерапию как самостоятельный вариант лечения при НМРЛ проводят при генерализованных формах болезни, а также при наличии противопоказаний к хирургическому и лучевому лечению. Объективное улучшение (частичная резорбция первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов) наблюдают у 6–30% больных, однако полная резорбция редко наступает. Применение комбинации современных химиопрепаратов увеличило однолетнюю выживаемость у больных с распространенными НМРЛ до 33–50% [44, 45].

### Эндобронхоскопическое лечение

При ранних формах центрального НМРЛ легкого (*carcinoma in situ*, микроинвазивный рак) основным методом лечения остается хирургический. В последние годы большое распространение получили альтернативные методы эндоскопического лечения: лазерная деструкция, электроэксцизия опухоли, фотодинамическая терапия как самостоятельный вариант лечения, так и в сочетании с лучевой терапией [46]. Основными критериями в

отборе больных для малоинвазивного эндоскопического лечения являются: отсутствие рентгенологических, косвенных эндоскопических признаков увеличения внутригрудных лимфатических узлов, отсутствие перибронхиального компонента опухоли по данным КТ, то есть центральный НМРЛ T1sN0M0, T1N0M0.

Метод фотодинамической терапии центрального начального РЛ основан на введении в организм пациента фотосенсибилизатора, который накапливается в раковых клетках, затем с помощью бронхоскопа осуществляют облучение опухоли лучами лазера определенной длины волны, что вызывает химические реакции на уровне клеточных структур, приводящие к гибели клетки. Метод имеет свои ограничения к использованию. Непосредственные результаты данного лечения хорошие, полная регрессия опухоли наблюдается у 62–98% больных, опухоль-специфичная пятилетняя выживаемость достигает 93%, общая — 58% [47–49]. Имеющиеся публикации доказывают возможность применения фотодинамической терапии и при более распространенном опухолевом поражении, но в сочетании с лучевой и химиотерапией [50, 51].

Методики эндоскопического лечения ранних форм плоскоклеточного РЛ более оправданы при функциональных противопоказаниях к хирургическому лечению и первично-множественных злокачественных опухолях легких.

### Лечение немелкоклеточного рака легкого I стадии

У больных периферическим или центральным НМРЛ при отсутствии данных об отдаленных метастазах и увеличенных внутригрудных (средостенных и внутрилегочных) лимфатических узлах, то есть при T1N0M0, T2N0M0, проводят хирургическое лечение. Пятилетняя выживаемость в этой группе больных достигает 94% при T1 (табл. 10.14).

**Таблица 10.14.** Пятилетняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого I стадии после хирургического лечения

Авторы, год публикации	Пережили более 5 лет, %	
	T1N0M0	T2N0M0
Gao Y.S. et al., 2005 [52]	74,3	59,9
Goya T. et al., 2005 [53]	79,5	60,1
Cerfolio R.J. et al., 2009 [54]	80,0	72,0
Carr S.R. et al., 2012 [55]	82,0	–
Yamashita Y. et al., 2013 [56]	81,1	–
Yano M. et al., 2015 [57]	94,0	–
Собственные данные [58]	65,0	54,5

Несмотря на полученные нами несущественные различия в показателях пятилетней выживаемости больных при T1N0M0 и T2N0M0 в ходе углубленного анализа с учетом клинко-анатомической формы рака, было установлено досто-

верное влияние критерия «Т» на отдаленные результаты при периферическом раке: более 5 лет после хирургического лечения наблюдались при T1 — 67,1%, а при T2 — 53,1% больных ( $p=0,049$ ).

Минимальным объемом операции при раке легкого принято считать лобэктомии с медиастинальной лимфаденэктомией. При периферическом раке некоторые исследователи допускают выполнение меньшего объема вмешательства — сублобарной резекции (неанатомическая резекция легкого или анатомическая сегментэктомия). В 2005 г. М. Okada и соавт. установили корреляционную зависимость между выживаемостью больных периферическим НМРЛ без метастазов в лимфатических узлах (N0) с величиной опухоли и объемом операции. Так, более 5 лет после лобэктомии ( $n=919$ ) при опухоли до 2 см пережили 92,4% больных, 2–3 см — 87,4%, более 3 см — 81,3%, после сегментэктомии ( $n=258$ ) — 96,7%, 84,6% и 62,9%, а атипичной резекции легочной ткани ( $n=64$ ) — 85,7; 39,4 и 0% соответственно [59]. М. Okumura и соавт. (2007) установили неблагоприятное влияние на отдаленные результаты у больных после сегментэктомии не только величины опухоли, но и крупноклеточного морфологического типа РЛ. При этом пятилетняя выживаемость в целом у больных периферическим раком до 2 см была выше ( $p=0,057$ ) после лобэктомии (78%), чем сегментэктомии (58%). При крупноклеточном раке после сегментэктомии ни один пациент не пережил данный рубеж [60]. Большинство исследователей все же указывают, что при опухоли до 2 см достоверной разницы в отдаленных результатах лечения пациентов после лобэктомии и сегментэктомии не наблюдается [61, 62]. Несмотря на малую частоту регионарного метастазирования периферического рака до 3 см, операцию обязательно дополняют медиастинальной лимфаденэктомией. По данным В. SieneI и соавт. (2008), пятилетняя выживаемость больных после анатомической сегментэктомии с систематической лимфаденэктомией составляет 71% [63]. Однако частота локорегионарного рецидива после сегментэктомии при T1–2N0M0 в целом достигает 12%, а после лобэктомии — только 1,2%, при этом отдаленные метастазы наблюдают одинаково часто — у 8,1 и 7% больных соответственно [64]. Таким образом, «золотым стандартом» хирургического лечения больных, даже при IA стадии НМРЛ, остается лобэктомия с медиастинальной лимфаденэктомией.

Совершенствование видеоторакоскопической техники, накопленный опыт по выполнению видеоэндоскопической лобэктомии с медиастинальной лимфаденэктомией позволяют признать эндоскопические анатомические вмешательства оправданными у больных с I стадией периферического НМРЛ. Отдаленные результаты лечения сопоставимы с таковыми при открытых операциях (табл. 10.15).

**Таблица 10.15.** Отдаленные результаты видеоторакоскопической лобэктомии при I стадии периферического немелкоклеточного рака легкого

Авторы, год публикации	Число больных	Пережили более 5 лет, %
Walker W.S. et al., 2003 [65]	131	78,0
Takei H. et al., 2005 [66]	126	84,1
Swanson S.J. et al., 2007 [67]	111	68,0
Stephens N. et al., 2014 [68]	307	78,0
Iwata H. et al., 2015 [69]	76	86,0
Пикин О.В., 2012 [70]	56	77,6

За последние пять лет в литературе появились многочисленные публикации, посвященные робот-ассистированным видеоторакоскопическим операциям у больных НМРЛ [71, 72].

Одним из наибольших опытов подобных операций обладают F. Gharagozloo и соавт. (2009) из Вашингтонского института торакальной и сердечно-сосудистой хирургии. Ими выполнены 100 робот-ассистированных лобэктомий у больных первичными злокачественными опухолями легких при клинических стадиях T1–2N0–1. Средний возраст 42 мужчин и 58 женщин составил 65 лет. Чаще диагностировали аденокарциному (у 57), реже встречался плоскоклеточный (у 25), аденоплоскоклеточный (у 7), бронхиолоальвеолярный (у 3), крупноклеточный (у 1) и мукоэпидермоидный (у 1 пациента) рак. У 6 пациентов выявлены другие редкие морфологические подтипы эпителиальных и неэпителиальных опухолей. В ходе 53 операций на правом и 47 на левом легком не было реверсий в торакотомию. Следует отметить, что у 10 больных по результатам патоморфологического исследования установлена IIВ стадия, а у 7 — IIIА стадия. Среднее время пребывания в стационаре составило 4 дня. У 13% больных в послеоперационном периоде отмечена мерцательная аритмия, общее количество хирургических и общих соматических осложнений — 35. Наблюдение за больными составило от 1 до 59 мес (среднее 32), умер один пациент, отдаленные метастазы выявлены у 2, локорегионарный рецидив — не зарегистрирован.

При отказе больного от хирургического лечения или невозможности его проведения по функциональным показателям применяют луче-

вую терапию как самостоятельный метод лечения. Применение современных методик радиохирургии у больных I стадии НМРЛ позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов (табл. 10.16).

### Лечение немелкоклеточного рака легкого II стадии

При II стадии НМРЛ, то есть распространении опухоли на главный бронх дистальнее 2 см от килы трахеи, поражении медиастинальной плевры, перикарда или вращении периферического узла в структуры грудной стенки, диафрагму без регионарных и отдаленных метастазов (T3N0M0), а также при меньшем размере первичной опухоли, но с метастазами в бронхопульмональных и/или корневых лимфатических узлах (T1N1M0, T2N1M0) основным методом лечения также остается хирургический. При распространении опухоли на главный бронх, перикард, медиастинальную клетчатку, диафрагму, структуры грудной стенки необходимо выполнять комбинированную (с резекцией соответствующих структур) лоб-, билоб- или пневмонэктомию.

Пятилетняя выживаемость больных после хирургического лечения при II стадии НМРЛ составляет 40–60% [77, 78]. Следует отметить, что при IIВ стадии разброс показателей отдаленных результатов лечения связан с неоднородностью группы. Пятилетняя общая выживаемость больных НМРЛ T2bN1M0 составляет 47%, T3N0M0 варьирует от 0 до 78%: при вращении в грудную стенку — 59%, опухоли >7 см — 72%, дополнительном узле в тот же доле — 78%; вращении в соседние структуры опухоли более 7 см — 44%, сочетании инвазии в соседние структуры и дополнительным узлом в той же доле — 25% и опухоли более 7 см при наличии дополнительного узла — 0% [79]. По данным Liu Chao-Yu и соавт. (2013), к независимым факторам прогноза хирургического лечения больных НМРЛ T1–2N1M0 можно отнести степень дифференцировки опухоли ( $p=0,015$ ) и уровень (междольевые, корневые) поражения N1 групп лимфатических узлов (0,001) [78].

По нашим данным, более 5 лет после комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией при T1N1M0 прожили 49,8% больных, а при T2N1M0 — 36,9%. При многофакторном анализе только крупноклеточный тип НМРЛ неблагоприятно влиял на прогноз отдаленных резуль-

**Таблица 10.16.** Продолжительность жизни больных с I стадией немелкоклеточного рака легкого после лучевого лечения

Авторы и год публикации	Число больных	Доза	Медиана, мес	Общая и безрецидивная трехлетняя выживаемость
Fakiris A. et al., 2009 [73]	70	T1: 20 Гр × 3 T2: 22 Гр × 3	50,2	42,7 и 88,1
Baumann P. et al., 2009 [74]	57	15 Гр × 3	35	60,0 и 92,0
Ricardi U. et al., 2010 [75]	62	15 Гр × 3	28	72,0 и 87,0
Timmerman R. et al., 2010 [76]	55	18 Гр × 3	34,4	55,8 и 97,6

татов. Так, пятилетняя выживаемость больных плоскоклеточным раком составила 46,1%, аденокарциномой — 37,3%, крупноклеточным раком — 15,7% ( $p=0,012$ ).

Применение послеоперационной лучевой терапии у больных с N1 после радикальной операции, по мнению некоторых ученых, не оказывает существенного влияния на продолжительность жизни [80].

R. Arriagada и соавт. (2010) в литературном обзоре оценки эффективности адьювантной химиотерапии по отношению к самостоятельному хирургическому и комбинированному лечению с послеоперационной лучевой терапией отметили увеличение общей выживаемости на 4% в группах с химиотерапией [81].

По сводным данным литературы, трехлетняя выживаемость больных НМРЛ I–II стадии после самостоятельной лучевой терапии составляет 20–75%, более 5 лет переживают от 6 до 32% [43]. Проведение лучевой терапии с использованием в качестве радиомодификатора химиопрепаратов дает возможность в целом повысить отдаленные результаты при НМРЛ I–II стадии до 43% [82]. Совершенствование лучевых установок, современные методики облучения позволяют достичь 64% пятилетней выживаемости больных НМРЛ II стадии [83].

### Лечение немелкоклеточного рака легкого IIIA и IIIB стадий

За последние два десятилетия расширены показания к хирургическому лечению больных РЛ IIIA стадии за счет выполнения сложных расширенных и комбинированных операций.

Пневмонэктомию с резекцией бифуркации трахеи обычно выполняют при поражении проксимальной части главного бронха (Т3), распространенной первичной опухоли или прорастании метастатических средостенных лимфатических узлов в трахеобронхиальный угол, карину (Т4). Заслуживают внимания суммарные результаты пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, выполненных у 312 больных НМРЛ в 8 клиниках [84]. Послеоперационная летальность в среднем составила 18%, пятилетняя выживаемость — 26% (от 0 до 42%). По данным F. Rea и соавт. (2008), одноименные общие отдаленные результаты хирургического лечения не превышают 12,8% и зависят от состояния лимфатических узлов: при N0 — 56%, N1 — 17%, N2 — ни один больной не пережил 5 лет [85]. Аналогичные данные приводят другие исследователи [86, 87].

Комбинированные операции с различными вариантами резекции (клиновидная, циркулярная) и реконструкции бифуркации трахеи при НМРЛ (Т3–4) в МНИОИ им. П.А. Герцена выполнены у 107 больных. Осложнения возникли у 48,5% больных, летальность составила 11,2%. Более благоприятные отдаленные результаты достигнуты

при плоскоклеточном раке легкого и в отсутствие метастазов в лимфатических узлах. Пятилетняя выживаемость больных при N0 составила 28,6%, N1 — 18,2% и N2 — 8,0%.

A. Chambers и соавт. (2010) провели анализ литературы, посвященной хирургическому лечению больных НМРЛ T4N0–2M0 [88]. Общая пятилетняя выживаемость больных варьирует от 19,1 до 57%. Основными прогностическими факторами следует считать радикальность вмешательства, состояние лимфатических узлов и уровень их поражения, характеристику критерия Т4. Так, после радикальных операций пятилетняя выживаемость больных составляет 37,5–46,2%, паллиативных — 15,2–22,4%. При отсутствии метастазов в лимфатических узлах или при поражении внутрилегочных и корневых (N0–1) аналогичные показатели отдаленных результатов колебались от 43 до 74%, а при метастазах в средостенных лимфоузлах — от 15,1 до 17,5%. Инвазия опухоли в ЛА имеет лучший прогноз по отношению к врастанию опухоли в другие структуры средостения, пятилетняя выживаемость больных достигает 52,8%. Вовлечение опухоли предсердия снижает данный показатель у больных при N0 до 28,9%, N1 — 27,9%, N2 — 17,9%. Более низкие показатели в целом отмечены при врастании в позвонок (16%), пищевод (12%).

Резекцию предсердия при операциях по поводу РЛ начали выполнять еще в 50-х годах прошлого века. По сводным данным литературы, средний показатель пятилетней выживаемости больных составляет 13,7%, колеблясь от 8 до 25,6% [89]. Лучшие показатели 5-летней выживаемости достигаются при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах, радикальном характере операции и плоскоклеточном типе НМРЛ.

F. Stella и соавт. (2012) сообщают о 31 пациенте, оперированном за последние 10 лет по поводу НМРЛ с инвазией в устье легочных вен или левое предсердие. Госпитальная летальность при этом составила 9,7%, трехлетняя выживаемость — 30%. Основной причиной смерти в отдаленные сроки наблюдения были органые метастазы. К неблагоприятным факторам, по мнению авторов, также следует отнести характеристики символа «N» и радикальность вмешательства. Несмотря на низкие показатели непосредственных и отдаленных результатов лечения, авторы делают вывод о целесообразности подобных комбинированных операций, особенно когда имеется возможность радикального лечения [90].

Среди оперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена больных с резекцией предсердия пятилетняя выживаемость не превышает 10%.

Одним из основных неблагоприятных факторов прогноза хирургического лечения больных НМРЛ остается состояние внутригрудных лимфатических узлов.

Еще в 1982 г. F.G. Pearson и соавт. показали лучшие отдаленные результаты хирургического и

комбинированного лечения больных НМРЛ с метастазами в средостенных лимфатических узлах, выявленных при плановом морфологическом исследовании, по сравнению с пациентами, у которых таковые были диагностированы до операции: пятилетняя выживаемость больных составила 41 и 15% соответственно [91].

Полученные нами данные подтверждают значимость для прогноза лечения больных с III(N2) стадией как локализации первичного очага, так и характера поражения средостенных лимфатических узлов. При метастазах в одной группе узлов средостения пятилетняя выживаемость составляет 26,5%, в нескольких группах — 14,5%, а при поражении всех зон ипсилатеральных средостенных узлов ни один пациент не пережил данный срок ( $p=0,001$ ). Аналогичные данные получены в других исследованиях (табл. 10.17).

Следует отметить, что пациенты при местно-распространенном НМРЛ после радикального хирургического лечения дополнительно получают лекарственную или лучевую терапию.

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, после радикальной операции у больных НМРЛ III стадии с послеоперационной лучевой терапией общая пятилетняя выживаемость при T4N0M0 составила 33,3%, T3N1M0 — 30,9%, T4N1M0 — 14,4%, T1N2M0 — 34,7%, T2N2M0 — 30,3%, T3N2M0 — 21,1% и T4N2M0 — 5%.

По данным Н. Matsuguma и соавт. (2012), общая пятилетняя выживаемость больных НМРЛ (N2) после данного комбинированного лечения составила 53,2% (группа 1), только при хирургическом лечении (группа 2) — 27,5% ( $p=0,628$ ). Показатели безрецидивной выживаемости у больных 1-й группы был достоверно выше, чем 2-й: 41 и 5,9% соответственно. Следует отметить, что, несмотря на проведенное радикальное лечение, у 54,3% больных с N2 диагностируют отдаленные

метастазы: при комбинированном — у 49%, при хирургическом — у 66,4% [98]. Многие исследователи едины во мнении, что послеоперационная лучевая терапия при N1 не увеличивает общую выживаемость больных, а при N2 — достоверно снижает частоту местного рецидива [99, 100].

А. Carretta и соавт. (2008) сообщили о 46% пятилетней выживаемости 110 больных НМРЛ III стадии (IIIА — 86, IIIВ — 24) после неоадьювантной полихимиотерапии (митомидин, винбластин и цисплатин или гемцитабин и цисплатин). У 84% пациентов был констатирован хороший (уменьшение опухоли более чем на 50%) непосредственный клинический эффект. К неблагоприятным факторам, влияющим на отдаленные результаты, авторы относят неудовлетворительный (менее 50%) клинический эффект предоперационной терапии, метастазы в средостенных лимфатических узлах (N2) по данным планового гистологического исследования, то есть патоморфоз меньше IV степени. Послеоперационная летальность составила 1,8%, послеоперационные осложнения возникли у 20% больных [101].

Несколько раньше данного исследования D.C. Betticher и соавт. (2006) опубликовали более низкие показатели отдаленных результатов комбинированного лечения с неоадьювантной химиотерапией. По их данным, после трех курсов неоадьювантной полихимиотерапии платино-содержащими схемами и радикальной операции удалось добиться лишь 36% трехлетней выживаемости больных НМРЛ IIIА (N2) стадии. Авторы отмечают, что при достижении пятилетнего рубежа у 60% больных диагностирован внутригрудной рецидив, а у 65% выявлены отдаленные метастазы [102].

При использовании полихимиотерапии в адьювантном режиме получено статистически достоверное увеличение общей и безрецидивной

**Таблица 10.17.** Отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого IIIА(N2) стадии

Автор, год	Число больных	Пятилетняя выживаемость, %		
		в целом	степень поражения N2 (группы узлов)	
			одна	несколько
Cerfolio R.J., 2008 [92]	137	35,0	40,0	25,0
			$p=0,032$	
Deceluwea H., 2009 [93]	63	43,0	39,0	17,0
			$p=0,005$	
Kim M.S., 2010 [94]	217	36,5	42,0	20,0
			$p=0,003$	
Nakagiri T., 2011 [95]	121	41,8	45,5	38,5
			$p=0,131$	
Dai H., 2011 [96]	221	36,0	43,8	22,1
			$p=0,021$	
Hishida T., 2014 [97]	45	23,6	38,1	14,3
			$p=0,024$	



пятилетней выживаемости по сравнению только с хирургическим лечением у больных НМРЛ (N1–2) на 4,1% (44,5 против 40,4%,  $p=0,03$ ) и 5,1% (39,4 против 34,3%,  $p=0,03$ ) соответственно [103].

Учитывая общие невысокие показатели отдаленных результатов лечения при III стадии НМРЛ, продолжается дискуссия о целесообразности применения хирургического компонента у данной категории больных. Исследование, проведенное J.P. van Meerbeeck и соавт. (2012), касалось комбинированного лечения 579 больных НМРЛ IIIA(N2) стадии, которые были разделены на две группы. Всем больным на первом этапе проведено 3 курса полихимиотерапии, а в последующем 167 (группа 1) выполнено хирургическое лечение, 167 — лучевая терапия (группа 2). Пробные операции выполнены 14%, радикальный характер вмешательства достигнут у 50% больных, летальность составила 4%. Во 2-й группе полный курс лучевой терапии завершен у 55%, острые и поздние лучевые реакции наблюдались у 4 и 7% больных соответственно, умер один пациент. Медиана и общая пятилетняя выживаемость больных 1-й группы составили 16,4 мес и 15,7%, 2-й — 17,5 мес и 14% соответственно [104].

В другом исследовании по оценке результативности хирургического компонента комбинированного лечения больных местно-распространенным НМРЛ с метастазами в средостенные узлы отмечено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости [105]. На первом этапе лечения всем ( $n=396$ ) пациентам проведены два курса полихимиотерапии и лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 45 Гр. Далее больные разделены на две группы: 202 выполнены операции, 194 продолжена лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 60 Гр. В последующем всем проведено еще два курса полихимиотерапии. Медиана, общая и безрецидивная выживаемость больных после трехкомпонентного лечения составили 23,6 мес, 27 и 22%, а консервативного — 22,2 мес, 20 и 11%.

По данным J.V. Sorensen и соавт. (2013), несмотря на отсутствие достоверной статистической разницы в показателях общей пятилетней выживаемости больных ( $n=291$ ), НМРЛ (N2) после химиолучевой терапии и трехкомпонентного лечения (16 и 20% соответственно,  $p=0,310$ ) выявлено преимущество операции в селективной группе больных. К благоприятным прогностическим факторам авторы относят величину и морфологический тип немелкоклеточного рака. Отдаленные результаты у больных аденокарциномой после консервативного лечения составили 7%, а трехкомпонентного — 20% ( $p=0,017$ ). При величине опухоли T1N2M0 данные показатели также зависели от варианта лечения: 17 и 36% соответственно ( $p=0,010$ ) [106].

Наличие опухоли «в линии резекции» по данным микроскопического исследования операционного материала ухудшает отдаленные показа-

тели лечения. Так, у 216 (5,4%) из 4026 больных, перенесших операции по поводу НМРЛ, вмешательства были признаны паллиативными (R1). После лобэктомии частота операций R1 составила 3,3%, при пневмонэктомии — 8,8%. Общая пятилетняя выживаемость после нерадикальных операций (R1) была в два раза ниже, чем радикальных (20 против 46% соответственно). Наличие микроскопической опухоли по линии резекции бронха было лучшим прогностическим признаком, чем ее выявление в других тканях (предсердие, аорта, перикард, грудная стенка, паренхима легкого): пятилетняя выживаемость составила 26,3 и 15,6% соответственно [107].

По данным многочисленных научных исследований, к неблагоприятным прогностическим факторам комбинированного лечения больных НМРЛ с метастазами в средостенных узлах также могут быть отнесены «частичный ответ опухоли» на неоадьювантное лечение [92, 101]; поражение лимфатических узлов верхнего средостения при локализации опухоли в нижней доле [11, 89, 108, 109]; одномоментное поражение узлов групп N1 и N2 («не скачущий» вариант метастазирования); наличие метастазов в «наивысших» из удаленных средостенных узлах [95].

Согласно Международной системе TNM седьмого пересмотра (2009), к IIIA стадии РЛ отнесены опухоли более 7 см с метастазами во внутрилегочных или корневых лимфатических узлах, то есть T3N1M0, а также местно-распространенный рак с инвазией соседних органов и структур или наличие дополнительного узла (отсева) в другой доле на стороне поражения при отсутствии регионарных метастазов или при их наличии во внутрилегочных/корневых узлах — T4N0M0, T4N1M0.

А.С. Могенос и соавт. (2014) приводят анализ лечения более 600 больных НМРЛ T3(>7 см) N1M0. Хирургическое и комбинированное лечение выполнено 217, консервативное — 425 больных. Общая пятилетняя выживаемость в этих группах составила 28 и 8% соответственно ( $p=0,001$ ). В первой группе лучшие результаты получены при сочетании операции и химиотерапии, а также операции с химиолучевым лечением независимо от очередности применения: пятилетняя выживаемость больных составляла 38–44%. Неудовлетворительными были отдаленные результаты у больных после самостоятельного хирургического лечения и послеоперационной лучевой терапии: пятилетняя выживаемость 16 и 18% соответственно [110].

Высокие показатели отдаленных результатов хирургического лечения больных НМРЛ T4M0M0 ( $n=105$ ) приводят X.X. Wang и соавт. (2010). При инвазии опухоли в верхнюю полую вену, левое предсердие или ЛА им удалось добиться 61,5% пятилетней выживаемости больных [111]. Несколько ранее J.W. Mi показал более высокие (74%) показатели отдаленных результатов лечения боль-

ных при данной распространенности процесса. Наличие же метастазов в лимфатических узлах групп N1 существенно снижало (45%) данный показатель [112].

Выявление метастатического поражения средостенных узлов при T4 относят к III стадии РЛ, когда отдаленные результаты комбинированного лечения с включением хирургического компонента крайне низки. Показатели пятилетней выживаемости колеблются от 0 до 30% [89, 111, 113].

Таким образом, анализ литературы и собственного клинического материала позволяет предположить, что хирургический компонент комбинированного и комплексного лечения у больных НМРЛ III стадии оправдан при T3N1M0, T4N0-1M0, T1-3N2M0 (в случаях клинического предположения о поражении одной или нескольких зон средостенных узлов, но не более 3 см в диаметре, выявлении микрометастазов по данным морфологического исследования, при положительной динамике на фоне неoadьювантного лечения, осложненном течении болезни — пневмоните, кровохарканье) и T4N2M0 (в случаях клинического предположения о поражении одной зоны средостенных узлов, но не более 3 см в диаметре, при положительной динамике на фоне неoadьювантного лечения).

#### Лечение немелкоклеточного рака IV стадии

В случаях выявления метастазов в отдаленных органах, а также при опухолевом плеврите, перикардите у больных НМРЛ хирургическое и лучевое лечение в целом не проводят. Большинству пациентов показано системное противоопухолевое лечение.

Между тем существуют клинические ситуации, когда у селективной группы пациентов хирургическое лечение может быть выполнено как этап комплексной терапии. Например, после нейрохирургической операции на головном мозге по поводу солитарного метастаза или при синхронном выявлении солитарного метастаза в надпочечнике. Малые хирургические вмешательства могут быть применены для осуществления плевродеза при рецидивирующем опухолевом плеврите с высокими темпами накопления жидкости. Новые методики эндобронхоскопической хирургии позволяют рассматривать возможность и необходимость применения различных видов физического воздействия (электрокоагуляция, лазерная деструкция и др.) для реканализации просвета бронхов или стентирования трахеи и бронхов при критическом стенозе и обтурации экзофитной опухолью.

Еще в 1988 г. J.R. Hankins и соавт. сообщили результаты успешного хирургического лечения 30 больных НМРЛ с солитарным синхронным метастазом в головном мозге. Удовлетворительные отдаленные результаты при подобной хирургической тактике с последующей лекарственной терапией были получены в Mayo Clinic при лечении

28 больных. Всем пациентам выполнена метастазэктомия из головного мозга и «радикальная», преимущественно органосохранная операция (86%) на легком. Общая пятилетняя выживаемость составила 24,1%. Худший прогноз выявлен у больных с метастазами во внутригрудных (N1-2) лимфатических узлах [115]. Более низкие (11%) пятилетние показатели аналогичного лечения 103 больных представили в 2001 г. P. Bonnette и соавторами [116].

Использование радиохирургии при солитарном метастазе в головном мозге с последующей операцией на легком при величине опухоли T1-2N0-1 позволило повысить продолжительность жизни больных данной категории до 64,9 мес, что почти в 3,5 раза больше таковой у пациентов на фоне системной паллиативной химиотерапии после нейрохирургической операции (18,1 мес) [117].

В зарубежной литературе появились также публикации об адреналэктомии по поводу метастаза, выполненной в различные сроки после хирургического лечения НМРЛ. Так, T. Tanvetyanon и соавт. (2008) суммировали результаты 10 публикаций, в которых авторы сообщают сведения о 4 пациентах, перенесших лечение по поводу НМРЛ и метастаза в надпочечник. В целом у 48 (41,2%) из 114 больных метастаз был выявлен синхронно (IV стадия заболевания), у 56 — метакронно (прогрессирование ранее леченного НМРЛ). Медиана выживаемости больных в первой группе была меньше (12 мес), чем во второй (31 мес). Однако пятилетняя выживаемость не имела достоверной статистической разницы: 26 и 25% соответственно [118].

По мнению S. Ito и соавт. (2006), независимым прогностическим фактором, влияющим на отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ IV стадии с солитарным метастазом в надпочечник, является состояние регионарных лимфатических узлов. Подобное агрессивное хирургическое лечение оправдано только при N0 [119].

В случаях хирургического лечения солитарного метастаза в надпочечнике у больных после ранее проведенного лечения по поводу НМРЛ решающим фактором прогноза является протяженность безрецидивного периода. При интервале менее 6 мес до выявления метастаза все пациенты умирают в течение 2 лет после адреналэктомии, более 6 мес — пятилетняя выживаемость больных достигает 49%. В целом 5- и 10-летняя выживаемость составляет 31 и 21% соответственно. Дополнительная противоопухолевая терапия и стадия НМРЛ не оказывают существенного влияния на отдаленные результаты [120].

G. Daddario и соавт. (2010) считают, что у функционально сохраненных пациентов при резектабельной первичной опухоли (T1-3 N0-1), несмотря на синхронно выявленный солитарный метастаз в головном мозге или надпочечнике, оправдано хирургическое лечение [121].

### Лечение мелкоклеточного рака легкого

МРЛ характеризуется быстрым развитием, ранним интенсивным лимфогенным и гематогенным метастазированием и плохим прогнозом. У 80–90% больных диагностируют распространенный опухолевый процесс. Поэтому многие годы мелкоклеточный рак считали «терапевтическим» и противопоказанием к хирургическому лечению.

Сочетанное применение комбинированной химиотерапии и лучевой терапии МРЛ давно получило всеобщее признание и подтверждено многочисленными рандомизированными исследованиями [122].

В настоящее время при I–II стадиях, особенно неовсяно-клеточном морфологическом подтипе МРЛ, возможно хирургическое лечение с последующей полихимиотерапией (до 6 курсов). Некоторые исследователи считают целесообразным проведение неоадьювантной (2–4 курса) и адьювантной полихимиотерапии даже при III стадии МРЛ. Пятилетняя выживаемость после комбинированного лечения в сочетании с хирургическим методом при I–II стадии составляет 28–36%, лучшие результаты достигаются при отсутствии метастазов в лимфатических узлах (45–49%). При III (N2) стадии сведения противоречивы — более 5 лет переживают от 5 до 40% больных [11, 123–127]. Задача лучевой терапии при комбинированном лечении — улучшить локальный контроль.

Профилактическое облучение головного мозга показано пациентам с полной ремиссией при исходно ограниченном (I–II стадия) опухолевом процессе [128].

Больным с неоперабельным МРЛ III–IV стадии проводят консервативную противоопухолевую терапию, сочетая химиотерапию с лучевой [122]. Современные методики такого лечения позволяют у 80–90% больных получить непосредственный объективно регистрируемый эффект, у 20–30% из них — полную регрессию опухоли. Достижение полной клинической ремиссии после основного курса лечения увеличивает выживаемость больных и открывает перспективу излечения.

#### Список литературы

См. [6]

## 10.3. Карциноидные опухоли легких\*

К.И. Колбанов, В.В. Соколов, О.В. Пикин,  
Г.А. Франк

### Введение

Карциноид — редкая злокачественная нейроэндокринная опухоль, составляет 3–5% среди опе-

рированных больных по поводу новообразований легкого. По данным программы SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Research), с 1973 по 2002 г. из общего числа зарегистрированных больных с нейроэндокринными опухолями на долю бронхолегочной локализации приходится 65% (рис. 10.59). Следует отметить, что доля карциноида бронха (легкого) от общего числа нейроэндокринных неоплазий легкого не превышает 12% [1].

В отличие от РЛ, карциноидом одинаково часто болеют мужчины и женщины, средний возраст пациентов составляет 45 лет [2–8]. Некоторые ученые отмечают, что в возрасте до 50 лет женщины заболевают в два раза чаще, чем мужчины [9]. Преобладают (61%) центральная клиничко-анатомическая форма и правосторонняя локализация [2, 10–12]. В развитии карциноида не выявлено четкой взаимосвязи с курением или вдыханием известных канцерогенных веществ [13, 14]. Однако среди курящих пациентов преобладает (64–80%) атипичный тип карциноида [15, 16]. Развитие первично-множественных гормонально-зависимых опухолей (молочной железы, простаты) у пациентов, излеченных от легочного карциноида, может быть обусловлено генетической предрасположенностью [17].

В связи с высокой выживаемостью больных после хирургического лечения долгое время карциноид относили к аденомам. В цитоплазме клеточных элементов выявляют специфические нейросекреторные гранулы, присущие опухолям APUD-системы — апудомам. В 5–7% наблюдений ткань такой опухоли может секретировать гормонально-активные вещества (серотонин, адреналин, адренотропный гормон и др.) [18, 19]. По мере накопления знаний, изучения характера роста, возможности метастазирования, согласно морфологической классификации ВОЗ, типичный и атипичный карциноиды отнесены к злокачественным нейроэндокринным опухолям низкой и средней степени злокачественности (соответственно).

## Классификации

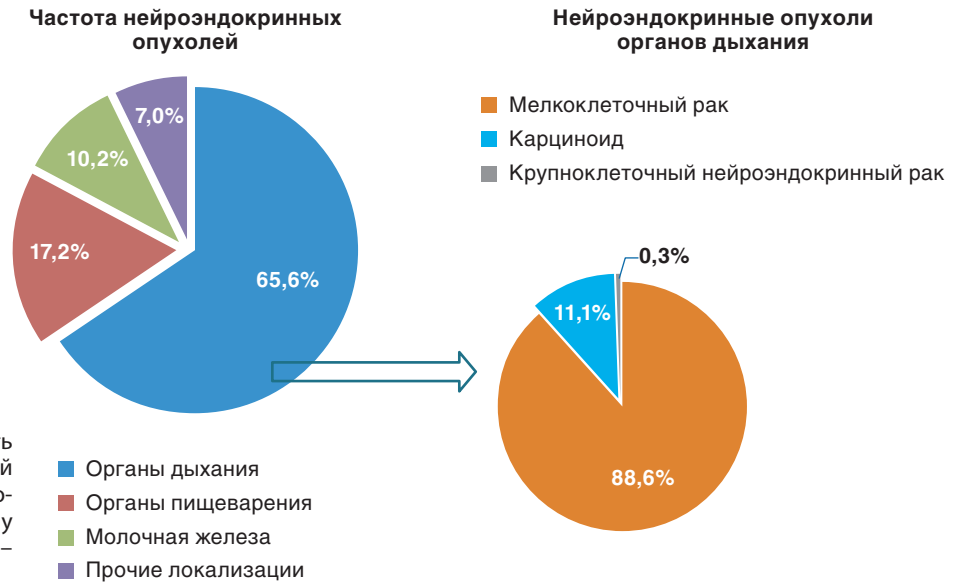
### Клиничко-анатомическая классификация

По аналогии с РЛ карциноид может локализоваться в легочной паренхиме и бронхах, что предопределяет выделение *центральной* и *периферической* клиничко-анатомических форм. При центральной карциноидной опухоли выделяют экзозифитный, эндофитный и смешанный типы роста.

### Гистологическая классификация

Своеобразие гистологической структуры и функциональной активности, наличие лимфогенного и гематогенного метастазирования, возможность рецидивирования послужили основанием для выделения карциноидов в самостоятельную подгруппу злокачественных опухолей легкого. В Международной гистологической классифика-

\* Глава написана при участии А.Х. Трахтенберга.



**Рис. 10.59.** Распространенность нейроэндокринных опухолей (на основании базы данных программы Surveillance Epidemiology and End Results Research за 1973–2002 гг. [1])

ции опухолей легких выделяют *типичный* и *атипичный* варианты карциноида [20].

На основании морфологической структуры, электронной микроскопической характеристики, клинического течения и прогноза некоторые ученые предлагали выделять три подтипа карциноида: высокодифференцированный (типичный), умереннодифференцированный (атипичный) и низкодифференцированный (анаплазированный) [6]. Подобное деление авторы считали более удобным с клинических позиций, так как данные подтипы карциноида отличаются между собой различным потенциалом злокачественности в виде выраженности инфильтративного роста, темпа прогрессии и способности к метастазированию.

На основании современных представлений о нейроэндокринных опухолях предложено объединять в одну группу карциноид с другими морфологическими типами нейроэндокринной полинеоплазии легкого [21]:

- типичный карциноид — опухоль низкой степени злокачественности;
- атипичный карциноид — опухоль промежуточной степени злокачественности;
- мелкоклеточный рак — опухоль высокой степени злокачественности;
- крупноклеточный нейроэндокринный рак — опухоль высокой степени злокачественности.

Несмотря на подобное условное объединение нейроэндокринных опухолей в одну подгруппу по морфологическому строению, каждая из них имеет свой номенклатурный номер.

### Классификация по стадиям и Международной системе TNM

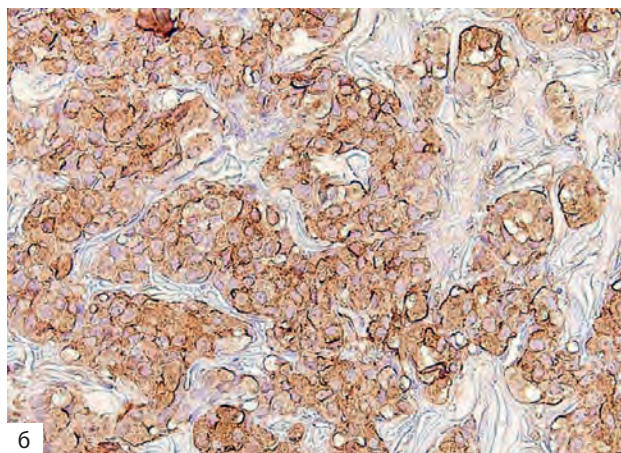
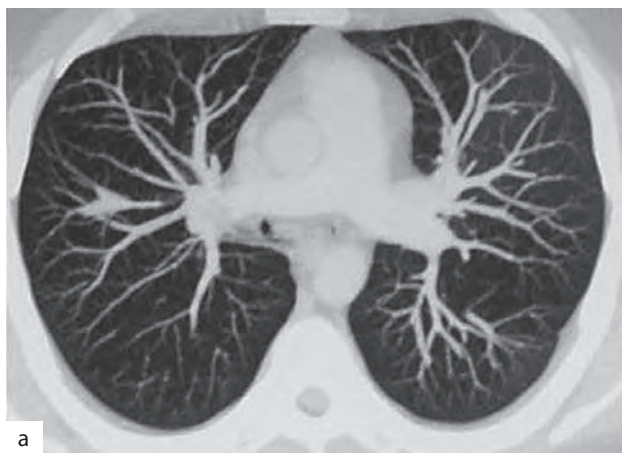
Ранее карциноид не систематизировали по критериям T, N, M и стадиям. Согласно Международной классификации рака легкого, принятой в 2009 г. (седьмой пересмотр), рекомендовано ис-

пользовать ее для стадирования карциноида и мелкоклеточного рака (см. раздел, посвященный РЛ).

### Клиническая симптоматика

У 23% больных при центральной форме карциноида течение бессимптомное [22], практически у половины отмечается кровохарканье, что обусловлено богатой васкуляризацией новообразования [23]. Интенсивность и выраженность кашля, лихорадки, болей в грудной клетке, одышки зависят от уровня поражения бронха, степени нарушения вентиляции соответствующих отделов легкого. При медленном темпе роста карциноида вентиляционные нарушения нарастают постепенно, что не приводит к резкой декомпенсации дыхания. Однако некоторые пациенты предъявляют жалобы на приступы одышки, напоминающие БА [24, 25], обусловленные, по всей видимости, клапанным механизмом обтурации бронха. Нередко в ателектазированной части легкого развиваются бронхоэктазы, пневмофиброз, пневмония, абсцесс, что приводит к функциональной недостаточности.

Несмотря на секрецию опухолью гормонов и биологически активных веществ, карциноидный синдром при бронхолегочной локализации наблюдается редко (1,5–5%) и чаще связан с микроинвазивными хирургическими манипуляциями или проявлением генерализации опухолевого процесса [26, 27]. Пациенты могут предъявлять жалобы на периодические приступы жара, чувство прилива крови к голове, шее и верхним конечностям, бронхоспазм, диарею, дерматоз, психические расстройства. Акромегалия и синдром Кушинга замечены лишь у 2% больных карциноидом легкого [28]. Лососо F. и соавт. (2014) сообщают о 20 пациентах, которым проведено хирургическое лечение в четырех медицинских учреждениях за 10-летний период по поводу карциноида легкого с



**Рис. 10.60.** Периферический атипичный карциноид верхней доли правого легкого. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (а), микрофото иммуногистохимического исследования (б) — положительная экспрессия адренокортикотропного гормона в клетках опухоли

клиническими проявлениями синдрома Кушинга [29]. Нередки случаи проявления гиперкортицизма, что связано с продукцией адренокортикотропного гормона. Несмотря на яркую клиническую картину и быстрое прогрессирование симптомов адренокортикотропного гормон-эктопированного синдрома, диагностика очага порой затруднена из-за малого размера новообразования (рис. 10.60).

## Диагностика

Основными методами диагностики карциноидных опухолей легких служат рентгенологическое, бронхологическое и морфологическое исследования. Принципиальных отличий от других злокачественных опухолей легких в алгоритме диагностических методов определения локализации и стадии опухолевого процесса нет. В качестве опухолевого маркера может быть рекомендовано определение уровня нейронспецифической енолазы в крови. За счет повышения содержания серотонина в крови и его метаболита (5-оксииндолуксусная кислота) в моче с целью дифференциальной диагностики можно использовать соответствующие лабораторные анализы и реакции, однако их показатели чаще не повышены [14].

### Рентгенография органов грудной клетки

При центральном карциноиде в зависимости от уровня и характера поражения бронха на рентгенограммах выявляют нарушения бронхиальной проходимости (гиповентиляция, ателектаз) соответствующих отделов легкого. На томограммах у половины больных определяют типичную картину «аденомы» бронха: экзофитное образование с гладкой четко очерченной поверхностью, широким основанием прилежащее к стенке бронха, частично или полностью обтурируя его просвет. У 1/3 больных выявляют культю бронха с вогнутой линией обрыва, выпуклостью в сторону главного бронха. Соответствующие отделы легкого умень-

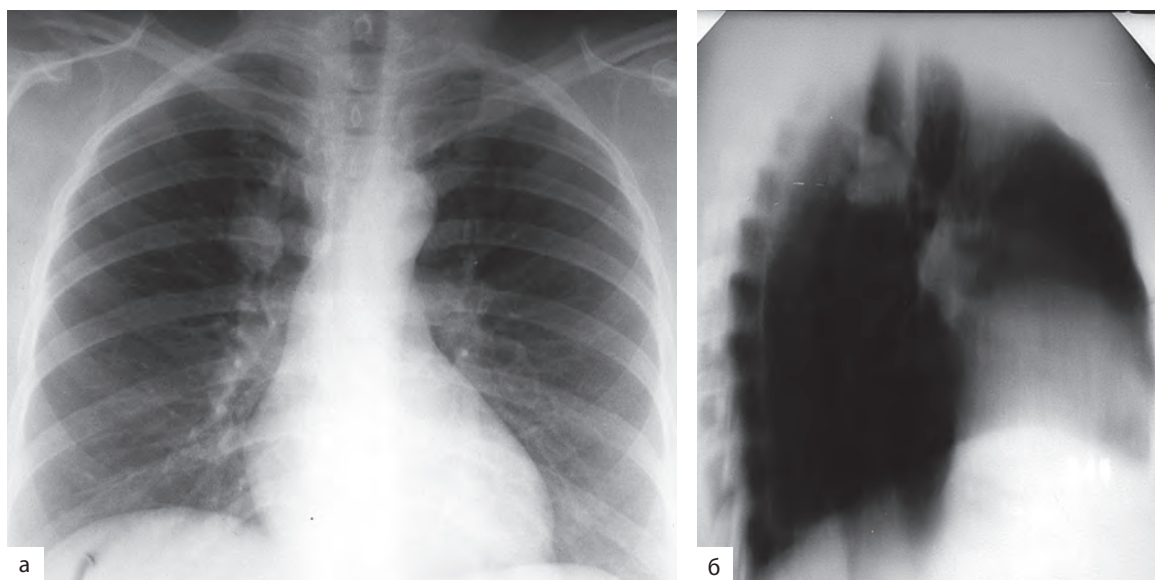
шены в объеме, а при ателектазе всего легкого наблюдаются смещения средостения в сторону пораженного легкого.

Рентгенологические признаки периферического типичного карциноида аналогичны таковым при доброкачественной опухоли (четкие, ровные контуры), а семиотика низкодифференцированного карциноида мало отличается от рака (рис. 10.61). Для типичного периферического карциноида характерны медленный рост опухолевого узла и отсутствие данных об увеличении внутригрудных лимфатических узлов.

### Компьютерная томография органов грудной клетки

При КТ карциноидные опухоли имеют высокую интенсивность сигнала, порой приближаясь к таковой при бронхолитиазе [29]. Для типичного центрального карциноида характерны ровные, четкие контуры узла в просвете бронха [6, 30], чаще при отсутствии утолщения стенки бронха и перибронхиальных тканей (рис. 10.62). При полной обтурации просвета бронха отмечается уменьшение объема соответствующего отдела легочной ткани, порой со смещением средостения (рис. 10.63). При несоответствии размеров опухолевого узла, выявляемого в области корня легкого на рентгенограммах, и эндобронхиальных изменений при фибробронхоскопии решающим в определении распространенности первичной опухоли и состояния лимфатических узлов является КТ. Она позволяет выявить выраженный перибронхиальный компонент, простирающийся в паренхиму, с наличием небольшой эндобронхиальной опухоли в виде «айсберга» [31].

При периферическом карциноиде опухоль небольших размеров имеет округлую или овоидную форму, с ровными очерченными контурами [30, 32]. Нередко в структуре определяются очаги большей плотности, расположенные хаотично или в



**Рис. 10.61.** Рентгенограммы органов грудной клетки в прямой (а) и боковой (б) проекциях. Умереннодифференцированный (атипичный) периферический карциноид верхней доли правого легкого



**Рис. 10.62.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки. Высокодифференцированный карциноид правого главного бронха



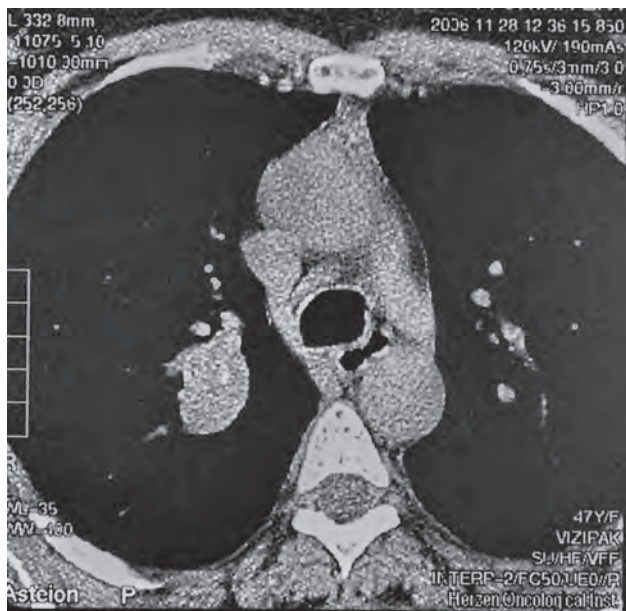
**Рис. 10.63.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки. Высокодифференцированный карциноид дистальной трети левого главного бронха. Уменьшение объема левого легкого, смещение средостения влево

центре новообразования. Для атипичного карциноида характерны большой размер узла при малых темпах роста, нечеткость контуров (рис. 10.64). За счет богатой васкуляризации карциноида изменения в паренхиме легкого могут имитировать артериовенозную аневризму (рис. 10.65), но чаще даже контрастное исследование позволяет дифференцировать его от другой злокачественной опухоли.

Выявление при КТ увеличенных средостенных лимфатических узлов более характерно для атипичного карциноида, обладающего более агрессивным течением, однако при воспалительных явлениях в ателектазе лимфаденопатия нередко имеет и неопухолевый генез [33].

### Позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ — диагностический и исследовательский метод ядерной медицины. В его основе лежит возможность при помощи специального детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами. Потенциал ПЭТ в значительной степени определяется арсеналом доступных меченых соединений — радиофармпрепаратов. В качестве радиофармпрепаратов для диагностики рака используют глюкозу, меченную атомом радиоактивного фтора ( $^{18}\text{F}$ -FDG), при этом можно отследить захват фтордезоксиглюкозы тканями



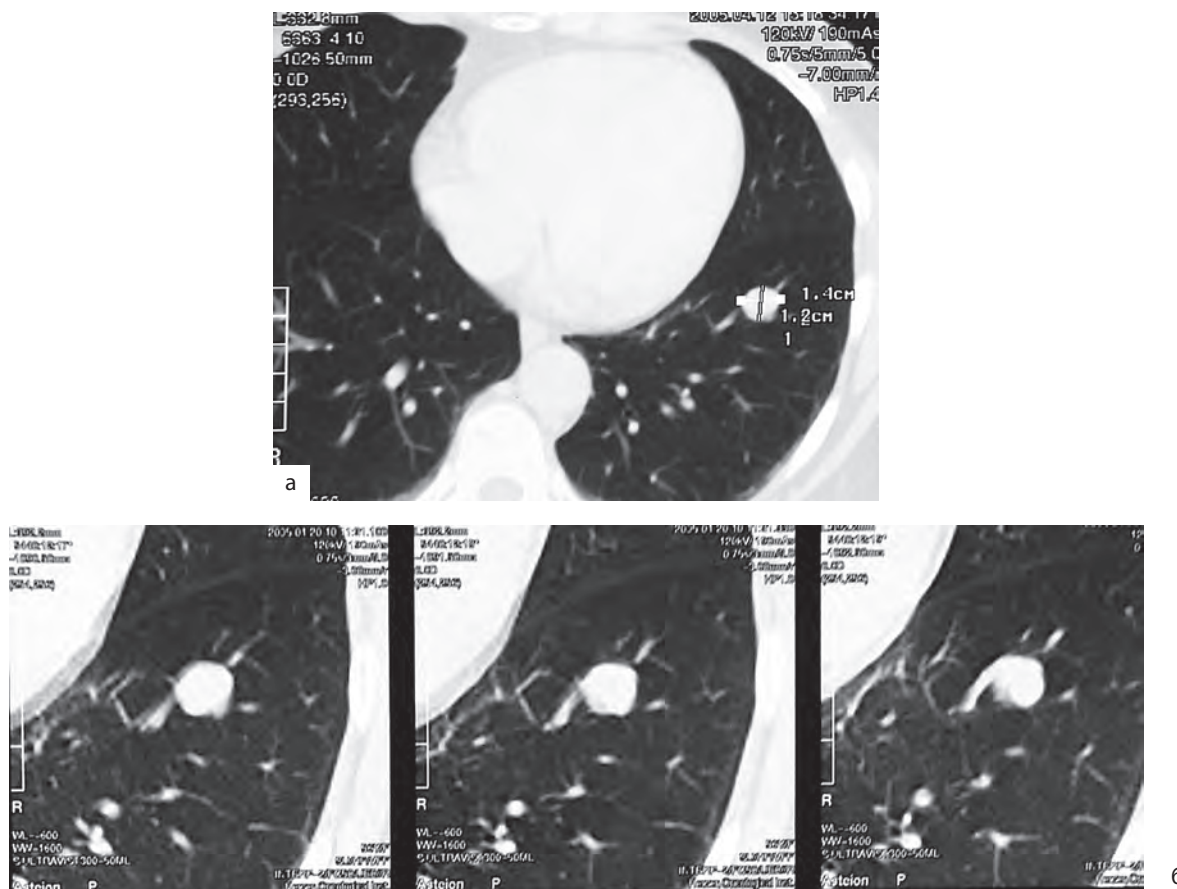
**Рис. 10.64.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки. Периферический атипичный карциноид верхней доли правого легкого

раковой опухоли в тех случаях, когда ее размеры недостаточны для визуализации с помощью других методов.

Следует отметить, что для карциноида характерен низкий метаболизм, ввиду чего данный метод имеет невысокую разрешающую способность дифференциальной диагностики выявляемых изменений в легком, а именно отличия доброкачественной и злокачественной природы новообразования [34]. Поиск активных радиофармпрепаратов для визуализации карциноидных опухолей продолжается. Применение октреотида с изотопом галлия ( $Ga^{68}$ ) показывает более высокую и избирательную поглощаемость типичным карциноидом данного радиофармпрепарата, что повышает возможности диагностики [35, 36].

### Фибробронхоскопия

При фибробронхоскопии карциноид бронха имеет четкие ровные контуры, может локализоваться в любом бронхе, имеет хорошо выраженную сосудистую сеть и в связи с этим розово-красноватый или темно-вишневый цвет. Гладкая поверхность опухоли обусловлена неповрежденным



**Рис. 10.65.** Компьютерные томограммы органов грудной клетки в стандартном режиме (а), с болюсным контрастным усилением (б). Периферический типичный карциноид нижней доли левого легкого. Интенсивное накопление контраста и крупный «питающий» сосуд были расценены как аневризма

эпителиальным слоем слизистой оболочки. При инструментальной пальпации опухоль чаще мягкоэластическая, реже — плотной консистенции. Опухоль, как правило, подвижна, ее можно обойти инструментом. Типичный карциноид чаще имеет неширокую ножку. Развитие современной эндоскопической техники существенно расширяет возможности визуальной диагностики карциноидных опухолей (рис. 10.66, см. [2]). С целью определения инфильтрации слизистой, оценки глубины инвазии, наличия перибронхиального компонента, степени васкуляризации опухоли (критерий неоангиогенеза) применяют дополнительные современные методики эндоскопической диагностики: флюоросцентную визуализацию и спектрометрию, ультраспектральное (NBI) или эндоскопическое УЗИ (эндобронхиальная ультрасонография), исследование индекса гемоглобина в тканях новообразования.

Задачами эндобронхиальной ультрасонографии при диагностике карциноидных опухолей являются: эхографическая визуализация увеличенных внутрилегочных или средостенных лимфатических узлов с трансbronхиальной пункционной аспирационной биопсией; оценка глубины инвазии опухоли в стенку бронха или трахеи, наличия перибронхиального компонента.

После биопсии возможна повышенная кровоточивость опухоли за счет выраженного кровоснабжения. Использование современных ме-

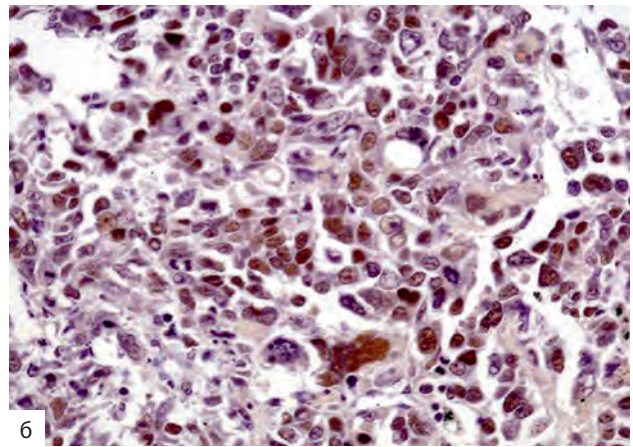
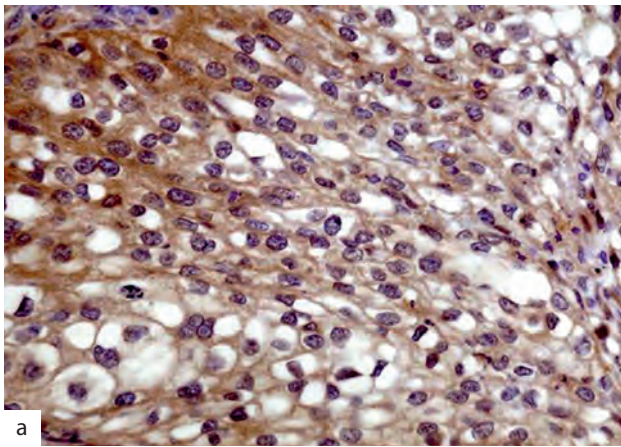
тодологий визуализации опухоли, а именно ее васкуляризации — вторичных вновь образованных сосудов, распространяющихся на «ножку» карциноида и за пределы визуально определяемых границ основания в белом свете, позволяет снизить вероятность геморрагических осложнений. Применение современной Nd:YAG-лазерной коагуляции с целью тромбоза кровеносных сосудов и уменьшения кровоточивости тканей уменьшает риск массивного кровотечения.

**Морфологическое исследование**

Гистологическая интерпретация биоптатов нейроэндокринных опухолей легкого сложна, на дооперационном этапе удается морфологически верифицировать карциноид у 52–80% больных [2, 3, 10, 37, 38].

В настоящее время для диагностики нейроэндокринных опухолей проводят иммуногистохимическое исследование, основными маркерами являются выявление ассоциированных с секреторными гранулами хромогранин А и синаптофизин (рис. 10.67).

Отличительными морфологическими критериями дифференциальной диагностики карциноида, мелкоклеточного и крупноклеточного нейроэндокринного РЛ принято считать показатели митотической активности, наличие участков некроза, уровень экспрессии Ki-67 и др. (табл. 10.18).



**Рис. 10.67.** Микрофото иммуногистохимического исследования. Положительная экспрессия хромогранина А (а) и синаптофизина (б). ×200

**Таблица 10.18.** Морфологические критерии нейроэндокринных опухолей легких (Всемирная организация здравоохранения, 2004)

Тип нейроэндокринной опухоли	Степень злокачественности	Количество митозов /10 РПЗ	Наличие очагов некроза	KI-67*, %
Типичный карциноид	G1	≤2	Нет	<10
Атипичный карциноид	G2	>2–10	Единичные	<10
Нейроэндокринный крупноклеточный рак	G3	11–70	Обширные	10–25
Мелкоклеточный рак	G3	>70	Обширные	>25

\* Уровень пролиферативной активности.



Одной из отличительных генетических черт карциноидов от других опухолей легкого является наличие мутаций в гене *MEN1*, которая встречается с частотой 50% при спорадических типичных карциноидах и 50–70% при спорадических атипичных карциноидах [39]. В случаях наследственного карциноида (синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа) мутацию гена *MEN1* обнаруживают в 85–90%. В целом для нейроэндокринных опухолей характерны нарушения в хромосомном регионе 3p и многочисленные молекулярные нарушения (делеция, амплификация), вовлекающие другие хромосомные районы.

### Дополнительные методы диагностики

С целью морфологической верификации периферических новообразований, как и при раке легкого, выполняют трансторакальную пункцию [6, 14]. При карциноиде возможно выявление отдаленных метастазов, наиболее часто — в печени, надпочечниках, костях и головном мозге [40]. С целью выявления локорегионарных и отдаленных метастазов, то есть уточнения символов «N» и «M», применяют УЗИ печени, надпочечников, забрюшинного пространства, надключичных зон, при необходимости — КТ органов брюшной полости, радионуклидное исследование костей скелета, МРТ позвоночного столба, костей таза, КТ головного мозга, морфологическое исследование костного мозга и др.

Таким образом, существующий комплекс новейших методик обследования существенно расширяет границы классических представлений о диагностике карциноидных опухолей, что, в свою очередь, обеспечивает правильность выбора лечебной тактики, обосновывает применение современных эндоскопических методов лечения, выполнения органосохранных операций.

## Лечение

Основным и единственным методом радикального лечения карциноида легкого является хирургический [2, 3, 5, 6, 11, 12, 22, 24, 25, 37, 41, 42]. Некоторые авторы сообщают о применении послеоперационной лучевой терапии как этапа комбинированного лечения у пациентов с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах, особенно средостенных [8, 43, 44, 55]. В последние десятилетия активно применяют эндобронхоскопические операции, основная задача которых — попытка радикального излечения, восстановление проходимости дыхательных путей, ликвидация обтурационного пневмонита или ателектаза легкого (доли) [5, 11]. Химиотерапия имеет ограниченные возможности, но может использоваться у больных с отдаленными метастазами [45, 55]. В качестве симптоматической помощи применяют препараты, снижающие уровень серотонина в крови, и группы интерферона. Однако побочные реакции

некоторых препаратов превышают ожидаемый клинический эффект [46, 55].

### Эндобронхоскопическое лечение

Эндобронхоскопическую хирургию применяют как этап подготовки больного к хирургическому лечению с целью реканализации просвета бронха [6, 11] и как самостоятельный альтернативный метод лечения высокоселективной группы пациентов [6, 7, 47–49]. По данным М. Neuberger и соавт. (2015), в группе больных, которым проведена эндоскопическая реканализация бронха, чаще удавалось выполнить органосохранные операции, при этом в отдаленные сроки наблюдения не выявлено существенной разницы в частоте рецидивов и генерализации по отношению к пациентам без предоперационной эндоскопической хирургии [11].

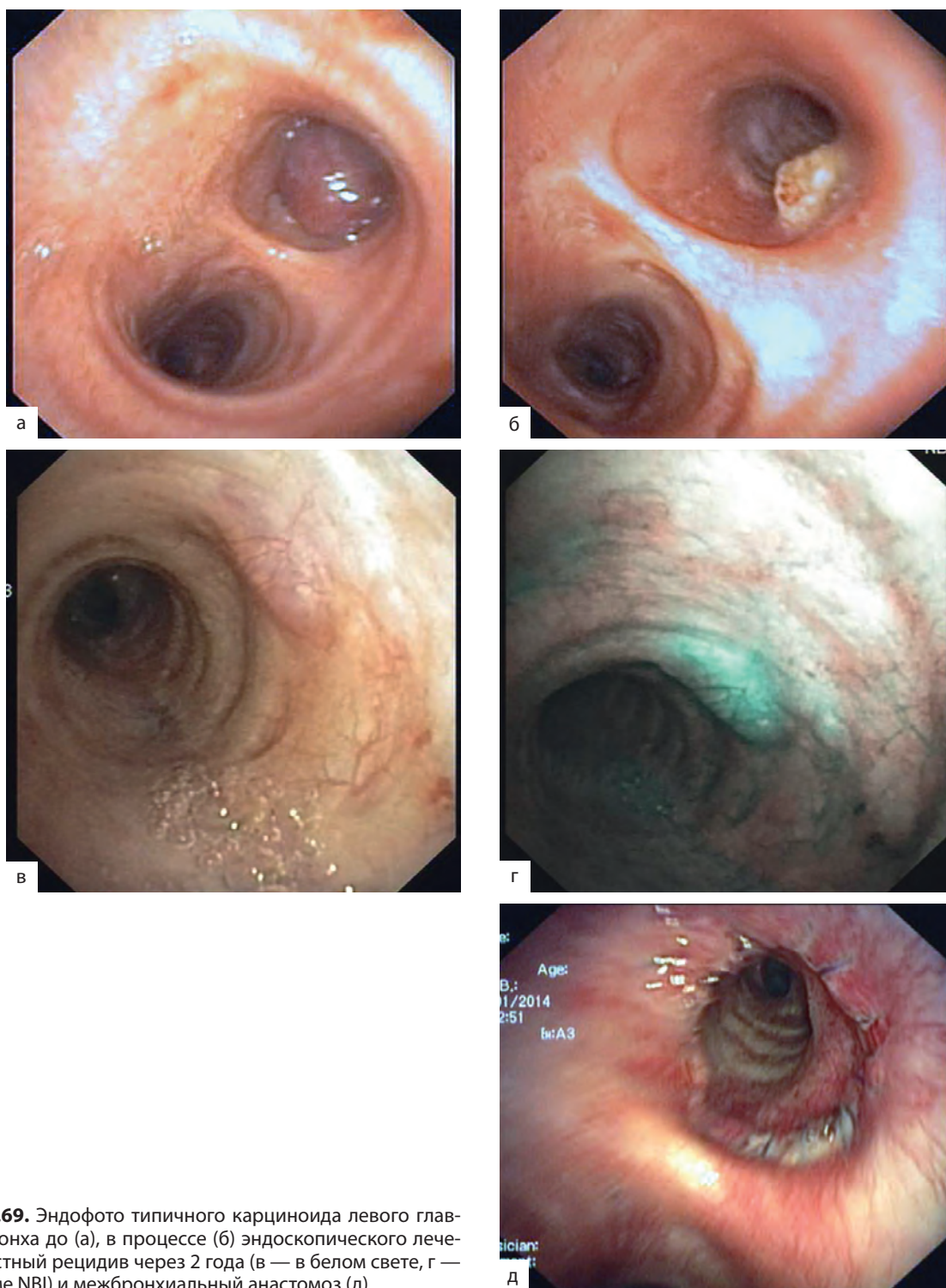
Эндобронхоскопические операции оправданы как альтернатива традиционному хирургическому лечению при типичном центральном карциноиде с эндобронхиальным ростом, отсутствии данных об увеличении внутригрудных лимфатических узлов.

Лазерную коагуляцию, деструкцию или испарение типичного карциноида осуществляют с помощью высокоэнергетического лазера (Nd:YAG-лазер, длина волны 1,064 мкм), работающего в непрерывном или импульсном режиме при мощности тока до 80–100 Вт. Для достижения коагуляции опухоли используют мощность лазерного излучения 160–400 Вт/см<sup>2</sup>, деструкцию и испарение — более 400 Вт/см<sup>2</sup> и плотности энергии — 1000–1500 Дж/см<sup>2</sup>. Суммарная энергия лазерного излучения за время одного сеанса эндоскопической операции — 2000–3000 Дж/см<sup>2</sup>.

Nd:YAG-лазерную термоабляцию выполняют на первом этапе удаления экзофитного компонента новообразования с целью тромбоза сосудов и предотвращения кровотечения. Коагуляцию опухоли осуществляют при последовательном использовании режимов дистанционного и контактного лазерного воздействия. За один сеанс возможна обработка всей поверхности экзофитной части опухоли для создания условий проведения второго этапа — тотальной петлевой электроэксцизии. Третий завершающий этап операции — аргоно-плазменная коагуляция основания удаленной опухоли с целью обработки ножки и зоны роста опухоли в стенке бронха. Лечение проводят бесконтактным способом с использованием струи аргоновой плазмы в прямолинейном, боковом и радиальном направлениях. При данной методике достигается равномерная коагуляция всей площади поражения, независимо от конфигурации пораженного бронха, глубина некроза не превышает 2–3 мм. При аргоно-плазменной коагуляции практически отсутствует образование дыма, риск перфорации стенки органа — минимальный. В случае небольших размеров экзофитной опухоли с тонкой ножкой возможно петлевое удаление с последующей обработкой основания плазменными потоками (рис. 10.68, см. ).

Эндоскопические операции нами были произведены у 35 пациентов с трахео-бронхиальной карциноидной опухолью: у 22 был высокодифференцированный, у 13 — умереннодифференцированный карциноид. Поражение главного бронха наблюдалось у 23 больного, долевого — у 8, трахеи — у 3, а у одного пациента имелись первично-множественные карциноидные опухоли с локализацией в трахее и бронхах. Размер удаляемой экзофитной части опухоли колебался от 0,5 до

6 см. Радикальное эндоскопическое лечение удалось выполнить у 21 (60%) больного. Местный рецидив возник у двух пациентов. Одному через 8 лет проведено эндобронхоскопическое лечение повторно, другому изолированная резекция главного бронха с анастомозом (рис. 10.69). У остальных 14 больных эндоскопическая операция являлась первым этапом хирургического лечения, всем им в последующем выполнены органосохранные операции из трансторакального доступа.



**Рис. 10.69.** Эндофото типичного карциноида левого главного бронха до (а), в процессе (б) эндоскопического лечения, местный рецидив через 2 года (в — в белом свете, г — в режиме NBI) и межбронхиальный анастомоз (д)

### Хирургическое лечение

Характер и объем оперативного вмешательства при карциноидных опухолях отличаются от таковых при раке легкого. Минимальным радикальным объемом операции считают лобэктомию с медиастиальной лимфаденэктомией. Поражение лимфатических узлов достигает 30% [37]. По данным Е. Aydin и соавт. (2011), у 34 из 104 пациентов были выявлены регионарные метастазы: у 20 в лимфатических узлах групп N1, у 14 — N2. Средний диаметр первичной опухоли в группе при N1 и N2 составил 33,5 и 38 мм соответственно, тогда как при N0 — 22,5 мм. При типичном карциноиде лимфогенные метастазы в целом выявлены у 11 из 72 (15,3%), при атипичном — у 23 из 32 (71,8%) больных [11]. Объем медиастиальной лимфаденэктомии дискутабелен ввиду меньшей, чем при раке, частоте локорегионарного метастазирования, особенно типичного карциноида. Анализ хирургического лечения 252 пациентов с типичным (174) и атипичным (78) карциноидом не показал разницы частоты лимфогенных метастазов при выборочной и систематической лимфаденэктомии (10,9 и 11,9%,  $p=0,79$ ) [41].

Необходимость выполнения пневмонэктомии возникает в 3 раза реже, чем при раке, их удельный вес составляет 7–16% [6, 10, 50]. Такой объем операции при центральном карциноиде обусловлен, как правило, вторичными необратимыми гнойно-воспалительными изменениями в легочной паренхиме в результате длительной обтурации главного бронха. Однако наличие массивного перибронхиального компонента при поражении долевых и главного бронхов (рис. 10.70) порой не позволяет выполнить меньший объем вмешательства [6, 37].

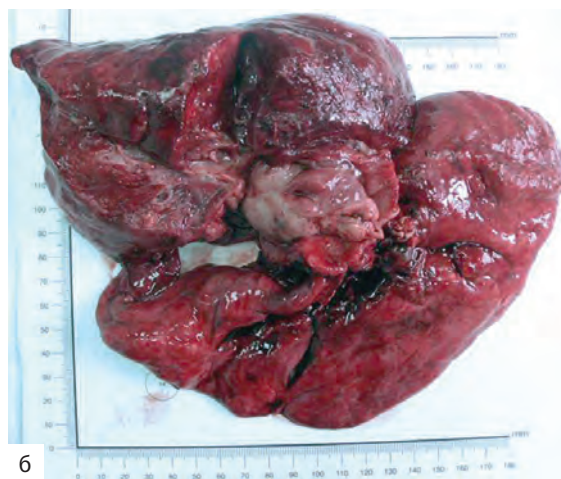
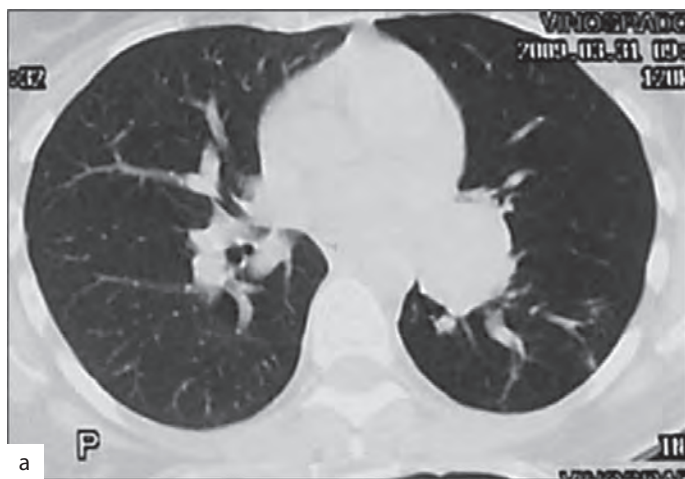
Основными объемами хирургического лечения при карциноидах являются органосохраняющие операции типа лобэктомии ее вариантов [3, 6,

10, 12, 22, 38, 41, 50]. Метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов (N+) зависит от морфологического подтипа карциноида [6, 10, 37, 41]. Метастазы (включая микрометастазы) в лимфатических узлах выявляют в целом у 36% больных: при типичном карциноиде внутрилегочные узлы (N1) поражаются у 27% пациентов, при атипичном — у 85%, а средостенные (N2) у каждого четвертого при атипичном карциноиде. Рецидив в регионарных лимфатических узлах наблюдается у 5,4% оперированных [50].

Альтернативой пневмонэктомии у больных с локализацией карциноида в устье долевого бронха является лобэктомия с циркулярной резекцией бронхов и межбронхиальным анастомозом [3, 6, 22, 51, 52].

При типичном карциноиде с учетом локализации в крупном бронхе и отсутствии регионарного метастазирования возможна изолированная резекция бронха с формированием межбронхиального анастомоза и сохранением всей легочной паренхимы [3, 6, 37, 53, 54]. Подобные вмешательства возможны только при опухолях низкой степени злокачественности, при которых линия пересечения бронха может отстоять от видимого края опухоли на 0,5–1,0 см без риска развития локального рецидива [6].

МНИОИ им. П.А. Герцена располагает опытом хирургического лечения 298 больных с карциноидом легкого, у 184 морфологически верифицирован типичный, у 114 — атипичный карциноид. В оценке степени распространенности опухолевого процесса нами использована Международная классификация рака легкого по системе TNM: I стадия диагностирована у 32%, II — у 41%, III — у 26%, IV — у 2% больных. Следует отметить, что нескольким пациентам операции были выполнены повторно по поводу рецидива заболевания. Регионарные метастазы (N+) чаще наблюдали при



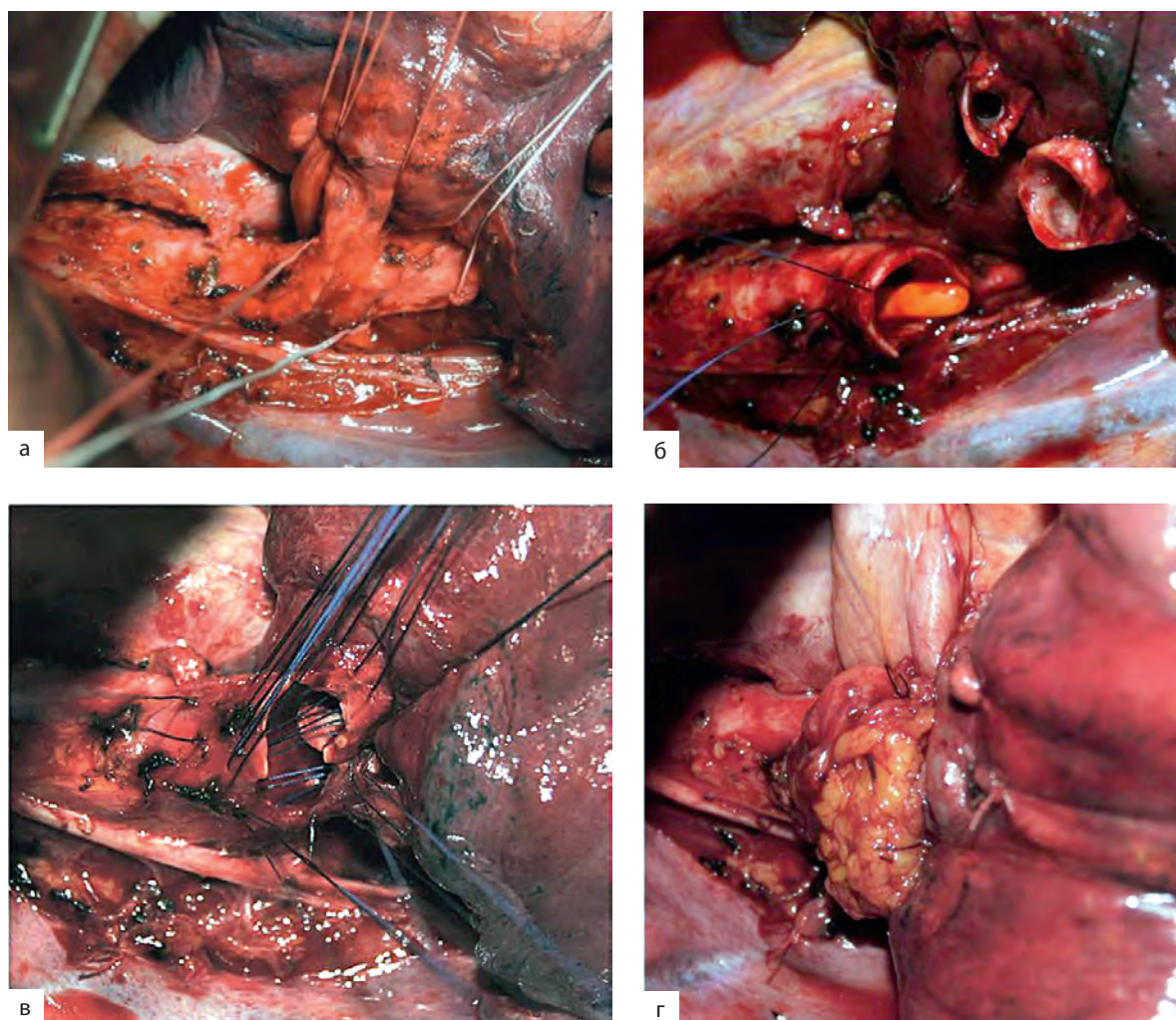
**Рис. 10.70.** Центральный карциноид левого легкого с поражением главного бронха: а — компьютерная томограмма органов грудной клетки в легочном окне; б — макропрепарат (левое легкое с опухолью в главном бронхе)

атипичном карциноиде. В целом при опухоли T1 они были выявлены у 9,4%, T2 — у 31,5%, при T3 — у 59,4% пациентов. Все больные были радикально оперированы с обязательным удалением клетчатки с ипсилатеральными средостенными лимфатическими узлами.

Преобладали органосохранные операции (83,9%): лоб/билобэктомия — 40,3%, лобэктомия с резекцией и пластикой бронхов — 30,3%, сублобарные резекции (сегментэктомия и атипичная резекция) — у 4,7%. При центральных высокодифференцированных карциноидных опухолях выполняли изолированную резекцию бронха(-ов) с моно- или полибронхиальными анастомозами (табл. 10.19), то есть с сохранением всей легочной ткани (рис. 10.71). На первом этапе у 20 (80%) из них выполнено эндобронхоскопическое удаление экзофитного компонента опухоли. Пневмонэктомия при карциноиде по вынужденным показаниям в целом выполнена у 16,1% больных.

**Таблица 10.19.** Изолированная резекция бронха(-ов) при центральном типичном карциноиде (МНИОИ им П.А. Герцена)

Тип бронхопластической операции	Число больных
Циркулярная резекция правого главного бронха	7
Циркулярная резекция левого главного бронха	5
Циркулярная резекция промежуточного бронха	7
Циркулярная резекция верхнедолевого и главного бронха слева	2
Циркулярная резекция верхнедолевого и главного бронха справа	2
Циркулярная резекция среднедолевого и промежуточного бронха справа	1
Циркулярная резекция нижнедолевого и промежуточного бронха справа	1
Всего	25



**Рис. 10.71.** Этапы операции «изолированная резекция левого главного бронха»: а — выделение бронхов; б — резекция участка главного бронха с опухолью; в — формирование анастомоза между верхнедолевым, нижнедолевым и главным бронхами; г — укрытие зоны межбронхиального анастомоза местными тканями

**Таблица 10.20.** Отдаленные результаты хирургического лечения больных с карциноидом легкого

Авторы, год	Число больных	Пятилетняя выживаемость, %		
		общая	типичный карциноид	атипичный карциноид
Aydin E. et al. (2011) [22]	104	89,0	92,0	73,0
Machuca T.N. et al. (2010) [3]	112	89,2	91,0	56,0
Bini A. et al. (2008) [38]	54	91,0	91,0	88,0

Пятилетняя выживаемость больных после хирургического лечения без учета гистологического типа опухоли составляет 81%: при типичном карциноиде — 100% и атипичном — 90%. Отдаленные результаты лечения больных с низкодифференцированной формой карциноида (анаплазированной) малоутешительны, более 5 лет живут 37%, причем этот срок переживают лишь пациенты без регионарных метастазов (N0) или с поражением бронхопульмональных и корневых лимфатических узлов (N1).

Аналогичные отдаленные результаты хирургического лечения приводят и зарубежные хирурги, считая гистологическую форму основным прогностическим фактором (табл. 10.20).

При атипичном карциноиде более 5 лет при I стадии переживают 71%, при II — 46%, а при III — 37% больных [40]. В своих наблюдениях G. Cardillo и соавт. (2004) отмечают 100% пятилетнюю выживаемость при отсутствии регионарных метастазов (N0), независимо от типа карциноида. Однако при N1 таковые показатели достоверно разнятся при типичном и атипичном карциноиде, 90 и 78,8% соответственно. Худшие пятилетние результаты отмечены в группе больных с атипичным карциноидом при N2 (22,2%) [8]. Показатели 10-летней выживаемости в целом составляют 72–92%: при типичном карциноиде — 89–93%, при атипичном — 46–64% [2, 3, 22, 38, 41].

Общая безрецидивная пятилетняя выживаемость в целом больных с карциноидом легкого после хирургического лечения составляет 92%, коррелирует с морфологическим типом карциноида ( $p=0,04$ ) и стадией ( $p=0,02$ ) [3]. По данным F. Davini и соавт. (2009), местный рецидив после хирургического лечения карциноида возник у 8,2% больных: при атипичном карциноиде — у 16,6%, типичном — у 4,9% [2].

Ретроспективный многофакторный анализ результатов хирургического лечения 126 больных с атипичным карциноидом в семи медицинских центрах Европы выявил неблагоприятные факторы прогноза: возраст ( $p < 0,001$ ), размер опухоли ( $p=0,015$ ) и объем операции — сублобарная резекция ( $p=0,005$ ) [42]. Следует отметить, что наличие синдрома Кушинга также имеет неблагоприятную прогностическую значимость: общая пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет 71,5%, высок риск развития

рецидива (25%) после радикальной операции. Полную ремиссию клинического проявления синдрома Кушинга удается добиться у 70% больных. У этой группы больных с карциноидом легкого к неблагоприятным факторам хирургического лечения могут быть отнесены: клинико-анатомическая форма (периферический/центральный,  $p=0,004$ ), морфологический тип (атипичный/типичный,  $p=0,064$ ), pTNM стадия ( $p=0,020$ ), число митозов ( $p=0,001$ ), индекс Ki-67% ( $p=0,001$ ) и сохраняющиеся проявления синдрома Кушинга ( $p=0,035$ ) [29].

Таким образом, карциноиды — наиболее благоприятно протекающие злокачественные опухоли легкого. Морфологические их подтипы отличаются разным потенциалом злокачественности в виде выраженности инфильтративного роста, темпа прогрессии и способности к метастазированию. При центральной клинико-анатомической форме опухоли общие клинические проявления и рентгенологические признаки связаны с нарушением бронхиальной проходимости. Основным методом лечения следует признать хирургический. Большинству пациентов удается выполнить органосохраняющие, функционально-щадящие операции, у части больных — эндоскопические и изолированную резекцию бронха(-ов) с моно- и полибронхиальным анастомозом, сохранением всей легочной паренхимы. Значительному числу больных удается продлить жизнь на 10 лет и более.

#### Список литературы

См. @+

## 10.4. Первичные злокачественные неэпителиальные опухоли легких\*

Г.А. Франк, К.И. Колбанов

### Введение

Первичные злокачественные неэпителиальные опухоли легкого — собирательное понятие, объединяющее различные, клинически по-разному протекающие заболевания (саркомы, злокачественные лимфомы и др.). Частота этой патологии составляет до 5% среди оперированных

\* Глава написана при участии А.Х. Трахтенберга.

больных со злокачественными опухолями легких [1–3]. Относительная редкость первичных злокачественных неэпителиальных опухолей легкого, небольшое число наблюдений, которыми располагает одна группа исследователей, не позволяют однозначно ответить на многие вопросы относительно клинической картины, диагностики, морфологической верификации, первичности опухоли в легком, выбора оптимального плана лечения. Материалы многих публикаций несопоставимы вследствие различного гистогенеза рассматриваемых опухолей, отсутствия единой гистологической классификации, различий в морфологической трактовке одних и тех же новообразований. По данным одних авторов, первичными злокачественными неэпителиальными опухолями одинаково часто болеют мужчины и женщины, другие отмечают преобладание мужчин, хотя значительно менее выраженное, чем при раке. Средний возраст больных составляет 45–55 лет [1, 4, 5]. В действительности этот показатель во многом зависит от гистологического варианта злокачественной опухоли [3]. При анализе 48 пациентов с неходжкинской первичной лимфомой легкого P. Ferraro и соавт. (2000) сообщают о среднем возрасте 61,8 года и преобладании женщин (56%) [6].

## Классификации

До настоящего времени отсутствуют общепризнанные классификации и систематизации первичных злокачественных неэпителиальных опухолей, крайне необходимые для установления правильного диагноза, оценки истинной распространенности опухолевого процесса, объема оперативного вмешательства и корректной оценки прогностических факторов, влияющих на отдаленные результаты хотя бы в пределах одной нозологической формы.

### Клинико-анатомическая классификация

Первичные злокачественные неэпителиальные опухоли легких подобно немелкоклеточному раку принято делить на центральную и периферическую клинико-анатомическую формы. Целесообразно выделять эндобронхиальную, перибронхиальную и смешанную формы роста при локализации опухоли в бронхе, а также одноузловую, многоузловую и пневмониеподобную (инфильтративную) — при поражении паренхимы легкого. В отличие от РЛ и карциноидных опухолей, при первичных злокачественных неэпителиальных опухолях преимущественно встречается периферическая (81,2%) клинико-анатомическая форма [1].

### Гистологическая классификация

Данные мировой литературы и многолетний опыт МНИОИ им. П.А. Герцена позволили на основании клинического течения и отдаленных результатов лечения с учетом гистологических

классификаций опухолей мягких тканей и легких выделить основные морфологические группы злокачественных неэпителиальных опухолей [1]:

- 1) саркомы (мякотканые, хондросаркома, остеосаркома);
- 2) злокачественные опухоли лимфоидной ткани (болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, солитарная плазмацитома);
- 3) карциносаркома;
- 4) злокачественная параганглиома;
- 5) бластома;
- 6) неклассифицируемые саркомы.

Среди первичных мягкотканых сарком легкого встречаются: миогенные (лейомиосаркома, рабдомиосаркома), ангиогенные (злокачественная гемангиоперицитома или гемангиоэндотелиома), злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная шваннома, фибросаркома, липосаркома [2, 6–12].

### Классификация по стадиям

Размер и локализация первичной опухоли, ее отношение к окружающим органам и тканям, а также характер (регионарное, отдаленное) метастазирования являются основополагающими факторами в оценке распространенности сарком и карциносарком, что позволяет использовать критерии TNM, как и при раке легкого, но не является общепринятым. Поскольку степень дифференцировки опухоли при саркоме является исключительно важным прогностическим фактором, целесообразно при окончательном установлении стадии добавлять категорию «G», на основании которой определяют лечебную тактику.

Некоторые авторы предлагают свою систематизацию сарком по стадиям (табл. 10.21).

Таблица 10.21. Систематизация сарком по стадиям [1]

Стадия	Вариант	T, G, N, M
I	a	T1 G1–4 N0 M0, T2 G1–2 N0 M0
	b	T2 G3–4 N0 M0
II	a	T1–2 G1–2 N1 M0
	b	T1–2 G3–4 N1 M0
III A	a	T3 G1–2 N1 M0
	b	T3 G3–4 N0–1 M0, T1–2 G1–4 N2 M0
III B	a	T4 G1–2 N0 M0
	b	T4 G3–4 N0 M0, T1–4 G1–4 N3 M0
IV		T1–4 G1–4 N1–3 M1

## Клиническая симптоматика

Клиническая симптоматология первичных злокачественных неэпителиальных опухолей легкого лишена патогномичных признаков. Частота и выраженность симптоматики зависят от клинико-анатомической формы опухоли и степени ее распространенности. У 1/3 больных с периферической опухолью небольших размеров заболевание

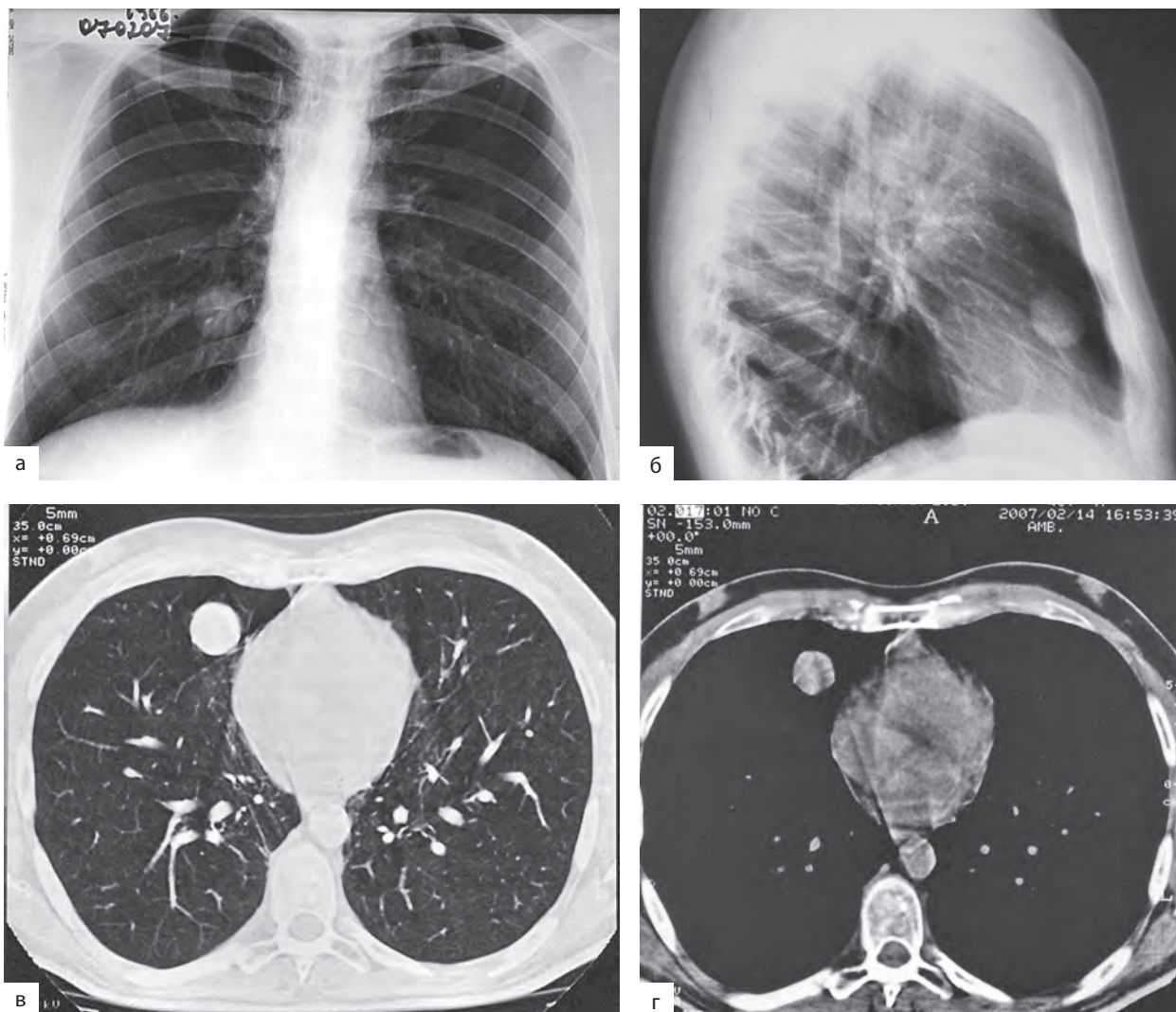
протекает бессимптомно [1, 13]. При центральных опухолях наиболее частыми жалобами являются кашель, кровохарканье, боли в грудной клетке [1, 4], а при развитии обтурационного пневмонита — повышение температуры, одышка и др. Так, по данным А. Comandone и соавт. (2009), на момент установления диагноза саркомы легкого 42% больных предъявляли жалобы на одышку, 39% — на боль в грудной клетке или плече, 35% — на кашель, 13% — примесь крови в мокроте и 10% — на общую слабость [5]. При злокачественных лимфомах преобладают общие симптомы — слабость, повышенная утомляемость, потливость, анемия, что менее характерно для сарком.

## Диагностика

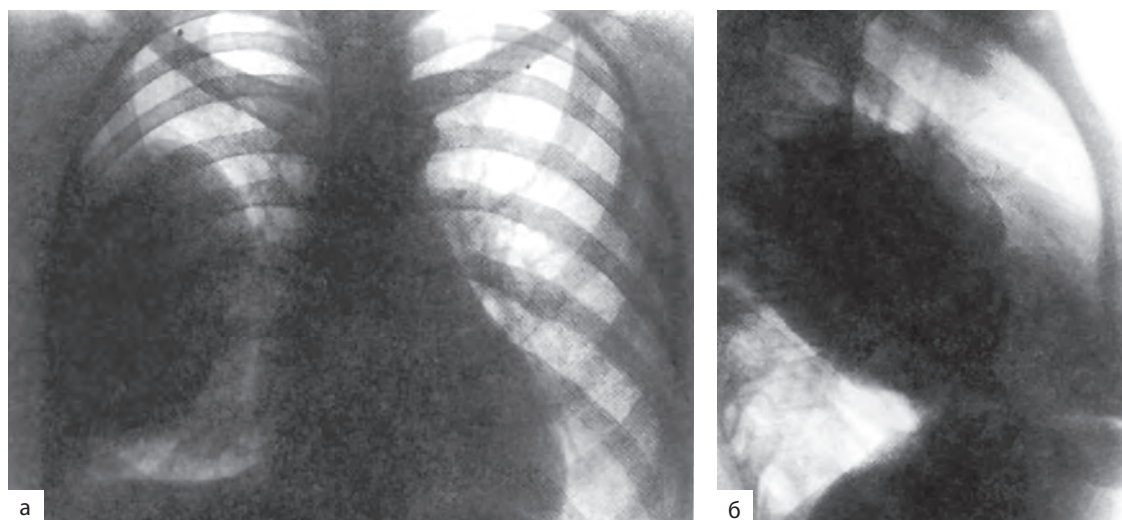
### Лучевые методы диагностики

Диагностика основывается на тех же принципах, что и при раке легкого. Отличительной осо-

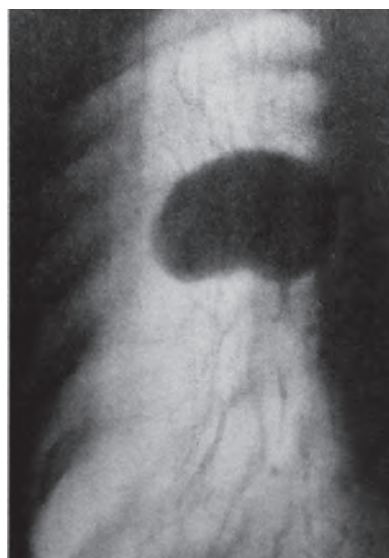
бенностью периферической узловой формы саркомы диаметром до 5 см служит четкость контуров тени на рентгенограммах и КТ-граммах органов грудной клетки, как при доброкачественной опухоли (рис. 10.72). При больших размерах контуры тени бугристые, бронхи оттеснены и раздвинуты (рис. 10.73). У ряда больных тень имеет причудливую форму (рис. 10.74) — грушевидную, бобовидную или в виде трилистника. Пневмониеподобная форма чаще встречается при лимфомах, при этом тень неоднородная в связи с наличием на ее фоне просветов сегментарных бронхов и их делений — так называемый симптом «воздушной бронхограммы» (рис. 10.75). Выявление очагов плотности в структуре узла может быть характерным симптомом для остео-, хондро-, синовиальной или недифференцированной саркомы [14]. Однако этот признак непатогномоничен, так как может встречаться при карциноиде, метастазах остеогенной или хондросаркомы, иногда при раке легкого [14].



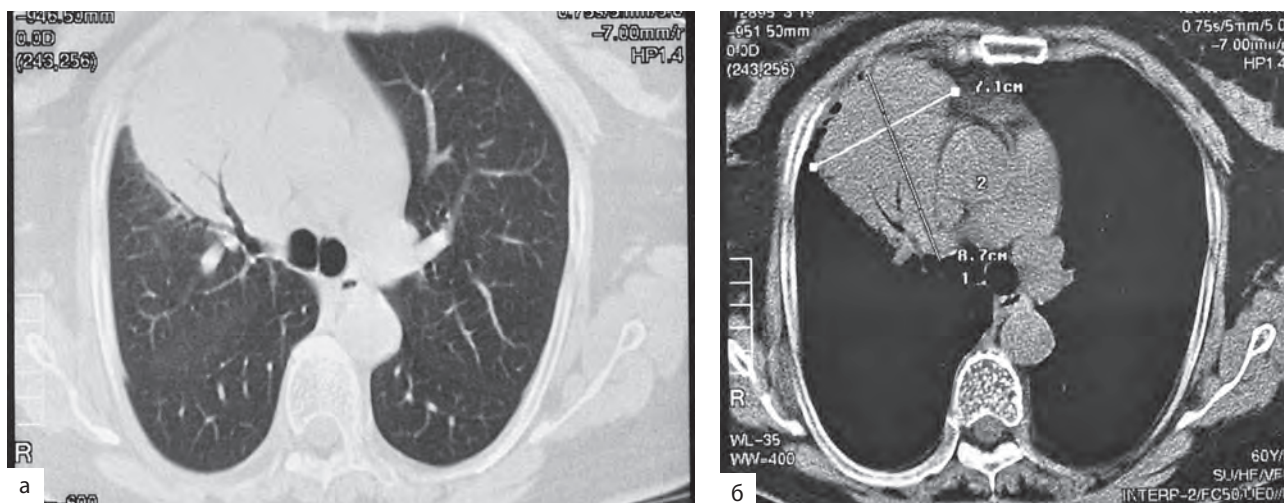
**Рис. 10.72.** Периферическая саркома (морфологически — бластома) средней доли правого легкого. Рентгенограммы в прямой (а) и боковой (б) проекциях. Компьютерные томограммы в легочном (в) и мягкотканном (г) окне



**Рис. 10.73.** Карциносаркома верхней доли правого легкого. Рентгенограммы в прямой (а) и боковой (б) проекциях



**Рис. 10.74.** Периферическая гемангиоэндотелиома верхней доли правого легкого. Рентгеномограмма правого гемиторакса



**Рис. 10.75.** Неходжжинская лимфома верхней доли правого легкого. Компьютерные томограммы в легочном (а) и мягкотканном окне (б). Симптом «воздушной бронхограммы»





**Рис. 10.76.** Высодифференцированная фибросаркома нижнедолевого бронха левого легкого. Компьютерная томограмма в легочном окне

Рентгенологическая семиотика центральной формы саркомы в зависимости от генеза аналогична таковой при немелкоклеточном раке легкого или карциноиде (рис. 10.76).

### Фибробронхоскопия

При бронхологическом исследовании визуальная семиотика непатогномонична. Чаще при поражении бронха визуализируется экзофитная опухоль с четкими гладкими контурами (рис. 10.77). При пневмонииеподобной и центральной форме наиболее результативно бронхологическое исследование с морфологическим исследованием биоптата. В целом верифицировать диагноз до лечения удается у половины больных.



**Рис. 10.77.** Высодифференцированная фибросаркома нижнедолевого бронха левого легкого. Эндифото

### Морфологическая диагностика

Весьма низка информативность (15%) цитологического исследования мокроты. Гистологическая дифференциальная диагностика этих новообразований на светооптическом уровне часто затруднительна и для их идентификации необходимо применение иммуногистохимического исследования.

### Методы уточняющей диагностики

Методы уточняющей диагностики такие же, как при раке легкого. Помимо оценки распространенности процесса, необходимо исключить первичный очаг саркомы внелегочной локализации.

### Клинико-морфологические характеристики первичных неэпителиальных злокачественных опухолей

#### Мягкотканые саркомы

К гистологическим вариантам этой наиболее многочисленной группы опухолей относят: миогенные саркомы (лейомиосаркома, рабдомиосаркома), ангиогенные саркомы (гемангиоперицитомы, гемангиоэндотелиома), злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную шванному (нейросаркому), фибросаркому, липосаркому и синовиальную саркому.

#### Миогенные саркомы

Миогенные саркомы — наиболее часто встречаемая форма первичных мягкотканых сарком легкого.

*Лейомиосаркома* составляет 13–32% всех сарком легкого и 1–1,4% всех злокачественных опухолей легкого [15]. К данным новообразованиям относятся опухоли, образующиеся в результате деления беспорядочно расположенных атипичных гладкомышечных волокон, проникающих в окружающие ткани и дающие метастазы. Их источником могут быть мышечные волокна бронхов и кровеносных сосудов. Макроскопическая картина опухоли имеет вид серо-белого или серо-желтого узла с участками кровоизлияний и некроза [1, 16]. При эндобронхиальной локализации опухоль обычно мягкоэластической консистенции с фиброзной капсулой. Микроскопически лейомиосаркома состоит из тесно расположенных овальных, удлиненных и веретенообразных клеток, кое-где ориентированных вокруг сосудов, иногда в большом количестве. Клетки способны формировать короткие переплетающиеся пучки, характерна высокая митотическая активность (рис. 10.78). У каждого четвертого больного (26,7%) обнаруживают очаги некроза в опухоли, а у каждого третьего — опухольная инфильтрация окружающих тканей (37,6%). Этот гистологический тип чаще встречается в виде периферической (91,2%) клинико-анатомической формы, нередко (16,6%) выявляют вращение в бронх (централизация) [1].

*Рабдомиосаркома* — редкая миогенная опухоль легкого. Выделяют следующие морфологические

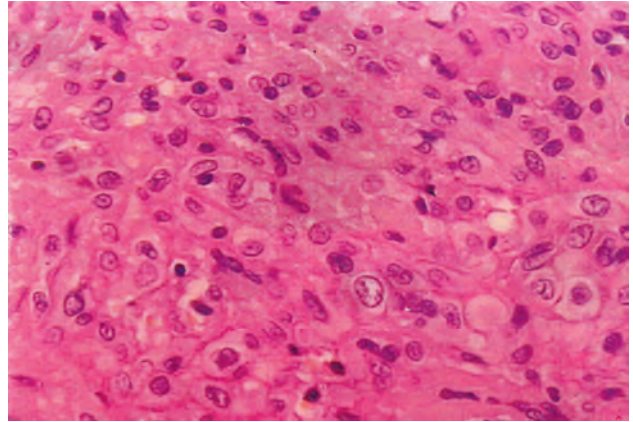
подтипы: альвеолярный, эмбриональный, плеоморфный. Последний характеризуется выраженным полиморфизмом клеток, часто встречаются гигантские клетки с одним или несколькими уродливыми ядрами (рис. 10.79). Морфологический диагноз рабдомиосаркомы сложен и требует применения иммуногистохимических методик или электронно-микроскопического исследования [5].

#### Ангиогенные саркомы

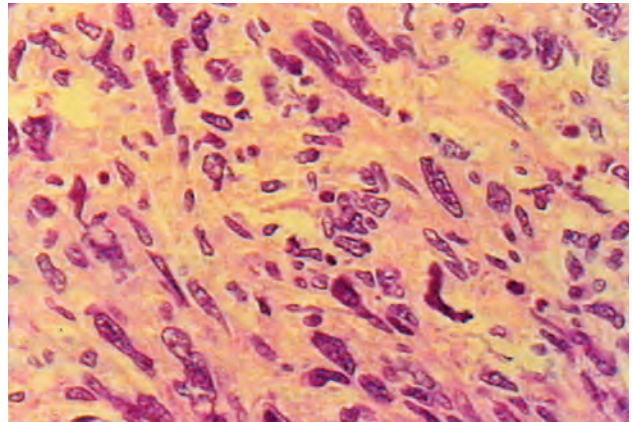
Сосудистые опухоли занимают второе по частоте место среди мягкотканых сарком. Им присуще преимущественно периферическая (84,4%) форма, с вовлечением (18,5%) сегментарных или долевых бронхов. При рентгенологическом исследовании увеличение регионарных лимфатических узлов констатируют у 43% больных, при этом метастатическое их поражение при морфологическом исследовании выявляют лишь у 12,5% [1].

*Злокачественная гемангиоперицитома* — опухоль сосудистого происхождения, возникающая из периоцитов Циммермана. Микроскопически характеризуется пролиферацией умеренно полиморфных клеток, нередко с гиперхромными ядрами. Опухоль обладает высокой митотической активностью, постоянно встречаются очаги некроза и кровоизлияния (рис. 10.80). Макроскопически она представляет собой узел серовато-розоватого цвета, мягкой консистенции. Размер опухоли колеблется от 1,5 до 16 см [5, 17]. Неблагоприятными прогностическими факторами считают размер образования более 8 см, распространение на соседние структуры и органы, а также наличие более трех митозов в полях зрения [18]. До настоящего времени в литературе опубликованы сведения более чем о 140 клинических наблюдений данной разновидности сосудистой опухоли [1, 5, 18–21]. Рентгенологически опухоль чаще в виде солитарного периферического узла, имеющего четкие ровные контуры. На КТ-граммах имеет место мягкотканый характер узла, нередко с некрозом в центре [19].

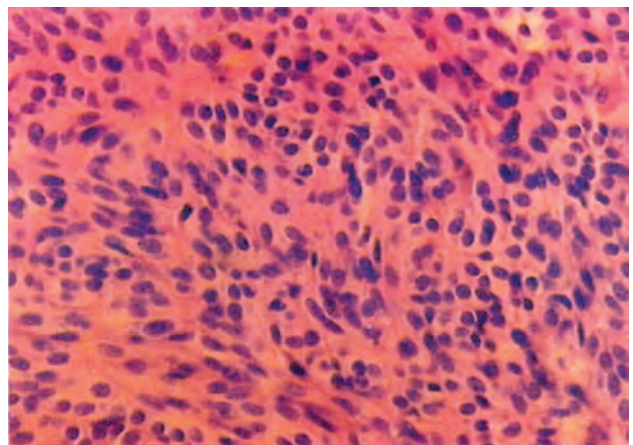
*Злокачественная гемангиоэндотелиома (ангиосаркома)* — более редкая форма сосудистых сарком, состоящая из неправильно анастомозирующих сосудов, выстланных одним или чаще несколькими рядами укрупненных атипичных с полиморфными гиперхромными ядрами эндотелиальных клеток разной высоты (рис. 10.81), которые местами нагромождаются друг на друга, образуя многослойные пласты и сосочки [1]. Макроскопическая семиотика периферической гемангиоэндотелиомы имеет четкую отграниченность от окружающей легочной ткани, на разрезе серо-белого цвета, может напоминать хрящевую ткань [22]. В литературе описано не более 50 наблюдений гемангиоэндотелиом легкого. Данная опухоль развивается в любом возрасте, одинаково часто у лиц обоих полов. Однако в 40% опухоль диагностируют у пациентов моложе 30 лет [1, 23].



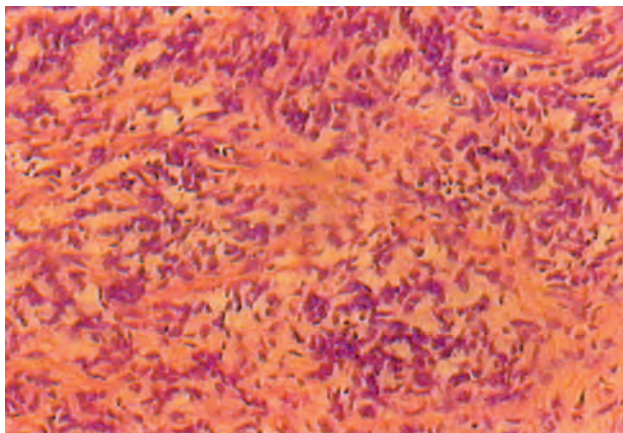
**Рис. 10.78.** Лейомиосаркома (эпителиоидно-клеточная) легкого. Микрофото: умеренный полиморфизм. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



**Рис. 10.79.** Рабдомиосаркома (плеоморфная) легкого. Микрофото: многоядерные клетки и клетки с уродливыми ядрами. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



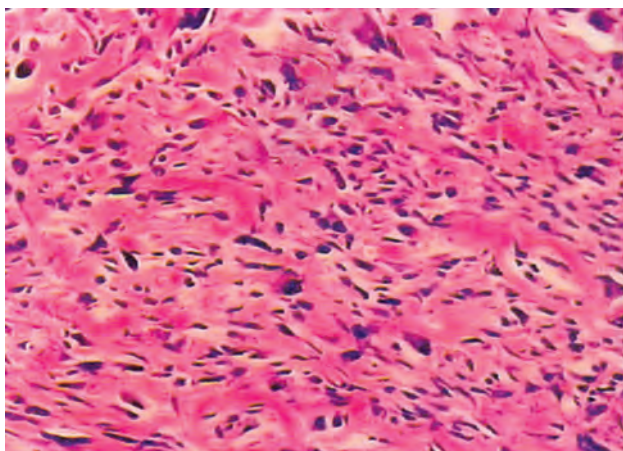
**Рис. 10.80.** Злокачественная гемангиоперицитома легкого. Микрофото: веретенообразные клетки местами ориентированы к сосудам. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



**Рис. 10.81.** Злокачественная гемангиоэндотелиома (ангиосаркома) легкого. Микрофото: полиморфные клетки формируют атипичные сосудистые щели. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

Нередко при КТ-исследовании выявляют множественные, мелкие (до 3 см), хорошо очерченные очаги в обоих легких, иногда в сочетании с плевральным выпотом [24, 25]. Морфологическая верификация подобных диссеминатов необходима в плане дифференциальной диагностики с гранулематозными процессами и метастатическим поражением легких.

**Злокачественная фиброзная гистиоцитома** — наименее изученная из мягкотканых сарком легкого. Микроскопически опухоль образована переплетающимися пучками клеток и коллагеновыми волокнами, местами образующими «муаровые» структуры (рис. 10.82). Выделяют четыре гистологических подтипа этой саркомы: веретеноклеточная, плеоморфная, миксоидная и гигантоклеточная или воспалительная [26]. Макроскопически опухоль имеет вид узла без четких границ, мягкой консистенции, серовато-желтого цвета мягкоэластиче-



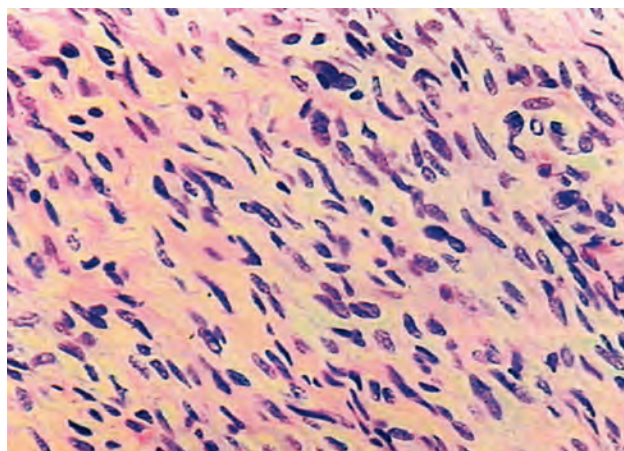
**Рис. 10.82.** Злокачественная фиброзная гистиоцитома легкого. Микрофото: усиленное коллагенообразование, пестрый клеточный состав, клетки типа клеток Тутона. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

ской консистенции [1, 4, 27]. С момента первого описания гистиоцитомы легочной локализации опубликованы данные о 36 больных: у 35 диагностирована периферическая, у одного — центральная клиничко-анатомическая форма [1, 28]. Рентгенологически проявляется в виде медленно растущего солитарного узла со спикурообразными контурами [22], реже определяется многоузловая форма. При расположении периферической опухоли в прикорневой зоне может вызывать пневмонит или ателектаз соответствующего отдела легкого за счет централизации. Дополнительных семиотических признаков при КТ не выявлено.

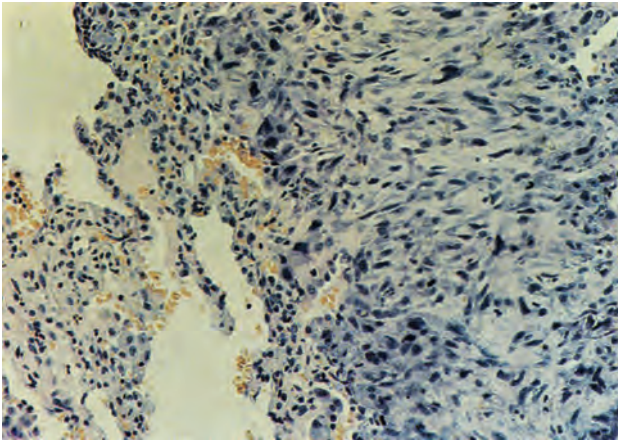
**Нейросаркома (злокачественная шваннома)** — опухоль, исходящая из оболочек периферических нервов, представлена веретенообразными клетками с овальными палочковидными или слегка изогнутыми гиперхромными ядрами, образующими переплетающиеся пучки, местами клетки располагаются равномерно, формируя палисадообразные структуры (рис. 10.83). Основным дифференциально-диагностическим критерием нейросаркомы является выявление с помощью иммуногистохимической реакции секрета белка S-100. Макроскопически опухоль, как правило, представлена узлом плотноэластической консистенции серо-желтого или серого цвета, с нечеткими контурами.

**Фибросаркома** — крайне редкая опухоль легкого, составляет около 16% всех первичных сарком данной локализации [29]. По гистологической картине она неотличима от соответствующих опухолей мягких тканей других локализаций (рис. 10.84).

**Липосаркома** легкого встречается исключительно редко. В литературе описано не более 20 наблюдений [1, 5, 8, 30, 31]. Макроскопически это плотный узел, на разрезе желтого цвета, со структурами жировой ткани. Гистологически



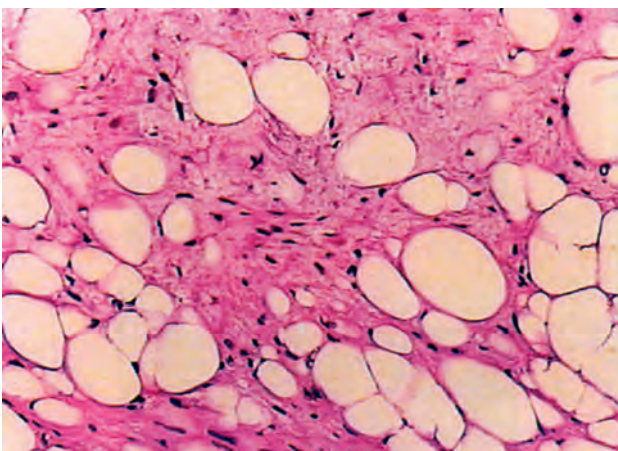
**Рис. 10.83.** Злокачественная шваннома (нейросаркома) легкого. Микрофото: полиморфные веретенообразные и многоядерные клетки. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



**Рис. 10.84.** Фибросаркома легкого (опухоль из атипичных фибробластов). Микрофото: видна зона инфильтрации легочной ткани. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

чаще соответствует высокодифференцированным вариантам — фиброзирующая или миксоидная липосаркома (рис. 10.85). Рентгенологически липосаркома выглядит как периферический узел в паренхиме легкого с четкими контурами, не имеющий дополнительных семиотических признаков. При высокодифференцированных морфологических типах и размерах более 3 см структура узла на КТ-граммах имеет жировую плотность. В плане дифференциальной диагностики, по всей видимости, можно провести МРТ, позволяющую при жировых опухолях других локализаций выявить дополнительные семиотические признаки [22].

**Синовиальная саркома** — недавно признанная, необычная первичная саркома легкого. Микроскопически опухоль включает эпителиальный и мезенхимальный компоненты и в зависимости от их преобладания может быть представлена четырьмя подтипами: бифазным, монофазным



**Рис. 10.85.** Липосаркома (высокодифференцированная) легкого. Микрофото: гиперхромия ядер, сохранность зрелых лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

мезенхимальным, монофазным эпителиальным и недифференцированным [4, 32, 33]. В определении морфологической структуры и первичности синовиальной саркомы большое значение имеют иммуногистохимические реакции. Нам удалось найти сведения о опубликованных 65 клинических наблюдениях данной саркомы легкого. Средний возраст пациентов — 47 лет, некоторые авторы сообщают о преобладании женщин (83%) над мужчинами [4, 37, 38]. Неблагоприятными факторами прогноза являются: размер опухоли более 5 см, пациенты мужского пола старше 20 лет, обширные поля некроза, наличие более 10 митозов в 10 полях зрения [39].

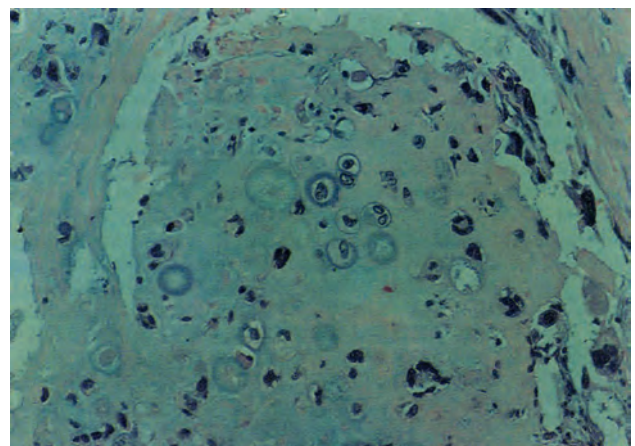
#### Хондросаркома

Хондросаркома — крайне редкая опухоль легкого, происходящая из стенки бронха или из хондрогамартомы [1, 41, 42]. Микроскопически характерны полиморфизм и атипия клеток в межклеточном веществе хондридного характера (рис. 10.86). Возможна кальцификация или оссификация.

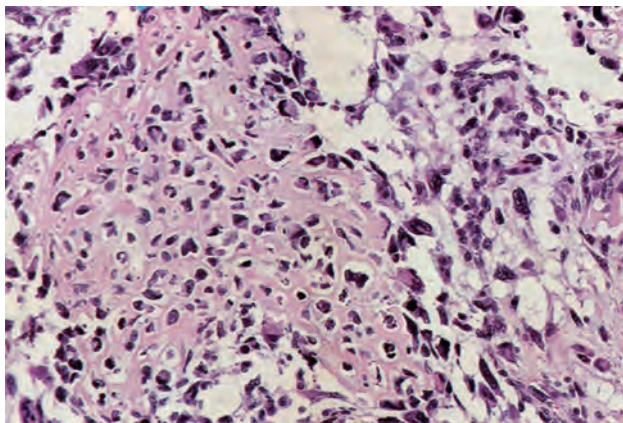
#### Остеосаркома

Остеосаркома легкого встречается редко. Суммированные данные литературы отображают не более 20 наблюдений [2, 14, 43, 44]. Морфологически она представлена веретенообразными клетками, миксоидной, хрящевой и костной тканью (рис. 10.87). Средний возраст пациентов — 62 года. Рентгенологически во всех наблюдениях выявлен солитарный периферический узел, чаще более 4 см. Практически все авторы сообщают о выявлении очагов плотности в структуре узла на КТ-граммах.

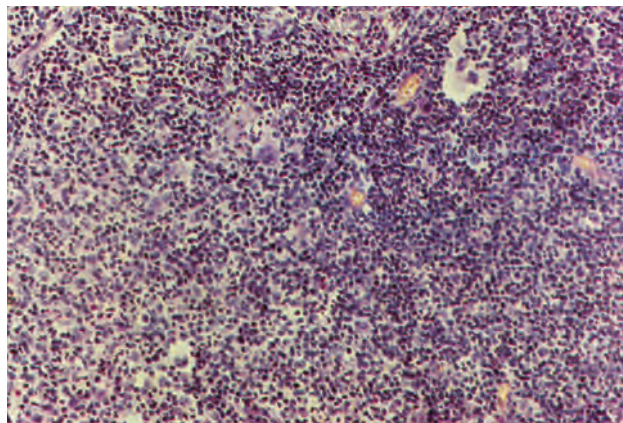
В литературе мы также встретили единственные описания первичной остеомы легкого [45].



**Рис. 10.86.** Хондросаркома легкого. Микрофото: видны элементы незрелого гиалинового хряща. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



**Рис. 10.87.** Остеосаркома легкого. Микрофото: формирование остеоида среди полиморфных клеток. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



**Рис. 10.88.** Первичный лимфогранулематоз (нодулярный склероз) легких. Микрофото: крупные лакунарные клетки Березовского–Штернберга. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

### Злокачественные опухоли лимфоидной ткани

Лимфомы развиваются в лимфатических узлах или лимфоидных тканях паренхиматозных органов (легкие, желудок, кишечник), а также в коже. Многие клиницисты полагают, что в большинстве клинических наблюдений при первичной болезни Ходжкина легкого речь идет о локальном проявлении системного заболевания. Однако за последние три десятилетия накоплен коллективный опыт клинических наблюдений изолированного поражения легкого.

#### Болезнь Ходжкина

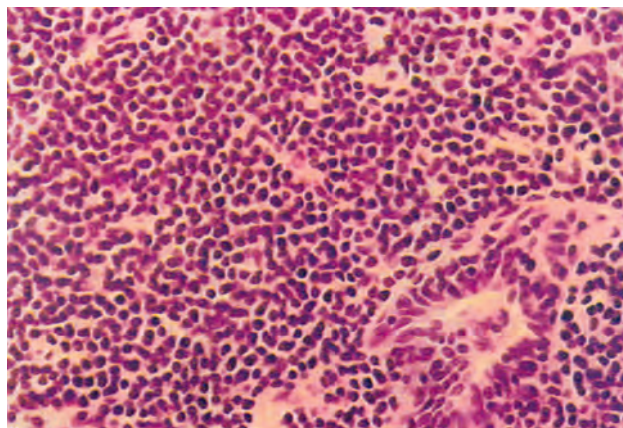
В связи с редкостью заболевания лишь некоторые клиники располагают относительно большим количеством наблюдений. Критериями первичности болезни Ходжкина в легком, по мнению большинства авторов, являются: изолированная локализация опухоли в легком без поражения внутригрудных лимфатических узлов или с минимальным поражением последних; поражение внегрудных периферических лимфатических узлов и органов на основании клинических и патоморфологических данных исключено [46, 47]. Излюбленная локализация — перибронхиальная ткань прикорневой зоны. Микроскопически чаще выявляют смешанно-клеточный вариант и нодулярный склероз (рис. 10.88). Типичной ошибкой при гистологическом исследовании является неправильная трактовка полиморфных клеток с наличием клеток, напоминающих клетки Штернберга как проявление лимфогранулематоза, а не крупноклеточной неходжкинской лимфомы [1].

Среди 61 пациента с первичной болезнью Ходжкина легкого, наблюдаемых А. Radin (1990), мужчины составили 39%, женщины — 61%. Возраст больных колебался от 12 до 82 лет. При рентгенологическом исследовании грудной клетки поражение одного легкого выявлено у 72% и билатеральное — у 25% больных. У 2 пациентов

при бронхоскопии диагностировано эндобронхиальное поражение. У всех больных с билатеральным поражением выявляли множественные узлы. При поражении одного легкого чаще диагностируют солитарный (85%), чем множественные (15%) узлы [46].

#### Неходжкинская лимфома

Первичная неходжкинская лимфома легкого составляет 4% экстранодальных поражений данной опухоли, менее 1% всех больных с неходжкинской лимфомой и 0,5–1% среди злокачественных неэпителиальных опухолей легкого [48, 49]. В-клеточные лимфомы низкой степени злокачественности составляют до 87% неходжкинских лимфом (рис. 10.89), причем около 90% из них — это мукозоассоциированная лимфома [50, 51]. Одинаково часто болеют мужчины и женщины, средний возраст — 50–60 лет [52, 53]. При рутинном рентгенологическом исследовании выявляют



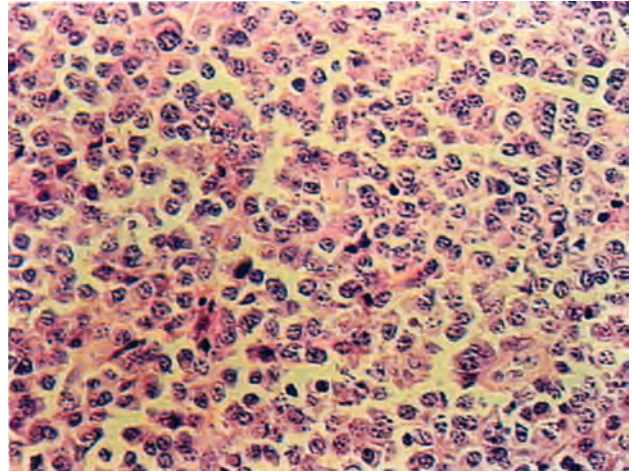
**Рис. 10.89.** Неходжкинская мелкоклеточная (низкозлокачественная, высокодифференцированная) лимфома. Микрофото: крупные клетки типа лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

нарушение легочной вентиляции или пневмонит сегмента либо доли [52]. Характерным КТ-признаком является симптом воздушной бронхограммы на фоне инфильтрации легочной ткани [54]. Менее чем у 10% больных выявляют двусторонние изменения, порой в сочетании с плевральным выпотом. При фибробронхоскопии изменения в бронхиальном дереве чаще не выявляют [52, 55]. Дооперационный диагноз лимфомы легкого труден, клиничко-рентгенологическую картину в 75% трактуют как РЛ [56]. Лишь у 25% больных удается морфологически верифицировать процесс в легком при трансторакальной пункции под контролем КТ [57]. Большинству (66,7%) пациентов с неходжкинской лимфомой требуется выполнение видеоторакоскопии или диагностической торакотомии с целью морфологического подтверждения диагноза [58].

**Солитарная плазмоцитома** легкого встречается редко [59–61]. Генез этого новообразования окончательно не установлен. При микроскопическом исследовании опухоль представлена зрелыми плазматическими клетками в сочетании с лимфоцитами, гистиоцитами и эозинофилами (рис. 10.90). Фиброзная строма варьирует от едва заметных волокон до широких коллагеновых пучков. Присутствуют тонкостенные сосуды [1]. Как и при лимфоме легкого, морфологическая верификация диагноза на дооперационном этапе затруднена, рентгенологическая картина не имеет своих особенностей.

#### Карциносаркома

Карциносаркома — опухоль, состоящая из двух злокачественных компонентов — эпителиального и мезенхимального. Чаще эпителиальный компонент представлен плоскоклеточным раком, а стромальный — структурами полиморфно-клеточной и веретенноклеточной фибросаркомы (рис. 10.91). Макроскопически представляет собой узел серо-желтого цвета (у 64,3% больных), мягко- или

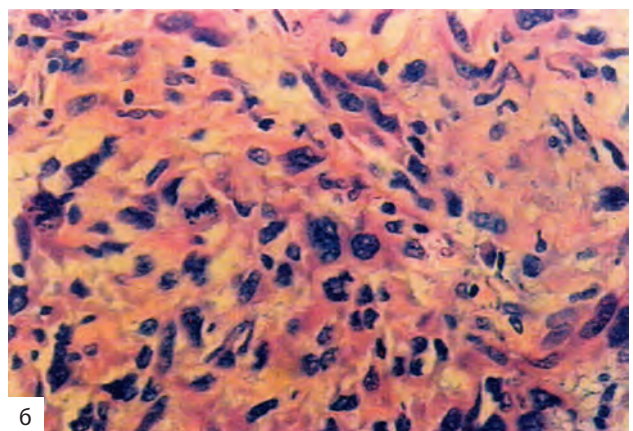
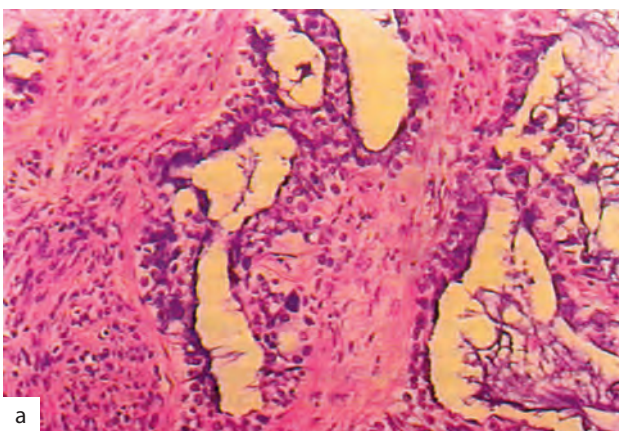


**Рис. 10.90.** Солитарная экстрамедуллярная плазмоцитома легкого. Микрофото: атипичные плазматические клетки. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

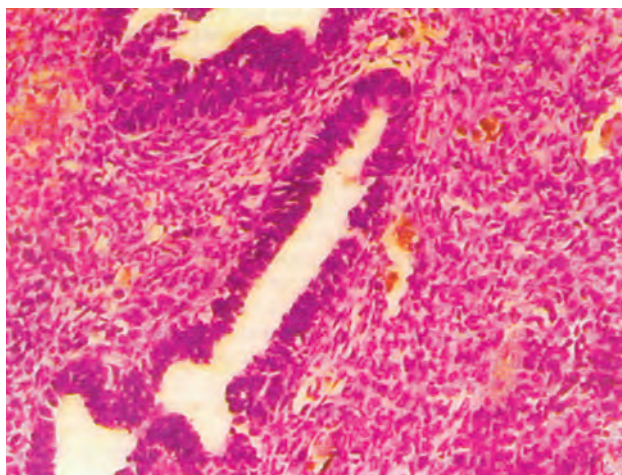
плотноэластической консистенции. Ее чаще выявляют у мужчин, преимущественно пожилого возраста [1, 2]. Диагноз карциносаркомы обычно устанавливают при плановом гистологическом исследовании операционного препарата.

#### Бластома

Бластома — своеобразная опухоль, по строению нередко напоминающая легкое плода. В более ранних публикациях можно встретить синонимы: эмбриома, эмбриональная саркома, карциносаркома эмбрионального типа. При микроскопическом исследовании эта опухоль имеет бифазное строение с преобладанием одного из незрелых компонентов (мезенхимального или эпителиального). Картина лишена каких-либо специфических признаков. Эпителиальные элементы представлены ветвящимися достаточно однотипными трубчатыми структурами, выстланными кубическими или полигональными клетками,



**Рис. 10.91.** Карциносаркома легкого. Микрофото: а — сочетание структур аденокарциномы и лейомиосаркомы; б — саркоматозный компонент. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$  (а),  $\times 400$  (б)



**Рис. 10.92.** Бластома легкого. Микрофото: строма напоминает эмбриональную ткань легкого, тубулярные структуры. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

которые могут формировать участки псевдоэпифификации (рис. 10.92). Строма бластомы представлена примитивной эмбриональной мезенхимой [1, 5]. Бластома встречается одинаково часто у мужчин и женщин (1,4:1) в различные периоды жизни (1–77 лет). Чаще встречается периферическая клиничко-анатомическая форма, размеры узла от 1 до 28 см.

В МНИОИ им. П.А. Герцена проблемы хирургического и комбинированного лечения больных с первичными злокачественными опухолями легких изучают более 60 лет, и к настоящему времени институт располагает опытом более 5500 операций. Среди оперированных больных удельный вес злокачественных неэпителиальных опухолей

**Таблица 10.22.** Частота первичных злокачественных неэпителиальных опухолей легких (МНИОИ им. П.А. Герцена)

№	Вид опухоли	Число больных	
		Абс.	%
1	Саркома	109	69,4
1.1	Мякотканые саркомы (табл. 10.23)	106	97,2
1.2	Хондросаркома	3	2,8
2	Злокачественные опухоли лимфоидной ткани	23	14,6
2.1	Болезнь Ходжкина	2	8,7
2.2	Неходжкинская лимфома	18	78,2
2.3	Солитарная плазмцитомы	3	13,1
3	Карциносаркома	16	10,3
4	Злокачественная параганглиома	2	1,3
5	Бластома	2	1,2
6	Неклассифицируемые саркомы	5	3,2
	Всего	157	100

составляет 3,0%. Количественное соотношение между РЛ и первичными злокачественными неэпителиальными опухолями — 30:1.

Среди всех злокачественных неэпителиальных опухолей чаще диагностировали саркомы, преимущественно мягкотканые (табл. 10.22, 10.23).

Отличительными от РЛ признаками сарком являются: более молодой возраст пациентов (средний возраст 43,5 года, что на 15 лет меньше, чем при раке); болеют одинаково часто мужчины и женщины, их соотношение 1,2:1; преимущественно (81%) периферическая клиничко-анатомическая форма (узловая, пневмониеподобная); более длительный анамнез заболевания; значительно меньшая частота метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы (табл. 10.24); низкий показатель морфологической верификации диагноза до начала лечения.

## Лечение

Лечение сарком легкого должно быть строго индивидуализированно с учетом факторов, влияющих на его результаты. При резектабельных формах большинства злокачественных неэпителиальных опухолей легких хирургическое лечение до настоящего времени остается основным и наиболее эффективным. Дискутабельными остаются вопросы о комбинированном и комплексном лечении сарком. Большинство (74%) больных удается выполнить органосохранные операции в объеме сублобарной резекции, лобэктомии, нередко с резекцией и пластикой бронхов, с соблюдением принципов онкологического радикализма [1].

В целом пятилетняя выживаемость больных с первичной саркомой легкого составляет 38–52%,

**Таблица 10.23.** Гистологические варианты мягкотканых сарком легкого (МНИОИ им. П.А. Герцена)

№	Вид опухоли	Число больных	
		Абс.	%
1	Миогенные саркомы	39	36,8
1.1	Лейомиосаркома	34	87,2
1.2	Рабдомиосаркома	5	12,8
2	Ангиогенные саркомы	32	30,2
2.1	Злокачественная гемангиоперицитомы	21	65,6
2.2	Злокачественная гемангиоэндотелиома	11	34,4
3	Злокачественная фиброзная гистиоцитомы	14	13,2
4	Злокачественная шваннома (нейросаркома)	11	10,4
5	Фибросаркома	7	6,6
6	Липосаркома	3	2,8
	Всего	106	100

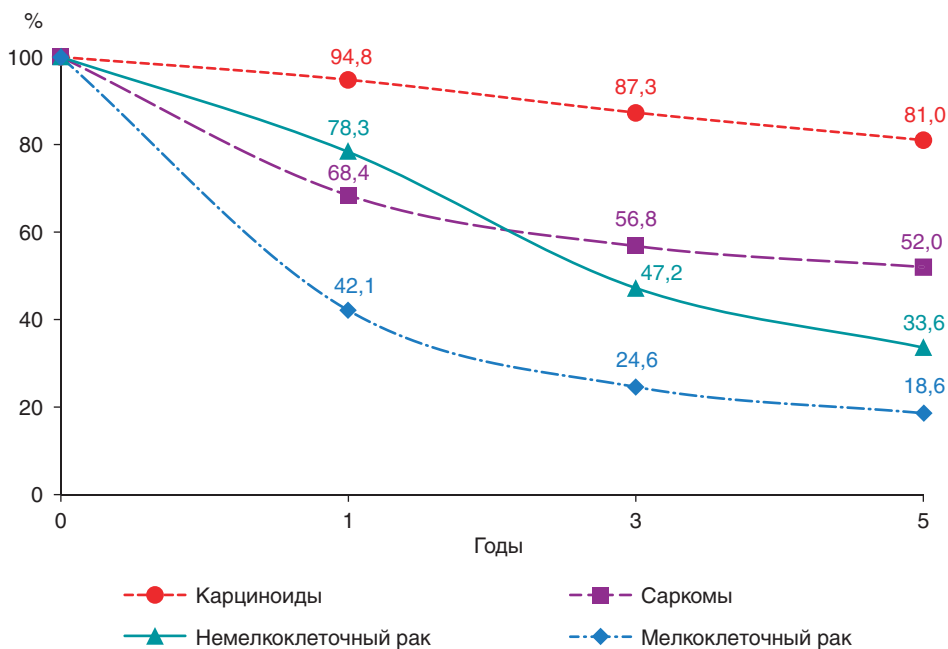
**Таблица 10.24.** Общая морфологическая характеристика злокачественных неэпителиальных опухолей легкого с учетом гистологического исследования операционного препарата (МНИОИ им. П.А. Герцена)

Гистологический тип опухоли	Число больных	Результаты микроскопического исследования			
		опухолевая эмболия кровеносных сосудов	метастазы в регионарных лимфатических узлах	инфильтрация окружающих тканей и органов	
Миогенная саркома	39	8	1	11	
Ангиогенная саркома	32	14	4	12	
Злокачественная лимфома	20	2	5	6	
Карциносаркома	17	1	4	5	
Нейросаркома	11	1	-	3	
Фиброзная гистиоцитома	14	3	2	4	
Фибросаркома	7	1	-	3	
Липосаркома	3	-	-	1	
Злокачественная параангиома	2	-	1	-	
Неклассифицируемые саркомы	3	1	-	-	
Всего	Абс.ч.	148	31	17	45
	%	100	20,9	11,5	30,4

что в целом статистически достоверно выше таковой при немелкоклеточном и особенно мелкоклеточном раке (рис. 10.93). Критическим периодом являются первые 3 года после операции, в течение которых умирают 43% больных, как правило, от отдаленных метастазов, что подтверждает ведущую роль гематогенного метастазирования сарком легких [3, 4].

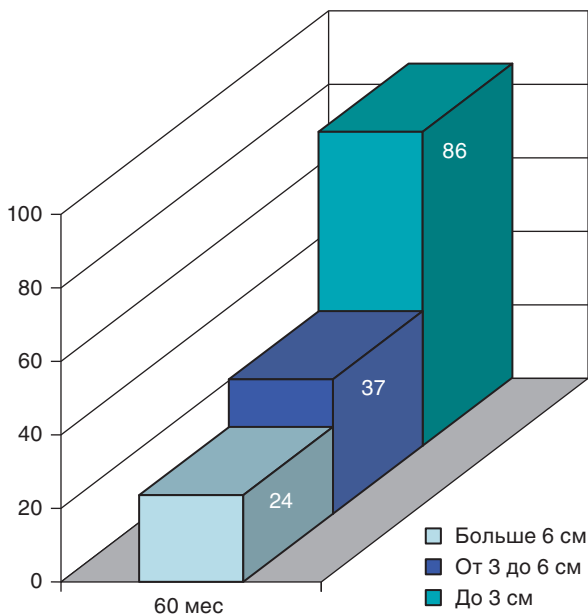
Из 106 находившихся под нашим наблюдением больных с мягкоткаными саркомами легких по-

сле хирургического лечения более 5 лет в целом пережили 50,4%. Прогностическими факторами являются: размер первичной опухоли; состояние внутригрудных лимфатических узлов; гистологический тип и степень дифференцировки саркомы. Больные с опухолью диаметром до 3 см, независимо от степени ее дифференцировки, переживали 5 лет в 2 с лишним раза чаще, чем при опухоли размером 3,1–6 см, и в 3 с лишним раза чаще, чем при опухоли 6 см и более — соответственно 86,



**Рис. 10.93.** Отдаленные результаты хирургического (комбинированного) лечения больных со злокачественными опухолями легких





**Рис. 10.94.** Продолжительность жизни больных с первичными мягкотканными саркомами легких после хирургического лечения в зависимости от размера опухоли

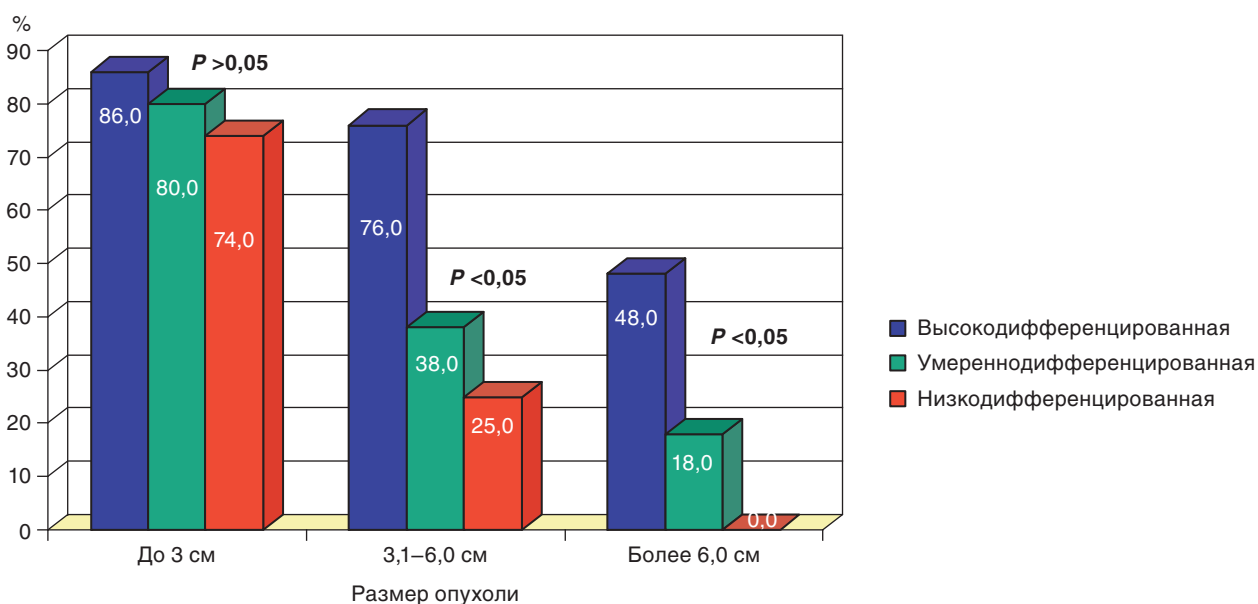
37 и 24% (рис. 10.94). В группе низкодифференцированных сарком, особенно диаметром более 6 см, прогноз неблагоприятен, ни один больной не дожид до 5 лет, а при высокодифференцированных опухолях этот срок переживают около половины больных (рис. 10.95). Существует также прямая зависимость отдаленных результатов хирургического лечения больных с саркомами легкого от состояния внутригрудных лимфатических узлов. При их интактности трехлетняя выживаемость в 2 раза (62

и 29%), а пятилетняя — в 4 раза (59 и 14%) больше, чем при их метастатическом поражении. Лучшие отдаленные результаты в целом достигаются при ангиогенных саркомах (60,2%), злокачественной фиброзной гистиоцитоме (62,5%) и нейросаркоме (55,5%), менее благоприятен прогноз при миогенных саркомах (35,2%).

В отдаленные сроки после операции по поводу саркомы легкого основной причиной смерти (75,7%) явилось метастазирование в отдаленные органы, а у 24,3% — внутригрудной локорегионарный рецидив без поражения отдаленных органов. Нами повторно оперированы 5 больных (табл. 10.25). Двое из них живут 3 и 6 лет после второй операции без признаков прогрессирования заболевания.

Пятилетняя выживаемость оперированных нами больных с карциносаркомой легкого составляет 25%, что не отличается от таковой по данным зарубежной литературы [2, 62]. Прогноз при данной форме первичной злокачественной неэпителиальной опухоли зависит от стадии заболевания и преобладания гистологического компонента опухоли — эпителиального или мезенхимального.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных с солитарной злокачественной экстрамедуллярной плазмоцитомой легкого несколько выше (40%), что совпадает с таковыми в зарубежных публикациях: двух- и пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет соответственно 66 и 40%. Несмотря на радикальный характер операций, у 15–30% пациентов в ближайшие годы после лечения выявляют прогрессирование заболевания в виде множе-



**Рис. 10.95.** Пятилетняя выживаемость больных саркомами легкого после хирургического лечения в зависимости от степени дифференцировки и размера опухоли

**Таблица 10.25.** Объем операций при локорегионарном рецидиве саркомы легкого (МНИОИ им. П.А. Герцена)

Гистологический тип саркомы	Объем первой операции	Интервал	Объем второй операции
Гемангиоперицитома умереннодифференцированная	Экономная резекция	10 мес	Пневмонэктомия
Рабдомиосаркома умереннодифференцированная	Экономная резекция	1,5 года	Пневмонэктомия
Лейомиосаркома низкодифференцированная	Экономная резекция	3,5 года	Пневмонэктомия
Лейомиосаркома низкодифференцированная	Лобэктомия	1,5 года	Лобэктомия по типу пневмонэктомии
Лейомиосаркома высокодифференцированная	Лобэктомия	2,3 года	Билобэктомия по типу пневмонэктомии

ственных узлов. Ввиду малого числа наблюдений достоверных сведений об эффективности лучевой и полихимиотерапии в плане комбинированного лечения злокачественной опухоли лимфоидной ткани нет [7].

Наконец, удовлетворителен прогноз при первичной злокачественной неходжкинской лимфоме легкого, пятилетняя выживаемость больных в целом составила 64%: при мелкоклеточной форме (низкой степени злокачественности) — 79,8% и крупноклеточной (высокой степени злокачественности) — 40%. Аналогичные показатели выживаемости больных опубликовали другие клиницисты [52, 63]. При изолированной неходжкинской лимфоме целесообразно проведение хирургического лечения или лучевой терапии, а при наличии рецидива и первичной распространенной полихимиотерапии [52].

Таким образом, первичные злокачественные неэпителиальные опухоли легких следует рассматривать как излечимую болезнь, нередко с лучшим прогнозом, чем при немелкоклеточном раке данной локализации. Успехи лечения зависят от своевременной диагностики заболевания. При резектабельных формах большинства злокачественных новообразований легкого хирургическое лечение до настоящего времени остается основным, позволяющим продлить жизнь больных на 5 лет и более. У пациентов при T1–T2 высокодифференцированной саркомы удается выполнить органосохранные операции с благоприятным прогнозом. Нерешенным остается вопрос о комбинированном лечении больных с саркомами легких. Применение современных, более активных противоопухолевых препаратов, возможно, позволит улучшить отдаленные результаты при умеренно- и низкодифференцированных саркомах II и III стадии.

#### Список литературы

См. 

## 10.5. Метастатические опухоли легких\*

*О.В. Пикин, В.Д. Паршин*

### Введение

Метастазирование опухолей является одной из важнейших проблем современной онкологии. Впервые термин «метастаз» ввел Recamier в 1829 г. Метастазирование (от греч. *metastasis* — перемещение) злокачественных опухолей в легкие подчиняется общим закономерностям, детально изученным в эксперименте и онкологической клинике и вместе с автономностью роста и инвазивностью является признаком опухолевой прогрессии. Основным путем метастазирования в легкие — гематогенный, реже — лимфогенный, аэрогенный и через диафрагму (их частота не превышает 2–5%). Большое количество кровеносных сосудов в легких, густая капиллярная сеть, артериовенозные соустья, развитая лимфатическая система создают предпосылки для частого развития метастазов в системе органов дыхания [1].

### Патогенез

При гематогенном пути распространения опухолевые эмболы попадают в легкие через систему полых или воротной вены, оседают в артериолах, венах, капиллярах и при наличии необходимых условий в легочной ткани дают начало развитию метастаза. Метастазы чаще располагаются в периферических отделах паренхимы легкого, нередко субплеврально. В некоторых случаях по мере роста опухолевые клетки проникают в лимфатические щели и сосуды, начинают распространяться перибронхиально и периваскулярно в направлении движения тока лимфы к корню. При массивном поражении паренхимы легких

\* Глава написана при участии А.Х. Трахтенберга.

развивается картина ракового лимфангита и лимфатические сосуды становятся основным путем распространения метастазов. По лимфатическим сосудам опухолевые клетки достигают лимфатических узлов корней легких и средостения. В них опухолевые клетки задерживаются, размножаются, постепенно замещая ткань лимфатического узла. Изменения в лимфатических узлах приводят к застою, функциональной недостаточности клапанного аппарата лимфатических сосудов, что создает условия для ретроградного метастазирования в легочную ткань. Опухолевые эмболы новообразований органов брюшной полости могут проделать иной путь. В результате ортоградного метастазирования этих опухолей в забрюшинные лимфатические узлы опухолевые клетки попадают в грудной лимфатический проток и током лимфы заносятся в венозную систему большого круга кровообращения и далее по гематогенному пути, описанному выше [1–3].

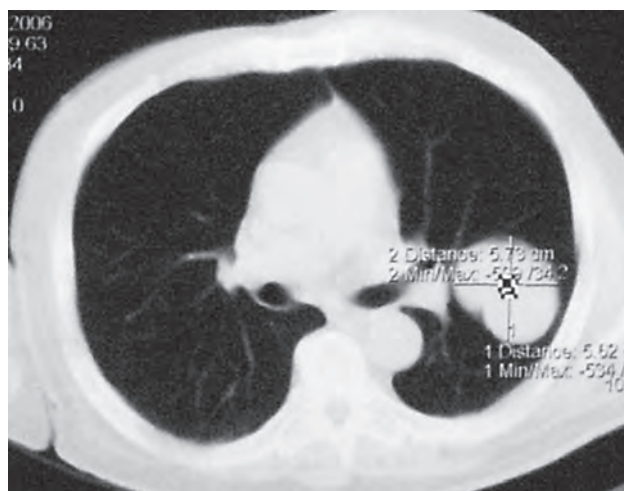
Метастазы в легких выявляют при первичном обследовании или в различные сроки после лечения злокачественных новообразований у 6–30% больных с опухолями любой локализации. Частота метастазирования в легкие первичных опухолей различной локализации варьирует в широких пределах, что объясняется как отличиями в структуре онкологической патологии в странах мира, так и избирательным интересом лечебных учреждений к определенной форме опухолей. По данным аутопсий, метастазы в легких наиболее часто обнаруживают при хорионэпителиоме, меланоме, остеогенной саркоме, раке почки и яичка (табл. 10.26).

### Классификация

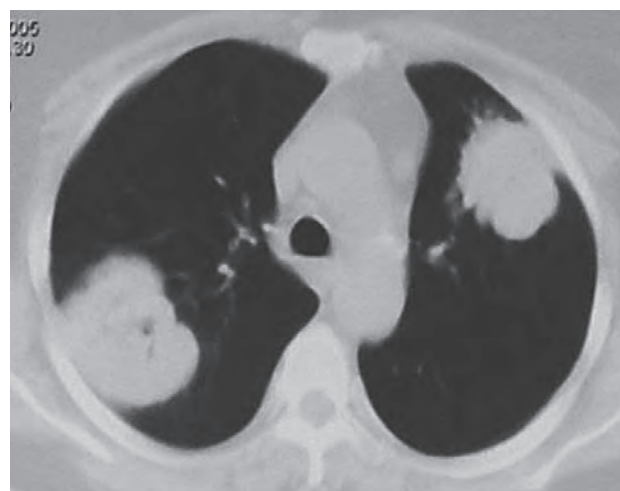
В клинической практике легочные метастазы подразделяют на солитарный (1 узел) (рис. 10.96), единичные (2–3 узла) (рис. 10.97) и множественные (>3 узлов) (рис. 10.98), а по локализации — на

**Таблица 10.26.** Частота обнаружения метастазов некоторых злокачественных опухолей в легких (данные аутопсий) [4]

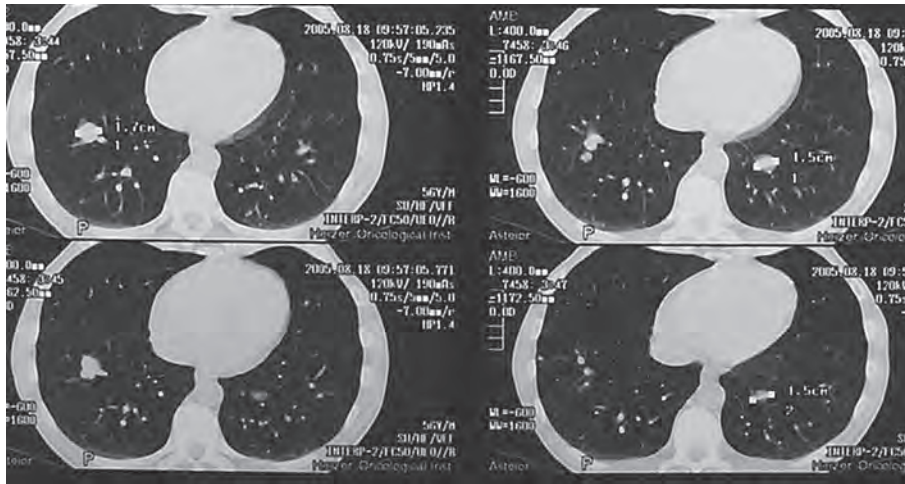
Локализация первичной опухоли	Отдаленные метастазы, %	Метастазы только в легких, %
Желудок	20–30	7
Ободочная/прямая кишка	20–40	9
Тело матки	30–42	9
Мочевой пузырь	25–30	9
Голова/шея	20–40	10
Меланома	60–80	12
Шейка матки	20–30	14
Предстательная железа	15–20	18
Саркома мягких тканей	40–60	18
Молочная железа	60	21
Яичко	70–80	27
Почка	50–75	27
Остеогенная саркома	50–70	30
Хорионэпителиома	70–90	35



**Рис. 10.96.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки: солитарный метастаз саркомы мягких тканей в верхней доле левого легкого




**Рис. 10.97.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки: единичные метастазы рака шейки матки в легких



**Рис. 10.98.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки: множественные метастазы рака почки в легких

одно- и двусторонние. Эта классификация проста и удобна для практического применения.

### Клиническая картина

Клинические проявления метастатического поражения легких скудные, поскольку в большинстве наблюдений метастазы располагаются в плевральной зоне легкого. Примерно у 70% больных заболевание протекает бессимптомно, поэтому образование в легком выявляют случайно при рентгенологическом исследовании или в процессе динамического наблюдения. Лишь при прорастании висцеральной плевры, грудной стенки или бронха появляются клинические симптомы (кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье, одышка, повышение температуры тела). В 2–10% наблюдений опухоли метастазируют непосредственно в стенку бронха и проявляются симптоматикой, характерной для центральной первичной злокачественной опухоли легкого с нарушением вентиляции соответствующей доли или сегмента (рис. 10.99, см. ) [1, 5–7].

Осложнениями солитарного, единичных и множественных метастазов могут быть перифокальная пневмония, распад в опухолевом узле, спонтанный пневмоторакс, кровотечение, гиповентиляция сегмента либо доли, пневмония с абсцедированием, плеврит и эмпиема плевры.

### Диагностика

Солитарный метастаз — понятие клинко-рентгенологическое, под которым понимают выявление солитарной тени в легком доступными на сегодняшний день методами исследования. Действительно, у 10–15% больных диагностируют истинно солитарный метастаз, что подтверждают операционными находками и материалами аутопсий [2, 8].

Основным методом диагностики метастатической опухоли легкого является **рентгенологический**. Возможности рутинного рентгенологического исследования при определении истинного количества метастазов в легких ограничены, поскольку мелкие узлы могут быть не всегда видны на рентгенограммах и томограммах, особенно при локализации в труднодоступных отделах легких, либо когда их диаметр не превышает поперечного сечения сосудов легкого [9, 10]. Сложно при рентгенологическом исследовании выявить метастазы в верхушках легких, диафрагмальных синусах, прикорневых и субплевральных зонах.

**КТ** позволяет выявить на 50–70% образований больше по сравнению с рутинным рентгенологическим исследованием. По мнению большинства исследователей, КТ необходимо включать в обязательный алгоритм обследования больных с метастазами в легких [9, 11–13].

В последние годы активно изучают возможность **ПЭТ** в диагностике метастазов в легких. Ее чувствительность, специфичность и диагностическая точность, по данным различных авторов, составляет 85–92, 63–84 и 87–91% соответственно, что не превышает результативность КТ [14–16].

Чаще метастаз в легких приходится дифференцировать с периферической первичной злокачественной, доброкачественной опухолью и очаговыми поражениями неопухолевого генеза.

При единичных, а тем более множественных тенях в легких на этапе начальной диагностики или после излеченной первичной опухоли диагноз метастатического поражения наиболее вероятен. Необходимо помнить, что рентгенологическая картина ряда интерстициальных и очаговых неопухолевых заболеваний легких может имитировать их метастатическое поражение. Это подтверждается в публикациях зарубежных авторов, посвященных синдрому «организующейся пневмонии», имеющей крайне динамическую рентгенологиче-

скую картину. Именно с наличием этого синдрома связывают ошибочные заключения о спонтанной регрессии метастатических очагов в легких при раке почки и меланоме, если учесть, что гистологическое подтверждение изменений в легочной ткани было всего у 20% больных [17, 18].

Сложнее обстоит дело при выявлении солитарной тени в легком, у ранее леченных больных по поводу онкологической патологии. Дифференциальная диагностика первичной опухоли и метастатического поражения легкого в этой ситуации сложна. Только хирургическое вмешательство с гистологическим исследованием удаленного препарата помогает установить правильный диагноз. По данным А.Х. Трахтенберга, В.И. Чисова (2000), из 219 больных с выявленной солитарной тенью в легком после излеченной ранее первичной опухоли метастатический характер был подтвержден лишь у 139 (63,5%), а у остальных (36,5%) образование оказалось метакронной первичной злокачественной опухолью.

По данным литературы, метастатическое поражение легких подтверждают в среднем у 60%, метакронный первичный РЛ — у 28% и доброкачественную опухоль — у 12% больных [1, 6, 19–21] (табл. 10.27).

При появлении очагов в легких, изменений на плевре и увеличении внутригрудных лимфатических узлов у больных, ранее леченных по поводу различных злокачественных новообразований, возникает проблема их трактовки. Является это проявлением прогрессирования заболевания или неопухоловой патологией? В этой ситуации клиницист находится перед дилеммой: проводить лекарственное противоопухоловое лечение или нет? Даже выявление единичных и множественных теней в легких на этапе начальной диагностики или после излеченной первичной опухоли не всегда свидетельствует о метастатическом их поражении.

В МНИОИ им. П.А. Герцена в качестве завершающего этапа диагностики широко используют торакоскопию, которую выполнили 68 больным, ранее леченным по поводу злокачественных опухолей различных локализаций. У всех при рентгенологическом исследовании органов грудной

клетки, включая КТ, определялись изменения в легочной ткани, плевре и/или внутригрудных лимфатических узлах, которые трактовали как метастатическое поражение. Изолированное поражение легкого констатировано у 48 (70,6%), плевры — у 8 (11,8%), внутригрудных лимфатических узлов — у 4 (5,8%). Сочетание изменений легочной паренхимы и лимфатических узлов диагностировали у 4 (5,8%), легкого и плевры — у 4 (5,8%) больных. Стабильная рентгенологическая картина выявленных изменений на фоне проводимого лечения заставила усомниться в правильности предполагаемого диагноза. Метастатический характер изменений диагностирован у 44 (65%), неопухоловая патология — у 24 (35%) больных [22].

Таким образом, видеоторакоскопия является информативным методом завершающей диагностики патологии легкого, плевры и средостения, выявленной при динамическом наблюдении онкологических больных.

## Лечение

История хирургического лечения метастазов в легких насчитывает более 100 лет. В 1882 г. Weinlechner удалил метастаз из легкого во время операции по поводу саркомы грудной стенки. Годом позже Kronlein (1883) сообщил о больном, которому он выполнил резекцию грудной стенки по поводу рецидива саркомы и удалил метастаз из легкого. Больной прожил после операции 7 лет. Первую операцию по поводу метакронно выявленного метастаза в легком выполнил Devis в 1927 г. [6, 8, 19].

Впервые пристальное внимание медицинской общественности к проблеме оперативного лечения легочных метастазов привлекло сообщение J. Varney и J. Churchill (1939) о благоприятном исходе удаления метастаза гипернефроидного рака почки из легкого спустя год после нефрэктомии. Авторы выполнили лобэктомию, после которой больная прожила 23 года и умерла от интеркуррентного заболевания без признаков прогрессирования опухолевого процесса, что было подтверждено на аутопсии.

**Таблица 10.27.** Вероятная природа солитарной метакронной тени в легком у больных, ранее леченных по поводу злокачественных новообразований

Локализация первичной опухоли	Вероятность, %		
	метастаз	первичный РЛ	доброкачественная опухоль
Саркома	100,0	0,0	0,0
Толстая кишка	70,0–90,0	10,0–30,0	10,0–15,0
Молочная железа	70,0–80,0	20,0–30,0	10,0–15,0
Почка	60,0–70,0	20,0–30,0	10,0
Кожа	40,0–50,0	50,0–60,0	10,0
Матка	40,0–50,0	50,0–60,0	10,0
Полость рта	40,0	60,0	–
Гортань	10,0–20,0	80,0–90,0	–

В нашей стране первую резекцию легкого по поводу метастаза произвел Б.Э. Линберг в 1948 г. Пионерами хирургии легочных метастазов были А.А. Вишневецкий (1950), Е.С. Лушников (1959), А.Н. Фокин (1961), А.И. Пирогов, И.А. Максимов (1963). Первые сообщения о повторных операциях на легких по поводу метастазов принадлежат А.П. Колесову. В 1957–1960 гг. он трижды оперировал больную с метастазами саркомы в оба легких. По сводной статистике Б.К. Поддубного, к 1969 г. в литературе имелись сведения о 700 операциях удаления метастатических опухолей легких [1, 24, 25]. О возрастании интереса к проблеме хирургического лечения метастатических опухолей легких свидетельствует тот факт, что к 1982 г. в мировой литературе имелись сообщения уже о 2649 операциях по поводу внутрилегочных метастазов, а в 1997 г. были опубликованы результаты исследования из 18 крупнейших торакальных клиник Европы и Северной Америки, насчитывавшего 5206 операций по поводу метастазов в легких [23].

Выбор метода лечения больных с метастазами в легких зависит от локализации и гистологической структуры первичной опухоли, характера ранее проведенного лечения и его эффективности, сроков выявления метастазов после окончания лечения первичной опухоли, количества и локализации метастазов в легком, состояния внутригрудных лимфатических узлов. Принципиальным моментом считаем дифференцированный подход к выбору лечебной тактики у больных с метастазами в легких. В зависимости от чувствительности метастазов к химио-гормоно-иммунотерапии выделяем две группы:

- I группа — метастазы, чувствительные к лекарственному противоопухолевому лечению (злокачественные опухоли яичка, остеогенная саркома, хорионэпителиома, рак молочной железы, высокодифференцированный рак эндометрия и др.);
- II группа — метастазы, резистентные или обладающие низкой чувствительностью к указанному методу терапии (рак толстой кишки, почки, шейки матки, меланома, саркома мягких тканей, хондросаркома).

При морфологически подтвержденных легочных метастазах I группы на первом этапе предпочтение отдают лекарственному противоопухолевому лечению и только при его неэффективности решают вопрос об оперативном вмешательстве. У больных с метастазами II группы в первую очередь рассматривают возможность их удаления.

Оперативные вмешательства при внутрилегочных метастазах условно разделяют на следующие типы:

- 1) радикальные, когда возможно полное удаление всех метастатических очагов;
- 2) паллиативные, с целью предупреждения или устранения осложнений опухолевого процес-

са (кровотечение, пневмоторакс, бронхостеноз, абсцедирование в зоне ателектаза, распад в опухолевом узле), а также для уменьшения опухолевой массы с целью создания благоприятных условий для проведения последующего консервативного противоопухолевого лечения;

### 3) пробные.

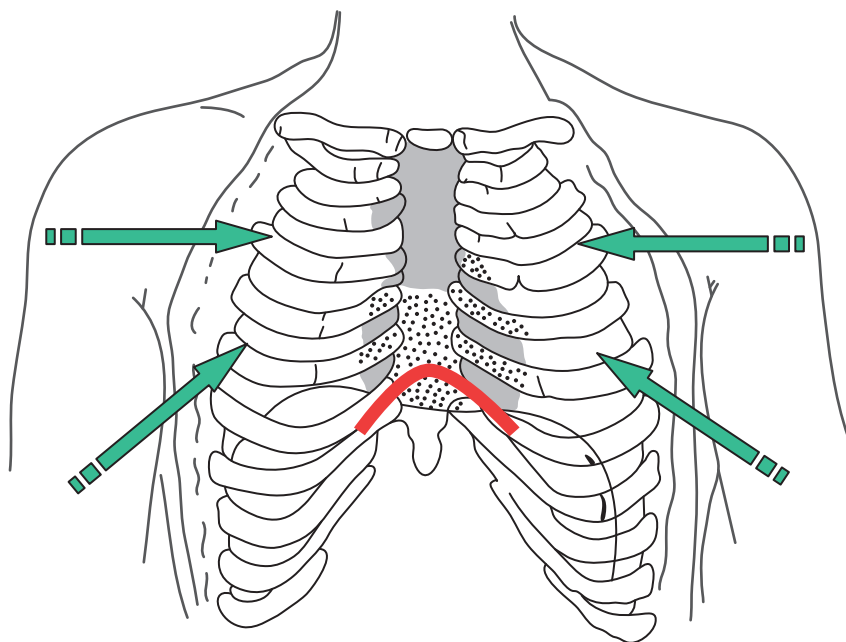
В настоящее время сформулированы критерии отбора больных, у которых возможно хирургическое лечение внутрилегочных метастазов: отсутствие рецидива первичной опухоли по данным комплексного обследования, изолированное метастатическое поражение легких, техническая возможность удаления метастаза(-ов), функциональная операбельность больного [1, 8, 19, 24, 25].

Активная хирургическая тактика при метастатическом поражении легких находит все больше сторонников, хотя по отношению ко всем больным с легочными метастазами хирургическое лечение удается провести не более чем у 5–10% больных. Резектабельность, по данным различных исследователей, составляет 76–97% [24–26]. Значительному контингенту больных отказывают в оперативном вмешательстве и проводят лекарственное противоопухолевое лечение, зачастую без учета чувствительности метастазов.

В настоящее время общепринятыми доступами при хирургическом лечении легочных метастазов является торакотомия, стернотомия и билатеральная торакотомия. Стернотомию и билатеральную торакотомию используют для удаления двусторонних метастазов. В последнее время четко просматривается тенденция к одноэтапным хирургическим вмешательствам. Стернотомия, торакотомия, тем более билатеральная, — травматичные оперативные доступы. Альтернативой является видеоассистированное удаление метастазов с использованием доступа под мечевидным отростком для двусторонней ревизии плевральных полостей (рис. 10.100). Методика выполнения операции подробно описана Т.С. Минео и соавт. (2001) [27]. Преимущества доступа: возможность мануальной пальпации всех сегментов легкого; одноэтапное удаление билатеральных метастазов; меньшая травматичность по сравнению со стернотомией и билатеральной торакотомией.

Общепринятым является щадящий подход при хирургическом лечении метастатических опухолей легких, у 60–70% больных выполняют экономную сублобарную резекцию (краевую, клиновидную, прецизионную) и сегментэктомию, реже выполняют лоб- и пневмонэктомию. Пневмонэктомию при внутрилегочных метастазах большинство исследователей считают операцией отчаяния, когда меньший объем вмешательства невозможен. Отдаленные результаты пневмонэктомии зависят от совокупности прогностических факторов [28–30].

Частота осложнений после операций по поводу метастатических опухолей легких не превышает



— Линия кожного разреза — Места введения торакопортов

**Рис. 10.100.** Схема оперативного доступа для видеоассистированного удаления двусторонних метастазов

10–15%. Наиболее часто развиваются пневмоторакс, ателектаз и нарушение дренажной функции бронхов. Тяжелые послеоперационные осложнения констатируют у 2–5% больных. Летальность после операций по поводу метастатических опухолей легких варьирует от 1,2 до 6%, она возрастает с увеличением объема вмешательства и достигает максимума после пневмонэктомии [1, 23, 25, 31, 79].

Результаты хирургического лечения солитарного метастаза следует признать удовлетворительными. После удаления солитарного метастаза пятилетняя выживаемость, по сводным данным отечественных и зарубежных авторов, составляет 30–52% [1, 10, 22, 23, 25, 32–36] (табл. 10.28).

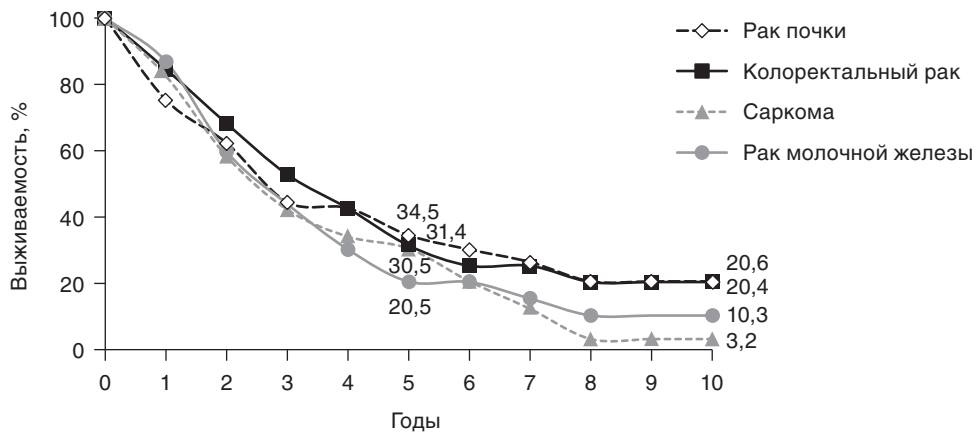
**Таблица 10.28.** Пятилетняя выживаемость больных после удаления солитарного метастаза

Авторы, год публикации	Число больных	Пятилетняя выживаемость, %
Луфт А.В. (2001) [32]	99	36,9
Накашидзе Д.Я. (1991) [24]	150	31,4
Паршин В.Д. (2003) [25]	75	39,3
Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. (2000) [1]	139	33,0
Kanki M. et al. (1998) [34]	120	37,1
Drings P. et al. (1993) [33]	729	33,5
Saito Y. et al. (2002) [53]	104	39,6
Monteiro A. et al. (2004) [35]	78	47,4

Показатели длительной безрецидивной выживаемости подтверждают эффективность хирургического метода в лечении больных с солитарным метастазом (рис. 10.101).

Внедрение в клиническую практику торакоскопии существенно расширило возможности хирургического лечения метастазов. Сочетание высокой информативности и малой инвазивности вмешательства позволило расширить контингент больных, подлежащих хирургическому лечению [37–40]. Наибольшим опытом (80 больных) торакоскопических резекций легкого по поводу метастазов колоректального рака обладают R.J. Landreneau и соавт. (2000). Пятилетняя выживаемость составила 30,8%, что соответствует результатам хирургического лечения торакотомным доступом. Частота рецидива по линии шва легочной ткани — 8% [39]. В МНИОИ им. П.А. Герцена торакоскопическая резекция легкого выполнена 78 больным (рис. 10.102), пятилетняя выживаемость составила 33,3%. Эффективность торакоскопических операций в хирургии метастатических опухолей легких подтверждают многочисленные работы и метаанализ литературы [80, 81].

Лечебная тактика при единичных и множественных метастазах в легких, особенно при двустороннем поражении, остается противоречивой. Большинство исследователей проводят полихимиотерапию по одной из схем в зависимости от гистогенеза первичной опухоли. Однако незначительная эффективность лекарственного лечения в отношении легочных метастазов целого ряда злокачественных новообразований заставила ис-



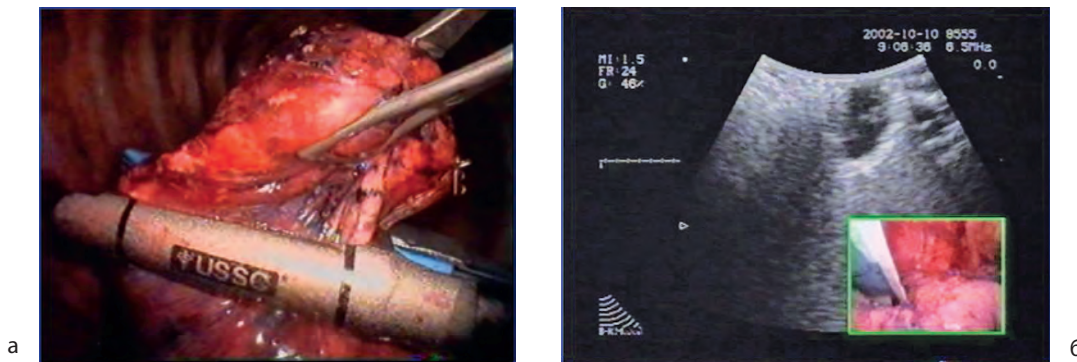
**Рис. 10.101.** Безрецидивная выживаемость больных после удаления солитарного внутрилегочного метастаза в зависимости от гистогенеза и локализации первичной опухоли

следователей изучить целесообразность их удаления. За последние 10 лет в литературе появились публикации, посвященные эффективности хирургического метода как компонента комбинированного и комплексного лечения больных с единичными и множественными метастазами в легких. Авторы сообщают о 20–35% пятилетней выживаемости [41–43].

По данным крупнейшего исследования (18 клиник Западной Европы и США), основанного на анализе результатов хирургического лечения 5206 больных с внутрилегочными метастазами, было установлено, что пятилетняя выживаемость после удаления солитарного метастаза составляет 43%, 2–3 метастазов — 34%, 4 и более — 27%. По поводу единичных и множественных метастазов оперированы 2349 (45,1%) больных. Наиболее благоприятные отдаленные результаты получены у больных после удаления метастазов герминогенных опухолей (пятилетняя выживаемость составила 68%), худшие — при метастазах меланомы (пятилетняя выживаемость — 21%) [23]. Анализ результатов многоцентрового исследования позволил выделить наиболее значимые прогностические факторы и создать интегральную систему

их оценки. Основной вывод — хирургическое лечение метастазов в легких с учетом факторов прогноза оправдано, поскольку позволяет добиться пятилетней выживаемости даже при единичных и множественных метастазах. По данным МНИОИ им П.А. Герцена, пятилетняя выживаемость после удаления единичных метастазов составила 21,7%, множественных — 14,7%.

Имеющиеся в литературе сведения о преимуществе хирургического или консервативного противоопухолевого лечения внутрилегочных метастазов порой противоречивы. В частности, J. Wedman и соавт. (1996) считают оправданным оперативное вмешательство при единичных и множественных метастазах, поскольку пятилетняя выживаемость достигает 59%, в то время как в группе больных, леченных консервативно, — лишь 4% [44]. По материалам Mayo Clinic (Choong P.F. et al., 1995), более благоприятные результаты получены при хирургическом лечении метастазов сарком в легких, чем при использовании химиотерапии: пятилетняя выживаемость составила 40 и 20% соответственно ( $p < 0,05$ ) [45]. M. Antunes и соавт. (1999) при лечении метастазов остеогенной саркомы отдают предпочтение комбинации



**Рис. 10.102.** Видеоторакоскопическое удаление солитарного метастаза (а) с интраоперационным ультразвуковым исследованием (б)



химиотерапевтического и хирургического методов лечения: трехлетняя выживаемость составила 61%, что сравнимо с отдаленными результатами лечения больных с первичной опухолью без легочных метастазов [46].

Эффективность существующих сегодня методов противоопухолевого лечения сарком и их метастазов различна. Наибольшей чувствительностью к химиопрепаратам обладает остеогенная саркома, в то время как хондросаркома, злокачественный вариант остеобластокластомы и большинство морфологических типов сарком мягких тканей резистентны или характеризуются невысокой чувствительностью к указанному лечению. Внедрение в клиническую практику таких химиопрепаратов, как доксорубицин, метотрексат, цисплатин, ифосфамид, позволило снизить частоту развития метастазов остеогенной саркомы в легких до 31%, а пятилетнюю выживаемость после их удаления увеличить до 35–50% [45–48].

При резектабельных метастазах остеогенной саркомы в легких предпочтение отдают оперативному вмешательству и последующей многокурсовой полихимиотерапии. В случае сомнительной резектабельности проводят лекарственное лечение, по завершению которого решают вопрос об операции по поводу «остаточной опухоли». Применение только химиотерапии для лечения метастазов остеогенной саркомы в легких не дает повода для оптимизма — 5 лет переживает не более 10% больных [49, 50]. Если в лечении остеогенной саркомы наметился прогресс благодаря внедрению эффективных химиопрепаратов, то результаты лечения метастазов сарком мягких тканей в легких не имеют тенденции к улучшению на протяжении десятков лет. Учитывая невысокую чувствительность этих опухолей к лекарственному лечению (частичный ответ регистрируют не более чем у 20–40% больных, медиана выживаемости не превышает 12 мес), единственным методом помощи является оперативное вмешательство. После удаления метастазов в легких 5 лет живут 20–30% больных в зависимости от морфологического типа опухоли [50–52, 82]. Адьювантная химиотерапия (доксорубицин, адриабластин<sup>®</sup>, ифосфамид, винкристин, цисплатин) не приводит к достоверному улучшению результатов лечения. По данным G. Billingsley и соавт. (1999), после полихимиотерапии метастазов мягкотканых сарком в легких

средняя продолжительность жизни не превышала 11 мес, в то время как после хирургического лечения — 33 мес (трехлетняя выживаемость 46%). Те же авторы, основываясь на анализе результатов хирургического лечения 138 больных с метастазами сарком мягких тканей в легких, показали, что лучшие результаты достигаются после удаления метастазов лейомиосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, синовиальной саркомы, хуже — при фибро-, липо- и нейрофибросаркоме [48].

Легкие являются наиболее частой локализацией экстраабдоминальных метастазов колоректального рака, причем их изолированное поражение констатируют у 10% больных, что составляет всего 1–3% к числу впервые выявленных больных с опухолью данной локализации. Именно этот контингент больных рассматривают потенциальными кандидатами для оперативного вмешательства [6].

Резекцию легкого по поводу солитарного метастаза колоректального рака впервые выполнил Blalock в 1944 г. [53]. Возможности консервативного противоопухолевого лечения метастазов колоректального рака ограничены, поэтому большинство исследователей отдают предпочтение хирургическому методу [53–55]. Y. Saito и соавт. (2002) на репрезентативном клиническом материале (165 больных с метастазами колоректального рака в легких) показали, что солитарный характер поражения легкого, отсутствие метастазов во внутригрудных лимфатических узлах, disease free interval <36 мес и нормальный уровень раковоэмбрионального антигена до торакотомии являются независимыми прогностическими факторами. Общая пяти- и десятилетняя выживаемость составила 39,6 и 37,2% соответственно [53].

Общеизвестные критерии отбора больных для операции по поводу метастазов в легких, предложенные Thomford и соавт. в 1965 г. (первичная опухоль надежно излечена, поражение только легких, удовлетворительные функциональные резервы больного), в настоящее время пересматривают [8]. Наличие резектабельных метастазов колоректального рака в печени не сдерживает хирургов от активной лечебной тактики в отношении метастазов в легких, независимо от сроков их выявления. Отдаленные результаты подобных операций сравнимы с таковыми при солитарном поражении органа (табл. 10.29).

**Таблица 10.29.** Пятилетняя выживаемость больных после хирургического лечения метастазов колоректального рака в легком и печени

Авторы	Год публикации	Число больных	Жили более 5 лет, %
Robinson J. et al. [56]	1999	25	32,4
Hedrick J. et al. [57]	2001	58	30,0
Ike H. et al. [58]	2002	15	50,0
Labow DW. et al. [59]	2002	12	31,0
Saito Y. et al. [53]	2002	26	34,1
Yamada H. et al. [60]	2002	10	10,0
Inoue M. et al. [61]	2004	28	26,4

Лучших результатов достигают при метакронном выявлении метастазов и солитарном характере поражения печени [53, 56, 60, 61, 83, 84].

J.P. Kavolius и соавт. (1998) приводят результаты 278 операций по поводу метастазов рака почки в легких. Пятилетняя выживаемость после полного удаления метастазов составила 46%, в то время как после циторедуктивных операций — 14%, а после иммунотерапии — лишь 11% [62]. J. Pfannschidt и соавт. (2002) удалили метастазы рака почки в легких у 191 больного. Удаление всех метастазов, отсутствие поражения внутригрудных лимфатических узлов и величина интервала от момента окончания лечения первичной опухоли до выявления метастаза (disease free interval) являются наиболее значимыми прогностическими факторами. Пятилетняя выживаемость составила 40–47% по сравнению с 14–24% в группе больных при сочетании неблагоприятных прогностических факторов [63]. Аналогичные данные, после хирургического лечения 38 больных с метастазами рака почки в легких приводят М.И. Давыдов и соавт. (2003). Основной вывод — хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в легких показано при солитарном, единичных метастазах и длительном безрецидивном интервале [64].

A. Salat и соавт. (1998) приводят результаты лечения 125 больных раком молочной железы с метастазами в легких: в группе оперированных больных пятилетняя выживаемость составила 80%, медиана — 79 мес, а в группе больных без хирургического лечения — лишь 9 мес [65]. Наибольшим опытом хирургического лечения метастазов рака молочной железы в легких располагают G. Friedel и соавт. (2002). Из 479 оперированных больных 182 (38%) пережили более 5 лет, причем только каждому третьему проводили дополнительное противоопухолевое лечение [66].

В последние годы активно развиваются альтернативные методы лечения больных с метастазами в легких. Так, M. Grootenboers и соавт. (2006) применили оригинальный метод лечения внутрилегочных метастазов мягкотканых сарком. Во время операции осуществляли нормотермическую изолированную перфузию легкого в течение 1 ч раствором, содержащим препараты платины, затем удаляли метастазы. Авторы определяли концентрацию химиопрепарата в крови, легочной ткани, моче, исследовали степень повреждения легочной ткани на световом и электронно-оптическом уровне. Было установлено, что концентрация

препарата в легочной ткани в 43 раза превышает таковую в системном кровотоке. Авторы полагают, что такой комплексный подход позволит улучшить результаты лечения больных с метастатическим поражением легких [67].

Имеются публикации, посвященные применению радиочастотной абляции в лечении больных с метастазами в легких с благоприятными непосредственными и ближайшими результатами [68–71]. Принцип метода — воздействие током высокой частоты, что приводит к разрушению опухолевых клеток. Применяют его в основном у функционально неоперабельных больных или при отказе от операции. Манипуляцию выполняют под контролем КТ в условиях раздельной вентиляции легких. Оптимальный размер опухолевого узла до 4 см. Основное осложнение — пневмоторакс, который ликвидируют пункциями или дренированием плевральной полости. Отдаленные результаты радиочастотной абляции изучаются (табл. 10.30).

В последние годы все чаще появляются публикации об эффективности стереотаксической лучевой терапии в лечении больных с метастазами в легких. A. Filippi и соавт. (2014) сообщают о применении стереотаксической лучевой терапии у 67 больных с метастазами в легких. Облучению подвергли 90 метастазов (от 1 до 5) в разовой дозе 26 Гр однократно. Локальный контроль к концу 2-го года наблюдения достигнут у 88,1% больных. Одно- и двухлетняя общая выживаемость составила 85,1 и 70,5%, а выживаемость без прогрессирования — 72 и 55,4% соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности стереотаксической лучевой терапии у больных с метастазами в легких, особенно при высоком риске хирургии [85].

Совершенствуются методики оперативных вмешательств на легком при метастазах. Исследованиями на 100 больных A. Rolle и соавт. (2002) доказали преимущество Nd:YAG-лазера с длиной волны 1318 нм в хирургии метастазов по сравнению со стандартными методиками резекции легкого [72]. Применение лазерного скальпеля позволяет достичь надежного аэрозаза без дополнительного ушивания легочной ткани [73].

Актуальной является проблема повторных операций при «рецидивных» метастазах в легких. Новые метастазы в легочной паренхиме возникают в среднем у 25–35% больных [1, 6, 8]. До недавнего времени обоснованность повторных

**Таблица 10.30.** Некоторые показатели радиочастотной абляции метастазов в легких

Автор, год публикации	Число больных	Количество узлов	Осложнения, %	Регрессия, %
Herrera L.J. et al., 2003 [68]	18	18	53,6	66,6
Steinke K. et al., 2004 [69]	23	52	43,0	73,1
Yasui K. et al., 2004 [70]	35	99	76,0	90,2
van Sonnenberg E. et al., 2005 [71]	11	25	20,0	81,9

**Таблица 10.31.** Отдаленные результаты хирургического лечения «рецидивных» метастазов в легких

Автор	Год публикации	Число больных	Пятилетняя выживаемость, %
Накашидзе Д.Я. [24]	1991	22 (45)*	20,4
Groeger A.M. et al. [76]	1997	42	48,1
Weiser M.R. et al. [77]	2000	86 (198)	36,2
Saito Y. et al. [53]	2002	23	36,2
Ogata Y. et al. [78]	2005	14	33,0
МНИОИ им. П.А. Герцена	2014	48 (69)	25,7

\* В скобках указано количество выполненных операций.

операций многими исследователями ставилась под сомнение, однако полученные благоприятные непосредственные и отдаленные результаты позволили рекомендовать выполнение подобных операций в специализированных онкологических учреждениях [25, 31, 74, 75]. А. Groeger и соавт. (1997) приводят данные о 42 повторных операциях по поводу метастазов в легких. При этом 48% больных пережили пятилетний срок наблюдения [76]. D. Grunenwald и соавт. (1997), являясь сторонниками агрессивной хирургической тактики, выполнили атипичные резекции единственного легкого у пяти больных по поводу «рецидивных» метастазов с одним летальным исходом [74]. M.R. Weiser и соавт. (2000) указывают на крайне высокую частоту «рецидивов» после удаления метастазов сарком — от 40 до 80%. Из 3149 больных с саркомами легочные метастазы были выявлены у 719, из них 248 были оперированы. У 86 больных были диагностированы новые метастазы в процессе динамического наблюдения. Медиана выживаемости в этой группе больных составила 42,8 мес, причем после «радикального» удаления метастазов — 51 мес, а паллиативного — лишь 6 мес [77]. Сводные данные литературы о результатах повторных операций по поводу «рецидивных» метастазов представлены в табл. 10.31.

## Прогноз

Анализ результатов хирургического лечения метастатических опухолей легких позволил выделить группу прогностических факторов, оказывающих существенное влияние на отдаленные результаты. Наиболее значимыми являются:

- 1) характер выполненной операции («радикальная» или паллиативная);
- 2) количество метастазов в легких;
- 3) одно- или двусторонняя их локализация;
- 4) гистогенез первичной опухоли;
- 5) интервал с момента излечения первичной опухоли до появления легочных метастазов (disease free interval);
- 6) время удвоения объема легочных метастазов;
- 7) состояние внутригрудных лимфатических узлов;
- 8) степень дифференцировки первичной опухоли и метастазов;

9) статус рецепторов при гормонозависимых опухолях;

10) уровень серологических маркеров до операции на легком.

Исследования, проведенные в МНИОИ им. П.А. Герцена и РНЦХ РАМН, основанные на анализе результатов хирургического лечения 578 больных с метастазами в легких опухолей различных локализаций, позволили выделить факторы благоприятного прогноза (солитарный метастаз, disease free interval >36 мес, одностороннее поражение легкого при единичных и множественных метастазах, интактность внутригрудных лимфатических узлов, «радикальный» характер операции) и неблагоприятного прогноза (билатеральные, единичные/множественные метастазы, disease free interval <36 мес, метастаз меланомы, поражение внутригрудных лимфатических узлов, паллиативный характер операции).

Поражение внутригрудных лимфатических узлов является статистически значимым неблагоприятным фактором прогноза. По данным японской группы по изучению метастатических опухолей легких, частота метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы составила 18%. Обнаружение метастазов в лимфатических узлах корня легкого и средостения свидетельствовало о плохом прогнозе: пятилетняя выживаемость при N+ составила 30,8%, в то время как при отсутствии метастазов — 53,8%. Авторы считают целесообразным выполнять выборочную или систематическую лимфаденэктомию для уточнения прогноза заболевания и выбора адекватного метода лечения после операции [86].

Накапливающиеся данные о биологии опухолевого роста отчетливо демонстрируют недостатки оценки только клинических факторов в прогнозировании результатов лечения больных с метастазами в легких. Пришло время комплексной оценки серологических (альфа-фетопротеин, СА19-9, раковоэмбриональный антиген и т.д.) и молекулярно-генетических маркеров (клеточной адгезии, опухолевого роста, ангиогенеза, клеточного метаболизма, генов супрессоров и протоонкогенов) для индивидуализации лечения и более тщательного отбора больных для хирургического лечения [87].

Результаты наших исследований, данные отечественной и зарубежной литературы позволяют выделить наиболее важные тенденции в хирургическом лечении метастатических опухолей легких:

- 1) обоснованность операции при солитарном метастазе;
- 2) расширение показаний к хирургическому лечению единичных и множественных метастазов, включая двусторонние;
- 3) разработка новых методик удаления метастазов с использованием видеоторакоскопической и лазерной техники;
- 4) одноэтапное удаление всех метастатических очагов;
- 5) расширение показаний к удалению «рецидивных» метастазов.

Таким образом, стратегия лечения больных с метастазами в легких должна основываться на дифференцированном подходе к выбору лечебной тактики в зависимости от чувствительности первичной опухоли и ее метастазов к лекарственному противоопухолевому лечению, комплексной оценке совокупности прогностических факторов, агрессивной тактике в отношении единичных, множественных, включая двусторонние, а также «рецидивных» метастазов. Одновременное или последовательное выявление первичной опухоли и метастаза, метастазов колоректального рака в легком и печени не являются противопоказанием к активной лечебной тактике.

#### **Список литературы**

См. +



# Болезни сосудистого русла легких

## 11.1. Аномалии сосудистого русла

*Л.С. Коков, М.В. Вишнякова, М.В. Вишнякова, А.В. Зятенков*

### Нормальная анатомия сосудистого русла легких

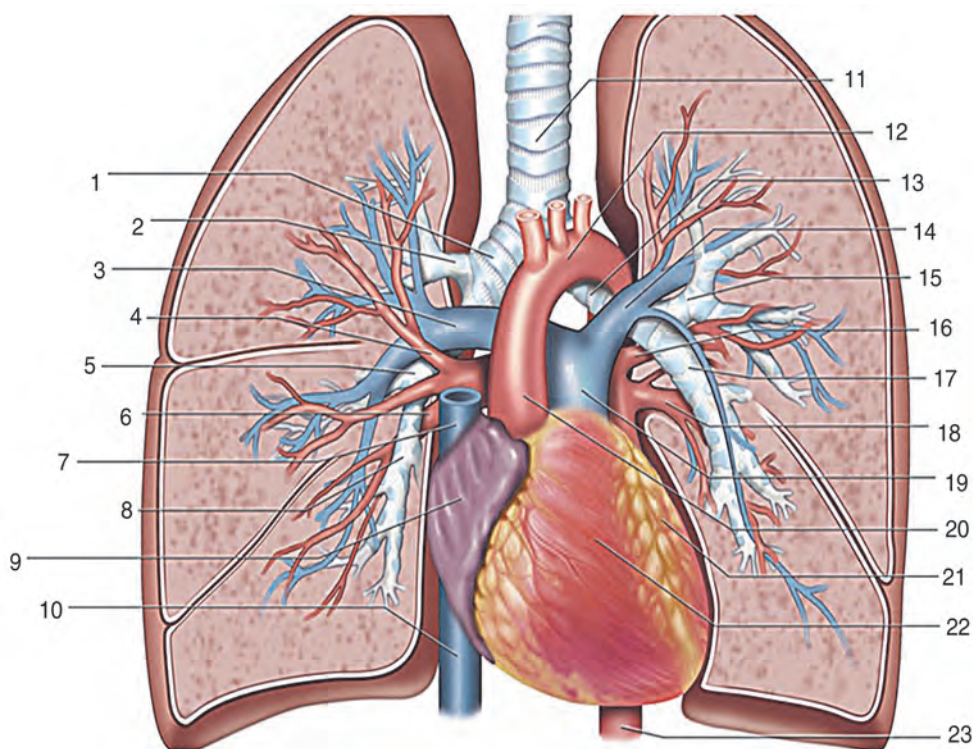
#### Легочное кровообращение

Легочные артерии (ЛА) проникают в легкие через ворота вместе с главными бронхами. Ветви ЛА находятся в непосредственной близости друг к другу и разветвляются параллельно разветвлениям бронхиального дерева. Анатомическое расположение легочных артерий и воздухопроводных путей иллюстрирует взаимоотношения перфузии с вентиляцией, которое определяет эффективность функционирования легких в норме [1–3].

При этом если в воротах легких легочные вены лежат вместе с артериями и бронхами, в

паренхиме легких они располагаются на максимально возможном удалении от артерий и дыхательных путей (закономерность, известная как правило Миллера) [4, 5] (рис. 11.1). Ветви легочных артерий и бронхи, формируя бронхо-сосудистый пучок, идут центрилобулярно, ветви легочных вен — в интерстиции (в междольковых перегородках).

Структурно главная ЛА весьма напоминает аорту. Стенки правой и левой легочных артерий и их ветвей остаются примерно такими же, вплоть до внутрилегочных ветвей с наружным диаметром около 1 мм. Однако слой гладкой мускулатуры в стенках артерий по мере их ветвления прогрессивно возрастает, достигая максимума в мелких ветвях [5, 6]. Мышечные артерии имеют диаметр от 1 до 0,1 мм, отличаются хорошо выраженным средним слоем, состоящим из гладкой мускулатуры, расположенной между внутренней и наружной



**Рис. 11.1.** Анатомия сосудов легких: 1 — правый главный бронх; 2 — правый верхнедолевой бронх; 3 — правая легочная артерия; 4 — правая верхняя легочная вена; 5 — среднедолевой бронх; 6 — правая нижняя легочная вена; 7 — верхняя полая вена; 8 — правый нижнедолевой бронх; 9 — правое предсердие; 10 — нижняя полая вена; 11 — трахея; 12 — дуга аорты; 13 — левый главный бронх; 14 — левая легочная артерия; 15 — левый верхнедолевой бронх; 16 — левая верхняя легочная вена; 17 — левый нижнедолевой бронх; 18 — левая нижняя легочная вена; 19 — легочный ствол; 20 — восходящая аорта; 21 — левый желудочек; 22 — правый желудочек; 23 — аорта

эластическими оболочками. Стенки артериальных ветвей, имеющих в диаметре меньше 0,1 мм, представляют собой по существу эндотелиальные трубки, которые заканчиваются профузно анастомозирующей капиллярной сетью. Таким образом, легочное русло не содержит сосудов, напоминающих мышечные артерии большого круга кровообращения.

Альвеолярные капилляры представляют собой главный элемент структуры респираторных мембран. Капиллярная сеть является столь плотной, что во многих альвеолах расстояние между капиллярами меньше, чем диаметр капилляра [7].

Системное и легочное сосудистые русла соединены последовательно и формируют непрерывный круг. Хотя эти две части сосудистой системы на первый взгляд примерно одинаковы, между ними существуют важные различия. Системное кровообращение отличается высоким уровнем сосудистого сопротивления и поэтому значительным перепадом давления между артериальной и венозной частью сосудистого русла. В то же время легочные сосуды в норме оказывают очень малое сопротивление кровотоку. Сосуды малого круга кровообращения снабжают только один тип тканей (альвеолярные мембраны), поэтому вазомоторный контроль здесь не столь сложный, как в сосудах большого круга кровообращения.

Поскольку легкие расположены в непосредственной близости к сердцу, высота гидростатического столба и гидростатическое давление крови в разных участках легочной паренхимы сравнительно небольшие. Легочные сосуды расположены внутри грудной полости, что обеспечивает поддержание относительно постоянных условий среды, окружающей сосуды.

Внутрисосудистое давление в мелких сосудах легких резко не падает вследствие нескольких причин: отсутствия мышечных артериол с высоким сопротивлением; значительного большего объема капиллярного русла; растяжимости легочных сосудов в ответ на повышение объема содержащейся в них крови; больших резервов емкости сосудистого русла легких, которые в норме не используются полностью. В результате общее сосудистое сопротивление малого сосудистого круга составляет примерно 1/8 сопротивления сосудов большого круга кровообращения. Малая величина градиента давления между ЛА и левым предсердием позволяет причислить легочный круг кровообращения к системе, обладающей низким сопротивлением [1].

Во время систолы давление в правом желудочке возрастает примерно до 22–25 мм рт.ст. Давление в ЛА колеблется от 8 до 22–25 мм рт.ст. и в среднем равно около 13 мм рт.ст. Поскольку артериальная система малого круга кровообращения оказывает весьма небольшое сопротивление кровотоку, разница между давлением крови в ЛА и в левом предсердии равна в среднем 4–6 мм.

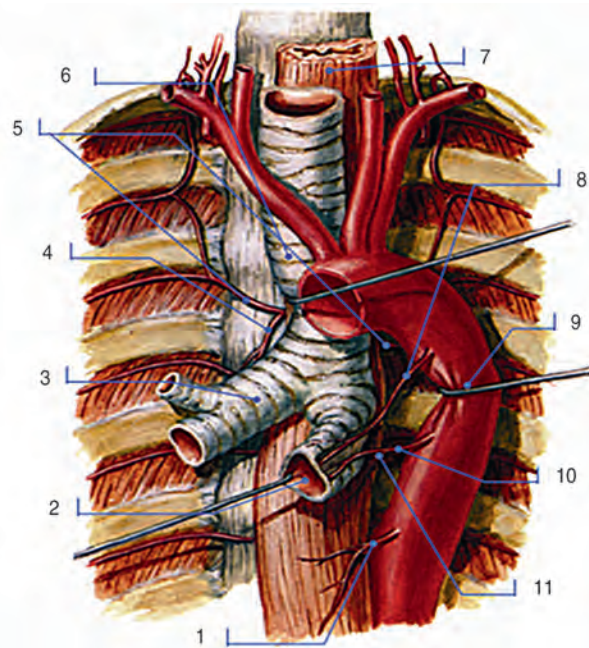
Таким образом, градиент давления в малом круге кровообращения составляет примерно 6 мм рт.ст. Это и представляет собой ту силу, которая проталкивает через легочное русло тот же объем крови, что и через большой круг.

### Нормальная анатомия бронхиальных артерий

Бронхиальные артерии обеспечивают кровоснабжение легких. Эти сосуды называются собственными сосудами легких (*vasa privata*). Упоминание о наличии двойного кровоснабжения легких, включающего легочные и бронхиальные артерии, принадлежит Leonardo da Vinci и восходит к 1506–1510 гг. [2]. Первое академическое описание бронхиальных артерий опубликовано F. Ruysch в 1696 г. [3].

Число бронхиальных ветвей (бронхиальных артерий, *aa. bronchiales*) непостоянно. Чаще всего на левой стороне находятся две бронхиальные ветви, а справа — одна [4, 5]. Этот типичный вариант встречается в 40,6% случаев (рис. 11.2). В остальных имеется от двух до пяти бронхиальных артерий [8].

Некоторые авторы указывают, что устья бронхиальных артерий всегда располагаются по передней стенке аорты, занимая ее среднюю треть, на расстоянии от 1 до 40 мм от нижнего края перешейка аорты. Диаметр устьев колеблется от 1 до 3 мм. Бронхиальные артерии, отходя от поверхности аорты, образуют изгибы как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскости. Величина углов



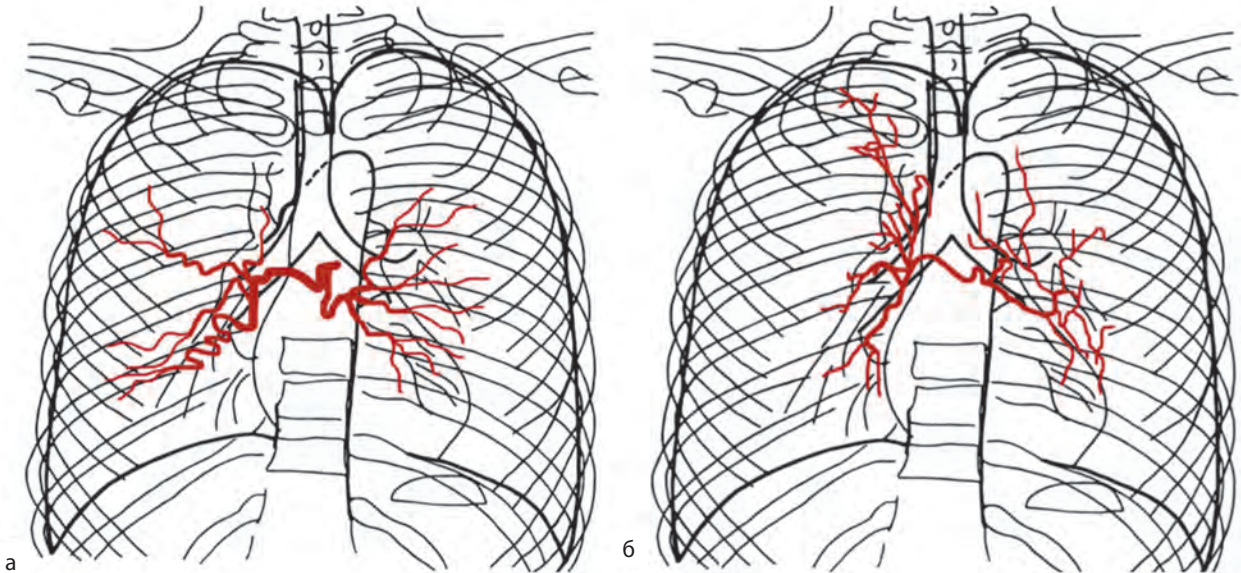
**Рис. 11.2.** Артерии бронхов (вид спереди): 1 — *R. esophagealis*; 2 — *Bronchus principalissinister* (отведен вправо); 3 — *Bronchus principalis dexter*; 4 — *R. bronchialis dexter*; 5 — *A. intercostalis posterior*; 6 — *Trachea*; 7 — *Esophagus*; 8 — *R. bronchialis sinistersisterior*; 9 — *Aorta* (отведена крючком); 10 — *R. bronchialis sinister inferior*; 11 — *R. esophagealis a. bronchialis*

этих изгибов определяется расстоянием от устья бронхиальной артерии до главного бронха. Чем больше это расстояние, тем острее угол отхождения от аорты [8].

Принято различать внелегочную и внутрилегочную части бронхиальных артерий (рис. 11.3).

Длина внелегочной части бронхиальных артерий различна и в среднем равна справа 8–10 см, слева — 1–3 см. Общий бронхиальный ствол

бронхиальных артерий всегда довольно короток и не превышает 0,2–0,3 см [8–10]. Диаметр бронхиальных артерий колеблется в пределах 1,7–2,5 мм [11]. Бронхиальные ветви после своего начала идут вокруг бронхов в рыхлой соединительной ткани, затем от корня легких ложатся параллельно вдоль задней стенки бронхов. В средостении бронхиальные артерии дают добавочные ветви к перикарду, лимфатическим узлам, пищеводу и плевре.

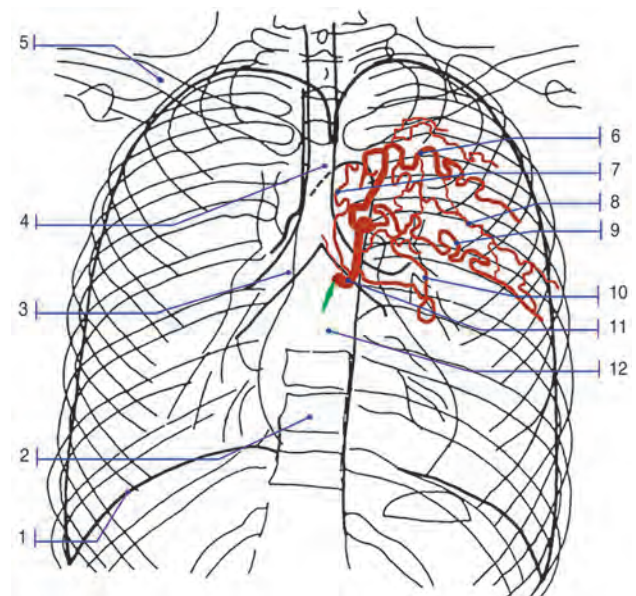


**Рис. 11.3.** Общий бронхиальный артериальный ствол: а — с внутрилегочным делением; б — с прикорневым делением. Артериограммы. Переднезадняя проекция

Часто бронхиальные ветви анастомозируют с одной из ветвей артерий перикарда и диафрагмы (нижняя бронхиальная ветвь), межреберными артериями (рис. 11.4), артериями трахеи [12]. Известны анастомозы с коронарными сосудами [13, 14]. Часто имеются анастомозы между правой и левой ветвями в области бифуркации трахеи [5]. Конечные бронхиальные ветви могут доходить до диафрагмы. Множественно разветвляющиеся артерии бывают видны вплоть до конечных бронхиол, где они образуют сплетение [14].

За счет бронхиальных ветвей образуются *vasa vasorum* легочных артерий [16]. Э.И. Вермаховский разделял бронхиальные артерии на глубокие, питающие паренхиму легкого, и поверхностные, питающие плевру [17]. L. Cudkowicz, J.V. Armstrong, С.Е. Tobin, А. S. Votenga указывают, что бронхиальные артерии кровоснабжают не только стенки бронхов, но и перибронхиальную клетчатку, внутрилегочные лимфатические узлы, нервы и легочные сосуды, между артериальными стволами внутри легкого имеются многочисленные коммуникации [17–20].

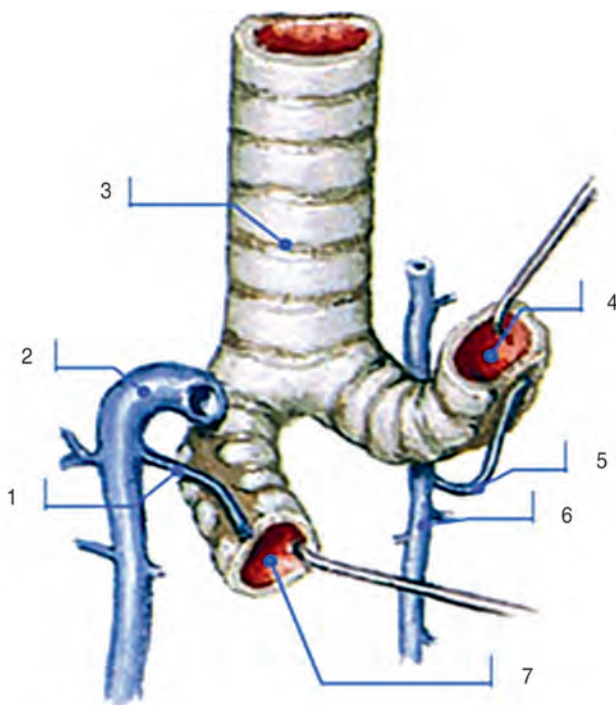
Кровоснабжение висцеральной плевры происходит на всей ее реберной и диафрагмальной поверхностях за счет мелких ветвей, попадающих туда из легочной паренхимы, а на медиастинальной и междолевой поверхности за счет бронхиальных артерий [4, 21].



**Рис. 11.4.** Анастомозы бронхиальных ветвей с межреберными артериями. Артериограмма. Переднезадняя проекция. Зеленой стрелкой указано устье бронхиальной ветви аорты: 1 — *Diaphragma*; 2 — *Vertebrathoracica X*; 3 — *Bronchus principalis dexter*; 4 — *Trachea*; 5 — *Clavicula*; 6 — *A. intercostalis posterior*; 7 — *R. bronchialis*; 8 — *A. intercostalis posterior*; 9 — *A. intercostalis posterior*; 10 — *R. bronchialis* (анастомоз с межреберной артерией); 11 — *R. bronchialis*; 12 — *Cor*



Бронхиальная венозная система не повторяет анатомического строения артериального русла (рис. 11.5). Выделяют внелегочные бронхиальные вены и внутрилегочное бронхиальное венозное сплетение [10, 22]. Вены этого сплетения нельзя четко отдифференцировать от мелких легочных вен. Поэтому считают, что обе венозные системы образуют перибронхиальное венозное сплетение [23].



**Рис. 11.5.** Бронхиальные вены (схема, вид спереди): 1 — *V. bronchialis dextra*; 2 — *V. azygos*; 3 — *Trachea*; 4 — *Bronchus principalis sinister* (отведен вверх крючком); 5 — *V. bronchialis sinistra*; 6 — *V. hemiazygosaccessoria*; 7 — *Bronchus principalis dexter* (отведен влево и повернут крючком)

Бронхиальные артерии закладываются позднее, чем ЛА, — в начале 4-го месяца развития плода. По некоторым данным, бронхиальные артерии сменяют более ранние и примитивные сегментарные сосуды, соединяющие дорсальную аорту с легочным сплетением [24]. Облитерация эмбриональных артерий может и не наступить из-за агенезии или гипоплазии ЛА. И тогда возникает порок развития, анатомически очень сходный с общим артериальным стволом тип III по R. и S. Van Praagh [19, 25], или формируются большие аортолегочные коллатерали, которые будут описаны ниже.

### Список литературы

См. [23]

## Аномалии легочной артерии

Аномалии сосудистого русла легких относятся к гетерогенной группе врожденных нарушений

развития, затрагивающих легочную паренхиму, артериальные и венозные сосуды, а также встречающихся в различных комбинациях. Частота возникновения аномалий легких в целом варьирует от 1,2 на 10 000 до 1 на 35 000 беременностей, однако эти показатели могут недооценивать истинную распространенность [1–3].

В среднем ежегодная частота данной патологии составляет 30–42 случая на 100 000 населения [4, 5].

Этиология развития аномалий до конца не изучена, выделяют четыре основные теории их возникновения: нарушение формирования, дифференциации и разделения первичной кишки, обструкция воздухоносных путей, сосудистые аномалии и генетические причины. Описанные механизмы могут существовать изолированно или в различных комбинациях. По одной из долгоживущих теорий считается, что именно нарушение формирования первичной кишки, которое происходит в течение развития раннего трахеобронхиального дерева между 24-м и 36-м днями гестации, является одной из наиболее частых причин мальформаций легких.

Врожденные легочные мальформации могут диагностироваться еще при внутриутробном УЗИ или при проведении МРТ. Клинический спектр проявлений после рождения варьирует от полностью асимптомного течения до проявлений ОРДС у новорожденных и рецидивирующих инфекций у более взрослых детей [6, 7].

Классификация врожденных аномалий легкого является непростым вопросом с точки зрения эмбриологии, патофизиологии, радиологии и клинических проявлений.

Широкое распространение получила классификация Langston [8], в которой весь широкий спектр легочных аномалий разделен на бронхиальную атрезию, врожденную мальформацию дыхательных путей, экстралобарную бронхопальмональную секвестрацию, врожденную лобарную эмфизему и бронхогенные кисты. Эти пять врожденных легочных мальформаций составляют примерно 90% всех случаев в клинической практике. Однако в эту классификацию не включены остальные легочные аномалии (такие как артериовенозные мальформации, легочный слинг и т.д.).

Поэтому представляется более логичным использовать классификацию, которая включала бы в себя и более редкие врожденные изменения. Подобная классификация рассматривает все аномалии как спектр изменений, в различных комбинациях варьирующих от поражения преимущественно паренхимы (аномальная легочная ткань, относительно нормальное сосудистое русло, воздухоносные пути и пищеварительная система — кистозная аденоматоидная мальформация легких), поражения сосудистого русла (нормальная паренхима, нормальные воздухоносные пути, нет

поражения первичной кишки — артериовенозная мальформация) до комбинированных поражений легочной ткани и сосудистого русла (легочная секвестрация и синдром «ятагана») с дополнительными факторами (пищеварительная система и воздухоносные пути) [9].

### Преимущественно сосудистые аномалии развития легких

Аномалии развития легочной артерии: агенезия, аплазия, гипоплазия

Этиология агенезии или аплазии легкого остается неясной, в возникновении данной патологии играют роль генетические, тератогенные и механические факторы [10].

Возможно, в возникновении агенезии играет роль аномальное развитие производных первой и второй аортальных дуг или аномальный поток крови на этом уровне, стимулирующий нарушение развития [11]. Однако достоверная причина гипоплазии легкого еще не установлена [10].

Клинически данный спектр аномалий будет проявляться респираторными нарушениями различной степени выраженности, в зависимости от степени недоразвития легкого. Ассоциированные врожденные аномалии встречаются от 50 до 80% случаев и вовлекают в процесс сердце, гастроинтестинальную систему, кости скелета, сосудистую и мочеполовую системы [10,12–14].

Можно выделить несколько вариантов данной аномалии развития: агенезия легкого, при которой отсутствуют элементы легкого, бронха и ЛА; аплазия легкого, при которой существует рудиментарный бронх, однако отсутствуют легочная ткань и ЛА; а также гипоплазия, характеризующаяся наличием недоразвитых (гипопластичных) брон-

хиальных ветвей и ЛА, с различным количеством легочной ткани [10].

Поражение левого легкого встречается чаще, чем поражение правого легкого.

#### Визуализация

На рентгенограммах органов грудной клетки у педиатрических пациентов может выявляться уменьшенный в объеме безвоздушный гемиторакс, эти изменения варьируют в различной степени в зависимости от выраженности аномалии. Изменения обычно сочетаются со смещением структур средостения в измененную сторону и приподнятостью купола диафрагмы. Противоположное нормальное легкое обычно находится в состоянии гипервентиляции и пролабирует через срединную линию на противоположную сторону с образованием передней медиастинальной грыжи. Данные изменения хорошо видны на рентгенограммах в прямой и боковой проекциях [10].

МСКТ на настоящий момент используется для дифференциальной диагностики вариантов аномалии. При исследовании возможна визуализация состояния легочной ткани, бронхиальных ветвей, ЛА и оценка ее калибра [10] (рис. 11.6).

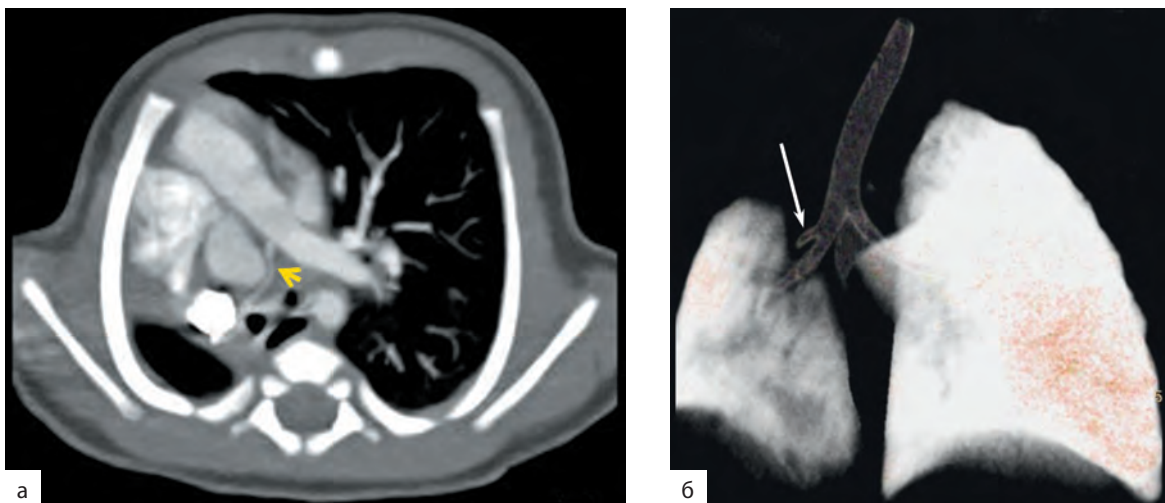
#### Течение и прогноз

Прогноз для пациентов с подобной аномалией зависит от выраженности недоразвития легкого и тяжести сочетанных врожденных мальформаций. Лечение преимущественно направлено на улучшение состояния легкого и уменьшение симптомов, связанных с другими врожденными заболеваниями.

#### Проксимальная атрезия ветви легочной артерии

##### Этиология

Проксимальная атрезия ветви ЛА происходит в результате аномальной инволюции проксималь-



**Рис. 11.6.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, пациент, 22 дня: а — артериальная фаза болюсного контрастного усиления, аксиальные изображения. Гипоплазия правой главной легочной артерии (стрелка) в сочетании с агенезией верхней и средней доли правого легкого, смещение средостения вправо; б — бесконтрастное исследование, объемная реконструкция. Визуализируются только начальные отделы бронхов к верхней и средней долям правого легкого (стрелка)

ной части шестой аортальной дуги. Подобные изменения вызывают «отсутствие» проксимального фрагмента ЛА с сохранением соединения части ЛА, расположенной на уровне корня легкого, с дистальной шестой аортальной дугой, которая затем станет артериальным протоком. Поскольку состояние легочного кровотока у плода влияет на развитие легких, данные изменения сопровождаются гипоплазией легочной ткани. Данная аномалия нередко сочетается с врожденными пороками сердца, наиболее частыми из которых являются дефекты межжелудочковой перегородки и тетрада Фалло [9].

Прогрессирующее закрытие артериального протока приводит к потере артериального кровоснабжения сохраненного компонента ЛА и соответствующего легкого. В этих условиях кровоснабжение легкого будет зависеть от коллатерального кровотока по системным сосудам, преимущественно аортопульмональным и бронхиальным артериям, также по чрезплевральным ветвям межреберных, внутригрудных, подключичных и безымянных артерий [10, 15].

Мальформация нередко выявляется у детей с врожденными пороками сердца; в случае асимптомного варианта она случайно выявляется у взрослых. Аномалия чаще выявляется на правой стороне и ассоциирована с контралатерально расположенной (левой) аортальной дугой. При левосторонней проксимальной атрезии ЛА обычно выявляется праволежащая дуга аорты. Сочетание подобных изменений является практически патогномичным для данной аномалии, за исключением тех случаев, когда праволежащая дуга служит компонентом других врожденных пороков сердца [10].

Из клинических проявлений наиболее частыми являются ЛГ, которая развивается примерно в каждом четвертом случае, рецидивирующие инфекции в гипопластичном легком [9, 16]. При наличии ЛГ у пациентов возникают боли в грудной клетке, одышка, гемофтиз (примерно в 20% случаев).

#### **Визуализация**

При рентгенографии аномальное легкое и его корень уменьшены в размерах по сравнению с противоположной стороной. Воздушность измененного легкого редко отличается от контралатеральной стороны. Могут выявляться признаки системного кровоснабжения пораженного легкого, такие как субплеврально расположенные участки пониженной воздушности, признаки утолщения плевральных листков, узурация ребер из-за расширенных межреберных артерий [6, 10, 17].

Также могут возникать изменения в легочной паренхиме, обусловленные инфарктами в обедненном кровотоком легком [15].

Современные диагностические методы [эхокардиография (ЭхоКГ), КТ- и магнитно-резонансная ангиография] могут помочь подтвердить

диагноз и уточнить связанные с патологией изменения [10, 15].

Непосредственным признаком проксимальной атрезии является отсутствие визуализации артерии примерно через 1 см после отхождения ее от главной ЛА; порция ЛА на уровне ворот легких сохраняется, определяются коллатеральные сосуды, кровоснабжающие этот фрагмент ЛА. Оценка коллатерального кровотока для таких пациентов очень важна: в случае серьезного гемофтиза может потребоваться проведение эндоваскулярной эмболизации коллатералей, поэтому необходимы прицельная оценка и определение локализации каждого устья системных коллатеральных сосудов. Дополнительными непрямыми признаками развития коллатерального кровотока, в том числе между трансплевральными системными коллатеральными и периферическими легочными артериальными ветвями, могут быть изолированное утолщение плевральных листков и субплеврально расположенные линейные уплотнения легочной ткани, участки формирования «сотового легкого» с микро- и макрокистозным компонентом.

Также могут выявляться аномалии развития бронхиальной системы или изменения собственно легочной ткани. Паренхима гипопластичного легкого (или обоих легких) бывает неравномерной воздушности с признаками мозаичной перфузии, без формирования воздушных «ловушек». Данные изменения могут быть обусловлены увеличенным объемом коллатеральной перфузии аномального легкого, ЛГ, перераспределением кровотока в нормальном легком или компенсаторной гипервентиляцией контралатерального легкого.

Патологические изменения бронхов, выявляющиеся при данной аномалии, могут включать в себя утолщение стенок из-за расширения бронхиальных артерий и рецидивирующих инфекций. Иногда развивается цилиндрическое расширение проксимальных сегментарных или субсегментарных бронхов. С точки зрения патогенеза такие изменения могут быть обусловлены уменьшением калибра соответствующих легочных артерий, что с учетом наличия у артерий и бронхов общей соединительной бронховаскулярной оболочки обеспечивает большее пространство для расширения бронхиальных ветвей. Еще одно объяснение подобной эктазии бронхов — ишемия их стенок из-за перераспределения периферического легочного артериального кровотока. В качестве дополнительных признаков могут выявляться небольшие периферические кисты, признаки диспластических изменений легких и асимметричная форма грудной клетки.

#### **Дифференциальный диагноз**

Из-за редкости данной аномалии следует подробно рассматривать все различные варианты патологических изменений, которые могут стимулировать проксимальную атрезии ЛА [15]. Среди них унилатеральная атрезия ЛА в рамках обструкции

при тромбоэмболии, синдром Свайра–Джеймса (синдром Маклеода), проявления артериита Такаюсу, опухоли ЛА или центральный РЛ, фиброзирующий медиастинит, случаи сочетания с унilaterальным стенозом или атрезией легочных вен.

#### Течение и прогноз

При проведении ранней диагностики данной патологии и наличии возможностей для оперативного вмешательства может быть выполнена хирургическая коррекция данной аномалии. У взрослых при благоприятном течении рекомендуется динамическое наблюдение. У пациентов с признаками рецидивирующего гемофтиза или ЛГ в качестве метода лечения может рассматриваться эмболизация крупных системных коллатералей.

#### Легочный артериальный слинг

Это редкая врожденная аномалия развития, при которой левая ЛА берет свое начало от задней стенки правой ЛА и, проходя между трахеей и пищеводом, направляется к корню левого легкого [6, 18–20].

В результате аномальная левая ЛА формирует петлю вокруг трахеи и проксимальной части правого главного бронха. Считается, что данная патология развивается в результате отсутствия или недоразвития вентральной порции шестой левой аортальной дуги, в результате чего левое легочное сосудистое сплетение соединяется с шестой правой аортальной дугой и в последующем приводит к аномальному отхождению артерии. Наличие с левой стороны артериальной связки, соединяющей ЛА и леворасположенную дугу аорты, завершает формирование полного сосудистого кольца, которое охватывает трахею, не затрагивая при этом пищевод.

Выделяют два типа данной аномалии в зависимости от расположения карины и характера ветвления бронхов [6, 21].

- При I типе бифуркация трахеи обычно расположена на уровне IV–V грудных позвонков, трахеальное дерево развито нормально или выявляется трахеальный бронх. Аберрантная левая ЛА может сдавливать дистальные отделы трахеи и/или латеральную стенку проксимальных отделов правого главного бронха.
- II тип легочного артериального слинга более распространенный, при нем карина чаще располагается на уровне VI грудного позвонка. II тип чаще сочетается с протяженными стенозами трахеи с полными хрящевыми кольцами, аномальным ветвлением бронхиального дерева, включая T-образную карину и аномальный правый перекидывающийся бронх (*right-bridging bronchus*).

У пациентов с легочным артериальным слингом также могут встречаться другие аномалии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, аномалии в правом легком (гипоплазия, аплазия, синдром «ятагана»).

Клинические проявления возникают обычно в детском возрасте в виде респираторных расстройств (стридор, астматические приступы и/или гипоксия). Время возникновения и тяжесть респираторных симптомов зависят от выраженности сочетанных аномалий воздухоносных путей [6, 9, 22].

#### Визуализация

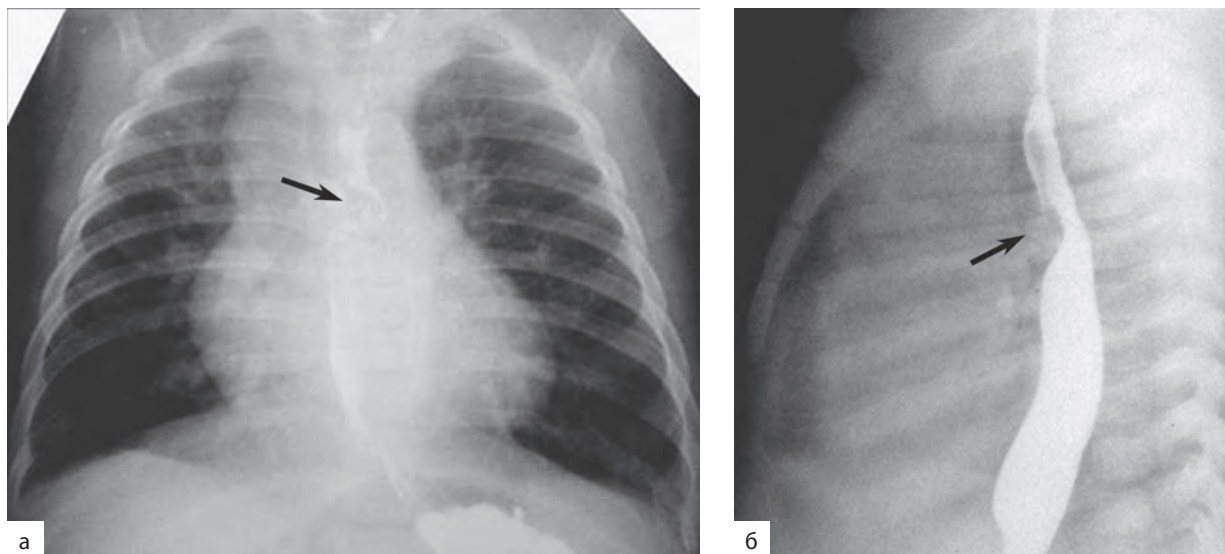
Данные визуализации будут зависеть от типа патологии, а также от вариантов поражения. На рентгенограмме в прямой проекции у пациентов с I типом патологии могут выявляться признаки гипер- или гиповентиляции правого легкого в зависимости от наличия частичной или полной обструкции правого главного бронха. У пациентов со II типом аномалии, которая сочетается с протяженными стенозами трахеи, может наблюдаться двусторонняя гипервентиляция легочной ткани [9, 22].

Аномальный ход левой ЛА, отходящей от задней поверхности правой главной ЛА и проходящей затем над устьем правого главного бронха между трахеей и пищеводом к корню правого легкого, дает характерное отображение на получаемых рентгенограммах [6, 15].

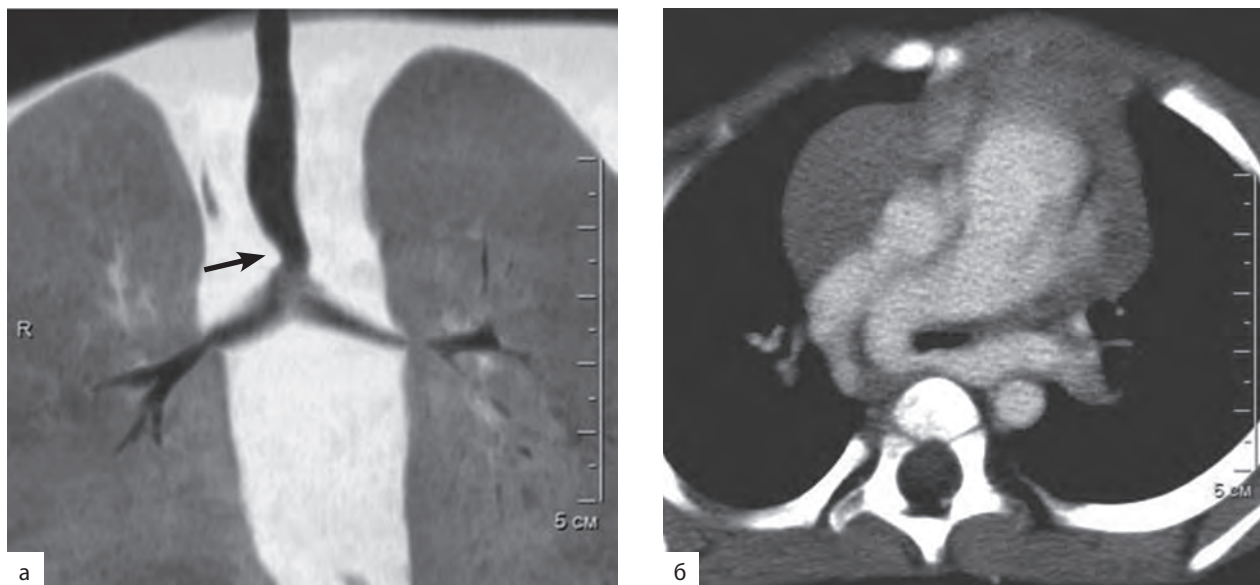
На рентгенограмме в прямой проекции может выявляться дополнительная тень округлой формы до 2 см в диаметре на уровне правого трахеобронхиального угла. Выявление подобных изменений бывает обусловлено несколькими возможными дифференциальными диагнозами: лимфаденопатией, расширением непарной вены, частичным аномальным дренажом легочных вен из верхней доли правого легкого и легочным артериальным слингом. На рентгенограммах в боковой проекции аберрантная артерия может визуализироваться в нижней ретротрахеальной области в виде округлой тени диаметром около 10–15 мм, деформирующей задний контур трахеи. При контрастировании пищевода выявляется локальное сдавление пищевода извне по передней стенке (рис. 11.7).

При КТ выявить аномальный ход левой ЛА можно даже при бесконтрастном исследовании. Артерия обычно расположена на одном уровне с непарной веной, калибр артерии бывает нормального размера, также может выявляться уменьшение калибра или неравномерное сужение артерии. В отдельных случаях артерия может входить в ворота легкого на более низких уровнях. Также при КТ значительно лучше по сравнению с рентгенологическим методом исследования выявляются сочетанные изменения трахеобронхиального дерева (рис. 11.8). Для выявления трахеобронхомаляции бывает целесообразным проведение исследования на входе и выдохе.

МРТ может помочь в выявлении сосудистой аномалии, но менее информативна по сравнению с рентген-КТ в оценке состояния легочной паренхимы и трахеобронхиального дерева.



**Рис. 11.7.** Рентгенограммы органов грудной клетки с контрастированием пищевода, пациент, 2 года: а — прямая проекция. Гипервентиляция обоих легких, деформация пищевода на уровне aberrантной левой легочной артерии (стрелка); б — боковая проекция. Округлая тень — ортогональная проекция левой легочной артерии, деформирующей задний контур трахеи и переднюю стенку пищевода (стрелка)



**Рис. 11.8.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, пациент, 2,5 мес: а — бесконтрастное исследование, реконструкция изображения во фронтальной плоскости, «легочное окно». Деформация дистальных отделов трахеи за счет аномальной левой легочной артерии (стрелка); б — артериальная фаза контрастного усиления, аксиальная плоскость. Визуализация аномальной левой легочной артерии, отходящей от задней стенки правой легочной артерии, проходящей позади дистального отдела трахеи с деформацией последней

### Течение и прогноз

Лечение пациентов зависит от сочетанных аномалий, особенно от поражения трахеобронхиального дерева. При манифестации аномалии необходима хирургическая коррекция положения левой ЛА. При II типе аномалии хирургическое вмешательство только на ЛА не приведет к уменьшению респираторных симптомов. У подобных пациентов также необходимо оперативное лечение сочетанных поражений трахеи и бронхов.

### Список литературы

См. @+

## Аномалии легочных вен

### Атрезия и стеноз легочных вен

Атрезия легочных вен — редкая аномалия с высокой морбидностью и летальностью. В типичных случаях это односторонняя патология [1],

при двустороннем поражении пациенту требуется экстренное оперативное вмешательство, при отсутствии которого в большинстве случаев наступает летальный исход [2, 3]. Считается, что в основе развития данной патологии лежит нарушение объединения общей легочной вены с левым предсердием, что приводит к нехватке (недостатку/отсутствию) длинных сегментов центральных легочных вен [1].

Примерно в половине случаев (30–80%) выявляются другие врожденные пороки сердца [1, 4, 5].

Впервые врожденный стеноз легочных вен был описан R. Reje в 1951 г. Считается, что врожденный стеноз легочных вен является результатом неподавленной миофибробластоподобной пролиферации, которая вызывает внутрипросветное утолщение и сужение легочных вен [6, 7].

Часто применяется термин «первичные стенозы» легочных вен из-за увеличивающегося количества данных о том, что болезнь имеет прогрессирующий характер и не всегда выявляется непосредственно при рождении [6, 7].

Отмечена стойкая связь между первичным стенозом легочных вен и недоношенностью с наличием первичного стеноза легочных вен у подавляющего количества недоношенных новорожденных с шунтирующими пороками. Однако первичные стенозы легочных вен также могут встречаться изолированно, в этих случаях обычно отмечается стремительное прогрессирование патологии [7].

В большинстве случаев тяжесть состояния, выраженность симптомов и возраст установления диагноза зависят от количества легочных вен, вовлеченных в процесс, и тяжести легочной венозной обструкции [2, 7]. Пациенты со стенозами трех легочных вен и более имеют худший прогноз, летальность в этих случаях достигает 85%, у пациентов со стенозами одной или двух легочных вен этот показатель составляет 0% [8]. Чаще встречается стеноз вен только одного легкого, причем иногда в виде поражения одной легочной вены. Реже наблюдаются стеноз всех легочных вен, атрезия (стеноз) трех из четырех легочных вен [9].

Морфологические проявления поражения легочных вен бывают различными: диафрагма в просвете вены у места ее впадения в левое предсердие или проксимальнее последнего, атрезия внелегочного отдела вены, локальный стеноз вены, полная атрезия вне- и внутрилегочного сегментов вены. Диафрагма в просвете вены может быть образована переплетением мышечных волокон фиброзной и соединительной ткани. В случае гипоплазии легочной вены она имеет вид фиброзного тяжа.

Все виды стенозов могут сочетаться у одного и того же больного, причем иногда степень усугубляется присоединяющимся тромбозом вены.

#### Гемодинамические изменения

В период внутриутробной деятельности в легкие поступает лишь одна десятая крови, выбра-

сываемой из ПЖ, что не сопровождается нарушением оттока из легочных вен. После рождения увеличение кровотока в малом круге кровообращения сопровождается повышением легочного капиллярного давления в территории, дренируемой аномальными венами, ЛГ и застоем в легких [9]. Происходит перераспределение артериального кровотока в другие зоны легкого. ЛА, кровоснабжающая территорию пораженного легкого, изменяет свой калибр в соответствии с уменьшенным кровотоком и визуализируется «гипопластичной», но проходимой.

Получающаяся в результате олигемия стимулирует развитие коллатеральной системно-легочной артериальной поддержки из бронхиальных и небронхиальных системных артерий. Это приводит к функциональному системно-легочному артериальному шунтированию с ретроградным кровотоком в ЛА. Венозная обструкция может приводить к изменению потока крови в системные вены, например бронхиальные (что будет соответствовать гиперемии бронхиальных стенок), трансплевральные, медиастинальные, периезофагеальные, и систему портальной вены. Образование подобных легочно-системных шунтов объясняет «артериализацию» и оксигенацию крови в эфферентных сосудах (преимущественно в верхней и нижней полой вене). Легочный веноокклюзирующий синдром приводит к хроническому альвеолярному и интерстициальному легочному отеку с утолщением междольковых септ и перибронховаскулярных оболочек. С течением времени эти хронические изменения приводят к развитию легочного фиброза. Лимфатические сосуды на территориях, дренирующихся измененными венами, расширены, а резорбция альвеолярной или интерстициальной жидкости через лимфатические сосуды может привести к расширению лимфатических узлов в корне легкого и средостении [10].

#### Клинические проявления

При атрезии легочных вен если патология является односторонней, может некоторое время оставаться асимптомной.

При изолированном стенозе легочных вен с течением времени отмечаются признаки застойных явлений в малом круге кровообращения. Наличие сопутствующих врожденных пороков сердца способно значительно влиять на течение и прогноз заболевания [9].

Клиническая картина включает в себя рецидивирующие эпизоды пневмонии, гемофтиз (в рамках системного коллатерального кровообращения в пораженном легком), отсутствие толерантности к физической нагрузке, ЛГ [1, 4].

В большинстве случаев атрезия и первичные стенозы легочных вен проявляются в детском возрасте с признаками ухудшающегося респираторного расстройства, рецидивирующих пневмоний. По мере прогрессирования заболевания у пациен-

тов развивается и в последующем усугубляется ЛГ. Первичный стеноз легочных вен всегда должен быть исключен у молодых пациентов с ЛГ, не объяснимой другими причинами. Гемофтиз чаще встречается у пожилых пациентов [7].

Вторичный стеноз легочных вен у педиатрических пациентов в типичных случаях возникает после реконструктивной операции по поводу аномальных легочных вен. Примерно у 10% таких пациентов существенный стеноз развивается либо в месте наложения анастомоза, либо в пределах центральной части легочных вен [11, 12].

У взрослых пациентов он может возникать после эндоваскулярного лечения — аблации устьев легочных вен.

#### Визуализация

При рентгенографии пораженный гемиторакс и его ворота обычно уменьшены в объеме, средостение смещено в ипсилатеральную сторону. На уровне измененного легкого определяются утолщение плевры, диффузные ретикулярные уплотнения, утолщение элементов интерстиция, напоминающее отек легких, которые наиболее выражены в нижних зонах легких [1, 4].

Степень увеличения ПЖ зависит от выраженности ЛГ [9].

Признаки бронхиальной обструкции или формирования воздушных «ловушек» обычно не отмечаются. Отсутствие данных признаков должно быть верифицировано при КТ, поскольку при веноокклюзирующем синдроме может развиваться труднодиагностируемая бронхиальная обструкция вследствие вторичного отека и застойных явлений в венозных и лимфатических сосудах бронхиальных стенок [4, 10].

При МСКТ с контрастированием определяется сглаженность контуров левого предсердия на уровнях предполагаемых устьев легочных вен. Внутрилегочные вены визуализируются, однако в непосредственной близости от левого предсердия визуализация вен отсутствует. Могут отмечаться отдельные сосудистые структуры в окружающих мягких тканях и тканях средостения, отображающие коллатеральные легочно-системные венозные сосуды. Также может определяться лимфаденопатия и лимфэктазия на уровне корня ипсилатерального легкого и в средостении вследствие застойных явлений в лимфатических сосудах из-за отека легочной ткани.

ЛА со стороны поражения визуализируется небольшого калибра, возможно, с более поздним контрастированием в сравнении с контралатеральной стороной. Поэтому при проведении КТ-ангиографии необходимо проводить исследование в фазу усиления ЛА, в фазу системного артериального кровотока и в фазу венозного системного накопления контрастного препарата [10].

При интерпретации данных в легочном режиме определяется также диффузное понижение

воздушности по типу «матового стекла», утолщение интерлобулярных септ и бронховаскулярных структур со сглаженностью их контуров (рис. 11.9).

Считается, что эта совокупность признаков отображает выступающие бронхиальные вены, расширенные лимфатические сосуды и неоднородный паренхиматозный фиброз как следствие инфарктов легочной ткани [4].

Стенки бронхов визуализируются утолщенными (при бронхоскопическом исследовании подобные изменения будут соответствовать «псевдоангиоматозу» в слизистой оболочке стенки бронха) [10].

При первичном стенозе легочных вен при КТ может определяться утолщение стенок легочных вен с сужением их просвета. Обычно патологические изменения встречаются на уровне сообщения между легочными венами и левым предсердием, могут вовлекаться больше периферические или центральные сегменты, что приводит к формированию протяженного сужения, особенно в случаях с далеко зашедшей патологией [6, 13].

При МРТ выявляются похожие, менее выраженные изменения, что обусловлено меньшим пространственным разрешением по сравнению с КТ. Однако при МРТ возможно получение дополнительной информации о состоянии гемодинамики.

В случаях далеко зашедшего поражения первичного стеноза легочных вен изменения в легочной ткани и на уровне плевральных листков могут быть неотличимы от таковых при атрезии легочных вен.

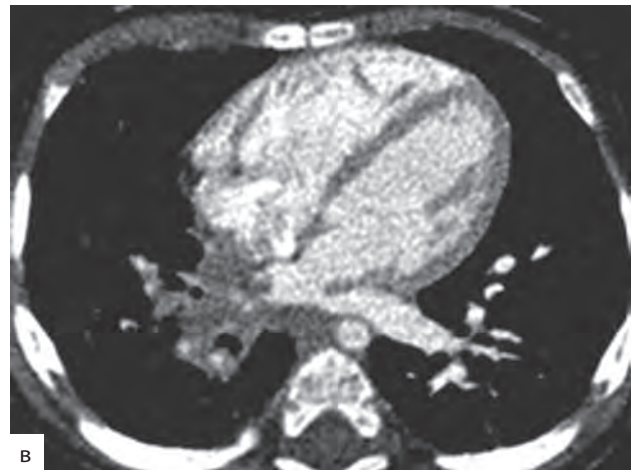
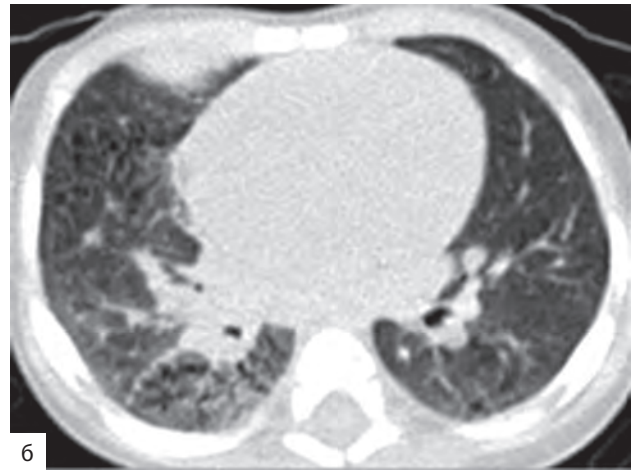
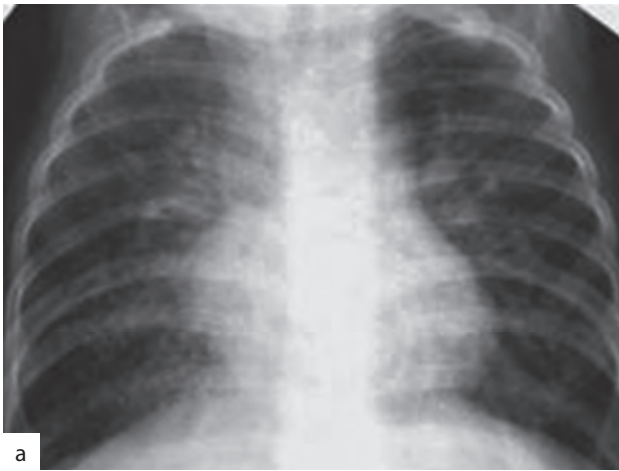
#### Лечение

С целью предотвращения рецидивирующих легочных инфекций, уменьшения ЛГ и сброса крови слева направо, повышения толерантности к физической нагрузке рассматривается вопрос о пневмонэктомии [5].

При стенозах легочных вен применяют баллонную дилатацию, которая может дополняться установкой стента. Несмотря на усовершенствование хирургической техники, частота рестенозов после хирургического лечения составляет примерно 10%. В тяжелых случаях у пациентов со множественным поражением вен может потребоваться трансплантация легкого [7].

#### Дифференциальный диагноз

При подозрении на одностороннее поражение в рамках дифференциального диагноза необходимо рассматривать следующую патологию: одностороннюю проксимальную атрезию ветви ЛА (врожденную или приобретенную), инфильтрацию корня или средостения при злокачественном поражении или хроническом медиастините, вторичную обструкцию легочных вен вследствие каких-либо приобретенных причин [10].



**Рис. 11.9.** Рентгенограмма (а) и аксиальные компьютерные томограммы (б — легочное окно, в — артериальная фаза болюсного контрастирования), пациент, 1,5 года: врожденная атрезия правых легочных вен (внутрилегочная форма), легочная гипертензия, интерстициальный фиброз правого легкого

### Расширение легочных вен

Врожденное расширение легочных вен является редкой аномалией, при которой у пациента выявляется дилатация сегмента легочной вены, имеющей нормальное сообщение с левым предсердием [14–21].

В ходе внутриутробного развития венозного возврата из легочной ткани происходит формирование примитивного венозного сплетения из общей легочной вены; последняя исходит из верхней стенки левого предсердия и соединяет два незрелых легких. Общая легочная вена формирует проксимальную порцию левого предсердия, а четыре легочные вены формируют вышерасположенные отделы. Стеноз или атрезия одной из легочных вен может привести к варикозному расширению других [13].

К подобным флехэктазиям относят как локальные мешотчатые расширения вен, так и тубулярное расширение одной или нескольких легочных вен.

Приобретенные расширения легочных вен могут встречаться у пациентов при хронической венозной ЛГ или при aberrантном внутрилегочном коллатеральном венозном шунтировании (например, у пациентов со стенозом митрального клапана и стенозами легочных вен).

### Клинические проявления

В большинстве случаев аневризмы легочных вен асимптомны, но в редких случаях они могут стать источниками осложнений — разрыва, гемоптиза и тромбоэмболизма в системном кровотоке [14, 15, 21].

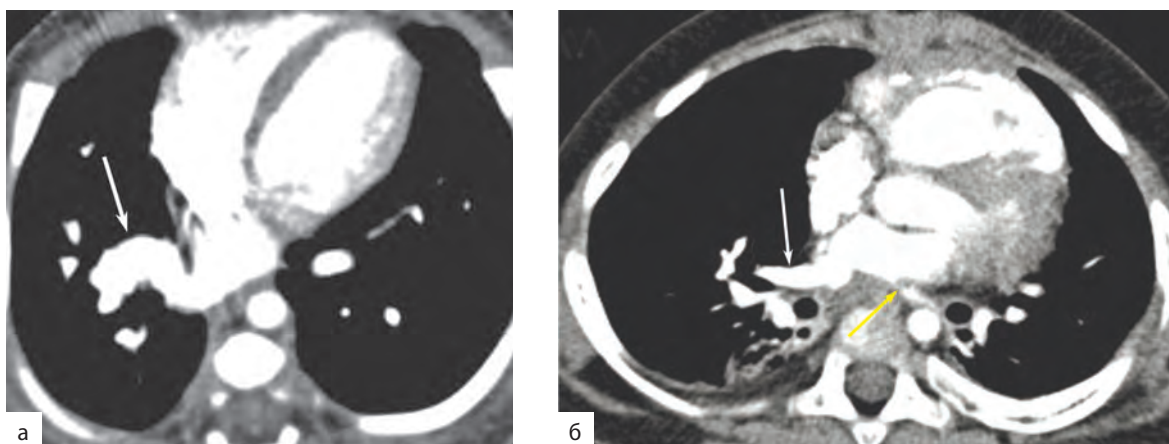
### Визуализация

При рентгенографии расширение легочных вен обычно визуализируется в виде тубулярных или округлых уплотнений в легочной ткани, расположенных в непосредственной близости к силуэту сердца. При проведении проб Вальсальвы и Мюллера их диаметр может изменяться.

При КТ можно увидеть непосредственно расширенную вену, оценить соотношение между неизмененным и пораженным ее участками, их контрастирование, выявить патологию в «питающей артерии» [15, 20].

Дифференциальный диагноз должен проводиться с артериовенозными мальформациями, aberrантными внутрилегочными венозными путями, частичным аномальным дренажем легочных вен. Некоторые авторы также предлагают использовать методы визуализации, способные предоставить информацию о направлении потока





**Рис. 11.10.** Аксиальные компьютерные томограммы грудной полости с болюсным контрастированием: а — варикоз правой нижней легочной вены (стрелка) у пациента 14 дней с респираторным дистресс-синдромом; б — сочетание стеноза левой нижней легочной вены (желтая стрелка) и расширения правой нижней легочной вены (белая стрелка) у пациента 1 года [13]

в сосуде (УЗИ, МРТ, а также в отдельных случаях — традиционную ангиографию) [22].

#### Лечение

Хирургическое лечение редко используется при расширении легочных вен, кроме случаев рецидивирующего гемофтиза, а также выраженного расширения вен или изменения их формы. Также хирургическое лечение возможно для педиатрических пациентов с осложнениями, такими как разрыв или тромбоз эмболизм [13, 22].

#### Список литературы

См. 

## Артериовенозные мальформации легких

Артериовенозные мальформации легких представляют собой аномальные сосудистые структуры с прямым бескапиллярным сообщением между артериальной и венозной системами легких. При анализе данных КТ грудной клетки выявлено, что распространенность артериовенозных мальформаций легких составляет около 38 случаев на 100 000 человек [1]. Эти аномалии существенно различаются по размерам и сложности и включают, в том числе, аномальные коммуникации на микроциркуляторном уровне (телеангиэктазии). Принято различать истинные анатомические шунты и диффузионно-перфузионные дефекты, которые возникают при расширении сосудов легких.

Кровь, попадающая из легочных артерий в артериовенозные шунты, минует альвеолы и, следовательно, не насыщается кислородом, что ведет к гипоксемии и гипоксии. Кроме того, отсутствие капиллярного фильтра позволяет сладжам, состоящим из форменных элементов крови, из венозного кровотока попадать в большой круг кровообращения, что может привести к развитию

парадоксальной эмболии различных сосудистых бассейнов, в частности церебрального бассейна, с последующим инсультом. Частота крупных, чаще всего неврологических, осложнений у пациентов с мальформациями достигает 50%, в частности эмболических инсультов или транзиторных ишемических атак — 27% [2]. Риск этих осложнений может быть снижен при своевременном выявлении и лечении (чаще всего рентгеноэндоваскулярной окклюзии, которая является методом выбора у большинства пациентов). Анализ соотношения «риск—польза» в большинстве случаев свидетельствует в пользу лечения, хотя, безусловно, необходимо принимать во внимание возможные противопоказания.

#### Этиология

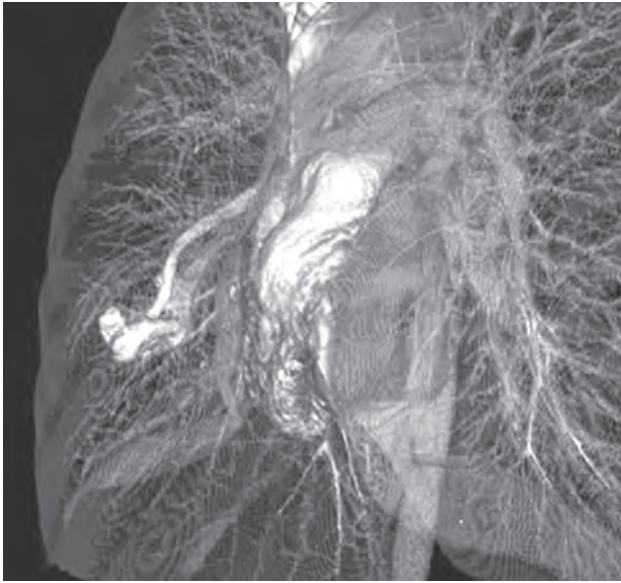
Артериовенозные мальформации легких чаще всего являются следствием врожденной аномалии развития сосудов — наследственной геморрагической телеангиэктазии или болезни Рандю—Ослера [3]. Это заболевание вызвано мутациями в гене *ENG*, кодирующем эндоглин (РГТ типа 1), гене *ACVRL1*, кодирующем белок ALK-1 (наследственная геморрагическая телеангиэктазия типа 2) или гене *SMAD4* (ювенильный полипоз). Помимо наследственной геморрагической телеангиэктазии, причиной возникновения артериовенозных мальформаций легких могут стать последствия оперативного лечения пороков сердца [4, 5], а также травма [6]. В этих случаях обычно возникают единичные мальформации, наличие множественных мальформаций должно вызвать подозрение на наследственную геморрагическую телеангиэктазию [3, 7, 8].

#### Анатомия, гемодинамика

Различают как макроскопические, так и микроскопические или диффузные мальформации. При простых мальформациях аневризматический

мешок принимает кровь из единственной артерии, отток крови осуществляется через единственную вену (рис. 11.11).

При сложных мальформациях группа аневризматических мешков кровоснабжается из нескольких сосудов, отходящих от соседних сегментарных или субсегментарных ветвей ЛА, а отток крови осуществляется через несколько венозных сосудов [9–11]. Сложные мальформации бывают отдельными (что встречается чаще) или диффузными, распространяющимися на один или на несколько сегментов одной или нескольких долей легкого [12, 13]. Стенки аневризматических мешков могут



**Рис. 11.11.** Трехмерная реконструкция мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением: визуализируются афферентные и дренирующие сосуды, полость аневризмы

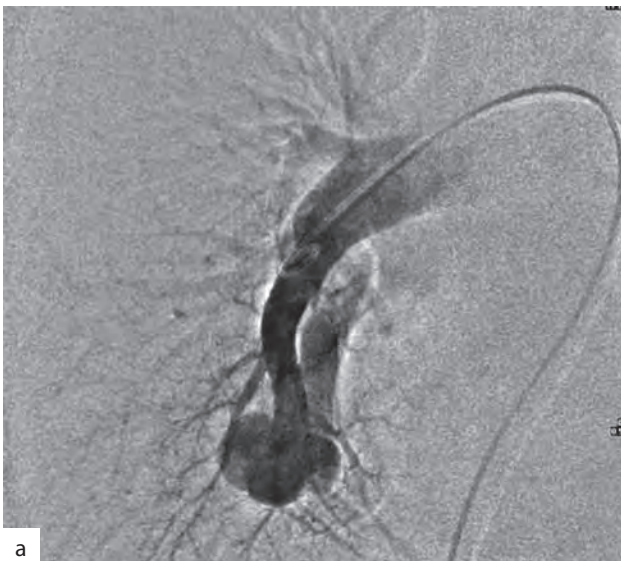
иметь разную толщину даже на протяжении относительно коротких сегментов и характеризуются неорганизованной адвентицией и медией с участками фокальных утолщений, представленных разрастаниями соединительной ткани с различным содержанием гладкомышечных клеток [14].

Артериовенозные мальформации развиваются в пренатальном или перинатальном периоде и проявляются обычно в детстве. Мальформации увеличиваются в размерах в течение пубертатного периода, у женщин в течение беременности [15], а также в условиях повышения давления в легочных венах вследствие митрального стеноза или дисфункции левого желудочка [16].

Артериовенозные мальформации легких приводят к развитию право-левого (веноартериального) шунта крови (рис. 11.12), при этом доля сердечного выброса (СВ), приходящаяся на кровоток по шунту, может существенно различаться, достигая 60% в тяжелых случаях.

В ранних наблюдениях мальформаций, описанных в литературе [17], фракция шунта была обычно довольно высокой (23–38%) по сравнению с более поздними наблюдениями (8–13%) [18], что отражает тенденцию к ранней диагностике данных аномалий. Насыщение кислородом артериальной крови обратно коррелирует с величиной фракции шунта [19]. При этом вклад вентиляционно-перфузионного (В/П) нарушения в развитие гипоксии у пациентов с мальформациями обычно невелик, за исключением тех случаев, когда имеются существенные сопутствующие заболевания легких.

Обычно наблюдается достаточно успешная компенсация гипоксии. Хронические адаптационные процессы включают вторичный эритроцитоз, который способствует поддержанию уровня кислорода крови на приемлемом уровне [20]. Острые



**Рис. 11.12.** Селективная ангиопульмонография в прямой (а) и левой косой (б) проекциях. Массивный сброс контраста в нижнюю легочную вену с контрастированием полости левого предсердия

процессы компенсации включают повышение СВ за счет увеличения ЧСС [21] и ударного объема [22], что способствует улучшению доставки кислорода к органам и тканям в покое и при нагрузке.

Отсутствие капиллярной сети в мальформации приводит к снижению в ней сосудистого сопротивления по сравнению с нормальной тканью. Влияние мальформации на общее сосудистое сопротивление легких зависит от доли СВ, приходящейся на сброс крови по шунту.

Жизненная емкость легких, как правило, остается нормальной [23]. В отсутствие сопутствующей патологии, например БА или ХОБЛ, процессов бронхиальной обструкции не отмечается. При наличии большого право-левого шунта (>20%) наблюдается умеренное снижение диффузионной способности углекислого газа (до 71–78%) [23], однако у большинства пациентов с меньшим сбросом крови этот показатель составляет 90% или более [24].

Артериовенозные мальформации чаще располагаются в нижних долях легких [23], в связи с чем фракция шунта возрастает, когда пациент стоит. Повышение фракции шунта, в свою очередь, сопровождается снижением насыщения крови кислородом и ортостатической тахикардией [25], при этом ЧСС возрастает примерно на 0,79 удара в минуту при падении насыщения крови кислородом на 1%.

Влияние физической нагрузки на сосудистое сопротивление легких у пациентов с мальформациями зависит от соотношения изменения сопротивления шунта и изменения сопротивления нормального легочного русла. Что касается изменения насыщения крови кислородом, то она зависит от фракции шунта: при шунтах более 30% снижение сатурации при нагрузке составляет около 6%, при шунтах 20–25% — до 3%, при шунтах менее 12% — от 1 до 2%. Обычно у пациентов с сосудистыми мальформациями легких сохраняется достаточно высокая переносимость физической нагрузки.

### Легочная гипертензия

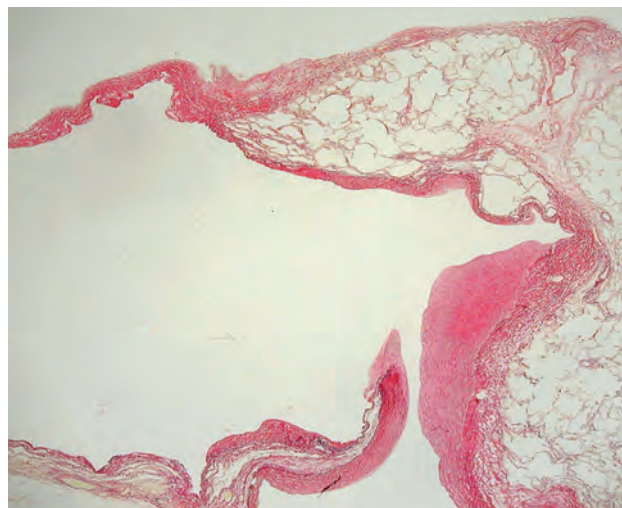
ЛГ достаточно часто выявляется у пациентов с артериовенозными мальформациями легких [26]. Как и в популяции в целом, причины развития ЛГ среди пациентов с мальформациями различны. Возможно сочетание нескольких причин развития ЛГ [27]. Общая частота развития ЛГ при болезни Рандю–Ослера невелика. Исследование 143 пациентов с этим заболеванием, которые перенесли эмболизацию мальформаций и которым проводилось инвазивное измерение давления в ЛА, показало, что в среднем давление в ЛА составило 13 мм рт.ст. Давление выше 20 мм рт.ст. было зафиксировано только в 6% наблюдений [28].

### Клиническая картина

**Одышка** — наиболее распространенный симптом со стороны дыхательной системы у пациен-

тов с мальформациями, он может быть выявлен у 50% больных. Исследования свидетельствуют, что одышка возникает при снижении насыщения крови кислородом менее 80% [29].

**Кровохарканье и гемоторакс** встречаются у пациентов с мальформациями относительно редко. Однако имеются два важных исключения. Первое — спонтанное повышение притока крови к аневризматическому мешку [30]. Второе — изменения в легочном кровотоке, связанные с беременностью [17]. Оба состояния приводят к существенному повышению риска кровотечения, которое может быть серьезным и даже угрожающим жизни.



**Рис. 11.13.** Гистологическое исследование разорвавшейся артериовенозной мальформации легких. Стрелкой отмечен участок разрыва (из Shovlin C.L., Sodhi V., McCarthy A. et al. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia: suggested approach for obstetrics services. Br. J. Obstet. Gynaecol. №115. P. 1108–1115. 2008)

**Боли в груди** неизвестной этиологии, сходные с болями при плеврите, могут обнаруживаться у 10% пациентов с мальформациями.

**Инсульты.** Наличие мальформации существенно повышает риск развития инсульта в связи с возможностью парадоксальной эмболии [31]. В недавних исследованиях частота выявления очаговых изменений мозговой ткани у пациентов с мальформациями составила от 7,8 до 9%, частота инсультов — 11,3% [24]. Относительный риск инсульта особенно высок у молодых пациентов с мальформациями. При этом риск неврологических осложнений выше у пациентов с более тяжелыми мальформациями как по размеру, так и по распространенности [32].

**Другие неврологические осложнения.** У пациентов с мальформациями отмечается более высокая частота развития мигрени, чем в общей популяции [33]. Во многих исследованиях показано, что риск развития мигрени при наличии мальформа-

ции увеличивается примерно в 2 раза [34]. Также показано, что лечение мальформации способствует купированию мигрени [34].

### Особенности течения мальформаций при беременности

Беременность несет специфические риски для пациенток с мальформациями, в том числе и для тех, кто перенес хирургическое лечение [35]. По данным наблюдения за 484 беременностями среди пациенток с мальформациями, 1% беременностей заканчивался смертельным исходом для матери [15]. Летальные исходы были связаны с кровотечением, геморрагическим инсультом, ТЭЛА.

### Диагностика

Классическое клиническое течение артериовенозной мальформации легких с выраженным право-левым шунтом достаточно легко распознать: оно характеризуется цианозом, «барабанными палочками», характерным шумом при аускультации. Рентгенография грудной клетки позволяет выявить сами образования, а также расширенные приносящие и выносящие сосуды. Однако выявление небольших мальформаций гораздо сложнее.

### Лучевые методы исследования

Классическая картина мальформации на рентгенографии грудной клетки, КТ или при ангиографии представляет собой очерченное округлое образование различного размера, которое сопровождается утолщенными приносящим и выносящим сосудами (рис. 11.14).

Диффузные поражения, распространяющиеся на целый сегмент легкого, выглядят как обширные области затемнения с выраженным сосудистым рисунком, но не как отдельные узлы (рис. 11.15).

До 2007 г. было распространено убеждение, что только мальформации, сопровождающиеся клиническими проявлениями, имеют питающую артерию более 3 мм в диаметре. Это убеждение было отражено во многих скрининговых протоколах. В настоящее время принимаются во внимание и более мелкие образования, учитывая тот факт, что они могут стать причиной серьезных неврологических осложнений.

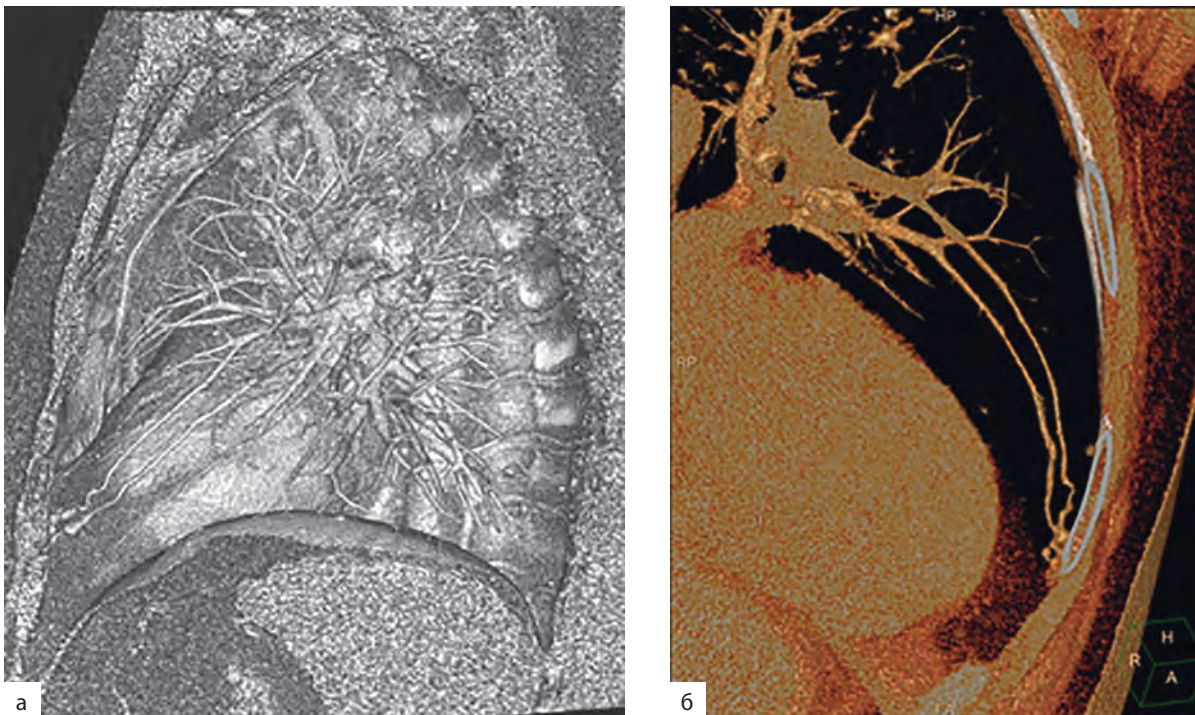
МРТ до недавнего времени была менее эффективна в выявлении небольших мальформаций с быстрым кровотоком, чем КТ. Однако с развитием технологии эти различия стали менее выраженными, при том что у МРТ сохраняется преимущество отсутствия лучевой нагрузки.

### Лечение

Недавно выполненный обзор Кокрановской базы данных позволил установить, что, хотя рандомизированных исследований эмболизации для лечения мальформаций не выполнялось по этическим причинам, данные наблюдательных исследований позволяют предположить, что эмболизация снижает смертность пациентов с мальформациями [37].

### Эмболизация

Чрескожная катетерная эмболизация, которая была впервые выполнена в 1978 г. [38], в настоя-



**Рис. 11.14.** Бесконтрастная компьютерная томография пациента 38 лет с простой формой артериовенозной мальформации левого легкого (а — объемная и б — MIP-реконструкции)



**Рис. 11.15.** Небольшие диффузные артериовенозные мальформации у пациента с право-левым шунтом более 30%



**Рис. 11.16.** Контрольная ангиопульмонография через 10 мин после имплантации спиралей AZUR (а). Полное прекращение контрастирования и патологического сброса крови (б)

### Прогноз пациентов с мальформациями

Долговременное наблюдение за анатомией мальформаций после эмболизации выполнялось в нескольких центрах. Результаты этих наблюдений свидетельствуют о том, что после вмешательства возможно сохранение резидуального сброса крови через мелкие артерии, а также реканализация и/или реперфузия эмболизированных сосудов [40]. К прогностическим факторам реканализации относятся малое количество использованных спиралей, слишком крупные спирали, проксимальная имплантация, нарушение легочной гемодинамики (развитие ЛГ после эмболизации) [40].

Этот момент является методом выбора для лечения большинства пациентов с мальформациями [39]. Для эмболизации могут рассматриваться сосуды не менее 2–3 мм в диаметре. Процедура обычно выполняется с профилактическим назначением антибиотиков в однократной дозе примерно за 1 ч до вмешательства.

Под местной анестезией проводится пункция бедренной вены, затем катетерируется ЛА и выполняется ангиография. После этого селективно катетерируется артерия, питающая мальформацию, и выполняется эмболизация этой артерии в месте ее соединения с аневризматическим мешком спиралью или окклюдером (рис. 11.16).

Окклюдеры в последнее время становятся популярнее спиралей, так как имеют некоторые преимущества: возможность выполнить окклюзию питающего сосуда в шейке венозного мешка, окклюзировать крупные артерии (до 12 мм в диаметре) и тем самым перекрывать кровоснабжение сразу нескольких мальформаций за один прием и сократить время операции, возможность окклюзировать сосуд на небольшом протяжении, снижая риск нарушения кровоснабжения нормальных тканей [28].

В связи с тем что мальформация представляет собой участок с низким периферическим сопротивлением в легочном сосудистом русле, нельзя исключить повышение давления в ЛА после эмболизации мальформации. Действительно, описаны случаи повышения периферического сосудистого сопротивления после эмболизации мальформаций. Однако в серии из 35 наблюдений не было зафиксировано случаев повышения давления в ЛА, наоборот, в половине случаев было выявлено снижение давления в ЛА [14].

Обсуждается вопрос о возможности выполнения эмболизации у пациентов с ЛГ. Некоторые

авторы приходят к заключению, что риск выполнения этого вмешательства у пациентов с ЛГ перевешивает возможную пользу в плане профилактики инсульта [41]. Особенно сложным представляется принятие решения о целесообразности эмболизации у пациентов с тяжелой ЛГ и кровохарканьем.

#### Риски эмболизации

В опытных руках эмболизация является эффективным и достаточно безопасным способом лечения, число осложнений невелико. Описано постепенное снижение риска осложнений при возрастании числа вмешательств — кривая обучения — для эмболизации. Наиболее частым осложнением является транзиторный плеврит — он имеет место у 10% пациентов, особенно характерно это осложнение для эмболизации мальформаций периферической локализации [12]. Точный механизм развития плеврита не установлен, но, по всей видимости, он не связан с инфарктом легкого. Описаны единичные случаи неврологических осложнений, связанных с парадоксальной эмболией [14].

Риск массивного кровохарканья из мешка мальформации, который получил новые источники кровоснабжения после эмболизации, был описан относительно недавно — первые подобные сообщения появились в 1998 г. [13]. Одним из возможных источников восстановления кровоснабжения мальформации могут выступать коллатерали из большого круга кровообращения. Поскольку восстановление кровоснабжения возможно только при сохранении аневризматического мешка, рекомендуется располагать эмболизирующий материал так близко к шейке мешка, как это только возможно, что может представлять трудности, особенно при диффузном поражении.

Существуют ситуации, в которых мальформация не может быть эмболизирована. Наиболее частой причиной этого является маленький диаметр питающих артерий (менее 2 мм).

#### Открытая операция

Этот способ лечения был основным до появления эмболизации. В настоящее время открытая операция может быть рекомендована некоторым пациентам в дополнение к эмболизации. В частности, хирургическое вмешательство может применяться при небольших единичных или локализованных мальформациях, доступных для торакоскопической операции.

В большинстве лечебных центров открытая операция применяется для пациентов, у которых сохраняются эпизоды ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак даже после максимально возможного объема эмболизации. В экстренных случаях, например при массивном кровохарканье, может рассматриваться лобэктомия или даже пневмонэктомия. В единичных случаях тяжелой гипоксии вследствие диффузного

поражения описано выполнение трансплантации легкого [42]. Однако необходимо учитывать, что во многих случаях осложнения, связанные с нелеченой мальформацией, существенно менее опасны, чем трансплантация.

#### Клинические исходы

В большинстве случаев у больных с мальформациями сосудов легких переносимость физической нагрузки остается достаточно хорошей. Поэтому неудивительно, что улучшение этого показателя после операции наблюдается далеко не у всех, но только в определенных подгруппах пациентов. В частности, в одном из исследований прогностическим фактором клинического улучшения после эмболизации было наличие сопутствующих заболеваний легких [37]. В некоторых исследованиях было также показано снижение риска инсульта и купирование симптомов мигрени после эмболизации [13].

#### Консервативное лечение

Для пациентов с артериовенозными мальформациями легких и синдромом Рандю—Ослера рекомендовано проведение антибиотикопрофилактики при стоматологических процедурах и хирургических вмешательствах. Эти рекомендации основаны на выявленной связи между наличием очага бактериального воспаления и церебральными абсцессами.

Американская ассоциация по борьбе с инсультом рекомендует вторичную профилактику ишемического инсульта пациентам с мальформациями [43]. Подход в каждом случае индивидуальный, может быть рассмотрено назначение антиагрегантов даже для пациентов с синдромом Рандю—Ослера. Венозные тромбозы также встречаются достаточно часто, они ассоциированы с теми же факторами риска, как и в общей популяции. В этих случаях может потребоваться профилактическое или лечебное назначение антикоагулянтов.

#### Мальформации и беременность

Риск осложнений, связанных с мальформациями, существенно повышается во время беременности. Поэтому пациенткам рекомендуется отложить беременность до обследования и лечения артериовенозных мальформаций легких. Беременность должна вестись командой специалистов, включающей акушера, пульмонолога, интервенционного радиолога, с использованием методик ведения беременности высокого риска. Пациентка и ее лечащие врачи должны быть осведомлены о возможности развития инсульта, кровохарканья или внезапной тяжелой одышки, которые могут потребовать экстренной госпитализации и лечения, в том числе эмболизации, даже во II или III триместре беременности.

#### Список литературы

См. 

## Аномальный дренаж легочных вен

Аномальный дренаж легочных вен — это врожденный порок, при котором часть или все легочные вены впадают в правое предсердие либо магистральные вены большого круга кровообращения [1–3].

В изолированном виде порок встречается редко, в большинстве случаев ему сопутствует дефект межпредсердной перегородки.

Анатомическое строение порока крайне разнообразно. В зависимости от того, какое количество вен впадает в правое предсердие или системные вены, выделяют тотальный (ТАДЛВ) и частичный аномальный дренаж легочных вен. При обеих формах порока впадение легочных вен в венозную систему большого круга кровообращения может происходить на различных уровнях. Соответственно расположению аномальных вен выделяют следующие типы порока (Darling R. et al., 1957):

- I тип — надсердечный (супракардиальный), легочные вены впадают в левую безымянную, верхнюю полую вену (или один из притоков последней);
- II тип — сердечный (кардиальный), легочные вены впадают в полость правого предсердия или коронарный синус;
- III тип — подсердечный (суб- или инфракардиальный), легочные вены впадают в НПВ, печеночные вены, портальную вену или систему непарной вены;
- IV тип — смешанный тип, комбинация различных уровней аномального дренажа легочных вен.

### Тотальный аномальный дренаж легочных вен

ТАДЛВ — врожденный порок сердца, при котором отсутствует сообщение между легочными венами и левым предсердием. При этом наличие сообщения между большим и малым кругом кровообращения обязательно и, как правило, визуализируется на уровне предсердий. Крайне редко межпредсердная перегородка остается интактной и сообщение осуществляется через дефект межжелудочковой перегородки или открытый артериальный проток. Впервые ТАДЛВ был описан J. Wilson в 1798 г.

Данный порок развития относится к редким, составляет от 1 до 4% числа всех врожденных сердечных аномалий и является критическим пороком, требующим экстренного хирургического лечения.

Для ТАДЛВ также используется классификация R. Darling и соавт. (1957). Наиболее часто встречается I тип (в 40–45% случаев), реже — II тип (в 20–25%) и III тип (20%). IV тип встречается крайне редко (5% случаев).

#### Патологоанатомическая анатомия

При супракардиальной форме ТАДЛВ чаще наблюдается впадение легочных вен в левую безы-

мянную или персистирующую левостороннюю верхнюю полую вену (26 и 2% соответственно). Другой анатомический вариант супракардиальной формы ТАДЛВ характеризуется впадением легочных вен в нормально расположенную верхнюю полую или непарную вену (15 и 2% соответственно).

Интракардиальная форма имеет два анатомических варианта впадения легочных вен: наиболее частый (примерно в 18% случаев) — впадение легочных вен в коронарный синус; более редкий — впадение вен непосредственно в правое предсердие (7%).

Субкардиальная форма ТАДЛВ-порока анатомически наиболее разнообразна. В этих случаях легочные вены сливаются между собой позади левого предсердия, образуют общий коллектор, который спускается вниз по передней поверхности пищевода, проходит вместе с ним через диафрагму и впадает в воротную или полую вену. Описаны случаи впадения коллектора в лимфатический проток и вены любых органов брюшной полости. При всех вариантах субкардиальной формы ТАДЛВ отмечается большая вероятность стеноза/сдавления коллектора в пищеводном отверстии диафрагмы, что объясняет тяжесть гемодинамических нарушений при этой форме порока.

Размеры полостей сердца при пороке значительно варьируют, всегда отмечается резкое увеличение правых камер сердца.

При ТАДЛВ вся венозная кровь поступает в правые отделы сердца, что определяет у таких пациентов основные нарушения гемодинамики. Жизнеспособность организма возможна только при наличии сообщения между малым и большим кругом кровообращения. В большинстве случаев таким сообщением является овальное окно или дефект межпредсердной перегородки. Характер гемодинамических показателей у детей будет определяться величиной межпредсердного или другого сообщения между большим и малым кругом кровообращения.

#### Клинические проявления

Во многом зависят от степени нарушения гемодинамики. В большинстве случаев порок проявляется выраженной одышкой, тахикардией, артериальной гипоксемией, недостаточностью кровообращения.

#### Визуализация

При наиболее часто встречающихся вариантах порока I типа — дренаже общего коллектора в безымянную или добавочную верхнюю полую вену — на рентгенограмме тень сердца изменяет свою конфигурацию и напоминает восьмерку или фигуру снежной бабы. Впервые подобная характерная картина была описана H. Snellen и F. Albers в 1952 г. Подобные изменения обусловлены тенью коллектора, расширением кардиальной и особенно верхней полой вены. Кардиальный тип ТАДЛВ

практически не имеет специфических рентгенологических проявлений, кроме признаков увеличения правых отделов сердца. Только при ТАДЛВ в коронарный синус у части пациентов в левой боковой проекции удастся выявить сдавление нижней трети контрастированного пищевода расширенным коронарным синусом, который располагается на его передней поверхности. При субкардиальном типе аномалии сердце обычно увеличено за счет правых отделов, отмечаются резкое переполнение и застой крови в малом круге кровообращения, что связано с частичной обструкцией оттока крови по венозному коллектору.

МСКТ и МРТ позволяют охарактеризовать практически все компоненты ТАДЛВ, в том числе его сочетанные формы [1, 4].

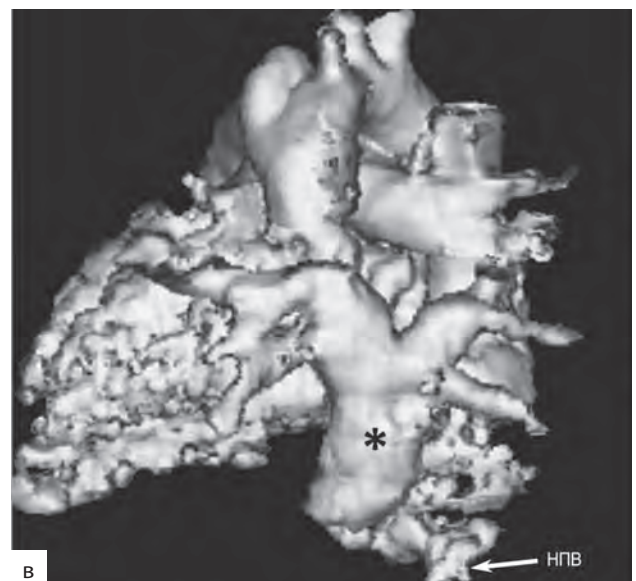
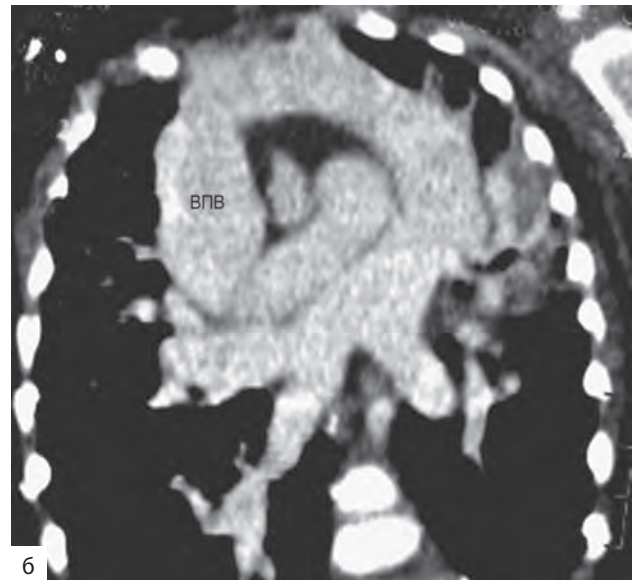
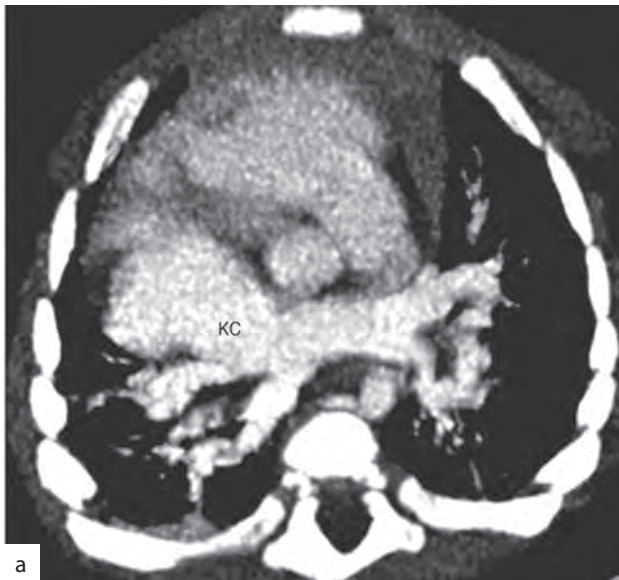
При этом МСКТ демонстрирует все анатомические особенности аномального впадения легочных вен (рис. 11.17), МРТ дополнительно определяет гемодинамические нарушения.

#### Естественное течение и прогноз

У пациентов с ЛГ сразу же или в течение ближайших недель после рождения состояние становится критическим. Появляются признаки сердечной недостаточности (одышка, тахикардия, значительное увеличение печени). Цианоз появляется в первые недели жизни и прогрессивно усиливается. Пациенты значительно отстают в физическом развитии. При таком клиническом течении прогноз тяжелый — 80% пациентов умирают в течение первого года жизни, только некоторые больные доживают до 3–4-летнего возраста.

#### Частичный аномальный дренаж легочных вен

Характеризуется тем, что одна или более легочных вен (но не все) впадают в правое предсердие, либо в полые вены, либо в их основные притоки. Впервые порок развития был описан Winslow (1739 г.). При патологоанатомическом исследовании он обнаружил аномальный дренаж



**Рис. 11.17.** Компьютерные томограммы (а и б — мультипланарные реконструкции, в — объемная реконструкция, вид сзади) с болюсным контрастированием пациентов первых месяцев жизни с тотальным аномальным дренажем легочных вен: а — в коронарный синус (КС), б — в верхнюю полую вену (ВПВ), в — в нижнюю полую вену (НПВ) со стенозом коллектора легочных вен (звездочка)



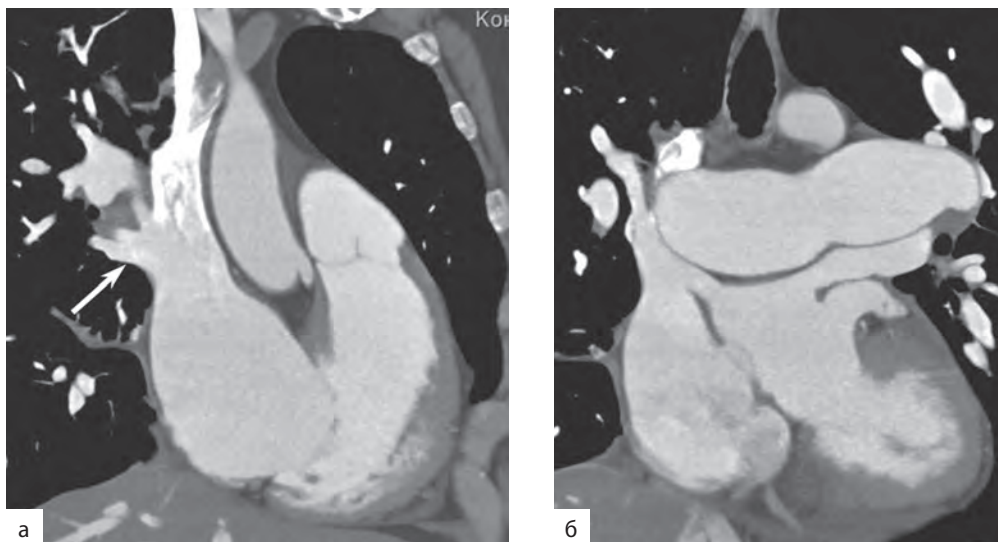
вены верхней доли правого легкого в верхнюю полую вену. Наиболее полно анатомию и клинические проявления данного порока описал Brody (1942 г.), систематизировали анатомические варианты R. Darling и соавт. в 1957 г.

Частота порока составляет около 1,5% среди всех врожденных пороков сердца, при этом изолированная форма порока наблюдается в 5,7% случаев, у остальных пациентов аномальное впадение легочных вен сочетается с дефектом межпредсердной перегородки. В большинстве случаев встречается аномальное дренирование вен правого легкого (97,2%), значительно реже — левого [2, 5].

Наиболее часто встречается супракардиальный тип порока. При подобном варианте чаще всего встречается аномальный дренаж правых легочных вен в верхнюю полую вену. Число аномально

дренирующихся вен может варьировать. Наиболее типично впадение легочных вен от верхней и средней долей правого легкого в верхнюю полую вену на участке от ее устья до впадения непарной вены. В этих случаях легочная вена от нижней доли правого легкого обычно впадает в левое или правое предсердие. Как правило, порок сочетается с вторичным дефектом межпредсердной перегородки, располагающимся непосредственно под устьем верхней поллой вены (*sinusseptum defect*) (рис. 11.18).

Однако дефект также может располагаться в любом отделе перегородки или вообще отсутствовать. Супракардиальный аномальный дренаж легочной вены от левого легкого является редкой патологией, обычно визуализируется впадение одной или всех вен левого легкого в безымянную либо добавочную левостороннюю полую вену.



**Рис. 11.18.** Компьютерные томограммы (а, б — мультипланарные реконструкции) с болюсным контрастированием пациента с частичным аномальным дренажем верхнедолевой легочной вены в верхнюю полую вену: а — впадение аномальной вены в устье верхней поллой вены (стрелка); б — высокий вторичный дефект межпредсердной перегородки

Кардиальный тип частичного аномального дренажа легочных вен обычно сочетается с вторичным дефектом межпредсердной перегородки, располагающимся в задних отделах перегородки. Аномальный дренаж вен левого легкого в правое предсердие встречается крайне редко, выделяют две его формы: впадение вен в коронарный синус или непосредственно в предсердие.

При субкардиальном типе вены (чаще средней и нижней долей правого легкого) впадают единым коллектором в НПВ сразу над диафрагмой.

Гемодинамические нарушения при частичном аномальном дренаже легочных вен аналогичны нарушениям при межпредсердных дефектах. Основным проявлением является патологический артериовенозный сброс крови с увеличением объема крови в системе ЛА и развитием компенсаторно-приспособительных гемодинамических и

морфологических механизмов. На величину сброса при частичном аномальном дренаже легочных вен будут влиять число аномальных вен, уровень их впадения, наличие и размеры сопутствующего дефекта межпредсердной перегородки и сочетание изменений с другими пороками развития сердечно-сосудистой системы.

#### Клинические проявления

Клинические проявления зависят от объема сброса крови, длительности существования порока, степени ЛГ и других осложнений. Обычно пациенты жалуются на одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость. У взрослых часто наблюдаются признаки правожелудочковой недостаточности, нарушения ритма сердца. Естественное течение порока аналогично дефекту межпредсердной перегородки.

### Визуализация

Данные методов исследования во многом зависят от места аномального венозного сообщения, наличия/отсутствия обструкции венозной системы. При рентгенографии может быть усиление легочного артериального рисунка. При наличии признаков перегрузки в малом круге кровообращения (значительной по степени и по времени возникновения) может выявляться слабо- или умеренно выраженная кардиомегалия. В случаях частичного аномального дренажа легочных вен в верхнюю полую вену на рентгенограмме в переднезадней проекции выявляется расширение тени нижнего сегмента верхней полой вены и расширение корня правого легкого. При впадении легочной вены в непарную вену над верхним краем корня легкого выявляется округлая тень, неотделимая от правого контура сосудистого пучка при полипозиционном исследовании.

При аномальном впадении вен левого легкого в левостороннюю безымянную вену при рентгенологическом исследовании определяется увеличение тени сосудистого пучка в левую сторону.

### Венолобарный синдром

Крайне часто субкардиальный тип частичного аномального дренажа легочных вен сочетается с мальформациями правого легкого, поэтому более правильное обозначение подобной патологии — врожденный венолобарный синдром или гипогенетический легочный синдром [6, 7].

При венолобарном синдроме патогенетические изменения во многом обусловлены сочетанными аномалиями, встречающимися у данных пациентов. К часто встречающимся аномалиям при венолобарном синдроме относят правосторонние бронхопальмональные мальформации (наиболее

часто агенезия, аплазия или гипоплазия правого легкого или его доли); врожденные пороки сердца (которые встречаются примерно в 20% случаев); сосудистые аномалии правого легкого — например, гипоплазия (гораздо реже агенезия) правой ЛА, по которой кровоток может осуществляться антеградно или ретроградно из системных коллатералей; декстрокардия [8].

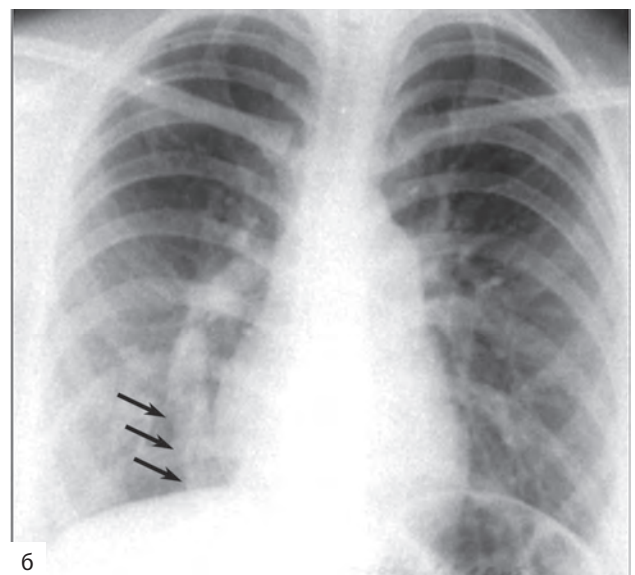
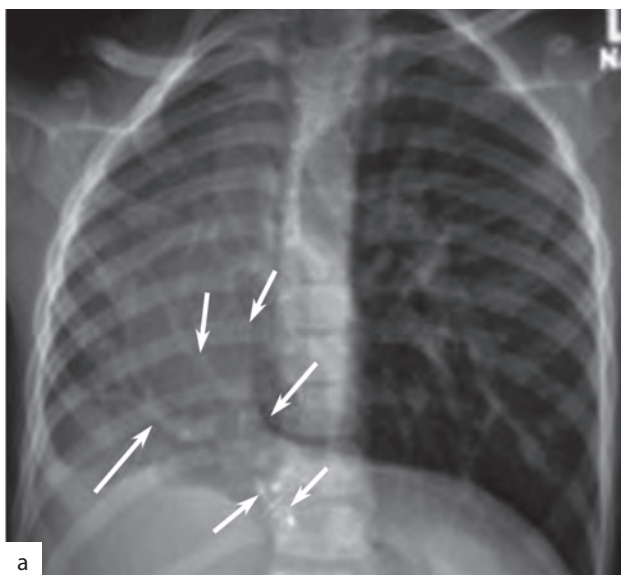
### Клинические проявления

Клинические проявления при венолобарном синдроме включают рецидивирующие респираторные инфекции, одышку при нагрузке, хронический кашель, рецидивирующий гемофтиз. У детей может развиваться застойная сердечная недостаточность в результате объемной перегрузки правых отделов сердца. Примерно в 10% случаев клинические проявления отсутствуют и патология выявляется в виде случайной находки.

### Визуализация

Характерные рентгенологические признаки аномального дренажа легочной вены в НПВ были впервые описаны С. Dotter в 1949 г. В переднезадней проекции на фоне нижней доли правого легкого прослеживается тень аномально идущего сосуда. Подобные изменения получили название синдрома «ятагана» из-за характерной формы сосуда, похожей на турецкий меч. Нижняя доля правого легкого обычно уменьшена в размерах. Чем более выражено уменьшение в размерах нижней доли правого легкого и возникающее в результате смещение средостения вправо (декстрокардия), тем больше аномальная вена закрывается тенью средостения (рис. 11.19) [7, 9].

КТ и МРТ являются методами выбора при диагностике венолобарного синдрома для уточнения всех анатомических особенностей и изменений в



**Рис. 11.19.** Рентгенограммы грудной клетки пациентов с синдромом «ятагана»: а — у пациента, 2 года, с выраженной гипоплазией правого легкого и смещением сердца [9]; б — у пациента, 25 лет, с умеренной гипоплазией нижней доли правого легкого. На обоих изображениях тени коллектора легочных вен отмечены стрелками

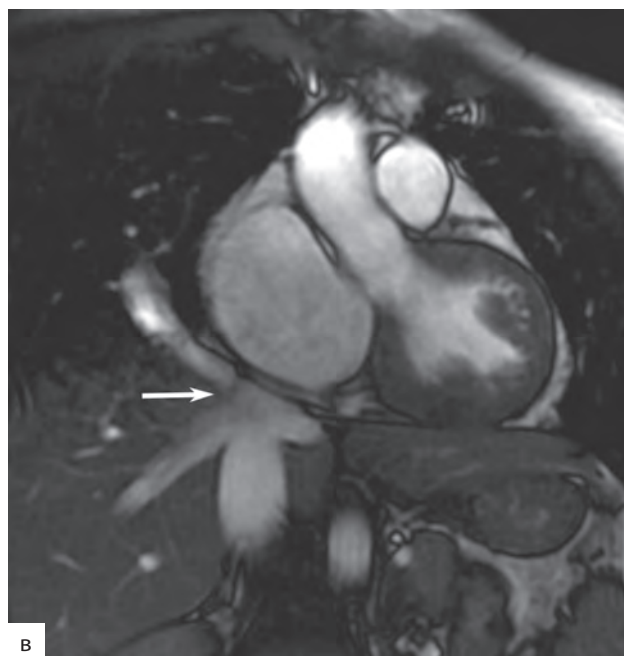
легочной ткани, а также определения гемодинамических нарушений [1, 4] (рис. 11.20).

При помощи КТ можно также оценить результаты оперативного вмешательства, диагностировать осложнения — тромбоз или стеноз реим-

плантированной в левое предсердие аномальной вены.

**Список литературы**

См. @+



**Рис. 11.20.** Компьютерные томограммы грудной полости (мультипланарные реконструкции: а — легочное окно; б — с болюсным контрастированием) и магнитно-резонансная томограмма сердца (в) у пациента, 25 лет, с синдромом «ятагана» и умеренной гипоплазией нижней доли правого легкого. Аномальный дренаж коллектора легочных вен в нижнюю полую вену (в — стрелка) сопровождается увеличением легочного кровотока в 1,5 раза по сравнению с системным

**Аномалии бронхиальных артерий**

Бронхиальные артерии зачастую вовлекаются в патологический процесс при наличии различных заболеваний легочных путей, паренхимы и сосудов легкого. Ответом на снижение кровотока в легких, как правило, является расширение просвета бронхиальных артерий, которое позволяет некоторое время поддерживать кровоснабжение паренхимы легкого и газообмен на требуемом уровне [1]. При этом доля бронхиального крово-

обращения в общем СВ может увеличиваться с 1 до 18–30% [2].

Заподозрить патологию бронхиальных артерий можно при их расширении более 2 мм в диаметре, а также при их выраженной извитости [3]. При обнаружении расширенных бронхиальных артерий необходимо провести диагностику нарушений легочного кровотока и исключить такие состояния, как хронические инфекционные и воспалительные процессы легких и бронхов, тромбоз эмболия, врожденные аномалии развития.

К наиболее частым аномалиям развития бронхиальных артерий относятся их анастомозы с сосудами малого и большого круга кровообращения и мальформации. Различают несколько типов анастомозов: артерио-артериальные — между бронхиальными и другими артериями большого круга кровообращения, бронхиальными артериями и ЛА; артериовенозные анастомозы — между ЛА и легочными венами, между бронхиальными артериями и легочными венами, легочными артериями и бронхиальными венами [2–4].

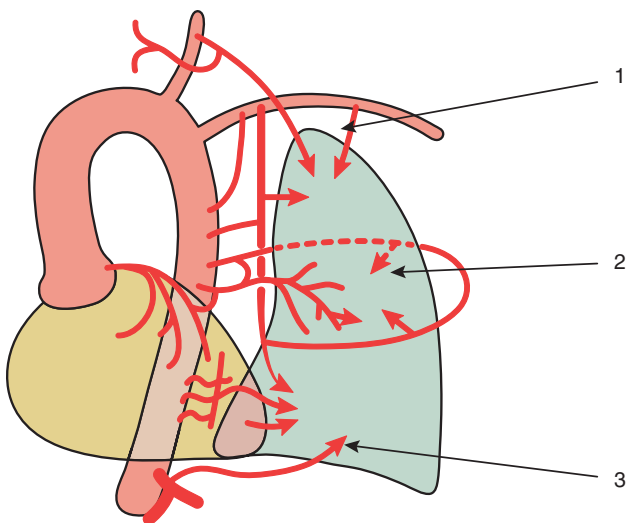
### Большие аортолегочные коллатерали

Из многочисленных возможных вариантов аномальных анастомозов между сосудами большого и малого круга кровообращения особого внимания заслуживают большие аортолегочные коллатерали.

#### Патогенез

Большие аортолегочные коллатеральные сосуды обычно сочетаются с такими цианотическими врожденными пороками сердца, как атрезия ЛА и тетрада Фалло (обычно крайняя форма). У этих пациентов системно-легочная коллатеральная сеть развивается как компенсаторный механизм восполнения сниженного легочного кровотока, коллатеральные сосуды имеют различные размеры и количество, они отходят, как правило, от нисходящей аорты, анастомозируя с ветвями ЛА или в области хилуса, или на уровне сегментарных бронхов [1, 4–6].

Развиваются коллатерали за счет бронхиальных, медиастинальных, пищеводных, перикардиальных и коронарных артерий, сосудов грудной стенки и диафрагмы (рис. 11.21).



**Рис. 11.21.** Зоны коллатерального кровоснабжения легкого: 1 — верхушечная: от подключичной артерии, внутренней грудной артерии, щито-шейного ствола; 2 — костально-бронхиальная: бронхиальные артерии, межреберные артерии; 3 — медиастинально-диафрагмальная: от артерий средостения, диафрагмы

Около 70% окольного кровотока осуществляется по бронхиальным артериям. Большие бронхиальные коллатеральные артерии могут осуществлять кровоток в долях и сегментах легких, не имеющих ветвей ЛА. Величина аортолегочного кровотока зависит от тяжести порока и составляет от 5 до 40% системного кровотока. С возрастом интенсивность коллатерального кровотока увеличивается, компенсируя прогрессирующее сужение инфундибулярного отдела желудочка, и у некоторых больных становится единственным путем кровоснабжения легких. Чем больше развиты аортолегочные анастомозы, тем меньше выражен цианоз [1, 6–8].

Среди источников кровоснабжения легких у пациентов с такими пороками сердца могут быть: открытый артериальный проток, большие аортолегочные коллатерали, бронхиальные коллатеральные артерии, большие медиастинальные коллатеральные артерии, фистулы между коронарными и легочной артериями. Наибольшие трудности связаны с выявлением и идентификацией системных коллатеральных артерий и закономерностей их соединения с легочно-артериальным руслом. М. Rabinovicht и соавт. (1981) при патологоанатомическом исследовании установили три наиболее часто встречающихся варианта системных коллатералей и три типа их соединения с легочно-артериальной системой. Авторы показали, что бронхиальные коллатеральные сосуды чаще всего образуют внутрилегочные анастомозы, когда большие коллатеральные сосуды, отходящие чаще от нисходящего отдела аорты, соединяются с легочными артериями в корне легкого (прямые аортальные артерии) (рис. 11.22).

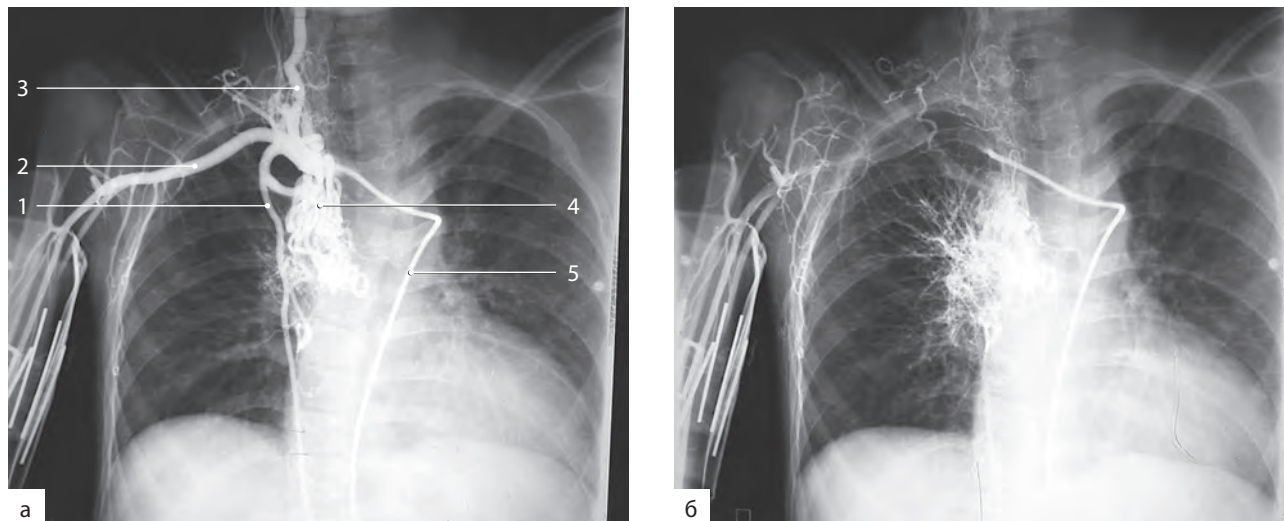


**Рис. 11.22.** Системно-легочный артериальный ствол, отходящий непосредственно от нисходящей аорты у больного с общим артериальным стволом. Виден резкий стеноз устья большой аортолегочной коллатерали

Коллатеральные сосуды, отходящие от какой-либо артерии, являющейся ветвью аорты (например, подключичной артерии), образуют экстрапульмональные анастомозы («непрямые» аортальные артерии) (рис. 11.23).

Наиболее частым источником легочного кровотока являются большие системные коллатеральные артерии, отходящие от грудной части аорты или дуги аорты. В 68% случаев коллатеральные

артерии содержат локальные сужения, определяющиеся на участке отхождения их от аорты, на протяжении сосуда или же при соединении их с ЛА [1, 9–12]. При выраженной гипоплазии легочных артерий нередко в различных сегментах одного или обоих легких можно встретить как истинные легочные артерии, так и большие аортолегочные коллатерали — так называемый мультифокальный тип кровоснабжения легких.



**Рис. 11.23.** Экстрапульмональные анастомозы у больного с тетрадой Фалло: а — 1–2 с. контрастирования — видны подключичная артерия и отходящее от нее сосудистое сплетение в корне правого легкого; б — 3–4 с. контрастирования — контраст заполняет ветви легочной артерии от корня легкого через системно-легочные анастомозы. 1 — *A. subclavia*; 2 — *A. thoracica interna*; 3 — *A. carotis communis*; 4 — артериальное сплетение коллатералей; 5 — катетер

При большом аортолегочном сообщении, например через открытый артериальный проток или большие аортолегочные коллатерали, несмотря на наличие порока сердца кровотоки через легкие может быть вполне удовлетворительным или даже увеличенным. У таких пациентов уровень артериальной гипоксемии бывает умеренным или минимальным [1].

В редких случаях у больных с большим объемом кровотока через открытый артериальный проток или аортолегочные коллатерали может наблюдаться ЛГ [1].

В литературе описаны случаи с асимметричным легочным кровотоком, когда одно легкое имеет коллатеральный тип кровоснабжения, а источником кровоснабжения второго легкого является открытый артериальный проток [1, 11–14].

#### Лечение

Показаниями к эмболизации больших аортолегочных коллатералей считают: наличие крупных (диаметром более 3 мм) коллатералей, осуществляющих кровоснабжение легочной ткани параллельно с ветвями истинной ЛА; наличие развитых истинных легочных артерий; наличие прямого кровотока из ПЖ в ЛА. Относительным показанием к эмболизации является наличие коллатерального кровотока по системно-легочному анастомозу.

Традиционное хирургическое лечение этой патологии существенно затруднено в связи со сложностью локализации коллатералей, особенно при выполнении срединной торакотомии. В случае функционирования больших аортолегочных коллатералей во время коррекции основного порока сердца высока вероятность возникновения осложнений из-за значительного сброса крови из большого в малый круг кровообращения и затруднительного проведения адекватной перфузии. Вследствие этого может возникнуть интраоперационная гипоксия всех органов и систем, а в раннем и позднем послеоперационном периоде — легочная гиперциркуляция, ведущая к респираторному дистресс-синдрому или сердечной недостаточности [1, 15].

Предварительная эндоваскулярная окклюзия коллатералей позволяет подготовить таких больных к проведению радикальной коррекции порока. Эмболизация коллатеральных сосудов показана при наличии следующих условий: кровоснабжение зоны легкого помимо аортолегочных коллатералей обеспечивается ветвями истинной ЛА, аортолегочные коллатерали и ветви ЛА хорошо дифференцируются. При определении наличия данных признаков при эмболизации коллатералей возможно развитие таких тяжелых осложнений, как инфаркт легкого вследствие перекрытия кро-

воснабжения определенной легочной доли или окклюзия ветвей истинной ЛА.

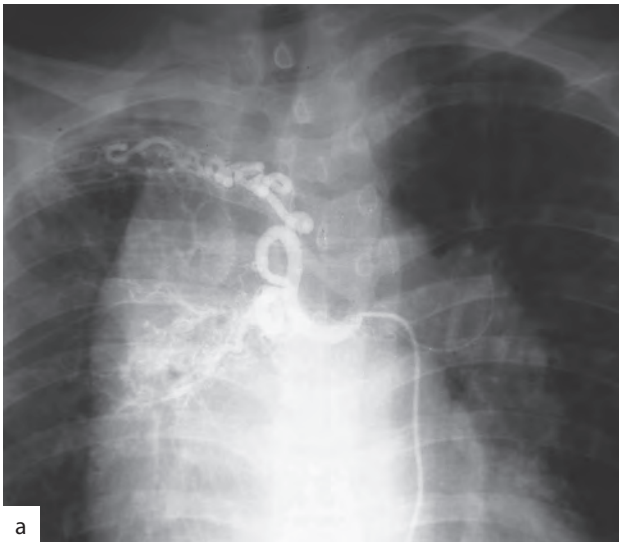
Одними из первых о проведении успешной эмболизации аортолегочных коллатералей сообщили в 1985 г. S. Mitchell и соавт. и S. Kaufman и соавт. В 1989 г. S. Perry и соавт. опубликовали результаты закрытия эмболизационным методом 58 коллатералей спиралями Gianturco с достижением тотальной окклюзии в 42 и субтотальной в 14 случаях [1].

Эмболизация коллатеральных источников кровоснабжения легких более безопасна у пациентов после операции реконструкции пути оттока из ПЖ, так как это не связано со значимым снижением насыщения артериальной крови кисло-

родом, у пациентов с системно-легочными анастомозами эмболизацию коллатеральных сосудов необходимо выполнять непосредственно перед операцией реконструкции пути оттока из ПЖ в условиях развернутой операционной (рис. 11.24).

После выполнения операции реконструкции путей оттока из ПЖ у пациентов с явлениями гиперволемии малого круга кровообращения или отека легких возможна экстренная эмболизация больших аортолегочных коллатералей с целью купирования данного состояния.

Существуют также другие более редкие состояния, приводящие к развитию патологических изменений бронхиальных артерий.



**Рис. 11.24.** Резко расширенный межреберно-бронхиальный артериальный ствол у больного, 29 лет, с тетрадой Фалло, развившийся через 15 лет после выполнения каво-пульмонального анастомоза (а); состояние после эндоваскулярной окклюзии артериального ствола (б)

### **Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии**

Еще одним врожденным пороком развития, который может привести к патологическим изменениям бронхиальных артерий, является отхождение левой коронарной артерии от ЛА. Это состояние встречается редко, по данным литературы, оно может быть обнаружено у 1 из 300 тыс. новорожденных [16]. Без лечения до 90% пациентов погибают от инфаркта миокарда вследствие синдрома «обкрадывания» коронарных артерий [16]. В случае если данный порок выявляется у взрослых пациентов, обычно отмечают выраженные коллатерали из правой коронарной артерии в левую, что способствует компенсации коронарного кровотока и спасает больных от развития ишемии миокарда [17].

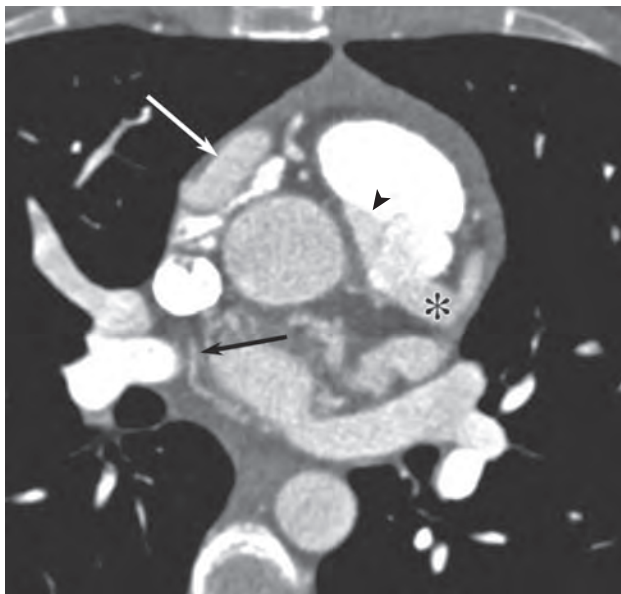
Ключевым признаком данного порока является аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола, обычно вдоль его нижнелатеральной стенки.

Также отмечают выраженное расширение и извитость обеих коронарных артерий, развитые коллатерали между коронарными артериями.

Бронхиальные артерии при аномальном отхождении левой коронарной артерии от легочного ствола обычно расширены, могут быть извиты (характерный пример анатомии бронхиальной артерии при этой патологии показан на рис. 11.25). Эти изменения бронхиальных артерий связывают с тем, что в условиях развития синдрома «обкрадывания» коронарных артерий через бронхиальное кровообращение осуществляется коллатеральное кровоснабжение миокарда [18] (рис. 11.25).

### **Артериовенозные мальформации бронхиальных артерий**

Артериовенозные мальформации бронхиальных артерий — редкое врожденное или приобретенное заболевание, которое приводит к развитию лево-левого или лево-правого экстракардиального шунта.



**Рис. 11.25.** Синдром отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии. Ретроградный кровоток (черные острые стрелки) из левой коронарной артерии (звездочка) в легочный ствол. Расширенная правая коронарная артерия (белая стрелка) кровоснабжает левые отделы сердца по межкоронарным коллатералям. Расширенные бронхиальные артерии (черная стрелка) осуществляют коллатеральное кровоснабжение миокарда (из Walker C., Rosado-de-Christenson M., Martínez-Jiménez S. *Bronchial Arteries: Anatomy, Function, Hypertrophy, and Anomalies*. *Radiographics*. 2015 Jan-Feb; 35(1): 32–49, по Ryo Benson, MD, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio)

К причинам развития мальформаций бронхиальных артерий относятся воспалительные или инфекционные заболевания легких, травма или опухоль [19]. При мальформациях выявляются извитые и расширенные бронхиальные артерии, которые сообщаются с легочными артериями или венами [20].

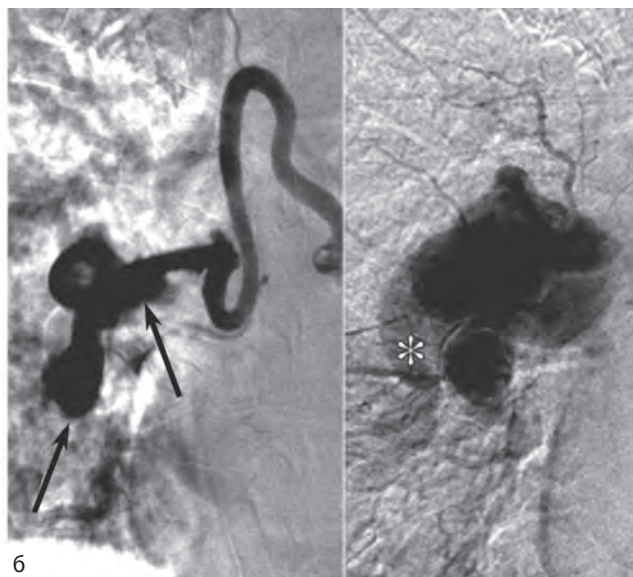
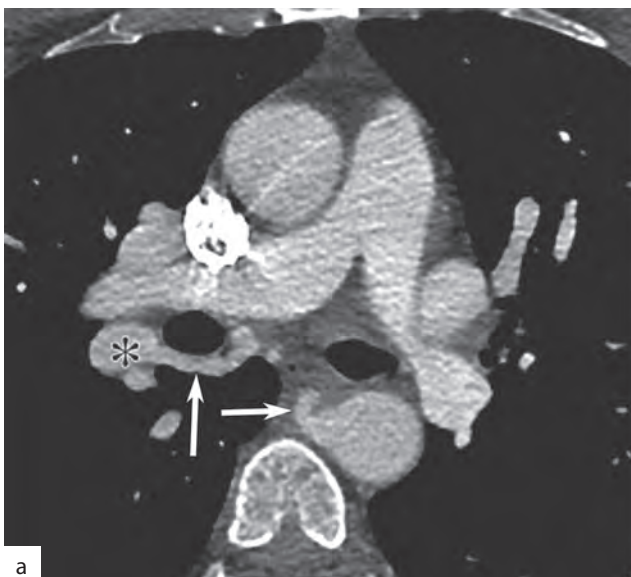
Мальформации бронхиальных артерий чаще встречаются у мужчин, могут обнаруживаться в любом возрасте и обычно поражают правое легкое [20]. Зачастую это состояние протекает бессимптомно, однако оно может привести к массивному кровотечению и смерти [21].

Рентгенологически мальформации проявляются как извитость и расширение бронхиальных артерий, зачастую с аневризмами (рис. 11.26).

Также могут быть обнаружены аномальные сообщения с легочными артериями и венами. Для подтверждения диагноза используется КТ-ангиография, катетерная ангиография, которая может перейти в лечебное вмешательство — эмболизацию. Кроме того, мальформации бронхиальных артерий могут быть обнаружены при бронхоскопии как непальсирующие внутрибронхиальные образования. В таких случаях попытка их биопсии может привести к жизнеугрожающему кровотечению [22].

**Список литературы**

См. @+



**Рис. 11.26.** Мальформация бронхиальной артерии, приведшая к массивному кровохарканию: а — компьютерно-томографическая ангиография. Крупная правая бронхиальная артерия (стрелки) с аневризмой (звездочка); б — селективная ангиография правой бронхиальной артерии: две аневризмы (стрелки) и сообщение с правой легочной артерией (звездочка) (из Walker C., Rosado-de-Christenson M., Martínez-Jiménez S. *Bronchial Arteries: Anatomy, Function, Hypertrophy, and Anomalies*. *Radiographics*. 2015 Jan-Feb; 35(1): 32–49)

## Секвестрация легкого

Секвестрация легкого — врожденная легочная мальформация, которая представляет собой участок нефункционирующей легочной ткани, не соединяющейся с прилежащим трахеобронхиальным деревом и кровоснабжающейся из ветвей системного кровотока [1]. Выделяют два типа секвестрации: интралобарную (75%) и экстралобарную (25%).

### Экстралобарная легочная секвестрация

Экстралобарная легочная секвестрация визуализируется как изолированная масса в легочной ткани с собственными плевральными листками и aberrантной системной артериальной поддержкой. Считается, что экстралобарная легочная секвестрация развивается из добавочной легочной почки, которая отделяется от трахеобронхиального дерева и получает собственную васкулярную поддержку из ветвей системного кровотока [2].

Венозный дренаж в большинстве случаев происходит в систему непарной и полунепарной вен. Однако в более редких случаях экстралобарная легочная секвестрация может дренироваться в другие системные вены, в том числе подключичные, межреберные, а также в систему воротной вены [2, 3].

В большинстве случаев экстралобарная легочная секвестрация выявляется изолированно, однако в отдельных случаях патология сочетается с врожденными пороками сердца, аномалиями желудочно-кишечного тракта, легочной гипоплазией, эктопированной поджелудочной железой, аномалиями позвонков, врожденной диафрагмальной грыжей [2–5].

Также во многих случаях у подобных пациентов выявляется микрокистозная дисплазия (или кистозно-аденоматоидная мальформация 2-го типа) [3, 6], что отмечается как гибридные образования [7, 8]. У большинства пациентов экстралобарная секвестрация является асимптомной и чаще диагностируется в детском возрасте.

По локализации экстралобарная легочная секвестрация наиболее часто встречается в задних базальных, менее часто — в среднебазальных сегментах. Более типично поражение нижней доли левого легкого (65%), менее часто — нижней доли правого легкого (35%). В 10–15% случаев наблюдается интраабдоминальная локализация патологии, в 14% случаев — медиастинальная [9].

### Интралобарная легочная секвестрация

Интралобарная легочная секвестрация является аномалией развития с наличием изолированной нефункционирующей легочной ткани (покрытой той же висцеральной плеврой, что и остальное легкое), без сообщения с трахеобронхиальным деревом с aberrантным системным артериальным кровотоком, в типичных случаях визуализирующаяся в составе нормальной доли [2, 5, 10].

Для интралобарной легочной секвестрации нехарактерно наличие собственных плевральных листков, а венозный дренаж в основном происходит в легочные вены [3–5, 10].

Интралобарная секвестрация в 98% случаев встречается на уровне нижних долей легких, в 60% визуализируется на левой стороне, билатеральное поражение встречается редко [9].

У педиатрических пациентов с интралобарной секвестрацией часто бывают рецидивирующие инфекции.

### Визуализация

Данные методов визуализации при секвестрации могут сильно варьировать в зависимости от сочетания аномалии с инфекцией, кистозно-аденоматоидной мальформацией, аномалиями желудочно-кишечного тракта [3, 4]. При внутриутробной диагностике порока на УЗИ секвестрация визуализируется как экзогенные образования, при проведении МРТ — как гиперинтенсивные образования на T2-взвешенных изображениях [11]. Секвестрация может быть выявлена уже на 12-й неделе беременности [12], однако в большинстве случаев диагноз ставится при рутинном исследовании на 19–20-й неделе. При исследованиях характерно увеличение аномальных тканей в объеме от 20-й до 26-й недели гестации, величина которых стабилизируется к 28-й неделе беременности [11–13].

В течение III триместра обычно происходит уменьшение их в размере, примерно в половине случаев создается впечатление, что патологическая ткань исчезает. Этот феномен, возможно, объясняется как уменьшением размеров образования, так и техническими сложностями его визуализации на фоне общего повышения экзогенности легочной ткани [11].

Поскольку полный регресс изменений происходит чрезвычайно редко, таким пациентам рекомендуется последующий динамический контроль [11, 13].

УЗИ может быть ценным методом в диагностике питающих образование сосудов. При МРТ плода иногда сложно выявить сосуды, подходящие к секвестрированному легкому, они визуализируются в виде линейных структур пониженного сигнала, распространяющихся от аорты к секвестрации.

При рентгенографии секвестрация может выявляться и в виде зоны уплотнения легочной ткани или абсцесса легкого, особенно при присоединении рецидивирующей инфекции [1].

КТ на настоящий момент является методом выбора для диагностики секвестрации легочной ткани [14], когда можно оценить не только приводящие артериальные сосуды, но и отводящие венозные, что крайне важно для дифференциальной диагностики между интра- и экстралобарной формой секвестрации. При КТ экстралобарная легочная секвестрация может быть представлена солидны-



ми, безвоздушными массами, однако примерно в половине случаев у пациентов также встречается кистозно-аденоматоидная мальформация 2-го типа. В этих случаях могут выявляться воздушные кистозные компоненты [2, 3, 6] (рис. 11.27).

Из-за отсутствия плевральных листков и предположительного перемещения воздуха из прилежащей нормальной легочной ткани интралобарная секвестрация визуализируется как воздушное образование [3].

**Лечение**

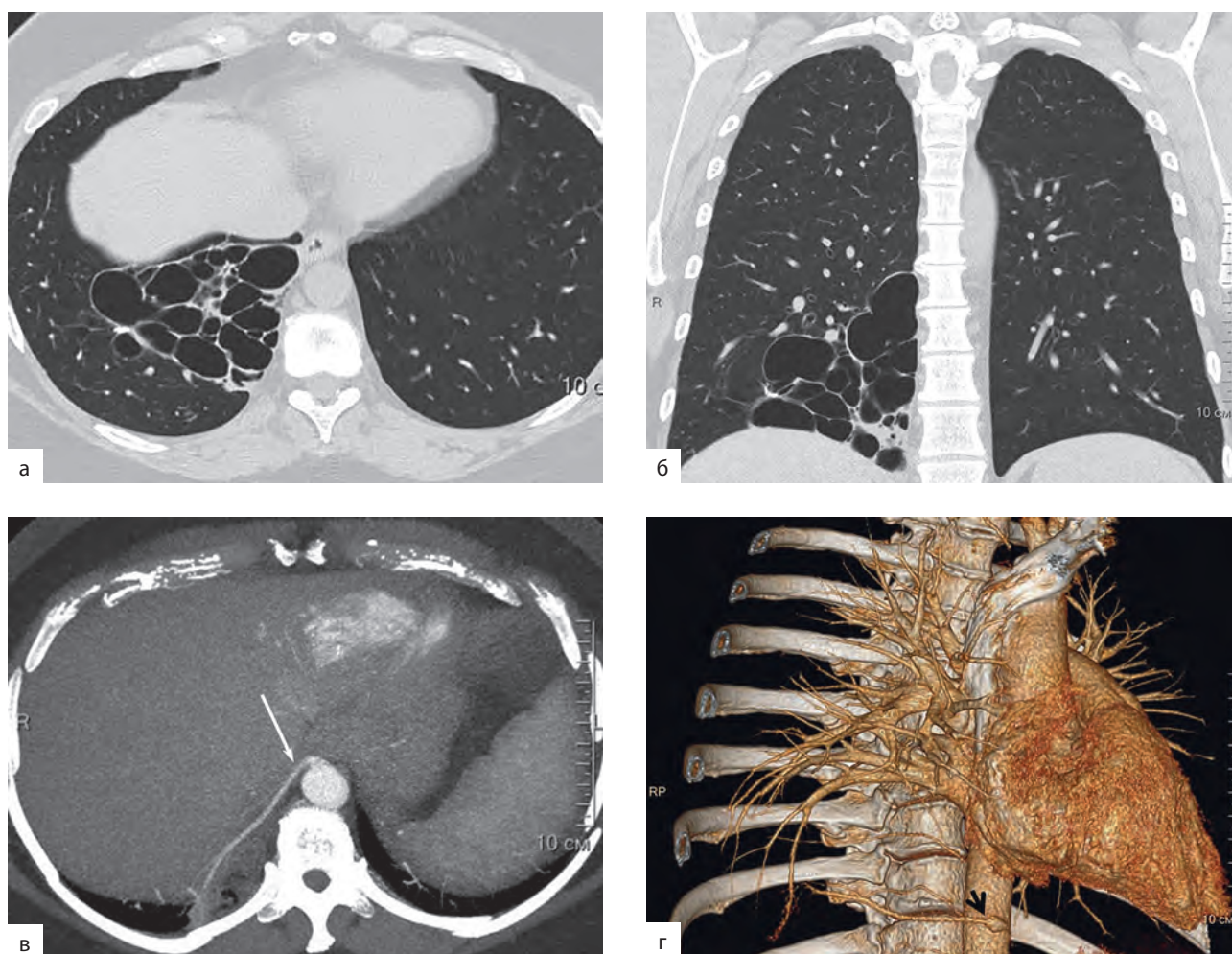
Многие авторы предлагают проводить изолированную хирургическую резекцию интралобарной легочной секвестрации, поскольку у пациентов при существовании подобной патологии существуют риски вторичной инфекции, пневмоторакса, кровотечения, внезапных респираторных

нарушений, возможной злокачественной трансформации. В большинстве случаев пациентам проводится торакоскопическая видеоассистированная лобэктомия [12, 15, 16].

Для экстралобарной легочной секвестрации при экстраторакальной локализации чаще используется выжидательная тактика, при интраторакальной локализации — резекция. Артериальная эмболизация является успешным альтернативным методом лечения, особенно для детей с клинической картиной застойной сердечной недостаточности [15]. После лечения при контрольных исследованиях отмечается уменьшение размеров образования [17, 18].

**Список литературы**

См. @+



**Рис. 11.27.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (а, б — бесконтрастное исследование, «легочное окно»; в, г — артериальная фаза контрастного усиления): а — изображение в аксиальной плоскости; б — во фронтальной плоскости. Дополнительное образование в нижней доле правого легкого, преимущественно представленное многочисленными воздушными полостями; в — реконструкция максимальной интенсивности, аксиальная плоскость; г — трехмерная реконструкция. Визуализация дополнительного артериального сосуда, отходящего от аорты на уровне диафрагмы и кровоснабжающего измененный участок легочной ткани

## 11.2. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия

Н.А. Царева

### Определение

Легочная гипертензия (ЛГ) — одно из наиболее серьезных хронических нарушений функционирования малого круга кровообращения. Это общий синдром, куда входят состояния разнообразной этиологии и патогенеза, характеризующийся постоянным увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), потенциально приводящим к нарастанию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [1–5]. Гемодинамически ЛГ определяется как повышение среднего давления в ЛА в покое больше чем 25 мм рт.ст. [1, 6]. Для определения же легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), кроме указанных значений среднего давления в ЛА, обязательно наличие нормального значения давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛА) (<15 мм рт.ст.) и повышение ЛСС более 3 ед. Вуда [7–12].

### Классификация

По данным регистров разных стран, минимальная распространенность ЛАГ, и особенно идиопатической ее формы, составляет от 15,0 до

5,9 случая на 1 млн взрослого населения соответственно [6, 10, 13]. Что же касается минимальной заболеваемости ЛАГ, она составляет от 15,0 до 2,4 случая на 1 млн взрослого населения в год. По совокупным европейским данным (основаны на регистре Шотландии и других стран), реальная распространенность ЛАГ сегодня колеблется в диапазоне от 15 до 50 человек на 1 млн в общей популяции [14, 15].

Современная классификация ЛГ включает в себя все возможные состояния, приводящие к развитию данной патологии, и состоит из пяти основных групп, базирующихся на причине ее возникновения [16]. Последняя классификация ЛГ датирована 2008 г. и была утверждена на международном симпозиуме по ЛГ (США, штат Калифорния, Дана Пойнт). Однако на последнем Всемирном симпозиуме по ЛГ, который состоялся в Ницце в феврале 2013 г., была предложена новая версия классификации ЛГ [17, 18]. Основные изменения коснулись подгруппы наследственной ЛАГ в связи с открытием новых генетических факторов, связанных с морфогенезом данной патологии (SMAD9, CAV1, KCNK3) [19–24], а также ЛГ, ассоциированной с различными заболеваниями, в частности врожденными пороками сердца (синдромом Эйзенменгера, постоперационной ЛАГ) [8, 25, 26]. По новой версии классификации к пятой группе ЛГ отнесена хроническая гемолитическая анемия [18] (рис. 11.28).

<p><b>1. Легочная артериальная гипертензия</b></p> <p>1.1. Идиопатическая ЛАГ</p> <p>1.2. Наследственная ЛАГ</p> <p>1.2.1. BMPR2</p> <p>1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3</p> <p>1.2.3. Неизвестные</p> <p>1.3. ЛАГ, индуцированная лекарствами/токсинами</p> <p>1.4. ЛАГ, ассоциированная с</p> <p>1.4.1. Заболевания соединительной ткани</p> <p>1.4.2. ВИЧ инфекция</p> <p>1.4.3. Портальная гипертензия</p> <p>1.4.4. Врожденные заболевания сердца</p> <p>1.4.5. Шистозомоз</p> <p>1* Вено-окклюзионная болезнь легких/легочный капиллярный гемангиоматоз</p> <p>1* Персистирующая ЛГ новорожденных (ПЛГН)</p> <p><b>2. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца</b></p> <p>2.1. Систолическая дисфункция ЛЖ</p> <p>2.2. Диастолическая дисфункция ЛЖ</p> <p>2.3. Патология клапанного аппарата</p> <p>2.4. Врожденная/приобретенная обструкция выносящего тракта ЛЖ</p>	<p><b>3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией</b></p> <p>3.1. ХОБЛ</p> <p>3.2. Интерстициальные болезни легких</p> <p>3.3. Другие болезни легких со смешанных рестриктивным и obstructивным паттерном</p> <p>3.4. Нарушения дыхания во время сна</p> <p>3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции</p> <p>3.6. Хроническая высокогорная ЛГ</p> <p>3.7. Пороки развития легких</p> <p>3.7.1. Врожденные заболевания диафрагмы</p> <p>3.7.2. Бронхолегочная дисплазия</p> <p><b>4. ХТЭЛГ</b></p> <p><b>5. ЛГ, связанная с различными заболеваниями</b></p> <p>5.1. Гематология хроническая гемолитическая анемия, миело-пролиферативные заболевания, спленэктомия</p> <p>5.2. Системные заболевания, каркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз</p> <p>5.3. Метаболические заболевания, болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы</p> <p>5.4. Другие опухоли средостения, фиброзирующий медиастенит, хроническая почечная недостаточность, изолированная ЛГ</p>
---	--

Рис. 11.28. Клиническая классификация легочной гипертензии. Франция, Ницца, 2013 г. (выделены изменения, внесенные в классификацию в феврале 2013 г.)

Клиническая классификация предполагает выделение пяти типов ЛГ в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических механизмов развития [27–29]. В большинстве случаев наблюдается ЛАГ, она может быть идиопатической или ассоциироваться с другими патологическими процессами. Ассоциированными с

ЛГ заболеваниями бывают болезни соединительной ткани [системная склеродермия, системная красная волчанка (СКВ)] [30], врожденные пороки сердца, портальная гипертензия, ЛГ, инициированная ВИЧ и приемом некоторых ЛС. Также к этому типу относят персистирующую ЛГ новорожденных и редко встречающиеся виды ЛГ,

такие как веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз [31].

К другим типам относят ЛГ, ассоциированную с патологией левых отделов сердца, паренхиматозными заболеваниями легких, а также ЛГ вследствие тромбоэмболии в сосуды малого круга кровообращения [32–34].

Также ЛГ подразделяется на четыре функциональных класса (ФК) по ВОЗ в зависимости от степени влияния на качество жизни пациентов и толерантность к физическим нагрузкам (функциональная классификация). ЛГ I ФК не оказывает существенного влияния на повседневную жизнь пациентов. У пациентов с ЛГ II–IV ФК отмечаются изменения повседневной жизнедеятельности различной степени выраженности (от небольших ограничений физической активности до манифестации симптомов заболевания даже в состоянии покоя) (рис. 11.29).

Представленная классификация играет важнейшую роль не только в клиническом определении функционального статуса пациентов, но и влияет на прогноз и определение тактики медикаментозной терапии [35]. В этой связи особый интерес пред-

ставляет работа французских исследователей, где изучалась выживаемость пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) в зависимости от исходного ФК (рис. 11.30). Так, пациенты, имеющие I–II ФК, демонстрируют 90% выживаемость за двухлетний период наблюдения. Что же касается пациентов с наихудшим функциональным статусом, их выживаемость составляет около 70 и 60% — для III и IV ФК, соответственно, за такое же время наблюдения [36].

Сходные по своей значимости результаты продемонстрированы другой группой авторов [37]. В ней изучалось влияние как исходного функционального уровня пациентов с ИЛАГ на выживаемость, так и его изменение за период довольно длительного наблюдения, в течение 5 лет (рис. 11.31). У пациентов с изначально I–II ФК и сохранивших свой функциональный статус отмечается 5-летняя выживаемость около 90%. Напротив, выживаемость пациентов, имеющих III–IV ФК и не изменивших его в течение всего времени наблюдения, составляет лишь 50%. Что же касается пациентов, исходно имеющих наименьший ФК (I–II), но не сумевших его сохра-

<b>Класс I</b>	Пациенты с легочной гипертензией, но без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает одышки или усталости, боли в грудной клетке или синкопе.
<b>Класс II</b>	Пациенты с легочной гипертензией, имеющие небольшое ограничение физической активности. Пациенты стабильны в покое, но обычная физическая нагрузка вызывает одышку или усталость, боль в грудной клетке или синкопе.
<b>Класс III</b>	Пациенты с легочной гипертензией, имеющие значительное ограничение физической активности. Пациенты стабильны в покое, но небольшая физическая нагрузка вызывает одышку или усталость, боль в грудной клетке или синкопе.
<b>Класс IV</b>	Пациенты с легочной гипертензией, характеризующиеся неспособностью выполнять любую физическую нагрузку, имеющие признаки правожелудочковой недостаточности. Одышка и/или усталость могут присутствовать в покое, и дискомфорт нарастает при любой физической нагрузке.

Рис. 11.29. Функциональная классификация легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения

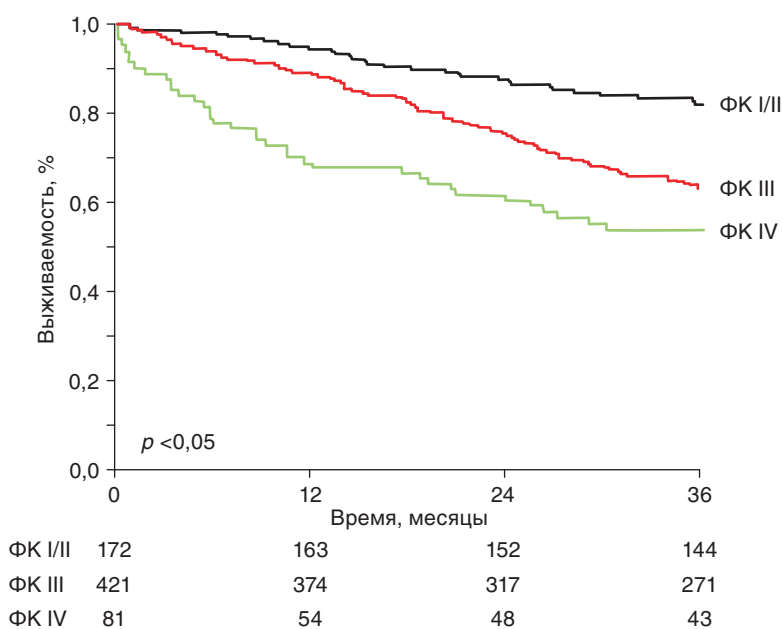
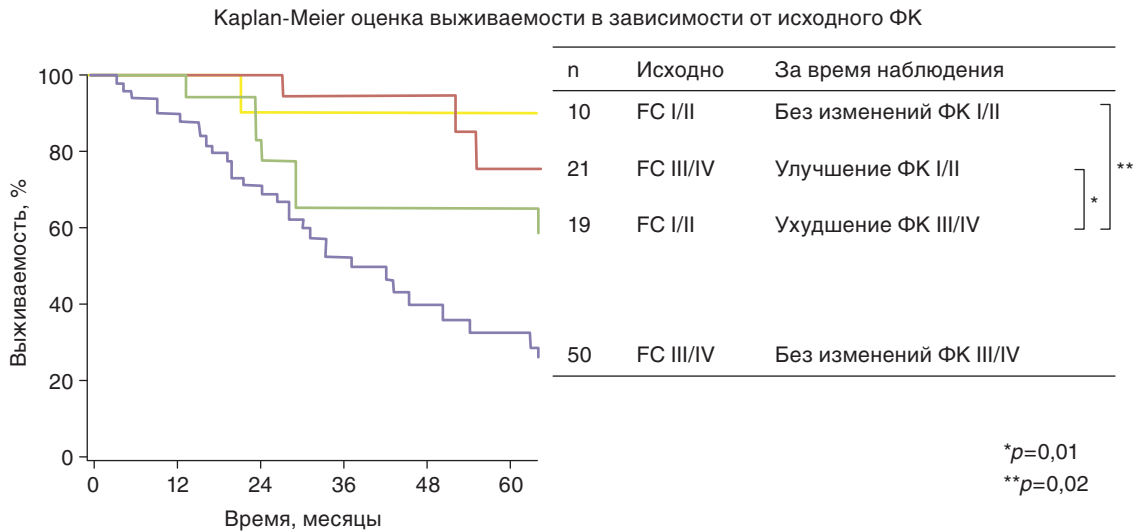


Рис. 11.30. Прогноз пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией в зависимости от функционального класса



**Рис. 11.31.** Влияние функционального класса на выживаемость пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией

нить в течение всего периода наблюдения, их выживаемость гораздо ниже (около 60%), в отличие от пациентов, имеющих наивысший ФК (III–IV), но улучшивших его ФК (I–II), и их выживаемость составила около 80% [39].

## Основы патогенеза

Патофизиология ЛГ включает ряд изменений регуляции давления, которые приводят к дисбалансу между расширением и сокращением легочных артерий [38, 39]. Устойчивое повышение сопротивления легочных сосудов, являющееся следствием ремоделирования легочной артериальной сосудистой сети, делает состояние гипертензии постоянным. Эти изменения ведут к тяжелой правожелудочковой недостаточности [40, 41].

Эндотелиальные клетки являются основным регулятором тонуса мышечного слоя легочных артерий. Эти клетки продуцируют множество различных медиаторов, например оксид азота (NO) и простагландин, а также имеют рецепторы к эндотелину [42–44]. Все вышеуказанные вещества регулируют тонус сосудов. В ряде многочисленных исследований показано, что у пациентов с ЛГ эндотелий подвергается серьезной перестройке и теряет способность к нормальной регуляции сосудистого тонуса [45]. Трансформация легочного артериального русла включает большое количество микроскопических повреждений сосудов, приводящих к пролиферации всех слоев сосудистой стенки, тем самым запуская каскад необратимых реакций со стороны многочисленных цитокинов и хемофакторов, приводящих к развитию ЛГ [18, 46] (рис. 11.32).

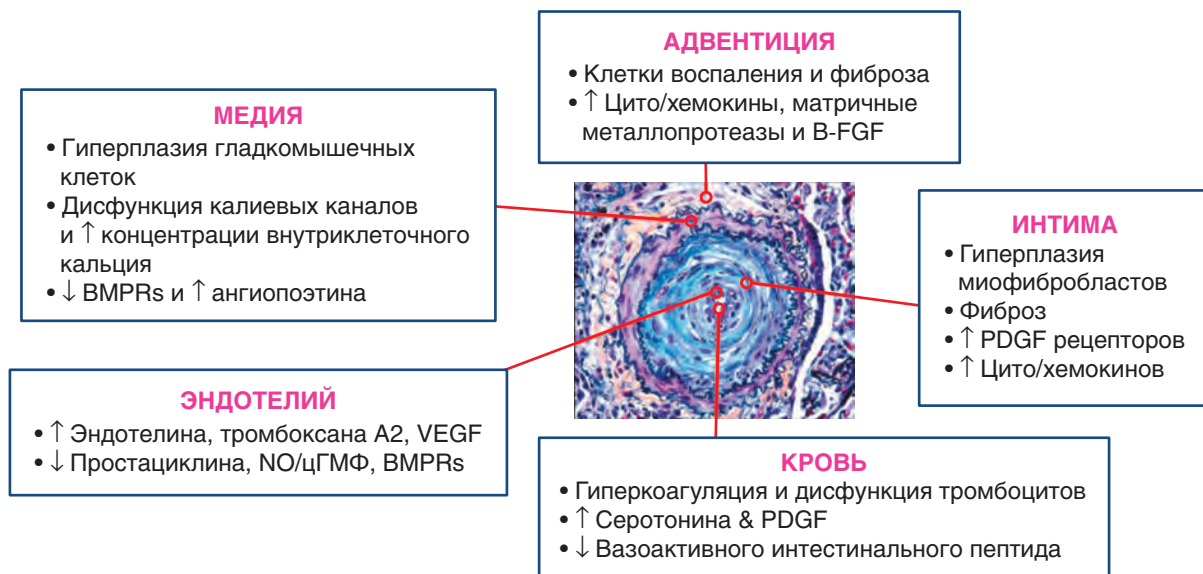
## Диагностика

Обследование на наличие ЛГ необходимо проводить в группах риска, то есть у лиц со склеродермией, портальной гипертензией, па-

ренхиматозными заболеваниями легких, ВИЧ-инфицированными пациентами и др. [47, 48]. К сожалению, не существует патогномичного признака для ЛГ. Наиболее частым симптомом является одышка, усиливающаяся при физической нагрузке. Сочетание одышки, обморочных состояний и болей в груди значительно усиливает подозрение на наличие ЛГ, а в отсутствие четкой связи с другими заболеваниями чаще всего подразумевает идиопатическую форму болезни [33, 34, 49]. При физикальном обследовании у таких пациентов чаще всего выявляются усиление пульсовой волны на яремной вене (положительный венный пульс), акцент и расщепление II тона над ЛА и грубый систолический шум.

При рутинном обследовании обычно можно получить полезные данные. Лабораторные исследования выявляют полицитемию, гиперкоагуляцию или снижение функции тромбоцитов [50, 51]. На рентгенограмме грудной клетки видны увеличение ЛА, дилатация ее ветвей и застойные явления в легких. При ЭКГ визуализируются признаки гипертрофии ПЖ, однако необходимо помнить, что этот метод не является чувствительным и специфичным для данного вида патологии. Необходимо проводить тщательное исследование функционального статуса легких с непременно определением диффузионной способности, так как этот тест обладает высокой специфичностью при ЛГ [52, 53]. Допплер-ЭхоКГ лучше коррелирует с данными катетеризации сердца и является хорошим скрининговым инструментом для выявления ЛГ [54, 55]. Анализ скорости регургитации на трехстворчатом клапане позволяет оценить также и выраженность ЛГ [56] (рис. 11.33).

Особое место в диагностике ЛГ отводится методам имидж-диагностики, которые в обязательном порядке должны включать В/П сканирование легких, прямую ангиопульмонографию (АПГ), а в



B-FGF: основной фактор роста фибробластов; BMPR: рецептор костномозгового морфогенетического белка  
 PDGF: основной фактор роста тромбоцитов; VEGF: основной эндотелиальный фактор

**Рис. 11.32.** Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: морфологические и биохимические изменения

Пиковая скорость TP (m/s)	Наличие других признаков ЛГ	Вероятность ЛГ
< 2.8 или меньше	Нет	Низкая
≤ 2.8	Да	Вероятно
2.9-3.4	Нет	
2.9-3.4	Да	Высокая
> 3.4	Не обязательно	

**Рис. 11.33.** Эхокардиографические признаки легочной гипертензии

ряде случаев КТ легких с контрастированием легочных сосудов. Такой объемный диагностический алгоритм продиктован многообразием форм ЛГ и необходимостью точной верификации диагноза, особенно если речь идет о подозрении на тромбоэмболическую природу заболевания [57–59].

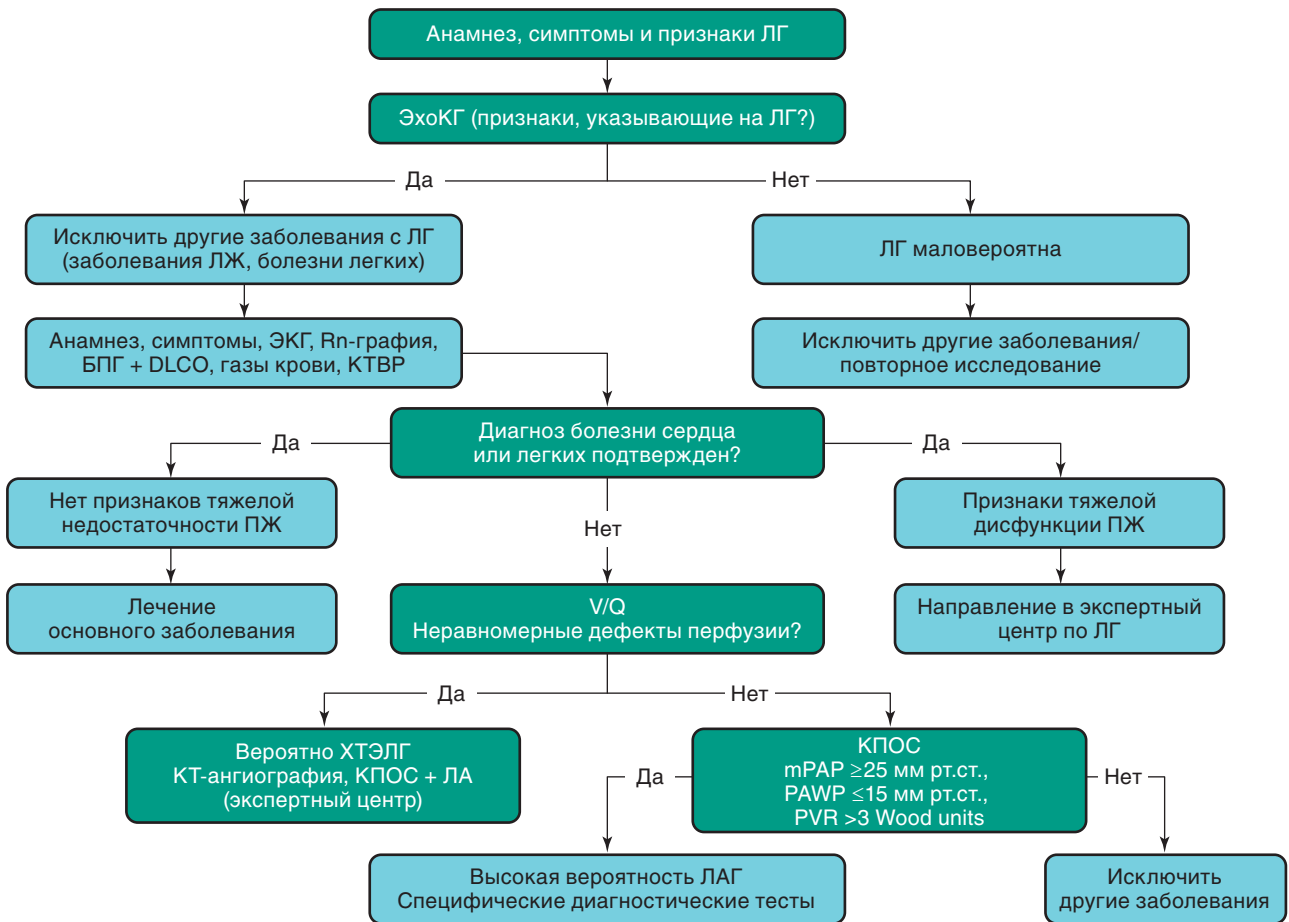
Однако катетеризация правых отделов сердца остается «золотым стандартом» для точного определения уровня давления в ЛА и должна обязательно выполняться перед принятием решения о тактике лечения пациентов с ЛАГ [60–62]. Кроме определения параметров легочной гемодинамики, которые имеют высокую степень корреляции с прогнозом пациентов с ИЛАГ [63], катетеризация сердца помогает исключить врожденные клапанные поражения сердца, оценить состояние левых отделов сердца и провести прямые «острые» тесты с ЛС [61].

На сегодняшний день диагностический алгоритм при ЛГ хорошо отработан и включает в себя целый комплекс клинических, функциональных и инструментальных методов исследования [55–57, 60, 64, 65] (рис. 11.34).

В последнем руководстве по диагностике и терапии ЛГ (совместный документ Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества, 2015 г.) четко определены факторы прогноза годичной выживаемости пациентов с ЛГ, основанные на ряде важнейших клинико-инструментальных показателей, а также биомаркеров [66] (рис. 11.35).

### Терапия

За последние два десятилетия интерес к исследованиям в области терапии ЛАГ значительно возрос. В течение последних 5 лет появились принципиально новые лечебные подходы. Цель лечения ЛАГ состоит в том, чтобы улучшить функциональный статус и выживаемость пациентов, используя при этом наименее агрессивные меры [1, 5, 29]. Учитывая широкий выбор терапевтических средств, важно понимать, какому пациенту подойдет то или иное лечение.



**Рис. 11.34.** Диагностический алгоритм при легочной гипертензии (5-й Международный симпозиум по легочной гипертензии. Ницца, 2013 г.)

Предикторы прогноза 1-годичная	Низкий риск < 5%	Риск 5–10%	Высокий риск > 10%
Симптомы, ПЖ недостаточность	Нет	Нет	Да
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редко	Часто
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
6-MWT	> 440 м	165–440 м	< 165 м
КРНТ	Peak VO <sub>2</sub> > 15 ml/min/kg VE/VCO <sub>2</sub> < 36	Peak VO <sub>2</sub> > 11–15 ml/min/kg VE/VCO <sub>2</sub> < 36–44,9	Peak VO <sub>2</sub> > 11 ml/min/kg VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP < 300–1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
ЭхоКГ, КТВР	ПП < 18 см, нет выпота	ПП < 18–26 см, есть выпот	ПП > 26 см, есть выпот
Гемодинамика	ДПП < 8 мм рт.ст., CI ≈ 2,5 l/min/m SvO <sub>2</sub> > 65%	ДПП < 8–14 мм рт.ст., CI 2–2,4 l/min/m SvO <sub>2</sub> 60–65%	ДПП > 14 мм рт.ст., CI < 2,0 l/min/m SvO <sub>2</sub> < 60%

**Рис. 11.35.** Факторы прогноза годичной выживаемости пациентов с легочной гипертензией

### Поддерживающая терапия

Несмотря на появившиеся в последние годы принципиально новые подходы к терапии ЛГ, поддерживающее лечение по-прежнему имеет широкое применение. Речь идет о пероральных антикоагулянтах, антагонистах кальция (группы дилтиазема и нифедипина), диуретиках, кислороде, дигоксине и другой вспомогательной терапии [32, 38, 39, 66]. Общие рекомендации для пациентов с ЛАГ сводятся к постоянному и аккуратному приему фармакологических препаратов и стремлению к такому образу жизни, который бы минимизировал прогрессирование болезни и снижал смертность [21, 22]. Поскольку чаще ЛАГ болеют женщины детородного возраста, необходимо настоятельно рекомендовать им избегать беременностей, так как смертность при беременности у пациенток с ИЛАГ составляет 30–56% [17]. Вообще, пациенты должны быть настроены на сохранение удовлетворительной физической активности, чтобы избежать полной детренированности, однако стоит предостеречь их от чрезмерных усилий во время возникновения серьезной одышки, болей в грудной клетке или синкопе.

### Кислород

Терапия кислородом у пациентов с ЛАГ должна назначаться только в случае доказанной гипоксемии в покое и при нагрузке. В «острых» тестах показано, что 100% кислород снижает среднее давление в ЛА и ЛСС и немного увеличивает сердечный индекс [6, 8]. Существует немного данных относительно долгосрочных ингаляций кислорода при этой патологии, но при экстраполировании положительного эффекта терапии кислородом на выживание пациентов с ХОБЛ кажется разумным применение этого вида лечения у пациентов с ЛАГ при наличии доказанной гипоксемии.

### Антикоагулянты

Терапия антикоагулянтами (варфарином) пациентов с ЛАГ в последнее время является предметом широкой дискуссии [8]. При ИЛАГ зачастую имеется большая вероятность развития тромбозов *in situ* и применение НМГ в сочетании с варфарином наиболее оправдано. Пациенты с постоянными внутривенными катетерами и имеющие внутрисердечный шунт справа налево являются кандидатами на пожизненный прием антикоагулянтов.

### Инотропная поддержка, диуретики

Чаще всего дигоксин добавляется к терапии у пациентов с правожелудочковой недостаточностью. При проведении «острого» теста во время катетеризации сердца у 17 пациентов с ИЛАГ дигоксин достоверно повышал СВ и снижал уровень норэпинефрина [16]. Однако долгосрочных исследований относительно эффективности дигоксина при ИЛАГ в настоящее время нет.

Для уменьшения одышки и снижения преднагрузки на ПЖ при ИЛАГ широко используются диуретики.

При проведении «острых» тестов с вазодилаторами во время катетеризации правых отделов сердца показано, что вклад механизма вазоконстрикции в течение ЛГ не слишком велик [47]. Вазодилатирующие агенты, с которыми проводятся «острые» пробы, включают: ингаляционный оксид азота<sup>®</sup>, аденозин и простаглицлин. Показано, что «ответом» на вазодилатирующую терапию следует считать снижение PVR более чем на 20%. В исследовании 26% пациентов были «ответчиками» и в течение 5 лет получали терапию высокими дозами антагонистов кальция (нифедипин в средней суточной дозе 172 мг и дилтиазем в средней суточной дозе 720 мг). Пятилетняя выживаемость среди этих пациентов составила 94% в отличие от 55% выживаемости пациентов-«неответчиков» [16]. В другом исследовании [46] «острый» тест был проведен у 91 пациента с ИЛАГ и в качестве вазодилатора использовался эпопростенол<sup>®</sup>. Пациенты классифицировались по уровню снижения ЛСС, и уменьшение этого показателя менее чем на 20% было расценено как «неответ» на терапию вазодилаторами, снижение PVR от 20 до 50% — умеренный ответ, более 50% — высокий ответ. Двухлетняя выживаемость в этих группах составила 38, 47 и 62% соответственно ( $p < 0,05$ ).

### Блокаторы кальциевых каналов

Применение блокаторов кальциевых каналов при ЛАГ должно иметь свое место у определенной группы больных, которые в «остром» тесте демонстрируют нормализацию давления в ЛА при сохраненном СВ. Длительный клинический ответ при данном виде терапии сомнителен и требует постоянного наращивания доз антагонистов кальция. Таким образом, эти препараты имеют ограниченное применение и должны использоваться только у пациентов со значительным ответом при проведении «острого» теста. Также следует избегать назначения антагонистов кальция пациентам, имеющим низкий «ответ». Препараты группы верапамила, имеющие выраженный отрицательный инотропный эффект, вообще должны быть исключены из терапии ЛАГ [48, 51]. Системная гипотензия, снижение ударной работы ПЖ при использовании антагонистов кальция могут приводить к снижению кровенаполнения ПЖ, что бывает причиной синкопе, болей в грудной клетке или даже смерти пациентов.

### Специфическая терапия легочной артериальной гипертензии

Следует отметить, что ЛАГ (идиопатическая форма) включена в проект постановления Правительства Российской Федерации от 27 февраля

2012 г., утверждающий перечень жизнеугрожающих и редких (орфанных) хронических заболеваний, приводящих к драматичному сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации. В связи с этим фокус медицинской науки сейчас сосредоточен на патогенетическом лечении ЛАГ, так называемой ЛАГ-специфичной терапии.

В настоящее время в России доступно несколько вариантов лекарственной терапии ЛГ,

причем все они осуществляются при помощи оригинальных ЛС из всех известных классов патогенетического лечения ЛАГ: антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан, амбризентан, мацитентан), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил), аналоги простаглицина (илопрост), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) (рис. 11.36).

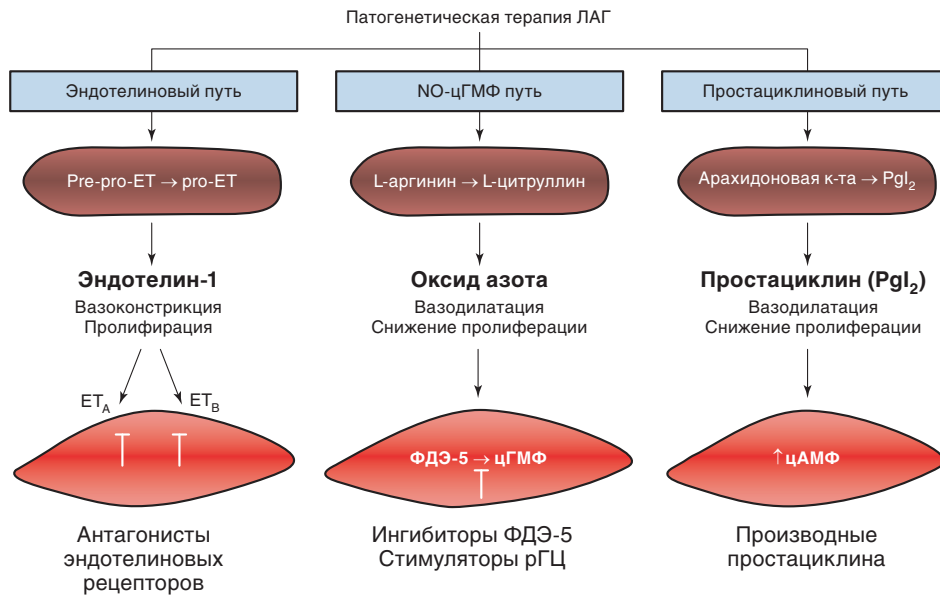


Рис. 11.36. Пути патогенетической терапии легочной гипертензии

### Антагонисты рецепторов к эндотелину

Наиболее изученным, а следовательно, имеющим внушительную доказательную базу является класс антагонистов рецепторов к эндотелину [67–78, 80–83]. Это «пионер» из группы ЛАГ-специфичной терапии, появившийся в России.

Механизм действия бозентана, первого представителя этой группы, основан на блокаде рецепторов эндотелина-1. Эндотелин-1, пептид, состоящий из 21 аминокислоты, который вырабатывается преимущественно эндотелиальными клетками гладкомышечных сосудов и характеризуется мощным вазоконстрикторным и митогенным действием [84, 85] (рис. 11.37). Эндотелин-1 связывается с двумя типами рецепторов: рецептором к эндотелину типа А и рецептором к эндотелину типа В. Рецепторы к эндотелину типа А находятся в гладкомышечных клетках, рецепторы к эндотелину типа В — в эндотелиальных и гладкомышечных клетках.

Высокая активность системы эндотелина-1 обнаружена как в плазме [86], так и в легочной ткани больных с ЛАГ [84, 86]. Хотя до конца остается неясным, является повышение уровня эндотелина-1 в плазме крови человека причиной или следствием ЛАГ, исследования функции системы тканевого эндотелина-1 под-

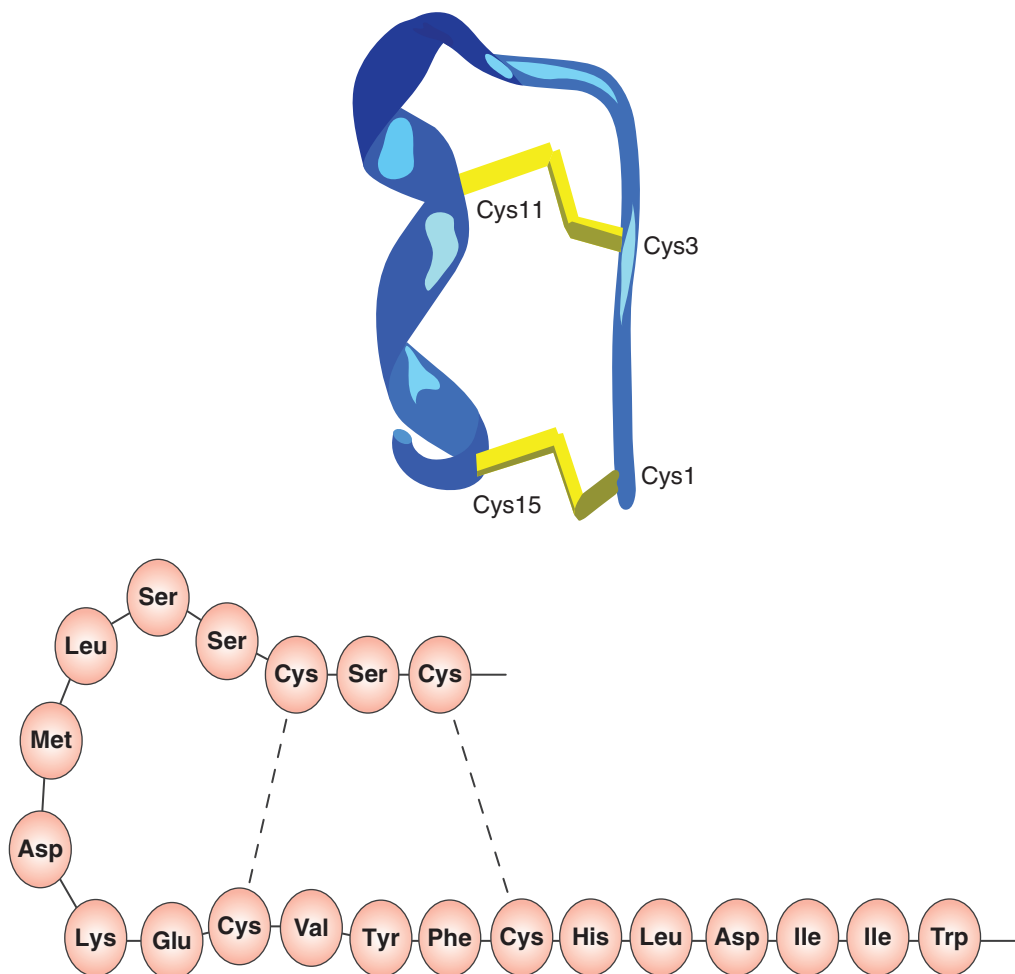
твердили его значимую роль в патогенезе ЛАГ [87] (рис. 11.38).

Бозентан — первый пероральный неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов, вазодилататор. Данный препарат конкурентно блокирует рецепторы ET, не связываясь с другими рецепторами, снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что ведет к повышению СВ без увеличения ЧСС [76].

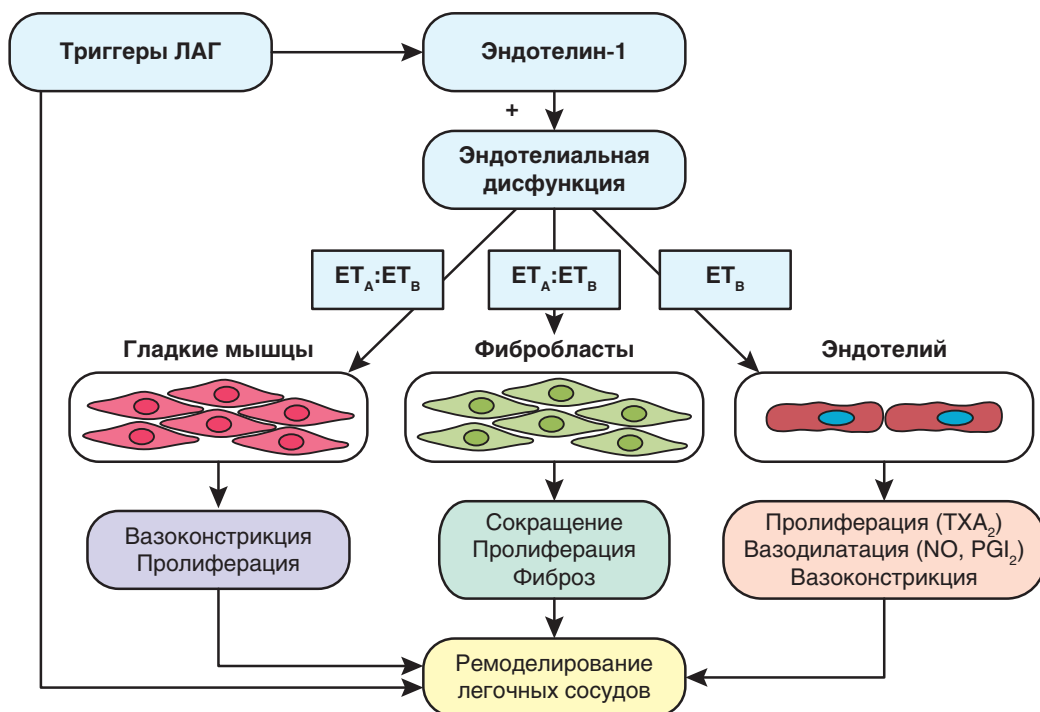
Эффективность терапии бозентаном при ЛАГ оценивалась в многочисленных как отечественных, так и зарубежных РКИ, которые показали, что лечение данным препаратом повышает толерантность к физическим нагрузкам, улучшает не только функциональный статус пациентов, но и их эхокардиографические и гемодинамические показатели, а также увеличивает время до клинического ухудшения течения заболевания [78–83].

Пристальное внимание к препарату группы антагонистов рецепторов эндотелина объясняется еще и тем, что данный класс ЛАГ-специфичной терапии позволил изменить прогноз пациентов с ЛАГ. Эти результаты представлены в одном из последних масштабных исследований по выживаемости пациентов с ЛГ, основанном на анализе данных крупнейших регистров ЛАГ (американский регистр REVEAL и Национальный фран-





**Рис. 11.37.** Эндотелин-1. Идентифицирован в 1998 г. Имеет мощный вазоконстрикторный эффект (в 100 раз сильнее норэпинефрина и в 10 раз сильнее ангиотензина)

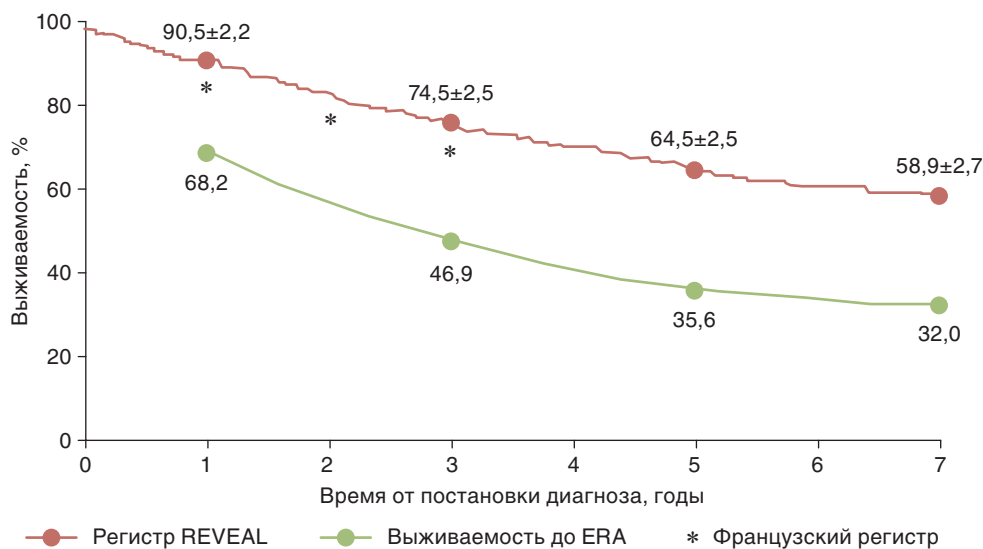


**Рис. 11.38.** Роль эндотелина-1 в ремоделировании легочных сосудов

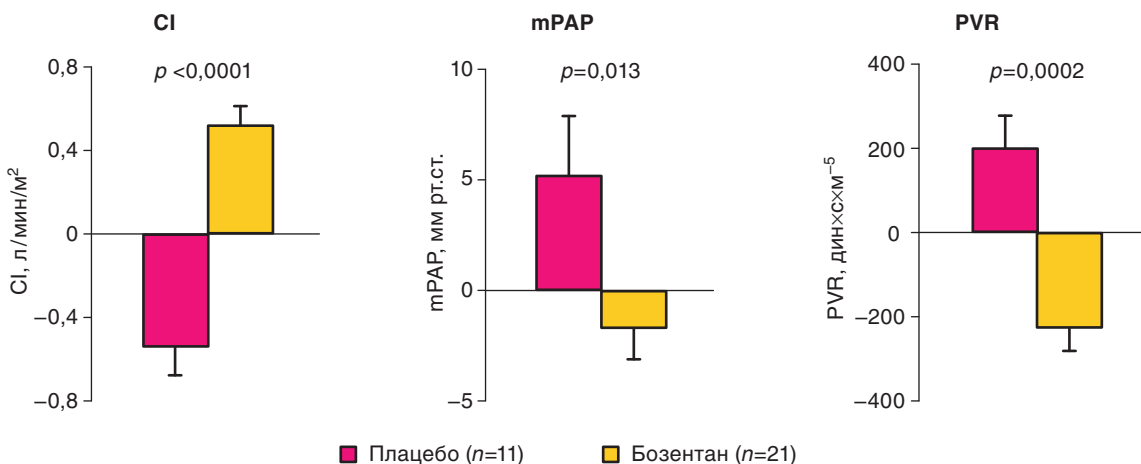
цузский регистр). Согласно полученным данным, трехлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ с начала применения антагонистов рецепторов эндотелина составила около 75%, тогда как до появления данного вида терапии она составляла всего лишь 47%. Что касается такой важной прогностической составляющей, как пятилетняя выживаемость, она выросла с 36 до 65% [5] (рис. 11.39).

Одной из пилотных в области изучения эффективности бозентана явилась работа R.N. Channick и соавт., где в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 32 пациентам с ЛАГ был назначен бозентан в течение 12 нед. У 27 пациентов диагностирована ИЛАГ и у 5 пациентов — системная склеродермия. Все пациенты исходно имели достаточно серьезный ФК (III–IV), степень выраженности одышки по шкале Борг составляла 4,5 балла, а исходная дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой 360 м. Пациенты были рандомизированы в две группы: 21 пациент получал бозентан и 11 пациентов — плацебо. Препарат назначался по стандартной схеме: 62,5 мг 2 раза в сутки в течение

4 нед с последующим увеличением дозы до 125 мг дважды в сутки. Сопутствующая терапия включала в себя антикоагулянты и антагонисты кальция. В результате исследования в группе пациентов, принимавших бозентан, дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась на 70 м ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе плацебо никаких изменений не наблюдалось. Особый акцент в данном исследовании был сделан на показателях центральной гемодинамики, которые имеют важнейшее клиническое и прогностическое значение у данной категории пациентов. Так, ЛСС достоверно снизилось в группе бозентана ( $p = 0,0002$ ), тогда как у пациентов, получавших плацебо, оно возросло. Сходная картина была продемонстрирована и по изменению среднего давления в ЛА: достоверное снижение в группе бозентана ( $p < 0,013$ ) и тенденция к увеличению в группе плацебо. Что же касается такого важного показателя, как сердечный индекс, то он достоверно вырос у пациентов, получавших бозентан ( $p < 0,0001$ ), а в группе плацебо, наоборот, снизился (рис. 11.40).



**Рис. 11.39.** Влияние терапии антагонистами эндотелиновых рецепторов на выживаемость пациентов с легочной гипертензией



**Рис. 11.40.** Изменения показателей центральной гемодинамики через 12 нед терапии бозентаном

Благодаря лечению бозентаном значительно увеличилось время до клинического ухудшения течения ЛАГ ( $p=0,033$ ). Ухудшение состояния (развитие правожелудочковой недостаточности или обострение ЛАГ) было отмечено у трех пациентов на 51-й, 58-й и 84-й день наблюдения, все они получали плацебо и завершили участие в исследовании. Необходимо отметить, что в ходе исследования ни один пациент не умер и не перенес трансплантацию легких. Из побочных эффектов имело место повышение печеночных трансаминаз, которое отмечалось в обеих изучаемых группах, носило транзиторный характер и не потребовало отмены бозентана или назначения корригирующей терапии [68].

Работа американских исследователей (Rubin L. et al.) интересна тем, что это, пожалуй, одно из наиболее масштабных исследований по изучению эффективности и безопасности бозентана. В него были включены 213 пациентов с ЛАГ из 27 центров Европы, Северной Америки, Израиля и Австралии. Исследование проводилось согласно международным требованиям надлежащей клинической практики, было рандомизированным, имело двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн. Исследуемый препарат назначался по следующей схеме: 74 пациента получали бозентан в дозе в дозе 125 мг дважды в сутки, 70 пациентов — 250 мг дважды в сутки и 69 пациентов получали плацебо. Период наблюдения составлял 28 нед. Группы пациентов были сопоставимы по демографическим показателям, ФК, уровню переносимости физической нагрузки, показателям гемодинамики. Все пациенты имели диагноз ЛАГ, причем у большинства пациентов отмечалась идиопатическая форма заболевания и у небольшой части — ЛАГ на фоне системной склеродермии и СКВ. Тест с 6-минутной ходьбой является надежным инструментом для оценки толерантности к физической нагрузке среди пациентов с ЛАГ [83, 84]. Более того, этот показатель служит независимым прогностическим фактором летальности [85, 86], поэтому и был выбран в качестве первичной конечной точки, по которой оценивалась эффективность лекарственного вещества; прирост дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой в группе бозентана составил около 47 м (в обеих группах, получавших 125 мг 2 раза в сутки и 250 мг 2 раза в сутки), тогда как у пациентов, получавших плацебо, дистанция уменьшилась на 5 м ( $p < 0,001$ ). Исходно более 90% пациентов имели III ФК по ВОЗ. К 16-й неделе лечебного периода в группах, получающих 125 и 250 мг бозентана, 38 и 34% соответственно перешли во II ФК (с умеренно выраженной симптоматикой) и 3 и 1% соответственно — в I ФК. В отличие от этого в группе плацебо во II ФК перешли только 28% больных, и никто не достиг I ФК. В общей сложности 42% из группы бозентана и 30% из группы плацебо к 16-й неделе терапии имели более высокий ФК, чем

изначально, что в среднем имело терапевтический эффект, равный 12%, в пользу бозентана (95% ДИ, -3 до 25%). Клинически значимых изменений средней ЧСС ( $83 \pm 13$  уд/мин исходно против  $82 \pm 14$  уд/мин в конце исследования) или среднего артериального давления ( $88 \pm 13$  мм рт.ст. исходно против  $85 \pm 11$  мм рт.ст. в конце исследования) бозентан не вызывал. В ходе всего исследования (до 28 нед) бозентан значительно увеличивал время до клинического ухудшения состояния больных по сравнению с плацебо ( $p=0,002$ ). Дозозависимый эффект не был постоянен, и имелось существенное различие обеих доз бозентана ( $p=0,01$  для 125 мг 2 раза в день и  $p=0,01$  для 250 мг 2 раза в день) в отличие от плацебо. Что касается оценки безопасности, то наиболее частыми побочными эффектами во всех трех группах были: головная боль, головокружение, кашель, одышка, синкопе. Среди 9 пациентов обеих групп бозентана (6%) и 5 пациентов группы плацебо (7%) побочные реакции привели к преждевременному прекращению исследуемого препарата. Наиболее частыми побочными реакциями в обеих группах бозентана, ведущими к прекращению лечения, было повышение печеночных трансаминаз [у 3 пациентов на бозентан (2%) и ни у одного пациента на плацебо], клиническое ухудшение симптомов ЛАГ и синкопе в плацебо-группе у 4 больных (6%), у двоих (1%) больных в группе бозентана 250 мг 2 раза в день и ни у одного в группе бозентана 125 мг 2 раза в день.

Таким образом, в результате представленного исследования показано, что бозентан улучшает показатели толерантности к физической нагрузке и увеличивает время до клинического ухудшения у пациентов с тяжелой формой ЛАГ. Также бозентан действительно существенно снижал число пациентов с IV ФК по ВОЗ, что доказывало его эффективность замедлять прогрессирование болезни [88].

Исследование O. Sitbon и соавт. является первым испытанием, изучавшим безопасность и эффективность лечения бозентаном пациентов с ЛАГ в отдаленные сроки. Пациенты получали бозентан в дозе 62,5 мг 2 раза в день первые 4 нед с последующим достижением целевой дозы (125 мг 2 раза в день) или плацебо. При отрицательной динамике ЛАГ было возможным титрование дозы до 125 мг 2 раза в день до 4 нед или до 250 мг 2 раза в день после 4 нед. В случае возникновения любых побочных эффектов, связанных с приемом препарата (например, гипотензии), дозировка оставалась прежней или титровалась до 62,5 мг 2 раза в день через 4 нед. Первичными конечными точками исследования были параметры безопасности: мониторинг побочных реакций, показатели жизнедеятельности и лабораторные тесты. Вторичные конечные точки эффективности включали результаты толерантности к физической нагрузке на 4-й неделе (измерялись в тесте с 6-минутной ходьбой); ФК по модификации Нью-Йоркской ассоциации

сердца на 4-й неделе, 6-м и 12-м месяце; частота случаев отмены терапии вследствие клинического ухудшения состояния. Дополнительно тест с 6-минутной ходьбой провели для 19 пациентов на 6-м месяце, а гемодинамические параметры (сердечный индекс, ЛСС, среднее давление в ЛА, ДЗЛА и среднее давление в правом предсердии) были измерены для 11 пациентов с помощью катетеризации правых отделов сердца (исходно и на 12-м месяце).

Интересно, что улучшение показателей толерантности к физической нагрузке, достоверно продемонстрированные в этой работе, сохранялись еще дополнительно 6 мес. Лечение бозентаном пациентов с ЛАГ длительностью более года привело к существенному снижению ЛСС и повышению сердечного индекса. Хотя в исследовании не было контрольной группы, наблюдаемые гемодинамические улучшения вряд ли могли иметь спонтанный характер среди пациентов с ЛАГ [30], а скорее всего связаны с положительным влиянием бозентана на ремоделирование легочных сосудов. Длительная эффективность бозентана, по мнению исследователей, поддерживается повышением ФК по модификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и снижением случаев клинических обострений. Во время исследования у 7 пациентов (24%) развилось обострение ЛГ. У четырех из них постепенное повышение дозы бозентана до 250 мг 2 раза в день привело к улучшению клинического состояния. Дополнительно был лишь один случай отмены терапии после обострения симптоматики, возникшей как результат недостаточного соблюдения режима терапии. Показательным в отношении терапии бозентаном является тот факт, что за более чем 1 год наблюдения не умер ни один пациент с ЛАГ.

Переносимость бозентана в дозе 125 мг 2 раза в день была достаточно высокой, и ни один пациент не прекратил лечения по причине появления побочных реакций. Эти результаты соответствуют данным доклинических исследований бозентана [43, 50–52], где также говорится о высокой толерантности бозентана в дозе 125 мг 2 раза в день. У пациентов, которым снизили дозу с 125 до 62,5 мг 2 раза в день в начале настоящего открытого исследования, данное снижение не спровоцировало каких-либо осложнений, хотя такая доза могла быть недостаточной для поддержания удовлетворительного клинического статуса у некоторых больных. Для пациентов, проявляющих клинические признаки осложненной ЛАГ при дозе 125 мг 2 раза в день, повышение ее до 250 мг 2 раза в день, вероятно, является дополнительным необходимым параметром. Таким образом, настоящее исследование демонстрирует доказательства того, что исходный клинический эффект препарата бозентана как перорального двойного антагониста эндотелиновых рецепторов сохраняется на период в 1 год. Данное исследование также подтверждает целесообразность длительного применения бозен-

тана как наиболее действенного подхода для лечения ЛАГ, что позволяет расширить существующие на сегодняшний день принципы терапевтического подхода [67].

Не менее интересно исследование (BREATHE-5), где изучалось применение бозентана у пациентов с синдромом Эйзенменгера. Данная патология характеризуется наличием сообщения между малым и большим кругом кровообращения на аортолегочном уровне или на уровне предсердий и желудочков [89]. Обструктивное повышение сопротивления в легочных артериях приводит к сбросу крови справа налево. Синдром Эйзенменгера представляет собой мультисистемное расстройство, ассоциированное с множеством угрожающих жизни осложнений, включая кровохарканье, цереброваскулярные травмы, абсцессы мозга, аритмии и синкопе [89]. Также у этой категории пациентов существенно снижена переносимость физической нагрузки. Хотя ограничения физической нагрузки и одышка при повседневной деятельности могут оставаться стабильными годами, низкая переносимость пациентами нагрузки определяет большой риск госпитализации или смерти [7, 12]. Пациенты с синдромом Эйзенменгера имеют сниженную продолжительность жизни даже при том, что многие доживают до 3-й или 4-й декады. Так, японские исследователи продемонстрировали данные по выживаемости с момента проведения диагностической катетеризации: 98% за 1 год, 77% за 5 лет и 58% за 10 лет [89]. Известно, что у больных с синдромом Эйзенменгера отмечается повышение плазменного и тканевого уровней эндотелина-1 [12]. Следовательно, направленное воздействие антагонистов эндотелиновых рецепторов на систему эндотелина-1 может стать доказательством эффективности данной стратегии лечения у этой группы пациентов.

Итак, рандомизированное исследование бозентана в рамках терапии антагонистами эндотелина-5 (BREATHE-5) стало первым мультицентровым двойным слепым рандомизированным (2:1) плацебо-контролируемым испытанием, анализирующим воздействие бозентана на системное кислородное насыщение, легочную и системную гемодинамику, а также физическую выносливость у пациентов с синдромом Эйзенменгера.

Группы пациентов ( $n=56$ ) были отобраны с учетом клинических, функциональных и гемодинамических показателей. В дополнение к основной терапии ЛАГ (пероральные вазодилататоры, сердечные гликозиды, диуретики, антикоагулянты и кислород) пациенты получали 62,5 мг бозентана 2 раза в день или сходную дозу плацебо в течение 4 нед и бозентан 125 мг 2 раза в день либо сходную дозу плацебо в последующий период наблюдения. Пациенты, не переносящие целевые 125 мг 2 раза в день, вновь титровались до стартовой дозы 62,5 мг 2 раза в день. В конце исследо-

вания все пациенты имели право на участие в открытом исследовании бозентана. Периодически осуществлялись клинический осмотр, определение  $SpO_2$  (сатурация кислорода) и оценивался ФК по ВОЗ. Тест с 6-минутной ходьбой и катетеризация сердца производились в начале исследования и на 16-й неделе. Проводилась оценка следующих гемодинамических параметров: ЧСС, давление в правом предсердии, давление в левом предсердии (в случае дефекта межпредсердной перегородки), давление в ЛА, ДЗЛА, системное артериальное давление, конечное диастолическое давление левого желудочка, кислородное насыщение крови в верхней полой вене, кислородное насыщение крови в ЛА, кислородное насыщение системной крови и кислородное насыщение крови легочных вен (измеряют в случае дефекта межпредсердной перегородки, в других случаях принимают за 96%).

Легочный ( $Q_{pi}$ ) и системный ( $Q_{si}$ ) индексы кровотока рассчитывались методом Фика, используя стандартные формулы. Насыщение артериальной крови кислородом, оцененное по показателю  $SpO_2$  или измеренное напрямую во время катетеризации левого сердца, на начальном этапе было одинаково в обеих группах ( $83,6 \pm 5,1$  против  $83,7 \pm 6,2\%$  и  $82,4 \pm 5,3$  против  $80,2 \pm 8,9\%$  в группах плацебо и бозентана соответственно). Эти результаты подтверждают, что лечение бозентаном не снижает уровень насыщения артериальной крови кислородом. Ни у одного пациента не отмечено снижения уровня  $SpO_2 \geq 10\%$  за весь период от начала терапии до конца исследования (максимальные снижения:  $-5,8\%$  в группе плацебо и  $-3,5\%$  в группе бозентана). ЛСС, вторая первичная конечная точка, было статистически значимо выше в группе плацебо на  $5,4\%$  и ниже в группе бозентана на  $9,3\%$ . Что касается среднего давления в ЛА, то его снижение было отмечено только в группе бозентана, что привело к заметному терапевтическому эффекту  $-5,5$  мм рт.ст. ( $p=0,0363$ ). Дистанция, пройденная пациентами в тесте с 6-минутной ходьбой, оказалась ниже в группе плацебо на  $9,7 \pm 22,3$  м и выше в группе бозентана на  $43,4 \pm 8,1$  м, и лечебный эффект таким образом составил  $53,1$  м ( $p=0,008$ ). Относительно функционального статуса пациентов показано, что два пациента группы плацебо (13%) перешли во II ФК по ВОЗ, тогда как в группе бозентана — 13 пациентов (35%); 1 пациент плацебо группы (6%) и 1 пациент группы бозентана (3%) продемонстрировали отрицательную динамику с переходом в IV ФК по ВОЗ; все остальные пациенты остались в III ФК по ВОЗ.

К побочным эффектам, которые чаще наблюдались у пациентов группы бозентана, чем в группе плацебо, относятся периферические отеки (19 против 6%), головная боль (14 против 12%), тахикардия (11 против 0%), головокружение (8 против 6%) и боль в груди (8 против 0%).

Несколько побочных реакций имели сильную выраженность (8% в группе бозентана против 18% в группе плацебо). 37 пациентов, закончивших участие в слепом рандомизированном исследовании (11 получавших плацебо, 26 пациентов, получавших бозентан), были включены в открытую фазу расширенного клинического исследования. Через 24 нед все пациенты были живы; 24 имели ограничение по II ФК по ВОЗ, а 13 — по III ФК. Никакой дополнительной целевой терапии для ЛГ не назначалось. Показатели дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой улучшились в группе пациентов, получавших плацебо ( $33,2 \pm 23,9$  м), и остались неизменными в группе бозентана ( $6,7 \pm 10,0$  м). Двое пациентов (5,4%) имели повышение печеночных аминотрансфераз в 3 раза более нормы.

Таким образом, в данном исследовании для взрослых больных с синдромом Эйзенменгера бозентан показал значительное улучшение гемодинамики и физической выносливости пациентов без отрицательного воздействия на насыщение кислородом системной артериальной крови [89].

Особый интерес в области изучения антагонистов эндотелиновых рецепторов представляет исследование EARLY (Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients). В этой работе бозентан впервые был назначен пациентам с ЛАГ II ФК. Исследование имело проспективный рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн, было мультицентровым, в котором участвовала 21 страна. Период наблюдения составил 6 мес. Всего было рандомизировано 185 пациентов: 93 — в группу бозентана и 92 — в группу плацебо. Средний возраст участников 45 лет, и все они относились к I-й группе ЛАГ по современной классификации, то есть имели диагноз ИЛАГ, наследственной ЛАГ или ЛАГ на фоне ВИЧ-инфекции, применения анорексигенов, дефекта межпредсердной перегородки менее 2 см в диаметре, дефекта межжелудочковой перегородки менее 1 см в диаметре, открытого артериального протока, наследственного заболевания соединительной ткани или аутоиммунного нарушения.

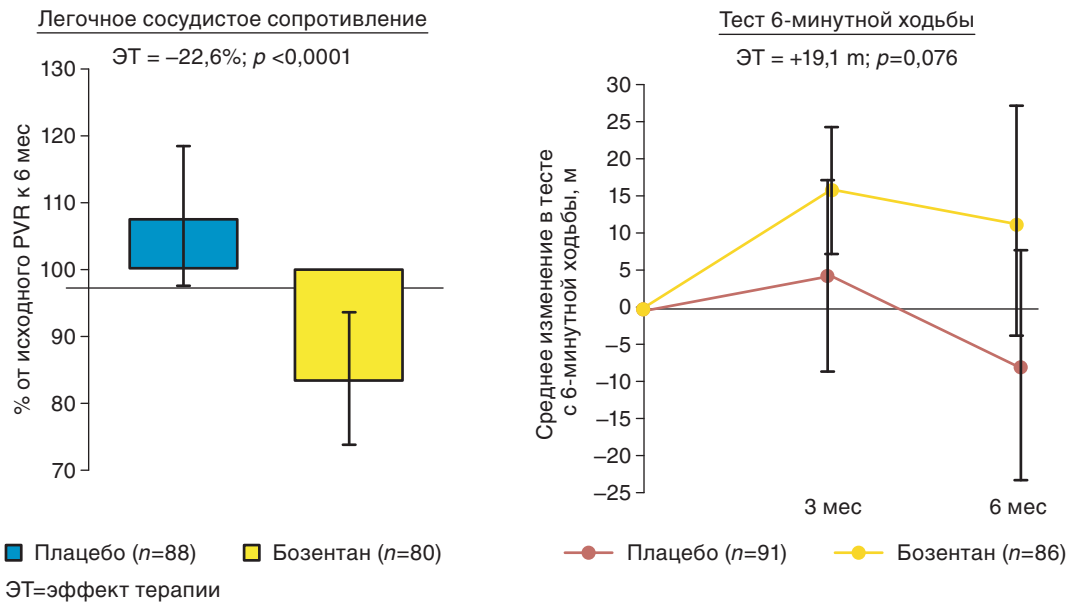
В результате исследования показано снижение ЛСС на  $22,6\%$  (95% ДИ от  $-33,5$  до  $-10,0$ ;  $p < 0,001$  в пользу бозентана) и  $77\%$  — замедление клинического ухудшения при применении бозентана по сравнению с группой плацебо на 24-й неделе терапии. Динамика дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой была оценена у 177 пациентов. Средняя дистанция в группе бозентана увеличилась на  $19,1$  м (95% ДИ от  $-4,6$  до  $27,0$ ) и снизилась на  $7,9$  м в контрольной группе (95% ДИ  $-24,5$ – $8,5$ ). Кроме того, в группе бозентана в сравнении с контролем отмечены увеличение времени до клинического ухудшения заболевания ( $p=0,0114$ ), меньшая частота увеличения ФК по ВОЗ ( $3,4$  против  $13,2\%$ ;  $p=0,0285$ ), лучшие гемодинамические параметры (среднее давление в ЛА:

-2,7 мм рт.ст. против +3,0 мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ; сердечный индекс 0,09 л/мин/м<sup>2</sup> против -0,15 л/мин/м<sup>2</sup>;  $p=0,025$ ; сатурация кислорода в смешанной венозной крови: 1,2% против -3,5%;  $p=0,002$ , большее снижение уровня NT-pro-BNP (предшественник мозгового натрийуретического пептида) (разница - 471 пг/л;  $p=0,0003$  в пользу бозентана). Также в группе активной терапии отмечено улучшение такого важнейшего показателя, как качество жизни по опроснику SF-36 ( $p=0,0244$ ) (рис. 11.41).

В настоящее время продолжается открытая фаза исследования EARLY, где все участники получают бозентан 125 мг 2 раза в день [69]. Промежуточный анализ данного наблюдения демонстрирует очень впечатляющие результаты. У большинства пациентов ( $n=129$ ) в течение 30 мес непрерывной терапии бозентаном не ухудшился функциональный статус (рис. 11.42), а трехлетняя выживаемость составила 89,9% [69] (рис. 11.43).

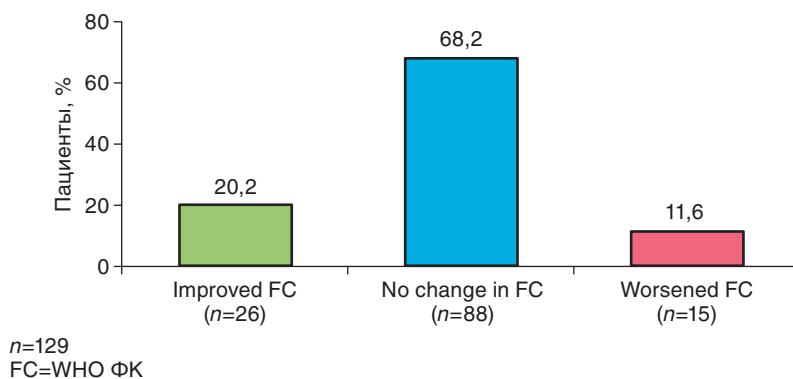
В связи с тем что многие пациенты с ЛАГ, особенно с высоким ФК, нестабильным течением заболевания, а также в момент клинического ухудшения нуждаются в комбинированной ЛАГ-специфичной терапии, уместно остановиться на работах, изучающих эффективность и безопасность бозентана в сочетании с другими препаратами.

В заключение можно сказать, что терапия бозентаном приводит к улучшению параметров легочной гемодинамики, улучшению ФК по классификации ВОЗ, уменьшению одышки, повышению переносимости физических нагрузок, а также не ухудшает газообмен у пациентов с ЛАГ, имеющих различную природу заболевания и функциональный статус. Особый интерес представляют данные о том, что бозентан может оказывать обратное влияние на ремоделирование легочных сосудов [69, 70]. Данный вид терапии является безопас-

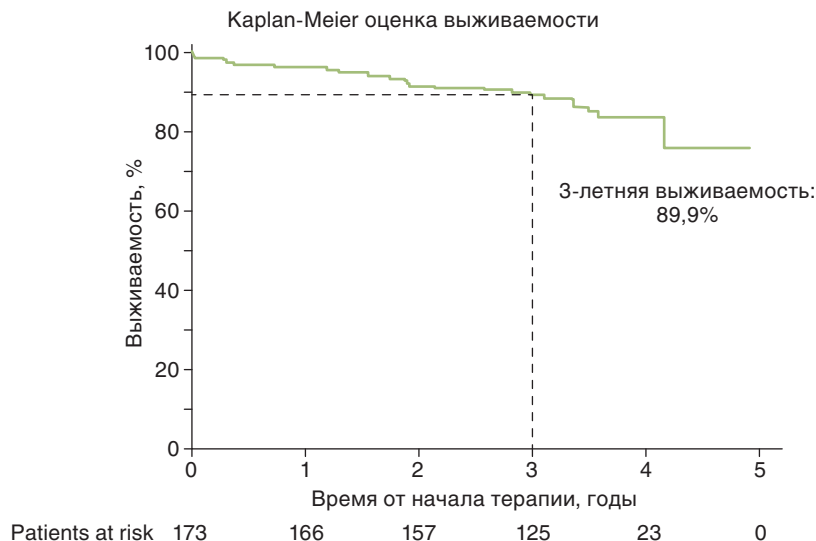


**Рис. 11.41.** Исследование EARLY: динамика легочного сосудистого сопротивления и дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой при лечении бозентаном

- Открытая фаза исследования EARLY: исходно 96% пациентов с ФК II
- После 30 месяцев терапии бозентаном у большинства пациентов не снизился ФК



**Рис. 11.42.** Исследование EARLY (открытая фаза): влияние терапии бозентаном на функциональный класс



**Рис. 11.43.** Исследование EARLY (открытая фаза): влияние длительной терапии бозентаном на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией

ным, не вызывает жизнеугрожающих и серьезных побочных эффектов, а повышение печеночных ферментов протекает бессимптомно, может наблюдаться у 9–10% пациентов, принимающих бозентан в дозе 250 мг в день [69] и не требует отмены терапии. Более того, длительная терапия бозентаном улучшает качество жизни пациентов с ЛАГ [74, 79], замедляет прогрессирование болезни и позволяет с оптимизмом смотреть на прогноз данной категории больных [77].

Еще один представитель класса антагонистов рецепторов к эндотелину, амбризентан, в 2007 г. одобрен FDA США и в 2011 г. — в России для лечения больных ЛАГ (II–III ФК) в дозах 5 и 10 мг для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания. Амбризентан — несульфонамидный селективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа А, относящихся к классу пропановой кислоты. Эффективность и безопасность амбризентана оценивали в серии рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований (ARIES).

В 2004 г. было проведено два 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (ARIES-1 и ARIES-2) для оценки безопасности и эффективности амбризентана у 394 больных ЛАГ. Препарат в дозах 2,5, 5,0 и 10,0 мг получал 261 больной, плацебо — 132 пациента [90]. Лечение амбризентаном сопровождалось существенным увеличением дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, имевшим к 12-й неделе терапии дозозависимый характер: 2,5 мг — на 31 м, 5,0 и 10,0 мг — на 51 м. В группе амбризентана время до клинического ухудшения было достоверно увеличено, но разница не зависела от дозы. В исследовании ARIES-1 было показано значительное улучшение ФК у больных, получавших амбризен-

тан, по сравнению с группой контроля, а в исследовании ARIES-2 показано сходное улучшение, но без статистической значимости. У пациентов, получавших амбризентан в дозах 2,5, 5 и 10 мг, отмечалось значительное снижение концентрации натрийуретического пептида типа В (у 29, 30 и 45% соответственно). В исследовании ARIES-2 установлено улучшение качества жизни по шкале физического функционирования SF-36. В результате проведенной терапии стабилизировалось состояние больных, уменьшилась потребность в трансплантации, предсердной септостомии, госпитализациях по поводу прогрессирования ЛАГ. Что касается показателей гемодинамики, то амбризентан демонстрирует достоверное снижение среднего давления в ЛА, ЛСС, давления в правом предсердии и значимо увеличивает сердечный индекс (рис. 11.44).

Исследование ARIES-E — продолжение исследований ARIES-1 и ARIES-2, в которых все пациенты, завершившие участие или выбывшие вследствие несоответствия критериям участия, могли продолжить монотерапию амбризентаном в течение еще двух лет [91]. Эффективность терапии оценивали по результатам теста с 6-минутной ходьбой, индексу одышки Борга, ФК, долгосрочной выживаемости и времени до клинического ухудшения состояния. При длительном наблюдении за 383 больными, получавшими амбризентан, 95% больных сохраняли жизнь в течение года, причем 94% продолжали принимать препарат. Самыми частыми событиями клинического ухудшения были госпитализация ( $n=76$ ), смерть ( $n=42$ ) и добавление к терапии простациклина ( $n=34$ ). Кроме этого, констатировано улучшение таких показателей, как среднее давление в ЛА, СВ, резистентность легочных сосудов и фракция выброса ПЖ сердца [92].

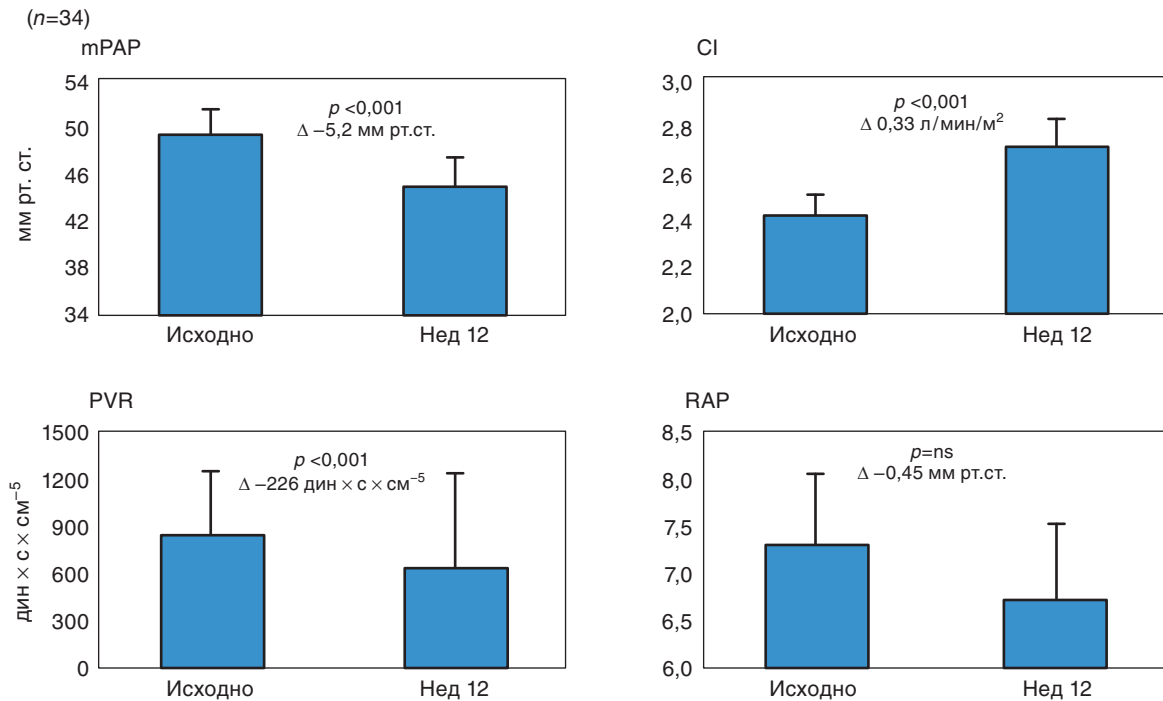


Рис. 11.44. Влияние амбризентана на легочную гемодинамику

ARIES-3 — долгосрочное открытое несравнительное многоцентровое исследование, при котором оценивали эффективность и безопасность амбризентана у пациентов 1, 3, 4 и 5-й групп ЛАГ [93]. Всего в исследование включены 224 пациента, которые принимали по 5 мг амбризентана в день в течение 24 нед. В отличие от аналогичных исследований, пациентов не исключали, если они принимали другие препараты для лечения ЛАГ (эпопростенол<sup>®</sup>, илопрост, силденафил). Переносимость физических нагрузок была значительно выше у пациентов, получавших базисную терапию силденафилом, простаглицлином и амбризентаном в режиме монотерапии. После 24 нед терапии концентрация натрийуретического пептида типа В снизилась на 26%, индекс одышки Борга на 0,5, а ФК значительно улучшился. Из побочных эффектов наиболее часто отмечались периферические отеки (6%), заложенность носа (4%), синуситы (3%), приливы (3%), сердцебиение (3%), назофарингит (2%), боли в животе (2%), запоры (2%), головная боль (1%). У 0,8% больных в течение 12 нед лечения и у 2,8% при годовом наблюдении на фоне терапии амбризентаном отмечено более чем трехкратное повышение уровня трансаминаз. Эти показатели следует определять перед началом терапии, а затем ежемесячно. Прием препарата не требовал коррекции дозы варфарина [93].

Амбризентан показан для лечения взрослых пациентов с ЛАГ с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам, облегчения симптомов ЛАГ и увеличения периода времени до ухудше-

ния клинической картины. Клинический профиль амбризентана (селективный антагонист эндотелиновых рецепторов в отношении эндотелиновых рецепторов типа А) у взрослых сопоставим с таковым у других пероральных препаратов направленного действия, однако он обладает потенциально важными преимуществами. Амбризентан принимается один раз в сутки, что способствует лучшей приверженности лечению. Отмечено, что у амбризентана отсутствует значимый гепатотоксический эффект и имеется низкий риск лекарственного взаимодействия. При терапии амбризентаном не требуется ежемесячно проводить aminotransferase tests, вести мониторинг риска поражения печени. Результаты анализа базы данных the Tracleer Excellence database показали, что риск повышения уровней aminotransferase при применении бозентана у детей ниже в сравнении со взрослыми [92, 93]. Тем не менее риск гепатотоксичности при использовании амбризентана у взрослых невысок, и в случае подтверждения безопасности препарата у детей это может быть полезным с клинической точки зрения. Дети, как и взрослые с ЛАГ, часто нуждаются в применении большого количества сопутствующей терапии. Низкий риск лекарственного взаимодействия и удобный однократный за сутки режим дозирования амбризентана являются важными факторами, облегчающими лечение этого сложного заболевания. В России амбризентан одобрен для лечения только взрослых больных, страдающих ЛАГ. Алгоритмы лечения ЛАГ у детей получены из клинических исследований взрослого населения и



из клинической практики, но опыт лечения детей ограничен.

Мацитентан, новый антагонист рецепторов ET, пиримидин-пропилсульфамид, обладает ингибирующей активностью обоих рецепторов к ET [94, 95]. Препарат обладает оптимизированными физико-химическими свойствами для улучшения проникновения в ткани, что приводит к продолжительной занятости рецептора и устойчивой фармакологической активностью. Доказана улучшенная доклиническая фармакологическая эффективность *in vivo* в сравнении с другими антагонистами эндотелиновых рецепторов. У мацитентана отсутствует взаимодействие с переносчиками солей желчных кислот (BSEP и NTCP), что приводит к повышению безопасности со стороны печени, а также нет связи с полипептидным переносчиком органических анионов печени, что, в свою очередь, ведет к уменьшению возможности лекарственного взаимодействия. Поскольку период полудиссоциации  $t_{1/2}$  мацитентана в 15 раз больше, чем у амризентана и бозентана, это приводит к устойчивой блокаде сигнализации ET-1 по сравнению с амризентаном и бозентаном и дает возможность приема препарата один раз в сутки [95]. Результаты клинических исследований также показывают, что мацитентан имеет потенциал для обеспечения безопасности печени. Клинические исследования фазы I показали, что мацитентан не имел существенного воздействия на общую концентрацию солей желчных кислот.

Особое внимание заслуживает исследование SERAPHIN (Studywith Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome), в котором впервые первичной конечной точкой было время от начала лечения до наступления первого события заболеваемости или смертности на протяжении всего срока терапии. Вторичными конечными точками были: изменения в дистанции теста с 6-минутной ходьбой через 6 мес терапии, изменения ФК через 6 мес, смерть от ЛАГ или госпитализация по поводу ЛАГ, смерть от всех причин до конца лечения, смерть от всех причин до конца исследования, безопасность и переносимость мацитентана.

SERAPHIN — это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое, проводимое в параллельных группах исследование фазы III, определяемое событиями (с событийным дизайном), направленное на оценку влияния мацитентана на заболеваемость и смертность у пациентов с симптомами ЛАГ. Пациенты были рандомизированы в группы в соотношении 1:1:1 и получали 3 или 10 мг мацитентана либо плацебо один раз в день. Пациенты, участвующие в исследовании SERAPHIN, получали мацитентан или плацебо в дополнение к их текущему лечению ЛАГ (например, пероральным или ингаляционным простаноидами, пероральным ингибиторам фосфодиэстеразы 5-го типа, блокаторам кальциевых каналов или

L-аргинину), если такое лечение присутствовало, по крайней мере, за 3 мес до рандомизации при стабильной дозе; следовательно, мацитентан был единственным препаратом (у пациентов, не получавших фоновое лечение) или назначался в дополнение к другим видам лечения в зависимости от состояния пациента. Демографические и базовые характеристики пациентов были хорошо сбалансированы по всем трем группам лечения [94].

В результате исследования мацитентан значительно снизил риск возникновения событий заболеваемости и смертности за период лечения по сравнению с плацебо — на 45% в группе 10 мг ( $p < 0,001$ ) и на 30% в группе 3 мг ( $p = 0,01$ ) (рис. 11.45).

Кривые групп плацебо, мацитентан 3, 10 мг, начинают расходиться с самого начала исследования. Влияние мацитентана на результаты заболеваемости и смертности зависит от дозы. Исследовательский анализ подгрупп показал, что на эффективность мацитентана (первичную конечную точку) не влияли такие факторы, как пол, раса, использование фоновой терапии на базовом этапе, этиология ЛАГ или географической регион.

Последовательные результаты для различных подгрупп пациентов доказывают широкую применимость этих данных для пациентов из разных стран, разной этнической принадлежности, разного пола и с различной этиологией ЛАГ.

Среднее изменение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, скорректированное на исходное значение, для мацитентана 3 мг составило 17,7 м ( $p = 0,04$ ) и 22,8 м ( $p = 0,007$ ) для мацитентана 10 мг. Для пациентов в ФК I/II среднее изменение в тесте с 6-минутной ходьбой, скорректированное на исходное значение, составило 6,3 м (97,5% ДИ, -19,0–31,6 м) для мацитентана 3 мг. Для пациентов в ФК III/IV среднее изменение, скорректированное на исходное значение, составило 32,8 м (97,5% ДИ, 2,4–63,1 м) для мацитентана 3 мг. Результаты для пациентов с ФК III/IV соответствуют предыдущим исследованиям препаратов для лечения ЛАГ, то есть улучшение находится между 30 и 40 м (рис. 11.46).

Что касается дозы мацитентана в 10 мг, то для пациентов с ФК I/II среднее изменение в тесте с 6-минутной ходьбой, скорректированное на исходное значение, составило 12,3 м (97,5% ДИ, -19,0–32,7 м). Для пациентов с ФК III/IV среднее изменение, скорректированное на исходное значение, составило 37,0 м (97,5% ДИ, 2,4–68,6 м). Результаты для пациентов в ФК III/IV соответствуют предыдущим испытаниям препаратов для лечения ЛАГ, то есть улучшение находится между 30 и 40 м [94].

Относительно ФК 13% пациентов, принимавших плацебо, показали улучшение по сравнению с исходным значением через 6 мес относительно 20% пациентов в группе мацитентана 3 мг ( $p = 0,04$ ) и 22% пациентов в группе мацитентана

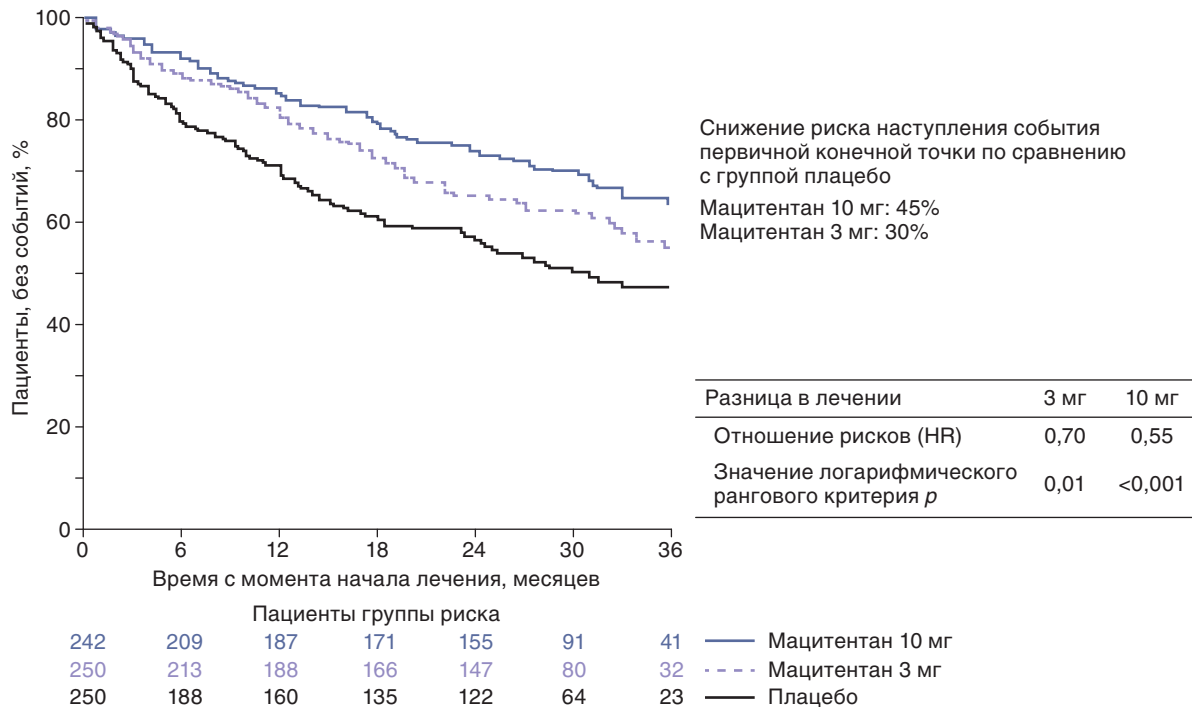


Рис. 11.45. Влияние мацитентана на заболеваемость/смертность

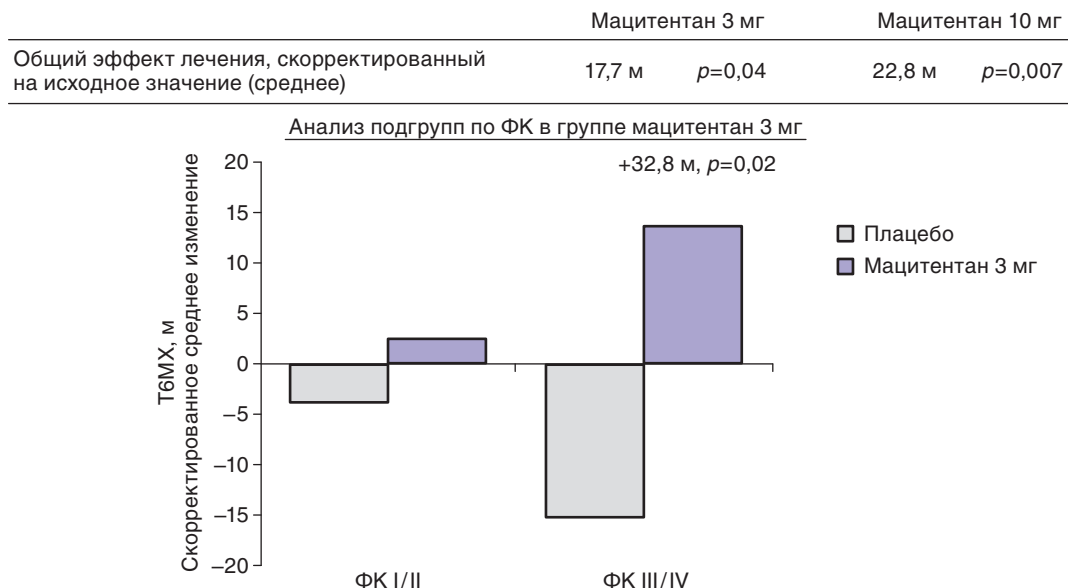
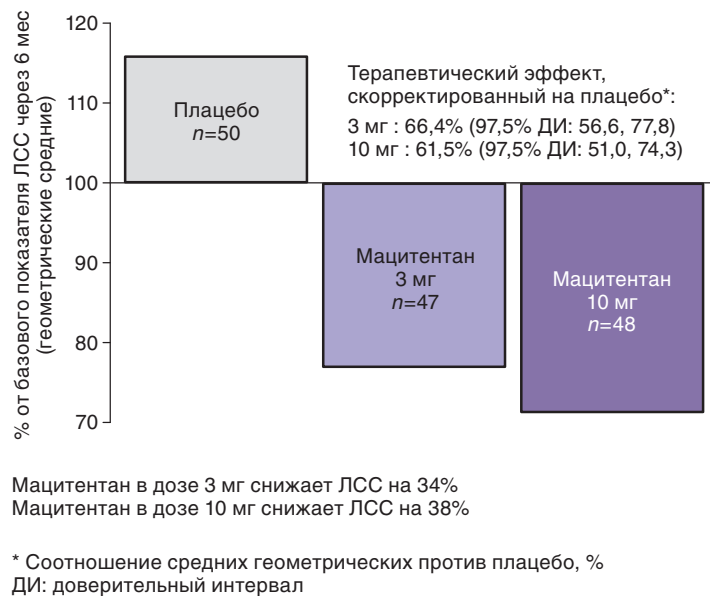


Рис. 11.46. Изменения в тесте с 6-минутной ходьбой на фоне терапии мацитентаном

10 мг ( $p=0,006$ ), результаты обеих групп мацитентана были статистически значимыми. Лечение мацитентаном в дозе 10 мг привело к 74% увеличению вероятности улучшения ФК по сравнению с плацебо (относительный риск 1,74; 97,5% ДИ 1,10–2,74;  $p=0,006$ ). Лечение мацитентаном в дозе 3 мг привело к 54% увеличению вероятности улучшения ФК по сравнению с плацебо (относительный риск 1,54; 97,5% ДИ 0,96–2,46;  $p=0,04$ ).

Кардиальные гемодинамические параметры были оценены в подисследовании 187 пациентов в качестве исследовательской конечной точки.

Терапевтический эффект мацитентана на ЛСС от исходного уровня через 6 мес оценивали на 145 пациентах со значениями, доступными на месяц 6. Обе дозы мацитентана значительно снижали ЛСС по сравнению с плацебо. Мацитентан 3 мг уменьшил ЛСС на 33,6%, а мацитентан 10 мг снизил ЛСС на 38,5%. Мацитентан был связан с явным лечебным эффектом на легочную гемодинамику по сравнению с плацебо, и степень лечебного эффекта была подобна той, которая наблюдается с другими антагонистами рецепторов эндотелина (рис. 11.47) [94].



**Рис. 11.47.** Эффект лечения мацитентаном на легочное сосудистое сопротивление

В целом переносимость мацитентана в данном исследовании была хорошая. Наиболее частыми побочными эффектами в группах мацитентана по сравнению с группой плацебо, не связанными с ЛАГ, были головная боль, назофарингит и анемия. Частота периферических отеков (хорошо известный вопрос безопасности, связанный с другими антагонистами рецепторов эндотелина, в частности с селективными антагонистами) была одинаковой в группах плацебо и мацитентана. По одному пациенту в каждой группе прекратили лечение вследствие анемии. У нескольких пациентов отмечалось увеличение уровня печеночных ферментов в группах как плацебо, так и мацитентана, и частота таких проявлений была одинаково низкой. Больше снижение уровня гемоглобина ( $\leq 8$  г/дл) наблюдается в группах активного лечения. Данные лабораторные изменения наблюдались и в других клинических исследованиях антагонистов рецепторов эндотелина. Частота снижения уровня гемоглобина  $\leq 10$  г/дл была также выше у пациентов, получавших 3 мг (6%) и 10 мг мацитентана (8,7%) по сравнению с плацебо (3,4%).

Частота периферических отеков была одинакова во всех группах лечения [94].

### Аналоги простациклина

Второй класс ЛАГ-специфической терапии — аналоги простациклина. Простациклин вырабатывается в основном эндотелиальными клетками и вызывает мощную вазодилатацию всех сосудов. Также он является наиболее сильным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и, по-видимому, обладает как цитопротективными, так и антипролиферативными свойствами [96].

При ЛАГ нарушается метаболизм простациклина в виде снижения экспрессии простациклин-

синтазы в легочных артериях и метаболитов простациклина в моче. Несмотря на то что остается неясным, является нарушение регуляции метаболизма простациклина причиной или следствием ЛГ, это убедительный повод для терапевтического использования простациклина у больных ЛАГ.

Первоначально клиническое применение простациклина (эпопростенола<sup>®</sup>) было основано на его вазодилатирующих свойствах, доказанных в кратковременных исследованиях, и этот «острый» эффект часто используется при исследовании реактивности сосудов малого круга кровообращения. С другой стороны, даже при отсутствии положительной реакции в остром тесте с эпопростенолом<sup>®</sup> у больных при длительном лечении может наблюдаться клиническое и гемодинамическое улучшение [96, 97].

Фактически длительное внутривенное назначение эпопростенола<sup>®</sup> снижает ЛСС менее уровня, достигаемого в «остром» тесте на вазореактивность. Объяснение такого результата основано на ингибирующем влиянии простациклина на рост, ремоделирование и облитерацию сосудов, что облегчает частичное восстановление нарушенных функций легочной микроциркуляции. Однако точный механизм эффектов простациклина при ЛАГ неизвестен и, вероятно, он многофакторный и может включать: релаксацию гладкомышечных клеток, подавление агрегации тромбоцитов, нормализацию агрегационных нарушений, фрагментацию тромбоцитарных агрегатов, восстановление поврежденных эндотелиальных клеток, а также торможение миграции и пролиферации сосудистых клеток, что способствует обратному развитию изменений легочных сосудов, улучшает легочный клиренс эндотелина-1, оказывает прямой инотропный эффект, улучшает потребление

кислорода скелетными мышцами и снижает гемодинамическую нагрузку.

Клиническое использование простациклина у больных ЛАГ расширилось благодаря синтезу стабильных аналогов, обладающих различными фармакокинетическими свойствами, но с качественно сходными фармакодинамическими эффектами. Первоначальный опыт применения простациклина у человека был накоплен при использовании эпопростенола<sup>®</sup>, который представляет собой синтезированную соль простациклина. Клиническое использование простациклина у больных ЛАГ расширилось благодаря синтезу стабильных аналогов, обладающих различными фармакокинетическими свойствами, но с качественно сходными фармакодинамическими эффектами. Первоначальный опыт применения простациклина у человека был накоплен при использовании эпопростенола<sup>®</sup>, который представляет собой синтезированную соль простациклина [96].

Эпопростенол<sup>®</sup> является стабильным лиофилизированным препаратом, который растворяется вместе с щелочным буфером (глицином), что позволяет вводить раствор внутривенно. В кровотоке эпопростенол<sup>®</sup> быстро метаболизируется (через 3–5 мин). Препарат сохраняет стабильное состояние при комнатной температуре только около 8 ч, поэтому его необходимо вводить непрерывно с помощью инфузионной помпы (например, помпы CADD®) и постоянного катетера (Хикмана). Эпопростенол<sup>®</sup> поддерживается в охлажденном состоянии с помощью охлаждающей упаковки. Применение подкожных катетеров с резервуаром и чрескожных игл, используемых для интермиттирующей терапии, не рекомендуется.

Эффективность непрерывного внутривенного введения эпопростенола<sup>®</sup> исследовалась в трех открытых контролируемых клинических исследованиях у больных ИЛАГ и ЛАГ на фоне склеродермии и сходных с ней заболеваний [96, 98, 99]. Эпопростенол<sup>®</sup> улучшал клиническое состояние больных, переносимость физических нагрузок и гемодинамику в обеих клинических ситуациях и является единственным ЛС, который, по данным РКИ, улучшает выживаемость больных ИЛАГ.

Недавно опубликованы результаты лечения эпопростенолом<sup>®</sup> двух больших групп больных ИЛАГ. Они показали, что выживаемость в течение 3 лет составила около 65% и зависела от исходной тяжести состояния больных, а также от эффектов терапии через 3 мес. Авторы предполагают, что больные, спустя 3 мес лечения эпопростенолом<sup>®</sup> отнесенные к III или IV ФК по NYHA или у которых за этот период не было достигнуто значительного улучшения физического и гемодинамического статуса, должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию легких [100].

Длительное лечение эпопростенолом<sup>®</sup> начинается с дозы 2–4 нг/кг в минуту, которая повыша-

ется со скоростью, зависящей от развития побочных эффектов (покраснение кожи, головная боль, диарея, боль в ногах). Эффективная доза в первые 2–4 нед лечения обычно составляет 10–15 нг/кг в минуту, в дальнейшем в связи с возможным развитием толерантности к препарату для достижения и сохранения максимального результата требуется периодическое повышение дозы. Оптимальная доза варьирует между 20 и 40 нг/кг в минуту, но современная стратегия ее повышения различается в разных клинических центрах. В двух больших группах больных, получавших эпопростенол<sup>®</sup>, средняя доза была, соответственно,  $21 \pm 7$  и  $27 \pm 8$  нг/кг в минуту [97–99].

Побочные эффекты при постоянной терапии эпопростенолом<sup>®</sup> встречаются часто и включают покраснение кожи, боль в области челюсти, диарею, головную боль, боль в спине, голенях и стопах, спазмы в брюшной полости, тошноту, редко гипотензию. Частота побочных эффектов зависит от скорости повышения дозы. Снижение дозы необходимо только в случае среднетяжелых или тяжелых побочных эффектов. После нового увеличения дозы побочные эффекты могут возобновиться, но обычно в легкой форме и проходящие самостоятельно через некоторое время без изменения дозы. В некоторых случаях описано развитие асцита, связанного с повышенной проницаемостью брюшины, вызванной эпопростенолом<sup>®</sup>. Более серьезные побочные эффекты связаны с системой доставки лекарства; чаще они связаны с несостоятельностью помпы, местной инфекцией, закупоркой катетера и сепсисом.

Следует избегать резкого прекращения инфузии эпопростенола<sup>®</sup>, так как у некоторых больных это вызывает синдром отмены в виде утяжеления клинической картины ЛГ и даже летального исхода. Ведение больных при длительном лечении эпопростенолом<sup>®</sup> требует соответствующей инфраструктуры, в том числе опытных медицинских сестер и врачей.

Несмотря на то что РКИ, посвященные лечению эпопростенолом<sup>®</sup>, проводились только у больных ИЛАГ и ЛАГ на фоне склеродермии, положительные результаты получены в неконтролируемых исследованиях у других подгрупп больных ЛГ: при ИЛАГ у детей, при СКВ и других заболеваниях соединительной ткани, при ЛАГ, связанной с врожденными пороками сердца с системно-легочными шунтами как с хирургической коррекцией, так и без нее, у больных с портопульмональной гипертензией, при ЛАГ на фоне болезни Гоше и при ВИЧ-инфекции. Нет единого мнения об эффективности эпопростенола<sup>®</sup> у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической артериальной гипертензией (ХТЭЛГ), хотя некоторые положительные результаты были получены [98].


Трепростинил<sup>®</sup> является трициклическим бензидиновым производным эпопростенола<sup>®</sup> с удовлет-

ворительной химической стабильностью, позволяющей вводить его в изотоническом растворе натрия хлорида при температуре окружающего воздуха как внутривенно, так и подкожно [101]. Подкожное введение препарата можно проводить с помощью микроинфузионной помпы (помпа Mini-Med®) и маленьких подкожных катетеров, аналогичных катетерам, используемым для введения инсулина больным диабетом. В этих случаях устраняются проблемы, связанные с постоянным вмешательством в центральную венозную сеть, например инфекции, и уход за системой намного проще [102].

Эффективность непрерывного введения трепростинила<sup>®</sup> при ЛАГ исследовалась в самом большом в мире РКИ с участием больных ЛАГ, получено улучшение толерантности к физическим нагрузкам, гемодинамических показателей и клинического состояния. Наибольшее увеличение переносимости физических нагрузок получено у больных с наиболее тяжелым исходным состоянием и способных переносить верхний квартиль дозы (>13,8 нг/кг в минуту). В более раннем пилотном контролируемом исследовании трепростинил<sup>®</sup> назначался 26 больным ЛАГ, при этом выявлена тенденция к увеличению расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой, и к снижению ЛСС [103, 104].

Наиболее частым побочным эффектом препарата является боль в месте введения, что становится причиной прекращения лечения в 8% случаев и ограничивает повышение дозы еще у части больных. Общая летальность в группе составила 3%, разницы между группами выявлено не было. Предварительное сообщение показало возможность перевода больных с внутривенного эпопростенола<sup>®</sup> на подкожный трепростинил<sup>®</sup> [104]. В 2002 г. FDA разрешил использование трепростинила<sup>®</sup> у больных ЛАГ II, III и IV ФК по NYHA.

Берапрост натрия<sup>®</sup> является первым химически стабильным аналогом простациклина, активным при пероральном приеме. Он быстро всасывается, пиковая концентрация достигается через 30 мин, период полувыведения 35–40 мин после однократного перорального приема. Активный в пероральной форме аналог простациклина берапрост натрия<sup>®</sup> исследовался у больных ЛАГ в двух РКИ в Европе и США. В первом исследовании препарат назначался перорально 4 раза в день в наивысшей переносимой дозе (медиана дозы 80 мкг 4 раза в день), что привело к увеличению переносимости физических нагрузок у больных ИЛАГ через 3 мес. Во втором рандомизированном исследовании, продолжавшемся 12 мес, было получено улучшение переносимости физических нагрузок через 3 и 6 мес, но не позже. Гемодинамических улучшений выявлено не было, и клинические проявления уменьшились только через 6 мес. Берапрост натрия<sup>®</sup> разрешен в Японии и Южной Корее для больных ИЛАГ [105].

Илопрост представляет собой химически стабильный аналог простациклина, имеющийся в форме для внутривенного, перорального и ингаляционного введения. Ингаляционная терапия ЛАГ привлекает теоретической возможностью селективного воздействия на легочную микроциркуляцию. Фактически, поскольку интраацинарные легочные артерии тесно окружены альвеолами, можно дилатировать эти сосуды, доставив лекарство в альвеолы. Важно, чтобы частицы аэрозоля были достаточно мелкими (диаметром 3–5 мкм) [106] (рис. 11.48, см. .

После однократной ингаляции илопроста наблюдалось снижение среднего давления в ЛА на 10–20%, которое сохранялось в течение 45–60 мин. Короткая длительность действия требует частых ингаляций (от 6 до 12 раз в день) для получения постоянного эффекта при длительном лечении. При использовании струйных небулайзеров каждая ингаляция занимает около 15 мин, при использовании альтернативных аппаратов, таких как ультразвуковые небулайзеры, длительность ингаляции уменьшается до 5 мин.

Ингаляционный илопрост оценивался в РКИ, в котором ежедневные повторные ингаляции препарата (6–9 раз в день, 2,5–5 мкг на 1 ингаляцию, медиана дозы 30 мкг в день) сравнивали с ингаляциями плацебо у больных ЛАГ и ХТЭЛГ. Исследование показало увеличение переносимости физических нагрузок и клинического состояния, снижение ЛСС только у больных ИЛАГ. В целом ингаляционный илопрост переносился хорошо, но кашель, покраснение кожи и головная боль появлялись чаще в группе илопроста [107].

Также опубликованы результаты долгосрочного неконтролируемого исследования с участием 25 больных ИЛАГ, получавших не менее 1 года лечение ингаляционным илопростом в дозе 100–150 мкг/сут: расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, увеличилось в среднем на 85 м, среднее давление в ЛА снизилось на 7 мм рт.ст., сердечный индекс возрос на 0,6 л/мин/м<sup>2</sup>. В небольшом исследовании 8 больных ЛГ и легочным фиброзом острое назначение ингаляционного илопроста вызвало выраженную легочную вазодилатацию с сохранением показателей газообмена и системного артериального давления, что показало возможную пользу назначения препарата у этой категории больных [101].

Лечение ингаляциями илопроста разрешено Европейским агентством по оценке медицинской продукции в Европе при ИЛАГ III ФК по NYHA и в Австралии и Новой Зеландии при ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ III и IV функциональных классов.

### Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Следующий класс — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Поскольку фосфодиэстераза

5-го типа, ответственная за распад циклического гуанозинмонофосфата, содержится в сосудах легких, ингибиторы этого фермента увеличивают его содержание в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывают их расслабление [108, 109]. У пациентов с ЛГ прием препаратов этой группы приводит к расширению в первую очередь сосудов легких и в меньшей степени других сосудов.

Силденафил, представитель этой группы лекарственных веществ, селективен в отношении фосфодиэстеразы 5-го типа *in vitro*. Например, его активность выше такого изофермента, как фосфодиэстераза 6-го типа, которая участвует в передаче светового сигнала в сетчатке глаза, в 10 раз. Активность силденафила в отношении фосфодиэстеразы 5-го типа примерно в 4000 раз превосходит его активность в отношении фосфодиэстеразы 3-го типа, циклический аденозинмонофосфат — специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца [110].

Одним из наиболее масштабных явилось исследование SUPER-1 (Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Hypertension), где изучалась эффективность силденафила у 278 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (30%), и ЛГ, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца (7%). Большинство пациентов имели II (107 пациентов; 39%) или III (160 пациентов; 58%) ФК ЛГ по классификации ВОЗ, реже встречался I (1 пациент; 0,4%) или IV ФК (9 пациентов; 3%). В исследование не вошли пациенты с фракцией выброса левого желудочка менее 45% и/или фракцией укорочения размера левого желудочка менее 0,2, так же, как и пациенты, у которых оказалась неэффективной предшествующая терапия бозентаном. Силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг применяли совместно со стандартной терапией (пациенты контрольной группы получали плацебо). Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке в тесте 6-минутной ходьбы через 12 нед после начала терапии. Во всех трех группах пациентов, получавших силденафил в разных дозах, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы достоверно увеличилась по сравнению с группой, получающей плацебо. Увеличение пройденной дистанции составило 45, 46 и 50 м у пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг соответственно. Достоверных различий между группами пациентов, принимавших силденафил, не выявлено.

У пациентов, получавших силденафил во всех дозах, среднее давление в ЛА достоверно снижалось по сравнению с плацебо. С поправкой на эффект плацебо снижение давления в ЛА составило у пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг, 2,7, 3,0 и 5,1 мм рт.ст. соответственно. Статистически достоверной разницы между эффектом различных доз силденафила не

отмечалось. Кроме того, выявлялось улучшение следующих показателей центральной гемодинамики: ЛСС, давления в правом предсердии и СВ, которые являются чрезвычайно важными прогностическими параметрами. Изменения таких гемодинамических показателей, как ЧСС и системное артериальное давление, были незначительными. Степень снижения ЛСС превосходила уровень снижения периферического сосудистого сопротивления. У пациентов, получавших силденафил, выявлялась тенденция к улучшению клинического течения заболевания, в частности снижение частоты госпитализаций в течение года по поводу основного заболевания. Доля пациентов, состояние которых улучшилось, по крайней мере, на один ФК по классификации ВОЗ в течение 12 нед в группах силденафила была выше (28, 36 и 42% пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг соответственно), чем в группе плацебо (7%). Кроме того, лечение силденафилом по сравнению с плацебо приводило к улучшению качества жизни пациентов, особенно по показателям физической активности, и тенденции к снижению индекса одышки по шкале Борга. Процент пациентов, которым к стандартной терапии пришлось добавлять препарат из другого класса специфической терапии, в группе плацебо был выше (20%), чем в группах пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг (13%), 40 мг (16%) и 80 мг (10%). 259 из 277 пациентов продолжили лечение. Через один год 94% из них были живы [111].

Важнейшим аспектом любой лекарственной терапии, кроме эффективности, является ее безопасность. В связи с этим в данном исследовании особое место отводилось тщательному мониторингу нежелательных явлений. Побочные эффекты отмечались в основном в виде приливов крови к лицу, диспепсии и диареи. Для всех доз силденафила эти явления носили легкий и умеренный характер, не потребовали отмены препарата и не сопровождалась статистически значимыми изменениями лабораторных показателей. Не отмечалось также различий в случаях клинического ухудшения между пациентами, прошедшими лечение силденафилом, и теми, кто принимал плацебо. При оценке годичной выживаемости пациентов, леченных силденафилом (оценка Каплан–Майер), она составила 94% [112].

### Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Несомненный интерес в последнее время представляет принципиально новый класс препаратов для лечения ЛАГ — стимуляторов растворимой гуанилатциклазы.

Давно доказано, что ключевым механизмом развития стойкой ЛГ является механизм снижения синтеза эндогенного оксида азота (NO), в результате чего тормозится выработка цикличе-

ского гуанозинмонофосфата [113]. Также хорошо известно, что циклический гуанозинмонофосфат под воздействием растворимой гуанилатциклазы вызывает в эндотелии гладкомышечных сосудов надежную вазодилатацию [114]. Соответственно этот фермент (растворимая гуанилатциклаза) играет важнейшую роль в нормальной регуляции тонуса легочных артерий [115] (рис. 11.49).

В этой связи особый интерес вызывают работы, посвященные инновационному механизму стимуляции растворимой гуанилатциклазы [116, 117], который осуществляется за счет препарата риоцигуата. Уникальность данного ЛС состоит в том, что он не только повышает чувствительность растворимой гуанилатциклазы к эндогенному NO, стабилизируя тем самым соединение NO–растворимая гуанилатциклаза, но и напрямую стимулирует растворимую гуанилатциклазу за счет другого центра связывания, независимо от NO. Таким образом, риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO–растворимая гуанилатциклаза–циклический гуанозинмонофосфат и вызывает увеличение продукции циклического гуанозинмонофосфата, тем самым вызывая релаксацию гладкомышечных сосудов малого круга кровообращения [118–120].

В настоящее время интерес специалистов в области ЛГ прикован к исследованиям, посвященным изучению влияния риоцигуата на различные формы этого заболевания [121–124]. Несомненно, в первую очередь заслуживает внимание исследование PATENT-1 (Pulmonary ArterialhyperTENSions

GS-stimulator Trial). Это международное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором принимали участие 443 пациента. Популяция пациентов состояла из мужчин и женщин (20 и 80% соответственно) в возрасте от 18 до 80 лет [125].

По исходному уровню клинического статуса пациенты распределились следующим образом: I ФК — менее 2% пациентов; II ФК — 43; III ФК — 55; IV ФК — менее 1 (в группе риоцигуата) и I ФК — 3% пациентов; II ФК — 48; III ФК — 46; IV ФК — 2% пациентов (в группе плацебо). Средняя дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой исходно составила 363 м. Интересно, что в исследование были включены как «наивные» пациенты (ранее не получавшие ЛАГ-специфическую терапию) — 50%, так и пациенты, находящиеся на лечении антагонистами эндотелиновых рецепторов — 44% или аналогами простаглицлина — 6%. Все пациенты принадлежали к 1-й группе ЛГ (классификация ЛГ, Nice, 2013): 61% пациентов — ИЛАГ; 25% — ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани; 8% — ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца; 3% — портолегочная гипертензия; 2% — наследственная ЛАГ; 1% — ЛАГ, ассоциированная с приемом аноректиков или амфетамина. Участники исследования были рандомизированы в две группы: 126 пациентов составили группу плацебо и 317 пациентов получали риоцигуат. При этом группа риоцигуата была, в свою очередь, распределена на две подгруппы: в одной из них доза препарата титровалась в тече-

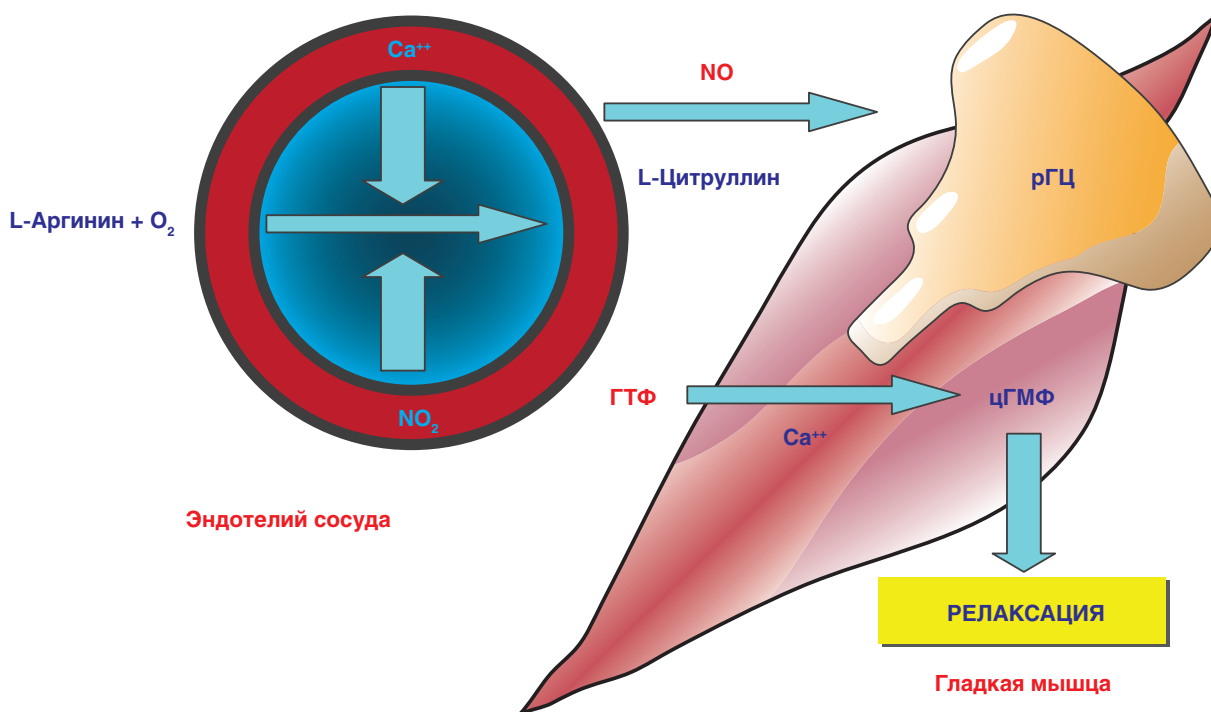


Рис. 11.49. Механизм регуляции тонуса гладких мышц легочных артерий: NO — оксид азота; Ca<sup>++</sup> — ионы кальция; NO<sub>2</sub> — двуокись азота; ГТФ — гуанозинтрифосфат; pГЦ — растворимая гуанилатциклаза; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

ние 8 нед с увеличением каждые 2 нед на 0,5 мг начиная с 1,0 до 2,5 мг; в другой — максимальная доза была 1,5 мг. Препарат принимался 3 раза в сутки (рис. 11.50).

Основным условием для титрации доз был уровень систолического АД пациентов, и если оно было более 95 мм рт.ст., доза риоцигуата повышалась; если систолическое АД составляло 90–94 мм рт.ст. — доза оставалась неизменной; если систолическое АД было менее 90 мм рт.ст., но признаков гипотензии не наблюдалось, доза снижалась на 0,5 мг; и если же систолическое АД было менее 90 мм рт.ст. и отмечались признаки гипотензии, то терапия приостанавливалась на 24 ч, а при возобновлении доза снижалась на 0,5 мг (рис. 11.51) [126].

Первичной конечной точкой в исследовании PATENT-1 было изменение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой после 12 нед приема препарата. В группе риоцигуата прирост данного показателя составил +36 м от исходного уровня по отношению к группе плацебо ( $p < 0,0001$ ) [64]. Особое внимание было уделено показателям легочной гемодинамики, и в результате исследования в группах пациентов, получавших риоцигуат, было достигнуто существенное снижение как ЛСС ( $-226 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$  от исходного уровня), так и среднего давления в ЛА ( $-3,8 \text{ мм рт.ст.}$  от исходного уровня), а такой важный показатель, как СВ, увеличился (+1 л/мин) (табл. 11.1).

Интересной представляется динамика биологических маркеров ЛАГ, продемонстрирован-

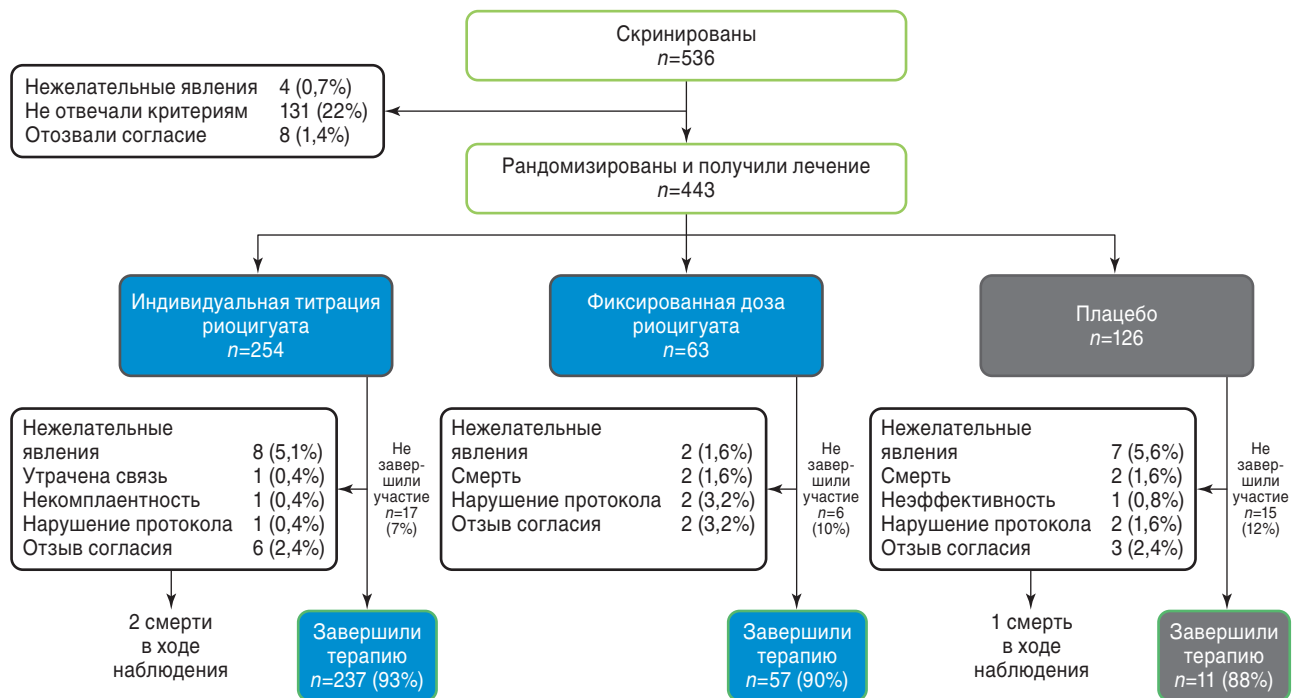


Рис. 11.50. Распределение пациентов в исследовании PATENT-1

ная в ходе лечения риоцигуатом. Так, отмечено достоверное снижение уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ( $-432 \text{ нг/мл}$ ) против группы плацебо ( $p < 0,0001$ ). Также показано существенное улучшение, как минимум, на один ФК в группе риоцигуата у 21% пациентов, тогда как этот показатель в группе плацебо составил только 14%. При определении критериев клинического ухудшения течения ЛАГ оказалось, что на фоне приема риоцигуата к 12-й неделе лечения они составили лишь 1,2% в сравнении с плацебо — 6,3% [121].

Необходимо отметить, что в исследовании PATENT-1 тщательнейшим образом проводилась оценка безопасности лечения. Контролировались такие параметры, как лабораторные показатели, изменения ЭКГ, пульса, артериального давле-

ния, газового состава артериальной крови, на протяжении всего лечебного периода, а также в течение 30 дней после завершения терапии. Общее количество нежелательных явлений составило 6% в группе плацебо и 3% в группе пациентов, получавших риоцигуат. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были: головная боль (27% — в группе риоцигуата; 20% — в группе плацебо), явления диспепсии (19% — группа риоцигуата; 8% — группа плацебо) и периферические отеки (17% — группа риоцигуата; 11% — группа плацебо) [121]. Клинически значимые нежелательные явления распределились следующим образом: гипотензия (10% — в группе риоцигуата; 2% — в группе плацебо), синкопальные состояния (1% — группа риоцигуата; 4% — группа плацебо) [68–70]. Однако



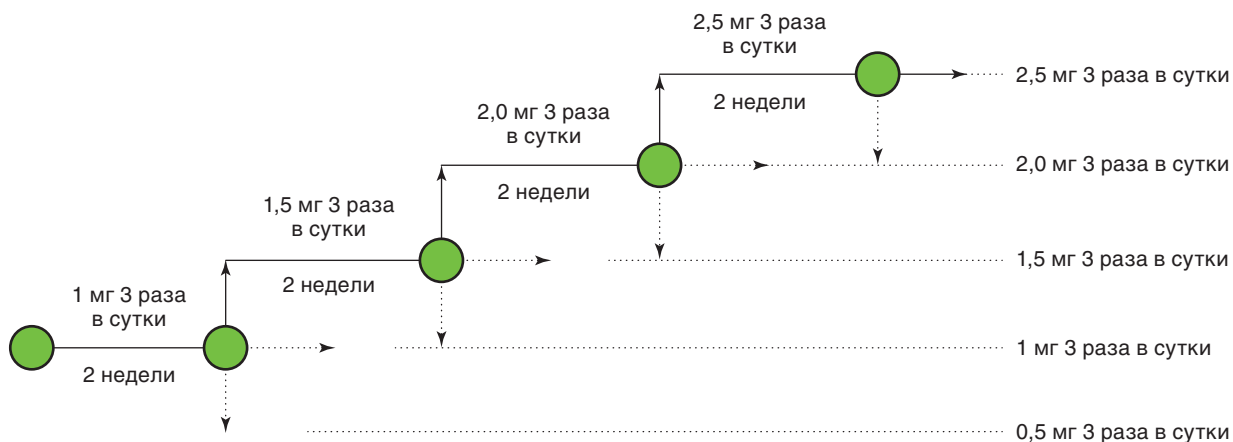


Рис. 11.51. Стратегия титрации риоцигуата в исследовании PATENT

Таблица 11.1. Изменение показателей гемодинамики в ходе лечения риоцигуатом

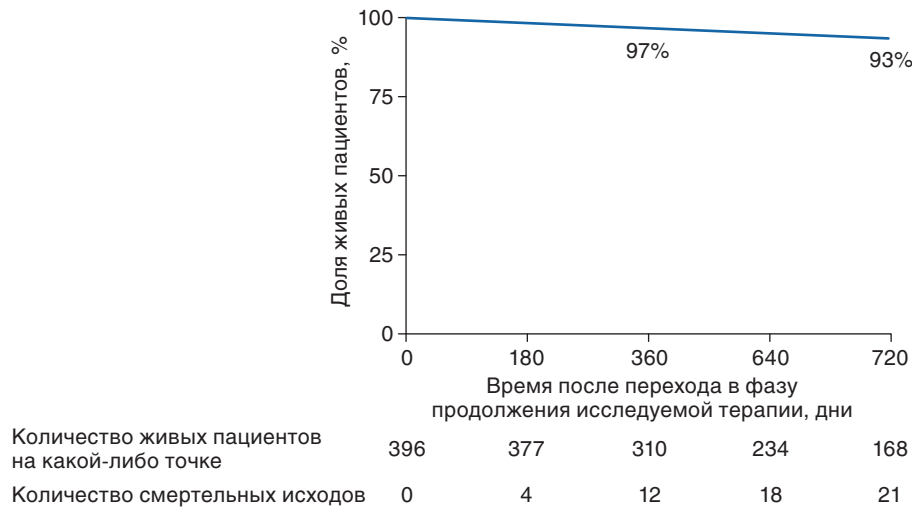
Параметр	Риоцигуат		Плацебо		Различие средних наименьших квадратов с коррекцией по плацебо	Сравнение риоцигуата и плацебо; значение <i>p</i>
	Исходно	Среднее изменение от исходных значений	Исходно	Среднее изменение от исходных значений		
ЛСС, дин×с×см <sup>-5</sup>	791	-223 (-28%)	834	-9 (-1%)	-226	<0,0001
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	47,1	-3,9 (-8%)	48,9	-0,5 (-1%)	-3,8	0,0002
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,52	+0,54 (+21%)	2,49	-0,02 (-1%)	+0,56	<0,0001

все вышеперечисленные события были легкой и средней степени интенсивности [69, 71] и не потребовали отмены препарата.

По окончании лечебной программы PATENT-1 пациентам предоставлялась возможность принять участие в открытом расширенном исследовании PATENT-2 после завершения восьминедельного периода «слепой» титрации. Цель PATENT-2 заключается в изучении устойчивости результатов эффективности риоцигуата, полученных в PATENT-1, а также в долгосрочном исследовании профиля безопасности препарата [127]. В исследовании PATENT-2 были включены 363 пациента, средняя продолжительность лечения на момент среза данных — 438 дней. По результатам промежуточного анализа наблюдается дальнейшее улучшение со стороны дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и ФК. Однолетняя выживаемость пациентов, принимающих стабильную, индивидуальную дозу риоцигуата, составила 96% [128, 129] (рис. 11.52).

Другое исследование, представляющее не меньший интерес со стороны изучения различных эффектов риоцигуата, — международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое

плацебо-контролируемое исследование III фазы CHEST-1 (Chronic Thrombo Embolic Pulmonary Hypertensions GC-Stimulator Trial). Целью настоящей программы была оценка эффективности риоцигуата при терапии пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ либо персистирующей/рецидивирующей ЛАГ после хирургического вмешательства (легочной тромбэндартериозэктомии). Первичной конечной точкой данной программы была дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой после 16 нед терапии в сравнении с исходным показателем. Вторичные конечные точки включали в себя: оценку изменений ЛСС, динамику уровня мозгового натрийуретического пептида (NTpro-BNP), изменение ФК пациентов, время до клинического ухудшения, динамику одышки по шкале Борг, оценку качества жизни. На протяжении всего исследования проводился тщательный мониторинг безопасности данного вида терапии. В исследовании были включены взрослые пациенты в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие неоперабельную форму ХТЭЛГ либо персистирующую/рецидивирующую ЛАГ после легочной тромбэндартериозэктомии. Неоперабельность пациентов в обязательном порядке подтверждалась заключением экспертного



**Рис. 11.52.** Общая выживаемость в исследовании PATENT-2

центра и опытного хирурга при значениях ЛСС более  $408 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ , которое было измерено не ранее чем через 3 мес приема полной антикоагулянтной терапии и средним давлением в ЛА) более 25 мм рт.ст. Персистирующая/рецидивирующая ЛАГ после хирургического лечения оценивалась также при вышеуказанных значениях ЛСС, измеренных не ранее чем через 6 мес после легочной тромбэндартериэктомии [122, 130, 131]. Также на исходном уровне пациенты были оценены по ФК, уровню переносимости физических нагрузок (дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой), показателям гемодинамики (табл. 11.2).

Пациенты были рандомизированы в две группы: плацебо и риоцигуата. На начальном этапе исследования титрация доз препарата осуществлялась в течение 8 нед начиная с 1,0 мг 3 раза в сутки до 2,5 мг 3 раза в сутки, в течение следующих 8 нед пациенты принимали стабильную дозу риоцигуата по 2,5 мг 3 раза в сутки. Титрация доз проводилась каждые 2 нед по 0,5 мг.

**Таблица 11.2.** Характеристика пациентов в исследовании CHEST-1

Характеристика	Риоцигуат (n=173)	Плацебо (n=88)
Средний возраст, лет	59	59
Женский пол, %	68	61
Среднее СЛС <sup>a</sup> , $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$	796	815
сДЛА <sup>a</sup> , мм рт.ст.	45,0	44,0
Средняя 6MWD, м	342	356
ФК ВОЗ I/II/III/IV, %	2/32/62/5	0/28/68/2 <sup>b</sup>
Непригодный для операции/персистирующее заболевание, %	70/30	77/23

**Примечание:** <sup>a</sup> — показатели среднего давления в ЛА и ЛСС были измерены у всех пациентов; <sup>b</sup> — один пациент был с пропущенными исходными данными; 6MWD — дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой.

В ходе исследования были получены следующие результаты: прирост дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой к 16-й неделе лечения в группе риоцигуата составил +46 м от исходного уровня по сравнению с группой плацебо (95% ДИ: 25–67 м;  $p < 0,0001$ ) [75]. При анализе подгрупп оказалось, что у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой составила +54 м от исходных показателей, а у пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ — +27 м. Особого внимания заслуживает факт, что на фоне терапии риоцигуатом в исследовании CHEST-1 было достоверно продемонстрировано: наиболее тяжелые пациенты лучше переносили физические нагрузки. А именно у пациентов III/IV ФК прирост дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой составил +53 м от исходного уровня, тогда как у пациентов I/II ФК — +26 м [122].

Что касается показателей гемодинамики, то в группе пациентов, получавших риоцигуат, было показано достоверное уменьшение ЛСС (терапевтический эффект  $-246 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ), среднего давления в ЛА (терапевтический эффект  $-5 \text{ мм рт.ст.}$ ) и увеличение СВ (терапевтический эффект +0,9 л/мин). Также отмечалось существенное снижение уровней NT-proBNP ( $-444 \text{ нг/мл}$ ; 95% ДИ: от  $-843 \text{ нг/мл}$  до  $-45 \text{ нг/мл}$ ) в группе риоцигуата по сравнению с плацебо (табл. 11.3).

Дополнительный первичный анализ в данном исследовании показал положительное влияние терапии риоцигуатом у пациентов с ХТЭЛГ на качество жизни (оценка данного параметра производилась при помощи специализированного опросника качества жизни EQ-5D,  $p < 0,0001$ ) [75]. Клиническое ухудшение течения ХТЭЛГ было зафиксировано лишь у 5% пациентов в группе риоцигуата против 14% пациентов в группе плацебо. Также риоцигуат показал хороший профиль переносимости и безопасности: всего 43% пациентов в группе риоцигуата отмечали нежелательные явления и лишь у 4% пациентов они были расценены как серьезные и

**Таблица 11.3.** Динамика показателей гемодинамики и биомаркеров в исследовании CHEST-1

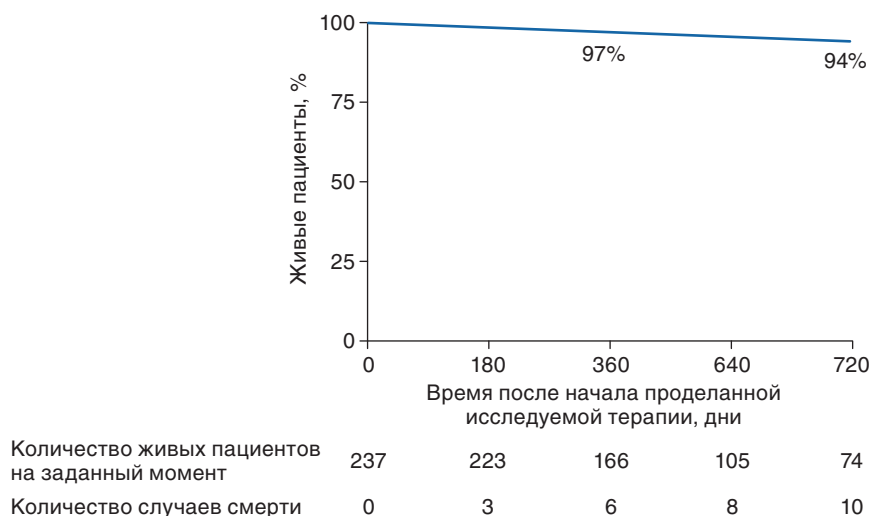
Параметр	Риоцигуат		Плацебо		Откорректированные по плацебо пределы среднего	Риоцигуат по сравнению с плацебо; <i>p</i>
	Исходно	Среднее изменение по сравнению с исходными показателями	Исходно	Среднее изменение по сравнению с исходными показателями		
ЛСС, дин×с×см <sup>-5</sup>	791	-226 (-29%)	779	+23 (+3%)	-246	<0,0001
сДЛА, мм рт.ст.	45,2	-4,3 (-10%)	44,4	+0,8 (+2%)	-5,0	<0,0001
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,26	+0,45 (+20%)	2,19	-0,01 (0%)	0,47	<0,0001
NT-proBNP, нг/л	1508	-291 (-19%)	1706	+76 (+4%)	-444	<0,0001

**Примечание:** сДЛА — среднее давление в ЛА; СИ — сердечный индекс; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрий-уретического пептида.

связанные с приемом препарата (2% — головокружение, пресинкопе, синкопе; 2% — правожелудочковая недостаточность, гипотензия) [125, 132].

В настоящее время проводится долгосрочное исследование CHEST-2 по дальнейшему изучению эффективности и безопасности риоцигуата у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, а также у пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ [77]. В это исследование были включены 237 пациентов, завершивших участие в CHEST-1. Средняя продолжительность лечения на момент среза данных составила 388 дней. При проведении промежуточного анализа в исследовании CHEST-2 на фоне терапии риоцигуатом наблюдаются улучшения со стороны дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и ФК пациентов, а однолетняя выживаемость составляет 98% [133, 134] (рис. 11.53).

В последнее время интерес мировой медицинской науки прикован к поиску эффективной терапии ЛГ, связанной с заболеваниями легких [135–144]. И в этой связи обсуждаемый класс препаратов (стимуляторы растворимой гуанилатциклазы) также демонстрирует интересные данные. В пилотное исследование, проведенное немецкими учеными, включены 22 пациента: 59,1% — с ЛГ на фоне интерстициального легочного фиброза, 22,7% — с ЛГ на фоне неспецифической интерстициальной пневмонии, 13,6% — с ЛГ на фоне саркоидоза и 4,5% — с ЛГ на фоне системной склеродермии. Пациенты имели общую емкость легких ≤90% должных величин (для пациентов со склеродермией — ≤80% должного), средним давлением в ЛА >30 мм рт.ст., ДЗЛА <15 мм рт.ст., ЛСС >400 дин×с×см<sup>-5</sup> по данным катетеризации правых

**Рис. 11.53.** Общая выживаемость в исследовании CHEST-2

отделов сердца. Из исследования исключались пациенты, получавшие терапию другими ЛАГ-специфичными препаратами, включая нитраты; имеющие тяжелую дыхательную недостаточность (общая емкость легких  $\leq 30\%$  должного) и значимые нарушения газообмена [напряжение кислорода в артериальной крови ( $p_aO_2$ )  $< 50$  мм рт. ст., напряжение углекислого газа в артериальной крови ( $p_aCO_2$ )  $> 45$  мм рт.ст.]; страдающие другими значимыми заболеваниями легких; имеющие тяжелые врожденные аномалии легких, грудной клетки и диафрагмы, выраженную левожелудочковую недостаточность, а также клинически значимые проявления ишемической болезни сердца. Риоцигуат назначался перорально 3 раза в сутки в течение 12 нед, титрация дозы проводилась каждые 2 нед на 0,5 мг начиная с 1 мг. Максимальная суточная доз составляла 2,5 мг 3 раза в сутки [145].

Необходимо отметить, что данное исследование было открытым нерандомизированным неслепым и неконтролируемым [145]. Однако, учитывая тяжесть изучаемой популяции пациентов, сложность проведения инвазивных процедур, полученные результаты данной программы представляются крайне интересными и важными. За 12 нед лечения СВ увеличился на  $1,2 \pm 1,0$  л/мин, сердечный индекс — на  $0,7 \pm 0,7$  л/мин, ЧСС возросла на  $7 \pm 12$  в 1 мин, ЛСС снизилось на  $120 \pm 93$  дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ . Среднее давление в ЛА не изменилось, а вот системное артериальное давление снизилось на  $9,3 \pm 19,2$  мм рт.ст. Показатели гемодинамики были измерены исходно и после 12 нед терапии риоцигуатом инвазивно во время катетеризации правых отделов сердца. Газовый состав артериальной крови на фоне лечения практически не изменился. Что касается переносимости физической нагрузки, дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой возросла на  $24 \pm 64$  м по сравнению с исходными показателями. Исходно 19 пациентов имели III ФК и 3 пациента — IV ФК. Через 12 нед приема риоцигуата у 16 из 18 пациентов ФК не изменился, у 1 пациента ФК улучшился до II и у 1 пациента ухудшился до IV. При оценке безопасности терапии были получены следующие результаты: всего за время наблюдения побочные эффекты были зарегистрированы у 22 пациентов, из которых около 70% признаны связанными с лечением. Чаще всего развивались одышка и периферические отеки (по 27,3%), диспепсия, головная боль и ощущение жара (по 13,6%). За весь период исследования было зарегистрировано 2 летальных исхода, но ни в одном случае они не были связаны с приемом риоцигуата. Необходимо учитывать, что отсутствие группы плацебо не позволило разграничить нежелательные явления, связанные с тяжестью заболевания, с предшествующей им-

муносупрессивной терапией либо с исследуемым препаратом. Для более детального изучения эффективности и безопасности риоцигуата, а также его влияния на газообмен, показатели гемодинамики и клинический статус пациентов требуются более крупные плацебо-контролируемые и рандомизированные исследования [145].

### Селективные агонисты рецепторов простациклина

Селексипаг<sup>®</sup> — первый представитель нового класса ЛС для лечения ЛАГ, селективный агонист рецепторов простациклина (типа IP) для перорального применения. Этот дериват дифенилпиразина по химической структуре отличается от простациклина или его стабильных аналогов. В результате ферментативного гидролиза селексипаг<sup>®</sup> превращается в активный, длительно действующий метаболит (ACT-333679 или MRE-269) с периодом полувыведения около 8 ч [146]. В отличие от аналогов простациклина метаболит селексипаг<sup>®</sup> обладает высокой селективностью в отношении рецепторов простациклина (IP). Селексипаг<sup>®</sup> оказывает более выраженный вазодилатирующий эффект по сравнению с берапростом натрия<sup>®</sup> или илопростом, что, по-видимому, связано со структурными различиями, отсутствием тропности к рецепторам типа EP3, с активацией которых связана вазоконстрикция [147]. На монокроталиновой модели ЛАГ было показано, что селексипаг<sup>®</sup> благоприятно воздействовал на функцию эндотелия, уменьшал гипертрофию сосудистой стенки легочных артерий и ПЖ, улучшал выживаемость крыс (45-дневная выживаемость составляла 73% у крыс, получавших селексипаг<sup>®</sup>, по сравнению с 33% — в группе плацебо по сравнению с исходным). Терапия отличалась хорошей переносимостью [153]. В настоящее время селексипаг<sup>®</sup> изучается в исследовании GRIPHON (ACT-293987 in Pulmonary Arterial Hypertension) фазы III — рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании. Первичной конечной точкой так же, как в исследовании SERAPHIN, является время до развития первого клинического события [148]. Предварительные результаты демонстрируют высокую эффективность и безопасность препарата [148–150].

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время ведется активный поиск новых эффективных и безопасных ЛС, способных улучшить прогноз, замедлить прогрессирование заболевания, а также повлиять на качество жизни пациентов с ИЛАГ [151–155].

### Список литературы

См. 

## 11.3. Легочные васкулиты

Э.Х. Анаев, Т.Н. Анохина

### Введение и определения

Легочный васкулит — общий термин, объединяющий разнообразные самостоятельные нозологические формы, для которых характерны воспаление и деструкция кровеносных сосудов в легких. С патологической точки зрения эти заболевания характеризуются инфильтрацией стенок сосуда различными клетками, что приводит к деструкции сосудов и в конечном итоге к некрозу тканей. Клинические особенности конкретного расстройства определяются местом, размером и типом вовлеченных в процесс сосудов, а также относительной величиной, характеризующей выраженность сосудистого воспаления, деструкции и некроза ткани.

Несмотря на простое определение распознавание, диагностика и лечение легочных васкулитов остаются одной из наиболее сложных задач в клинической практике. Для васкулита характерны неоднородные начальные проявления, переменная клиническая картина, схожесть признаков и симптомов с инфекцией, нежелательными реакциями на ЛС, системными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями. Даже у пациентов с установленным диагнозом сложно отличить активность заболевания от инфекционных осложнений, токсического действия лекарств или некоторых их комбинаций, что может привести к ошибкам в тактике лечения и у самого квалифицированного врача. Проблема также усиливается тем, что легочные васкулиты часто приводят к смертельному исходу. Даже при надлежащем лечении долгосрочная выживаемость среди пациентов с ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) ассоциированными васкулитами (ААВ) по сравнению с общей популяцией значительно уменьшается и составляет 88% в течение 1 года и 78% в течение 5 лет. Риск смертельного исхода у этих больных — 2,6% [1]. В то же время современный уровень медицины позволяет грамотному клиницисту своевременно поставить диагноз, начать и скорректировать терапию, минимизировать возможные осложнения.

### Классификация

Для клинической практики в классификации васкулитов важно создание основы, которая позволила бы определить особенности проявлений заболевания. С этой точки зрения наиболее оптимальной является номенклатура, утвержденная на Международной согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [2], основанная на клинико-патологических проявлениях, а не на этиологии или патогенетических механизмах (табл. 11.4). Важно отметить, что эта классифи-

кация не может использоваться для постановки диагноза или определения тактики ведения пациента. *Постановка диагноза «васкулит» основывается на распознавании клинических паттернов заболевания, состоящих из специфических клинических, лабораторных, инструментальных и патологических особенностей.* На основании полученных данных клиницист подтверждает или опровергает диагноз легочного васкулита, определяет тип заболевания. При этом строгих критериев классификации и клинико-диагностических руководств еще нет.

**Таблица 11.4.** Классификация васкулитов [1, 143, 144]

Первичный идиопатический
<b>Васкулиты с поражением мелких сосудов</b>
Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (гранулематоз Вегенера)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) (васкулит Чарджа–Стросс)
Микроскопический полиангиит (МПА)
Идиопатический слабоиммунный гломерулонефрит
Идиопатический капиллярит
<b>Васкулиты с поражением средних сосудов</b>
Узелковый полиартериит
Болезнь Kawasaki
<b>Васкулиты с поражением крупных сосудов</b>
Артериит Такаясу
Гигантоклеточный артериит
Первичный, опосредованный иммунными комплексами
Болезнь антигломерулярной базальной мембраны (синдром Гудпасчера)
IgA васкулит (пурпура Шенлейна–Геноха)
Криоглобулинемический васкулит
Гипокомплементемический уртикарный васкулит
Вторичный васкулит
Классическое аутоиммунное заболевание
• СКВ
• Ревматоидный артрит
• Антифосфолипидный синдром
Инфекция
Паранеопластический синдром
Лекарственно-индуцированный (например, пропили-оурацилом)
Воспалительное заболевание кишечника

Кроме того, для проведения диагностического поиска можно использовать классификацию легочных васкулитов по размеру поражаемых сосудов (крупные, средние, мелкие). Крупные сосуды включают аорту, ее самые крупные ветви (например, сонные, церебральные, подвздошные, подключичные и бедренные сосуды) и главную ЛА. Сосуды среднего калибра включают основные висцеральные артерии (например, почечные, печеночные, коронарные и мезентериальные сосуды), в то время как мелкие сосуды включают артериолы, капилляры и вены. В классификации могут быть

пересечения. Так, при васкулитах мелких и крупных сосудов в процесс могут вовлекаться артерии среднего калибра, но при васкулитах крупных и средних сосудов сосуды меньше артерий обычно не вовлекаются в патологический процесс.

В другой классификации используются ANCA-антитела. Идентификация этих антител в 1980-х годах привела к революции в диагностике и понимании патогенеза васкулитов (см. далее). Васкулиты, наиболее часто встречающиеся в практической пульмонологии, являются первичными, идиопатическими, с поражением мелких сосудов, а также ANCA-позитивными и обозначаются как ААВ. К ним относятся ГПА (ранее известный как гранулематоз Вегенера), ЭГПА (ранее известный как синдром Чарджа–Стросс) и МПА. Иногда используется третий подход к классификации, который основывается на разделении васкулитов по наличию или отсутствию гранулематозного воспаления. Два ААВ — ГПА и ЭГПА так же, как и васкулиты с поражением крупных сосудов, артериит Такаясу и гигантоклеточный артериит, характеризуются наличием гранулематозного воспаления.

## Эпидемиология

Общую заболеваемость и распространенность легочных васкулитов трудно оценить вследствие существенных недостатков всех доступных эпидемиологических исследований, ограничивающих их использование. Имеющиеся данные не отличаются ни географическим, ни этническим разнообразием, определение случаев и методология сбора данных между разными исследованиями различаются. Наиболее часто распознаваемым системным васкулитом является гигантоклеточный артериит, ежегодная заболеваемость которым колеблется от 150 до 350 человек на миллион среди лиц старше 50 лет. Люди скандинавского происхождения имеют более высокий риск заболевания, особенно в старшем возрасте. В европейской популяции распространенность первичных системных васкулитов составляет от 90 до 300 случаев на миллион населения. Среди отдельных заболеваний ежегодная заболеваемость ГПА колеблется от 4,9 до 10,9 случая на миллион, ЭГПА — от 0,5 до 4,2, МПА — от 2,7 до 11,6 случая на миллион. Распространенность

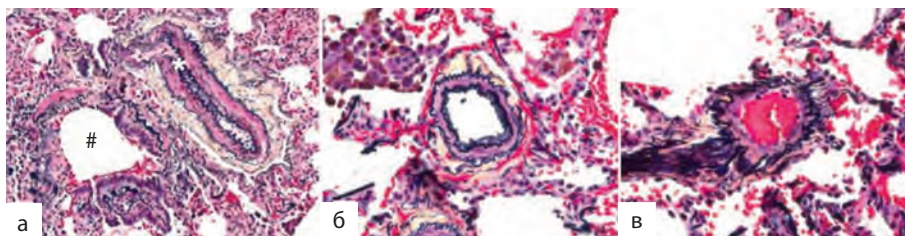
ГПА колеблется от 24 до 157 случаев на миллион, ЭГПА — от 7 до 38 случаев на миллион и МПА — от 0 до 66 случаев на миллион. Среди вторичных васкулитов больше всего данных по ревматоидному артриту, ассоциированному с васкулитом (заболеваемость — 12,5 случая на миллион), хотя с появлением биологических препаратов уровень заболеваемости резко снизился. Наконец, частота заболеваемости васкулитом, ассоциированным с СКВ, составляет 3,6 случая на миллион [3].

## Нормальная анатомия и гистология сосудов

Для клинической оценки заболеваний, в основе которых лежит патология сосудистого русла, необходимо знание нормальной организации артериального и венозного кровоснабжения в легких. В легких имеется двойное кровоснабжение: легочное и бронхиальное кровообращение. Бронхиальные артерии относятся к большому кругу кровообращения, отходят от аорты и межреберных артерий и образуют сплетения в бронхиальной стенке. Бронхиальные вены тесно связаны с бронхиальными артериями и обычно не поражаются при легочном васкулите.

В период эмбриогенеза легочная артериальная система формируется в тандеме с ветвями бронхиального зачатка и распознается при гистологическом исследовании по непосредственной близости к соответствующему бронху или бронхиоле (рис. 11.54, а). В здоровых легких артериальные сосуды имеют схожий с прилегающими бронхами или бронхиолами размер. Таким образом, выраженные различия между диаметром близлежащих сосудов и дыхательных путей могут быть признаком патологии [4].

Артериальная система состоит из четырех компонентов: артерий эластического типа, артерий мышечного типа, артериол и капилляров. *Артерии эластического типа* имеют диаметр более 0,5–1 мм и могут быть распознаны макроскопически. Они состоят из эндотелиальных клеток внутреннего слоя, гладкомышечного медиального слоя и имеют хорошо развитую многослойную эластическую пластинку. *Артерии мышечного типа* имеют диаметр



**Рис. 11.54.** Нормальный внешний вид легочной артерии, малой мышечной легочной артерии и вены: а — пентахромная окраска (по Мовату) демонстрирует связь между легочной артерией (\*) и бронхиолой (#); б — мышечная легочная артерия в периферической части легких с выделением внутренней и внешней эластической пластины черным цветом (пентахромная окраска/окраска по Мовату); в — мелкая легочная вена в периферической части легкого с выделением одной эластической пластины черным цветом (пентахромная окраска/окраска по Мовату)

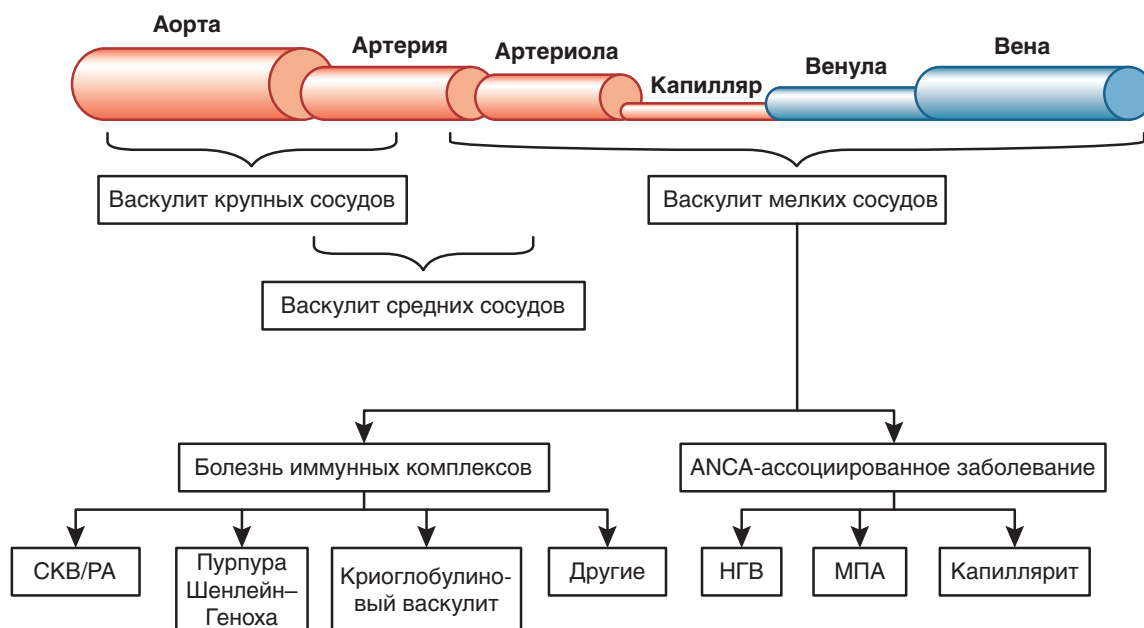
от 100 до 500 мкм и состоят из эндотелиальных клеток внутреннего слоя, гладкомышечного медиального слоя, которые связаны двумя эластическими пластинками (внутренней и наружной) и с помощью коллагеновых волокон адвентиция. Толщина гладкомышечного слоя по мере уменьшения диаметра сосудов также постепенно уменьшается, и в артериоле этот слой отсутствует. *Артериолы* характеризуются диаметром менее 100 мкм и отсутствием мышечного медиального слоя, однако при различных заболеваниях мышечный слой в них может появляться. Артериолы постепенно переходят в капилляры. *Капилляры* характеризуются наличием одного слоя эндотелиальных клеток и подстилающей базальной мембраны. Они образуют часть альвеолярных перегородок и наиболее часто поражаются при легочном васкулите. При окрашке биоптатов легких гематоксилином и эозином идентифицировать капилляры сложно, поскольку в норме в альвеолярных перегородках может находиться большое число клеток (фибробласты, мононуклеарные воспалительные клетки).

Легочные вены в зрелых легких расположены обычно вдали от бронхов, в междольковых перегородках, поскольку эмбриональные легочные вены образуют разветвления, которые растут внутрь мезенхимы, окружающей зачатки легких. Легочные вены можно отличить от легочных артерий по наличию в их стенке одной эластической пластинки (см. рис. 11.54, б, в). В пораженных легких может возникать редупликация эластической пластинки, что приводит к «артериализации» легочных вен, в этом случае единственным индикатором типа сосуда может служить его анатомическое расположение.

## Гистопатология васкулита

Хотя диагноз васкулита никогда не ставится только на основании гистологической картины, как в диагностике, так и в субклассификации рекомендуется учитывать размер и локализацию пораженных сосудов (рис. 11.55). При всех васкулитах общими находками являются инфильтрация воспалительными клетками (воспаление) сосудистой стенки с деструкцией эластической пластинки (при поражении артерий или вен), которые часто сопровождаются фибриноидным некрозом. В эндотелиальном слое стенки сосуда могут наблюдаться изменения с нарушением структуры клеток, даже гибелью клеток эндотелия и субэндотелиальным воспалением (эндотелиитом). Тип воспаления может широко варьировать, наблюдаются нейтрофильные, эозинофильные, лимфоплазматические или смешанные инфильтраты. Особенно важно идентифицировать гранулематозное воспаление, морфологически проявляющееся плохо сформированными гранулемами или многоядерными гигантскими клетками и/или эпителиоидными гистиоцитами, поскольку его наличие или отсутствие положено в основу одного из уровней классификации (см. выше).

Термин «*капиллярит*» применяется для описания васкулита капилляров. Однако при обычном окрашивании гематоксилином и эозином бывает сложно идентифицировать сами капилляры, не говоря уже о нарушении эндотелия их стенки, идентификация которого необходима для постановки диагноза. В связи с этим для диагностики капиллярита используется его косвенный признак — идентификация нейтрофилов и осколков



**Рис. 11.55.** Взаимосвязь размера сосудов с механизмом развития. Васкулиты мелких сосудов показаны как болезни иммунных комплексов и ANCA-ассоциированные заболевания: НГВ — некротический гранулематозный васкулит; РА — ревматоидный артрит

ядра (признаков апоптоза) в стенке альвеолярной перегородки.

Важную информацию можно получить не только от размера и типа пораженных сосудов, но и от изменений в легочной паренхиме, связанных с сосудами. Например, узловая инфильтрация паренхимы обычно наблюдается при гранулематозе с полиангиитом (ГПА) вместе с микроабсцессами, некрозом, эозинофильной пневмонией, организуемой пневмонией и/или кровоизлиянием. Специфические патологические признаки более детально обсуждаются ниже.

## Патогенез и этиология

Существует гипотеза, что большинство васкулитов опосредованы иммунопатогенетическими механизмами, которые запускаются в ответ на антигенные стимулы. Остается неизвестным, почему у одних пациентов развивается васкулит как реакция на конкретный стимул, а у других — нет. Этиология, скорее всего, многофакторная и включает генетическую предрасположенность, воздействие факторов окружающей среды и индивидуальные особенности иммунных реакций. Недавнее масштабное геномное исследование выявило связь ААВ с носительством определенных генов главного комплекса гистосовместимости, альфа-антитрипсина, протеиназы-3, что подтверждает вклад генетических факторов в развитие заболевания [5].

На сегодняшний день известны три основных механизма патогенеза легочных васкулитов: продукция аутоантител с активацией нейтрофилов и повреждением эндотелия, отложение иммунных комплексов и патогенные реакции лимфоцитов. Для каждого из этих механизмов характерна комбинация прямой иммунологической атаки и реакции эндотелия и сосудистой стенки, что лежит в основе патогенеза и клинических проявлений васкулита [6].

Для легочных васкулитов характерно большое разнообразие аутоантител, в том числе антитела к гломерулярной базальной мембране (к коллагену типа IV), антитела к клеткам эндотелия, антитела к ламинину, антифосфолипидные (например, анти-бета-2 гликопротеин I и антикардиолипидные) антитела и ANCA среди прочего. Из них наиболее хорошо изучен механизм, предложенный для ААВ, особенно ГПА. Сам клинический синдром был описан еще в 1930-х годах [7–9], и только в 1982 г. описаны специфические аутоантитела, ныне известные как ANCA [10]. Роль ANCA в патогенезе заболевания еще не полностью определена, имеются убедительные модели *in vitro*, модели на животных и клинические доказательства, подтверждающие их ключевую роль. Хотя наличие ANCA и не является достаточным для запуска болезни, их присутствие требуется для развития или рецидива системного заболевания. Это подтверждают следующие клинические данные:

- 1) связь между наличием этих аутоантител, развитием системных осложнений васкулита и прогнозом;
- 2) эффективность моноклональных анти-CD20 антител (ритуксимаба) в отношении снижения титров ANCA и контроля активности заболевания;
- 3) более низкий риск клинического рецидива у ANCA-отрицательных пациентов.

Большинство клинически значимых ANCA направлено против бактерицидных компонентов, используемых нейтрофилами при защите хозяина. Эти антитела продемонстрировали значительный провоспалительный эффект с активацией нейтрофилов, моноцитов и эндотелиальных клеток [11]. ANCA стимулируют высвобождение хемокинов из нейтрофилов, моноцитов и эндотелиальных клеток, повышают экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелии, способствуют высвобождению протеолитических ферментов и кислородных радикалов из активированных нейтрофилов [12, 13]. Каждый из этих этапов может внести свой вклад в наблюдаемое повреждение сосудов и тканей. Более того, в модели на животных была продемонстрирована способность *антител к миелопероксидазе* (МПО) вызывать некротический васкулит, что еще больше подтверждает связь между образованием антител и развитием заболевания [14, 15].

Триггер продукции и персистенции ANCA мало понятен. Была предложена роль острой инфекции/воспаления в патофизиологии заболевания, поскольку хроническая или сопутствующая инфекция часто приводит к обострению либо рецидиву заболевания [16–18]. Кроме того, были выявлены положительные ANCA к разнообразным антигенам, определяемым при вирусных, грибковых, бактериальных, протозойных инфекциях, а также при подостром бактериальном эндокардите и муковисцидозе [19, 20]. Выдвинуто предположение, что инфекция может способствовать возникновению ANCA через молекулярную мимикрию и способствовать их поддержанию через стимуляцию Т- и В-лимфоцитов микробными суперантигенами. Например, у некоторых пациентов с ААВ наблюдалась выработка антител к *лизосом-ассоциированному мембранному белку-2*, который обнаруживается в нейтрофилах. Лизосом-ассоциированный мембранный белок-2 гомологичен бактериальному адгезину FimH-белку, который экспрессируется в грамотрицательных бактериях, а антитела к лизосом-ассоциированному мембранному белку-2 и FimH способны вызывать гломерулонефрит у животных в эксперименте [21].

Одним из предполагаемых механизмов развития васкулита является также прямая инвазия патогенных микроорганизмов (например, бактерий, МБ, спирохет, риккетсий, грибков, вирусов) в стенку сосуда, что приводит к острой прямой «васкулитной» реакции, а также к отложению циркулирующих иммунных комплексов в стенке кровеносного сосуда. Последнее может привести к активации компонен-



та, продукции анафилатоксина и дегрануляции тучных клеток. Дегрануляция тучных клеток приводит к выделению вазоактивных веществ. Анафилатоксины могут выступать в качестве агентов для хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов и мононуклеарных воспалительных клеток. Классическим заболеванием с таким патогенетическим механизмом является СКВ, при которой иммунные комплексы с ядерными антигенами, такими как ДНК, иммуноглобулины и комплементарные белки, приводят к повреждению сосудов [22, 23]. К васкулитам, связанным с циркулирующими иммунными комплексами, также относятся ревматоидный васкулит, пурпuru Шенлейна–Геноха и криоглобулинемический васкулит.

Предполагают, что aberrантные ответы лимфоцитов способствуют как гранулематозному воспалению, наблюдаемому при ГПА и ЭГПА (Т-лимфоциты), так и продукции ANCA (В-лимфоциты). Активированные Т-лимфоциты можно обнаружить в периферической крови пациентов с ГПА даже при ремиссии заболевания, а маркеры активации Т-лимфоцитов коррелируют с активностью заболевания [24]. Кроме того, наблюдается увеличение Th17-положительной популяции Т-лимфоцитов (полагают, что это способствует аутоиммунным реакциям) и уменьшение регуляторной функции Т-лимфоцитов (Treg), что позволяет предположить потерю толерантности [24–27]. Наконец, у пациентов с ГПА увеличивается образование Th1-цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-8), в то время как у больных ЭГПА повышается продукция интерферона $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [28, 29].

## Первоначальный диагноз

### Клинические сценарии, указывающие на возникновение васкулита

Нельзя переоценивать анамнестические данные при подозрении на васкулит. Для постановки диагноза, возможно, потребуется более подробно изучить симптомы, которые изначально кажутся не связанными с болезнью и имеющими второстепенное значение, потому что как васкулит, так и имитирующие его состояния (например, заболевания соединительной ткани, инфекции, злокачественные опухоли, токсические реакции на лекарственные препараты) характеризуются разнообразной клинической картиной. Аналогично тщательное физикальное обследование может выявить бессимптомное заболевание. Следует отметить, что выявление конкретных клинических сценариев может указывать на наличие системного васкулита [30].

#### Деструктивные изменения верхних дыхательных путей

Может вызвать подозрения хронический рефрактерный синусит, для которого были исключены первичные инфекционные, аллергические и анатомические причины и/или при котором обнаруживаются деструкция мягких тканей или костей, хронические язвенные повреждения.

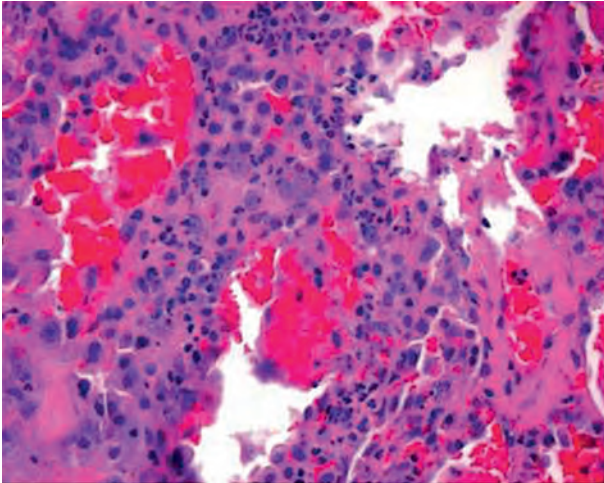
#### Выявление полостных или узловых образований при визуальной диагностике грудной клетки

Рентгенологические методы исследования органов грудной клетки часто выявляют большое количество неспецифических изменений при легочных васкулитах. В то же время подозрение должно вызываться наличие узловых или полостных образований. Хотя наиболее распространенными заболеваниями являются инфекции и злокачественные новообразования, в определенных клинических условиях следует рассмотреть вероятность возникновения васкулита, особенно ААВ. В подтверждение этого следует отметить, что полости выявляются у 35–50% пациентов, а узловые образования — у 55–70% пациентов с ГПА [31, 32].

#### Диффузное альвеолярное кровоизлияние

К *диффузному альвеолярному кровоизлиянию* (ДАК) относится диффузное внутриаальвеолярное кровотечение обычно из альвеолярных капилляров и реже из прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул. Независимо от наличия у пациентов таких «классических» симптомов, как кровохарканье, диффузные альвеолярные затемнения и низкий гематокрит, вероятность ДАК должна рассматриваться у всех пациентов с недиагностированным заболеванием органов дыхания. Кровохарканье сложно поддается идентификации, поскольку оно часто носит прерывистый характер и наблюдается только у трети пациентов. Альвеолярные затемнения не всегда являются диффузными, а снижение гематокрита иногда определяется с трудом. Поэтому возможность ДАК следует рассматривать у пациентов с необъяснимыми альвеолярными затемнениями, особенно когда эти изменения возникают на фоне симптомов заболеваний соединительной ткани или впервые выявленной почечной недостаточности. Увеличение диффузионной способности легких более чем на 30% по сравнению с исходным значением может иметь диагностическое значение, хотя у пациента с острым заболеванием оно наблюдается редко.

ДАК диагностируется при помощи бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). С помощью бронхоскопа вводят и отсасывают серию порций (от 30 до 60 мл по объему) стерильного изотонического раствора натрия хлорида общим объемом от 100 до 300 мл. Если серийные порции БАЛ становятся более геморагическими или, как минимум, стабильно содержат кровь, устанавливается диагноз ДАК. Подтверждение ДАК не указывает на наличие васкулита. ДАК может быть вызвано как заболеваниями, в основе которых лежит капиллярит (в том числе с первичным идиопатическим и вторичным васкулитом) (рис. 11.56), так и заболеваниями с диффузным альвеолярным повреждением и вторичным умеренным кровоизлиянием (табл. 11.5). У всех пациентов с ААВ, осложненным ДАК, выявляется капиллярит. Однако един-



**Рис. 11.56.** Капиллярит с повреждением альвеолярной перегородки инфильтратами нейтрофилов и обломков ядерного материала. Нечеткие границы перегородок указывают на повреждение стенок

**Таблица 11.5.** Причины диффузного альвеолярного кровоизлияния [145, 146]

С гистопатологическим капилляритом
Классические васкулиты
• Первичный идиопатический васкулит мелких сосудов
◆ ААВ — ГПА, ЭГПА, МПА
◆ Изолированный слабоиммунный легочный капиллярит
• Иммунокомплексный
◆ Антитела к базальной мембране клубочков (синдром Гудпасчера)
◆ IgA васкулит (пурпура Шенлейна–Геноха)
◆ Криоглобулинемический васкулит
• Вторичный васкулит
◆ Классическое аутоиммунное заболевание
◇ СКВ
◇ Другие (например, ревматоидный артрит, склеродермия)
◆ Первичный антифосфолипидный синдром
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Лекарственно-индуцированные заболевания (химиотерапевтические средства, дифенилгидантоин)
Болезнь Бехчета
Без капиллярита (простое кровоизлияние)
Идиопатический легочный гемосидероз
Коагулопатия
Митральный стеноз
Повреждение при аспирации
Лекарственно-индуцированные заболевания (химиотерапевтические средства, пеницилламин, тримеллитовый ангидрид <sup>®</sup> , амиодарон, нитрофурантоин)

ственной диагностической находкой может быть и простое кровоизлияние, особенно после начала лечения. Когда ДАК с патологическим легоч-

ным капилляритом является единственным клиническим проявлением васкулита, используется термин «*идиопатический легочный слабоиммунный капиллярит*», и этот синдром классифицируется в группе первичных идиопатических васкулитов мелких сосудов независимо от статуса ANCA.

#### Острый гломерулонефрит

*Быстропрогрессирующий гломерулонефрит* определяется путем идентификации активного осадка в анализе мочи, в том числе гематурии (особенно с дисморфными эритроцитами), цилиндрурии и протеинурии (более 500 мг в сутки), при повышении уровня мочевины и креатинина сыворотки крови. Для этого необходимо проводить микроскопию свежего образца мочи, поскольку цилиндры и дисморфные эритроциты распадаются в течение 30–60 мин. После выявления быстропрогрессирующего гломерулонефрита следует проводить дифференциальный диагноз между такими заболеваниями, как ААВ, идиопатический слабоиммунный гломерулонефрит (изолированный васкулит мелких сосудов почек), СКВ, синдром Гудпасчера, постинфекционный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, пурпура Шенлейна–Геноха, эссенциальная криоглобулинемия и мембранопролиферативный гломерулонефрит [33–36].

#### Легочно-почечный синдром

Классический легочно-почечный синдром определяется одновременным наличием ДАК и быстропрогрессирующего гломерулонефрита. Однако во всех случаях, когда деструктивное поражение дыхательных путей или узлы либо полости на рентгенограммах грудной клетки сочетаются с почечной недостаточностью, следует также исключать васкулит. Необходимо проведение дифференциального диагноза между ААВ, синдромом Гудпасчера и СКВ.

#### Пальпируемая пурпура

Наличие пальпируемой пурпуры при физикальном обследовании указывает на наличие васкулита мелких сосудов кожи [37]. Наиболее распространенным объяснением является кожный васкулит, возникший в результате реакции на ЛС (связанный с гиперчувствительностью). Также можно рассматривать ААВ, криоглобулинемию, болезни соединительной ткани, инфекции и злокачественные новообразования.

#### Множественный мононеврит

Множественный мононеврит, определяемый как развитие патологических изменений в двух периферических нервах или более, должен вызывать особые подозрения [38, 39]. Могут наблюдаться разнообразные симптомы поражения периферической нервной системы или ЦНС, включая боль, онемение, парестезии, слабость или потерю функ-

ции (например, внезапно наступившее онемение стопы или кисти).

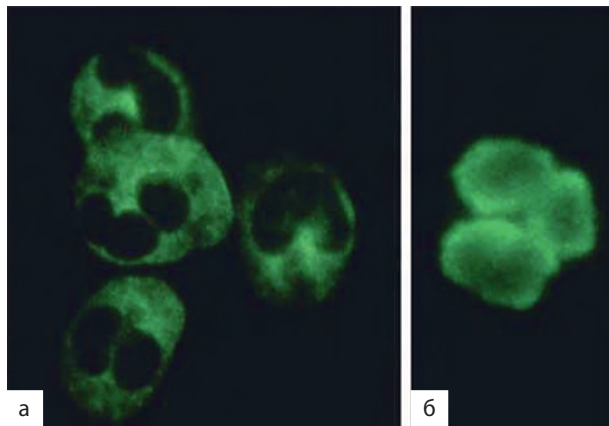
### Мультисистемные болезни

Необычные комбинации признаков и симптомов, когда в патологический процесс вовлечены несколько систем и органов либо одновременно, либо в течение длительного времени, требуют исключения васкулита. Для точной диагностики необходима высокая квалификация врача, потому что такие распространенные явления, как конституциональные симптомы (например, лихорадка неясного генеза), «необычные» высыпания, мигрирующий полиартрит или «хронический синусит», могут быть проявлением васкулита, особенно при наличии таких клинических признаков, как одышка, почечная недостаточность или патологические изменения на рентгенограммах органов грудной клетки.

### Специфическое тестирование

#### Антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ANCA были впервые обнаружены и описаны Davies и соавт. [10] в начале 1980-х годов по характерной картине диффузного иммунофлюоресцентного окрашивания фиксированных этанолом нейтрофилов у пациентов с гломерулонефритом и ГПА. Примерно в это же время у пациентов с МПА и слабоиммунным гломерулонефритом была описана картина перинуклеарного иммунофлюоресцентного окрашивания фиксированных этанолом нейтрофилов [10]. В настоящее время описаны три конкретные модели *косвенного иммунофлюоресцентного* (indirect immunofluorescent — ИИФ) окрашивания: *цитоплазматическая* (цитоплазматические ANCA) (рис 11.57, а), *перинуклеарная* (перинуклеарные ANCA) (рис 11.57, б) и *атипичная* (атипичные ANCA). Цитоплазматические ANCA в первую очередь, но не исключительно, направлены против *протеиназы 3* (PR3, в азурофильных гранулах), в то время как р-ANCA чаще всего направлены против МПО (также в азуро-



**Рис. 11.57.** Образцы непрямого иммунофлюоресцентного окрашивания для цитоплазматических (а) и перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (б)

фильных гранулах), но с гораздо более широкой группой потенциальных внутриклеточных мишеней. Тестирование на PR3 и МПО *методом ИФА* является коммерчески доступным и имеет важное клиническое значение. Эти антитела тесно связаны с васкулитом мелких сосудов легких, ГПА, ЭГПА и МПА. Все «ААВ мелких сосудов» поражают мелкие сосуды и характеризуются развитием слабоиммунного, серповидного и очагового некротического гломерулонефрита. Однако, хотя положительный результат ИФА на ANCA является распространенным при этих заболеваниях, он определяется не всегда.

Диагностическая польза тестирования на ANCA зависит от его чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности по отношению к разным типам васкулитов: исследование цитоплазматических ANCA (или анти-PR3) более информативно для диагностики ГПА, а перинуклеарных ANCA (или анти-МПО) — для МПА и ЭГПА. При использовании без уточнения положительная прогностическая ценность тестирования резко снижается. Mandl и соавт. [40] показали, что прогностическая ценность тестирования на ANCA может быть увеличена без снижения их чувствительности при проведении в соответствии с клиническими рекомендациями. Большинство центров в качестве первоначального скрининга для определения ANCA используют ИИФ или ИФА-анализ на PR3 и МПО по отдельности. В то же время их сочетание максимизирует их чувствительность [40–44].

Анализ на цитоплазматические ANCA характеризуется высокой чувствительностью (90–95%) при активном системном ГПА, несколько меньшей чувствительностью (65–85%) при ГПА, ограниченным одним органом, и еще меньшей для ГПА в стадии ремиссии [45]. Специфичность составляет примерно 90%. В клинических ситуациях с очень высокой вероятностью наличия заболевания до исследования положительный результат на цитоплазматические ANCA/анти-PR3 имеет достаточную прогностическую ценность и позволяет обойтись без биопсии [46]. С другой стороны, р-ANCA и анти-МПО не обладают достаточной чувствительностью и косвенно указывают на наличие ЭГПА, МПА или слабоиммунного быстро прогрессирующего гломерулонефрита, поскольку они также могут быть найдены при ревматоидном артрите, синдроме Гудпасчера, аутоиммунном гепатите, воспалительных заболеваниях кишечника и ряде других клинических состояний [43].

Значительное внимание было сосредоточено на роли ANCA в оценке активности заболевания, в частности значения повышенных титров ANCA в прогнозировании рецидива [48]. К сожалению, четкая связь между титрами антител и активностью заболевания не выявлена. В проспективном интервенционном исследовании было показано, что уменьшение титров ANCA не прогнозирует

длительность ремиссии, а их увеличение не прогнозирует рецидив васкулита. Увеличение титров было связано с рецидивом только у 40% пациентов в течение 12-месячного периода. Поэтому изменение терапии у больных ААВ должно основываться на клинических показателях активности болезни независимо от титров ANCA [45].

Существуют рекомендации с хорошей доказательной базой, согласно которым всем пациентам с подозрением на васкулит (при соответствующих клинических показаниях) сначала должны быть выполнены тесты на ANCA методом ИФ, а затем все положительные образцы должны быть протестированы на анти-PR3 и МПО-специфичность [49]. Положительный тест на цитоплазматические ANCA в сочетании с определением анти-PR3 методом ИФА и положительный тест на перинуклеарные ANCA в сочетании с обнаружением анти-МПО имеют высокую чувствительность и специфичность для диагностики ААВ. Следует также признать, что отсутствие положительного теста не исключает диагноз васкулита. Действительно, в то время как понятие «ANCA-ассоциированные» относится к определенной категории пациентов с васкулитами в целом и отражает определенные патогенетические механизмы развития заболевания, отдельный пациент вполне может быть ANCA (или анти-PR3/МПО)-отрицательным и иметь ААВ. Тестирование на ANCA должно выполняться в аккредитованных лабораториях, которые участвуют в программах внешнего контроля качества и проходят регулярный аудит руководства лаборатории и персонала, участвующего в выполнении анализов [50].

#### Другие лабораторные исследования

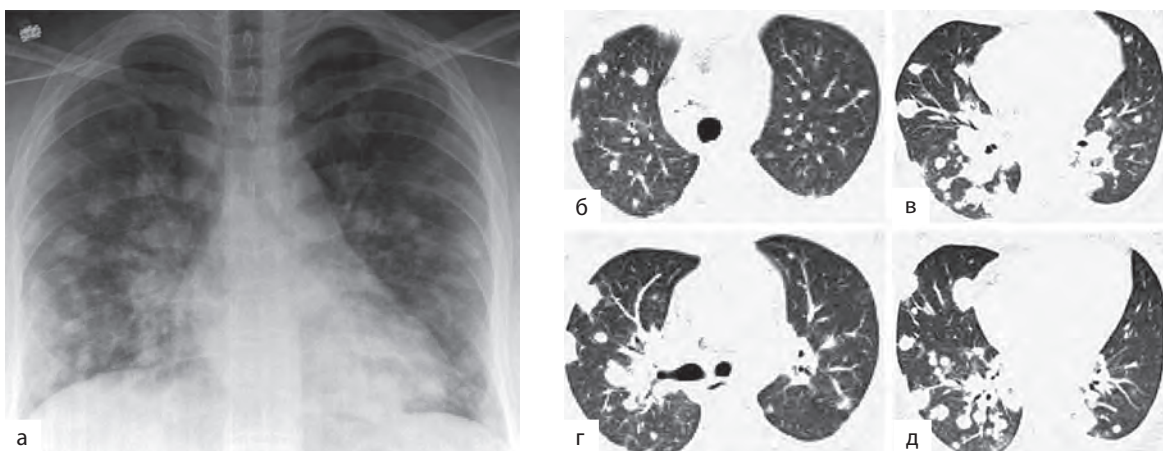
Для исключения инфекции должен проводиться посев культуры крови и проб из других потенциально пораженных органов (если получены образцы ткани). Рутинные лабораторные анализы (клинический и биохимический анализ крови, в том

числе определение мочевины и креатинина крови, функциональные пробы печени) также должны быть проведены, хотя их результаты обычно носят неспецифический характер. Повышенные СОЭ и уровень С-реактивного белка часто выявляются, но не имеют достаточной специфичности.

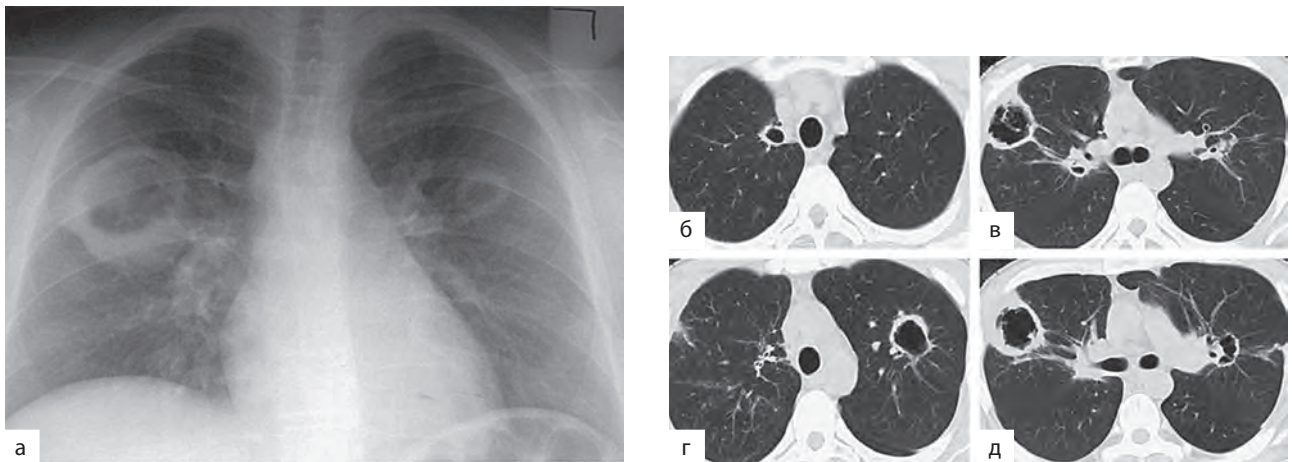
Общий анализ мочи с микроскопией должен быть выполнен на свежих образцах у всех пациентов, потому что протеинурия и микроскопическая гематурия являются частыми ранними находками при ГПА и МПА. У всех пациентов с легочным кровотечением или легочно-почечным синдромом необходимо исследовать антитела к базальной мембране клубочков. Антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор могут быть положительными при системных васкулитах, хотя высокие титры этих показателей, особенно при обнаружении более специфичных для определенных заболеваний соединительной ткани (например, антитела к двуспиральной ДНК, SS-A/SS-B, анти-РНП, анти-Scl-70, антицентромерные антитела, анти-Jo-1), говорят в пользу их наличия. Уровень IgE и количество циркулирующих эозинофилов должны использоваться при дифференциальной диагностике ЭГПА.

#### Рентгенологическое исследование грудной клетки

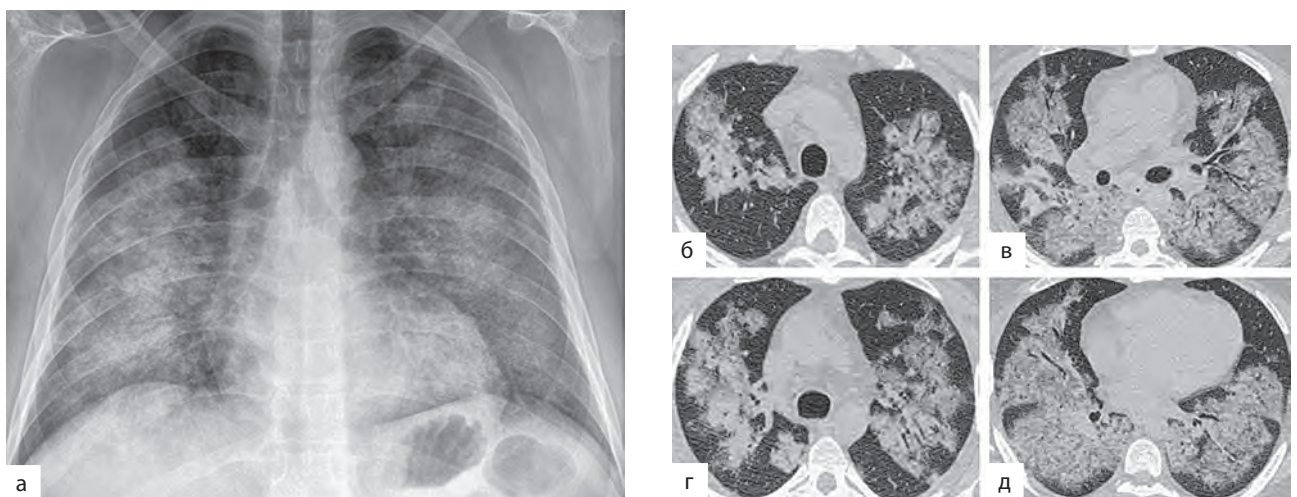
Рентгенография и МСКТ грудной клетки часто выявляют патологические изменения даже при отсутствии симптомов, так как более чем у 80% пациентов с ГПА и ЭГПА имеются рентгенологические отклонения. Специфические изменения лучше всего описаны для ГПА и включают солитарные округлые тени в легких (рис. 11.58) и сливные очаги, особенно с кавитациями (рис. 11.59), диффузные затемнения по типу «матового стекла» (рис. 11.60) (особенно при ДАК), консолидацию (рис. 11.61, 11.62), ателектаз, а также стеноз бронхов (рис. 11.63) и изъязвления верхних дыхатель-



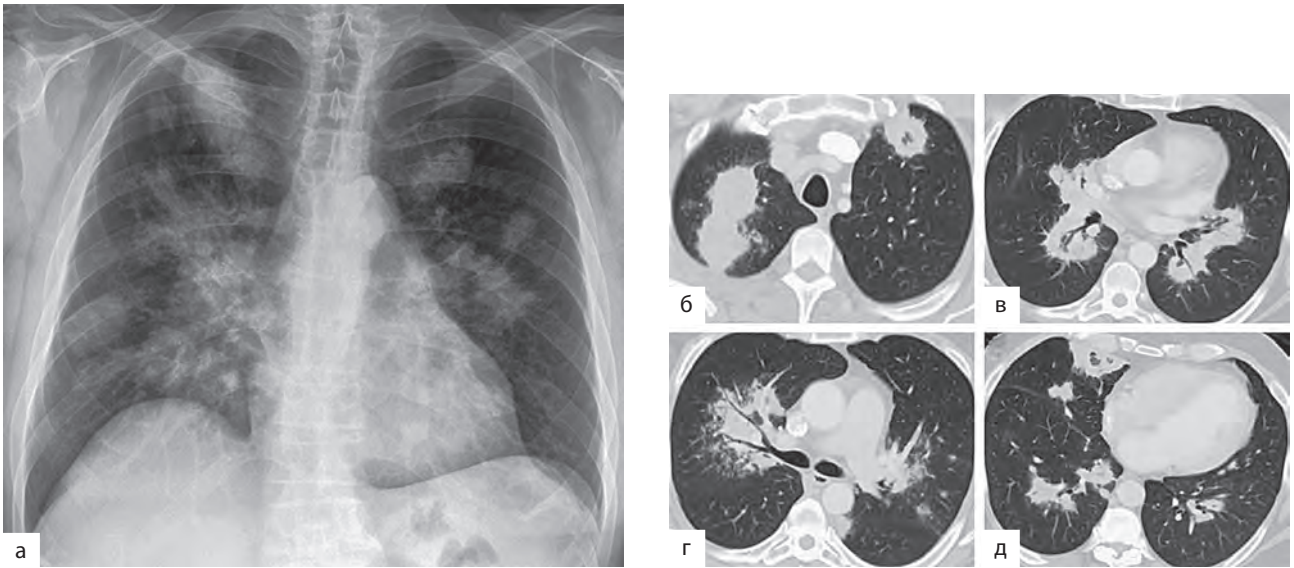
**Рис. 11.58.** Диагностические изображения при гранулематозе с полиангиитом: а — рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции пациента с гранулематозом с полиангиитом, многочисленные двусторонние, различного размера легочные узелки; б–д — аксиальная МСКТ органов грудной клетки («легочное окно») подтверждает наличие многочисленных узелков без образования полостей



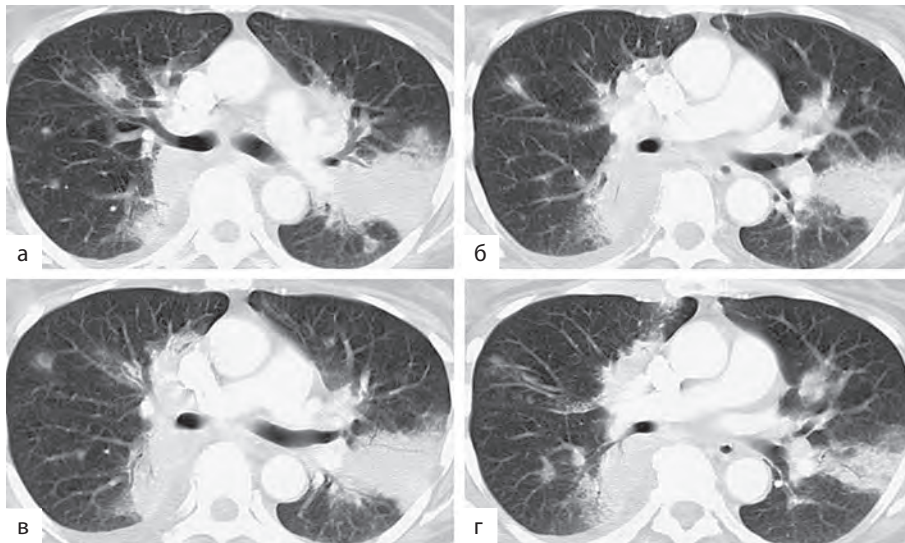
**Рис. 11.59.** Диагностические изображения при гранулематозе с полиангиитом: а — рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции пациента с гранулематозом с полиангиитом, двусторонние, разного размера легочные полости; б–д — аксиальная МСКТ органов грудной клетки («легочное окно») подтверждает наличие многочисленных полостей с различной толщиной стенок; в некоторых полостях определяется содержимое, но без уровней жидкости



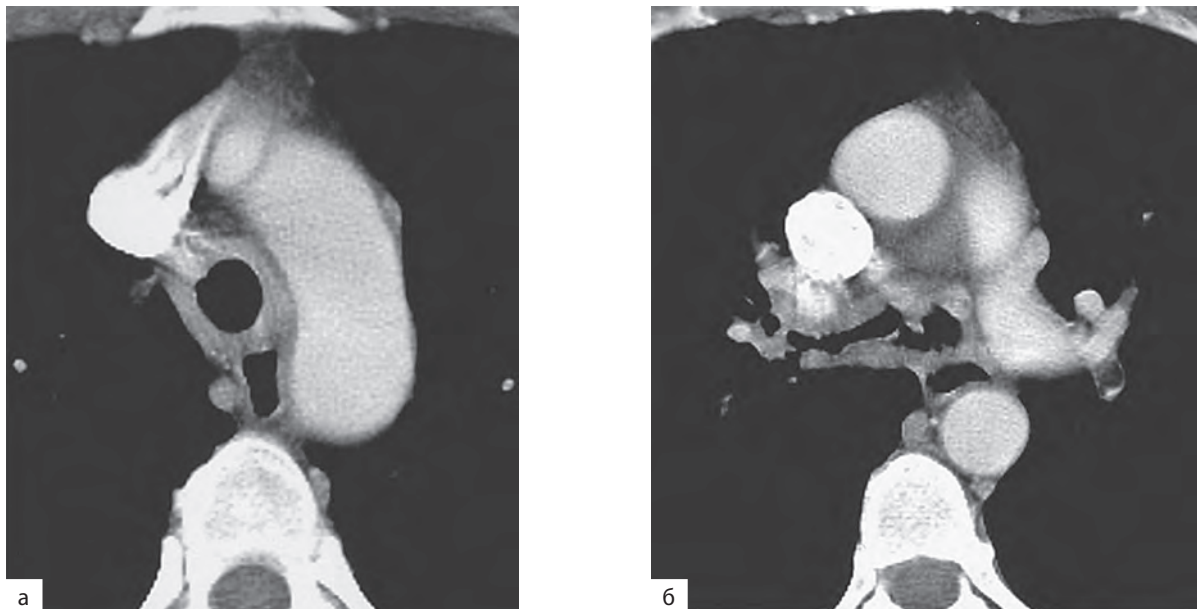
**Рис. 11.60.** Диагностические изображения при гранулематозе с полиангиитом, диффузные легочные затемнения, обусловленные легочным кровоточением: а — рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции пациента с гранулематозом с полиангиитом, мультифокальные двусторонние участки уплотнения легочной ткани; б–д — аксиальная МСКТ органов грудной клетки («легочное окно»): мультифокальные участки по типу «матовое стекло», ассоциированные с линейными и ретикулярными изменениями; видна перибронхиальная локализация этих уплотнений в верхних долях с многочисленными воздушными бронхограммами. Эти находки обусловлены легочным кровоточением, но неспецифичны



**Рис. 11.61.** Диагностические изображения при гранулематозе с полиангиитом, консолидация: а — рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции пациента с гранулематозом с полиангиитом, несколько узловых и опухолеподобных областей, а также очаги консолидации; б–д — аксиальная МСКТ органов грудной клетки («легочное окно») показывает узелки и зоны уплотнения, содержащие просветы бронхов (симптом «воздушной бронхографии»), обусловленные консолидацией легочной ткани. Некоторые инфильтраты состоят из участка «матового стекла», окруженного зоной консолидации, так называемый «обратный гало-признак» (или симптом «атолл»). Этот симптом в данном клиническом контексте демонстрирует легочный инфаркт



**Рис. 11.62.** Диагностические изображения при гранулематозе с полиангиитом, консолидация: а–г — аксиальная МСКТ органов грудной клетки («легочное окно») пациента с гранулематозом с полиангиитом, мультифокальные участки консолидации, напоминающие организующуюся пневмонию. Обратите внимание на наличие воздушных бронхограмм в некоторых затемнениях



**Рис. 11.63.** Диагностические изображения при гранулематозе с полиангиитом, трахеобронхиальные стенозы: а, б — аксиальная мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки («мягкотканное окно») пациента с гранулематозом с полиангиитом показывает нодулярные и циркулярные утолщения стенок трахеи и главных бронхов

ных путей (рис. 11.64). При легочных васкулитах обычно лимфаденопатия (рис. 11.65) встречается редко, она более характерна для инфекционных болезней и злокачественных новообразований [51]. У пациентов с ЭГПА обычно наблюдаются инфильтраты, гетерогенные затемнения по типу «матового стекла» или консолидации, а также признаки патологии бронхов.

#### Другие методы визуализации

МСКТ придаточных пазух носа (см. рис. 11.64) демонстрирует патологические изменения у большинства (70–90%) пациентов с ГПА и ЭГПА и может помочь выявить деструкцию или изъязвления у пациентов с ГПА. ЭКГ и ЭхоКГ выявляют патологию сердца. Поражение сердца встречается у 5–15% пациентов с ГПА и у 30–50% пациентов с ЭГПА и является основной причиной смерти при этих заболеваниях. При обследовании пациентов с доказанным или предполагаемым ААВ используются ЭКГ и ЭхоКГ. Необходимость проведения дополнительных рентгенологических или функциональных исследований определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации и наличия признаков и симптомов (например, МСКТ брюшной полости, МСКТ/МРТ головного мозга, исследование проводимости нервов).

#### Бронхоскопия

Бронхоскопия в основном используется для диагностики злокачественных новообразований, инфекций, стенотических или язвенных поражений верхних дыхательных путей либо бронхов, легочной эозинофилии и альвеолярного кровотечения. БАЛ следует оценить на предмет нали-

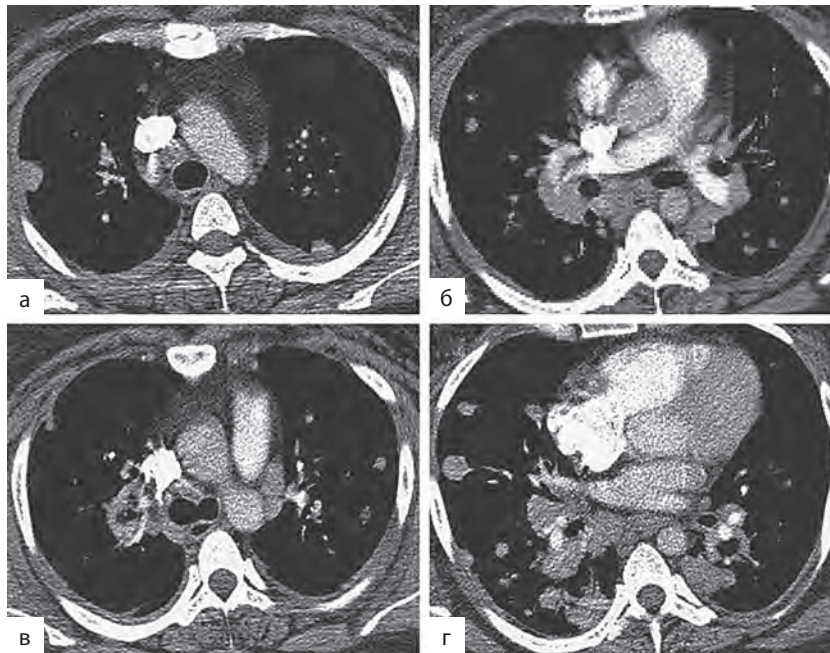
чия альвеолярного кровотечения, затем отправить культуру для посева (бактерии, грибки и МБ), на цитологию и дифференциальный подсчет клеток. Трансbronхиальная биопсия может дать важную информацию, которая помогает исключить инфекции или новообразования. Однако трансbronхиальная биопсия малоинформативна для диагностики васкулита. Hoffman и соавт. [52] показали, что только 4 из 59 трансbronхиальных биопсий у 48 пациентов с ГПА имели диагностическое значение. Schnabel и соавт. [53] обнаружили, что трансbronхиальная биопсия помогла в диагностике ГПА только у 2 из 17 пациентов, в то время как отоларингологическое обследование и биопсия клинически пораженных областей верхних дыхательных путей дали полезную информацию у 13 из 19 пациентов с ГПА.

#### Диагностическая биопсия

Для постановки точного диагноза необходимо проведение диагностической биопсии тканей. Биопсия кожи или верхних дыхательных путей, как правило, безопасна и проводится легко, но имеет меньшую диагностическую ценность по сравнению с биопсией почки или хирургической биопсией легкого. Hoffman и соавт. [52] исследовали 82 открытых биопсии легких у пациентов с васкулитом мелких сосудов, диагностические признаки были найдены у 90%. Биопсия почки часто проводится для определения причины острого гломерулонефрита. Характерные особенности васкулита, такие как гранулематозное воспаление или некроз сосудов, встречаются редко. Однако наличие фокального сегментарного некротизирующего гломерулонефрита без иммунных отложе-



**Рис. 11.64.** Диагностические изображения при гранулематозе с полиангиитом, изъязвления верхних дыхательных путей. Аксиальная (а) и переформатированная во фронтальной плоскости (б) мультиспиральная компьютерная томограмма придаточных пазух пациента с гранулематозом с полиангиитом показывает двустороннее затемнение верхнечелюстных пазух и клиновидной (основной) пазухи. Носовая перегородка полностью разрушена и фактически не определяется; в — аксиальное магнитно-резонансное изображение (T1ВИ fs — T1 с подавлением жира) показывает ткани в носоглотке с признаками воспаления, а также отсутствие носовой перегородки



**Рис. 11.65.** Диагностические изображения при гранулематозе с полиангиитом, лимфаденопатия: а–г — мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, двустороннее увеличение перибронхиальных и медиастинальных лимфатических узлов у пациента с гранулематозом с полиангиитом. Также видны легочные узелки

ний (слабоиммунный гломерулонефрит) должно навести на мысль о наличии системного васкулита [52, 54–56].

Важно понимать, что патологические признаки васкулита часто пересекаются с признаками других воспалительных заболеваний. Примером могут служить некрозирующие инфекционные гранулемы. Кроме того, не все гистологические особенности васкулита могут присутствовать из-за сроков проведения биопсии и/или изменения гистологической картины вследствие предшествующего лечения, в частности глюкокортикоидами. В связи с этим

торакальному хирургу, пульмонологу и патоморфологу важно составить скоординированный план перед проведением биопсии. Для подтверждения клинического диагноза необходимо иметь образцы, в том числе свежие ткани для культуры и иммунофлюоресценции (наличие характерных образцов иммунофлюоресценции, таких как осадение IgA при пурпуре Шенлейна–Геноха, линейное осадение IgG при синдроме Гудпасчера и нерегулярные отложения иммуноглобулина и комплемента при СКВ могут иметь диагностическое значение), а также для фиксации формалином.



## Специфические клинические расстройства

Будучи системными заболеваниями, практически все васкулиты могут поражать легкие. Патологический процесс варьирует от ДАК до воспаления паренхимы, плеврального выпота, сосудистых аневризм и тромботических и тромбоэмболических осложнений. Полное описание каждого расстройства и его легочных проявлений выходит за рамки этой главы. Из всех васкулитов особого внимания заслуживают первичные идиопатические васкулиты мелких сосудов.

### Гранулематоз с полиангиитом

ГПА является самым распространенным из ААВ мелких сосудов, возникает в любом возрасте (в основном от 40 до 60 лет) и в равной степени поражает оба пола. В патологический процесс вовлекаются как верхние дыхательные пути

(хронический синусит и/или отит, язвы верхних дыхательных путей и/или структурные деформации, подсвязочный или эндобронхиальный стеноз), так и нижние дыхательные пути (кашель, боль в грудной клетке, одышка, кровохарканье и/или патологические изменения при рентгенографии и МСКТ органов грудной клетки), а также почки (например, гломерулонефрит) (табл. 11.6). Тем не менее одновременное поражение верхних, нижних дыхательных путей и почек не является обязательным и общим для всех пациентов проявлением болезни.

Хотя, в конечном счете, заболевания почек развиваются у 80–90% пациентов, при первом обращении к врачу патология почек выявляется лишь у 40% [57–59]. Часто встречаются конституциональные симптомы, а также болезни кожи, глаз, опорно-двигательного аппарата, периферической и центральной нервной системы [36, 57–59]. Рентгенография органов грудной клетки

**Таблица 11.6.** Клинические проявления ANCA-васкулитов [31, 36, 52, 57, 72, 74, 76, 82, 91, 94, 141, 147–161]

Проявления	ГПА	ЭГПА	МПА
Системные	Часто. Утомляемость, чувство дискомфорта, лихорадка и потеря массы тела	Часто. Потеря массы тела, утомляемость, лихорадка, миалгии и артралгии	Очень часто. Обычно предшествуют заболеванию почек на несколько месяцев
Легочные	70–95% пациентов имеют респираторные симптомы или рентгенологические патологические изменения. Трахеобронхиальная и эндобронхиальная патология у 10–50% пациентов	БА у большинства пациентов. Гетерогенные инфильтраты легких на рентгенограмме более чем у 70% пациентов	10–30% пациентов имеют ДАК
Почечные	50–90% пациентов	20–50% пациентов	Быстропрогрессирующий гломерулонефрит у большинства пациентов
Со стороны верхних дыхательных путей	70–95% пациентов. Повреждения деструктивные или язвенные	Синусит, полипоз и/или ринит у 70% пациентов. Обычно недеструктивные	5–30% пациентов с заболеваниями околоносовых пазух
Костно-мышечные	Артралгии, синовит и миалгии до 80% пациентов	Артралгии и миалгии до 50% пациентов	Артралгии и миалгии у 50% пациентов
Глазные	25–60% пациентов. Заболевания, угрожающие потерей зрения, включая увеит, язвы	<5%	До 30% пациентов. Явных клинических проявлений может не быть
Сердечные	5–25% пациентов. Нарушения проводимости или другие ЭКГ-отклонения, систолическая или диастолическая дисфункция, перикардит, васкулит коронарных артерий	Основная причина смертности у 30–50% пациентов. Нарушения проводимости или другие ЭКГ-отклонения, систолическая или диастолическая дисфункция, перикардит либо васкулит коронарных артерий	10–20%. Застойная сердечная недостаточность и перикардит
Желудочно-кишечные	<10%	Основная причина заболеваемости и смертности у 30–50% пациентов. Кровоизлияние, боль в животе, инфаркт или перфорация внутренних органов	35–55% пациентов. Признаки, схожие с узелковым полиартериитом. Боль, кровотечение и ишемия. Редко висцеральные аневризмы

Проявления	ГПА	ЭГПА	МПА
Кожные	Вплоть до 60%. Пальпируемая пурпура, язвы, узелки или пузырьки	50–70% пурпура, узелки, папулы, лейкоцитокластический васкулит с эозинофилами или без них	35–60% пациентов имеют пурпуру
Неврологические	Вовлечение ЦНС и периферической нервной системы	Множественный мононеврит у 50–75% пациентов. Вовлечение ЦНС у 5–40%	Множественный мононеврит у 10–50% пациентов
Рентгенологическое исследование грудной клетки	Отклонения более чем у 80%. Альвеолярные, интерстициальные или смешанные затемнения, часто с узелками и/или полостными образованиями	Затемнения более чем у 70%. Часто заболевания дыхательных путей (утолщение бронхиальных стенок, гиперинфляция)	Затемнения у 10–30% пациентов. Плевральный выпот у 5–20% пациентов
ANCA	ANCA (+) у более 90% и ANCA/анти-PR3 ИФА (+) у более 85% при генерализованном активном заболевании	ANCA (+) у 30–70% пациентов, большинство р-ANCA/анти-МПО (+)	ANCA (+) у 50–75% пациентов, большинство р-ANCA/анти-МПО (+)

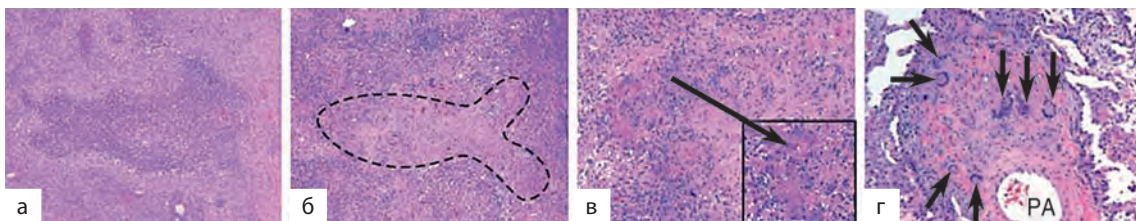
выявляет патологические изменения у большинства пациентов, прежде всего альвеолярные, смешанные или интерстициальные затемнения (см. рис. 11.60–11.62), а также узловые (см. рис. 11.58) или полостные образования (см. рис. 11.59) [31, 32]. Положительные цитоплазматические ANCA выявляются в 90–95% случаев активного системного заболевания, и лишь в 60–65% случаев при легких клинических проявлениях [47, 60–62]. Гистологическое заключение при хирургической биопсии легкого зависит от стадии заболевания и предшествующего лечения иммуносупрессантами. Характерно поражение мелких и средних сосудов некротическим васкулитом с гранулематозным воспалением и некрозом паренхимы, часто географической формы (рис. 11.66, а) [63–67]. Патологические проявления можно разделить на основные и малые гистологические признаки. Основные признаки включают:

- 1) некроз паренхимы легкого или в виде «географического» некроза, или в виде нейтрофильных микроабсцессов;
- 2) васкулит (обычно с поражением малых и средних артерий, но также может поражать вены и капилляры) (рис. 11.66, б, в);

3) гранулематозное воспаление (рис. 11.66, г).

Хотя воспаление при ГПА, как правило, описывается как гранулематозное, оно часто носит смешанный характер и включает в себя гранулемы, гигантские клетки, нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты и эозинофилы. Малые гистологические критерии включают организующую пневмонию (70% случаев), ДАК (10% случаев), эозинофилию и бронхоцентрический гранулематоз (1% случаев) [63, 68]. При выполнении биопсии в начальной стадии заболевания характерные классические изменения могут отсутствовать. У пациентов, получавших лечение, явные воспалительные инфильтраты часто не обнаруживаются, и единственным неспецифическим признаком могут быть рубцы в артериях и/или дыхательных путях [69]. Отличительным, но редким гистологическим проявлением является изолированный капиллярит (см. рис. 11.56).

При своевременном и правильном лечении заболевания пятилетняя выживаемость наблюдается в 75% случаев. Обычно предполагают, что активный васкулит сопровождается высокой смертностью, хотя она может быть от различных причин, в том числе инфекций, злокачественных заболева-



**Рис. 11.66.** Гранулематоз с полиангиитом: а — нерегулярные очертания «географического» некроза характерны для некроза паренхимы, выявляемого при гранулематозе с полиангиитом; б — вид с низким разрешением разветвления сосуда (пунктирная линия) демонстрирует некротический васкулит (окрашивание гематоксилином и эозином); в — вид с высоким разрешением того же сосуда, что показан на б. Базофильный некроз, который сопровождается хроническим воспалением, и смутно видимые гранулемы (врезка); г — гранулематозное воспаление, включающее гигантские клетки (стрелки) адвентиции легочной артерии

ний, тромбоэмболии, болезней сердца, почечной недостаточности и токсических реакций на ЛС. Основной причиной смерти пациентов с ААВ является инфекция, а не неконтролируемое течение заболевания [70]. Неблагоприятные исходы связаны с преклонным возрастом, тяжелой почечной недостаточностью, поражением легких (особенно альвеолярным кровотечением), патологией сердца и высоким уровнем антител к PR3 [71].

### Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) является специфическим ААВ мелких сосудов, клинически отличающимся от ГПА и МПА (см. табл. 11.6). Заболевают взрослые всех возрастов и обоих полов в равной степени. Его проявления часто имеют сходство с эозинофильными заболеваниями легких (идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония, аллергические бронхолегочные микозы, реакции на ЛС, гиперэозинофильный синдром, паразитарная инвазия, аллергические заболевания) и тяжелой неконтролируемой БА. ЭГПА характеризуется триадой синдромов:

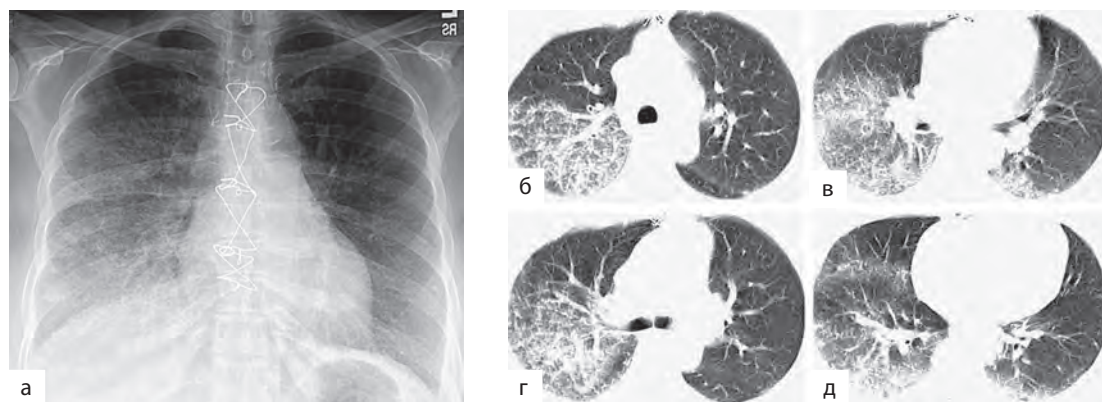
- 1) БА;
- 2) гиперэозинофилия;
- 3) некротический васкулит.

В классическом варианте течение ЭГПА можно разделить на три фазы. Первоначально появляются атопия/ринит/синусит/БА, затем — эозинофилия и, наконец, васкулит. Следует помнить, что эти фазы не обязательно протекают последовательно, и БА может появляться даже позже васкулита. БА во всех случаях является неконтролируемой. Хотя при ЭГПА БА может быть любой степени тяжести и продолжительности, у пациентов с развитием заболевания за 7–10 лет до диагностики васкулита чаще встречается тяжелая (требующая терапии глюкокортикоидами) астма [71]. Со стороны

верхних дыхательных путей обычно наблюдаются хронический ринит и синусит (с полипозом носа или без него), как правило, без каких-либо деструктивных изменений, связанных с ГПА.

Имидж-диагностика грудной клетки выявляет патологические изменения более чем у 2/3 пациентов [72]. Чаще всего на МСКТ органов грудной клетки наблюдаются преходящие и уменьшающиеся с течением времени паренхиматозные затемнения (по типу «матового стекла» и консолидации) (рис. 11.67) и реже узелки. Выпоты могут наблюдаться в 10% случаев. В отличие от ГПА и МПА легочное кровоизлияние и гломерулонефрит при ЭГПА встречаются крайне редко [72–76]. Патология сердца (нарушения проводимости, систолическая или диастолическая дисфункция, внутрисердечная тромб, перикардит) или желудочно-кишечные заболевания (перфорация, ишемия, кровотечение) являются известными и серьезными осложнениями. ANCA-положительны в околядерном рисунке IIF (перинуклеарные ANCA) в 30–70% случаев, эозинофилия периферической крови (абсолютное число эозинофилов более 1500 клеток/мкл) наблюдается практически на всех этапах заболевания.

Недавно было выявлено, что пациенты с ЭГПА подразделяются на два клинических фенотипа. Одна подгруппа характеризуется большей частотой неврологических расстройств, заболеваний почек, желудочно-кишечного тракта и поражением кожи; пациенты этой подгруппы чаще являются ANCA или МПО-положительными (то есть имеют признаки, характерные для ГПА и МПА). Другая подгруппа пациентов имеет общие признаки с гиперэозинофильным синдромом, а именно сердечные проявления, мигрирующие затемнения легких (эозинофильная пневмония) и ANCA-негативный/МПО-негативный серологический профиль [76–78].



**Рис. 11.67.** Диагностические изображения при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом: а — рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции, мультифокальное снижение прозрачности легочной ткани на фоне линейных и ретикулярных изменений, которые затрагивают преимущественно правое легкое; а–д — аксиальная МСКТ органов грудной клетки («легочное окно»): мультифокальные участки «матового стекла», ассоциированные с линейными и ретикулярными изменениями; эти находки обусловлены легочным кровотечением, но, в конечном счете, неспецифичны

Морфологически у пациентов с ЭГПА определяется как некротический васкулит мелких сосудов, так и богатый эозинофилами клеточный инфильтрат [79, 80]. Диагностические признаки ЭГПА по биопсии легкого включают эозинофильную пневмонию, некротический васкулит и гранулематозное воспаление (рис. 11.68). Васкулит характеризуется инфильтрацией стенок артерий, вен или капилляров лимфоцитами и эозинофилами. В гранулемах часто наблюдаются центральные зоны некроза с накоплениями разрушенных эозинофилов, в окружении размещенных по краям гистиоцитов и многоядерных гигантских клеток. С высокой степенью вероятности на наличие ЭГПА указывает эозинофильная пневмония и некротический васкулит. Позволяют предположить ЭГПА наличие эозинофильной пневмонии и некроз паренхимы [80].

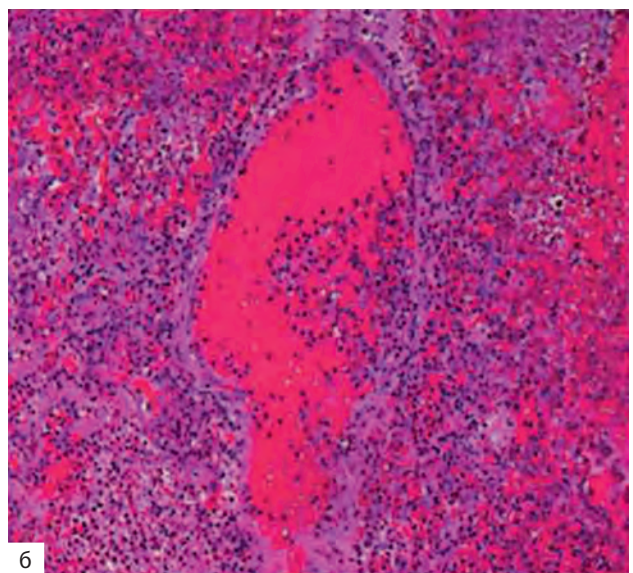
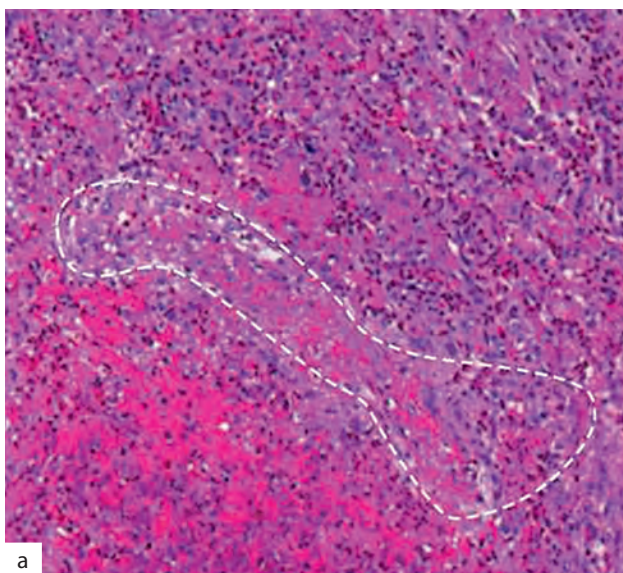
Наиболее частыми причинами летальности являются сердечные осложнения (которые составляют до половины смертей, связанных с ЭГПА), осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, астматический статус и дыхательная недостаточность [72, 73, 81]. В 1970-х годах уровень смертности достигал 40%, более поздние данные показывают, что при адекватном лечении пациенты могут иметь нормальную продолжительность жизни [82]. Недавнее моноцентровое исследование показало, что пациенты с ЭГПА без сердечной недостаточности, получающие комплексное лечение, имеют выживаемость, сравнимую с популяцией населения в целом [83]. Общий уровень пятилетней выживаемости находился в диапазоне от 68 до 100% [71].

В конце 1990-х годов была предположена связь между использованием ингибиторов лейкотриенов

и ЭГПА в ряде отчетов о случаях и серии случаев [84, 85]. Это привело к обеспокоенности тем, что ингибиторы лейкотриенов могут способствовать биологическому преобразованию тяжелой БА или atopического заболевания в ЭГПА [86]. Тем не менее анализ данных постмаркетинговых наблюдений и ряд когорт пациентов середины 2000-х годов опровергли эти данные. Предполагали, что данные случаи были обусловлены либо предвзятостью отчетности, либо выявлением скрытого ЭГПА при прекращении приема глюкокортикоидов [82, 87–89]. Анализ базы данных по отчетам о неблагоприятных эффектах FDA показал, что только в 36% случаях имелись свидетельства о наличии ЭГПА до начала терапии антагонистами лейкотриенов, в остальных случаях нет объяснения причин развития ЭГПА на фоне терапии антагонистами лейкотриенов [90]. Похожие результаты были выявлены в Великобритании Комитетом по безопасности ЛС при помощи «желтой карточки». Таким образом, маятник качнулся в пользу очень слабой, но потенциально реальной связи между применением антагонистов лейкотриенов и развитием ЭГПА.

#### Микроскопический полиангиит

Клинически микроскопический полиангиит (МПА) является ААВ мелких сосудов, которому обычно предшествует наличие от нескольких недель до нескольких месяцев или больше выраженных конституциональных (системных) симптомов (лихорадка, астения, утомляемость, недомогание, миалгия, артралгии) с последующим развитием почечной недостаточности, как правило, в форме быстропрогрессирующего гломерулонефрита (см. табл. 11.6). Это заболевание чаще встречается у



**Рис. 11.68.** Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: а — контур (пунктирная линия) разрушенного сосуда, выраженная эозинофильная инфильтрация; б — малая вена с разрушением ее стенок эозинофилами. Эозинофильная пневмония, характеризующаяся многочисленными кластерами эозинофилов в воздушных полостях. Кровоизлияния

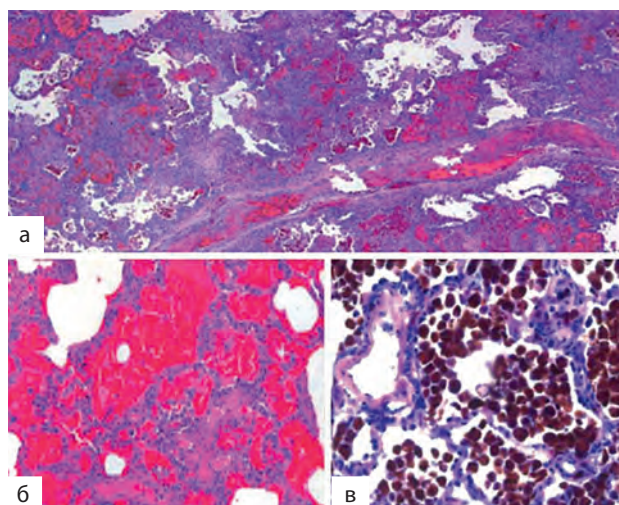
мужчин, болезнь начинается после 50 лет. Его клинические проявления напоминают симптомы узелкового полиартериита, что в течение десятилетий приводило к путанице в диагностике. Гломерулонефрит, по существу, проявляется практически всегда, тогда как легкие поражаются лишь у 10–30% пациентов [91–93]. У пациентов с патологией легких диффузные альвеолярные кровоизлияния/капиллярит являются наиболее распространенным проявлением (рис. 11.69, см. [94]). Легочный фиброз встречается редко, но ассоциируется с высокой смертностью [71]. Кожа поражается более чем у половины пациентов, чаще всего в виде пурпуры. Периферическая нервная система поражается чаще (наиболее часто в форме множественного мононеврита), чем ЦНС. С определенной частотой встречается поражение желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся кровотечением и ишемией [94]. ANCA являются положительными в 50–75% случаев.

Морфологически наблюдаются очаговый, сегментарный некротизирующий васкулит и смешанный воспалительный инфильтрат без гранулем. Васкулит при МПА поражает вены, капилляры и артериолы. Нейтрофильный капиллярит (см. рис. 11.56) с кровоизлиянием в легочные альвеолы и нагруженными гемосидерином макрофагами является классическим гистологическим признаком МПА (рис. 11.70, а, б). По мере того как повреждения заживают, грануляционная ткань может заполнять альвеолы, что приводит к схожей с организующейся пневмонией рентгенологической картине. В отличие от прочих васкулитов мелких сосудов при МПА отсутствует гранулематозное воспаление. Пятилетняя выживаемость варьирует от 45 до 75% [71]. Рецидивы после успешной индукционной терапии наблюдаются в 25–33% случаев [91], но обычно носят менее тяжелый характер и поддаются терапии.

## Лечение

### Общие принципы

Так как терапия васкулитов включает агрессивную иммуносупрессию с применением цитостатических препаратов и глюкокортикоидов, осложнения, связанные с лечением, являются общими и могут быть очень серьезными. Учитывая риски, непосредственно связанные с терапией, интенсивность иммуносупрессии должна подбираться соответственно тяжести заболевания. Поэтому интенсивность терапии определяется скорее не нозологической формой, а тяжестью заболевания. Цель лечения — достижение контроля заболевания при минимизации риска развития неблагоприятных явлений, связанных с лечением. Для достижения этой цели разработаны инструменты



**Рис. 11.70.** Микроскопический полиангиит: а — вид с неполным разрешением диффузного альвеолярного кровоизлияния. Воздушные полости заполнены эритроцитами, а альвеолярные перегородки демонстрируют сопутствующее воспалительное уплотнение; б — альвеолярное кровоизлияние, демонстрирующее смазанный, однородный вид разрушенных эритроцитов в воздушных полостях. Иногда в центре могут наблюдаться покрытые гемосидерином макрофаги; в — покрытые гемосидерином макрофаги в воздушных полостях указывают на хроническое альвеолярное кровоизлияние

и системы для точного определения класса тяжести заболевания (табл. 11.7).

Кроме того, подобно терапии злокачественных новообразований, лечение делится на две фазы: начальная фаза «индукция ремиссии», позволяющая контролировать активность болезни, и «поддерживающая» фаза для поддержания ремиссии заболевания. Независимо от фазы лечения требуется как специфический для заболевания, так и специфический для препарата мониторинг, ориентированный на раннее выявление активности заболевания и побочных эффектов от терапии (например, инфекции и токсичность препарата). Клиницисты должны знать общие проявления токсичности, свойственные каждому препарату, и иметь стандартный протокол для мониторинга потенциальных побочных эффектов, связанных с лечением, как при индукции ремиссии, так и при поддерживающей терапии.

Не следует забывать о кислородотерапии (при необходимости), лечении сопутствующих заболеваний, адекватных вакцинациях, профилактике *Pneumocystis jirovecii*, физической и профессиональной терапии, регулярных физических упражнениях для поддержания физического состояния, правильном питании с достижением и поддержанием идеальной массы тела, надлежащей гигиене сна, здоровье костей и психологической поддержке. Данные меры уменьшают риск рецидива заболевания и развития побочных эффектов от лекарственной терапии.

**Таблица 11.7.** Оценка тяжести заболевания и варианты терапии первой линии для индукционной терапии, принятые Европейской группой по исследованию васкулита [99, 106, 107, 110, 111, 122, 124, 127, 132, 149, 162–168]

Активность заболевания	Системные симптомы	Креатинин сыворотки	Нарушение функции органов-мишеней	Варианты индукционной терапии
Ограниченное	Нет	Креатинин в сыворотке крови <120 ммоль/л (1,4 мг/дл)	Нет	Глюкокортикоиды, ИЛИ метотрексат, ИЛИ азатиоприн
Генерализованное на ранней стадии	Да	Креатинин в сыворотке крови <120 ммоль/л (1,4 мг/дл)	Нет	Циклофосфамид + глюкокортикоиды ИЛИ метотрексат + глюкокортикоиды
Активное генерализованное	Да	Креатинин в сыворотке крови <500 ммоль/л (5,7 мг/дл)	Да	Циклофосфамид + глюкокортикоиды ИЛИ ритуксимаб + глюкокортикоиды
Тяжелое	Да	Креатинин в сыворотке крови >500 ммоль/л (5,7 мг/дл)	Да	Глюкокортикоиды + плазмаферез + циклофосфамид (или ритуксимаб)
Резистентное (не поддающееся лечению)	Да	Любой уровень	Да	Рассмотрите возможность назначения препаратов, используемых для исследовательских целей (см. текст)
<b>Поддержание ремиссии</b>	Нет	Нет данных	Нет	Если пациенту было начато лечение циклофосфамидом, тогда: азатиоприн±низкие дозы пероральных глюкокортикоидов ИЛИ метотрексат±низкие дозы пероральных глюкокортикоидов. Если пациенту было начато лечение ритуксимабом, тогда: ритуксимаб по фиксированному графику±низкие дозы пероральных глюкокортикоидов

Как отмечалось ранее, рекомендации по лечению зависят от точной оценки степени тяжести заболевания. Европейская группа исследований васкулита (EUVAS) подразделяет активность заболевания на пять форм тяжести:

- 1) ограниченная;
- 2) ранняя генерализованная;
- 3) активная генерализованная;
- 4) тяжелая;
- 5) рефрактерная.

Клинические критерии и рекомендации по терапии первой линии представлены в табл. 11.7. Кроме того, Французская группа исследований васкулита утвердила альтернативную *пятифакторную шкалу*. Эта шкала первоначально была принята для ЭГПА и МПА, а теперь используется при всех ААВ [95]. Пятифакторная шкала рассчитывается путем добавления одного балла за наличие каждой из следующих патологий:

- 1) почечная недостаточность;
- 2) клинически значимое желудочно-кишечное заболевание;
- 3) сердечные симптомы;

- 4) поражение верхних дыхательных путей (ухо, нос или горло);
- 5) возраст 65 лет и старше.

Пятилетняя летальность для баллов 1, 2 и более составляет 9, 21 и 40% соответственно [95].

Для более объективной, надежной и воспроизводимой оценки активности болезни и васкулитных повреждений были разработаны конкретные инструменты. Бирмингемская шкала активности васкулита (версия 3.0) включает список признаков, симптомов и лабораторных исследований, связанных с ААВ. Чаще всего она используется в клинических испытаниях для качественной и количественной оценки активности васкулита [96]. Этот инструмент количественно оценивает клинические симптомы, данные объективного осмотра, состояние органов и результаты рутинных лабораторных исследований. Аналогично «индекс-васкулитного повреждения» количественно оценивает повреждения при васкулите [97]. Оба этих инструмента являются хорошо проверенными и широко используются при проведении клинических испытаний.

## Индукция ремиссии

### Ограниченное заболевание

Ограниченное заболевание относится к локальным заболеваниям верхних дыхательных путей, при котором не наблюдается системных симптомов, нет угрозы для снижения функции органов и нет поражения почек. Имеется мало данных для принятия решения по ведению пациентов с этой формой заболевания, экспертное мнение гласит, что терапия часто может быть ограничена одним препаратом — глюкокортикоидом, азатиоприном или метотрексатом. В то время как некоторые авторы рекомендуют монотерапию триметоприм+сульфаметоксазол [98], не ясно, является ли терапия триметопримом+сульфаметоксазолом сама по себе эффективной, и, следовательно, подобное решение остается спорным (см. ниже). При более агрессивной ограниченной форме заболевания может потребоваться терапия, описанная для ранней генерализованной или активной генерализованной формы заболевания.

### Раннее генерализованное заболевание

Раннее генерализованное заболевание отличается от активного генерализованного заболевания отсутствием непосредственной угрозы для конкретной функции органов. Тем не менее у пациентов с ранним генерализованным заболеванием имеются конституционные симптомы и вовлечение органов-мишеней. Поскольку рекомендации по лечению одинаковы как для раннего генерализованного, так и для активного генерализованного заболевания (циклофосфамид плюс глюкокортикоиды), исследователи пытались найти альтернативные подходы к лечению раннего генерализованного заболевания, выдвигая гипотезу о том, что менее агрессивная схема лечения может быть достаточной для достижения ремиссии заболевания при снижении потенциала токсичности терапии. Для этого было проведено спонсированное EUVAS исследование, сравнивающее применение метотрексата и циклофосфамида для лечения раннего системного заболевания (NORAM). По истечении 6 мес терапии ученые обнаружили, что пероральный метотрексат был столь же эффективен, как и пероральный циклофосфамид, в индукции ремиссии заболевания при раннем генерализованном заболевании (84 против 83%), хотя и с большим сроком до наступления ремиссии (5,2 против 3,2 мес) [99–101]. В группе метотрексата отмечено меньше побочных эффектов, однако частота рецидивов также была выше (74 против 42%). Последующие долгосрочные результаты этого исследования показали, что терапия циклофосфамидом превосходила метотрексат по совокупной оценке безрецидивной выживаемости, и никаких различий в тяжелых нежелательных явлениях между группами лечения не наблюдалось [102]. Таким образом, хотя оба препарата могут быть «приемлемой» терапией первой

линии при раннем заболевании, циклофосфамид, судя по всему, позволяет достичь более эффективного контроля заболевания.

Микофенолата мофетил и азатиоприн также были предложены в качестве возможных альтернатив циклофосфамиду в индукции ремиссии у больных с ранним генерализованным заболеванием, однако данных относительно применения этих препаратов пока недостаточно. Silva и соавт. [103] опубликовали небольшую серию случаев, в которых оценивали микофенолата мофетил в сочетании с глюкокортикоидами для индукции ремиссии у больных МПА с поражением почек легкой или умеренной тяжести. Предварительные результаты данного исследования оказались довольно перспективными (70% случаев стойкой ремиссии через 18 мес). Исследовательская группа EUVAS проводит крупное проспективное РКИ II/III фазы по сравнению эффективности микофенолата и циклофосфамида для индукции ремиссии заболевания. Публикация результатов исследования ожидается в скором времени.

### Активное генерализованное заболевание

Ранние исследования A.S. Fauci [58], применившего комбинацию циклофосфамида с глюкокортикоидами, резко изменили исходы лечения васкулита, и эта терапевтическая комбинация осталась основной формой терапии первой линии при активном генерализованном заболевании. Сочетание перорального циклофосфамида и пероральных глюкокортикоидов в этом исследовании привело к ремиссии более чем у 90% больных. До появления этой схемы прогноз для пациентов с ААВ был достаточно серьезным, пятилетняя летальность достигала 85%.

Для уменьшения побочных эффектов и токсичности, связанной с пероральной индукционной терапией циклофосфамидом при сохранении ремиссии заболевания, было проведено несколько клинических испытаний в поисках альтернативных схем. Пульс-терапия циклофосфамидом сравнивалась непосредственно с пероральным приемом циклофосфамида в спонсируемом EUVAS исследовании CYCLOPS (ежедневный пероральный прием циклофосфамида в сравнении с пульс-терапией для лечения почечного васкулита) [104–106]. Исследователи обнаружили, что внутривенное введение циклофосфамида было столь же эффективно в индукции ремиссии заболевания, как и пероральный прием препарата, и характеризовалось меньшим количеством побочных эффектов. Однако полученные в дальнейшем результаты долгосрочных наблюдений показали, что риск рецидива при внутривенном введении циклофосфамида был значительно выше (29,5 против 20,8%) [106, 107]. С другой стороны, значимых различий между этими двумя группами в отношении выживаемости, функции почек или частоты нежелательных явлений не было обнаружено.

Как ANCA, так и В-лимфоциты участвуют в патогенезе ААВ, в связи с этим для его лечения был предложен ритуксимаб — анти-CD20 моноклональные антитела. После изучения ряда перспективных серий случаев было проведено два крупных рандомизированных многоцентровых контролируемых клинических исследования с целью сравнения эффективности ритуксимаба с циклофосфамидом в индукции ремиссии заболевания [108, 109]. Исследование RAVE (ритуксимаб против циклофосфамида для лечения ААВ) сравнивало лечение ритуксимабом с ежедневным приемом перорального циклофосфамида. В этом исследовании ритуксимаб по эффективности не уступал циклофосфамиду, что было установлено при помощи первичной конечной точки — достижение ремиссии заболевания и успешное снижение дозы глюкокортикоидов через 6 мес [110]. Анализ в подгруппах обнаружил, что терапия ритуксимабом может быть более эффективной при лечении рецидива заболевания, но в эффективности лечения альвеолярного кровоизлияния различий не получено. Никаких различий в частоте нежелательных явлений не было отмечено. Аналогичные выводы были сделаны в ходе исследования RITUX-VAS (ритуксимаб по сравнению с циклофосфамидом при почечном ААВ), при котором темпы стойкой ремиссии, медиана времени до ремиссии и неблагоприятные явления были схожи между двумя схемами терапии [111]. Таким образом, ритуксимаб относится к терапии первой линии для индукции ремиссии при ГПА и МПА с активной генерализованной формой заболевания.

#### Тяжелое заболевание

Тяжелые заболевания определяются непосредственной угрозой недостаточности органов или смерти. Таким образом, пациенты с тяжелой формой болезни почек (креатинин  $>5,7$  мг/дл), ДАК, кардиомиопатией/сердечной недостаточностью или другими угрожающими функционированию органов заболеваниями будут классифицироваться как имеющие тяжелую форму васкулита. На основании результатов исследования MEREX (рандомизированное исследование плазмафереза и высоких доз метилпреднизолона в качестве дополнительной терапии при тяжелом почечном васкулите) в когорте пациентов с тяжелой болезнью почек добавление плазмафереза к стандартному режиму терапии циклофосфамидом и глюкокортикоидами было признано более эффективным, чем проведение пульс-терапии глюкокортикоидами. Критериями эффективности терапии в этом исследовании были показатели выживаемости без диализа (69 против 49%) [112–118]. Основываясь на серии случаев, включающей 20 пациентов, а также на ряде отчетов о случаях, эта стратегия также представляется эффективной для лечения ДАК [117]. Дополнительные методы лечения, описан-

ные как клинические случаи для пациентов с неконтролируемым ДАК, включают активированный человеческий фактор VII, чтобы контролировать текущие рефрактерные кровоизлияния у пациентов с дыхательной недостаточностью [119, 120] и экстракорпоральную мембранную оксигенацию, которая использовалась для лечения рефрактерной гипоксемической дыхательной недостаточности у больных с тяжелой формой кровоизлияния до назначения других эффективных методов [121].

#### Резистентное заболевание

Пациентов, не отвечающих на терапию высокими дозами глюкокортикоидов, цитостатических препаратов, а также на плазмаферез, относят к больным с резистентной формой заболевания. Нет стандартной терапии, которая доказала бы свою эффективность для использования в этой группе пациентов, так что необходимо рассматривать использование новых или экспериментальных препаратов. К счастью, прогресс в лечении васкулита стабильно уменьшает число пациентов с резистентной формой заболевания. Были предложены такие формы лечения, как внутривенное введение иммуноглобулина, деоксиспергуалина (противоопухолевого и иммуносупрессивного препарата) и антитимоцитарного глобулина [122]. По возможности лечение пациента с резистентной формой заболевания следует проводить в специализированных центрах с опытом лечения васкулита.

#### Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия предназначена для сохранения контроля заболевания, при этом снижая риск или тяжесть связанных с ЛС нежелательных явлений. Во время этой фазы лечения пациенты, получающие циклофосфамид для индукции ремиссии, как правило, переводятся на терапию азатиоприном или метотрексатом, часто в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов. Пациенты, получающие ритуксимаб, как правило, получают повторное лечение ритуксимабом и малыми дозами глюкокортикоидов. Тем не менее оптимальный режим поддерживающей терапии для пациентов, которые получали индукцию ритуксимабом, остается активной областью исследования. Как и для всех цитостатиков, эти средства должны применяться со специфическим для препаратов мониторингом для выявления побочного действия как можно раньше. Другие препараты, которые были использованы для отдельных пациентов, включают микофенолата мофетил, лефлуномид и циклоспорин [99, 100, 123–126].

Время перехода от индуцирующего препарата к поддерживающей терапии являлось предметом дискуссий. Некоторые авторы утверждали, что пациенты должны проходить определенные курсы терапии для «закрепления» индуцированной ремиссии. В то же время другие исследователи настаивали на том, что клинические доказатель-



ства активности заболевания или ее отсутствия должны служить в качестве главного критерия для определения времени перевода на поддерживающую терапию. Результаты исследования CYCAZAREM (циклофосфамид по сравнению с азатиоприном для достижения ремиссии при генерализованном васкулите) показали, что пациенты с активным генерализованным васкулитом при достижении клинической ремиссии могут быть переведены с терапии пероральным циклофосфамидом на азатиоприн (обычно в течение от 3 до 6 мес). У пациентов в определенной клинически переходной группе не выявлено увеличения частоты рецидивов, активности заболевания или изменений функции почек [127].

Как и для индукционной терапии, ряд клинических испытаний был проведен в поисках фармакологических средств, которые могли бы обеспечить лучшие результаты в отношении поддержания ремиссии и/или уменьшения побочных эффектов от терапии. В большом РКИ еженедельный прием метотрексата непосредственно сравнивался с ежедневным пероральным приемом азатиоприна. Согласно полученным данным, метотрексат и азатиоприн в равной степени эффективны в поддержании ремиссии заболевания, однако в группе метотрексата зафиксирована существенно более высокая частота побочных эффектов (19 против 11%) [128].

Аналогично микофенолата мофетил сравнивали непосредственно с азатиоприном в исследовании IMPROVE (Международный протокол микофенолата мофетила для сокращения заболеваемости васкулитом). В этом исследовании азатиоприн превосходил микофенолат в поддержании ремиссии заболевания без значимых различий в частоте неблагоприятных явлений [129]. Немецкая группа исследования васкулита (GVSG) сообщила о хороших, сопоставимых с терапией азатиоприном результатах у пациентов, получавших поддерживающую терапию лефлуномидом, в ходе небольшого клинического испытания, но эти исследования еще не проводились в большой выборке [130, 131]. Таким образом, на сегодняшний день азатиоприн остается терапией первой линии для поддержания ремиссии заболевания, а у пациентов с непереносимостью азатиоприна альтернативным препаратом является метотрексат.

Данных об оптимальной схеме поддерживающей терапии у пациентов после индукционной терапии ритуксимабом на порядок меньше. Короткий отрезок времени наблюдения в исследованиях RAVE и RITUXVAS затрудняют экстраполяцию их результатов для длительного ведения пациентов. Варианты поддерживающей терапии после индукционной терапии ритуксимабом включают глюкокортикоиды, глюкокортикоиды плюс цитостатик (по аналогии с терапией у пациентов, проходивших индукцию циклофосфамидом), или повторное введение ритуксимаба через регулярные промежутки времени. Последние

данные из Кембриджского университета говорят в пользу регулярной поддерживающей терапии ритуксимабом с фиксированными интервалами времени между приемами. Эта стратегия привела к заметному снижению частоты рецидивов (26% за 2 года, в отличие от 85% у пациентов, получающих ритуксимаб только при рецидиве васкулита), а также снижению потребности в глюкокортикоидах [132]. Это быстроразвивающееся направление в терапии васкулита, поэтому перед принятием решения по ведению пациента рекомендуется изучение современной литературы.

Оптимальная продолжительность поддерживающей терапии также остается неясной, на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные. На основании результатов крупных клинических исследований эксперты выступают за проведение поддерживающей терапии в течение не менее 2 лет до рассмотрения возможности прекращения лечения [133]. EUVAS-спонсируемое исследование REMAIN (рандомизированное исследование длительности поддерживающей ремиссии терапии при системном васкулите) проводится по крайней мере для частичного ответа на этот вопрос и будет сравнивать поддерживающую терапию в течение 24 и 48 мес.

Еще одним источником споров является подбор оптимальной дозы и продолжительность курса лечения глюкокортикоидами. Существует общее согласованное мнение, что «высокая доза» глюкокортикоидов должна быть назначена пациентам с активной формой заболевания в качестве составной части индукционной терапии (например, 1 мг/кг в день преднизолона или эквивалентного препарата), и она должна «медленно снижаться» (например, в течение 3 мес) в направлении «низкой» поддерживающей дозы (например, до 5–10 мг/день преднизолона или эквивалентного препарата). Однако утвержденный широко распространенный протокол терапии глюкокортикоидами пока отсутствует. Вопрос об уменьшении дозы глюкокортикоидов или сохранения низкой дозы в течение длительного периода времени остается спорным, и эксперты рассматривают обе стороны этой дискуссии. С учетом вышесказанного, метаанализ 13 крупных клинических испытаний позволил предположить, что пациенты, получавшие низкую дозу (то есть «ненулевой уровень») глюкокортикоидов, имеют более низкий риск развития рецидива заболевания по сравнению с пациентами, которые полностью прекращают их прием (14 против 43%). Тем не менее это не было воспроизведено в хорошо спланированном проспективном клиническом исследовании, и даже низкие дозы глюкокортикоидов несут риск неблагоприятных побочных эффектов.

Наконец, использование триметоприма+сульфаметоксазола [18, 134] может играть вспомогательную роль в лечении ААВ [17, 135]. Исследования показали снижение частоты рецидивов заболевания у пациентов, которые получали поддерживающую

терапию триметопримом+сульфаметоксазолом по сравнению с теми, кто ее не получал [134], а ряд исследований позволил предположить, что это связано с назальным носительством *Staphylococcus aureus* [17, 135]. Несмотря на это, триметоприм+сульфаметоксазол должен быть рассмотрен для профилактики *Pneumocystis jirovecii* у пациентов, получающих поддерживающую терапию циклофосфамидом или другие агрессивные схемы иммуносупрессии, за исключением случаев аллергии на сульфаниламиды или других противопоказаний.

### Мониторинг осложнений

Мониторинг осложнений является обязательным для уменьшения заболеваемости и смертности как при болезни, так и в ходе ее лечения. При клиническом ухудшении следует рассмотреть возможность инфекции, лекарственной токсической реакции, рецидивов заболевания, тромбоза и других патологических процессов, не связанных с васкулитом [136] (табл. 11.8).

Инфекция является основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с васкулитом. Инфекции могут проявляться нетипичными клиническими признаками, быть вызваны атипичными микроорганизмами, и их часто трудно отличить от активности основного заболевания. Инфекция также может способствовать запуску или увеличению активности заболевания, а иммунная дисфункция, связанная с васкулитом, увеличивает риск инфицирования больных, так что вспышки заболевания и инфекции могут совпадать. В конечном счете инфекции составляют 13–48% причин смертей больных васкулитом [2, 137, 138]. Комбинация высоких доз глюкокортикоидов и цитостатической терапии подвергает пациентов особенно высокому риску.

Несмотря на проводимое лечение около 50% пациентов с ААВ переносят хотя бы один рецидив. Рецидивы чаще встречаются у пациентов с

ГПА (40–65%) и в меньшей степени при ЭГПА (15–25%) [67, 139]. Особенности клинического ухудшения во время рецидива могут быть аналогичны исходным проявлениям у пациента или включать новые симптомы и признаки, которые появляются в ранее не пораженных органах. Рецидив, как правило, требует повторного назначения терапии. В то время как рецидив заболевания остается клиническим диагнозом, недавнее исследование с использованием протейного подхода к определению ремиссии при ГПА предположило, что маркеры сыворотки крови в перспективе позволят точно определить различие между ремиссией и активной фазой заболевания [140].

Токсичность препаратов для лечения васкулита является обычным явлением. У пациентов с ГПА, получавших лечение циклофосфамидом, цистит описан в 12% случаев, миелодиспластический синдром — в 8%, а солидные злокачественные новообразования — в 5% случаев [141]. В конечном счете лечащий врач должен быть знаком с неблагоприятными последствиями, связанными с лечением, и иметь стратегию мониторинга цитотоксической/иммуноподавляющей терапии таким образом, чтобы определить токсичность как можно раньше. На основе имеющихся данных Американским колледжем пульмонологов были разработаны научно обоснованные клинические рекомендации для проведения такого мониторинга [142].

Тромбозы являются недостаточно признанными осложнениями васкулита, особенно при ГПА. Пациенты с ГПА имеют такую же частоту венозной тромбоза, как и пациенты с наличием тромботических заболеваний в анамнезе — 7 событий на 100 человеко-лет. Таким образом, возможность легочной эмболии и тромбоза глубоких вен (ТГВ) также должна учитываться при проведении дифференциальной диагностики пациентов с вновь возникшими симптомами

**Таблица 11.8.** Причины наиболее распространенных осложнений при васкулите и возможные воздействия

Наиболее распространенные осложнения	Возможное воздействие
Инфекция	Профилактика пневмоцистной инфекции. Вакцинация. Подбор интенсивности лечения в соответствии с тяжестью заболевания
Лекарственные токсические реакции	Специфический для лекарственного препарата стандартизованный мониторинг
Рецидив или обострение заболевания	Специфический для заболевания мониторинг
Коморбидные заболевания	В соответствии со специфическим заболеванием
Остеопороз	Исследование минеральной плотности костей и профилактика в соответствии с дозой глюкокортикоидов
Венозная тромбоза	Соответствующая терапия
Дезадаптация	Физиотерапия, трудотерапия, регулярные аэробные упражнения, питание
Психосоциальные расстройства	Группы поддержки пациентов

со стороны респираторной системы или нижних конечностей. Частота возникновения тромбоэмболических осложнений при МПА и ЭГПА еще не установлена.

## Ключевые положения

- Термин «легочный васкулит» включает различные заболевания, характеризующиеся способностью вызывать воспаление сосудов, деструкцию и некроз легочной ткани.
- Клинические проявления легочных васкулитов характерны и для других более распространенных заболеваний, включая инфекции и лекарственные токсические реакции, что существенно затрудняет постановку диагноза и адекватную оценку активности васкулитов. Начальные клинические проявления имеют решающее значение для постановки правильного диагноза у пациента с подозрением на васкулит.
- Правильный диагноз иногда может быть установлен без проведения биопсии. Однако для постановки окончательного диагноза требуется диагностическая биопсия тканей.
- ААВ — ГПА, ЭГПА и МПА являются наиболее часто встречающимися васкулитами в практической пульмонологии.
- Ряд высококачественных РКИ повысил уровень доказательности и существенно расширил рекомендации по лечению с ожидаемым благоприятным исходом.
- Терапия васкулитов включает агрессивную иммуносупрессию, следовательно, осложнения, связанные с лечением, встречаются часто и могут быть очень серьезными. Осложнения, которые возникают в ходе болезни, включают инфекции, рецидив заболевания, коморбидные состояния и венозную тромбоэмболию.

## Список литературы

См. +

## 11.4. Тромбоэмболия легочной артерии

*В.Н. Золкин, П.А. Толстов, И.Ю. Богомазов*

### Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — патологическое состояние, возникающее при внезапной закупорке просвета ЛА и ее ветвей тромбоэмболическими эмболами и характеризующееся рядом патофизиологических реакций, выраженность которых зависит от степени нарушения легочного кровообращения, компенсаторных возможностей ПЖ и тяжести сопутствующей патологии.

В связи с тем что источником и причиной развития ТЭЛА в большинстве случаев является

тромбоз вен большого круга кровообращения, в современной литературе эти состояния объединены общим термином — венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), который включает в себя острый тромбоз вен большого круга кровообращения и как его следствие — ТЭЛА.

В настоящее время лишь одно представление о ВТЭО не вызывает споров — то, что многие аспекты и представления об этой патологии до сих пор остаются до конца не ясными. Существуют разные причины, по которым ВТЭО продолжают вызывать оживленные дискуссии, основными из которых являются вопросы патогенеза, диагностических и тактических подходов к лечению данного заболевания.

ВТЭО являются потенциально смертельной патологией, часто возникающей исподволь и проявляющейся неспецифической симптоматикой, и, несмотря на то что сейчас доступен широкий ряд диагностических возможностей для их выявления, последние часто имеют серьезные технические ограничения и недостаточную информативность.

Оценки распространения острого венозного тромбоза в популяции достаточно широко варьируют, однако достоверно известно, что в США ежегодно происходит по меньшей мере 5 млн случаев острого венозного тромбоза [1], а частота случаев ТЭЛА приблизительно составляет 70 на 100 000 населения за год [2, 3], причем в год госпитализируется около 200 000 пациентов с верифицированным диагнозом ВТЭО [4].

Наряду с этим проведенные патологоанатомические исследования предполагают, что ВТЭО являются истинной причиной смерти как минимум в 3 раза чаще по сравнению с госпитальной статистикой, это связано с тем, что у большинства больных, умерших от ТЭЛА, последняя так и не была диагностирована при жизни [5–8].

Выявлено, что более 10% пациентов, переносивших ВТЭО, погибают от данного заболевания, причем обычно это не связано с ошибками, допущенными в лечении. Исключая пациентов, изначально имеющих гемодинамические нарушения, у которых смертность варьирует в пределах 20–30%, в остальных случаях, когда диагноз ВТЭО установлен своевременно и начато необходимое лечение, частота рецидива эмболии и летальный исход достаточно редки [10]. Не вызывает сомнения, что большинство смертельных исходов у этих пациентов объясняется дефектами профилактики рецидива ВТЭО и ошибками диагностики [9].

При этом отметим заметное снижение частоты возникновения смертельной ТЭЛА за последние десятилетия [11, 12], так, по данным Центра по контролю за заболеваемостью, США, уровень смертности, оцененный в определенных возрастных популяционных группах, снизился с

875/100 000 до 747/100 000 в 1999 и 2010 г. соответственно [13]. Примечательно, что эти статистические данные не учитывают фатальную ТЭЛА, которая не была диагностирована клинически. Данные показатели снижения частоты выявления ТЭЛА кажутся странными, учитывая растущую частоту использования КТ-ангиографии, которая обладает высокой разрешающей способностью в выявлении данного заболевания и даже может приводить к гипердиагностике [14]. Несмотря на эти противоречия, высокий уровень смертности от ТЭЛА остается серьезной проблемой здравоохранения с учетом постепенного старения населения [15].

Противоречия и дискуссии вокруг ВТЭО говорят о том, что эта патология не прерогатива какой-либо одной узкой медицинской специальности, а проблема, вовлекающая широкий круг специалистов, включая в первую очередь пульмонологов, сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов, гематологов, неврологов, радиологов, а также практически весь спектр хирургических специальностей. Это объясняется тем, что ВТЭО могут возникнуть при лечении огромного количества заболеваний, а подходы к профилактике ВТЭО имеют как общие принципы, так и свою специфику, связанную с каждым конкретным случаем.

## Патогенез тромбоза легочной артерии

### Факторы риска

Не вызывает сомнений, что стаз венозной крови, нарушения в системе свертывания и повреждение сосудистой стенки, которые определены немецким ученым Р. Вирховом еще в 1856 г., являются первичными факторами в патогенезе возникновения острого венозного тромбоза. Решающая роль этих факторов доказана многочисленными клиническими и экспериментальными работами как в нашей стране, так и за рубежом.

За последние десятилетия в связи с развитием биохимии, молекулярной биологии, генетики и других научно-прикладных дисциплин появились новые данные о механизмах тромбообразования. Были выявлены нарушения в системах коагуляции и фибринолиза, включающие изолированный дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S и плазминогена, а также наличие волчаночного антикоагулянта, и подтверждена связь этих нарушений с развитием первичных и тем более повторных ВТЭО (табл. 11.9) [16, 17].

Нужно отметить, что выявлены и менее серьезные наследственные нарушения, которые способ-

**Таблица 11.9.** Факторы риска развития острого венозного тромбоза и тромбоза легочной артерии

1. Наследственные факторы (тромбофилии)
Дефицит протеина С
Дефицит протеина S
Дефицит антитромбина III
Дефицит плазминогена
Мутация Лейдена (V фактор свертывания)
Мутация в гене протромбина (вариант G/A)
Гипергомоцистеинемия
Дисфибриногенемия
2. Факторы, связанные с хирургической агрессией и травмой
Оперативные вмешательства на органах грудной клетки, брюшной полости, в том числе малого таза, или нейрохирургические операции под общей анестезией, длящиеся более 30 мин
Травматологические операции, в том числе артроскопические
Любая большая травма, требующая длительной иммобилизации (особенно переломы костей бедра, тазовых костей, переломы позвоночника с травмой спинного мозга)
3. Другие заболевания, провоцирующие тромбообразование
Ранее перенесенные ВТЭО
Онкологические заболевания, в том числе кровяной системы
Застойная сердечная недостаточность
Острое нарушение мозгового кровообращения
Нефротический синдром
Ожирение
Антифосфолипидный синдром
Наличие волчаночного антикоагулянта
Воспалительные заболевания кишечника

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Синдром Бехчета
<b>4. Прочие факторы</b>
Беременность и роды
Длительное нахождение в неподвижном положении (переезды, перелеты)
Обезвоживание
Прием пероральных контрацептивов, в том числе с лечебной целью
Пожилой возраст (>60 лет)

ны «мягко» смещать баланс гемостаза в сторону тромбоза, однако из-за их небольшого влияния на риск рецидива тромбообразования данной категории больных не требуются изменения в стратегии лечения, в отличие от пациентов, имеющих более серьезные нарушения [18].

Наиболее частой из наследственных тромбофилий является описанная в 1993 г. В. Dahlback лейденская мутация V фактора свертывания крови. Это точечная мутация, которая приводит к замене аденина на гуанин в одном из локусов гена V фактора, уменьшающая чувствительность к эндогенному антикоагулянту — активированному протеину С [19]. Приблизительно 5% белого населения Европы и Северной Америки являются гетерозиготами по этому генетическому дефекту, более низкая частота данной мутации обнаружена у представителей коренного населения Америки, Африки и Азии [20, 21].

При дальнейших исследованиях установлено, что мутация Лейдена определяется у 10–20% пациентов с ВТЭО [22], при этом гетерозиготные носители имеют 5–10-кратный, а гомозиготные — 80-кратный риск развития тромбоза [23, 24]. Также выявлена роль мутации Лейдена в течении беременности и послеродовом периоде, а также у женщин, использующих гормональные контрацептивы [25, 26]. Оказалось, что женщины, у которых имеется оба фактора риска (прием контрацептивов и мутация Лейдена), имеют 30-кратный риск развития тромбоза по сравнению со здоровыми женщинами, не принимающими гормональные контрацептивы [27].

Изменения в гене протромбина (*G20210A*) были описаны в 1996 г. и встречаются приблизительно у 2–4% населения [28]. Эта мутация приводит к увеличению уровня протромбина в крови, что, в свою очередь, в 3–4 раза повышает риск острого венозного тромбоза нижних конечностей [28, 29].

Изменения, возникающие при гипергомоцистеинемии, также потенциально повышают риск развития ВТЭО, а повышение уровня гомоцистеина в плазме крови может быть результатом генетических отклонений, дефицитом витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и/или фолиевой кислоты, а также следствием других патологических процессов (почечная недостаточность, гипертиреоз, воспалительные

заболевания кишечника) или комбинацией вышеперечисленных факторов. В настоящее время, несмотря на доказанную связь между наличием гипергомоцистеинемии и частотой развития ВТЭО, остаются разногласия относительно степени влияния данного фактора [30, 31].

Доказано, что наследственные тромбофилии, мутация в гене протромбина, а также гипергомоцистеинемия являются независимыми факторами риска развития ВТЭО, причем риск значительно повышается при наличии у пациента двух (и тем более трех) факторов одновременно по сравнению с носительством только одного из них [32, 33].

В настоящее время на фоне поиска новых факторов риска ВТЭО обсуждается необходимость в скрининговом обследовании для выявления тромбофилий, однако общего мнения по этому вопросу пока не достигнуто. Например, несмотря на большую распространенность в общей популяции мутации Лейдена, скрининговое обследование по этой мутации не рекомендуется, поскольку у большинства таких пациентов в течение жизни ВТЭО не произойдет. Кроме того, отсутствие данных мутаций не влияет на необходимость применять профилактическое лечение у пациентов с клиническими факторами риска развития ВТЭО. И последнее, нет доказательств того, что длительная антикоагулянтная терапия у пациентов с ВТЭО на фоне мутации V фактора риска или гена протромбина *G20210A* предпочтительнее, чем у пациентов с ВТЭО без данных отклонений [18, 34, 35].

Пациенты со спонтанными (неспровоцированными) ВТЭО, у которых выявлены оба фактора риска — мутации V фактора свертывания Лейдена и гена протромбина *G20210A*, имеют больший риск рецидива ВТЭО по сравнению с пациентами без этих факторов риска. Однако несмотря на полученные результаты в проведенном исследовании до конца не установлено соотношение между риском и пользой проведения длительной антикоагулянтной терапии у таких больных [35].

Скрининговое обследование на тромбофилии может быть полезно для пациентов с рецидивом ВТЭО, наличием семейного анамнеза тромбоэмболии, появлением первого эпизода ТЭЛА в молодом возрасте, появлении спонтанного (неспровоцированного) венозного тромбоза и тромбоза в ана-

томически необычном месте (например, тромбоз мезентериальных вен), тромбозах, связанных с беременностью или использованием эстрогенов [36, 37]. Необходимость скринингового обследования на наличие тромбофилии перед началом приема оральных контрацептивов остается предметом дискуссий, это связано с тем, что, несмотря на повышение относительного риска возникновения ВТЭО примерно в четыре раза при их применении, увеличение абсолютного риска является незначительным [27, 40]. Аналогичная ситуация сложилась и для беременности, которая в сочетании с мутацией V фактора или гена протромбина увеличивает относительный риск развития ВТЭО и только незначительно повышает абсолютный риск [37].

У большинства больных клинические состояния, связанные с застоем венозной крови и/или повреждением интимы, служат основой для тромбоэмболических событий, даже в отсутствие генетической предрасположенности [41]. Кроме того, риск ВТЭО у пациентов, находящихся на стационарном лечении, не ограничивается только теми, которые подвергаются хирургическому вмешательству. Выявлено, что риск ТЭЛА у пациентов, госпитализированных с широким спектром острых клинических состояний, сопоставим с таковым у оперированных больных [42–44].

Важнейшими факторами риска для развития ВТЭО являются переломы костей таза и нижних конечностей, хирургические вмешательства на бедренной кости и коленном суставе, перенесенные ВТЭО в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения или спинальная травма с парализацией. Хирургические вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства при онкологических заболеваниях могут выполняться при латентно протекающих тромбозах вен таза. В этих случаях удаление опухоли приводит к декомпрессии вен таза и миграции тромбоцитических масс в проксимальном направлении. Также к факторам риска относятся: длительная общая анестезия, пожилой возраст, выраженная кардиальная патология, беременность и ранний послеродовой период, применение эстрогенсодержащих гормональных препаратов, онкологические заболевания, нефротический синдром, наличие волчаночного антикоагулянта или антифосфолипидных антител, длительная иммобилизация [36, 45–47]. Длительные авиаперелеты («синдром эконом-класса»), как и воспалительные заболевания кишечника, причислены к незначительным факторам риска ВТЭО [48, 49]. Источником ТЭЛА может послужить острый тромбоз подмышечной или подключичной вены, возникший вследствие длительной катетеризации или при *outlet syndrome* (синдром верхней апертуры грудной клетки, синдром «выхода из грудной клетки»), эндокардит трехстворчатого клапана. Важно понимать, что в каждом конкретном случае могут иметь место и увеличивать риск ВТЭО сразу несколько различ-

ных факторов [37, 41]. Например, риск ВТЭО у практически здорового 45-летнего пациента, подвергшегося плановой холецистэктомии, значительно ниже, чем у 75-летнего пациента, подвергшегося такой же операции и имеющего ВТЭО в анамнезе, а у пациента с переломом шейки бедра, которому выполнили реконструкцию тазобедренного сустава, имеется 60–70% риск острого ТГВ и 2–4% вероятность фатальной ТЭЛА при условии отсутствия профилактических мероприятий.

Вышеуказанные соображения наводят на мысль о необходимости определять степень риска у каждого отдельного пациента, исходя из которого проводить профилактику нужной интенсивности и длительности [41].

### Тромбоз глубоких вен, естественное течение

Несомненно, что основным источником ТЭЛА являются ТГВ из бассейна НПВ. Известно, что, как правило, тромбы возникают на венозном клапане, где существуют завихрения потока крови, либо в месте повреждения интимы венозного сосуда [50]. После первичной агрегации тромбоцитов и высвобождения медиаторов активируются факторы свертывания и образуется тромб, состоящий из фибрина и эритроцитов. Вместе с развитием тромба постепенно увеличивается и фибринолитическая активность плазмы. Таким образом, образование тромба является динамическим процессом, который может привести к следующим исходам:

- 1) лизису тромба с полным анатомическим и функциональным восстановлением венозного сосуда;
- 2) частичному растворению тромба, что вызывает разную степень повреждения клапанного аппарата, сужения просвета сосуда с нарушением венозного кровотока;
- 3) проксимальному распространению тромба с возможным развитием тромбоэмболии.

После перенесенного тромбоза более чем у половины пациентов отмечается повреждение венозной стенки в виде ее утолщения и фиброза [51], если кровоток в пораженной вене затруднен (неполная реканализация вены или формирование окклюзии), начинает развиваться коллатеральное кровообращение.

В обширных клинических и патологоанатомических исследованиях было установлено, что источником по крайней мере 90% ТЭЛА, проявившихся клинически, являются острые ТГВ нижних конечностей [52]. Также выявлено, что минимум треть из ТГВ осложняется асимптомной или симптомной ТЭЛА [53]. Кроме того, венозные тромбозы могут возникать и из других источников. Например, острый тромбоз подмышечной и подключичной вены может возникнуть спонтанно у пациентов с *outlet syndrome* или у больных с длительной катетеризацией центральной вены, а также при наличии установленного электро-

кардиостимулятора [54, 55]. Увеличение частоты использования центральных венозных катетеров, количества имплантированных электрокардиостимуляторов повлекло за собой увеличение частоты развития острого ТГВ верхних конечностей [56]. Тромбы также могут формироваться в правых отделах сердца или ЛА при состояниях, вызывающих их дилатацию, что может приводить к последующей эмболии ветвей ЛА.

Выявлено, что вероятность эмболии зависит от расположения тромбов в венах нижних конечностей. Хотя большинство тромбозов возникает в венах голени, было наглядно продемонстрировано, что при ограничении распространения тромбоза этой зоной ТЭЛА происходит достаточно редко [57]. Опасность острых тромбозов вен голени в том, что при отсутствии адекватного лечения около 15–25% изолированных тромбозов вен голени прогрессируют, вовлекая проксимальные отделы венозного русла, вплоть до илеокавального сегмента [58, 59]. Такое проксимальное распространение тромба увеличивает риск тромбоэмболии примерно на 50% [61, 62] и дает частоту развития ТЭЛА среди пациентов с первичной локализацией тромбоза в венах голени приблизительно 1 на 8 случаев [53].

Таким образом, полученные данные о естественном течении острых ТГВ указывают на несколько важных диагностических и лечебных моментов. Во-первых, вследствие того что источником подавляющего большинства эпизодов ТЭЛА являются глубокие вены нижних конечностей, диагностические мероприятия должны быть направлены главным образом на выявление ТГВ именно в нижних конечностях. Во-вторых, методы диагностики должны выявлять тромбоз на разных уровнях нижних конечностей (вены голени, бедра, илеокавальный сегмент). И в-третьих, несмотря на то что ТГВ голени редко вызывает ТЭЛА, неправильно относить это состояние к малозначимым в клиническом отношении, так как эти тромбозы могут распространяться в проксимальном направлении и имеют склонность к рецидиву, хотя и в несколько меньшей степени, чем проксимальные тромбозы [59, 63].

Хотя большинство тромбозов, локализующихся выше уровня коленного сустава, первично возникают в венах голени, в некоторых случаях тромбоз крупных магистральных вен может возникнуть в них первично. Это происходит при переломах или реконструктивных операциях на суставах нижних конечностей, при хирургии органов таза, тяжелой травме паховой и тазовой областей, в результате сдавления подвздошных вен аневризматическим мешком, опухолями.

В любое время в процессе тромбообразования может произойти частичный или полный отрыв тромба и превращение его в тромбоэмбол с последующей миграцией в ЛА. Наибольший риск развития ТЭЛА имеет место на ранних стадиях


развития тромба, до начала активного фибринолиза или организации тромба.

Долгосрочная перспектива в течении заболевания зависит в основном от выраженности венозной обструкции и повреждения клапанного аппарата вены. При тяжелой обструкции и выраженном повреждении клапанного аппарата вены увеличивается риск рецидива ТГВ и тяжесть посттромботической болезни [64, 65].

### **Тромбоэмболия легочной артерии, естественное течение**

ТЭЛА вызывает нарушение газообмена и другие патологические изменения функции легких. Существует множество экспериментальных работ, описывающих патофизиологические процессы, происходящие в легких после возникновения ТЭЛА. В момент эмболии происходит остановка кровообращения по окклюзированной ветвям ЛА и изменение кровотока в свободном от эмболов артериальном русле, что ведет к изменению В/П баланса в легких [67, 68]. В областях легких, перфузируемых артериями, подвергшимися эмболии, возникает «мертвое» альвеолярное пространство [69], а также развивается бронхоспазм как следствие развития альвеолярной гипоксии [70]. В результате возникает гипервентиляция, механизм развития которой остается до конца не ясным.

Основным признаком нарушения газообмена при ТЭЛА является гипоксемия, возникающая из-за нарушения В/П равновесия и шунтирования крови, насыщенной углекислым газом, в артерии большого круга кровообращения.

Нарастание артериальной гипоксемии отмечается при остром увеличении постнагрузки ПЖ, уменьшении СВ и снижении насыщения кислородом венозной крови [71]. Усилению гипоксемии также способствует появление шунтирования крови «справа налево» у пациентов с массивной ТЭЛА, которое осуществляется на уровне внутрилегочного или внутрисердечного кровообращения [72]. При эмболии, приводящей к значительному увеличению давления в ЛА, начинает повышаться перфузия крови по плохо вентилируемым или невентилируемым отделам легких. Кроме того, значительное повышение давления в правых отделах сердца может привести к внутрисердечному шунтированию крови через овальное окно (видео 01, см. ) . Другой механизм развития гипоксемии связан с потерей сурфактанта [73], которая начинает развиваться приблизительно через 24 ч после полной окклюзии ЛА и прекращения кровотока. За это время или несколько позже сурфактант начинает разрушаться в измененных альвеолярных зонах из-за развития отека и ателектаза. При разрешении тромбоза и возобновлении перфузии в этих областях гипоксемия разрешается.

Одним из нечастых осложнений ТЭЛА является инфаркт ткани легкого. Такая невысокая

частота инфаркта легкого объясняется тем, что паренхима легкого имеет три возможных источника снабжения кислородом: легочные артерии, бронхиальные артерии и контактное насыщение из воздуха [74]. У пациентов без сопутствующей сердечно-легочной патологии большие инфаркты (видимые на рентгенограмме легких) встречаются редко [75, 76]. Однако аутопсийные находки предполагают достаточно частое развитие небольших инфарктов в бассейнах мелких ветвей ЛА [77, 78]. Инфаркты также развиваются у 20–33% пациентов с выраженной сердечной или легочной патологией, которая компрометирует бронхиальное кровообращение или проходимость дыхательных путей. У пациентов с левожелудочковой недостаточностью инфаркт легкого может развиваться в результате повышения венозного давления в малом круге кровообращения, что приводит к нарушению бронхиальной проходимости [79].

Изменения гемодинамики и сердечной деятельности в результате ТЭЛА связаны с тремя факторами: степенью уменьшения площади поперечного сечения сосудистого русла легких, исходным состоянием сердечно-легочной системы, и вазоконстрикцией, опосредованной гипоксическим и нейрогуморальным влиянием [80–85]. За увеличение артериального сопротивления в легочном русле в первую очередь ответственна механическая обструкция сосудов тромбоемболом, другим усугубляющим фактором является выделение вазоактивных веществ, таких как эндотелин, тромбоксан А<sub>2</sub> и серотонин [86, 87]. Нужно отметить, что правые отделы сердца обладают слабыми компенсаторными резервами в условиях резкого повышения давления в ЛА при массивной ТЭЛА. У пациентов без сопутствующей сердечно-легочной болезни при обструкции менее 20% легочного русла включается ряд компенсаторных реакций, которые минимизируют неблагоприятные гемодинамические последствия. Легочные сосуды растягиваются, улучшается их кровенаполнение, в результате нормализуется периферическое сопротивление и снижается давление в ЛА, также отмечается компенсаторное увеличение ЧСС для поддержания адекватного СВ. При увеличении степени обструкции легочного сосудистого русла до 30–40% выявляется повышение давления в ЛА и правых отделах сердца, включается механизм Франка–Старлинга, который вызывает усиление сокращений ПЖ и увеличивает СВ. Если степень обструкции ЛА достигает 50–60%, компенсаторные механизмы быстро истощаются и отмечается резкое повышение давления в ЛА. Когда степень обструкции легочного русла превышает эти значения, отмечается расширение правых камер сердца, увеличение напряжения стенок ПЖ и развитие ишемии миокарда, СВ падает и развивается системная гипотензия. Гипотензия ухудшает ситуацию из-за снижения коронарного перфу-

зионного давления в напряженной стенке ПЖ, что может привести к его острой ишемии [88]. Известно, что среднее максимальное давление в ЛА у пациентов без выраженной сопутствующей кардиальной патологии составляет 40 мм рт. ст., соответствующее систолическому давлению 70 мм рт.ст. Также выявлено, что связь между степенью обструкции легочного русла и периферическим сосудистым сопротивлением имеет гиперболическую зависимость; периферическое сопротивление увеличивается в меньшей степени, чем обуславливающий ее объем обструкции сосудистого русла, так как отмечается компенсаторное растяжение непораженных артерий и вовлечение в кровоток резервных сосудов. При исчерпании компенсаторных возможностей отмечается резкое повышение периферического сосудистого сопротивления [89].

Гемодинамические последствия ТЭЛА у пациентов с сопутствующей сердечно-легочной патологией заметно отличаются от таковых у больных без выраженной сопутствующей патологии [85]. У последних имеется явная взаимосвязь подъема давления в ЛА со степенью обструкции легочного русла, тогда как у пациентов с выраженной сердечной и легочной патологией давление в ЛА не всегда соответствует тяжести ТЭЛА. В результате тяжелая ЛГ может развиваться в ответ на сравнительно небольшое уменьшение объема легочного русла вследствие ТЭЛА. Например, у пациентов с предшествующей гипертрофией ПЖ [в том числе при хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЭЛГ), левожелудочковой недостаточности, патологии клапанного аппарата сердца, наличии внутрисердечного шунтирования] высокие показатели давления в ЛА могут быть и при небольшой ТЭЛА.

После того как случился эпизод ТЭЛА, с тромбоемболами в ЛА проходят процессы, похожие на те, которые были описаны ранее для венозных тромбов, то есть происходит частичная или полная резорбция тромбов вследствие фибринолиза, а также организация с последующей реканализацией. Как правило, процесс разрешения ТЭЛА проходит максимально в первую неделю, постепенно замедляясь в следующие 4–8 нед, затем идет крайне медленно [69, 90–95]. Термин «разрешение» используется здесь потому, что обычно невозможно окончательно судить о том, в какой степени процесс лизиса (по сравнению с организацией и реканализацией) участвовал в разрешении тромбоемболии. Наиболее часто данные о разрешении ТЭЛА мы получаем, опираясь на перфузионную скintiграфию легких, а не на ангиографические данные, соответственно, проходимость легочных артерий оценивается по косвенным признакам. Тем не менее эти данные позволяют предположить, что после перенесенной ТЭЛА остаются анатомические дефекты, а полное восстановление легочного кровотока является



скорее исключением, чем правилом [69, 90–95]. Период гемодинамического восстановления, за который происходит стабилизация давления в ЛА, составляет около 6 нед [97]. Приблизительно у одной трети пациентов, перенесших ТЭЛА, имеются остаточные нарушения перфузии, приводящие к ряду симптомов, включающих одышку, низкую толерантность к физической нагрузке и сохранение повышенного давления в ЛА [98]. Тем не менее остаточная обструкция легочного русла, достаточная для того чтобы вызвать клинически значимую ЛГ, встречается редко. Клиническое течение заболевания и лечение этой небольшой группы пациентов будут описаны ниже.

## Клиническая картина

Наиболее частыми клиническими проявлениями ТГВ являются отек конечности, боль, часто распирающего характера, цианоз в связи с расширением подкожной венозной сети. Классическими являются клинические симптомы Мозеса — появление или усиление боли при сдавливании голени в переднезаднем направлении, Хоманса — появление боли при тыльном сгибании стопы.

Многочисленными исследованиями доказано, что клинические методы диагностики при ТГВ имеют достаточно низкую информативность [52, 99–102]. У пациентов с симптомами, характерными для ТГВ, в 60–80% случаев тромбоз не был выявлен после проведения объективных методов обследования. Еще большее беспокойство вызывает тот факт, что в некоторых случаях пациенты с ТГВ не имеют явных клинических симптомов, характерных для данного заболевания. Были разработаны алгоритмические модели, включающие клинические факторы риска и симптоматику, для возможности выделения степени риска наличия тромбоза при отсутствии возможности для инструментальной диагностики [101, 104]. Спектр патологических состояний, с которыми следует дифференцировать ТГВ, достаточно широк и включает артриты, травмы мышц и сухожилий, нейропатии, лимфедему, разрыв кисты Бейкера, хроническую артериальную и венозную недостаточность, острый тромбоз вен.

Диагноз ТЭЛА не может быть установлен или снят только на основании клинической картины [105–107], однако выявление клинических признаков и симптомов, связанных с развитием ТЭЛА, необходимо для выбора правильного алгоритма дальнейшей диагностики этого грозного заболевания. Несмотря на то что симптомы и признаки ТЭЛА часто накладываются, можно выделить три основных клинических синдрома:

- 1) изолированная одышка;
- 2) боли в грудной клетке и/или кровохарканье;
- 3) циркуляторный коллапс [108].

В исследовании PIOPED (проспективное исследование диагностики легочной эмболии) вы-

явлено, что среди пациентов без предшествующих сердечно-легочных заболеваний боли в грудной клетке и/или кровохарканье выявлены приблизительно у 60% пациентов с ТЭЛА, изолированная одышка отмечалась примерно в 25% случаев, циркуляторный коллапс — у 10% больных.

Наиболее частым симптомом является внезапное появление одышки [107–109], которая присутствует в большинстве случаев ТЭЛА. Тем не менее важно отметить, что у 27% пациентов, которым был в итоге выставлен диагноз ТЭЛА, одышка отсутствовала (исследование PIOPED). Боли в грудной клетке встречались несколько реже одышки в 66% случаев, а кровохарканье в 15%. Менее чем у 50% пациентов развивается кашель, отек нижних конечностей — у 28%, боль в нижней конечности — у 26% пациентов с ТЭЛА. У больных с массивной ТЭЛА часто развивается коллапс с потерей сознания, имеет место чувство безнадежности и страх смерти. Кроме этого массивная ТЭЛА может протекать под «маской» стенокардии вследствие развития ишемии ПЖ.

При физикальном обследовании также наиболее часто выявляется одышка (частота дыхания более 20 в минуту) — у 70% больных, хрипы в легких — у 55%, тахикардия — у 30%, усиление II тона в проекции клапана легочного ствола — у 23% пациентов. Гипертермия часто развивается после ТЭЛА, однако температура редко превышает 38,3 °С. Кровохарканье, отмечаемое при ТЭЛА, обычно незначительной интенсивности, однако может сохраняться в течение нескольких дней. При массивной ТЭЛА доказательством перегрузки ПЖ является усиленный акцент II тона (закрывание клапана ЛА), выслушиваемый во втором межреберье у левого края грудины.

Очевидно, что эти симптомы являются неспецифическими. В исследовании PIOPED [108, 109] не выявлено различий в симптоматике между пациентами с положительными и отрицательными ангиограммами. Также в части изложения признаков только присутствие хрипов, тон  $S_4$  и усиление легочного компонента в  $S_2$  позволило различить пациентов с положительными и отрицательными ангиограммами [108, 109]. Кроме того, у больных с сопутствующими сердечно-легочными заболеваниями симптомы и признаки ТЭЛА часто могут быть замаскированы элементами сопутствующего заболевания [106].

Важно помнить, что симптомы ТЭЛА, описанные в клинических исследованиях, выявляются далеко не всегда, около 40% больных с подтвержденной ТЭЛА не имели клинической симптоматики заболевания [61, 105, 110]. Несомненно, что частота и выраженность симптомов ТЭЛА зависят от степени эмболической окклюзии и исходного состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Окклюзия эмболами мелких и средних по объему сегментов ЛА не сопровождается яркой клинической картиной или даже протекает бес-

симптомно, однако у пациентов с тяжелой исходной сердечной и легочной патологией симптомы ТЭЛА выражены сильнее [111].

Вследствие малоспецифичной симптоматики ТЭЛА дифференциальная диагностика достаточно сложна, особенно при наличии сопутствующей сердечной или легочной патологии. Не просто отличить ТЭЛА от проявлений застойной сердечной недостаточности, обострения хронических легочных заболеваний, послеоперационных ателектазов. При наличии гипертермии, одышки и рентгенологических изменений ТЭЛА можно спутать с бактериальной пневмонией. Наличие гипертермии и лейкоцитоза (редко более  $15 \times 10^9/\text{л}$ ) — не частое, но описанное проявление ВТЭО [112, 113].

Таким образом, несмотря на всю важность оценки клинической симптоматики в установлении первичного диагноза, последняя зачастую является стертой, поэтому все сомнительные случаи требуют назначения инструментальных методов диагностики, что уменьшает вероятность пропуска данного жизнеугрожающего состояния.

## Диагностика венозного тромбоза


Правильный диагностический подход к ВТЭО должен учитывать тот факт, что острый венозный тромбоз и ТЭЛА являются проявлениями одного и того же заболевания: острый венозный тромбоз является источником ТЭЛА, а ТЭЛА представляет собой осложнение острого венозного тромбоза.

### Рентгенконтрастная флебография

Среди инструментальных исследований всегда должен быть «золотой стандарт». В случае с ТГВ таким стандартом много лет считалась рентгенконтрастная флебография.

В исследовательских целях это хороший «золотой стандарт», однако сегодня он редко применяется на практике. Флебография выполняется в соответствии с определенным протоколом, описанным Rabinov и Paulin в 1972 г. [114].

Самым надежным критерием для диагностики тромбоза вен является постоянный дефект заполнения внутри просвета исследуемой вены, проявляющийся на двух изображениях или более. Другие критерии, такие как отсутствие визуализации глубоких вен, наличие венозных коллатералей или непостоянные дефекты наполнения, считаются менее точными. В случаях когда используются точный протокол выполнения и четкие критерии описания, контрастная флебография имеет высокую чувствительность и специфичность. Тем не менее исследование не лишено недостатков. Специалисты, оценивающие флебограммы, признают, что результаты нелегко интерпретировать, особенно у больных, ранее переносивших веноз-



ный тромбоз. К сложностям проведения рентгенконтрастной флебографии также можно отнести следующее: проблемы катетеризации вены, особенно при наличии выраженного отека; важность квалификации исследователя для установления точного диагноза; аллергический и нефротоксический риски, ассоциированные с введением контрастного вещества; венозный тромбоз, который может быть вызван самой процедурой; стоимость, инвазивный характер и дискомфорт исследования. Весь комплекс трудностей, проблем и рисков, связанный с данным исследованием, делает непрактичным его применение, особенно для возможного динамического контроля. В настоящее время используется только ретроградная рентгенконтрастная илеокавография (рис. 11.71, видео 02, см. )

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) представляет собой определенную альтернативу рентгенконтрастной флебографии и является наиболее широко используемым неинвазивным методом диагностики ТГВ. МРТ и спиральная КТ могут с высокой точностью выявлять тромбоз, но их широкое использование ограничено стоимостью, а также в случае с КТ — потребностью в контрастировании.

### Ультразвуковое дуплексное сканирование

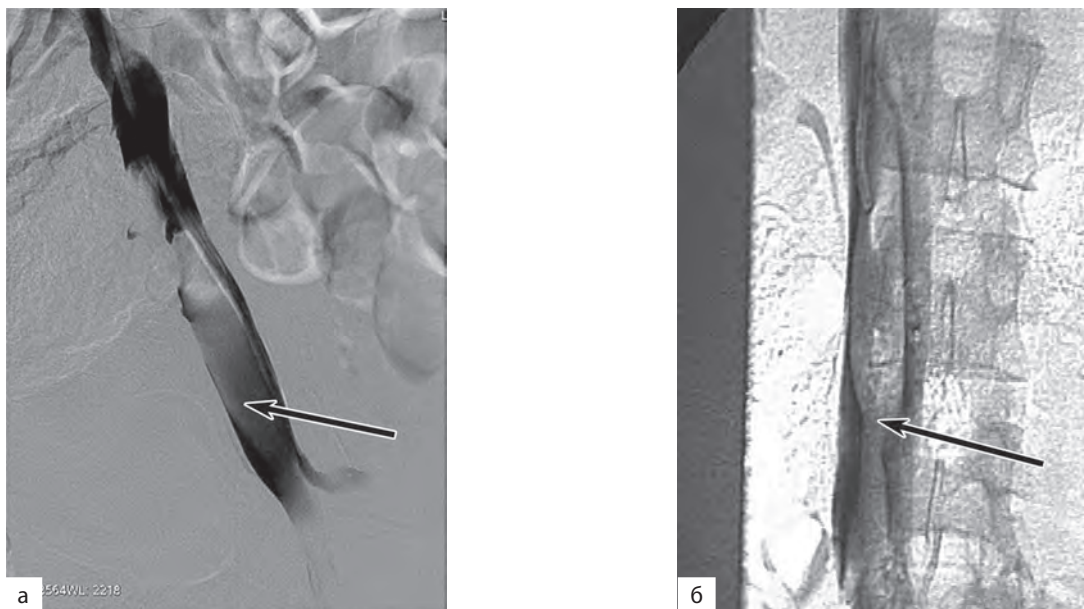
С конца 1990-х годов дуплексная ультрасонография получила центральную роль в неинвазивной диагностике ТГВ нижних конечностей [115].

Для диагностики венозного тромбоза используется ряд критериев, самым надежным из которых является несжимаемость исследуемого венозного сегмента при проведении компрессионной пробы (рис. 11.72).

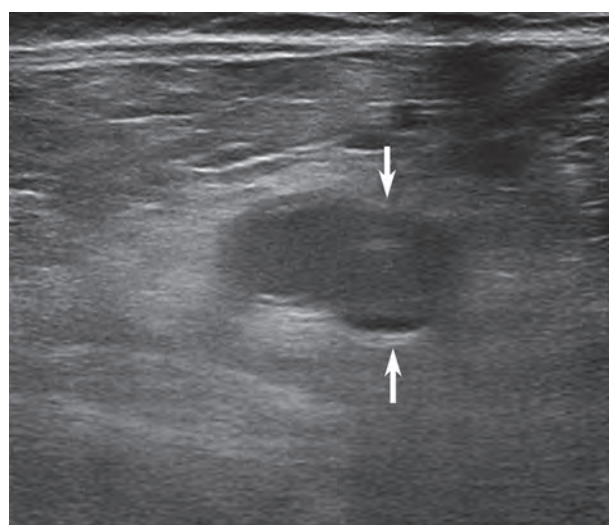
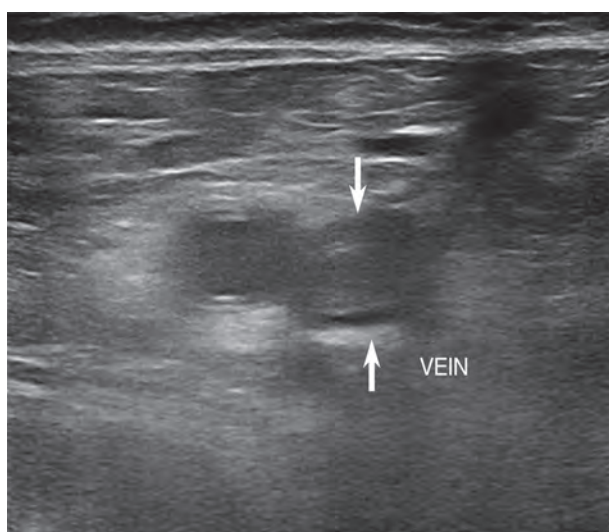
Другие, менее надежные критерии включают в себя наличие эхогенного материала в просвете вены, расширение вен, отсутствие фазного кровотока, связанного с дыханием, отсутствие рефлюкса по общей бедренной вене при проведении пробы Вальсальвы, уменьшение или отсутствие цветового картирования при доплерографии, а также отсутствие усиления кровотока по бедренной вене, происходящего при компрессии голени (рис. 11.73, см. , видео 03, см. )

Отсутствие увеличения потока крови как при пробе Вальсальвы, так и при компрессии голени может указывать на закупорку вен между местом повышения давления и исследуемой веной. Отсутствие гиперэхогенного содержимого в просвете вены нельзя считать важным критерием для исключения диагноза венозного тромбоза, так как при остром тромбозе этот признак определяется не всегда.

С конца 1990-х годов проводятся многочисленные исследования, которые демонстрируют чувствительность и специфичность УЗДС, превышающую 95% у симптомных пациентов с проксимальными венозными тромбозами. Также предложены упрощенные компрессионные тесты,



**Рис. 11.71.** Контрастная флебография: а — флотирующий тромб левой общей подвздошной вены (Маров К.Б.); б — гигантский флотирующий тромб нижней полой вены (Шиповский В.Н.)



**Рис. 11.72.** Компрессионная проба при ультразвуковом исследовании при тромбозе глубоких вен. В просвете вены выявляются плотные тромботические массы, несжимаемые при компрессии датчиком (вена указана стрелкой) (Федерякина А.В.)

которые ограничивались обследованием только симптомной нижней конечности или только общей бедренной и подколенной вен (а не всей венозной системы нижней конечности), что способствовало экономии времени исследования. Однако при таком подходе не диагностировали изолированные тромбозы поверхностной бедренной вены или вен голени [116–118]. Кроме того, у пациентов с симптомным ТГВ тромбы в венах асимптомной контралатеральной нижней конечности выявляются приблизительно в 5–10% случаев [119]. Учитывая вышесказанное, необходимо полное обследование венозной системы обеих нижних конечностей.

УЗДС является менее точным в обнаружении симптомных тромбов, локализующихся в венах

голеней (чувствительность  $\approx 70\%$ ) и асимптомных тромбов в проксимальных венах (чувствительность  $\approx 50\%$ ), тем самым ограничивая его полезность в качестве скринингового исследования [120]. В случаях отрицательного результата УЗДС у пациентов с серьезным подозрением на ТГВ в выявлении заболевания доказала свою эффективность стратегия динамического УЗ-контроля с периодичностью 1–2 раза в течение последующей недели [121].

### Магнитно-резонансная томография

МРТ-методики обнаружения венозного тромбоза включают спин-эхо-МРТ, градиентное МРТ и магнитно-резонансную ангиографию (венографию). По предварительным данным, МРТ име-

ет приблизительно такую же чувствительность и специфичность, как и УЗДС [122, 123].

Потенциальным преимуществом МРТ является возможность проведения исследования всей венозной системы нижних конечностей, в том числе и тазовых вен. Недостатки, связанные с МРТ, включают в себя высокую стоимость, ограниченную доступность, а также необходимость наличия опытного специалиста, способного выполнять и интерпретировать исследования должным образом.

### Компьютерная томография

Роль КТ в качестве сольного исследования для выявления венозного тромбоза ограничена. Чувствительность и специфичность КТ-ангиографии сопоставимы с УЗДС, но есть ограничения, которые связаны с необходимостью введения контрастного вещества и соответствующими рисками, а также с радиационным облучением. Потенциальные преимущества КТ-ангиографии включают возможность визуализации тазовых вен (рис. 11.74) и НПВ (рис. 11.75).

Одновременное выполнение КТ-флебографии и КТ-легочной ангиографии может играть определенную позитивную роль в оценке пациентов с ТЭЛА [124, 125].

### Исследование системы гемостаза

Поиск быстрого и точного анализа крови, способного диагностировать ВТЭО, являлся предметом серьезного исследовательского интереса, проведен анализ различных серологических маркеров, в том числе D-димера, фибрин-мономера, фрагмента протромбина, комплекса тромбин-антитромбин III, фибринопептида В и фибронектина. Наиболее

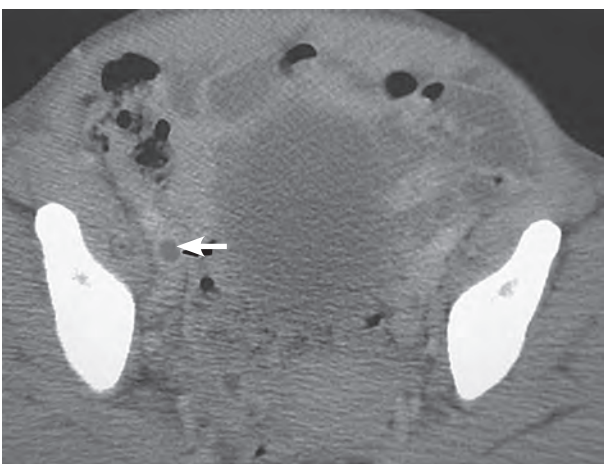
тщательной клинической оценке был подвергнут D-димер как отдельно, так и в сочетании с другими неинвазивными исследованиями [126, 127].

Тест на уровень D-димера оказался весьма чувствительным, но неспецифичным, то есть повышенные показатели присутствуют почти у всех пациентов с ВТЭО, а также наблюдаются у пациентов в преклонном возрасте, при беременности, травмах, инфекции, послеоперационном периоде, воспалительных процессах и злокачественных новообразованиях. Поэтому роль D-димера ограничивается только исключением ВТЭО. Были проведены исследования, подтвердившие высокую чувствительность этого анализа — от 80 до почти 100% [126–128].

Такой высокочувствительный тест, как энзим-связанный иммуносорбентный анализ, способен исключить ВТЭО, но скомпроментирован высокой частотой ложноположительных результатов, поэтому его клиническое применение ограничено.

Менее чувствительные анализы (например, латекс-агглютинация, агглютинация красных кровяных телец) не имеют возможности исключить ВТЭО в качестве сольных исследований, но могут быть успешно использованы в сочетании с другими методами оценки клинической вероятности или неинвазивными диагностическими исследованиями.

Тест на исследование D-димера успешно применяется как часть ряда различных диагностических стратегий, а отрицательные результаты этих стандартизированных высокочувствительных анализов способны безопасно исключить ТГВ у амбулаторных больных с низким или промежуточным значением клинической вероятности заболевания [129, 130].



**Рис. 11.74.** Непрямая контрастная флебография. Осеовое контрастное изображение малого таза показывает дефект наполнения правой наружной подвздошной вены (стрелка), что связано с тромбозом глубоких вен (Courtesy Michael Gotway, MD.)



**Рис. 11.75.** Непрямая контрастная флебография. Аксиальное изображение с контрастным усилением брюшной полости и забрюшинного пространства, выполняемое в процессе непрямого контрастирования. Флебография показывает дефект наполнения в просвете нижней полой вены (стрелка), что связано с тромбозом глубоких вен (Courtesy Michael Gotway, MD.)

### Оценка клинической вероятности

Большим шагом вперед в диагностике ТГВ и ТЭЛА был переход от технико-ориентированного подхода на современную стратегию, основанную на работах математика VIII в. из Хорезма Мухаммада ал-Хорезми и английского математика XVIII в. Томаса Байеса. В рамках этой стратегии начальная вероятность заболевания рассчитывается независимо от конкретного результата теста либо с помощью эмпирических средств, или правила стандартизированного предсказания, оценивающегося в сочетании с отношением правдоподобия теста (производная от чувствительности и специфичности этого теста) для оценки вероятности заболевания.

Эта посттестовая вероятность может быть использована как основа для клинической оценки, подтверждения или исключения заболевания с определенной степенью вероятности или для определения необходимости в дополнительной диагностике.

Было разработано и утверждено несколько схем клинического прогнозирования для венозного тромбоза [131].

Шкала Wells, первоначально описанная в 1995 г. и пересмотренная впоследствии, включает девять клинических признаков и распределяет пациентов с подозрением на ТГВ на три категории — с низкой, средней и высокой степенью вероятности, в которых частота венозных тромбозов приблизительно 3, 17 и 75% соответственно [132]. При использовании этой шкалы прогнозирования в сочетании с УЗДС вен нижних конечностей диагноз ТГВ может быть легко исключен у пациентов с низкой клинической вероятностью тромбоза вен при отрицательных показателях УЗДС вен нижних конечностей и подтвержден у пациентов с высо-

кой клинической вероятностью и положительными результатами УЗДС вен нижних конечностей. Такой подход значительно снижает потребность в контрастной флебографии или серийных УЗИ нижних конечностей.

Схема Wells была вновь пересмотрена с целью включения 10 клинических характеристик, способных разделить пациентов на группы «клинически вероятных» и «клинически маловероятных» категорий (табл. 11.10).

Для амбулаторных пациентов, попадающих в клинически маловероятную категорию, диагноз ТГВ можно достоверно исключить в случае отрицательного теста на D-димер, ограничивая тем самым необходимость выполнения УЗИ [130]. Возможность исключения венозного тромбоза у амбулаторных больных с использованием оценки клинической вероятности и отрицательного результата анализа D-димера была подтверждена другими авторами [133].

Следует подчеркнуть, что стратегию оценки клинической вероятности ТГВ, построенную и проверенную для амбулаторных пациентов, следует подвергнуть критическому рассмотрению, прежде чем она может быть применена к стационарным больным.

### Диагностика тромбоэмболии легочной артерии

Существуют некоторые параллели между подходами в диагностике ТГВ и ТЭЛА. Пожалуй, наиболее важные в том, что клиническая картина хотя и позволяет заподозрить ВТЭО, но не дает возможности исключить или подтвердить диагноз без проведения инструментальной диагностики. При этом правильное использование стратегии клинического прогнозирования в сочетании с не-

**Таблица 11.10.** Шкала Wells для клинической оценки вероятности тромбоза глубоких вен

Категории риска	Количество баллов
Активное злокачественное новообразование (в настоящее время или в предшествующие 6 мес)	1
Плегии, парезы или длительная иммобилизация нижних конечностей	1
Постельный режим более 3 сут или большие хирургические операции за последние 3 мес, потребовавшие регионарной либо общей анестезии	1
Локальная болезненность при пальпации по ходу глубоких вен нижних конечностей	1
Отек всей нижней конечности	1
Отек икры как минимум на 3 см больше, чем на бессимптомной стороне (измерение на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости)	1
При пальпации зоны отека остаются пальцевые вдавления	1
Неварикозное расширение коллатеральных подкожных вен	1
Документированный ТГВ в анамнезе	1
Альтернативный диагноз столь же или более вероятен, чем ТГВ	-2
<b>Баллы</b>	<b>Вероятность ТГВ</b>
>2 баллов	Вероятно
<2 баллов	Маловероятно

инвазивными исследованиями может существенно уменьшить потребность применения инвазивных методов исследования.

### Стандартное инструментальное исследование

С помощью стандартных инструментальных исследований невозможно точно установить диагноз ТЭЛА. Однако, хотя ни одно из них не обладает способностью выставить диагноз эмболии, они предоставляют ценную дополнительную информацию, а также могут подтвердить наличие альтернативного диагноза.

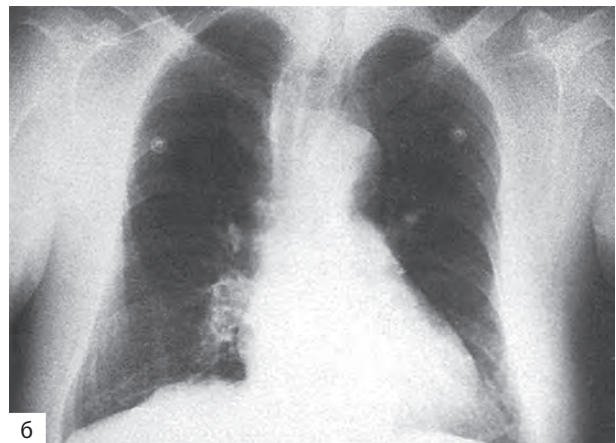
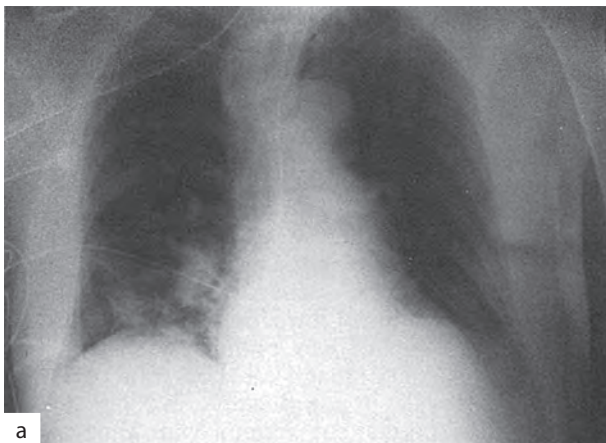
У большинства пациентов с ТЭЛА наблюдаются изменения на рентгенограммах грудной клетки [134]. Тем не менее эти отклонения, как правило, незначительные, неспецифические и, следовательно, не имеют существенной диагностической ценности (рис. 11.76).

В исследовании RIOPED [109] наиболее распространенными были ателектазы и затемнения в легких. Существует некоторая путаница по поводу диагностической конфигурации рентгенологических аномалий вследствие эмболии. Как правило, примыкающие к плевральной поверхности затемнения могут быть любой формы, не обязательно клиновидной (рис. 11.77).

Хотя плевральный выпот наблюдается почти у половины пациентов, он обычно незначителен и ограничивается реберно-диафрагмальным синусом [107]. Такие ранее обнаруженные рентгенологические признаки, как симптом Вестермарка (области с обедненным сосудистым рисунком), симптом Хэмптона (область клиновидного затемнения с основанием у плеврального края) и симптом Флейшнера (наличие выпуклости легочного ствола), не подтвердили выраженного селективного значения. У пациента с гипоксемией или легочными жалобами выполнение обзорной рентгенографии грудной клетки может быть весьма полезно с точки зрения проведения дифференциальной диагностики с другими возможными заболеваниями, протекающими под «маской» ТЭЛА. Главное значение рентгенографии грудной клетки при подозрении на ТЭЛА — в исключении конкурирующих диагнозов.

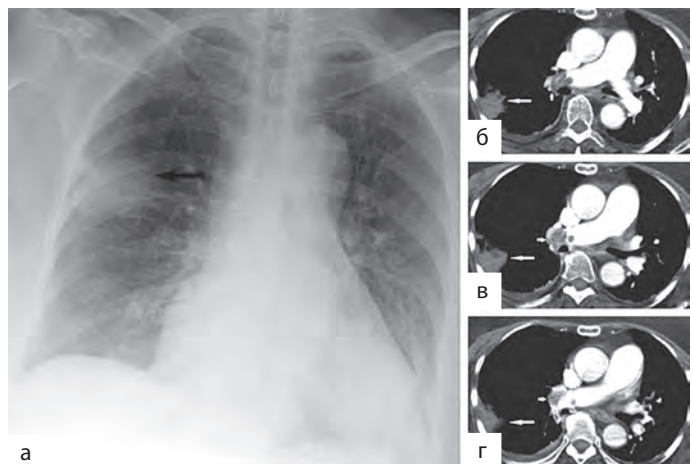
ЭКГ-показатели при ТЭЛА хоть и распространены, но разнообразны и неспецифичны [135].

Наиболее распространенные нарушения включают неспецифическую тахикардию, инверсию зубца *T*, а также отклонения сегмента *ST*. При более обширной окклюзии ЭКГ может выявить «классические» показатели перегрузки правых от-



**Рис. 11.76.** Рентгенограммы грудной клетки у пациента с тромбоэмболией легочной артерии: а — затемнения вследствие ателектаза с отеком в правой нижней доле у пациента с тромбоэмболией легочной артерии, подтвержденной при ангиопульмонографии; б — 2 нед спустя затемнения регрессировали (Courtesy Michael Gotway, MD.)

**Рис. 11.77.** Эмболия легочной артерии: а — фронтальная рентгенограмма легких у пациента с тромбоэмболией легочной артерии демонстрирует округлое затемнение в периферической части верхней доли правого легкого, связанное с развитием инфаркта (указано стрелкой); б–г — компьютерные томограммы органов грудной клетки у этого же пациента выявили эмболы в правой верхней и средней долевыми артериях (короткие стрелки), а также клиновидной формы затемнение вследствие инфаркта легкого (длинные стрелки) (Courtesy Michael Gotway, MD.)




делов сердца, в том числе комплекс  $S_1Q_3T_3$ , псевдоинфарктный комплекс ( $Qr$  в  $V_1$ ), полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса или отклонение оси сердца вправо [135, 136].


Нарушения ритма, кроме синусовой тахикардии, встречаются редко и, как правило, наблюдаются у пациентов с сопутствующей сердечной патологией [135].

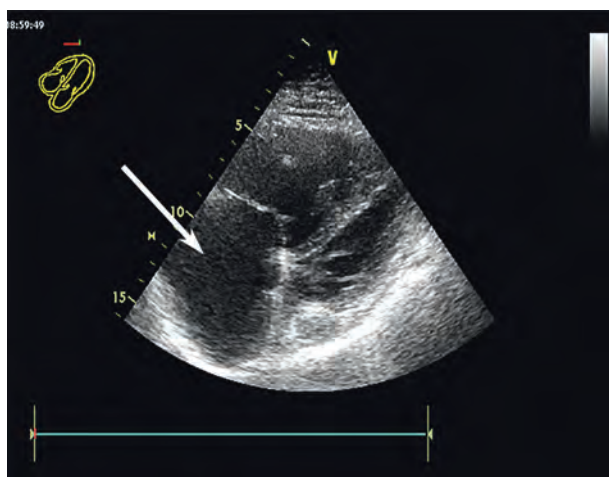
Исследование газов артериальной крови полезно, хотя и не является специфическим тестом [137]. Артериальная гипоксемия может присутствовать при ТЭЛА, и чем более массивным будет нарушение перфузии, тем тяжелее гипоксемия. Тем не менее многие другие состояния также вызывают гипоксемию, а ТЭЛА часто не приводит к гипоксемии и даже может расширять альвелярно-артериальную разность  $pO_2$ . Гипокапния характерна для ТЭЛА; гиперкапния, наоборот, наблюдается редко, появляется при эмболии только у больных с выраженными предшествующими вентиляционными нарушениями или когда такие нарушения возникли из-за нахождения пациента на ИВЛ.

### Эхокардиография

Эхокардиография (ЭхоКГ) имеет важную роль в диагностике ТЭЛА. При обнаружении увеличенного объема ПЖ (рис. 11.78, видео 04, см. ) или повышенного давления в правых отделах сердца и ЛА можно предположить эмболию и провести подтверждающие исследования.

ЭхоКГ-картина ТЭЛА описана как симптом МакКоннелла (гиперкинез или нормокинез верхушечной области ПЖ при гипокинезе и дилатации остальной его части) [138–139].

Прямая визуализация тромбоемболов в правых отделах сердца встречается редко, но вполне возможна (видео 05, см. ). Правильно выполненная чреспищеводная ЭхоКГ демонстрирует отличную специфичность для выявления проксимальной



**Рис. 11.78.** Эхокардиография. Дилатация правых отделов сердца в В-режиме при тромбоемболии легочной артерии (Минлекаева Е.И.)

эмболии, которая включает легочный ствол, правую и левую главные легочные артерии [140]. Чреспищеводная ЭхоКГ также доказала свою ценность при дифференциальной диагностике с инфарктом ПЖ, эндокардитом, перикардиальной тампонадой и расслоением аорты у больных с шоком неясного генеза и признаками повышенного центрального венозного давления. Однако общая чувствительность трансторакальной ЭхоКГ при ТЭЛА составляет приблизительно 50% [141].

Учитывая вышесказанное, ЭхоКГ не может рассматриваться как первичный метод диагностики, однако его можно использовать для уточнения диагноза у пациентов с подозрением на массивную ТЭЛА, с гипотензией или шоком, которым недоступно выполнение КТ-ангиографии или имеются абсолютные противопоказания к введению контрастного вещества.

### Вентиляционно-перфузионная скintiграфия

Несмотря на значительные ограничения, В/П-сцинтиграфия легких может внести большой вклад в диагностику ТЭЛА, если в результате исследования получено одно из двух значений (отрицательная либо высокая вероятность) [109, 142]. Во-первых, отрицательный результат исключает диагноз ТЭЛА с той же долей вероятности, что и отрицательный результат при ангиографии легочных артерий, и более высокой степенью вероятности, чем отрицательный результат на КТ [143]. Эти выводы подтверждены результатами двух крупных клинических исследований, в которых сравнивались В/П-сцинтиграфия и ангиография легких в исследовании PLOPED, выполненном в США [109], и проспективном исследовании диагностики ТЭЛА, выполненном в Европе (PISA-PED) [144]. В обоих исследованиях нормальные показатели при В/П-сцинтиграфии оказались крайне чувствительным методом для исключения ТЭЛА. Высокая ценность нормальных показателей В/П-сцинтиграфии наблюдалась как у пациентов с высокой вероятностью ТЭЛА [109], так и у пациентов, находящихся в критическом состоянии [145]. Значение нормальных показателей перфузионной сцинтиграфии, доказанное в исследованиях PLOPED и PISA-PED, было подтверждено в более поздних публикациях [146–148].

Метаанализ исследований, посвященных диагностике ТЭЛА, показал снижение частоты ТЭЛА при нормальных показателях В/П-сцинтиграфии до 0,3% [149]. В другом исследовании в серии из 188 пациентов при нормальных показателях В/П-сцинтиграфии ТЭЛА также не была выявлена при последующем объективном обследовании [150]. Эти данные поддержаны клиническими рекомендациями Американского торакального общества [151], Британского торакального общества [152], Американской сердечной ассоциации [153] и Европейского общества кардиологов [154], которые рекомендуют при нормальных значениях

В/П-сцинтиграфии исключать ТЭЛА с такой же уверенностью, как при ангиографии легких.

Во-вторых, как показано в исследовании PLOPED [109], при наличии признаков ТЭЛА (множественных сегментарных дефектов) заболевание подтверждается приблизительно в 87% случаев; когда это совпадает с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, возможность установления правильного диагноза увеличивается до 96% (рис. 11.79).

Однако существующие ограничения В/П-сцинтиграфии значительны. Так, по данным PLOPED, имеются следующие довольно тревожные факты:

- 1) у большинства пациентов с подозрением на ТЭЛА результаты В/П-сцинтиграфии не поддаются однозначной интерпретации;
- 2) большинство больных с ТЭЛА не имеют показателей высокой вероятности ТЭЛА;
- 3) у большей части пациентов без ТЭЛА не было нормальных показателей;
- 4) у существенного количества больных с показателями, интерпретированными как умеренный риск (33%) и низкий риск (16%), в дальнейшем предоставлены ангиографические доказательства ТЭЛА [109].

Важно, чтобы клиницисты понимали, что понятие показателя низкого риска ТЭЛА может вводить в опасное заблуждение ввиду частоты ТЭЛА у пациентов в данных группах [155].

В целях увеличения специфичности исследования традиционные критерии, включая критерии PLOPED, полагаются на количество и размеры дефектов перфузии, а также на результаты

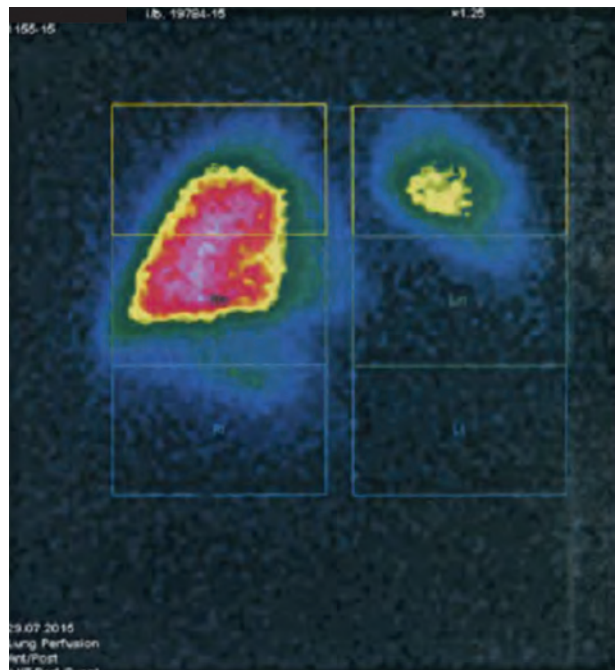
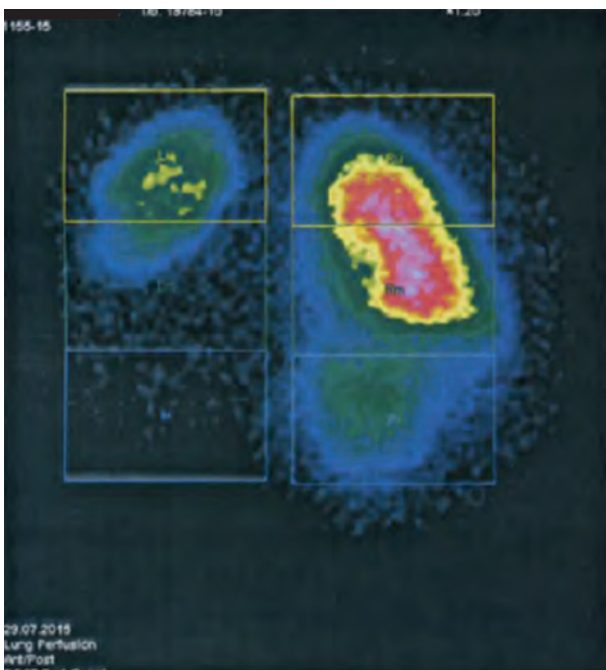
параллельных вентиляционных изображений. Предполагаемой основой для этого является разграничение первичных сосудистых обструкций («несовпадающие» дефекты) от первичных паренхиматозных расстройств в результате компенсаторной легочной вазоконстрикции («совпадающие» дефекты).

Исследователи PISA-PED [156] использовали совершенно другую интерпретационную схему, которая основывалась на форме перфузионного дефекта, и не обращали внимания на их число и размер или их связь с вентиляционными находками. Результаты этого исследования говорят о том, что ТЭЛА может быть достоверно диагностирована, а необходимость в ангиографии ограничивается перфузионными данными в сочетании с оценкой клинической вероятности в отсутствие вентиляционного изображения. Анализ пациентов из исследования PLOPED наводит на такой же вывод [157].

Диагностический подход к ТЭЛА у пациентов, страдающих ХОБЛ, остается особенно сложным в связи с тем, что проявления ТЭЛА у данной группы больных могут имитировать приступ их основного заболевания. К сожалению, ценность В/П-сцинтиграфии в этих случаях даже более ограничена ввиду высокого количества исследований, попадающих в неопределенную категорию [158].

### Компьютерная спиральная томография с контрастированием легочных артерий

КТ-ангиография явилась большим прорывом в диагностике ТЭЛА. В отличие от В/П-



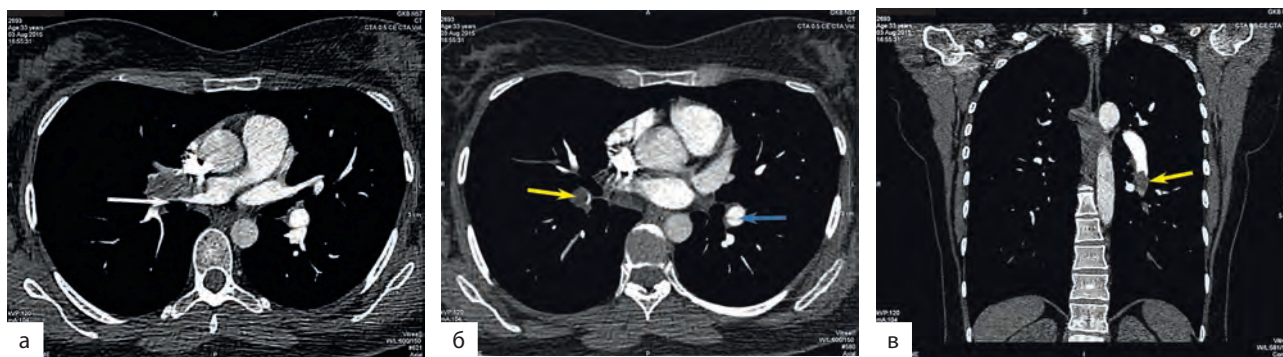
**Рис. 11.79.** Перфузионная сцинтиграфия легких. Нарушение микроциркуляции очагового характера в обоих легких. Сцинтиграфические признаки двусторонней тромбоэмболии легочной артерии (Овчарова М.В.)



сцинтиграфии легких она дает возможность визуализировать эмбол напрямую, так же как и увидеть изменения в паренхиме легких, которые могут подтвердить диагноз эмболии или предоставить альтернативную причину для жалоб пациента (рис. 11.80).

Чувствительность КТ-ангиографии ЛА для выявления ТЭЛА находится в пределах от 57 до 100% с диапазоном специфичности от 78 до 100% [159]. Факторы, влияющие на такое широкое расхождение, связаны со степенью сосудистой обструкции, которую можно обнаружить, и частично с достижениями в КТ-технологиях, которые представлены высоким разрешением, быстротой

сканирования, лучшей визуализацией периферии и меньшим количеством артефактов из-за движений по сравнению с более ранними сканерами. Чувствительность и специфичность КТ-сканирования для выявления эмбола в главной и долевых артериях достигает 95%. При вовлечении сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА отмечается снижение как чувствительности, так и специфичности КТ. По данным разных авторов, чувствительность КТ-сканирования субсегментарных артерий варьирует между 71 и 84% [160]. Изолированное поражение субсегментарных артерий не является редкой находкой и встречается в 30% случаев и более [161,162].



**Рис. 11.80.** Компьютерно-томографическая ангиография легочной артерии при тромбоземболии легочной артерии: а — визуализируется тромбозембол в правой легочной артерии в виде дефекта наполнения в просвете сосуда с четким неровным контуром мягкотканной плотности (30–50 HU); б — определяется дефект наполнения внутри правой нижнедолевой артерии (белая стрелка), слева визуализируется полностью контрастируемый просвет левой нижнедолевой легочной артерии (синяя стрелка); в — мультипланарная реформация позволяет оценить истинную протяженность тромбозембола, определяется полностью обтурированный артериальный сосуд в нижней доле левого легкого (Поливанов Г.Э.)

Все вышесказанное предполагает, что дефекты контрастирования, связанные с эмболией в главных или долевых артериях, подтверждают диагноз ТЭЛА. В противоположность этому дефекты в сегментарных и субсегментарных артериях требуют подтверждения ТЭЛА дополнительными методами диагностики.

Отсутствие видимых дефектов наполнения снижает вероятность наличия ТЭЛА, но не дает возможности исключить ее с такой же долей уверенности, как отрицательный результат В/П-сцинтиграфии легких. Целесообразность проведения терапии у пациентов с субсегментарными эмболиями, выявленными при КТ-ангиографии ЛА, особенно при отсутствии сопутствующего ТГВ или факторов риска развития ВТЭО, наличия хорошего сердечно-легочного резерва, находится под вопросом. Кроме того, не было проведено значительных исследований, оценивающих безопасность использования антикоагулянтов в этой группе больных [163].

Хотя применение КТ-ангиографии ЛА повысило число диагностированных случаев ТЭЛА [164], она имеет определенные ограничения. Техника исследования подразумевает использование йодсодержащих контрастных веществ, и большинство

серьезных осложнений связано с их применением. Эмболы выявляются как очаговые дефекты в просвете артерий. Если выполнение сканирования и описание производится на экспертном уровне, КТ-ангиография ЛА способна идентифицировать эмболы в сегментарных или более крупных артериях (как и В/П-сцинтиграфия легких) [165, 166].

Однако определенные участки, такие как корень легкого, должны быть изучены особенно внимательно, так как возможны ложноположительные результаты. Вероятно, более важно то, что при КТ-ангиографии ЛА трудно определить наличие эмболов в субсегментарных ветвях ЛА. В соответствующей группе больных малые эмболы удалось выявить лишь в 20–30% случаев ТЭЛА [161, 167], в которых В/П-сцинтиграфия была неинформативна [109].

Национальный институт здоровья США провел проспективное исследование диагностики легочной эмболии-2 (PIOPED-2), освещающее показания и противопоказания для КТ-ангиографии ЛА [125]. Прежде чем отобрать 1090 пациентов, исследователи исключили 1350 пациентов из-за повышенного уровня креатинина, связанного с нарушением функции почек, у которых имелся определенный риск применения контрастного

препарата. Еще 272 пациента были исключены из-за наличия аллергии на контраст в анамнезе. В течение исследования около 6% сканирований были исключены из-за низкого качества сканов. Даже после исключения из анализа «плохих» снимков чувствительность КТ-ангиографии ЛА оказалась около 83%, хотя нужно принимать во внимание то, что нет полной уверенности в контрольном «золотом стандарте», с которым проводилось данное сравнение.

Из исследования ROPED-2 также были исключены 976 пациентов, длительно принимающих антикоагулянты. Это показывает другую слабость КТ-ангиографии — дефекты в ЛА сохраняются длительное время, из-за чего нельзя с легкостью дифференцировать ХПЭЛГ и ТЭЛА. Это очень важно, так как частота рецидива ТЭЛА составляет 7% в течение полугодия и около 3% ежегодно за следующие 5 лет [168].

Выполнение КТ-ангиографии подвергает пациентов клинически значимым дозам лучевой нагрузки [169, 170]. Текущие клинические протоколы дают значение дозы, полученной молочной железой женщин, в пределах от 4 до  $6 \times 10^{-2}$  гр за исследование [170]. Это вызывает особое беспокойство, потому что большинство выполняемых КТ-ангиографий ЛА дают отрицательный результат несмотря на соблюдение строгих показаний к исследованию [125, 142]. У пациентов при рецидиве ТЭЛА повторная КТ-ангиография ЛА вызывает риск возникновения радиационного поражения груди и легких.

По клиническим данным, КТ-диагностика и В/П-сцинтиграфия легких имеют практически равноценную информативность и могут быть использованы для исключения клинически значимой ТЭЛА у стабильных пациентов.

Результаты исследований показали, что отказ от проведения антикоагулянтной терапии у больных с отрицательной КТ-ангиографией ЛА в сочетании с отрицательным результатом УЗДС вен нижних конечностей является безопасной тактикой, за исключением пациентов с высокой клинической вероятностью развития ВТЭО [171, 172]. Отказ от антикоагулянтной терапии оправдан у пациентов с невысокой вероятностью ТЭЛА, обнаруженной при В/П-сцинтиграфии, в сочетании с отрицательным результатом УЗДС вен нижних конечностей, кроме больных с низким сердечно-легочным резервом [173, 174].

Недавно проведенное рандомизированное исследование, сравнивающее КТ-ангиографию ЛА и В/П-сцинтиграфию легких в диагностике при подозрении на ТЭЛА, показало сравнимые результаты этих методов обследования для исключения клинически значимой ТЭЛА [142].

Однако важно подчеркнуть, что последние исследования проводились на стабильных пациентах. У нестабильных больных или при низком сердечно-легочном резерве должно быть проведено

более тщательное обследование для исключения ТЭЛА [174].

### **Однофотонная эмиссионная компьютерно-томографическая вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия**

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) — радиологическая методика, которая создает трехмерные изображения из сцинтиграфических данных примерно так же, как КТ создает трехмерные изображения, компилируя множество отдельных рентгенограмм. Полученные с помощью ОФЭКТ вентиляционные и перфузионные снимки — это многообещающий инструмент в диагностике ТЭЛА [175–177]. Томографические изображения могут показать перфузионные дефекты в зонах легких, которые трудно визуализировать с помощью плоских В/П-сканов из-за наличия промежуточной легочной ткани (например, медиальный базальный сегмент в нижних долях) [178]. В результате у ОФЭКТ-В/П получается намного меньшее количество неинтерпретируемых, то есть не имеющих диагностической ценности результатов по сравнению с обычной двухмерной В/П-сцинтиграфией, что является главным недостатком этой методики. По сути неинтерпретируемыми было всего лишь 0,5–3% ОФЭКТ-В/П-исследований [179–181]. Другой плюс данного метода в том, что он дает только 1/4 часть радиации ткани молочной железы по сравнению с КТ-ангиографией ЛА.

Хотя отсутствие диагностического «золотого стандарта» ограничивает наше понимание ее истинной точности, несколько различных исследований подтверждают точность ОФЭКТ-В/П для оценки ТЭЛА. ОФЭКТ-В/П имеет высокую степень соответствия с результатами КТ-ангиографии у больных с подозрением на ТЭЛА [180]. При определении эффективности диагностики ТЭЛА выявлено, что у ОФЭКТ-В/П чувствительность и специфичность для ТЭЛА составляет от 95 до 100% [180, 183, 184].

ОФЭКТ-В/П очень перспективный метод диагностики, однако он не прошел достаточно широкого тестирования, чтобы заменить КТ-ангиографию в качестве главного диагностического метода ТЭЛА. Однако он может быть особенно полезен для пациентов с сомнительными результатами КТ-ангиографии ЛА или в тех случаях, когда особенно необходима меньшая доза облучения грудной клетки. Также это исследование полезно для наблюдения за пациентами, перенесшими ТЭЛА, с целью обнаружения и оценки участков перфузионного нарушения.

### **Исследование вен нижних конечностей**

Поскольку источником большинства случаев ТЭЛА являются глубокие вены нижних конечностей, обнаружение ТГВ у пациентов с подозрением на ТЭЛА хотя и не подтверждает наличие эмбо-

лии, однако наводит на мысль об этом диагнозе и имеет сходный лечебный подход. Положительные результаты ультразвукового обследования без симптомов или признаков, которые можно отнести к острому тромбозу вен нижних конечностей, следует интерпретировать благоразумно, особенно у больных с низкой вероятностью ТЭЛА, потому что даже весьма точный тест может давать ложноположительные результаты при некоторых обстоятельствах [186].


УЗДС вен нижних конечностей имеет низкую результативность у пациентов без симптомов ТГВ или без явных факторов риска ВТЭО [187, 188]. С другой стороны, УЗДС обычно положительна у 10–20% больных с подозрением и у 50% пациентов с подтвержденной ТЭЛА [189]. В связи с вышеизложенным отрицательный результат УЗДС не позволяет исключить наличие ТЭЛА. Установлено, что КТ-флебография (см. рис. 11.75, 11.76) как дополнение при проведении КТ-ангиографии ЛА сопоставима по точности с УЗДС, так как позволяет выявить тромбоз тазовых вен и вен на уровне брюшной полости [124, 125]. Однако комбинированная КТ-ангиография технически сложна [125] и значительно повышает количество дозы радиации, полученной пациентом [169, 170, 190].

### Исследование D-димера

Использование теста на определение D-димера в диагностике ТЭЛА имеет такие же ограничения, как и при выявлении ТГВ. Тем не менее исследования показали, что нормальный результат D-димера позволяет безопасно исключить ВТЭО у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА [191–193]. Несмотря на то что предварительные данные свидетельствуют о возможности исключения ТЭЛА на основании данного анализа при всех уровнях клинической вероятности, эти результаты требуют подтверждения [193].

### Ангиопульмонография

Рассмотренные выше исследования на сегодняшний день способны исключить или подтвердить диагноз эмболии у большинства пациентов с подозрением на ТЭЛА. Использование ангиографии следует рассматривать для пациентов, которым диагноз не был подтвержден или исключен при использовании неинвазивных методов исследования и для которых отказ от назначения антикоагулянтов является небезопасным, когда есть признаки сердечно-легочной недостаточности или результаты диагностического обследования противоречат клинической картине заболевания. Подобно рентгенконтрастной флебографии ангиопульмонография (АПГ) имеет ряд ограничений для использования в качестве «золотого стандарта» при ТЭЛА. Процедура является инвазивной и несет соответствующие риски, особенно у больных с острой недостаточностью ПЖ. Тем не менее опыт ее применения показывает, что представле-

ние о степени риска, связанного с ангиографией, превышает фактический риск данного исследования [194, 195]. АПГ может быть выполнена вполне безопасно, если опытным персоналом соблюдаются необходимые меры предосторожности. Кроме этого, ангиография имеет и другие ограничения. Одним из них является доступность: ангиография выполняется в специальном помещении, в которое необходимо транспортировать больного. В одних учреждениях логистические проблемы могут быть небольшими, тогда как в других достаточно существенными. Другим ограничением является интерпретация АПГ, которая в значительной степени зависит от трех факторов: локализации тромбоземболической обструкции, качества полученных изображений и опыта исследователя. Только два ангиографических признака важны в диагностике ТЭЛА: дефекты заполнения и резкий обрыв контрастирования в легочных сосудах (рис. 11.81, видео 06, 07, 08, см. ).

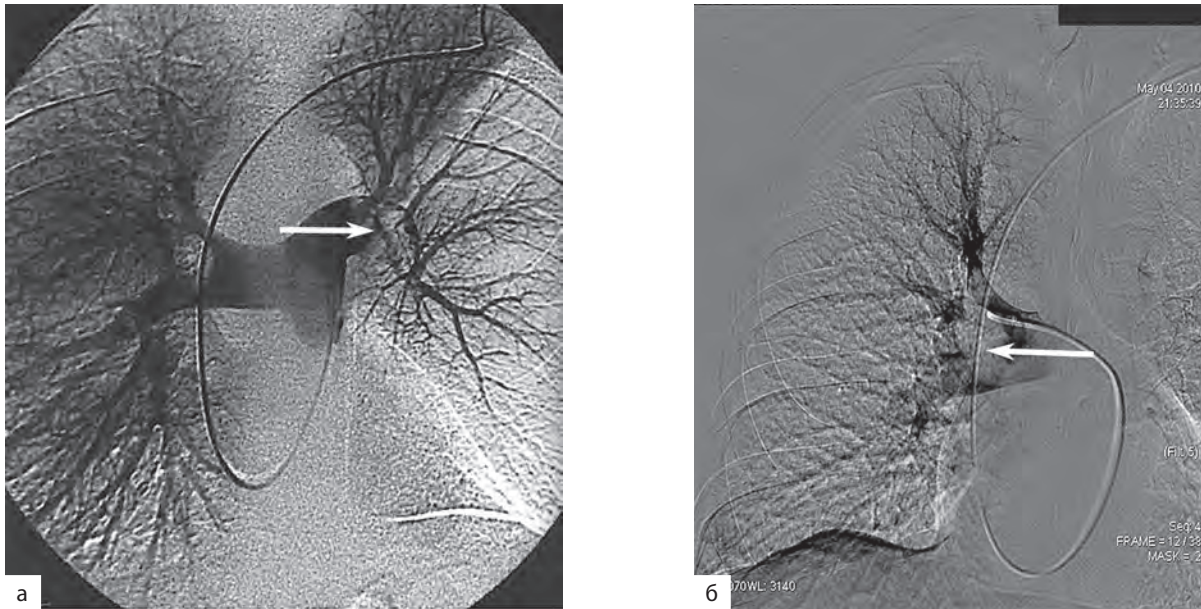
Техническое качество ангиограммы имеет решающее значение для точной идентификации обоих признаков. Артефакты могут быть ошибочно расценены как дефекты заполнения. Очень важно, чтобы было получено хорошее контрастирование сосудов и дефекты заполнения были верифицированы на серии снимков.

Хотя беспокойство по поводу риска не должно препятствовать выполнению АПГ, примечательно, что существуют значительные ограничения для его выполнения и оценки. Парадоксально, но врачебное мышление направлено таким образом, что тромбоз коронарных артерий при инфаркте миокарда не отпугивает от выполнения коронарографии, тогда как вопрос риска часто заставляет отказаться от АПГ пациенту с подозрением на ТЭЛА. Учитывая, что летальность от недиагностированной и нелеченой ВТЭО превышает таковую от инфаркта миокарда, непонятно, почему имеется такое несоответствие, оно не должно существовать при наличии равной компетентности в исполнении и интерпретации этих двух процедур.

## Оценка клинической вероятности тромбоземболии легочной артерии

Внедрение правил оценки клинической вероятности помогает в диагностике ТЭЛА так же, как и в случае ТГВ. Был опубликован ряд стандартизированных схем оценки вероятности ТЭЛА, которые широко варьируют по своей сложности. Простая стандартизированная схема определения вероятности ТЭЛА (табл. 11.11) включала информацию, которая может быть легко получена даже в амбулаторных условиях или в условиях приемного отделения [191, 196].

Сложные схемы прогнозирования ТЭЛА включают большое число клинических переменных и требуют квалифицированной интерпретации



**Рис. 11.81.** Ангиопульмонография при тромбоэмболии легочной артерии: а — тромбоэмболия ствола левой легочной артерии (Шиповский В.Н.); б — тромбоэмболия ствола правой легочной артерии (Маров К.Б.)

**Таблица 11.11.** Шкала Wells для клинической оценки вероятности тромбоэмболии легочной артерии

Категории риска	Количество баллов
Клинические данные и симптомы ТГВ	3
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3
ЧСС >100 ударов в минуту	1.5
Иммобилизация или операция в предшествующие 4 нед	1.5
Перенесенная ТГВ или ТЭЛА	1.5
Кровохарканье	1
Злокачественное образование (в настоящее время или в предшествующие 6 мес)	1

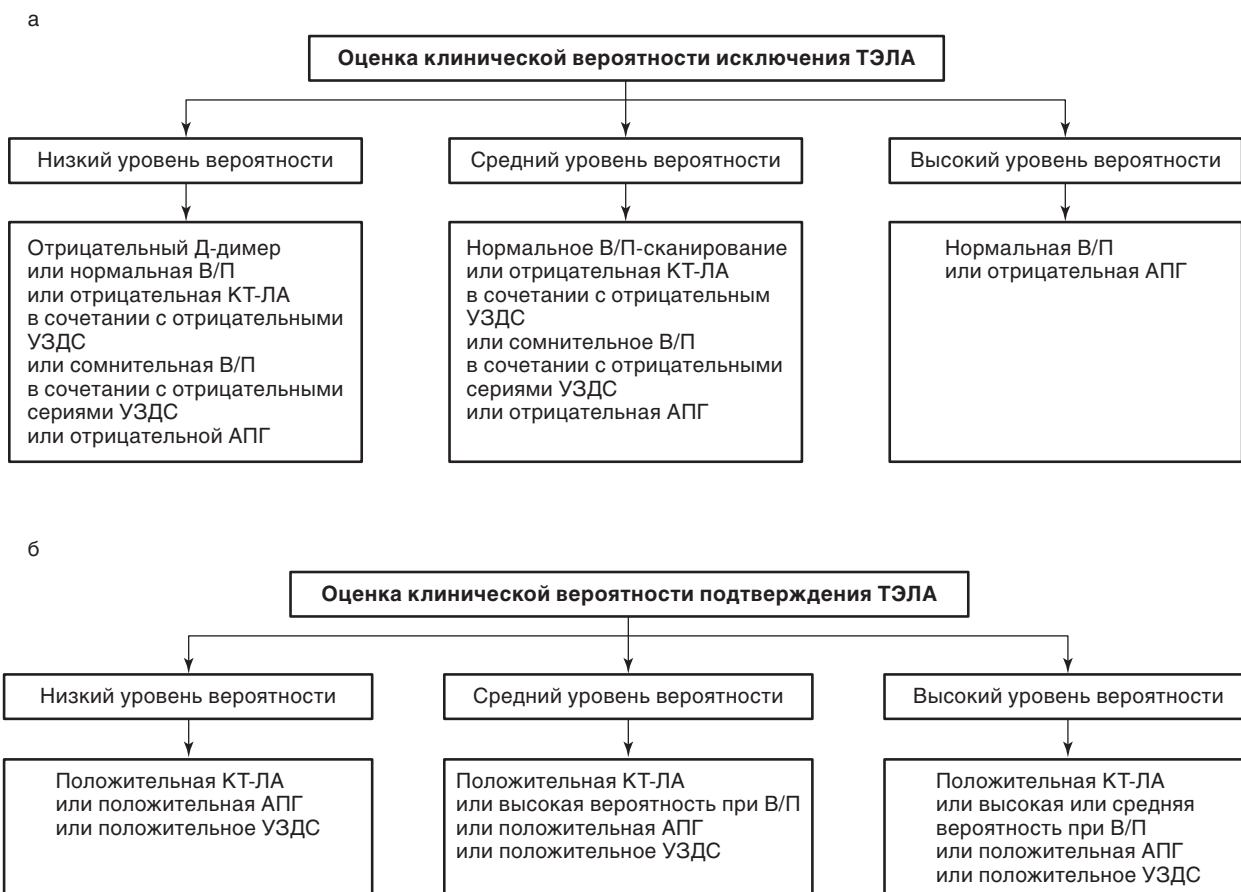
**Примечание:** вероятность ТЭЛА оценивается путем суммирования баллов. При сумме >6 баллов риск расценивают как высокий, 2–6 баллов — умеренный, <2 баллов — низкий риск.

рентгенологических и ЭКГ-данных [197, 198]. Кроме того, врач может субъективно оценить вероятность ТЭЛА. Причем такая субъективная оценка сопоставима по чувствительности с вероятностью, полученной с использованием клинических признаков заболевания [199].

Хотя ни эмпирические, ни стандартизированные способы прогнозирования ТЭЛА не способны подтвердить или исключить наличие заболевания с клинически приемлемой степенью определенности, они оказались способными к стратификации пациентов по категориям вероятности. Комбинируя данные прогнозирования клинической вероятности с результатами неинвазивных методов диагностики, точность в плане подтверждения и/или исключения наличия ТЭЛА может быть значительно увеличена по сравнению с solitary использованием этих методов. Кроме того, уместное применение клинических схем прогнозирования и измерение D-димера может существенно ограничить количество пациентов, которым необходимо выполнение дополнительных методов обследования [200–202].

Резюмируя, нужно отметить, что имеется богатый набор диагностических методик, доступных для пациентов с подозрением на ВТЭО; врач, находясь у постели больного, должен понимать, что возможны разнообразные подходы, и поэтапная диагностическая стратегия, (а не одна, может быть, даже самая лучшая методика) необходима для того, чтобы подтвердить или исключить диагноз (рис. 11.82).

Продолжение антикоагулянтной терапии пациенту, который перенес ТЭЛА, а значит, относится к группе риска по рецидиву заболевания с потенциально возможным летальным исходом, может быть крайне необходимым. Назначение эмпирической антикоагулянтной терапии больному, который не переносил ВТЭО, предполагает ненужную госпитализацию и антикоагулянтную терапию с риском развития геморрагических осложнений, что в итоге негативно влияет на лечение. Наконец, клиницисты должны понимать, что использование схем прогнозирования имеет разное значение при применении у практически здорового населения в амбулаторной практике и у



**Рис. 11.82.** Оценка клинической вероятности исключения (а) или подтверждения (б) тромбоэмболии легочной артерии: УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование (серия УЗДС — 1–2 дополнительных исследования в течение текущей недели); В/П — вентиляционно-перфузионное сканирование

тяжелых больных, находящихся на стационарном лечении.

Для исключения и/или подтверждения ТЭЛА было исследовано много диагностических методов. Несомненно, что начальной точкой диагностического поиска является клиническое подозрение, следующим этапом является определение первичного метода инструментальной диагностики заболевания.

У пациентов с явным клиническим подозрением на ТЭЛА (с вероятностью >70%) и положительным результатом КТ-ангиографии ЛА или высокой вероятностью при В/П-сцинтиграфии легких либо ОФЭКТ-В/П-сканировании диагноз ТЭЛА нужно рассматривать с 95% вероятностью, тогда как отрицательный результат перфузионной сцинтиграфии (ОФЭКТ или простого двумерного) будет исключать данный диагноз. Другие больные с явным клиническим подозрением на ТЭЛА (с невысокой вероятностью при В/П-сцинтиграфии легких или при ОФЭКТ-В/П-сцинтиграфии либо при отрицательном результате КТ-ангиографии ЛА) должны подвергнуться УЗДС вен нижних конечностей, при положительном результате обследования диагноз подтверждается. У оставшихся пациентов возможны различные подходы. Может быть выполнена

серия УЗДС вен нижних конечностей, хотя это не исключает эмболию, но отрицательные результаты говорят о низком риске рецидива ТЭЛА. В качестве альтернативы возможно выполнение АПГ. Эта тактика особенно актуальна у нестабильных больных с сопутствующей кардиальной и легочной патологией, у которых последствия рецидива ТЭЛА могут быть катастрофическими.

При несоответствии данных клинической картины и КТ-ангиографии диагностическая ценность КТ-ангиографии ЛА существенно меняется. Так, прогностическая ценность положительного результата КТ-ангиографии ЛА у пациентов с низкой клинической вероятностью и, наоборот, отрицательный результат у лиц с высокой клинической вероятностью в обоих случаях составляет порядка 60%. У пациентов с низкой клинической вероятностью заболевания негативный анализ на Д-димер, отрицательный результат КТ-ангиографии ЛА или нормальный результат В/П-сцинтиграфии легких способны исключить заболевание.

Существуют особые обстоятельства, которые могут изменить направление диагностического поиска. Так, при наличии выраженных предшествующих паренхиматозных или обструктивных заболеваний легких стандартная В/П-сцинтиграфия

легких имеет ограниченное применение ввиду высокой вероятности того, что результат сцинтиграфии не будет иметь диагностической ценности (окажется неинформативным). Хотя положительный результат сцинтиграфии, оцененный как высокая вероятность, и отрицательное прогностическое значение на сканах с нормальными или почти с нормальными показателями перфузии у пациентов с сопутствующими заболеваниями легких аналогичны таковым в общей популяции, доля пациентов, чьи результаты сцинтиграфии попадают в неинформативную категорию, значительно повышается [158]. В соответствии с этим обстоятельством использование КТ-ангиографии ЛА или ОФЭКТ-В/П в качестве первоначальных методов инструментальной диагностики ТЭЛА кажется оправданным. Количество йодсодержащего контраста, необходимого для КТ-сканирования, было уменьшено с годами, но, тем не менее, сохраняется некоторый риск рентгеноконтрастной индуцированной нефропатии у пациентов с латентной хронической почечной недостаточностью, особенно когда она связана с сахарным диабетом [203]. У таких больных ОФЭКТ-В/П может быть методом выбора. Если она недоступна или неинформативна, оправдана тактика с использованием УЗДС и В/П-сцинтиграфии с последующей селективной легочной ангиографией, если неинвазивные методы не верифицировали окончательный диагноз.

ВТЭО является одной из основных причин материнской смертности [204]; однако, учитывая потенциальный риск радиационного облучения для плода [190], оправдан диагностический подход, который ограничивает это воздействие. Поэтому УЗДС является методом первого выбора в диагностике. Если УЗДС дает отрицательный результат, диагностические действия нужно проводить как было описано ранее, с опорой на оценку клинической вероятности и с использованием В/П-сцинтиграфии легких или ОФЭКТ-В/П. КТ-ангиография ЛА имеет точность, сравнимую с В/П-сцинтиграфией легких при ТЭЛА, связанных с беременностью, но сопровождается более высокими дозами облучения организма матери ( $7,3 \times 10^{-3}$  Зв для КТ-ангиографии против  $0,9 \times 10^{-3}$  Зв для В/П-сцинтиграфии) [205]. Тем не менее некоторые данные позволяют предположить, что доза облучения плода при КТ-ангиографии ЛА сравнима или даже ниже, чем при В/П-сцинтиграфии легких [170, 206].

## Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

Одним из самых главных направлений в разделе медицины, посвященном ВТЭО, с конца 1980-х годов стал акцент на профилактике этой патологии. Сегодня вопросы профилактики являются краеугольным камнем современного подхода к

ВТЭО. Несомненно, цель предотвращения ТЭЛА решается путем предотвращения ТГВ нижних конечностей. Для проведения профилактической стратегии ВТЭО нужно руководствоваться тремя фундаментальными позициями:

- 1) оценка степени риска развития ВТЭО;
- 2) определение длительности периода повышенного риска возникновения ВТЭО;
- 3) эффективные и безопасные профилактические средства.

Популяционные группы риска ТГВ, а следовательно, ТЭЛА были определены и количественно оценены как высокий, средний или низкий риск развития ВТЭО. Кроме того, разработаны различные эффективные и безопасные профилактические меры.

Следует отметить, что тенденция к более ранней выписке из больницы сопровождается увеличением частоты случаев развития ВТЭО у амбулаторных пациентов. Риск ТЭЛА не исчезает после выписки из стационара и перевода пациента на амбулаторное долечивание [207]. У больных с длительной предрасположенностью к тромбозам после выписки из стационара (например, у тех, кто перенес ортопедические операции, обширные операции на органах брюшной полости и тазовых органах) профилактика должна быть продолжена до тех пор, пока риск ВТЭО не разрешится [208].

Целью профилактической стратегии является определение степени риска тромбоэмболических осложнений у конкретного пациента и проведение профилактического лечения, соответствующего данной степени риска. Несмотря на то что существует много исследованных и опробованных вариантов профилактики, доказали свою эффективность четыре из них: низкие дозы нефракционированного гепарина (НФГ), применение низкомолекулярного гепарина (НМГ), использование устройства для создания переменной пневматической компрессии нижних конечностей и прием варфарина.

### Низкие дозы нефракционированного гепарина

Низкие дозы гепарина натрия (Гепарина<sup>®</sup>) были широко изучены в качестве средства профилактики ВТЭО. Гепарин натрия (Гепарин<sup>®</sup>), применяемый подкожно в дозе 5000 ЕД каждые 8–12 ч, начинают вводить, как только появляется риск развития ТГВ, и продолжают до его исчезновения. Такой режим дозирования показал свою эффективность, приводя к снижению количества случаев развития ТГВ, ТЭЛА, в том числе фатальной ТЭЛА у пациентов с низким и средним уровнем риска, например у тех, кто подвергся хирургическому вмешательству под общей анестезией длительностью более 30 мин и/или с заболеваниями, которые приводят к необходимости соблюдения постельного режима в течение нескольких дней [209]. Однако такая форма профилактики не является достаточно эффективной у больных

с высоким риском ВТЭО, например после переломов бедренной кости или протезирования тазобедренного сустава, пациентов после открытых операций на предстательной железе, реконструкции бедра, больных с массивными травматическими повреждениями [210]. Более того, несмотря на номинальную степень риска кровотечения при использовании низких доз гепарина натрия (Гепарина\*), есть группы пациентов, которым его применение противопоказано (в том числе больные с активным кровотечением, геморрагическим диатезом, перенесшие геморрагический инсульт, нейрохирургическое или офтальмологическое вмешательство). Больным, которым планируется профилактическое введение гепарина натрия (Гепарина\*), необходимо провести обследование на количество тромбоцитов, уровень активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбиновое время. В течение профилактической терапии мониторинг показателей коагуляции не используется, потому что в данной ситуации такой тест не отражает безопасности и эффективности лечения. В качестве меры предосторожности необходимо еженедельно контролировать уровень тромбоцитов крови.

### Низкомолекулярный гепарин

Препараты НМГ представляют собой еще один вариант профилактического лечения. Согласно проведенным исследованиям эффективность использования НМГ в группах хирургического и терапевтического профиля не имеет превосходства по сравнению с НФГ, однако отмечена тенденция в уменьшении частоты геморрагических осложнений [211]. Препараты НМГ оказались более эффективными по сравнению с НФГ в качестве профилактических средств в нескольких группах высокого риска ВТЭО: у пациентов, подвергшихся протезированию тазобедренного или коленного сустава, больных с повреждением спинного мозга, в случаях ишемического инсульта или сочетанной травмы [210, 211].

Учитывая, что НМГ выводятся преимущественно почками, необходимо использовать их с осторожностью при наличии у больного явлений почечной недостаточности.

### Пневматическая компрессия

Другим широко распространенным и эффективным профилактическим средством у пациентов низкого и среднего риска является использование приспособлений для механической компрессии нижних конечностей [210, 212]. Эти устройства периодически (1–2 раза в минуту) сжимают нижнюю конечность с помощью надуваемой воздухом манжеты. Имеются различные модели устройств: системы, позволяющие осуществлять компрессию всей нижней конечности либо только компрессию голени, системы простой и раздельной компрессии. Однако оста-

ется невыясненным ряд вопросов, касающихся устройств для компрессии. Например, не изучено, имеют ли разные устройства для компрессии различия в эффективности. Также неизвестно, будет ли эффективность зависеть от строгого соблюдения режима данной процедуры в течение всего периода повышенного риска ВТЭО [213, 214]. Несмотря на вышесказанное, применение этого метода, по данным большинства исследований, снижает количество ВТЭО примерно на 2/3 [215]. Остается невыясненным, является ли применение пневмокомпрессии таким же эффективным методом профилактики ВТЭО, как введение НФГ больным терапевтического, хирургического, гинекологического или урологического профилей, но оно, несомненно, показано пациентам с противопоказаниями к фармакологической профилактике. Также выявлено, что сочетание механических и фармакологических методов профилактики у больных с высоким риском ВТЭО снижает частоту возникновения данного осложнения на 50–80% по сравнению с применением только фармакологической профилактики [212, 215, 216].

### Антагонисты витамина К

Антагонисты витамина К являются в достаточной степени эффективными и безопасными, подобно гепарину они назначаются при высокой степени риска развития ВТЭО (например, в предоперационном периоде) [210]. Однако из-за медленного появления и прекращения эффекта, а также в связи с недостаточной изученностью применение антагонистов витамина К (варфарин) с целью профилактики ВТЭО в предоперационном периоде встречается редко. Кроме того, использование варфарина требует тщательного контроля международного нормализованного отношения (МНО), при этом среди врачей бытует мнение, что риск кровотечений, связанных с его использованием, больше, чем сообщается в литературе. Однако в группе пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, варфарин доказал свою эффективность и получил общее признание в качестве профилактического средства. Существует два режима, в которых он применяется: малые дозы варфарина (1–2 мг) назначаются один раз в день за несколько дней до предполагаемого вмешательства с последующим увеличением дозировки до терапевтической или его назначают сразу после выполнения оперативного вмешательства [217]. У пациентов, перенесших протезирование коленного или тазобедренного сустава, НМГ оказались несколько эффективней варфарина, однако имели и более высокий риск развития кровотечений [218]. Также стало очевидным, что повышенный риск ВТЭО у пациентов, перенесших протезирование тазобедренного или коленного сустава, может длиться от 4 до 6 нед после выписки из стационара [219],

поэтому целесообразно проводить стратегию расширенной профилактики [220].

### Фондапаринукс натрия

Фондапаринукс натрия — синтетический пентасахарид, который селективно ингибирует активный фактор X (Ха-фактор). В нескольких исследованиях была продемонстрирована его эффективность для предотвращения ВТЭО у пациентов, подвергшихся ортопедическим вмешательствам на нижних конечностях [210, 221, 222]. Подобно НФГ и НМГ фондапаринукс связывается с антитромбином и повышает его активность. Из-за своего небольшого размера фондапаринукс максимально усиливает антитромбин-опосредованную инактивацию Ха-фактора. Кроме того, фондапаринукс натрия обладает почти полной биодоступностью и имеет более длительный период полураспада, чем НМГ.

### Прямые ингибиторы Ха-фактора и тромбина

В настоящее время доступны несколько пероральных антикоагулянтов, таких как ривароксабан (специфический ингибитор активированного Ха-фактора) [223–226], дабигатрана этексилат (прямой ингибитор тромбина, активный против свободного и связанного тромбина) [227–229] и апиксабан (также ингибитор активированного Ха-фактора) [230, 231]. Они показали различную степень эффективности в РКИ в сравнении с НМГ — эноксапарином натрия у больных, перенесших хирургические вмешательства на суставах нижних конечностей. Причем в данной группе пациентов ортопедического профиля они оказались по крайней мере не хуже эноксапарина натрия в плане профилактики ВТЭО, при этом отмечен небольшой, но значимый тренд в сторону снижения риска кровотечений. Однако существуют факторы, ограничивающие применение препаратов этой группы. Первое и основное ограничение — отсутствие специфического антидота к этим препаратам, что может привести к развитию плохо контролируемого кровотечения при их применении. Второе ограничение связано с высокой стоимостью этих препаратов, которая превосходит стоимость НФГ и НМГ, что должно быть обосновано клинической выгодой, прежде чем они могут быть рекомендованы для широкого применения.

В тех случаях, когда у пациентов с высоким риском развития ВТЭО имеются противопоказания к проведению механической или фармакологической профилактики, возможна имплантация временного кава-фильтра. В эту группу попадают больные с обширной травмой, особенно с переломами костей таза и нижних конечностей, внутрисосудистыми и внутричерепными кровоизлияниями [232].

### Резюме

В заключение можно сказать, что, учитывая наличие целого ряда эффективных вариантов

профилактики, надежно могут быть защищены большинство пациентов с риском ВТЭО. Однако несмотря на это литературные данные свидетельствуют о сохраняющемся недостаточном использовании профилактических мер в группах риска ВТЭО [233, 234]. Такое несоответствие имеет несколько причин. Во-первых, это вызвано страхом врача перед возможностью развития геморрагических осложнений, связанных с фармакологическими методами профилактики. Во-вторых, случаи ТЭЛА со смертельным исходом, как правило, редки или отсутствуют в личном клиническом опыте любого конкретного врача, что также уменьшает реальную оценку степени риска. И последнее, вопрос профилактики тесно связан с правильным восприятием большим своего диагноза и пониманием необходимости четкого выполнения назначений врача. Таким образом, профилактика должна не просто применяться, а применяться в мере, пропорциональной степени риска развития ТЭЛА у конкретного пациента.

## Лечение тромбоэмболии легочной артерии

Основные принципы лечения ВТЭО базируются на известных данных о патогенезе, патофизиологии и естественном течении ТГВ и ТЭЛА.

### Антикоагулянтная терапия

При подозрении на ТЭЛА, даже основанном только на клинической картине и данных лабораторных анализов, должен быть назначен немедленно гепарин натрия (Гепарин\*), не ожидая окончания диагностического поиска, кроме тех ситуаций, когда антикоагулянтная терапия представляется крайне рискованной. В случае жизнеугрожающей ТЭЛА начинать антикоагулянтную терапию целесообразно с внутривенного введения быстродействующих антикоагулянтов под контролем показателей свертывающей системы.

### Применение нефракционированного и низкомолекулярного гепарина

Использование НФГ и НМГ является основой лечения как острого венозного тромбоза, так и ТЭЛА, протекающей без выраженных гемодинамических нарушений [235]. Имеются данные, указывающие на то, что нередко применение НФГ не приводит к достаточному антикоагулянтному эффекту [236]. Для преодоления этой проблемы разработан протокол по применению НФГ и мониторингу уровня антикоагулянтного эффекта. В литературе опубликовано несколько схем использования гепарина натрия (Гепарина\*), позволяющих быстро достичь необходимого уровня антикоагулянтного эффекта [237, 445, 449]. Наиболее широко распространена схема, базирующаяся на масс-зависимом применении гепа-



рина натрия (Гепарина\*), включающая болюсное внутривенное введение НФГ в количестве 80 ЕД/кг, с последующей инфузией 18 ЕД/кг/ч [238]. При использовании данного режима целесообразно проводить определение АЧТВ через 6 ч после первого болюсного введения, затем через 6 ч после каждой коррекции дозировки, в дальнейшем проводить ежедневный контроль АЧТВ в течение всего курса лечения.

Общепринято, что при назначении НФГ для достижения эффективности и безопасности терапии необходимо поддержание уровня АЧТВ в пределах терапевтического интервала (в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории). Этот терапевтический диапазон АЧТВ соответствует уровню гепарина натрия (Гепарина\*) от 0,2 до 0,4 ЕД/мл, полученному путем титрования протамина сульфатом, или от 0,3 до 0,7 ЕД/мл, полученному с помощью анализа анти-Ха-фактора, и может существенно изменяться в зависимости от чувствительности реагента [239].

Для пациентов с резистентностью к гепарину натрия (Гепарину\*) (при необходимости введения более 40 000 ЕД/сут) наиболее безопасным является контроль анти-Ха-фактора по сравнению с определением уровня АЧТВ [240]. Интересно, что при значениях АЧТВ, превышающих терапевтический диапазон, не происходит значимого увеличения частоты кровотечений, также нет прямых доказательств взаимосвязи абсолютной дозы гепарина натрия (Гепарина\*) или уровня АЧТВ с риском кровотечения. Кровотечения при проведении гепаринотерапии связаны с наличием сопутствующей патологии: болезнями почек, хроническим алкоголизмом, предшествующими хирургическими вмешательствами, язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки. Сочетанное применение гепарина натрия (Гепарина\*) и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина\*) также несет повышенный риск кровотечения.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости применения адекватных доз гепарина натрия (Гепарина\*), так как отказ от применения необходимых доз приводит к развитию рецидивов тромбоэмболических эпизодов как в кратко-, так и в долгосрочной перспективе. Однако до настоящего времени до конца не ясно, доза гепарина натрия (Гепарина\*) или уровень АЧТВ является главным критерием, на который нужно ориентироваться при лечении ТЭЛА [242, 243].

НМГ получили широкое распространение при лечении ТЭЛА в связи с высокой биодоступностью, длительностью периода полувыведения, удобством введения и отсутствием необходимости мониторинга уровня АЧТВ [235, 244]. Похожая стратегия применения подходит для подкожного введения НФГ, который вводится в высоких дозах 2 или 3 раза в сутки. Введение подкожно НФГ

начинают с дозы 333 ЕД/кг и в последующем вводят 250 ЕД/кг каждые 12 ч. Такая схема введения максимально безопасна, эффективна и сравнима с применением НМГ у больных с ТГВ и ТЭЛА [245]. Необходимо понимать, что использование НМГ не всегда является предпочтительным. В применении НМГ можно выделить следующие недостатки:

- 1) существующие стандартные дозировки не всегда подходят больным с крайними значениями массы тела;
- 2) поскольку препарат выводится почками, необходимо корректировать дозу и проводить мониторинг анти-Ха-фактора у больных с почечной недостаточностью;
- 3) сложно контролировать антикоагулянтный эффект НМГ;
- 4) в некоторых группах больных (например, пациенты с высоким риском кровотечения) длительный период полувыведения является нежелательным эффектом;
- 5) способность протамина сульфата ингибировать антикоагулянтный эффект не определена (нет эффективного антидота);
- 6) расходы на лечение НМГ значительно выше, чем на НФГ.

Клинические исследования продемонстрировали, что безопасность и эффективность НМГ сравнима с таковой у НФГ для пациентов с тромбозом глубоких вен [246]. В некоторых случаях применение стандартных доз НМГ, вводимых подкожно, оказалось более безопасным и эффективным по сравнению с внутривенным корректируемым введением НФГ [247]. Однако подкожное введение стандартных (фиксированных) доз НМГ оказалось сравнимым с таковым для НФГ как при стандартных, так и при корректируемых дозировках [247–249]. Также было определено, что значительное количество пациентов с ТГВ может находиться на амбулаторном лечении с применением НМГ, что вполне безопасно и позволяет значительно снизить затраты на лечение [250]. Примерно 50% больных с ТГВ не подходят для амбулаторного наблюдения в связи с такими факторами, как высокий риск кровотечения, почечная недостаточность, выраженная сопутствующая патология, невозможность амбулаторного наблюдения. Кроме того, нельзя забывать, что ТЭЛА может произойти в любой момент, особенно в ранние сроки лечения, при применении как НФГ, так и НМГ. Хотя в условиях стационара риск возникновения ТЭЛА у больных с ТГВ практически такой же, как и при амбулаторном лечении, вероятность благоприятного исхода заболевания, особенно у пациентов с сопутствующей сердечно-легочной патологией, все же выше в стационаре.

В исследовании Nestia продемонстрирована целесообразность амбулаторного лечения ТЭЛА у гемодинамически стабильных пациентов с низким риском кровотечения, без гипоксемии, с нормальной функцией печени и почек, без выраженного

болевого синдрома и других причин для госпитализации. В исследование не включались беременные, у которых ТЭЛА развилась на фоне приема антикоагулянтов [251, 252]. В исследовании Nestia для амбулаторной терапии были отобраны и пациенты с увеличением ПЖ, которым не был показан тромболитический или эмболектомия из ЛА [253]. Даже у пациентов, первично нуждавшихся в стационарном лечении, время госпитализации было значительно снижено путем перевода на амбулаторное долечивание после стабилизации общего состояния.

Проведенные исследования по оценке длительности терапии не выявили различий в частоте развития рецидива тромбоза между 5- и 10-дневным курсом введения НФГ/НМГ [254]. Следует учитывать необходимость раннего назначения варфарина, так как его терапевтический эффект должен развиваться за 2 дня до прекращения введения гепарина натрия (Гепарина<sup>®</sup>). Таким образом, можно считать оправданным применение короткого курса НФГ/НМГ у пациентов с неосложненными ТЭЛА, однако при тяжелой ТЭЛА или распространенном илеофemorальном флеботромбозе предпочтительнее проведение более длительной гепаринотерапии.

Главные осложнения применения НФГ и НМГ — кровотечение и развитие тромбоцитопении [255, 256]. Единственной доказанной причиной развития тромбоцитопении является факт ранее происходившей тромбоцитопении, которая может развиваться при терапии как НФГ, так и НМГ [257]. Описано два типа тромбоцитопении, связанной с применением гепарина натрия (Гепарина<sup>®</sup>):

- 1) ранняя тромбоцитопения (1–5-е сутки терапии), связанная с уменьшением количества тромбоцитов на фоне прямого агглютинирующего эффекта гепарина натрия (Гепарина<sup>®</sup>) на тромбоциты (I тип);
- 2) тромбоцитопения, связанная с развитием гепарин-индуцированных иммунных комплексов или поздняя тромбоцитопения ( $\geq 4$  сут), приводящая к развитию венозных и артериальных тромбозов (II тип).

Иммуноопосредованная тромбоцитопения также может возникнуть и в первый день начала терапии у пациентов, которым проводилась гепаринотерапия в течение последних 100 дней [258]. Несмотря на низкую частоту развития гепарин-ассоциированной тромбоцитопении, последняя приводит к значительному увеличению уровня летальности. Если гепарин-ассоциированная тромбоцитопения II типа подтверждается при функциональном или иммунном анализе, одной отмены гепарина натрия (Гепарина<sup>®</sup>) может быть недостаточно для благоприятного исхода [259].

Тем не менее при подозрении на гепарин-ассоциированную тромбоцитопению гепарин натрия (Гепарин<sup>®</sup>) необходимо немедленно отменить и

назначить как альтернативу прямые ингибиторы тромбина (дабигатран этексилат, бивалирудин), которые не реагируют с антителами к гепарину натрия (Гепарину<sup>®</sup>), или данапароид натрия<sup>®</sup>, который имеет низкий уровень перекрестных реакций с гепарином натрия (Гепарином<sup>®</sup>) [260, 261]. НФГ и НМГ имеют близкое родство, поэтому их взаимной замены в этом случае лучше избегать [262].

#### Фондапаринукс натрия

Еще одним эффективным и безопасным препаратом антикоагулянтного действия для первичной терапии ТЭЛА и ТГВ является фондапаринукс натрия [263, 264] — синтетический пентасахарид, который является селективным ингибитором активированного фактора X (Ха-фактора). Проведены исследования, в которых фондапаринукс натрия в дозе 7,5 мг подкожно один раз в сутки (при массе тела большого в диапазоне от 50 до 100 кг) по эффективности и безопасности оказался сопоставимым с внутривенным введением НФГ под контролем АЧТВ или назначением эноксапарина натрия в дозировке 1 мг/кг дважды в сутки. Схема лечения включала назначение фондапаринукса натрия в течение 5 сут с одновременным приемом варфарина, отменой фондапаринукса натрия на следующий день после достижения необходимых параметров МНО. В двойном слепом рандомизированном исследовании данный режим дозирования оказался так же эффективен в лечении ТГВ и профилактике ВТЭО, как лечение эноксапарином натрия в дозе 1 мг/кг дважды в сутки [264]. Выявлено, что результаты лечения фондапаринуксом натрия и стандартной терапии гепарином натрия (Гепарином<sup>®</sup>) не имели значимых отличий по таким параметрам, как рецидив ТЭЛА, кровотечения, общая смертность и смертность вследствие ТЭЛА. Однако важно помнить, что фондапаринукс натрия может накапливаться до опасного уровня у пациентов с выраженной почечной недостаточностью [263–265].

#### Пероральные антикоагулянты прямого действия

Ривароксабан, апиксабан, эдоксабан<sup>®</sup> (ингибиторы Ха-фактора свертывания) и дабигатрана этексилат (прямой ингибитор тромбина) — новые пероральные прямые антикоагулянты.

Важным преимуществом данных препаратов является хорошая биодоступность при пероральном приеме. Ривароксабан может быть использован как в острой фазе ТЭЛА и ТГВ, так и в течение 3-месячного периода после перенесенного заболевания [266, 267]. Однако лечение ривароксабаном в острой фазе заболевания длится 3 нед, что является более длительным по сравнению с применением парентеральных антикоагулянтов.

Хорошая биодоступность и безопасность в применении, предсказуемость ежедневного однократного или двукратного приема [268, 269], отсутствие необходимости корректировки МНО —

очевидная выгода при использовании ривароксабана. Выведение ривароксабана осуществляется как почками, так и печенью, поэтому необходимо обращать внимание на наличие патологии данных органов и в этих случаях применять препарат с осторожностью.

В исследованиях RE-COVER и RE-COVERII, EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE продемонстрирована сходная эффективность и безопасность дабигатрана этексилата и ривароксабана в сравнении со стандартной схемой использования парентеральных антикоагулянтов и варфарина, при этом лечение дабигатраном этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в сутки начинали на фоне курса антикоагулянтной терапии с применением эноксапарина натрия в течение 10 дней, тогда как ривароксабан применялся в монотерапии первые 3 нед в дозировке 15 мг 2 раза в день, в дальнейшем по 20 мг 1 раз в сутки [449]. Похожие результаты были показаны в исследованиях AMPLIFY и Hokusai-VTE относительно аписабана и эдоксабана<sup>®</sup> — прямых ингибиторов фактора Ха [445, 449]. В целом можно сказать, что новые пероральные прямые антикоагулянты оказались не менее эффективными и, вероятно, более безопасными при длительном применении у больных с ВТЭО, чем стандартно используемый варфарин.

В настоящее время назначение прямых пероральных антикоагулянтов может рассматриваться как альтернатива стандартному лечению, хотя опыт их применения еще продолжает накапливаться. К минусам этих препаратов можно отнести их относительно высокую стоимость и отсутствие специфического антидота.

#### Антикоагулянты непрямого действия

Наиболее известный из непрямых пероральных антикоагулянтов — варфарин (антагонист витамина К). Он блокирует в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови, а именно — II, VII, IX и X. Концентрация этих компонентов в крови снижается, процесс свертывания крови замедляется. К преимуществам применения варфарина относятся низкая стоимость лечения, понятный алгоритм контроля за использованием данного препарата. К недостаткам можно отнести необходимость тщательного лабораторного мониторинга уровня МНО, что требует многократного повторения этого анализа в период приема препарата, особенно в первые недели, когда идет подбор оптимальной дозы. Лечение варфарином нужно начинать как можно раньше после начала антикоагулянтной терапии НФГ или НМГ, под обязательным контролем МНО. По достижении терапевтического диапазона МНО в пределах от 2 до 3 терапию парентеральными прямыми антикоагулянтами прекращают. Как было отмечено выше, существует короткая — 5-дневная и длинная — 10-дневная схема проведения антикоагулянтной терапии с использованием па-

рентерального введения НМГ или НФГ. Лечение варфарином продолжают в течение последующих 3–6 мес и более в зависимости от локализации тромбоза, степени реканализации, длительность лечения в каждом конкретном случае определяется индивидуально. Длительное применение варфарина снижает риск рецидива ТЭЛА на 90%, однако при этом появляется 1% ежегодный риск больших кровотечений [449].

Основными кандидатами для длительной антикоагулянтной терапии являются пациенты с прогрессирующими онкологическими заболеваниями, у которых частота рецидива составляет около 20% в течение 1-го года после перенесенного первичного ВТЭО [449]. В рандомизированном исследовании, направленном на изучение больных, перенесших ВТЭО на фоне онкологии, выявлено, что далтепарин натрия в дозе 200 МЕ/кг в сутки однократно в течение первых 4–6 нед, а затем в дозе 75% начальной в течение последующих 6 мес был более эффективен для предотвращения рецидива ВТЭО, чем варфарин [449]. Для больных со спровоцированной ТЭЛА, то есть вызванной временным или обратимым фактором риска (хирургическое вмешательство, травма, беременность, прием пероральных антикоагулянтов и т.д.), рекомендуемая длительность антикоагулянтной терапии составляет 3 мес, после чего влияние временного фактора риска прекращается, и дальнейшее лечение становится нецелесообразным [449]. В случаях неспровоцированной ТЭЛА оценка риска рецидива ВТЭО и продолжительности антикоагулянтной терапии сложнее [449]. К пациентам с повышенным риском рецидива ВТЭО относятся:

- 1) больные с одним или более эпизодов ВТЭО в анамнезе;
- 2) наличие антифосфолипидного синдрома или наследственных тромбофилий;
- 3) признаки посттромботической болезни в проксимальных отделах венозного русла.

В этих случаях лечение пероральными антикоагулянтами может быть более длительным, что решается в индивидуальном порядке на основании периодической оценки соотношения между риском развития кровотечения и рецидивом ТЭЛА.

#### Тромболитическая терапия

Применение тромболитических препаратов при ТЭЛА все еще вызывает много споров [291, 292]. Хотя тромболитическая терапия с применением препаратов активаторов плазминогена ускоряет темп тромболиза, нет убедительных доказательств снижения смертности, уменьшения случаев рецидива ТЭЛА, регресса симптоматики или ликвидации степени ЛГ [293–295]. Между тем не вызывает споров то, что применение тромболиза связано с существенным увеличением частоты кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния [449].

По данным исследований, внутричерепные кровоизлияния развиваются у 0,5–2% пациентов, пролеченных с применением тромболитических препаратов, как при ТЭЛА, так и при остром инфаркте миокарда [294, 296]. Основываясь на этих данных, если нет абсолютных противопоказаний к тромболитису, роль тромболитической терапии ограничивается теми случаями, в которых ускоренный темп тромболитиса будет жизненноспасительным (у пациентов с исходными гемодинамическими нарушениями или с гемодинамическими нарушениями, развившимися на фоне стандартной антикоагулянтной терапии) [447, 449, 450].

У пациентов с ТЭЛА из полостей правых камер сердца является необходимым проведение тромболитиса либо прямого хирургического вмешательства [297, 298]. Однако результаты такого лечения остаются противоречивыми, в некоторых исследованиях летальность превышала 20% [449]. В настоящее время нарушение функции ПЖ в отсутствие гемодинамических нарушений не является основанием для проведения тромболитиса [289, 291]. Примерно треть пациентов, перенесших ТЭЛА, имеют эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ [299], и одного этого недостаточно для изменения базовой терапии при ТЭЛА [288].

Тромболитис показан небольшой группе больных, имеющих дисфункцию ПЖ, у которых существует высокий риск неблагоприятного исхода [300].

Доказано, что наибольшая эффективность тромболитиса достигается в первые 48 ч от начала заболевания, однако он может быть эффективен до 6–14 дней при использовании урокиназы [449]. Анализ рандомизированных исследований, выполненных до 2004 г., показал, что тромболитис может приводить к уменьшению смертности и рецидива ТЭЛА у пациентов, поступивших с нестабильной гемодинамикой [449]. В 2014 г. закончено многоцентровое исследование REITHO, сравнившее результаты тромболитиса и стандартной антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА, имеющих промежуточный высокий риск наступления летального исхода. Отмечено снижение общей семидневной летальности с 5,6% (499 пациентов со стандартной антикоагулянтной терапией) до 2,6% среди больных, которым проводился тромболитис. Однако при этом отмечен рост геморрагического инсульта с 0,2 до 2,4% (группа тромболитиса) и рост больших кровотечений у этих пациентов (до 6,3%) [452].

### **Хирургическое лечение и профилактика тромбоэмболии легочной артерии**

Тромбоэмболия из ЛА — сложное оперативное вмешательство, выполняемое при массивной тромбоэмболии легочного ствола или главных ветвей ЛА, при наличии резко выраженных гемодинамических нарушений, когда эффективность

консервативных методов лечения крайне низка. Первую успешную тромбоэмболектомию из ЛА в 1924 г. выполнил Kirschner за несколько десятилетий до появления возможности медикаментозного лечения ТЭЛА.

В настоящее время эмболектомия из ЛА выполняется сердечно-сосудистыми хирургами в специализированных многопрофильных медицинских центрах.

Роль и место открытой эмболектомии при массивной ТЭЛА остаются спорными [301–304]. Пациенты с анатомически массивной или субмассивной ТЭЛА, имеющие гемодинамические нарушения, но без эпизодов остановки сердечной деятельности, у которых нет абсолютных противопоказаний к тромболитической терапии, должны быть подвергнуты агрессивной консервативной терапии с применением тромболитиков и антикоагулянтов. Открытая эмболектомия показана тем больным с гемодинамически массивной ТЭЛА, которые имеют абсолютные противопоказания к тромболитической и/или антикоагулянтной терапии, а также тем, кто переносил остановку сердечной деятельности. Кроме того, открытая операция показана при отсутствии эффекта от проведения тромболитиса [305]. Еще одним показанием к проведению открытого оперативного вмешательства при ТЭЛА является выявление тромботических масс в правых отделах сердца [449]. Для современного средне-сосудистого хирурга эмболектомия из ЛА является относительно «простым» вмешательством, однако для его выполнения необходимо проведение искусственного кровообращения [449].

В критических ситуациях для поддержания жизнедеятельности больного до окончательного установления диагноза могут быть полезны экстракорпоральные системы мембранной оксигенации [449].

При массивной ТЭЛА главных ветвей ЛА или легочного ствола, но без критических гемодинамических нарушений показания к хирургическому вмешательству являются относительными, так как есть время для проведения системного тромболитиса.

### **Эндоваскулярная тромбэктомия**

В настоящее время активно внедряются различные методы эндоваскулярных вмешательств при ТЭЛА: реолитическая тромбэктомия; роторная тромбэктомия; тромбэктомия с применением ультразвуковой фрагментации тромбоэмболов с локальным тромболитисом; катетерная фрагментация тромбоэмболов с локальным тромболитисом. Очевидно, что операция чрескожной эндоваскулярной дезобструкции ЛА и уменьшения постнагрузки на ПЖ имеет хорошие перспективы [306]. Эти методики позволяют выполнять как механическую фрагментацию и аспирацию тромботических масс, так и местное введение тромбо-


литика непосредственно в область локализации тромбоемболов.

Обзор представленного в литературе опыта интервенционного лечения ТЭЛА включает 35 нерандомизированных исследований с общим количеством пациентов 594 [449]. Клинический успех, определенный как прекращение гипоксии, стабилизация гемодинамики и выписка больного из стационара отмечены в 87%. При этом остается неясен вклад эндоваскулярного этапа, так как в 67% случаев был также проведен сеанс тромболизиса.

Несмотря на многочисленные данные на сегодняшний день в мире не проведено ни одного рандомизированного исследования, в котором бы сравнивались результаты эндоваскулярных вмешательств с системной тромболитической терапией при массивной ТЭЛА, в связи с чем эффективность и показания к их применению до конца не определены [307].

#### Имплантация кава-фильтра

Венозные фильтры (кава-фильтры) — эндоваскулярные устройства, которые наиболее часто устанавливаются в инфраренальный отдел НПВ для профилактики ТЭЛА из бассейна НПВ. При локализации тромба в супра- или интравенальном сегменте НПВ возможны выполнение катетерной тромбэктомии из НПВ и имплантация кава-фильтра в инфраренальный отдел НПВ. Применение кава-фильтра показано пациентам с ТЭЛА, у которых имеются абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии, а также больным с рецидивирующей ТЭЛА, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии. В проведенных исследованиях выявлено снижение смертности от ТЭЛА при применении кава-фильтра [449].

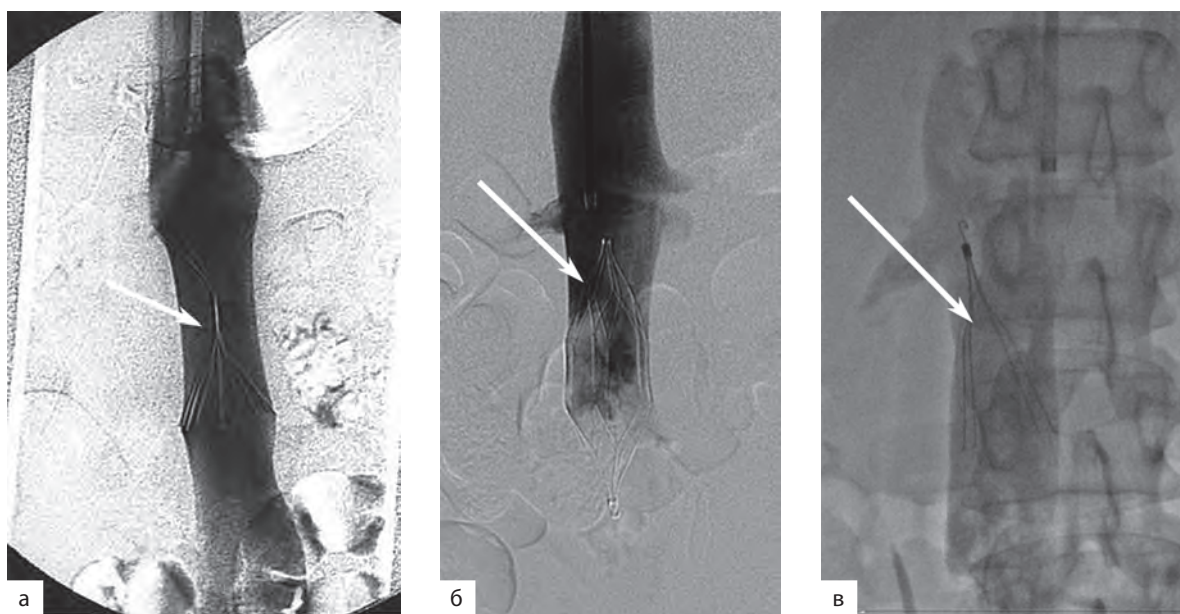
По своей конструкции и назначению венозные фильтры делят на постоянные (рис. 11.83, а), временные или съемные (рис. 11.83, б, в, видео 08, 09, см. ) . Постоянные кава-фильтры имплантируют на срок, соответствующий продолжительности жизни пациента. Их задача — постоянная защита больного с высокой потенциальной опасностью возникновения ТЭЛА при наличии неустраняемых факторов риска ВТЭО.

Съемные кава-фильтры устанавливают в НПВ, как правило, на 2–3 нед. Одна из основных задач временных кава-фильтров — профилактика рецидива ТЭЛА во время проведения тромболитической терапии.

Съемные кава-фильтры используют в зависимости от клинической ситуации для временной имплантации, которая при определенных условиях может перейти в постоянную. Они должны гарантировать возможность простого и безопасного удаления кава-фильтра из НПВ после ликвидации угрозы ТЭЛА. Для этого в их конструкцию включены детали, обеспечивающие захват фильтра и отсоединение его фиксаторов от стенок вены. Однако при сохранении угрозы рецидива ВТЭО конструкция и надежность такого фильтра должны давать возможность оставить его в НПВ на постоянной основе.

#### Венозная тромбэктомия

В ряде медицинских центров при эмболоопасном флотирующем тромбозе бедренных или подвздошных вен выполняется тромбэктомия из подвздошной и/или бедренной вены с одномоментной перевязкой поверхностной бедренной вены. При необходимости операция дополняется наложением артериовенозной фистулы. Венозная тромбэктомия



**Рис. 11.83.** Ретроградная каваграфия: а — кава-фильтр «песочные часы» (Шиповский В.Н.); б — кава-фильтр Optease (Маров К.Б.); в — съемный фильтр Tulip (Ситников А.В.)

позволяет снизить тяжесть посттромботической болезни в отдаленном периоде [451].

Крайне редко удается диагностировать венозные тромбозы в течение первых 5 сут заболевания, в этих случаях возможно выполнение радикальной тромбэктомии. Учитывая сложность установления точных сроков давности тромбоза (клинические признаки запаздывают на несколько дней), отбор пациентов для радикальной тромбэктомии должен быть крайне тщательным [448, 449].

### Оценка риска летального исхода массивной тромбоэмболии легочной артерии, алгоритм принятия решения

Главными целями лечения ТЭЛА являются предотвращение смерти больного в острой стадии заболевания, профилактика рецидива ТЭЛА и развития ХПЭЛГ. Для выбора оптимального подхода к лечению представляется важным оценить степень риска смерти больного [445, 449]. Факторами, говорящими о крайне высоком риске ранней смерти при ТЭЛА, являются наличие шока

или длительной артериальной гипотензии, а также выявление тромбов, особенно флотирующих, в правых отделах сердца [279]. У гемодинамически стабильных больных вероятность смерти при ТЭЛА повышается при наличии выраженной сопутствующей патологии и более тяжелых клинических проявлениях заболевания. Для оценки тяжести ТЭЛА в клиническую практику внедрена балльная система — PESI, которая основывается на демографических показателях (пол и возраст), тяжести сопутствующей патологии (онкология, кардиальная патология, хронические заболевания легких) и данных физикального обследования сердечно-легочной системы (частота сердечбиения, систолическое давление, частота дыхания, температура, психическое состояние пациента и насыщение кислородом) [280, 281]. Шкала PESI разделяет пациентов с ТЭЛА на пять классов вероятности летального исхода (табл. 11.12).

Упрощенная версия балльной шкалы PESI так же информативна, как и более сложная [282]. Важно отметить, что оценка клинического статуса пациента имеет первостепенное значение.

**Таблица 11.12.** Вероятность смерти при тромбоэмболии легочной артерии в ближайшие 30 сут: индекс PESI

Параметр	Количество баллов	
	первоначальная версия	упрощенная версия
Возраст	Значение возраста в годах	1, когда >80 лет
Мужской пол	10	Не оценивается
Злокачественное новообразование	30	1
Хроническая сердечная недостаточность	10	
Хроническое заболевание легких	10	1
ЧСС $\geq 110$ в мин	20	1
Систолическое АД <100 мм рт.ст.	30	1
ЧДД $\geq 30$ в мин	20	Не оценивается
Температура тела менее 36 °C	20	Не оценивается
Измененное сознание	60	Не оценивается
Насыщение артериальной крови кислородом менее 90%	20	1
	Сумма баллов и смертность в ближайшие 30 сут	
	<b>Класс I (<math>\leq 65</math> баллов)</b> — очень низкая ожидаемая смертность (0–1,6%)	0 баллов — ожидаемая смертность 1,0% (95% ДИ 0–2,1%).
	<b>Класс II (66–85 баллов)</b> — низкая ожидаемая смертность (1,7–3,5%)	$\geq 1$ балла(ов) — ожидаемая смертность 10,9% (95% доверительный интервал 8,5–13,2%)
	<b>Класс III (86–105 баллов)</b> — умеренная ожидаемая смертность (3,2–7,1)	
	<b>Класс IV (106–125 баллов)</b> — высокая ожидаемая смертность (4,0–11,4%)	
<b>Класс V (<math>&gt;125</math>)</b> — очень высокая ожидаемая смертность (10,0–24,5%)		

Кроме этого, для прогноза течения ТЭЛА используются дополнительные методы диагностики: ЭхоКГ, определение сердечного тропонина, мозгового натрийуретического пептида, концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида [283, 284, 285]. Клинические исследования показали, что несмотря на высокую информативность этих методов их необходимо использовать в комплексе с клинической оценкой (табл 11.13) [286–288].

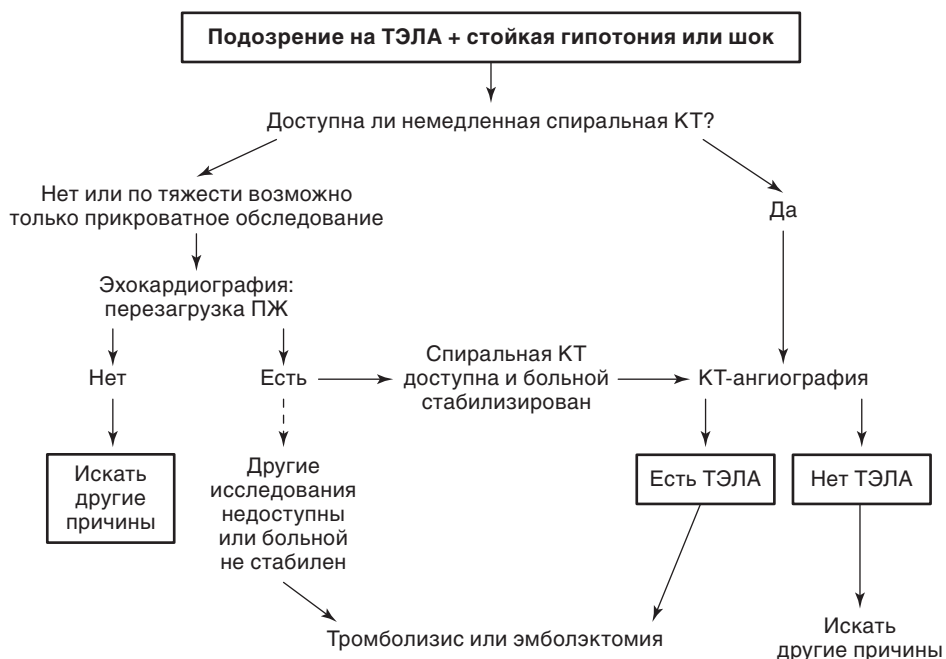
Алгоритм лечения пациентов с подозрением на массивную ТЭЛА основан на оценке тяжести их состояния (гипотензия, шок) и возможности проведения экстренной диагностики.

Оптимальные по современным представлениям алгоритмы принятия решения о подходах к патогенетическому лечению ТЭЛА с учетом клинических данных, результатов инструментального и лабораторного обследования представлены на рис. 11.84–11.86.

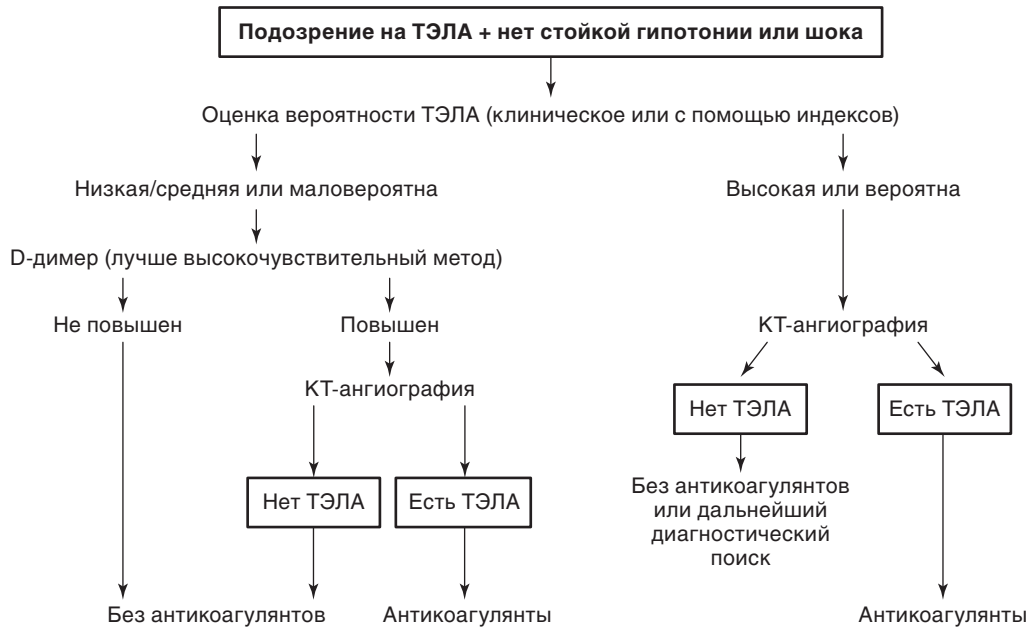
**Таблица 11.13.** Классификация тромбоэмболии легочной артерии с учетом риска смерти во время госпитализации в ближайшие 30 сут

Риск смерти при ТЭЛА	Шок или артериальная гипотензия	Классы III–IV по индексу PESI или ≥1 балла по упрощенному индексу PESI	Признаки дисфункции правого желудочка при визуализации (ЭхоКГ или КТ)	Повышенный уровень сердечных биомаркеров в крови
Высокий	+	(+)*	+	(+)**
Промежуточный высокий	–	+	+	+
Промежуточный низкий	–	+	Только один или оба отсутствуют***	
Низкий	–	–	Оценка не обязательна; если оценены, то оба отсутствуют	

\* Сердечный тропонин или мозговой натрийуретический пептид/NT-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.  
 \*\* При шоке/артериальной гипотензии их оценка не нужна.  
 \*\*\* Одного позитивного признака достаточно даже при невысоком индексе PESI.



**Рис. 11.84.** Алгоритм принятия решения о патогенетическом лечении тромбоэмболии легочной артерии у больных со стойкой артериальной гипотензией или шоком



**Рис. 11.85.** Алгоритм принятия решения о патогенетическом лечении тромбоэмболии легочной артерии у больных без стойкой артериальной гипотензии или шока. При нежелательности лучевой нагрузки до проведения компьютерной томографии может быть выполнена компрессионная ультразвукография нижних конечностей, позволяющая у ряда больных избежать компьютерной томографии

## Постэмболическая профилактика

После проведенного лечения в острой фазе заболевания рецидивы ВТЭО существенно снижаются благодаря профилактическому курсу антикоагулянтов на протяжении по крайней мере 3 мес [308]. Гипокоагуляция обычно достигается приемом варфарина под контролем МНО, значение которого должно находиться в пределах от 2 до 3. Однако у пациентов с онко-ассоциированной ТЭЛА последующая терапия НМГ продемонстрировала лучшие результаты, нежели лечение варфарином [309].

Прямые ингибиторы Ха-фактора и тромбина являются хорошей альтернативой варфарину для последующего лечения. Ривароксабан показал себя безопасным и эффективным при пролонгированной терапии ВТЭО [266, 267]. Он хорошо всасывается при пероральном приеме и не нуждается в тщательном мониторинге или отслеживании показателей МНО, что необходимо при назначении варфарина. Дабигатрана этексилат, прямой ингибитор тромбина, является другой альтернативой варфарину для последующей терапии ВТЭО. Так же, как и ривароксабан, он хорошо всасывается при пероральном приеме, однако дабигатрана этексилат не рекомендован в качестве первичной терапии в первые 5 сут острой фазы. Дабигатрана этексилат сравнивался с варфарином в рандомизированном контролируемом исследовании последующей терапии ТЭЛА [310]. После терапии в острой фазе НФГ или НМГ пациентов рандомизировали в группу приема дабигатра-

на этексилата, 150 мг перорально дважды в день без регулирования дозировки, и группу приема варфарина с целевым показателем МНО от 2 до 3. Результаты оценивались по рецидиву ТГВ и крупным кровотечениям. Результаты показали, что дабигатрана этексилат является достойной альтернативой варфарину при 6-месячной терапии ТГВ после лечения в острый период НФГ/НМГ. Его преимущество — отсутствие необходимости корректировки дозы под контролем МНО, что трудоемко для врачей и пациентов. Простота схемы дозирования говорит о том, что дабигатрана этексилат будет хорошим вариантом для пациентов с нормальной функцией почек и печени.

Длительность антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА остается темой для обсуждения [63, 311–314]. Основной сложностью в создании четких рекомендаций является разнородность популяции, страдающей данным заболеванием. Решение о продолжении или прекращении терапии должно приниматься индивидуально в каждом случае и основываться на природе провоцирующих ВТЭО факторов (спонтанное или связанное с определенными клиническими обстоятельствами), типе провоцирующих факторов (ТГВ или ТЭЛА), наличии предрасположенности (клинической или наследственной), склонностью к рецидиву венозного тромбоза, установленного с помощью УЗДС или стойкого повышения уровня D-димера [63, 65, 311–316]. Пациентам с четко выявленной предрасположенностью, разрешившимися начальными факторами риска ТЭЛА, нормализовавшимися показателями В/П-сцинтиграфии и неинвазивных





**Рис. 11.86.** Алгоритм принятия решения о патогенетическом лечении тромбоза легочной артерии в зависимости от риска неблагоприятного течения заболевания. \* Уровень биомаркеров в крови можно не определять, если тромболитическая терапия или эмболэктомия не планируется (например, из-за тяжелой сопутствующей патологии или сильно ограниченной ожидаемой продолжительности жизни); \*\* больные с классами I-II по индексу PESI или с нулевой суммой баллов по упрощенному индексу PESI, но с повышенным уровнем сердечных биомаркеров или признаками дисфункции правого желудочка при его визуализации должны быть отнесены к группе промежуточного низкого риска; \*\*\* из-за возможного утяжеления проявлений заболевания необходимо тщательное наблюдение за больными с промежуточным высоким риском летального исхода для своевременного выявления показаний к тромболитической терапии или эмболэктомии из легочных артерий (аналогичный подход может быть оправдан у больных с повышенным уровнем сердечного тропонина в крови, но без признаков дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии или компьютерной томографии)

методов диагностики нижних конечностей можно назначить трехмесячный курс антикоагулянтной терапии [314]. Этот принцип особенно оправдан при тромбозах, спровоцированных операцией. У пациентов без четко выявленной предрасположенности к ТЭЛА риск рецидива в течение 10 лет составляет от 30 до 50% [318, 319]. Также высокой частоте рецидива могут быть подвержены пациенты со стойким снижением перфузии легких или тяжелой посттромботической болезнью [235, 311, 312]. Хотя это утверждение спорное, у таких больных можно добиться улучшения, проводя длительную антикоагулянтную терапию, несмотря на то что такой подход приводит к повышению риска геморрагических осложнений [320]. Клинические ситуации, при которых назначается пролонгированная антикоагулянтная терапия, включают в себя: перенесенный более чем один раз ТГВ или ТЭЛА; наличие необратимых приобретенных или наследственных факторов риска

ВТЭО (онкологическое заболевание в активной стадии, иммобилизация, антифосфолипидный синдром, наследственная недостаточность анти-тромбина III, протеина С или протеина S [321], тяжелая посттромботическая болезнь, наличие обширного дефекта при В/П-сцинтиграфии или КТ-сканировании, сохранение ЛГ). Хотя изолированная гетерозиготная мутация фактора V (Лейдена) или мутация гена протромбина не повышает риск рецидива ВТЭО [18], ее сочетание с мутацией гена протромбина может приводить к повышению риска рецидива тромбообразования [33].

Нет определенного стандартного временного промежутка для повторения неинвазивного диагностического обследования легких и глубоких вен нижних конечностей после прекращения приема антикоагулянтов. Однако несмотря на значительные затраты такой подход может улучшить результаты лечения этой группы больных. Все это служит основанием для проведения ново-

го исследования. Что касается «интенсивности» пролонгированной антикоагулянтной терапии варфарином, рекомендованный терапевтический диапазон МНО у большинства пациентов с ВТЭО от 2 до 3. Это является спорным для пациентов с антифосфолипидным синдромом, который представляет исключение из этого правила ввиду того, что при ретроспективном анализе значения МНО от 3 до 4 оказались более эффективными для снижения рецидивов, чем МНО меньше 3 [322]. Однако последующие рандомизированные исследования лечения пациентов с антифосфолипидным синдромом показали, что стандартные значения МНО 2–3 так же эффективны [323, 324]. У пациентов с волчаночным антикоагулянтом, у которых значения МНО могут быть выше, МНО не может надежно отражать степень эффективности антикоагулянтной терапии. Таким пациентам рекомендован специфичный тест для волчаночного антикоагулянта, такой как протромбин-проконвертинное время или хромогенный анализ фактора X [325].

Исследования, оценивающие эффективность низкоинтенсивной антикоагулянтной терапии (поддержание МНО в диапазоне от 1,5 до 2) после стандартной 3–6-месячной антикоагуляционной терапии, показали, что такой подход превосходит плацебо, но менее эффективен, чем стандартное лечение без заметного снижения геморрагических осложнений [326, 327].

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>) является еще одной альтернативой для расширенной терапии неспровоцированной ТЭЛА у пациентов, завершивших стандартный курс антикоагулянтов. Тем не менее его эффективность в предотвращении рецидивов ТЭЛА, по данным различных клинических исследований, была значительно ниже, чем у варфарина. В одном исследовании ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>) умеренно снижала (но не устраняла) частоту рецидивов [328], но в подобном исследовании не показала достоверного снижения процента рецидивов ВТЭО [329]. Однако в обоих исследованиях ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>) не повышала риск кровотечения. Кроме того, преимущества ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>) при других сердечно-сосудистых заболеваниях (инсульт, инфаркт миокарда) [329] делают ее привлекательным вариантом лечения для пациентов с неспровоцированными ВТЭО, которым не показана более расширенная антикоагулянтная терапия.

### Исходы тромбоемболии легочной артерии

После ТЭЛА эмболические массы в легочных артериях частично или полностью рассасываются либо организуется фиброз в той или иной степени. В некоторых случаях легочная перфузия восстанавливается быстро, хотя рассасывание в первую неделю обычно неполное [96]. Процесс же восстановления проходимости ЛА, как прави-

ло, продолжается медленно на протяжении следующих 1–2 мес [330, 331]. Остаточные дефекты обычно сохраняются в этом периоде, что объясняется организацией тромботических масс [69, 90–95, 332–334].

Остаются до конца не ясными причины неполного восстановления легочной перфузии [335–346]. Стойкие дефекты перфузии проявляются респираторными симптомами [339], гипоксемией [335, 340, 346], дефицитом газового обмена [340, 347, 348], одышкой при нагрузке [349] и другими серьезными клиническими проявлениями [335, 339, 340, 346–350]. Такие дефекты перфузии связаны с постоянным повышением давления в ЛА, что сопровождается выраженной одышкой и приводит к развитию ХПЭЛГ [98].

## Хроническая постэмболическая легочная гипертензия

Согласно данным литературы, в США из 450 тыс. пациентов, ежегодно переносящих ТЭЛА, в 0,4–3,8% случаев эмбол не рассасывается, а остаточной обструкции достаточно, чтобы вызвать ХПЭЛГ [351–358].

При этом в большинстве случаев ХПЭЛГ отсутствует корреляция между тяжестью ТЭЛА и частотой развития ХПЭЛГ, что затрудняет прогнозирование исхода ВТЭО в острую фазу [351]. Было проведено проспективное исследование пациентов с ТЭЛА, которое продемонстрировало повышение риска ХПЭЛГ при наличии следующих факторов: рецидивирующая, идиопатическая и ТЭЛА в юном возрасте [359]. Дополнительными факторами, с которыми связывают ХПЭЛГ, являются гипертензия в правых отделах сердца (систолическое давление в ЛА >50 мм рт.ст.) во время ТЭЛА [97, 359], пожилой возраст [359], спленэктомия в анамнезе [360, 361], наличие желудочко-предсердного шунта при лечении гидроцефалии [360, 361] и другие хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника) [360, 361]. С ХПЭЛГ также связан волчаночный антикоагулянт, который был выявлен у 10–50% пациентов [362, 363]. Высокий уровень фактора VIII [364], липопротеина (а) [365] и даже другие группы крови, кроме I(0) [366], имеют статистическую связь с развитием ХПЭЛГ. При этом распространенность других тромбофилических факторов, таких как мутация фактора V (Лейдена), антитромбин III, дефицит протеина C и S, у этих пациентов не выше, чем в здоровой популяции.

Несмотря на эпидемиологическую связь, механизм развития ХПЭЛГ остается неясным [367]. У части пациентов, по-видимому, имеется снижение фибринолиза [368]. Это связано с нарушением молекулярной структуры фибриногена [369, 370]. Такие изменения в фибриногене, видимо, дефор-

мируют и дезорганизуют фибриновые полимерные сети, тем самым делая их более устойчивыми к фибринолизу и стимулируя ремоделирование тромбоемболов в фиброз.

Примерно у половины больных ТЭЛА клинически протекает под «масками» различных заболеваний [371]. Диагноз ЛГ в этих случаях ставится поздно, только после выявления значительного повышения давления в ЛА [372]. Степень легочной обструкции более 40% у большинства пациентов оказывается основным фактором, определяющим начало ХПЭЛГ. Гемодинамическое прогрессирование заболевания у некоторых больных может включать рецидив ТЭЛА или тромбоз ЛА, возникающий *in situ*. Тем не менее нарастание ЛГ у многих пациентов связано с развитием гипертензивной легочной артериопатии, сходной с таковой при других случаях вторичной ЛГ [373]. Это предположение подтверждается отсутствием четкой взаимосвязи степени центральной обструкции с тяжестью ЛГ; доказанным гемодинамическим прогрессированием в отсутствие рецидивов ТЭЛА или доказательств легочного тромбоза; гистологически подтвержденными артериопатическими изменениями в резистентных сосудах, связанных и не связанных с сосудистой системой легких.

Выживаемость пациентов с ХПЭЛГ без вмешательства низкая и пропорциональна уровню ЛГ ко времени диагностики. В одном исследовании пятилетняя выживаемость составляла 30% при давлении в ЛА 40 мм рт.ст. и 10% при достижении 50 мм рт.ст. [374]. В другом исследовании повышение давления в ЛА более 30 мм рт.ст. оказалось предиктором плохого прогноза [375].

### Диагностика

Наиболее важным аспектом лечения данной группы пациентов является правильный подход к выявлению заболевания [376]. Прогрессирующая одышка — жалоба общая для всех больных с ХПЭЛГ. На последующих стадиях заболевания могут развиваться боли в грудной клетке при физической нагрузке, полуобморочные или обморочные состояния, отек нижних конечностей.

Несмотря на отсутствие ТЭЛА в анамнезе, у многих пациентов встречаются признаки, указывающие на перенесенную ранее ТЭЛА. В ходе опроса они могут упоминать о случаях плеврита, отеках нижних конечностей или нетипичной пневмонии, а также рассказывать о хирургической операции, после которой им так и не удалось полностью восстановиться [377].

Как правило, диагноз ставится поздно, в особенности при отсутствии анамнеза ТЭЛА. Прогрессирующая одышка и снижение переносимости физических нагрузок часто приписываются таким заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, интерстициальные заболевания легких, БА, плохая физическая форма,

психогенная одышка. Таким образом, при возможности определения этиологии заболевания у пациента с одышкой всегда нужно помнить о патологии сосудистого русла. Боли в грудной клетке при физической нагрузке, полуобморочные или обморочные состояния по причине развития тяжелой ЛГ и нарушения сократительной способности ПЖ.

На ранних стадиях ХПЭЛГ протекает зачастую со стертой клинической картиной, что увеличивает задержку в постановке диагноза. До развития значительной гипертрофии ПЖ или его явной недостаточности при физикальном обследовании выявляется сокращение  $S_2$  (II тон) или небольшое усиление легочного компонента II тона. На поздних стадиях заболевания могут появляться такие явные симптомы, как дилатация ПЖ, расширение яремной вены, высокая волна А и положительная поздняя волна V, постоянное расщепление II тона, наличие  $S_3$  (III тона), шумы трикуспидальной регургитации или недостаточности клапана ЛА, гепатомегалия, асцит. Также наблюдаются периферические отеки, что является результатом хронической венозной или правожелудочковой недостаточности.

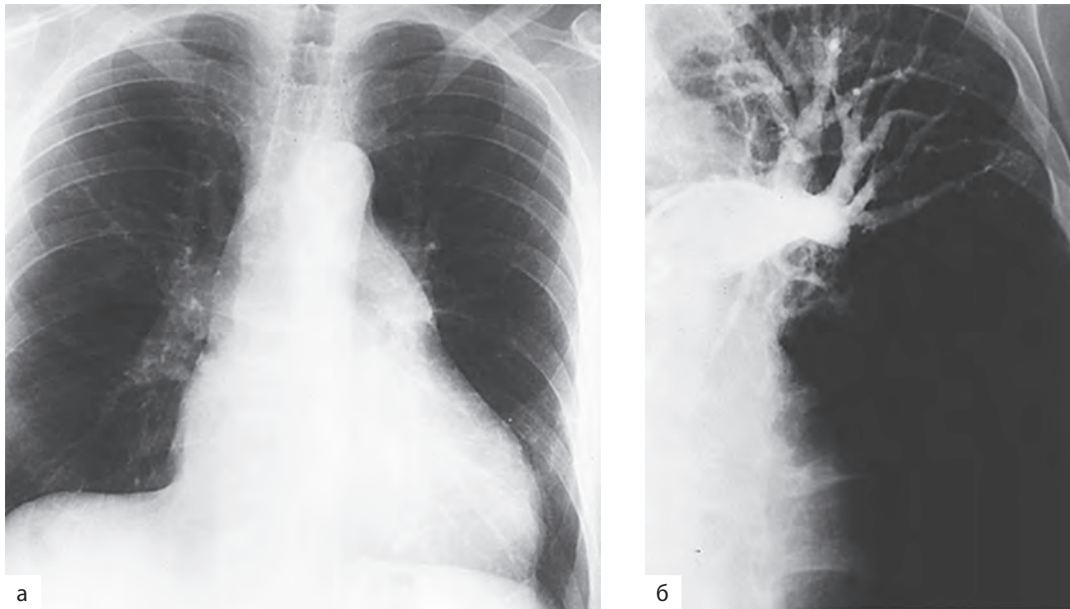
У некоторых пациентов с ХПЭЛГ может наблюдаться такой уникальный симптом, как наличие патологических шумов над легкими [378]. И эти неявные высокочастотные шумы, которые возникают из-за турбулентного потока вследствие частичной обструкции или реканализации тромбов, выслушиваются чаще над легочными полями, чем над перикардом, усилены во время вдоха, часто определяются только во время задержки дыхания. Такие шумы не наблюдаются при первичной ЛГ.

Целями диагностики являются определение наличия и степени ЛГ, выявление ее этиологии и оценка возможности хирургического вмешательства. Результаты стандартных лабораторных исследований неспецифичны, отражают гемодинамические и газообменные нарушения, зависят от того, на каком этапе течения заболевания они получены.

Рентгенография легких, как правило, не выявляет патологии, лишь в некоторых случаях определяются симптомы, указывающие на ХПЭЛГ [379]. Могут наблюдаться зоны гипо- и гиперперфузии, увеличение в размерах обеих главных ветвей легочных артерий и асимметрия легочного ствола (рис. 11.87).

Выявляются признаки ранее перенесенных плевритов. На талии сердца можно увидеть явное увеличение правого предсердия или желудочка; чаще гипертрофию и увеличение ПЖ, распространяющееся на загрудинное пространство, выявляемое в боковой проекции.

На ранних стадиях заболевания ЭКГ не изменена, на более поздних стадиях наблюдается гипертрофия ПЖ. Проведение функциональных



**Рис. 11.87.** Рентгенограмма грудной клетки у больного с хронической постэмболической легочной гипертензией: а — асимметрия центральных легочных артерий, отсутствие нисходящей левой легочной артерии, прозрачность левой нижней доли вследствие олигемии, периферическое затемнение, характерное для инфаркта; б — ангиопульмонография этого же пациента демонстрирует полную проксимальную окклюзию левой нижнедолевой ветви легочной артерии (John F. Murray, MD, FRCP, DSc)

легочных проб для оценки одышки часто показывает нормальные результаты. У большинства больных наблюдается уменьшение диффузионной способности для монооксида углерода при дыхании, однако нормальные показатели этого теста не исключают патологии. Почти у 20% больных наблюдаются рестриктивные нарушения (от небольших до умеренных), частично по причине наличия постинфарктных паренхиматозных рубцов [380]. Однако степень спирометрических дефектов практически всегда непропорциональна патологии газообмена, жалобам и степени ЛГ.

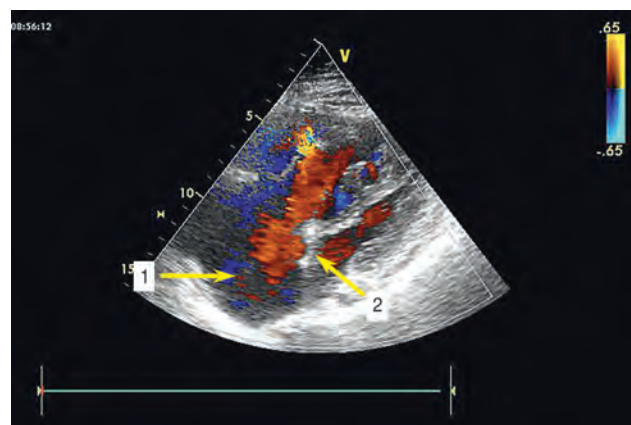
Что касается исследования газообмена,  $pO_2$  артериальной крови может быть в пределах нормы. Однако разница альвеолярно-артериальной  $pO_2$  увеличивается, и у большинства пациентов наблюдается падение  $pO_2$  артериальной крови при физической нагрузке. «Мертвое» дыхательное пространство зачастую увеличено во время отдыха и возрастает при физической нагрузке. Как правило, в связи с этим увеличением повышается и минутная вентиляция [381].

ЭхоКГ обычно позволяет выявить наличие ЛГ (рис. 11.88, видео 11, см. 📺).

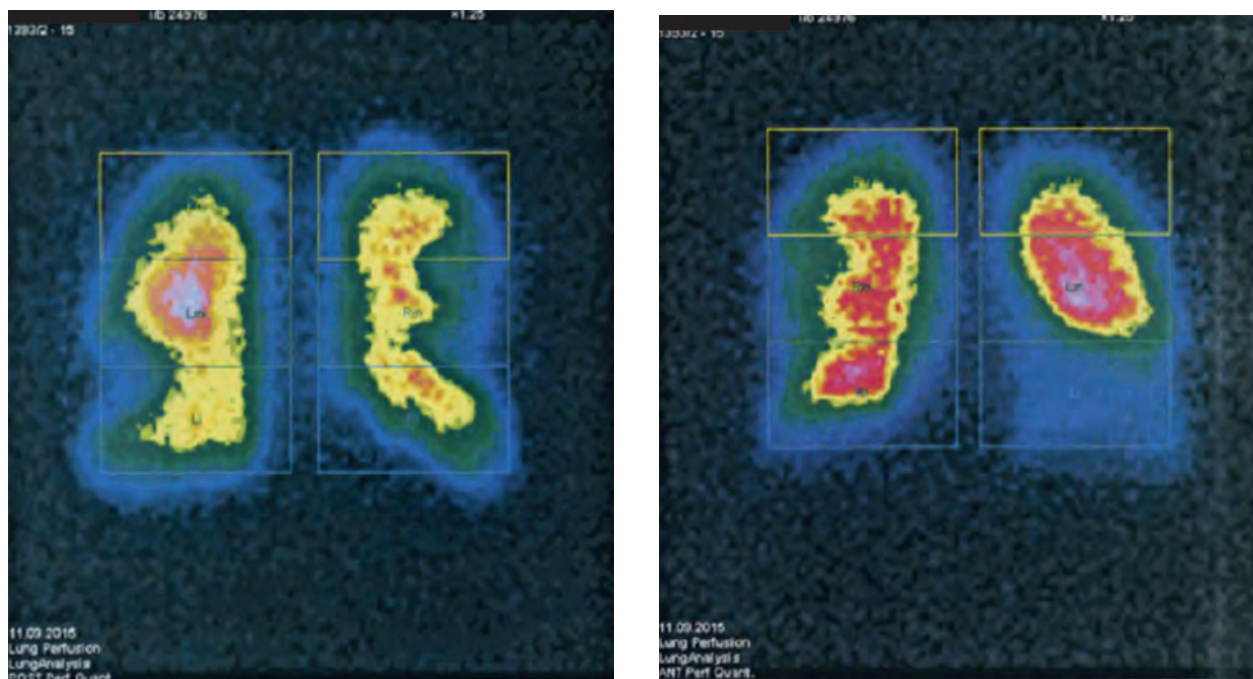
Как только поставлен диагноз ЛГ, важно определить причину обструкции — является обструкция следствием нарушения в артериолах или речь идет о крупных артериях. В/П-сцинтиграфия — отличный метод неинвазивной диагностики для того, чтобы определить, является обструкция следствием нарушения в артериолах или речь идет о крупных сосудах [382, 383]. При ХПЭЛГ на сцинтиграммах по крайней мере присутствует

один, а чаще несколько сегментарных или более крупных дефектов. Как правило, при первичной ЛГ показатели сцинтиграфии в норме или обнаруживается «пестрый» внешний вид, характерный для субсегментарного дефекта. Другие нарушения, ведущие к ЛГ, могут быть связаны с сегментарными дефектами на перфузионных сцинтиграммах, включая венозный застой, саркому ЛА, фиброз средостения, обширный васкулит [384]. Важно помнить, что В/П-сцинтиграфия часто преуменьшает настоящие значения обструкции крупных легочных сосудов (рис. 11.89) [385].

Реканализация тромботической окклюзии с частичным восстановлением кровотока, коллатеральное кровообращение позволяют радиои-



**Рис. 11.88.** Эхокардиография. Легочная гипертензия, дилатация правых отделов сердца (стрелка 1) и открытое овальное окно (стрелка 2) в В-режиме при хронической постэмболической легочной гипертензии (Минлекаева Е.И.)



**Рис. 11.89.** Перфузионная сцинтиграфия легких. Нарушение микроциркуляции в обоих легких, характерное для хронической постэмболической легочной гипертензии (Овчарова М.В.)

зотопу достичь периферии легких. В зависимости от распространения потока эти зоны могут быть нормальными или относительно гипоперфузируемыми «серыми зонами». Следовательно, В/П-сцинтиграфия не способна определить величину, локализацию или протяженность проксимального поражения, дать заключительный ответ о доступности хирургического вмешательства, несмотря на то что может установить наличие ХПЭЛГ.

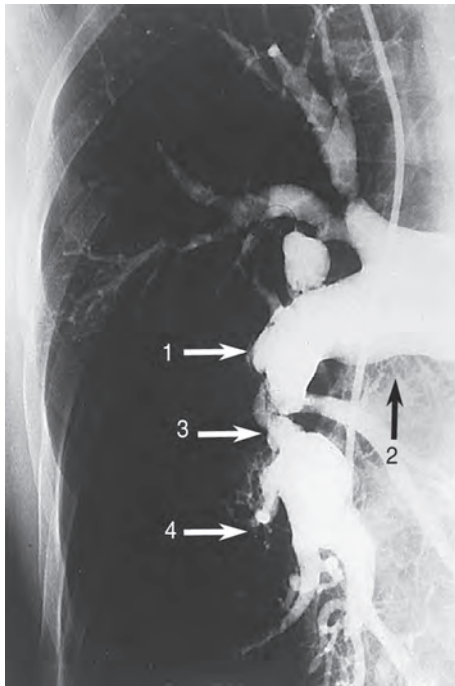
Роль КТ в оценке пациентов с ХПЭЛГ растет [386, 387]. Описано большое количество КТ-признаков данной патологии: наличие пристеночных тромботических масс в крупных легочных артериях, увеличение ПЖ, дилатация центральных легочных артерий, коллатеральный кровоток по бронхиальным артериям, паренхиматозные постинфарктные нарушения, мозаичное поражение легочной паренхимы [388]. Однако отсутствие этих находок не исключает необходимости хирургического вмешательства при ХПЭЛГ. Более того, наличие тромбоза в стволе может быть описано и при других хронических легочных заболеваниях [389]. КТ также не способно предоставить необходимые гемодинамические данные, это исследование полезно для оценки крупных легочных артерий при односторонней или преимущественно двусторонней обструкции легочных сосудов, которая определяется при В/П-сцинтиграфии [388]. КТ позволяет выявлять другие причины ЛГ: саркому ЛА, васкулиты, малигнизацию и фиброз средостения; наряду с физиологическими тестами также помогает в

оценке состояния легочной паренхимы у пациентов с сопутствующими обструктивными или рестриктивными заболеваниями легких.

Катетеризация правых отделов сердца и АПГ важны в определении степени ЛГ, исключении другой патологии и решении вопроса о возможности хирургического лечения. Если гемодинамические измерения в покое показывают умеренную ЛГ, то измерения следует провести после нагрузки, которая уменьшает компенсаторные возможности, повышает СВ и увеличивает давление в ЛА. Ангиографические признаки ХПЭЛГ имеют небольшое сходство с явными дефектами контрастирования при ТЭЛА [390]. Существует пять различных ангиографических признаков, которые коррелируют с тромботическими массами, удаленными при операции (рис. 11.90):

- 1) «мешотчатые» или «гроздевидные» дефекты;
- 2) «паутинообразные» или «ветвистые» тяжи в просвете артерии;
- 3) неровность интимы;
- 4) резкое сужение крупных легочных артерий;
- 5) полная обструкция долевого или сегментарного сосуда в точке их начала с полным отсутствием тока крови к легочным сегментам.

Хотя АПГ обычно завершает диагностический поиск и подтверждает возможность хирургического вмешательства, необходимы дополнительные исследования для исключения других заболеваний. КТ грудной клетки может быть полезной в исключении заболеваний средостения. Аортоартериография дуги аорты показана при подозрении на артериит [391].



**Рис. 11.90.** Правосторонняя легочная ангиопульмонография у пациента с хронической постэмболической легочной гипертензией. Присутствуют некоторые классические симптомы этого заболевания, в том числе мешотчатые дефекты (стрелка 1), неровность интимы (стрелка 2), сетевидные дефекты (стрелка 3) с постстенотической дилатацией и полная обструкция среднедолевой артерии (стрелка 4) (John F. Murray, MD, FRCP, DSc)

Основные состояния, с которыми проводится дифференциальный диагноз ХПЭЛГ: первичная ЛГ и другие формы вторичной ЛГ, такие как фиброз средостения с обструкцией ЛА или вены, ЛГ, связанная с врожденным пороком межпредсердной или межжелудочковой перегородки, врожденный стеноз ветвей ЛА, агенезия ЛА, опухоли, прорастающие внутрь или закрывающие просвет центральных легочных артерий, артериит Такаюсу. Обследование пациентов с ХПЭЛГ предпочтительно проводить в медицинских центрах, имеющих опыт лечения больных с этой патологией.

## Лечение

Решение о выполнении тромбэндартерэктомии из ЛА пациентам с ХПЭЛГ базируется на объективных и субъективных факторах, которые тщательно оцениваются во время предоперационного обследования [392].

Выполнение тромбэндартерэктомии показано пациентам с гемодинамическими или вентиляционными нарушениями в покое либо при физической нагрузке. Обычное значение сосудистого сопротивления у пациентов, подвергнутых оперативному лечению, составляет  $800\text{--}1000 \text{ дин}\times\text{с}\times\text{см}^{-5}$  (возможен диапазон  $300\text{--}2000 \text{ дин}\times\text{с}\times\text{см}^{-5}$ ) [372]. Операция выполняется больным с более низким уровнем гемодинамических нарушений, в тех случаях, когда поражение

ограничено одной из главных ветвей ЛА, лицам, ведущим активный образ жизни, и тем, кто живет в высокогорье. Тромбэндартерэктомия из ЛА также показана пациентам с нормальной или близкой к норме легочной гемодинамикой в покое, у которых значительно нарастает ЛГ при физической нагрузке. Если операция отложена у больных с таким гемодинамическим профилем, рекомендуется тщательный мониторинг ЛГ.

Локализация и степень проксимальной тромбоэмболической обструкции ЛА являются определяющим показателем необходимости оперативного лечения. Окклюзирующий тромб должен располагаться в главной, долевой или проксимальной сегментарной артериях. Дистальное расположение окклюзирующего процесса не поддается оперативному лечению. Хорошие результаты оперативного лечения возможны только в тех случаях, когда объем выполненной операции полностью соответствует поражению сосудистого русла, выявленному при предоперационной ангиографии. В случаях дополнительных интраоперационных находок, невозможности полного удаления тромботических масс во время операции остается высокий риск сохранения ЛГ, что может привести к неблагоприятным кратко- и долгосрочным последствиям.

Единственным противопоказанием к тромбэндартерэктомии из ЛА является наличие тяжелой обструктивной или рестриктивной легочной патологии. Операция у данных больных может улучшать гемодинамические показатели, но не влияет на нарушение вентиляции. Пожилой возраст, тяжелая правожелудочковая недостаточность, наличие сопутствующих заболеваний влияют на степень риска, но не являются абсолютными противопоказаниями для оперативного лечения, если ожидаемое снижение ЛГ повысит качество и продолжительность жизни.

До операции необходимо решить несколько важных вопросов. Пациенты должны быть защищены от рецидива ВТЭО как в периоперационном, так и в отдаленном периоде. В связи с этим целесообразна установка кава-фильтра до операции, за исключением случаев, когда источник ТЭЛА локализуется не в бассейне НПВ. У больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца до операции выполняется коронарография (обычно во время катетеризации правых отделов сердца и ангиографии ЛА). Аортокоронарное шунтирование может быть выполнено одновременно с тромбэндартерэктомией из ЛА [392].

Стернотомия, кардиопульмональное шунтирование с аппаратом искусственного кровообращения — операция выбора [393]. Такой подход позволяет получить доступ к легочным артериям и дает возможность более полного устранения обструкции [394]. Стернотомия также обеспечивает адекватную визуализацию для дополнительных процедур, которые необходимо выполнить.

Из 1190 пациентов, подвергнувшихся тромбэндартерэктомии из ЛА, 90 пациентов нуждались в комбинированном лечении в виде закрытия овального окна (30% операций) [392]. Аортокоронарное шунтирование с искусственным кровообращением позволяет обеспечить меньшую кровопотерю.

Тромбэндартерэктомия из ЛА отличается от экстренной эмболэктомии. Неинтиму при хронической окклюзии сложно отличить от здоровой интимы, что приводит к техническим сложностям при ее удалении. Эндартерэктомия подразумевает аккуратное отделение хронического эндотелизированного тромба от нативной интимы, чтобы восстановить проходимость ЛА. Необходим значительный опыт хирургической бригады для определения оптимального объема операции и полного удаления патологического субстрата (рис. 11.91).



**Рис. 11.91.** Организованные тромбы и утолщенная интима, удаленные при тромбэндартерэктомии из легочной артерии. В дополнение к центральному обтурирующему материалу имеется несколько сегментарных ответвлений. Невозможность адекватного удаления этих дистальных фрагментов приведет к неблагоприятному гемодинамическому исходу (Marshall P.S., Kerr K.M., Auger W.R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ClinChestMed 34: P. 779–797, 2013)

В настоящее время основными причинами летальных исходов являются реперфузионный отек легких, остаточная послеоперационная ЛГ и правожелудочковая недостаточность [394].

Несмотря на то что легочная гемодинамика может улучшиться сразу после операции, в послеоперационном периоде должно проводиться комплексное лечение. В дополнение к осложнениям, свойственным всем кардиохирургическим операциям (аритмии, ателектаз, инфекция, перикардиальный выпот, делирий), у пациентов, перенесших тромбэндартерэктомию из ЛА, выявляются два специфических осложнения, связанных со значительным ухудшением газообмена: реперфузионный отек легких и «обкрадывание» ЛА [395, 396].

«Обкрадывание» ЛА обусловлено послеоперационным перераспределением тока крови по ЛА от ранее хорошо кровоснабжаемого участка к эндартерэктомированному сегменту. В долгосрочной перспективе в большинстве случаев легочное сосудистое «обкрадывание» разрешается [397]. Реперфузионный отек легких связан с повышенной проницаемостью ограниченных областей легких, в которых проксимальная обструкция была устранена (рис. 11.92).

Он может проявиться в первые 72 ч после операции, крайне вариабелен по тяжести, от легкой формы, приводящей к послеоперационной гипоксии, до острых геморрагических фатальных осложнений. Отек легких, связанный с «обкрадыванием» ЛА, может вызывать серьезные нарушения газообмена в послеоперационном периоде. Это объясняется кровотоком по легочным артериям в зоне отека. Данные состояния требуют постоянной интенсивной коррекции.

Хотя точные данные не известны, в мире было выполнено примерно 5000–6000 операций тромбэндартерэктомии из ЛА, из них 3000 проведено в Университете Калифорнии, Сан-Диего. К 2000 г. госпитальная летальность в различных клиниках колебалась от 4,4 до 21,4% [394, 398–402]. В последних публикациях Университета Калифорнии, Сан-Диего, отмечено, что смертность составила 2,2% [403]. Специфические факторы, влияющие на периоперационную летальность, до конца не изучены. Несколько исследований, проведенных Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией, показало, что IV ФК, возраст старше 70 лет, высокое ЛСС до



**Рис. 11.92.** Рентгенограмма легких демонстрирует послеоперационный реперфузионный отек. Только верхние доли остались интактными в связи с отсутствием поражения заинтересованных артерий (John F. Murray, MD, FRCP, DSc)

операции, наличие правожелудочковой недостаточности с повышением давления в правом предсердии, тяжесть ЛГ, послеоперационные осложнения могут неблагоприятно сказываться на результатах операций. Также будет важно упомянуть, что есть значительная связь между объемом проводимой операции и результатом [404]. В случае тромбэндартерэктомии из ЛА это может быть связано с тяжестью состояния пациента, опытом хирургической бригады, адекватностью послеоперационного ухода, наличием необходимых ресурсов в стационаре для борьбы с послеоперационными осложнениями. Это доказывает, что оперативное лечение пациентов с ХПЭЛГ должно выполняться только в специализированных центрах.

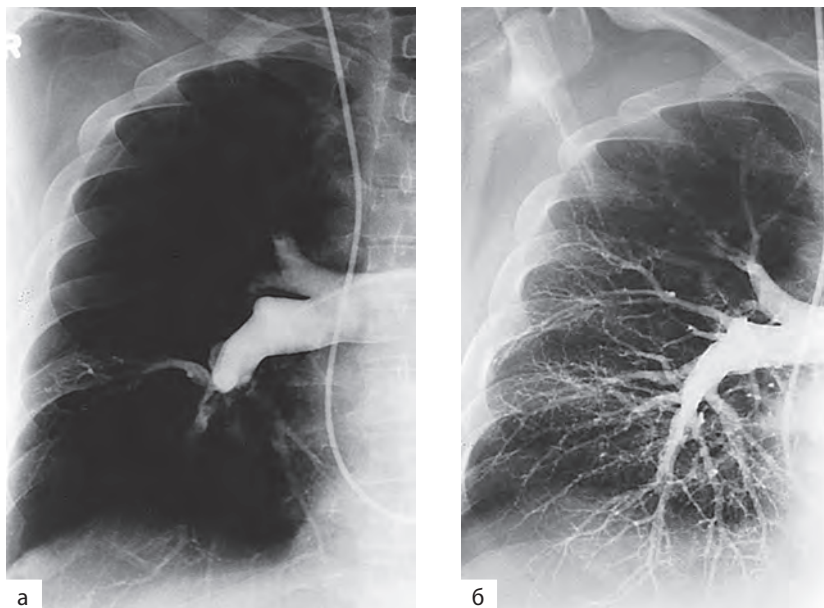
Современный алгоритм лечения пациентов с ХПЭЛГ заключается в проведении консервативного лечения в сроки от 6 до 8 нед, чтобы добиться по возможности лизиса тромботических масс. После этого периода нельзя достичь дальнейшего улучшения с помощью только консервативных мероприятий [97].

У пациентов, перенесших успешную тромбэндартерэктомию из ЛА, наблюдается немедленное улучшение гемодинамики (рис. 11.93).

Согласно публикациям, после операции происходит снижение сопротивления в ЛА до 70% и может быть достигнуто значение от 200 до 350 дин $\times$ с $\times$ см<sup>-5</sup>. Долгосрочные гемодинамические и клинические результаты также впечатляют. Многие пациенты возвращаются к нормальной жизни, у всех больных снижается хотя

бы на один класс сердечная недостаточность (в большинстве случаев I ФК) [405–407]. Всем пациентам для профилактики ВТЭО проводится пожизненная антикоагулянтная терапия. Примерно у 10–15% больных, перенесших тромбэндартерэктомию из ЛА, сохраняется остаточная ЛГ, что является негативным долгосрочным прогнозом. Вариантом лечения для оперированных пациентов с сохраняющейся ЛГ и больных, которым операция не показана, является трансплантация легких. Предварительные результаты демонстрируют, что для лечения пациентов, которые не являются кандидатами для тромбэндартерэктомии из ЛА и больным со стойкой ЛГ после операции показано применение простаноидов, антагонистов эндотелиновых рецепторов и ингибиторов фосфодиэстеразы [408–411]. Эпопростенол<sup>®</sup> используется перед операцией у пациентов с тяжелым гемодинамическим нарушением и улучшает гемодинамический профиль. Улучшает он исход или уменьшает тяжесть послеоперационных осложнений, пока не выявлено.

Немногочисленные наблюдения показывают перспективу применения чрескожной баллонной ангиопластики ЛА у пациентов с неоперабельной ХПЭЛГ [413–415]. Однако чрескожная баллонная ангиопластика несет в себе большой риск реперфузионной травмы, церебральной и системной эмболии, перфорации ЛА. Для широкого внедрения данного вмешательства необходимо проведение дополнительных исследований.



**Рис. 11.93.** Рентгенконтрастные ангиографии правой легочной артерии перед и после тромбэндартерэктомии: а — дооперационная ангиограмма демонстрирует тромбоз и окклюзию, вовлекающую правую верхнюю, среднюю и нижнюю долевые артерии; б — послеоперационная ангиограмма демонстрирует значительное улучшение артериального кровотока. Это ангиографическое улучшение подтверждено также улучшением гемодинамических параметров (John F. Murray, MD, FRCP, DSc)



## Другие формы эмболий

Поскольку легкие получают всю кровь, возвращающуюся из венозной системы, легочная сосудистая сеть служит своеобразным фильтром для всех частиц, поступающих из венозной крови, и, кроме того, подвергается воздействию любых токсичных продуктов, поступающих внутривенно. В результате своего стратегического положения легочная сосудистая сеть, таким образом, подвергается воздействию широкого спектра потенциальных обструктивных и повреждающих агентов.

### Шистосомоз

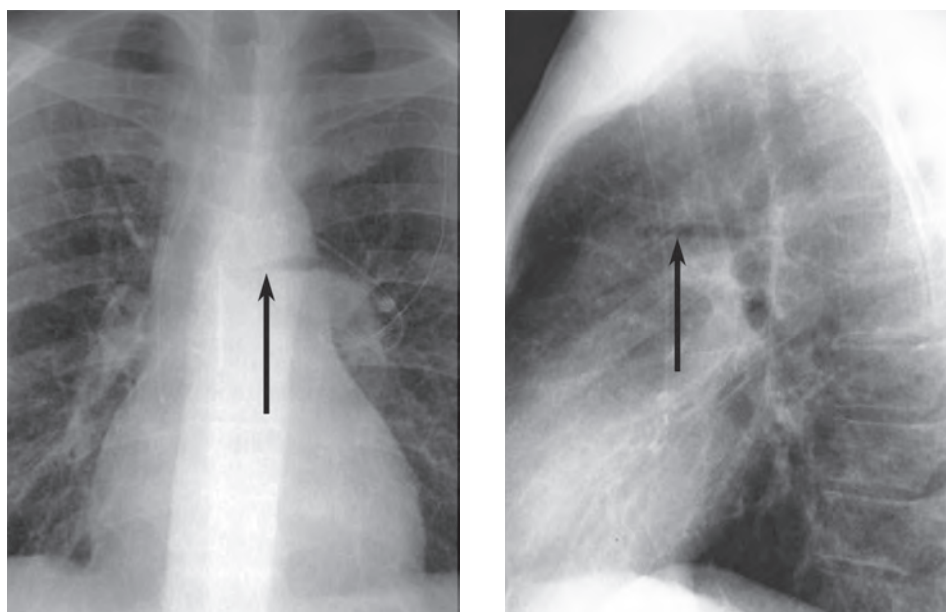
Среди потенциальных обструктивных и повреждающих агентов наиболее распространенным является шистосомоз [416]. Это паразитарное заболевание может привести к ЛГ тремя способами: обструкцией легочного русла самим паразитическим организмом, интенсивным воспалительным ответом на компоненты паразита по типу васкулита, а также развитием портопульмональной гипертензии. В эндемичных районах шистосомозные заболевания являются наиболее распространенной причиной развития легочного сердца. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что сердечно-легочный шистосомоз развивается чаще всего при инфицировании *Schistosoma mansoni*. Эта форма легочного сердца всегда связана с сопутствующим шистосомным поражением печени, обычно довольно серьезным и проявляющимся раньше появления признаков поражения легких. Прижизненная диагностика сердечно-легочного шистосомоза основана на серологическом обследовании и обнаружении шистосомных яиц в кале, моче наряду с выявлением признаков фиброза

печени и ЛГ. Лечение празиквантелом приводит к уничтожению шистосомной инфекции с минимумом побочных эффектов. Тем не менее сердечно-легочные проявления, вероятно, необратимы, так как развивается хронический фиброз.

### Воздушная эмболия

Все более распространенной формой эмболии ЛА нетромбогенной природы является воздушная эмболия [417]. Возрастающая актуальность проблемы связана с широким спектром применяемых в настоящее время инвазивных медицинских процедур, частым применением центральных венозных катетеров, использованием вспомогательной вентиляции с высоким положительным давлением на выдохе, ростом числа торакальных и других травм [418]. Случайное пересечение или отсоединение венозного катетера большого диаметра, особенно в яремной либо подключичной вене, может привести к попаданию значительного количества воздуха в венозное русло. Воздушные пузырьки входят в сосудистое русло легких, а оттуда диффузно распределяются по всему телу или через внутрисердечные шунты, или, что более вероятно, через микрососудистые легочные шунты (рис. 11.94).

Физиологические последствия воздушной эмболии включают резкое повышение давления в ЛА. Развивается отек легких, связанный с повышенной проницаемостью (некардиогенный), растяжимость легких падает и наступает гипоксемия. Симптомы воздушной эмболии варьируемы и неспецифичны, они могут включать в себя нарушения чувствительности, боль в грудной клетке, одышку или чувство обреченности. Эти и другие последствия



**Рис. 11.94.** Воздушная эмболия. Прямая и боковая проекции рентгенографии грудной клетки демонстрируют воздух и уровень жидкости в стволе легочной артерии (Courtesy Michael Gotway, MD)

развиваются из-за двух явлений: депонирования пузырьков в капиллярном русле, что препятствует поступлению питательных веществ в пораженные органы, и агрегации тромбоцитов с фибрином, создающих распространенные микротромбы [419]. Развитие в дальнейшем тромбоцитопении можно рассматривать как следствие данного процесса. Наиболее тяжелые изменения наступают в результате мозговой или коронарной воздушной эмболии, тяжесть которой зависит от объема воздуха, поступившего в венозный кровоток [417].

Лучший подход к терапии воздушной эмболии — ее профилактика и раннее выявление. Лечение состоит из мер, направленных на восстановление кровотока и способствующих реабсорбции воздуха, находящегося в сосудистом русле. Меры, направленные на восстановление потока крови, включают положение пациента по Тренделенбургу, удаление воздуха через центральный венозный катетер, прямую аспирацию иглой и непрямой массаж сердца. Меры, направленные на увеличение абсорбции, включают инсуффляцию 100% кислорода и применение гипербарической оксигенации так быстро, как это возможно [420, 421]. При активном лечении смертность от воздушной эмболии значительно снижается.

### Жировая эмболия

Другая достаточно частая и драматическая форма эмболии ЛА нетромботического характера — жировая [422]. Синдром, который связан с поступлением жира в сосудистую систему, состоит из возникновения одышки, угнетения сознания и появления петехий. Существует определенное «окно» в течение 24–48 ч от момента провоцирующего события до развития симптоматики.

К наиболее распространенному провоцирующему фактору относится перелом длинных трубчатых костей, содержащих костный мозг, причем вероятность возникновения жировой эмболии растет с увеличением количества переломов. Тем не менее ортопедические вмешательства и травмы других тканей, содержащих жировую ткань (например, печени), редко приводят к данному синдрому.

Причины разной частоты возникновения жировой эмболии после практически сопоставимых травм до конца не понятны. Возможно, такая вариабельность связана с количеством освобожденного в результате повреждения жира. Патологические процессы запускаются двумя возможными механизмами:

- 1) фактической обструкцией просвета сосуда частицами нейтрального жира;
- 2) повреждающим эффектом свободных жирных кислот, высвобождаемых при действии липазы на нейтральный жир [423].

Эффект последнего, вероятно, является наиболее важным, вызывая диффузный васкулит с пропотеванием из церебрального, легочного, а также других сосудистых бассейнов [424].

Диагноз жировой эмболии должен рассматриваться в первую очередь при возникновении одышки, неврологических нарушений, петехий и лихорадки при наличии соответствующих клинических состояний [425]. Петехии, как правило, распределяются по голове, шее, груди, передней поверхности грудной клетки, подмышечной области и присутствуют в 20–50% случаев [426]. Поэтому отсутствие этого симптома не должно исключать данное заболевание. Лабораторных тестов, уточняющих диагностику данной патологии, к сожалению, нет.

Хотя предложены различные лечебные процедуры [например, внутривенное введение этанола, альбумина человека (Альбумина\*), декстранов, гепарина натрия (Гепарина\*)], их существенная эффективность не доказана. Существует ряд исследований, утверждающих, что терапия глюкокортикоидами улучшает результаты лечения данной патологии, но контролируемые исследования немногочисленны, а результаты дискуссионны [427]. Основным принципом лечения остается поддерживающая терапия, включающая при необходимости ИВЛ. Пациенты, как правило, выживают при проведении интенсивного лечения.

### Эмболия амниотической жидкостью

Другой особой формой эмболии является эмболия амниотической жидкостью, редкое и непредсказуемое тяжелое осложнение беременности, которое находится на третьем месте среди причин материнской смертности [428, 429]. Эта патология обычно возникает во время или после родов, когда амниотическая жидкость получает доступ в маточное венозное сплетение, а оттуда в легочный и системный кровоток. Попадание может развиваться спонтанно или в момент кесарева сечения; есть сообщения о случаях возникновения эмболии амниотической жидкостью после аборта, выполненного по медицинским показаниям. Развиваясь неожиданно и внезапно, эта патология может привести к выраженной дыхательной недостаточности, цианозу и часто сердечно-сосудистому коллапсу. Несмотря на возникновение обструкции сосудистого легочного русла, главные гемодинамические нарушения, по-видимому, связаны с дисфункцией левого желудочка [430]. Большинство случаев развивается во время родов, но описано отсроченное появление симптомов в течение более 48 ч после родов [431]. Стимуляция родов, многоплодие, возраст матери, женщины из числа этнических меньшинств, кесарево сечение, аномалии плаценты, эклампсия, многоводие, разрыв шейки и самой матки, преждевременное отделение плаценты, гибель плода, окрашивание меконием амниотической жидкости связаны с повышенным риском эмболии амниотической жидкостью [432, 433].

Амниотическая жидкость содержит твердые частицы, которые могут приводить к обструкции легочных сосудов, но основной патогенетический ме-

ханизм развития этого синдрома остается неясным. Амниотическая жидкость имеет тромбопластическую активность, что приводит к обширным отложениям фибрина в сосудистой системе легких и иногда в других органах. Происходит повышение сопротивления в легочных сосудах, приводящее к правожелудочковой недостаточности и шоку [433].

Последствием выпадения фибрина является развитие тяжелой коагулопатии потребления, включая гипофибриногеномию и тромбоцитопению. После острой стадии заболевания длительно сохраняется повышенная фибринолитическая активность [426, 434].

Диагноз эмболии амниотической жидкостью базируется на соответствующей клинической картине, нередко подтверждается при нахождении компонентов амниотической жидкости в малом круге кровообращения. Наличие клеток плоского эпителия в крови из ЛА в настоящее время не считается патогномоничным [428].

Хотя были предложены различные методы лечения (в том числе антифибринолитические препараты, такие как аминокaproновая кислота, криопреципитат, фактор VIIa, легочные вазодилататоры), наиболее эффективна интенсивная терапия [433]. Тем не менее даже при проведении агрессивной поддерживающей терапии материнская смертность находится в диапазоне от 60 до 80%, причем значительное количество выживших имеют долговременные неврологические нарушения.

### Септическая эмболия

Септическая эмболия — еще одно особое патологическое состояние, которое, к сожалению, имеет тенденцию к увеличению частоты возникновения. Это объясняется ростом потребления наркотических препаратов и широким использованием внутривенных катетеров. Ранее септическая эмболия была почти исключительно осложнением септического тазового тромбофлебита, вторичного по отношению к инфицированному аборту или послеродовой маточной инфекции. Хотя эти состояния по-прежнему приводят к развитию септической эмболии, инъекции наркотиков на сегодняшний день являются гораздо более частой причиной [435]. Другой фактор возникновения септических эмболий — ятрогенный: вторичные инфекции «салятся» на длительно существующие венозные катетеры, установленные для различных диагностических или лечебных целей [436, 437].

Микроскопически септический флебит состоит из гнойного материала, смешанного с фибрином тромба. Эмболизация может привести к обструкции мелких легочных сосудов, но главным последствием становится развитие легочной инфекции. На КТ обнаруживаются распределенные по периферии легких узловые затемнения, в которых образуются полости. Все большее число таких затемнений развивается в течение периода от нескольких часов до нескольких дней. Симптомы

и признаки включают гектическую лихорадку, одышку, кашель, боль в грудной клетке и кровохарканье. Первоначальное лечение состоит из адекватной антибактериальной терапии. Если есть подозрение на инфицирование венозного катетера, последний должен быть немедленно удален. При отсутствии эффекта от консервативного лечения необходимо хирургическое иссечение инфицированной вены. Остается невыясненной роль системной антикоагулянтной терапии при данном состоянии. Кроме того, как осложнение септического флебита может развиваться септический эндокардит, особенно у наркоманов.

### Другие эмболии

Из-за фильтрующей функции легких эмболия ЛА бывает вызвана широким спектром материалов [438]. Раковые клетки часто попадают и задерживаются в легочных сосудах; иногда опухолевые эмболы (тромботические массы с примесью опухолевых клеток) могут имитировать клиническую картину ТЭЛА сегментарных ветвей. Трофобластическая ткань также может покидать матку и оседать в сосудах легких во время вмешательства по поводу пузырного заноса. После черепно-мозговой травмы фрагменты ткани мозга были найдены в легких; то же касается клеток печени после травмы брюшной полости и фрагментов костного мозга после проведения сердечно-легочной реанимации. В редких случаях ятрогенная эмболия может возникать после инъекционной терапии (например, лечение варикоэнозрасширенных вен желудка) или даже операций, таких как вертебропластика.

Тромбы в ЛА вследствие тромбоэмболии либо тромбообразования на месте встречаются у 10–20% пациентов с серповидно-клеточной анемией в момент криза при остром синдроме грудной клетки [439]. Тромбоз ЛА при остром синдроме грудной клетки в данной категории больных может протекать без клинических симптомов, характерных для ТЭЛА, поэтому врачи должны быть насторожены в отношении данного осложнения. У пациентов с серповидно-клеточной анемией также может развиваться ЛГ [440]. К сожалению, ЭхоКГ малоспецифична для выявления этой патологии [440].

И в завершение хотелось бы отметить, что в современную эпоху употребления инъекционных наркотических веществ все чаще стали наблюдаться неинфекционные васкулитно-тромботические осложнения. Твердые и раздражающие вещества, добавляемые в наркотические средства (например, тальк и целлюлоза), и иногда сами наркотические вещества могут стать причиной васкулита и развития вторичного тромбоза [441]. Более того, попадание талька в легочный интерстиций приводит к развитию фиброза и эмфиземы [442–444].

### Список литературы

См. @<sup>+</sup>

## 11.5. Отек легких

*А.Г. Чучалин*

Отек легких является жизнеугрожающим состоянием, о чем свидетельствуют глубокие расстройства газообменной функции легких: гипоксемия разной степени тяжести; респираторный дистресс; диспноэ и тахипноэ; нестабильная гемодинамика; нарушение ритма сердечных сокращений. Больным с отеком легких необходима интенсивная терапия. Большая и разнообразная группа заболеваний по этиологии и основным патобиологическим механизмам может стать причиной развития отека легких. Однако их можно классифицировать по двум основным звеньям патогенеза. В первом случае речь идет об отеке легких, который развился вследствие повышения гидростатического давления в легочных капиллярах и венах, как это можно наблюдать у больных с инфарктом миокарда, пороками сердца, при нарушениях ритма сердечных сокращений и других заболеваниях сердца и сосудов. В другом случае основным патогенетическим механизмом развития отека легких является нарушение альвеоло-капиллярной проницаемости, что может происходить у больных с пневмонией, сепсисом, травмой и при других патологических состояниях. Эти патогенетические механизмы оказывают влияние на клинические проявления отека легких и выбор методов лечения, а также на прогноз и исходы отека легких. В современной клинической практике принято выделять кардиогенный отек легких (КОЛ), некардиогенный отек легких (НОЛ), в отдельную форму выделяют остро возникший отек легких (ОПОЛ), а также неврогенный отек легких (НеОЛ). Особое место занимает СОПЛ, о нем речь пойдет ниже, но в данном контексте следует подчеркнуть, что при любой форме отека легких возникает повреждение легочных структур. СОПЛ рассматривается и как стадия развития острого респираторного дистресс-синдрома, и как термин, подчеркивающий определенный механизм патогенеза отека легких.

### Кардиогенный отек легких

#### Этиология

КОЛ может возникать при разнообразных заболеваниях и состояниях, характеризующихся наличием систолической дисфункции левого предсердия или дисфункции левого желудочка сердца.

Хроническое нарушение систолической функции левого предсердия, с которой связывают развитие отека легких, часто сопровождается тахикардией, как это бывает при мерцании и трепетании предсердий, желудочковой тахикардии, повышении температуры тела, что приводит, в конечном счете, к снижению времени напол-

нения левого желудочка кровью. Эти процессы могут также развиваться при увеличении объема циркулирующей крови, как это может происходить у женщин в период беременности или же при большой солевой нагрузке. Наиболее типичная картина складывается у больных с ревматическим митральным стенозом. Другими причинами нарушения систолической функции левого предсердия являются миксома левого предсердия и тромбы в ушке левого предсердия или на поверхности имплантированного искусственного клапана. При названных формах патологии сердца происходит повышение конечного диастолического давления, что и препятствует эффективной работе левого предсердия. Острая недостаточность в работе митрального клапана может развиваться вследствие дисфункции папиллярных мышц, разрыва хорды, но чаще всего это происходит у больных с острым инфарктом миокарда. У некоторых больных с ишемической болезнью сердца митральная регургитация не очень выражена в состоянии покоя, однако она становится клинически значимой при физической нагрузке. Гемодинамические изменения при неизменном коронарном кровотоке могут наступать вследствие нарушения пространственной ориентации папиллярной мышцы, возникающей в период физической нагрузки.

Дисфункция левого желудочка является наиболее частой причиной развития КОЛ. В настоящее время принято разделять систолическую, диастолическую дисфункцию и перегрузку левого желудочка в целом, а также обструкцию выходного тракта левого желудочка.

Систолическая дисфункция возникает вследствие нарушения контрактильной функции левого желудочка, что приводит к уменьшению фракции выброса и как следствие этих изменений — к повышению давления в малом круге кровообращения. Систолическая дисфункция чаще всего развивается вследствие хронического заболевания коронарных сосудов, гипертонической болезни, клапанного поражения миокарда или идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Более редкими заболеваниями, при которых развивается систолическая дисфункция левого желудочка, являются миокардиты, вызванные различными вирусами, а также воздействием токсинов, например антрациклинов. Снижение фракции выброса при систолической дисфункции приводит к активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы. Компенсаторной реакцией при этих метаболических процессах является увеличение ретенции натрия и воды, что способствует развитию отека легких.

Диастолическая дисфункция предполагает увеличение ригидности желудочка и снижение комплаенса, что проявляется в период диастолы левого желудочка. Чаще эти гемодинамические изменения возникают при хронических заболе-

ваниях сердечной мышцы — гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатии, а также в период острой ишемии миокарда и при гипертоническом кризе. Результатом воздействия этих изменений на функцию левого желудочка является повышение конечного диастолического давления. Развитию отека легких также содействует сопутствующая систолическая дисфункция левого желудочка, снижение коронарного кровотока в период диастолы, результатом чего является развитие субэндокардиальной ишемии и аритмии сердца.

Объемная перегрузка левого желудочка может возникнуть при разрыве межсептальной перегородки, недостаточности аортальных клапанов и некоторых заболеваниях почек. Разрыв септальной перегородки является одним из грозных осложнений у больных с инфарктом миокарда, возникающим, как правило, на 5–7-й день от начала его развития. При недостаточности аортальных клапанов, как остро возникшей, так и хронической, отек легких развивается вследствие увеличения объема крови в левом желудочке, что и является причиной повышения конечного диастолического давления, повышения давления в левом предсердии и, в конечном счете, развития отека легких. Недостаточность аортальных клапанов чаще всего возникает у больных с инфекционным эндокардитом, при разрыве аневризмы аорты или вследствие травмы грудной клетки.

Обструкция выходного тракта левого желудочка возникает при критических параметрах аортального стеноза, включая суправальвулярный и субвальвулярный стеноз, гипертрофической кардиомиопатии, а также злокачественной форме артериальной гипертензии. Хроническая обструкция выходного тракта левого желудочка приводит к развитию гипертрофии левого желудочка, которая, в свою очередь, обуславливает развитие систолической и диастолической дисфункции левого желудочка.

### Патогенез

Патофизиологической характеристикой КОЛ является трансудация избыточного количества жидкости в легочную ткань вследствие вторичного повышения давления в левом предсердии. Этот гемодинамический феномен, в свою очередь, является следствием повышения давления в легочных венах и легочных капиллярах. Изменения гемодинамики малого круга кровообращения при КОЛ происходят при незначительных проявлениях дисфункции эндотелия капилляров и сохраненной барьерной функции эпителиальных клеток дистального отдела дыхательных путей. Согласно закону Старлинга, жидкость, электролиты и белки выходят за пределы сосудистой стенки и аккумулируются в интерстициальной ткани, что значительно нарушает диффузию кислорода и диоксида

углерода. Процесс реабсорбции аккумулированной жидкости по разным причинам нарушается. Ниже приводится формула Старлинга:

$$J_v = L_p S [(P_c - P_i) - \sigma d(\pi_c - \pi_i)],$$

где  $J_v$  — объем крови и скорость ее движения через барьер микрососудистого русла;  $S$  — площадь барьера микрососудистого русла;  $L_p$  — показатель гидравлической проницаемости микрососудов;  $P_c$  — гидростатическое давление легочных капилляров;  $P_i$  — гидростатическое давление в капиллярах в зоне интерстициальной ткани;  $\pi_c$  — осмотическое давление в капиллярах;  $\pi_i$  — осмотическое давление в интерстициальной ткани;  $\sigma d$  — осмотический рефлексивный коэффициент.

Механизмами защиты, противодействующими выходу воды из циркулирующей крови при повышении давления в левом предсердии и препятствующими развитию отека легких, являются дренажная функция лимфатической системы, реорбция воды в сосуды, дренаж в медиастинальные сосуды и плевральную полость, повышение барьерной функции альвеолярного эпителия, снижение силы натяжения сурфактанта, повышение активного транспорта воды и электролитов из дистального отдела дыхательных путей.

Количество жидкости, которое накапливается в интерстиции, в значительной степени регламентируется дренажной функцией лимфатической системы. Через лимфатические сосуды удаляется избыточное количество жидкости, которое фильтровалось через стенку сосуда. Важное значение в реализации дренажной функции лимфатических сосудов имеет временной фактор. При остром повышении гидростатического давления в легочных капиллярах лимфатические сосуды не успевают адаптироваться к меняющимся гемодинамическим условиям.

Компенсаторным механизмом в период развития КОЛ также является частичная активация ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системы, результатом чего является развитие тахикардии. Повышение внутрисосудистого сопротивления рассматривается, с одной стороны, как компенсаторный механизм, который направлен на уменьшение фильтрации жидкости из сосудов в интерстиций, с другой стороны, повышение сопротивления в сосудах приводит к усугублению гемодинамических расстройств. Ответом на эту приспособительную реакцию является тахикардия и как ее следствие — укорочение времени диастолы, что приводит к снижению способности левого желудочка наполняться кровью. Повышение сосудистого сопротивления увеличивает работу сердца, что, в свою очередь, приводит к повышению потребности миокарда в кислороде. В конечном счете этот тип приспособительной реакции может привести к увеличению конечного диастолического давления, тем самым способствуя утяжелению отека легких.

Одним из патогенетических механизмов развития отека легких также является снижение онкотического давления. Уменьшение концентрации протеинов в плазме, что наблюдается при гипоальбуминемии, сопровождается редукцией абсорбционного онкотического давления. Этот механизм приводит к увеличению транскапиллярной фильтрации жидкости. При увеличении аккумуляции жидкости в интерстициальной ткани с 35 до 50% она начинает проникать на поверхность альвеол, и интерстициальная фаза отека легких переходит в альвеолярную. На этой стадии происходят значительные нарушения диффузии кислорода и диоксида углерода, что сказывается на усилении одышки и падении  $S_aO_2$  ниже 90%.

В патофизиологии КОЛ можно выделить три фазы: депонирования и застоя крови в сосудах малого круга кровообращения; интерстициального отека легких; альвеолярного отека легких.

Начальная фаза КОЛ характеризуется увеличением диффузионной способности легочной ткани, что следует рассматривать как компенсаторную реакцию легочной паренхимы. В этот период может повыситься напряжение кислорода в артериальной крови. На этом этапе описывается эффект бронхоконстрикции, который развивается вследствие гиперемии слизистой дыхательных путей. Комплаенс легочной ткани снижается. С позиций клинициста эта фаза КОЛ требует тщательного обследования, часто динамического наблюдения, с тем чтобы правильно трактовать такие параметры, как увеличение напряжения кислорода в артериальной крови или феномен бронхоконстрикции.

Интерстициальный отек легких уже характеризуется развитием гипоксемии, нарушением соотношения вентиляции и перфузии, увеличением объема заклинивания. В клинической картине больных с КОЛ часто преобладают сухие рассеянные хрипы, которые развиваются вследствие бронхоконстрикторных реакций при значительном депонировании жидкости в интерстициальной ткани легких.

Наконец, альвеолярная фаза КОЛ характеризуется значительным повышением сопротивления в сосудах малого круга кровообращения, резко снижается вентиляционная функция легких, особенно это касается витальных показателей и инспираторного усилия. Резко снижены комплаенс и диффузионная способность легких, выражено шунтирование крови справа налево. Жидкость депонируется в альвеолярном пространстве; больные кашляют (сердечный кашель), из полости рта выделяется пенистая кровавистая жидкость. Находясь рядом с больным, можно выслушивать влажные клокочущие хрипы. Эта фаза КОЛ является наиболее тяжелой, требуется безотлагательно проводить интенсивную терапию.

### Клиническая картина

Характерными жалобами для больных с КОЛ являются кашель и одышка. Интенсивность одышки возрастает даже за короткое время осмотра, она может стать мучительной для больного человека. Это один из ведущих признаков отека легких; одышке предшествует тахипноэ. В респираторном цикле участвует вспомогательная мускулатура верхнего плечевого пояса, грудной клетки, диафрагма и мышцы брюшного пресса. Необходимо при осмотре больных фиксировать внимание на группах мышц, участвующих в респираторном цикле, особо выделив признаки парадоксального дыхания: сокращения диафрагмы и мышц грудной клетки находятся в противофазе. Данный признак свидетельствует об утомлении дыхательных мышц и рассматривается как прогностически неблагоприятный.

Сочетание тахипноэ и признаков утомления дыхательных мышц, как правило, наблюдается в фазе альвеолярного отека легких. Одышка имеет ряд характерных особенностей, которые более специфичны для больных с сердечной недостаточностью. К ним относится чувство нехватки воздуха, затруднение, которое испытывает больной при вдохе, ощущение утомления или общее затруднение при дыхании. Поскольку тяжесть состояния больного требует незамедлительной помощи, сбор анамнеза и обследование должны проводиться в предельно короткое время. При аускультации в легких выслушиваются влажные хрипы. Они локализуются изначально в нижних отделах, но в случаях развернутой клинической картины отека легких влажные хрипы начинают выслушиваться повсеместно. Если хрипы исчезают в задних базальных отделах легких, это, как правило, свидетельствует о скоплении свободной жидкости в плевральной полости. Появление сухих рассеянных хрипов у больных с отеком легких объясняется особенностями нарушения микроциркуляции. При интерстициальной фазе отека легких развитие бронхообструкции связывают с отеком слизистой дыхательных путей, включая и дистальный отдел. Однако когда отек легких приобретает развернутый характер, в аускультативной картине доминируют влажные хрипы.

Выраженная обструкция дыхательных путей у больных с КОЛ может наблюдаться в случаях сочетания заболеваний сердца и легких (БА, обструктивного бронхита и др.). Отек легких может протекать как на фоне повышенных, так и пониженных значений артериального давления. Уровень артериального давления имеет большое значение в выборе неотложных мероприятий у больных с КОЛ. Гипотензия может указывать на выраженную желудочковую дисфункцию или развитие кардиогенного шока. Аускультация сердца у больных с отеком легких часто выявляет ритм галопа, что всегда свидетельствует о тяжести гемо-

динамических расстройств. Особенно неблагоприятно при отеке легких сочетание таких признаков, как парадоксальное дыхание, ритм галопа, гипотензия и  $S_aO_2$  ниже 90%. Переполнение яремных вен шеи свидетельствует о дисфункции не только левых, но и правых отделов сердца. Следует обратить внимание на отечность нижних конечностей. Если у больных не было признаков хронической сердечной недостаточности до того, как у них развился КОЛ, то отечность не определяется.

### Диагностика и дифференциальная диагностика

Совокупность электрокардиографических и энзимологических исследований направлена на поиск биологических маркеров некроза сердечной мышцы. Для оценки ишемии миокарда исследуют активность ферментов, отражающих повреждение миокарда. Эти данные необходимо сопоставить с ЭКГ, анализ которой предназначен для установления характера нарушения ритма сердца и ишемии или некроза миокарда. Измерение уровня мозгового натрийуретического пептида позволяет подтвердить кардиогенную природу отека легких. Тест чувствителен в 90% случаев, специфичен в 74%. Концентрация пептида растет до 731 пг/мл, тогда как в норме она не превышает 47 пг/мл. Выраженность гипоксемии определяют с помощью пульсоксиметрии. Снижение  $S_aO_2 < 90\%$  указывает на необходимость оксигенотерапии.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет установить фазу интерстициального или альвеолярного отека легких, скопление трансудата в плевральной полости, изменения размеров сердца. В начальных стадиях накопление жидкости легочной тканью приводит к картине очаговых изменений. Появление феномена «манжетки» вокруг сосудов отражает несостоятельность лимфатических сосудов, обеспечивающих транспорт жидкости из интерстициальной ткани. Симптом «бабочки» — скопление жидкости в области корней легких — характерен для ранней стадии отека легких. Позже явления отека становятся более распространенными, появляется плевральный выпот. Жидкость в плевральных полостях отсутствует, если у пациента с отеком легких не было предшествующей хронической сердечной недостаточности (рис. 11.95).

В табл. 11.14 приводится оценочная шкала рентгеноморфологических изменений при СОПЛ.

С помощью ЭхоКГ выявляется диастолическая дисфункция. Данный метод может быть применен даже при острых состояниях, таких как гипертонический криз, инфаркт миокарда и др., встречающихся в практике кардиолога.

Постановка катетера Свана—Ганца в ЛА позволяет получить принципиально важную информацию прямого измерения показателей центральной гемодинамики и провести дифференциальный диагноз с НОЛ. Высокоспецифичным тестом для дифференциации КОЛ и НОЛ является измере-



**Рис. 11.95.** Рентгенограмма органов грудной клетки пациента с кардиогенным отеком легких. Двусторонний прикорневой альвеолярный интерстициальный отек и перераспределение крови в легочных венах. Отсутствуют признаки увеличения размеров сердца и застойной сердечной недостаточности

ние давления заклинивания. Если оно превышает 18 мм рт.ст., то отек легких развивается вследствие высокого гидростатического давления и речь идет о КОЛ. В ситуации когда давление заклинивания ниже 18 мм рт.ст., причиной отека легких является повышенная проницаемость альвеолярных капилляров. В клинической практике встречаются больные, страдающие смешанной патологией, — в таких случаях уточнить природу отека легких можно на основании результатов мониторинга давления заклинивания. Так, если в течение 24–48 ч при проведении лечебных мероприятий удалось нормализовать показатели давления заклинивания, но при этом в клинической картине продолжают доминировать признаки НОЛ, можно говорить о сочетании у больного КОЛ и НОЛ.

**Таблица 11.14.** Оценочная шкала рентгеноморфологических изменений при синдроме острого повреждения легких

Рентгеноморфологические изменения	Баллы
Отсутствуют признаки альвеолярной консолидации	0
Альвеолярная консолидация установлена в одном квадрате	1
Альвеолярная консолидация установлена в двух квадратах	2
Альвеолярная консолидация установлена в трех квадратах	3
Альвеолярная консолидация во всех четырех квадратах	4

Другим признаком, позволяющим различать КОЛ от НОЛ, является содержание белка в жидкости, поступающей в просвет дистального отдела

дыхательных путей. НОЛ, возникающий вследствие повышенной сосудистой проницаемости, в отличие от КОЛ, характеризуется повышенным содержанием белка в отечной жидкости. Диагностическим критерием между КОЛ и НОЛ может служить содержание белка, которое определяют в жидкости, проходящей дыхательные пути. Так, если соотношение белка в жидкости дыхательных путей составляет более 0,7 от его уровня в сыворотке крови, то речь идет о НОЛ. У больных с КОЛ концентрация белка ниже и не превышает значения 0,6, то есть белковый характер жидкости дыхательных путей является маркером нарушенной альвеоло-капиллярной проницаемости, что характерно для НОЛ. Определение белка в жидкости, которая поступает в просвет дыхательных путей, используют в период пересадки легких. В период реперфузии всегда происходит острое повреждение легочных структур, в этот момент необходимо принять решение о характере отека легких. Тест с определением концентрации белка проводится непосредственно в операционной, и на него можно ориентироваться при выборе неотложной терапии в ситуации реперфузии легочной ткани реципиента.

В плановом порядке проводится исследование крови и мочи, исключаются признаки почечной и печеночной недостаточности.

По общим клиническим признакам часто бывает трудно разграничить КОЛ и НОЛ. Необходимо учитывать историю заболеваний, предшествующих возникновению отека легких, и выполнить определенную программу обследования, включая методы прямого измерения центральной гемодинамики. НОЛ отличается от КОЛ тем, что давление заклинивания не превышает физиологического уровня.

В медицинской практике возникает необходимость дифференцировать КОЛ с ОПОЛ и НОЛ. ОПОЛ всегда протекает при проявлениях острой дыхательной недостаточности. Эта форма отека легких развивается у больных со стенозом почечной артерии, при массивном переливании крови или ее заменителей. Иначе говоря, по клиническим проявлениям ОПОЛ сходен с КОЛ, но при нем сердце может быть интактным.

## Лечение

Основная цель комплексной терапии — снизить гидростатическое давление в легочных капиллярах и тем самым уменьшить количество жидкости, которая поступает из сосудов в легкие. Решив данную задачу, можно ожидать улучшения транспорта кислорода.

Терапию следует начинать незамедлительно, не дожидаясь получения данных лабораторного исследования. Однако желательно, приступая к ингаляциям кислорода, определить  $S_aO_2$  с тем, чтобы установить выраженность гипоксемии. С клинических позиций позитивные сдвиги в те-

чении отека легких оцениваются по уменьшению интенсивности цианоза, одышки, тахикардии, нормализации артериального давления, уменьшению участков легких, где выслушиваются влажные хрипы. Положительная клиническая динамика сопровождается повышением показателей  $S_aO_2$ , ударного и минутного объема сердца.

В ситуациях когда по разным причинам невозможно назначить ЛС, прибегают к приемам, которыми пользовались врачи во все времена. Больного следует освободить от одежды, обеспечить достаточный приток свежего воздуха в помещение, где он находится, и уложить с возвышенным головным концом, что дает возможность венозной крови задерживаться в нижних конечностях. На верхние и нижние конечности следует наложить манжеты или жгуты, которые рекомендуются распускать каждые 15 мин. Общая продолжительность этих мероприятий не должна превышать 45 мин. Такие приемы немедикаментозного лечения позволяют уменьшить венозный приток крови к правым отделам сердца. Спокойная обстановка и уверенные действия врача часто оказывают существенную помощь в лечении больного с отеком легких. Опыт врачей прошлого показал достаточную эффективность кровопусканий. Объем венозной крови, который может быть удален, не должен превышать 500 мл. При наличии артериальной гипотензии у больных с отеком легких кровопускание противопоказано.

После оказания первой помощи больному назначается комплексная терапия, включающая применение наркотических анальгетиков, вазодилататоров, диуретиков, ЛС с инотропным действием и некоторых других. Перед клиницистом стоит сложная задача индивидуального титрования дозы ЛС указанных групп с учетом их взаимодействия и оценки эффективности.

Уменьшение проявлений острой дыхательной недостаточности достигается адекватной респираторной поддержкой: назначением оксигенотерапии и НВЛ. Ингаляцию кислорода необходимо производить через маску, которая плотно прилежит к лицу. Обычно используют газовую смесь, содержащую 60% кислорода, от 2 до 4 л/мин. Рекомендуется избегать назначения чистого кислорода, так как он может оказать токсическое действие, однако в тяжелых реанимационных ситуациях можно использовать и 100% кислород. Эффективность проводимой ингаляции кислорода необходимо мониторировать. Повышение показателя  $S_aO_2$  на 2–3% в течение 10–15 мин расценивается как эффективный ответ на лечение. Необходимо стремиться к достижению 95% сатурации. Повышенное давление в дыхательных путях помогает снизить внутрисосудистое давление в легких. При проведении реанимационных мероприятий не исключается применение ИВЛ.



Для купирования отека легких применяют морфин (Сульфат морфина<sup>а</sup>), который нужно вводить внутривенно медленно в течение нескольких минут во избежание нежелательных побочных реакций, вызываемых, в частности, угнетением активности дыхательного центра и высвобождением гистамина. Выброс гистамина может проявиться бронхоспастической реакцией и увеличением сосудистой проницаемости, которые в случае отека легких способны усугубить проявления дыхательной недостаточности. Поэтому очень важно при назначении морфина контролировать общее состояние больного. Морфин является очень важным ЛС, особенно при лечении КОЛ. Его центральный механизм действия приводит к выраженному седативному эффекту, с ним связывают также вазодилатацию. Морфин не угнетает контрактильную функцию миокарда, и при его назначении существенно снижается давление в микрососудах легких, что оказывает положительное влияние на центральную гемодинамику. Гипотензивное действие проявляется при введении более 10 мг морфина или в случаях, когда объем циркулирующей крови снижен и требуется его восполнение.

Назначение вазодилататоров позволяет оказывать влияние на острое повышение давления в микрососудах легких. Расширение вен в течение нескольких минут приводит к увеличению емкости сосудов, и кровь распределяется по периферии. Конечной целью влияния вазодилататоров является снижение количества крови, которая фильтруется через капилляры легких. Ударный и минутный сердечный объемы возрастают за счет эффекта дилатации артерий — таким образом работа сердца становится энергетически более эффективной. В лечении отека легких применяют один из трех классов вазодилататоров: венодилататоры (например, нитраты), дилататоры артериол (к примеру, фентоламин, гидралазин) и вазодилататоры смешанного действия (например, натрия нитропруссид).

Натрия нитропруссид обладает прямым дилатирующим действием на гладкие мышцы артериол и вен, что приводит к снижению резистентности сосудов и увеличивает минутный объем посредством снижения постнагрузки, он также снижает сопротивление току крови в аорте и левом желудочке. Назначение натрия нитропрусида достаточно быстро купирует отек легких. Однако необходимо строго титровать и индивидуально подбирать его эффективную дозу во избежание гипотензии, которая негативно влияет на процесс разрешения отека легких. Индивидуальное дозирование натрия нитропрусида достигается мониторингом артериального давления. Длительное введение этого препарата может привести к другому нежелательному эффекту — интоксикации цианидом или тиоцианатом. Период полувыведения тиоцианата ко-

леблется от 3 до 7 сут, в то время как у натрия нитропрусида он существенно короче — 10 мин. Рекомендуется определять в крови концентрацию цианида и тиоцианата, если терапия натрия нитропруссидом проводится в течение нескольких дней. Механизм интоксикации связан с высвобождением цианида из эритроцитов при их реакции с натрием нитропруссидом. Указанным метаболическим расстройством предшествует развитие метаболического ацидоза. Гипоксемия может нарастать при назначении вазодилататоров. Это явление обусловлено тем, что эффект вазодилатации приводит к увеличению перфузии крови в легких через те его участки, которые не вентилируются. Другой механизм, с которым связывают увеличение гипоксемии, обусловлен образованием метгемоглобина, образующимся в ответ на введение нитроглицерина или натрия нитропрусида. Стартовая доза натрия нитропрусида обычно составляет 10 мкг/мин, препарат вводится внутривенно. Доза удваивается каждые 3–5 мин до тех пор, пока не удастся достичь желаемого эффекта. При этом систолическое артериальное давление не должно снижаться менее 90, а диастолическое — 60 мм рт.ст.

Нитроглицерин и другие нитраты обладают прямым действием на гладкие мышцы вен, что отличает эту группу ЛС от натрия нитропрусида. Внутривенное введение нитроглицерина особенно показано больным с инфарктом миокарда или застойной сердечной недостаточностью, у которых развился отек легких. Нитроглицерин вызывает эффект дилатации коллатеральных сосудов сердца и тем самым уменьшает гипоксемию миокарда. При пограничной артериальной гипертензии с нитроглицерином связывают также его гипотензивное действие. Гипотензивный эффект средних и высоких доз нитроглицерина имеет разные механизмы. Средние дозы вызывают снижение системного артериального давления преимущественно за счет эффекта дилатации вен и увеличения количества крови в венозных сосудах. Высокие дозы нитроглицерина оказывают гипотензивный эффект за счет релаксации мышц артериол. При назначении высоких доз нитроглицерина необходимым условием является строгий контроль за систолическим и диастолическим артериальным давлением. Внутривенная инфузия нитроглицерина начинается с дозы от 10 до 15 мкг/мин, затем увеличивается на 5–10 мкг каждые 5 мин; контролем служат показатели артериального давления, и если оно снизилось на 20% исходного уровня, считается, что эффект снижения давления в легочных капиллярах достигнут. Больных часто начинает беспокоить головная боль. Если отек легких протекает на фоне ангинозного статуса, то под действием нитроглицерина он часто купируется. Появление тахикардии при инфузии нитроглицерина свидетельствует о снижении СВ.

Изосорбида динитрат также является вазодилататором, который применяют для лечения отека легких. Считается, что внутривенное назначение его высоких доз в сочетании с малыми дозами фуросемида является оптимальной схемой ведения больных с КОЛ. Действие ЛС начинается быстро, пик приходится на 5-ю минуту от начала его введения. Период выведения очень короток, поэтому эффект продолжается не более 30 мин. Изосорбида динитрат начинают вводить внутривенно болюсно с 3 мг и повторяют введение каждые 5 мин. Эффективной дозой изосорбида динитрата считается та, при которой возрастает сатурация крови кислородом, артериальное давление снижается на 30% от исходного уровня, но систолическое давление опускается не ниже 90 мм рт.ст.

Если состояние больного позволяет избежать внутривенного введения препаратов группы нитроглицерина, то могут быть применены другие лекарственные формы — трансдермальная мазь нитроглицерина или таблетки (спрей) изосорбида динитрата внутрь (от 20 до 100 мг). Вазодилатационный эффект при приеме изосорбида динитрата продолжается более 3 ч, поэтому если состояние больного не критическое, прием внутрь будет адекватной схемой лечения. Однако при пероральном приеме препаратов группы нитроглицерина трудно титровать эффективную дозу — в этом плане внутривенный способ введения имеет существенное преимущество. Толерантность к препаратам группы нитроглицерина развивается достаточно быстро, но после короткого периода их действие вновь восстанавливается.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента при лечении отека легких имеют ограниченное применение. Теоретическим обоснованием их назначения является способность снижать давление в легочных капиллярах. В литературе опубликованы данные по применению каптоприла и эналаприла у больных с отеком легких. Однако рандомизированных исследований не проводилось, поэтому рекомендации по их применению до конца не сформированы.

Диуретики могут оказывать быстрый эффект на процесс разрешения отека легких, так как влияют на венозное кровообращение и снижают перфузию микрососудов легких. Однако принципиальный механизм их фармакологической активности состоит в экскреции почками хлористого натрия и воды. С увеличением диуреза понижается конечное диастолическое давление в полости левого желудочка, что, в свою очередь, приведет к снижению гидростатического давления в легочных капиллярах. Таким образом, диуретики обладают многими фармакологическими свойствами: прямое дилатирующее действие на легочные сосуды, повышение диуреза. Это позволяет снизить гидростатическое давление, уровень фильтрации в легочных микрососудах. Из всех существующих диуретических ЛС предпочтение

отдается фуросемиду, местом действия которого являются петля Генле. Фуросемид в дозе 20–40 мг вводится медленно внутривенно. Другой схемой его назначения является начальная доза 80 мг и в последующем — капельное введение препарата в дозе 10–20 мг в течение каждого часа. Если в течение 1 ч при мониторинговании диуреза ответа на введение препарата нет, то рекомендуется повторить дозу 80 мг. Другие петлевые диуретики также могут быть использованы в лечении больных с КОЛ — буметандин<sup>®</sup>, торасемид, этакриновая кислота, но с ними связан целый ряд нежелательных эффектов.

С повышением диуреза возрастает потеря калия и больших количеств хлора, что может индуцировать сердечные аритмии. Поэтому при использовании диуретиков этого класса рекомендуется прибегать к заместительной терапии препаратами, содержащими соли калия. Определенные преимущества имеют спиронолактоны, которые способны задержать калий, они также оказывают влияние на гидростатическое давление легочных сосудов. Однако эффект их действия требует времени, так как фармакологическая активность спиронолактонов наступает спустя 1 ч после их введения. Следует указать, что при выраженной гипотензии (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.) или развитии шока назначение диуретиков не оказывает столь выраженного эффекта, что обусловлено низкой перфузией крови через почки. Диуретические препараты также могут быть неэффективны у больных с сопутствующими заболеваниями почек. У этой категории больных эффекта в разрешении отека легких можно добиться, применив экстракорпоральные методы лечения. Наибольший эффект достигнут при применении гемофильтрации.

Третья группа ЛС, которые применяются у больных с КОЛ, обладают инотропным эффектом. Целью их назначения является улучшение СВ и борьба с гипотензией, которые осложняют течение отека легких. ЛС с инотропным действием особенно эффективны в решении таких клинических проблем, как контроль артериального давления, острой сердечной недостаточности, а также при проведении механической вентиляции легких, когда особенно необходимо уменьшить приток крови к легким.

Катехоламины часто назначают в современной клинической практике при острых неотложных ситуациях. Фармакологическая активность этой группы ЛС связана с их биологической ролью — влиянием на функциональную активность альфа- и бетаадренергических рецепторов. Стимуляция альфаадренергических рецепторов приводит к эффекту вазоконстрикции периферических сосудов; стимуляция бетаадренергических рецепторов сопровождается эффектом вазо- и бронходилатации. Неселективные агонисты, к которым относится норэпинефрин (Норадреналин<sup>®</sup>), увеличивают

контрактильную способность миокарда, но другим их фармакологическим действием является повышение внутрисосудистого сопротивления, а также увеличение потребности миокарда в кислороде. Селективный бета-агонист изопроterenол оказывает влияние на минутный объем сердца и в большей степени, чем при назначении норэпинефрина (Норадреналина\*); он также снижает давление в легочных капиллярах. Однако его вазодилатирующий эффект способен понижать артериальное давление и увеличивать ЧСС. Эти фармакологические свойства изопроterenола могут приводить к усугублению ишемии миокарда.

В современной клинической практике для достижения инотропного эффекта чаще прибегают к назначению допамина [непосредственного метаболического предшественника эндогенного синтеза норэпинефрина (Норадреналина\*)] и синтетического катехоламина — добутамина. Низкие дозы допамина увеличивают контрактильную способность миокарда — повышается минутный объем сердца, при этом не возрастает потребность миокарда в кислороде, не нарастает ЧСС; допамин также снижает общее сосудистое сопротивление и улучшает кровообращение в почках. Необходимо отметить, что допамин обладает прямым действием через допаминовые рецепторы, улучшая кровоток в почках. Таким образом, при его назначении можно ожидать увеличения диуреза и экскреции натрия. Эти свойства допамина особенно важно учитывать при лечении больного с отеком легкого и гипотензией. Конечное диастолическое давление в полости левого желудочка, как правило, остается неизменным, в то время как давление в микрососудах малого круга кровообращения может возрастать и увеличивать количество жидкости, которая фильтруется, поступая в экстравазальные части легких. Перераспределение жидкости во время введения допамина может привести к ее депонированию в легких — в данном случае это нежелательно.

Если отек легких сочетается с низкими значениями артериального давления, комбинированная терапия допамином и нитроглицерином способна нивелировать нежелательные эффекты каждого из них в отдельности. Так, нитроглицерин снижает давление в малом круге кровообращения, в то время как при введении допамина произойдет повышение системного артериального давления. Сочетание допамина и натрия нитропрусида также является удачной комбинацией для лечения больных с гипотензией и отеком легких. Повышение дозы допамина приводит к нарастанию стимуляции альфаадренергических рецепторов. Это связано с тем, что нервные окончания симпатической нервной системы начинают выделять больше норадреналина. Высокие дозы допамина приводят к развитию тахикардии, аритмии, что может усугублять состояние больных и проявиться рецидивом отека легких. Допамин

назначают внутривенно, стартовая доза составляет 2–5 мкг/(кг×мин). Доза титруется до достижения терапевтического эффекта. Следует подчеркнуть, что доза выше 10–15 мкг/(кг×мин) обычно приводит к нежелательным выраженным эффектам стимуляции альфаадренергических рецепторов — например, к вазоконстрикторной реакции артериол. В ряде случаев последняя может быть настолько выраженной, что приводит к дигитальным некротическим реакциям. Рекомендуется вводить допамин через широкий катетер с тем, чтобы избежать локальных спастических реакций сосудов и возможного местного некроза тканей.

Добутамин отличается от допамина тем, что не вызывает системных спастических реакций сосудов. Он вызывает умеренный инотропный эффект и не очень выраженный вазодилатационный эффект. При введении добутамина увеличивается минутный объем, поскольку он обладает прямым инотропным эффектом на сердечную мышцу; под его действием также снижается системное периферическое сопротивление сосудов. Снижение конечного диастолического давления способствует уменьшению количества жидкости, фильтруемой через микрососуды легких. Добутамин может увеличить клиренс жидкости, которая депонировалась в альвеолярной фазе отека легких. Повышается почечный кровоток, что опосредуется через увеличение сократительной функции миокарда. Добутамин особенно эффективен при лечении КОЛ, который протекает на фоне выраженной сердечной недостаточности, наступившей при падении сократительной деятельности миокарда. Стартовая доза добутамина составляет 2–3 мкг/(кг×мин) и увеличивается каждые 10–30 мин до появления терапевтического эффекта. Необходимо указать, что порой эффект действия добутамина может наступить через 10 мин от начала его инфузионного введения, и терапевтическая доза колеблется от 5 до 15 мкг/(кг×мин). Побочные эффекты начинают проявляться, когда доза превысит 15 мкг/(кг×мин). Наиболее частые побочные реакции — тахикардия, аритмия. Снижается обеспечение миокарда кислородом, что проявляется ишемией миокарда. Оптимальным условием для эффективного назначения добутамина является повышение давления в левом желудочке до 18–20 мм рт.ст. или более; препарат следует назначать с большой осторожностью больным с мерцательной аритмией, так как он способствует ускорению проведения импульсов через атриовентрикулярный узел, что может привести к желудочковой тахикардии. В такой клинической ситуации предпочтительнее назначать препараты дигиталиса, обладающие инотропным эффектом.

Основной целью лечения КОЛ является снижение гидростатического давления в микрососудах легких, но этого следует достичь, не ухудшая работу сердца. Чаще всего подобная форма отека легких протекает на фоне ишемической болезни сердца,

инфаркта миокарда, клапанного поражения сердца, нарушений ритма сердца. Поэтому стратегически решить проблему отека легких можно, лишь когда удастся повысить контрактильную функцию миокарда, снизить уровень систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, нормализовать показатели артериального давления, уменьшить приток крови к правым отделам сердца. Эффективная работа миокарда оказывает прямое действие на процесс разрешения отека легких. С патофизиологической позиции проводимое медикаментозное лечение должно привести к снижению давления заклинивания, которое будет ниже 20 мм рт.ст. Однако необходимо учитывать те клинические варианты отека легких, которые протекают на фоне обострения хронической сердечной недостаточности. У этой категории больных развиваются компенсаторные механизмы, и их гемодинамические параметры несколько отличаются от тех, что бывают при острых формах отека легких. Так, положительный ответ на проводимое лечение у больных с хронической сердечной недостаточностью и отеком легких купируется при более высоких по сравнению с физиологической нормой показателях давления заклинивания. Более тяжелые больные с респираторным дистрессом требуют проведения механической вентиляции, которая, в свою очередь, оказывает существенное влияние на гемодинамические параметры кровообращения как по малому, так и по большому кругу. Меняется чувствительность к ЛС, назначаемым больным с отеком легких.

В последние годы активно исследуется роль натрийуретического пептида — как диагностического теста застойной сердечной недостаточности, так и ЛС, в частности, для лечения КОЛ. Внутривенное введение пептида оказывало значительный эффект на основные проявления отека легких: уменьшились одышка, общая слабость, повышался диурез. Натрийуретический пептид взаимодействует с рецептором гуанинмонофосфата гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток, что приводит к внутриклеточному увеличению концентрации гуанинмонофосфата и релаксации гладких мышц сосудов. Натрийуретический пептид оказывает заметное влияние на уровень давления заклинивания, установлена строго зависящая корреляция давления от дозы ЛС. Противопоказаниями к назначению натрийуретического пептида являются гипотензия и шок, которые часто встречаются при КОЛ. Препарат не назначают больным с КОЛ, если исходное систолическое давление ниже 100 мм рт.ст. Его назначение является противопоказанием к введению симпатомиметических ЛС [норэпинефрина (Норадреналина\*), допамина, добутамина], особенно больным с тахикардией, мерцательной аритмией. Натрийуретический пептид показан в случаях сниженного ответа на вводимые диуретики. В настоящее время проводятся клиниче-

ские исследования по сочетанному назначению натрийуретического пептида и катехоламинов, диуретиков, вазодилаторов. Препарат вводится болюсно внутривенно в дозе 2 мкг/(кг×мин). В последующем его инфузия в дозе 0,01 мкг/(кг×мин) может повторяться каждые 3 ч, однако если исходное систолическое давление снизилось на 30%, введение препарата следует приостановить.

Целесообразность постановки катетера Свана—Ганца в ЛА остается предметом дискуссии. Сообщалось, что смертность в группе больных, у которых был использован данный катетер, выше, чем там, где он не использовался. В частности, имеются сведения об индуцированном катетером сепсисе. В последних клинических рекомендациях Американского общества анестезиологов эти данные поставлены под сомнение. Очевидно, что врач и персонал должны в совершенстве владеть техникой постановки катетера и соблюдать требования по уходу за ним. Особенно важно использование плавающего катетера у тяжелых больных, когда природа отека легких не установлена. Оценка центральной гемодинамики также позволяет выбрать оптимальные режимы вспомогательной вентиляции. Таким образом, постановка катетера Свана—Ганца помогает решить многие вопросы диагностики и дать более полную оценку эффективности проводимого лечения.

## Остропрогрессирующий отек легких

Остропрогрессирующий отек легких (ОПОЛ) выделяется в самостоятельную форму, так как имеет целый ряд особенностей патогенеза и клинической картины. ОПОЛ — клинический синдром, который характеризуется внезапным и бурным проявлением респираторного дистресса. Он возникает вследствие быстрого скопления жидкости в интерстициальной ткани (когда гидростатическое давление в легочных капиллярах резко повышается за предельно короткое время); также быстро повышается давление в левом предсердии и легочных венах.

### Этиология

Основная группа заболеваний, при которых возникает такое грозное осложнение, как ОПОЛ, связана с ишемическим и некротическим поражением миокарда. Ишемия миокарда развивается за короткий промежуток времени и приводит к падению как систолической, так и диастолической функции миокарда; ударный объем сердца резко снижается. С развитием систолической дисфункции падает фракция выброса левого желудочка, что приводит в скором времени к повышению диастолического давления в полости желудочка. Развитие дисфункции миокарда усугубляет степень выраженности его ишемии. ОПОЛ может развиваться при внезапных патологических изменениях митральных или аортальных клапанов. Эти пато-

логические изменения также являются причиной развития острого отека легких. Перфорация створок аортального клапана приводит к регургитации и повышению давления в полости левого желудочка. В клинической практике подобная картина встречается при септическом эндокардите, разрыве расслаивающей аневризмы аорты, осложнениях, возникших после имплантации искусственного аортального клапана, травматическом поражении аорты. Острая митральная регургитация, которая осложняется развитием ОПОЛ, может возникать при разрыве хорд у больных с миксомой сердца. Другими причинами развития острой митральной регургитации являются поражение папиллярных мышц при инфаркте миокарда и осложнения, возникающие после имплантации митрального клапана. ОПОЛ возникает при высокой степени митрального стеноза и значительном повышении давления в полости левого предсердия.

ОПОЛ является специфическим осложнением некоторых заболеваний. Так, эпизоды ОПОЛ возникают более чем у 25% больных с реноваскулярной гипертензией. Предрасполагающим фактором к развитию злокачественной гипертензии у таких больных является стеноз почечной артерии. Особенно часто ОПОЛ возникает у больных с двусторонним поражением почечных артерий. Причиной развития отека легких является высокая систолодиастолическая артериальная гипертензия, приводящая к повышению конечного диастолического давления, в то время как систолическая дисфункция левого желудочка или митральная регургитация у данной категории больных не имеет гемодинамически значимого влияния.

Необходимо подчеркнуть, что диастолическая дисфункция является определяющим звеном в патогенезе ОПОЛ и может встречаться при большой группе заболеваний, которые сопровождаются высокой температурой, глубокой анемией, нарушениями ритма сердца, при сепсисе, тиреотоксическом кризе.

### Патогенез

ОПОЛ близок по своим патогенетическим механизмам к КОЛ. Однако в случае развития ОПОЛ внезапное падение сократительной способности миокарда приводит к острому увеличению конечного диастолического давления в левом желудочке, что, в свою очередь, является причиной повышения давления в полости левого предсердия. Но в отличие от КОЛ при повышенном давлении в левом предсердии сохраняются нормальные показатели давления заклинивания. Этот признак и позволил разделить две близкие с патофизиологической точки зрения клинические формы отека легких. Патофизиологической особенностью ОПОЛ является быстрое накопление трансудата в интерстиции легочной ткани и альвеолярном пространстве. Вследствие быстро изменившихся

гемодинамических условий происходит нарушение диффузии кислорода и диоксида углерода, то есть при ОПОЛ у больных за короткий промежуток времени прогрессивно снижается  $S_aO_2$ . Необходимо добавить, что и лимфатическая система не успевает адаптироваться к резко изменившимся гемодинамическим условиям, поэтому ее дренажная функция не способна адекватно реагировать на количество жидкости, накапливающейся в интерстиции. Компенсаторным механизмом является повышение активности ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системы, результатом деятельности которых являются тахикардия и повышение сосудистого сопротивления.

### Клиническая картина

Основными клиническими проявлениями ОПОЛ являются кашель и одышка, впрочем, эти же симптомы в основном формируют клиническую картину КОЛ. Однако имеется отличие. Кашель и особенно одышка развиваются быстро. Одышка перерастает в ощущение удушья. Прогностическим неблагоприятным признаком ОПОЛ являются тахипноэ, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры верхнего плечевого пояса и грудной клетки. Повсеместно над грудной клеткой выслушиваются влажные хрипы, определяются тахикардия, аритмия и гипотензия. Последние признаки свидетельствуют о диастолической дисфункции левого желудочка.

### Диагностика и дифференциальная диагностика

Лабораторная диагностика не отличается от той, которая проводится в случаях КОЛ.

Необходимо подчеркнуть, что в отличие от КОЛ давление заклинивания сохраняется в пределах физиологической нормы. Учитывая остроту клинических проявлений ОПОЛ, необходимо проводить дифференциальную диагностику с ТЭЛА, тяжелой формой пневмонии, инфарктом миокарда. В случае дифференциальной диагностики с ТЭЛА необходимо ориентироваться на данные ЭКГ, рентгенологических методов исследования. Высокоспецифичным методом диагностики ТЭЛА является АПГ. Следует подчеркнуть, что характер аускультативной картины легких при ОПОЛ и ТЭЛА различен. Если в первом случае превалирует картина «влажного легкого», то во втором влажные хрипы появляются гораздо позже, и причиной их появления служит развитие инфарктной пневмонии.

### Лечение

Неотложная терапия ОПОЛ включает назначение ингаляции кислорода через плотно пригнанную к лицу маску и введение ЛС, которые способны поддерживать гемодинамику. В остальном лечебная программа аналогична таковой у больных с КОЛ. После оказания неотложной помощи при ОПОЛ необходимо решить вопрос о показа-

ниях к реваскуляризации коронарных сосудов, а при стенозе почечных артерий — к восстановлению кровоснабжения в ишемизированной почке. ОПОЛ может протекать при высоких показателях артериального давления, поэтому в лечение этой категории больных включаются гипотензивные средства.

## Некардиогенный отек легких

Некардиогенный отек легких (НОЛ) развивается вследствие повышенной фильтрации жидкости через сосудистую стенку легочных капилляров. Транскапиллярная фильтрация возрастает преимущественно за счет повышенной сосудистой проницаемости. В интерстициальной ткани накапливается избыточное количество жидкости, в то же самое время дренирующая функция лимфатических сосудов по разным причинам снижена. Накопившаяся в интерстициальной ткани жидкость начинает заполнять поверхность альвеол, что приводит к значительному ухудшению диффузии кислорода и диоксида углерода.

### Этиология

НОЛ встречается при многих заболеваниях разнообразной природы. Ведущей причиной развития НОЛ является повышение сосудистой проницаемости, которое может происходить в результате острого повреждения легких при сепсисе, острых инфекционных заболеваниях дыхательных путей, вдыхании токсичных субстанций (например, ракетного топлива, кокаина), травмах, остром радиационном повреждении легких, после проведения коронаропластики.

Развитие НОЛ описано при высокогорной болезни. В основе этой формы НОЛ лежит вазоконстрикторная реакция на высотную гипоксию. Отек легких наступает у отдельных индивидуумов при быстром подъеме на высоту 3–4 тыс. м над уровнем моря.

Еще одним заболеванием, которое сопровождается развитием НОЛ, является диффузный альвеолярный геморрагический синдром. При развитии этой патологии выражен синдром анемии, хотя кровохарканье может быть минимальным. Развитие НОЛ описано при некоторых формах геморрагической лихорадки. НОЛ возникает при массивном метастазировании у больных раком легких.

НОЛ как результат реакции легочных сосудов на реперфузию чаще всего встречается у хирургических больных, которым было проведено массивное переливание растворов, белковых субстанций и препаратов крови.

Развитие НОЛ возможно у больных с плевритом после эвакуации выпота из плевральной полости. Признаки отека легких обычно появляются после быстрого удаления более 1,5 л жидкости. В некоторых наблюдениях это осложнение раз-

вивалось через 24 ч после проведения процедуры. Описаны случаи НОЛ при ТЭЛА.

Вариант НОЛ, обусловленный токсическим действием салицилатов, описан у пожилых людей, длительно принимающих препараты ацетилсалициловой кислоты.

НОЛ встречается у лиц, употребляющих наркотические средства — героин и метадон. Отек легких развивается обычно к концу 1-х суток после их приема.

### Патогенез

Эта форма отека легких развивается в условиях повышенной проницаемости эндотелиальных клеток (дисфункция эндотелия капилляров малого круга кровообращения), снижения барьерной функции альвеоцитов, в то время как гидростатическое давление находится в пределах физиологической нормы или несколько понижено. Возникает повышенная проницаемость микрососудов легких в ответ на повышенную концентрацию цитокинов (ИЛ-1, -8, ФНО-альфа и некоторых других). Высокая активность маркеров воспалительной реакции частично обусловлена повышенной миграцией нейтрофилов из сосудистого русла в очаги воспалительного повреждения легочной ткани. В отличие от КОЛ, при этой форме отека легких содержание белка в жидкости, которая аккумулируется в интерстиции легких, составляет 60% уровня протеинемии, в то время как при КОЛ этот показатель не превышает 40%.

Точный механизм НОЛ при использовании наркотических средств не установлен. Предположительно патогенетическую роль играют сами токсичные субстанции, оказывающие влияние на сосудистую проницаемость капилляров легких. Вторичные эффекты, возникающие при использовании наркотических средств, такие как гипоксия, отек головного мозга, ацидоз, другие метаболические расстройства и гипервентиляция, также играют патогенетическую роль в развитии НОЛ.

Острое повреждение легочных структур при интоксикации салицилатами может сопровождаться повышением сосудистой проницаемости, приводящим к интенсивному накоплению жидкости в интерстициальной ткани.

Отек легких у больных с ТЭЛА происходит при депонировании воспалительного экссудата в плевральной полости. В данном случае речь идет не об острой фазе ТЭЛА, а о стадии формирования инфарктной пневмонии. Один из патогенетических механизмов, объясняющий развитие отека легких, связывают с нарушением дренажной функции лимфатических сосудов при инфарктной пневмонии. Механизмы развития отека легких при патологии плевры изучены мало.

### Диагностика и дифференциальная диагностика

НОЛ определяется как состояние, при котором радиографическими методами устанавливается

скопление жидкости в интерстициальной ткани, альвеолярном пространстве, но при этом давление заклинивания не превышает 18 мм рт.ст.

Дифференцировать НОЛ от КОЛ не всегда представляется возможным. Однако это разделение носит принципиальный характер, так как методы лечения и исход заболевания существенно разнятся. С клинических позиций очень важно установить причину развития НОЛ или КОЛ. Поэтому указания на инфаркт миокарда или сепсис могут помочь в принятии диагностического решения. Однако порой встречаются больные, у которых дифференциальный диагноз затруднен даже при самом тщательном сборе анамнеза. Так, при сепсисе возможно поражение эндокарда с последующей перфорацией клапанов сердца и развитием острого прогрессирующего отека легких. Существенным подспорьем является постановка катетера Свана–Ганца для исследования параметров центральной гемодинамики и определения давления заклинивания.

### Лечение

Стратегия лечения больных с отеком легких, у которых он развился вследствие повышенной проницаемости сосудов малого круга кровообращения, отличается от таковой в случае КОЛ.

Основные цели лечения:

- 1) минимизирование аккумуляции отека, что может быть достигнуто за счет снижения объема циркулирующей крови, контроля гидростатического давления;
- 2) активный поиск инфекционного процесса и его адекватное лечение;
- 3) респираторная поддержка — ингаляция кислорода, длительная вентиляционная поддержка с минимальным повреждением легочной ткани, контроль артериального давления и ударного объема СВ;
- 4) в процессе лечения необходимо избегать гипотензии, перегрузки объема циркулирующей крови, токсического действия кислорода, госпитальной инфекции.

Причину, которая привела к развитию НОЛ, установить часто бывает трудно. В клинических случаях, когда причина развития отека остается неясной, рекомендуют более тщательно проанализировать роль острого инфекционного заболевания. Роль сепсиса сегодня является общепризнанной. Наиболее частыми возбудителями сепсиса могут быть стафилококки, синегнойная палочка и др. Поэтому, приступая к назначению антибиотиков, придерживаются рекомендаций по ведению больных с госпитальной инфекцией, то есть назначаются фторхинолоны, цефалоспорины 3-й и 4-й генерации. Практические рекомендации по ведению больных с НОЛ включают эмпирическое назначение антибиотиков. Особенно важно назначить антибиотики тем больным, у которых причина развития НОЛ остается неустановленной. Одним

из грозных осложнений, возникающих у больных с НОЛ, является развитие гипотензии и шока. Гемодинамические параметры нестабильны, снижается сатурация кислорода, нарастают признаки дыхательной недостаточности — все эти изменения требуют проведения ИВЛ по жизненным показаниям. Эта область интенсивной терапии, в последние годы ставшая специальным объектом многоцентровых исследований, к проведению которых и составлению исследовательских протоколов побудили такие нежелательные эффекты ИВЛ, как баротравма, токсическое действие чистого кислорода, вентиляционные пневмонии. В настоящее время выработаны рекомендации по длительной протективной вентиляционной поддержке, принципы которой изложены в клинических рекомендациях Американского торакального общества. Параметры вентиляции легких строятся по вспомогательному вентиляционному объему, минутному легочному объему, частоте вентиляций, которая определяется параметрами рН, соотношению инспирации к экспирации, напряжению кислорода в артериальной крови и сатурации кислорода, которую необходимо удерживать на уровне 95%; режим РЕЕР выбирается в зависимости от показателя фракции вдыхаемого кислорода ( $\text{FiO}_2$ ).

Борьба с гипотензией является одним из важных разделов лечебной программы больных с НОЛ. Перечислим несколько параметров, которые влияют на выбор методов лечения. Уровень гемоглобина, если он ниже 90–70 г/л, необходимо восстановить переливанием отмытых эритроцитов, которые также восполняют объем циркулирующей крови. Обычно при низких показателях давления заклинивания (10 мм рт.ст. и ниже) прибегают к восполнению циркулирующего объема кристаллоидами. В тех клинических ситуациях, когда гипотензия не разрешилась внутривенным введением растворов, всегда возникает вопрос о необходимости назначения вазопрессоров. У больных с септическим шоком предпочтение следует отдать норэпинефрину (Норадреналину<sup>®</sup>) и допамину из-за выраженного вазодилатационного эффекта у больных с сепсисом. В случаях когда резистентность сосудов начинает повышаться, предпочтение следует отдать введению добутамина. Необходимо подчеркнуть, что гемодинамические параметры у больных с НОЛ могут быть разными. Так, если НОЛ протекает на фоне сниженного давления заклинивания, необходимо прибегать к лечебным методам, способным его повысить. В других клинических ситуациях, как в случае с КОЛ, регистрируется повышение давления заклинивания — необходимо назначать вазодилататоры, диуретики и ЛС инотропного действия.

Таким образом, при НОЛ вентиляционные параметры, гемодинамика малого круга кровообращения и системного кровообращения характеризуются большим разнообразием, что и дик-

тует разные методы лечения. Однако основными принципами лечения этой категории больных являются борьба с возможным инфекционным заболеванием, гипотензией, адекватная щадящая вентиляционная поддержка и улучшение работы миокарда.

Специфическая медикаментозная терапия включает достаточно большой и разнообразный по своему механизму действия список ЛС: глюкокортикоиды (ГК), ибупрофен, оксид азота, простагландины (в том числе липосомальные) класса E1, сурфактант, антиоксиданты, антитела против ФНО-альфа, антагонисты тромбоцит-активирующего фактора, антагонисты рецепторов ИЛ-1, кетоконазол, пентоксифиллин, ацетилцистеин и некоторые другие.

Применение глюкокортикоидов в лечении больных с НОЛ имеет длительную историю, однако и по нынешний день ведется дискуссия об эффективности и безопасности терапии этих лекарственных средств у больных данной группы. Основным аргументом, сдерживающим включение ГК в клинические рекомендации по лечению больных с НОЛ, является то, что наиболее частые причины его развития — инфекционные заболевания и сепсис, и под воздействием терапии ГК возможна эскалация инфекционного воспалительного процесса. Однако в практической деятельности врачи почти всегда назначают ГК исходя из потенциальных свойств ГК стабилизировать гемодинамику, усилить действие ЛС с инотропным и диуретическим эффектом. Практическими рекомендациями остается их назначение при НОЛ в умеренных дозах.

Включение в схему лечения больных с НОЛ сурфактанта основано на его патогенетической роли в формировании альвеолярной фазы отека легких. Функции сурфактанта многообразны, в последние годы подчеркивается его роль как иммуномодулятора. Однако основная его функция — обеспечить диффузию кислорода и элиминацию диоксида углерода. Сурфактант назначался в виде инстиляции в дыхательные пути у больных с НОЛ, которые находились на ИВЛ. Сурфактант не оказал у этой категории больных заметного улучшения их состояния в отличие от результатов при респираторном дистресс-синдроме детей [3].

Применение антиоксидантов при НОЛ имеет патогенетическое обоснование. Так, свободным радикалам приписывается ведущая патогенетическая роль в развитии острого повреждения легочной ткани. К антиоксидантам относится большая группа ЛС, однако рандомизированные исследования выполнены только с использованием ацетилцистеина. Назначение высоких доз ацетилцистеина приводило к повышению содержания антиоксидантов в крови у больных с ОРДС. Следует подчеркнуть, что ацетилцистеин может быть использован как антидот.

Пентоксифиллин является ингибитором фосфодиэстеразы, его действие приводит к увеличению циклического аденозинмонофосфата. Основными показаниями к его применению являются улучшение микроциркуляции и борьба с образованием микроэмболов. Эти эффекты при назначении пентоксифиллина достигаются за счет увеличения способности эритроцитов деформироваться, что и приводит к снижению вязкости крови. На экспериментальных моделях было продемонстрировано, что ингибиторы фосфодиэстеразы способны предотвратить острое повреждение легких. Однако клиническая картина НОЛ настолько сложная, что дать оценку эффективности этой группы препаратов не легко.

В последние годы большое внимание уделено исследованию патологических процессов, которые протекают при участии оксида азота. Его биологическая роль многообразна, но подчеркивается участие оксида азота в формировании дисфункции эндотелиальных клеток. Другое свойство оксида азота — способность регулировать вентиляцию и перфузию, что имеет большое значение в лечении больных с ОРДС. Таким образом, оксид азота в качестве ЛС может быть применен при лечении больных с НОЛ. Успех его использования зависит от индивидуально подобранной дозы. Критерием ее эффективности является увеличение сатурации на 2–3%. Средняя доза составляет от 15 до 20 ppm. Доза может повышаться, контролем служит увеличение содержания диоксида азота в выдыхаемом воздухе или увеличение концентрации метгемоглобина. В литературе ведется дискуссия по вопросу о целесообразности назначения оксида азота больным с НОЛ. Причиной разных точек зрения — назначать или не назначать оксид азота — служит отсутствие договоренностей, как титровать индивидуальную дозу оксида азота. Опыт автора этой главы свидетельствует о высокой эффективности оксида азота в данной группе больных. Показанием к его назначению также является сепсис. Можно ожидать, что в ближайшее время появятся более строгие доказательства пользы лечения оксидом азота и обоснование эффективных схем лечения.

Определенные перспективы в лечении больных сепсисом, осложненным развитием ОРДС, связывают с применением простагландинов. Простагландин E1 был исследован у больных с НОЛ, он обладает выраженными свойствами вазодилатора и показал свою высокую эффективность в лечении больных с первичной ЛГ. Однако получить обнадеживающие клинические данные в группе больных с ОРДС не удалось. В основном простагландин E1 рассматривают как профилактическое средство при возможном развитии острого повреждения легких.

Другая перспектива открывается с использованием антител, ингибирующих активность ФНО-



альфа, которое увеличивало выживаемость этой тяжелой категории больных.

Наконец, при сепсисе проведены широкие исследования с протеином С. Смертность у больных с сепсисом снизилась более чем на 6%, что свидетельствует о большом прогрессе. Противовоспалительные свойства протеина С связывают с прокоагулянтной активностью. Исследования эффективности и безопасности протеина С при остром повреждении легких только начались, так что еще предстоит определить место и роль данного вида лечения у больных с НОЛ.

Для купирования НОЛ, ассоциированного с хронической интоксикацией салицилатами, достаточно эффективным средством является натрия гидрокарбонат (Натрия бикарбонат<sup>®</sup>).

Таким образом, программа лечения больных с НОЛ ставит перед собой задачу обеспечить вентиляционную функцию легких на физиологическом уровне и вывести больных из критического гипоксемического состояния. Это достигается за счет адекватной оксигенотерапии, однако большинство больных нуждаются как минимум в проведении неинвазивной вентиляции легких, а значительная часть из них — в проведении длительной протективной ИВЛ. Важный раздел лечебной программы больных с НОЛ — поддержание гемодинамики большого и малого круга кровообращения в пределах физиологической нормы. Исходя из конкретной ситуации, сложившейся у больного, возникает целый ряд терапевтических решений: от переливания крови до введения вазопрессоров. Состояние сократительной функции миокарда, оценка систолической и диастолической дисфункции, ишемии миокарда имеют порой определяющее значение для исхода НОЛ. Выше уже подчеркивалось, что наиболее частой причиной развития ОРДС является сепсис, поэтому диагностический поиск причин сепсиса и входных ворот, а также реализация современных программ по борьбе с сепсисом играют определяющую роль в спасении жизни больных.

## Синдром острого повреждения легких

Синдром острого повреждения легких (СОПЛ) был впервые описан Ashbaugh и соавт. в 1967 г. у 12 больных с клинической картиной острого респираторного дистресса, который проявился одышкой и диффузным цианозом. Рентгенография легких у этих больных выявила диффузные инфильтраты. Ингаляции кислорода не приносили облегчения, ИВЛ была невозможна вследствие сниженного комплаенса легких.

На протяжении последующих 40 лет активно изучалась эпидемиология, исследовались механизмы развития синдрома, оценивались различные методы лечения. Первое время применялся термин «респираторный дистресс-синдром взрос-

лых», что подразумевало его отличие от респираторного дистресс-синдрома новорожденных. В последующем применялся термин «ОРДС» [4].

В 1994 г. состоялась Согласительная евроамериканская конференция, которая предложила следующее определение СОПЛ: синдром острого и персистирующего воспалительного процесса в легких, для которого характерно повышение проницаемости сосудов малого круга кровообращения. Основными диагностическими критериями СОПЛ являются: появление двусторонних инфильтратов в легких, что выявляется при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки; соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода ( $p_aO_2/FiO_2$ ) от 201 до 300 мм рт.ст., несмотря на уровень давления в конце выдоха 5–8 см вод.ст.; отсутствие клинических и инструментальных данных, которые свидетельствовали бы о повышении давления в левом предсердии, то есть давление заклинивания не должно превышать 18 мм рт.ст. Основанием для изменения термина ОРДС на СОПЛ явилось внедрение системы количественного определения степени повреждения легких, которая включает четыре параметра:

- уровень РЕЕР;
- отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода;
- легочный комплаенс;
- степень выраженности легочных инфильтратов, выявляемых при рентгенографии [5].

## Этиология

Лидирующая роль среди разнообразных заболеваний, приводящих к развитию СОПЛ, принадлежит сепсису, множественным травмам, пневмонии, трансплантации различных органов и тканей, включая трансплантацию легких.

## Эпидемиология

Эпидемиология СОПЛ мало изучена. Результаты многоцентровых исследований, проведенных в США, свидетельствуют, что на 100 000 населения регистрируется около 86 случаев СОПЛ в год, что в абсолютном выражении составляет 190 000 человек, из которых умирают 74 500 человек (38–41%). Иначе говоря, СОПЛ по своей распространенности сопоставим с РЛ. Летальность от СОПЛ до недавнего времени была еще выше и достигала 70–80%. Таким образом, можно констатировать достаточно высокий уровень распространения СОПЛ в современной клинической практике и прогнозировать его дальнейший рост, особенно в случаях эпидемических вспышек респираторных вирусных заболеваний или массовых ингаляционных отравлений. Невзирая на прогресс, достигнутый в лечебных программах СОПЛ, уровень летальности остается достаточно высоким.

### Патогенез

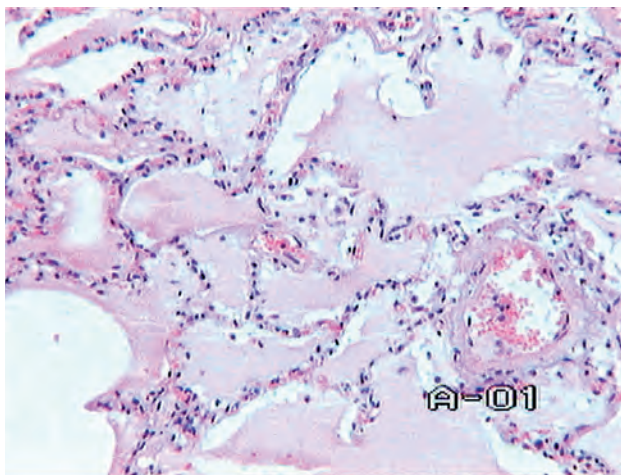
Экспериментальными исследованиями, проведенными за последние 30 лет, было установлено, что в основе развития НОЛ при СОПЛ лежит повышение сосудистой проницаемости капилляров малого круга кровообращения в результате воспалительного процесса.

Основными этапами развития НОЛ при СОПЛ являются: повышение сосудистой проницаемости эндотелиальных клеток сосудов малого круга кровообращения; депонирование воды, электролитов и белка в интерстициальной ткани легких; дисфункция альвеолоцитов первого и второго типов; поступление избыточного количества жидкости в плевральную полость, а на далеко зашедших стадиях отека — и поступление жидкости в просвет дыхательных путей. При декомпенсации механизмов защиты жидкость начинает скапливаться на поверхности альвеол, что и приводит к клинически значимым нарушениям транспорта кислорода [6].

### Патологическая анатомия

Морфологические изменения при СОПЛ имеют фазный характер. Для первой (экссудативной) фазы характерны диффузные изменения со стороны альвеол. Альвеоло-капиллярная мембрана утолщается, происходят вакуолизация и отек эндотелия, появляется феномен гиалиновых мембран как одного из наиболее специфических проявлений диффузного повреждения альвеол. Клетки воспаления аккумулируются в интраальвеолярном пространстве (рис. 11.96). Эти изменения коррелируют с характером цитоза в БАЛ и в плевральном выпоте.

Кроме того, может наблюдаться внутриальвеолярная организация фибрина (рис. 11.97).



**Рис. 11.96.** Интерстициальный и внутриальвеолярный отек. Альвеолоциты второго типа: отек, фрагменты цитоплазматической мембраны, дегенеративные изменения базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$  (препарат проф. А.Л. Черняева)

В части сосудов в этот период выявляются пристеночные и обтурирующие фибриновые тромбы (рис. 11.98).

Процесс острого повреждения альвеоло-капиллярной мембраны может подвергнуться обратному развитию, оставив после себя едва заметные участки фиброза. В тех же случаях, когда процесс прогрессирует, он переходит во вторую — фибротическую фазу, и в легких формируются изменения, аналогичные тем, которые встречаются при фиброзирующем альвеолите (рис. 11.99).

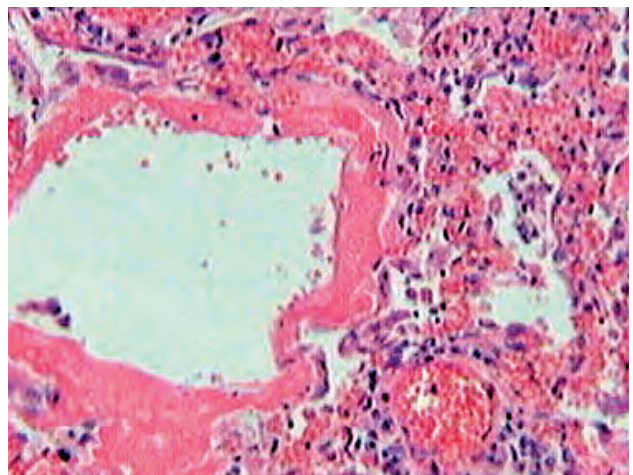
### Клиническая картина

Основой клинических проявлений СОПЛ являются НОЛ и ателектазы легких.

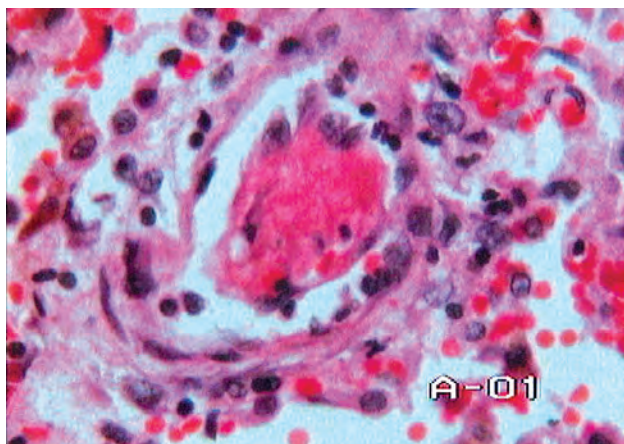
### Диагностика

Для постановки диагноза СОПЛ необходимо выполнить определенную диагностическую программу: исследовать напряжение кислорода в артериальной крови, провести рентгенологическое исследование органов грудной клетки, мониторировать параметры кислотно-щелочного равновесия, исследовать центральную гемодинамику, что необходимо для исключения синдрома дисфункции левого желудочка.

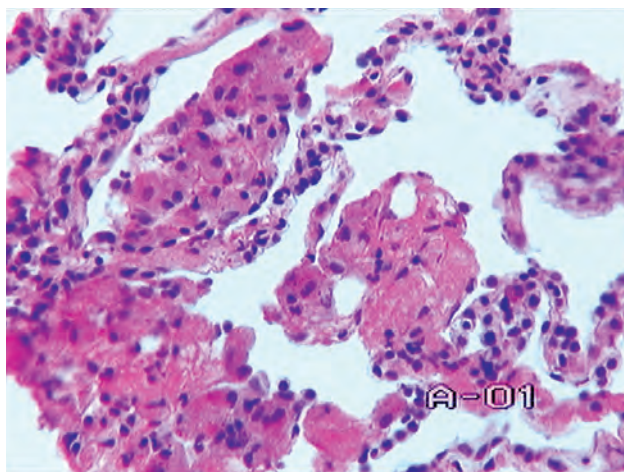
Рентгенологическое исследование при СОПЛ выявляет билатеральные инфильтраты в легких, которые могут быть представлены в виде очаговых теней, расположенных асимметрично по легочным полям. Рентгенологическая картина может дополняться выпотом в плевральную полость. СОПЛ характеризуется, как правило, двусторонним выпотом. КТ обнаруживает следующие признаки СОПЛ: заполнение альвеол жидкостью, местами консолидация инфильтрата, ателектазы. Фиброзная фаза СОПЛ характеризуется рентгено-



**Рис. 11.97.** Выраженная гиалиновая мембрана по контуру альвеол; интерстициальный отек; скопление эритроцитов в альвеолах; полнокровие сосудов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$  (препарат проф. А.Л. Черняева)



**Рис. 11.98.** Фибриновый обтурирующий тромб; пролиферация эндотелиоцитов; умеренный отек стенки сосуда с единичными лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$  (препарат проф. А.Л. Черняева)



**Рис. 11.99.** Организация экссудата в альвеолах; гиперплазия альвеолоцитов второго типа. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$  (препарат проф. А.Л. Черняева)

логическими изменениями, свойственными фиброзирующему альвеолиту. В терминальных стадиях морфологические изменения соответствуют картине «сотового легкого», что свидетельствует о дегенеративных изменениях легочной ткани. Образовавшиеся буллы могут стать причиной развития пневмоторакса.

Большим в остром периоде СОПЛ рекомендуется часто — до 2 раз в день — повторять рентгенографию органов грудной клетки. Динамика количества и расположения инфильтратов позволяет мониторировать состояние больного и определять ближайший прогноз течения СОПЛ.

В табл. 11.15–11.19 приводятся оценочные шкалы, которые с практической точки зрения повышают качество как диагностического, так и лечебного процесса.

**Таблица 11.15.** Шкала оценки степени гипоксемии

$p_aO_2/FiO_2$	Баллы
>300	0
225–299	1
175–224	2
100–174	3
<100	4

**Таблица 11.16.** Шкала оценки положительного давления в конце выдоха у больных, которым проводится искусственная вентиляция легких

РЕЕР, см $H_2O$	Баллы
<5	0
6–8	1
9–11	2
12–14	3
>15	4

**Таблица 11.17.** Шкала оценки комплаенса у больных, которые находятся на искусственной вентиляции легких

Комплаенс	Оценка
>80 мл/см $H_2O$	0
60–79 мл/см $H_2O$	1
40–59 мл/см $H_2O$	2
20–39 мл/см $H_2O$	3
$\leq 19$ мл/см $H_2O$	4

**Таблица 11.18.** Дифференциально-диагностические критерии синдрома острого повреждения легких и респираторного дистресс-синдрома. Согласительный документ Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (1994 г., неактуальны, но полезны при анализе литературы)

$p_aO_2/FiO_2 < 300$ = СОПЛ
$p_aO_2/FiO_2 < 200$ = респираторный дистресс-синдром
Билатеральные инфильтраты при фронтальном анализе
Давление заклинивания менее 18 мм рт.ст.

**Примечание:** ориентируются на эти критерии вне зависимости от установленного при проведении ИВЛ уровня РЕЕР.

**Таблица 11.19.** Берлинские критерии степени тяжести респираторного дистресс-синдрома (2012)

Легкая $p_aO_2/FiO_2$ 200–300 мм рт.ст.
Средняя $p_aO_2/FiO_2$ 100–199 мм рт.ст.
Тяжелая $p_aO_2/FiO_2 \leq 100$ мм рт.ст.

### Лечение

Лечение заболевания, приведшего к развитию СОПЛ.

Среди разнообразных методов лечения, прошедших апробацию в клинической практике, центральное место у этой категории больных принадлежит ИВЛ. Выше уже подчеркивалось, что больные с СОПЛ резистентны к ингаляционной терапии кислородом и НВЛ. ИВЛ, которую стали

применять с начала 70-х годов прошлого столетия, позволила снизить летальность до 50–60%. Национальный институт здоровья США организовал многоцентровое исследование по изучению эффективности различных режимов вентиляции у больных с СОПЛ. Изначально параметры вентиляции строились из расчета дыхательного объема 12–15 мл/кг массы тела пациента. В этих условиях часто развивались баротравмы и токсические эффекты кислорода. Использование режима дыхательного объема 5–6 мл/кг массы тела пациента позволило снизить летальность у больных СОПЛ до 39% [7].

Стратегия современной протективной ИВЛ позволяет решить следующие важные задачи:

- улучшить транспорт кислорода, при этом фракция кислорода во вдыхаемом воздухе не превышает 50–60%;
- снизить объем мышечной работы, что существенно влияет на процесс доставки кислорода к тканям, и снизить продукцию  $\text{CO}_2$ ;
- снизить венозный возврат к правым отделам сердца, что влияет на формирование трансвазкулярного гидростатического давления;
- эффективно бороться с ателектазами, формирующимися у больных с СОПЛ.

Снижая количество жидкости, поступающей из сосудов в интерстициальную ткань легких, ИВЛ позволяет эффективно бороться с НОЛ при СОПЛ. В антиателектатической функции протективной вентиляции большое значение имеет правильный выбор режима положительного давления на выдохе. Рекомендуются рассчитывать его по формуле:

$$Crs = VT(Pp_1 - PEEP),$$

где  $Crs$  — комплаенс респираторной системы;  $VT$  — дыхательный объем;  $Pp_1$  — давление, которое устанавливается во время плато дыхательного цикла, когда завершается вдох и дыхание задерживается.

$Pp_1$  не должно превышать 30 см вод.ст., положительное давление на выдохе — оставаться в пределах 8 см вод.ст., а дыхательный объем — 5 мл/кг массы тела больного; это основные параметры протективной вентиляции легких.

Лечение больных с СОПЛ включает применение ГК, оксида азота, простагландинов, диуретиков. Особое внимание следует уделить тактике назначения растворов и мониторингованию вентиляционной функции легких, транспорта кислорода и гемодинамическим параметрам. Оптимальным является ведение этой категории больных в условиях неглубокой гиповолемии (центральное венозное давление около нуля), это позволяет снизить гидростатическое давление в интерстициальной ткани и способствует разрешению НОЛ. В лечебные схемы входят также симпатомиметики, обладающие инотропным эффектом, что особенно важно в случаях гипотензии и сниженного

диуреза. Ингаляции селективных бета-агонистов защищают легкие от развития альвеолярной фазы отека, уменьшая проницаемость интерстициальной жидкости в просвет альвеол.

ГК оказывают влияние на сосудистую проницаемость и неспецифические противовоспалительные эффекты. Целесообразнее всего назначать высокие дозы метилпреднизолона по типу пульс-терапии в течение 7 дней [8]. Однако эффективность терапии ГК достигается только лишь в комбинации с другими методами лечения.

Патогенетическим обоснованием назначения оксида азота является нарушение функции эндотелиальных клеток сосудов малого круга кровообращения и в первую очередь капилляров. Оксид азота не влияет на смертность, но его назначение улучшает транспортную функцию легких и повышает сатурацию крови кислородом. Оксид азота может влиять на проницаемость сосудов легких, таким образом снижая накопление жидкости в интерстициальной ткани легких. Другим его свойством является влияние на внутриклеточные микроорганизмы [9].

Простагландин (алпростадил) и простациклин (эпопростенол<sup>®</sup>) улучшают кислородный статус больных с СОПЛ [10, 11].

Заместительная терапия сурфактантом достаточно эффективна при респираторном дистресс-синдроме у детей, однако у взрослых эффект ее значительно ниже [12].

Достижения последних лет позволили разработать программу лечения и снизить летальность от СОПЛ более чем на 30%.

## Неврогенный отек легких

### Этиология

Неврогенный отек легких (НеОЛ) в высоком проценте случаев встречается при черепно-мозговых травмах. Часто с данной клинической проблемой врачи сталкиваются в период военных действий. В мирное время это касается пострадавших в транспортных авариях. Другой частой причиной развития НеОЛ является эпилепсия. НеОЛ может осложнять течение геморрагического инсульта; особенно часто он развивается при субарахноидальном кровоизлиянии. У некоторых больных НеОЛ развивается спустя несколько дней после инсульта.

### Патогенез

Патогенетические механизмы НеОЛ остаются малоизученной областью, несмотря на то что эта форма отека легких было описана более 100 лет назад. Существует несколько теорий, с позиций которых пытаются объяснить развитие отека легких. Большое место в возникновении НеОЛ отводится роли гипоталамуса. Важным механизмом является повышение внутричерепного давления, которое сопровождается активацией симпатиче-

ского отдела нервной системы. Экспериментально удалось получить модель НеОЛ при поражении дистального отдела ствола головного мозга (*medulla oblongata*), и считается, что это критическая зона, с которой связывают развитие НеОЛ. Эту гипотезу подтверждают фармакологические эффекты фентоламина. Он способен блокировать центральные альфа-адренергические рецепторы и тем самым способствовать купированию НеОЛ. Центральные механизмы оказывают влияние на движение жидкости из микрососудов легких в интерстициальную ткань, а также на уровень онкотического давления в интерстиции легких. Другой патогенетический механизм развития отека легких связан с эффектом вазоконстрикции. Таким образом, патогенетическая особенность НеОЛ состоит в том, что участвуют центральные механизмы ствола головного мозга, а локальные изменения гемодинамики легких затрагивают регулирующие механизмы гидростатического и онкотического давления как сосудов, так и интерстициальной ткани. Эти механизмы дополняются участием вазоспастических реакций малого круга кровообращения и их повышенной проницаемостью. Нарушение гемодинамики легких происходит при участии функциональных нарушений левого желудочка. Таким образом, особенностью патогенеза НеОЛ является сочетание механизмов КОЛ и НОЛ.

### Клиническая картина

Продолжительность отека легких может составлять несколько дней и в последующем разрешиться. Он сопровождается тахипноэ, при котором в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки. Отечная жидкость, выделяющаяся из дыхательных путей, может содержать небольшое количество крови. Легочное кровоотечение нехарактерно для этой категории больных, поэтому, если оно отмечено, необходимо исключить другие болезни. Аускультация выявляет влажные хрипы как в верхних, так и в нижних отделах легких, рентгенография — признаки застоя в легких при отсутствии изменений размеров сердца. Артериальное давление, давление заклинивания, СВ при НеОЛ остаются в пределах физиологической нормы, что важно для дифференциальной диагностики различных форм отека легких. Трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики с аспирационной пневмонией, которая достаточно часто осложняет черепно-мозговые травмы. В пользу НеОЛ свидетельствуют отсутствие гнойного отделяемого из бронхов и двустороннее поражение легких. Аспирационная пневмония имеет склонность к абсцедированию, развитию плеврита, ее разрешение происходит в течение 2—3 нед, в то время как отек легких разрешается в более короткие сроки. Необходимо также исключить застойную сердечную недостаточность

и острый респираторный дистресс-синдром, которые могут развиваться у человека, получившего травму головы.

Особенностью НеОЛ у больных эпилепсией является то, что отек легких возникает в период, когда судорожный синдром удалось купировать. Прогноз у больных эпилепсией и НеОЛ принято считать неблагоприятным, у них высока вероятность внезапной смерти.

Диагноз НеОЛ представляется достаточно затруднительным. Необходимо исключить другие заболевания, при которых развивается респираторный дистресс-синдром.

### Лечение

Успех в лечении НеОЛ определяется в первую очередь течением основного заболевания, приведшего к развитию НеОЛ. Больные нуждаются в проведении оксигенотерапии. Рекомендуется ингалировать кислород через маску в случаях недостаточной обеспеченности транспортом кислорода; этой категории больных показана ИВЛ. Особенностью ведения НеОЛ является включение в программу лечения фентоламина (блокатора альфа-адренорецепторов). Одним из показаний к введению фентоламина является артериальная гипертензия, часто осложняющая течение НеОЛ. Другие ЛС, включенные в схему ведения этой категории больных, близки к тем, которые используют при КОЛ.

### Заключение

Отек легких следует рассматривать как угрожающий жизни синдромокомплекс, требующий проведения серии лечебных мероприятий с тем, чтобы купировать нарушения газообменной функции легких, стабилизировать гемодинамические показатели кровообращения и контролировать нарушение ритма сердечных сокращений. С позиции как клинической практики, так и основных патогенетических механизмов выделяют определенные формы отека легких: КОЛ, НОЛ, неврологический отек легких. Выделяют две патогенетические формы отека легких: гидростатическую, для которой характерно повышение давления заклинивания; вторая форма — отек легких, который развивается вследствие повышенной проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны. Диагностический алгоритм включает хорошую подготовку врача в анализе клинической картины отека легких, обязательно исследуется кислородный статус, проводится рентгенография органов грудной клетки, снимается ЭКГ и ЭхоКГ. Рекомендуется исследовать тропонин Т, мозговой натрийуретический пептид и провести бактериологическое исследование крови при подозрении на сепсис. Лечебный алгоритм включает энергичное действие персонала, размещение больного в палате интенсивной тера-

пии, обязательно при всех формах назначается респираторная поддержка. При нарастающих проявлениях гипоксемии рекомендуется переводить больных в режим протективной вентиляции легких. Тактика медикаментозной терапии существенно различается в зависимости от того, является отек легких проявлением повышенного гидростатического давления или же его развитие

связано с повышенной проницаемостью альвеоло-капиллярной мембраны. Большим подспорьем для врачей является применение у постели больного современных оценочных шкал, которые приведены в тексте.

### Список литературы

См. +



## 12.1. Плевральный выпот

*А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет, Е.А. Цеймах*

### Введение

Проблема плеврального выпота привлекает внимание практических врачей и научных работников вследствие относительно широкого распространения, большого количества причин, сложности дифференциальной диагностики и необходимости обеспечения адекватного лечения в зависимости от характера процесса, его патогенеза и особенностей течения [1–3].

В последние годы в области физиологии и патофизиологии плевральной полости получены новые данные, существенно изменившие представления о механизмах, лежащих в основе формирования плеврального выпота [4, 5].

Плевральная полость ограничена висцеральной плеврой, покрывающей легкое, и париетальной плеврой, покрывающей грудную стенку и диафрагму. Париетальная плевра делится на шейную, костальную (или реберную), диафрагмальную и медиастинальную, соответственно выстилаемым поверхностям. Между листками плевры имеется узкое пространство, в норме содержащее небольшое (до 0,3 мл/кг) количество жидкости. Эта жидкость имеет низкое онкотическое давление, содержание белка в ней примерно 10 г/л. Жидкость и белки попадают внутрь этого пространства из системного кровотока и удаляются лимфатической системой париетальной плевры. Множество факторов влияет на эти процессы, включая гидростатическое и онкотическое давление, дыхательные движения и силу тяжести. Но основным считается степень абсорбции и оттока жидкости по пристеночной плевральной лимфатической системе. В нормальных условиях ток лимфы по ней составляет 0,1–0,15 мл/кг в час, но может увеличиваться до 30 мл/ч (около 700 мл/день) у человека средней комплекции. Когда продукция жидкости превосходит указанные возможности плевры по реабсорбции, происходит ее накопление.

Плевральное давление ниже атмосферного, что способствует раздуванию легкого. Из-за проницаемости мезотелия избыток жидкости движется в эту область низкого давления и накапливается в виде плеврального выпота. Последний может иметь различную этиологию и сформироваться

в результате поражения как самих плевральных мембран, так и заболеваний органов грудной клетки или брюшной полости.

### Плевра: строение и функция

Толщина субмезотелиального интерстиция как париетального, так и висцерального листков плевры составляет приблизительно 20 мкм. Однако толщина самих листков плевры значительно различается. Париетальный листок плевры в 5 раз толще, чем висцеральный. Кроме того, он содержит лимфатические стоматы (поры, люки). К особенностям париетальной диафрагмальной плевры относятся трансдиафрагмальные лимфатические связи, которые обеспечивают переток некоторой части жидкости с брюшины к плевре. В норме плевральное пространство 18–20 мкм шириной, хотя в наиболее критических местах расширяется. Вероятно, первичная функция плевральных мембран — способствовать широкому движению легкого по отношению к грудной стенке. Если легкое подпаяно прямо к грудной стенке, его расправление и сдувание будет несколько ограничено. Тем не менее в клинических и экспериментальных исследованиях облитерация полости плевры не была ассоциирована с большими нарушениями функции легкого [6, 7]. Наиболее часто снижался объем легкого на пораженной стороне, в одном из исследований — также и объем противоположного легкого [7, 8]. Если облитерация полости плевры сочетается с утолщением плевры, то изменения функции легкого могут происходить более из-за фиброторакса, чем из-за облитерации плевральной полости. Висцеральная плевра дает также механическую поддержку легкого, способствуя поддержанию его формы, сдуванию легкого, а также ограничивая его раздувание [9, 10]. Недавно выявлена еще одна функция плевральной полости: это путь, по которому отечная жидкость может покинуть легкое [11], что позволит избежать отека легких [12–14]. Так, причиной трансудата при застойной сердечной недостаточности является выход отечной жидкости из легкого в пространство, где ее влияние на функцию легкого относительно мало [15].

Существует пять плевропульмональных образований (compartments), которые рассматривают с позиций их анатомической организации: париетальная система микроциркуляции; париетальное интерстициальное пространство; плевральная по-



лость; легочный интерстиций; микроциркуляторное ложе висцеральной плевры.

Формирование полости плевры, перикарда, брюшины начинается на 3-й неделе эмбрионального развития, и разделение их происходит на 9-й неделе [16]. Различные кисты, дивертикулы и дефекты могут произойти в результате неполного разделения этих трех мезодермальных пространств. Плевральные мембраны покрыты одним слоем мезотелиальных клеток, которые бывают различной формы, от кубических до плоских, возможно, в зависимости от степени растяжения подлежащей субмезотелиальной ткани. Эти клетки секретируют макромолекулярные компоненты внеклеточного матрикса и организуют его в зрелый матрикс, частицы фагоцитоза, фибринолитические и прокоагулянтные факторы, факторы хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, что может быть важно для мобилизации воспалительных клеток в плевральную полость [17–20], а также цитокины: трансформируемый ростовой фактор-бета (transforming growth factor- $\beta$ ), эпидермальный ростовой фактор (epidermal growth factor), тромбоцитарный ростовой фактор (platelet-derived growth factor), играющие важную роль в плевральном воспалении и фиброзе [21].

Мезотелиальные клетки относятся к числу тех, которые вовлекаются в воспалительный процесс, особенно если он переходит на поверхность плевры. Миграция нейтрофилов в плевральную полость осуществляется под действием некоторых хемокинов, к которым, в частности, относится ИЛ-8. Высокая концентрация последнего наблюдается у больных с эмпиемой плевры. Местом синтеза этого цитокина являются вовлеченные в воспалительный процесс мезотелиальные клетки и их ворсинки. Определение содержания ИЛ-8 оказалось чувствительным тестом при проведении химиотерапии и оценке ее эффективности у больных с мезотелиомой. Его рассматривают как биомаркер в дифференциальной диагностике воспалительных и канцерогенных процессов [22].

Мезотелиальные клетки имеют толщину около 4 мкм, связаны между собой у поверхности плевры плотными соединениями, у базальной части клеток они соединены в виде адгезивного межклеточного контакта. На поверхности мезотелиальных клеток имеются микроворсинки, которые неравномерно распределены по поверхности плевры. Ворсинки продуцируют большое количество гликопротеинов и гиалуроновой кислоты. Совсем недавно описан феномен формирования сурфактанта на поверхности микроворсинок. Они окружены фосфолипидами, которые собраны в кольцевую форму, то есть по своей морфологической характеристике напоминают альвеолярный сурфактант. Эти новые открытия проливают свет на взаимодействие обоих листков плевры и объясняют легкость скольжения поверхностей париетального

и висцерального листков. Также они увеличивают площадь поверхности для метаболической активности и играют роль в фагоцитозе.

Мезотелиальные клетки продуцируют гиалуроновую кислоту, экспрессируют микрофиламенты кератина, окрашиваются негативно с антителами, специфичными к эпителию (Ber-EP4, B72.3, Leu. M1, CEА), и окрашиваются позитивно для калренина и мезотелина, что важно для гистохимической и иммуногистохимической идентификации клеток в плевральном выпоте [23]. Клетки лежат на тонкой базальной мембране над соединительной тканью, содержащей в основном коллаген и эластин. В висцеральной плевре больше коллагена по отношению к эластину, чем в паренхиме легкого, что соотносится с ее ролью механического покрытия [24, 25]. В соединительнотканном слое под висцеральной плеврой также проходят кровеносные и лимфатические сосуды, и он далее сливается с соединительной тканью легкого [24]. Этот слой содержит различные факторы роста, что важно для регенеративных процессов [26].

Париетальная плевра получает артериальный приток из межреберных артерий и дренируется в межреберные вены. Висцеральная плевра кровоснабжается из бронхиальных артерий и дренируется в легочные вены. От висцеральной плевры отток осуществляется в венозную систему с более низким давлением.

Лимфатическая система обеспечивает дренаж экстраплеврального париетального интерстиция и плевральной полости, в которую открыты лимфатические стоматы (поры, люки) диаметром 1–40 мкм, которые связаны напрямую с пристеночными париетальными лимфатическими сосудами и сформированы прерыванием мезотелиального слоя там, где мезотелий прилежит и соединяется с подлежащим лимфатическим эндотелием [27, 28]. Они связывают плевральное пространство с лимфатической системой париетальной плевры, могут собираться группами, образуя кластеры и располагаясь субмезотелиально в виде лакун. Стомата может вместить частицы до размера эритроцита. На вдохе эти поры способны растягиваться, и их архитектура устроена таким образом, что они формируют функциональные односторонние клапаны. Они являются основной системой для выведения плевральной жидкости [29]. Известна их способность удалять и плотные частицы, в том числе клеточные элементы. Жидкость оттекает в лимфатические лакуны, которые затем дренируются по межреберным лимфатическим сосудам в парастернальные или парааортальные лимфоузлы, в грудной лимфатический проток и в венозную систему. Висцеральная плевра имеет широкую лимфатическую сеть, но она не соединяется с плевральной полостью [29]. Лимфоидные клетки располагаются в пределах агрегатов, формирующих локусы Кампмейера, которые могут иметь иммунную функцию [20, 30].

Белковые соединения реабсорбируются через поры мезотелиального покрова париетальной листка брюшины.

Только париетальная плевра имеет чувствительные нервные волокна из межреберных и диафрагмальных нервов. Центральный диафрагмальный отдел иннервируется диафрагмальным нервом, и боль там воспринимается как на ипсилатеральном плече, иногда как ощущение диспноэ [31]. Кроме того, эти нервные волокна могут участвовать в формировании болевого синдрома после торакотомии и плевродеза [32]. Висцеральная плевра не содержит чувствительных нервных волокон, и боль из-за воспаления, опухоли или катетера, введенного далеко в легкое во время бронхоскопии, локализуется в области прилежащей париетальной плевры.

### Физиология плевральной полости

#### Движение жидкости и белка в плевральной полости

В старой модели давление жидкости в плевральной полости рассматривалось как результирующая величина силы, направленной на инспирацию, и эластической силы легких, направленной на экспирацию, а также капиллярного и онкотического давлений в мембранах висцерального и париетального листков плевры и онкотического давления самой плевральной жидкости. В этой модели предполагалось, что фактор давления обеспечивает движение жидкости в плевральной полости от париетального к висцеральному листку, а затем в легочный интерстиций.

Подобная схема строилась на экспериментальных данных, полученных на животных, у которых тонкая мембрана висцеральной плевры и пони-

женное давление в капиллярах, так как они входят в систему ЛА. Позже было установлено, что у человека капиллярное давление в висцеральной плевре достаточно высоко, так как кровоснабжение осуществляется из системного кровотока. Starling и Tubby интерпретировали образование плевральной жидкости с растворенными в ней химическими соединениями как итог взаимодействия гидравлического и коллоидно-осмотического давления. Это положение сохраняет свою силу и в настоящее время, особенно оно касается обмена воды, которая проникает через биологические мембраны значительно проще, чем растворенные химические соединения, а также белки плазмы крови. Современная модель транскапиллярного движения жидкости достаточно проста. Жидкость фильтруется в конечной части артериол, переходящих в капиллярную сеть. Реабсорбция ее осуществляется в начальной части венул. В последние 10–20 лет был достигнут консенсус, что в норме плевральная жидкость формируется в результате перетока жидкой составляющей крови из системных плевральных сосудов плевральных листков через проницаемые плевральные мембраны в плевральную полость и выводится оттуда по лимфатической системе париетальной плевры [22, 33, 34]. Процесс образования фильтрата происходит в апикальных отделах париетальной плевры. Омывая плевральную полость, жидкость достигает диафрагмальной и медиастинальной частей париетальной плевры, то есть мест, где производится ее реабсорбция через стоматы, расположенные исключительно на париетальном листке преимущественно медиастинальной и диафрагмальной поверхностей. В физиологических условиях висцеральная плевра в фильтрации плевральной жидкости не участвует (рис. 12.1).

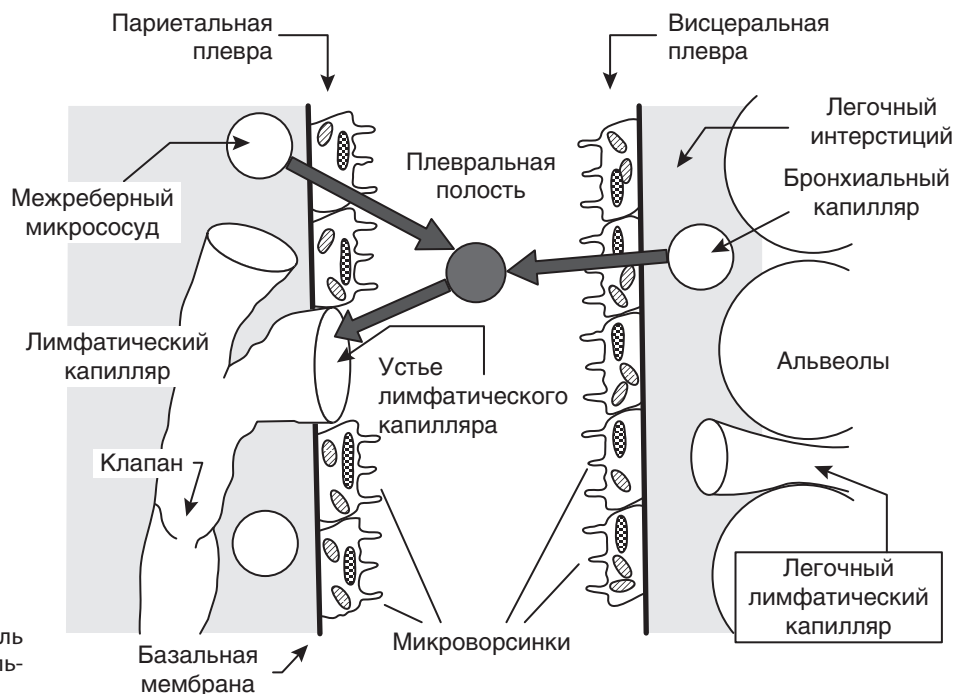


Рис. 12.1. Современная модель движения жидкости в плевральной полости

Для указанного процесса движения жидкости необходим ряд физиологических условий.

- Небольшой объем жидкости, который фильтруется и поступает в плевральную полость.
- Субатмосферное давление (необходимое для выполнения дренажной функции лимфатической системы париетальной плевры). Биофизический процесс генерации субатмосферного давления достигается за счет функционирования лимфатической системы и играет одну из ключевых ролей во всем процессе обмена плевральной жидкости. Внутриплевральное давление ниже давления в интерстициальной ткани. Градиент между ними не зависит от размера плеврального пространства. Плевральные мембраны имеют отверстия, через которые свободно перемещаются вода и белок [35–38]. Не доказана роль в реабсорбции плевральной жидкости мезотелиальных клеток [39, 40].
- Отверстия в мезотелиальном слое могут обеспечить градиент бикарбоната между плевральной жидкостью и плазмой, что ведет к пассивному распределению ионов через полупроницаемую мембрану.
- Выход жидкости в плевральную полость происходит медленно и коррелирует с расходами ее в интерстициальной ткани [41, 42].
- Концентрация белка в плевральной жидкости низкая и предполагает его прохождение через мембрану благодаря градиенту высокого давления.
- Большая часть жидкости выходит из плевральной полости по лимфатическим стомам, а не путем диффузии или активного транспорта [24].

Лимфатическая активность носит пульсирующий характер, обусловлена ритмом сокращения гладких мышц лимфатических сосудов (внутренняя активность) и частично зависит от осцилляционного давления тканей грудной клетки в период респираторного цикла (внешняя активность).

Для ориентира в оценке плевральной жидкости целесообразно использовать нормальные показатели клеточных и других параметров. Плевральная жидкость в норме имеет следующие параметры: общий объем 0,1–0,2 мл/кг; количество клеток в 1 мл 1000–5000, мезотелиальных клеток 3–70%, моноцитов 30–75%, лимфоцитов 2–30%, гранулоцитов 10%; белок 10–20 г/л, альбумин 50–70%; уровень глюкозы соответствует таковому в плазме, ЛДГ менее 50% уровня в плазме; pH не ниже уровня в плазме.

### Плевральное давление

Внутриплевральное давление изменяется приблизительно на 0,5 см вод.ст. на 1 см высоты [43]. Такой вертикальный градиент давления подразумевает, что плевральная жидкость не образует статический столб, но медленно течет от вершины к основанию плеврального пространства. Плевральное давление у человека приблизительно

–5 см вод.ст. в середине грудной клетки при функциональном остаточном объеме и –30 см вод.ст. при полном легочном объеме [44]. Если легкое менее эластично, при этих объемах данные давления будут сдвинуты в отрицательную сторону.

Давление в плевральной полости субатмосферное. Если интерстициальная ткань легких находится под действием субатмосферного давления, то в ней происходит накопление белковых образований. В плевральной же полости в физиологических условиях достаточно стабильно содержание белка и других биологических и химических соединений.

Хотя давление в плевральной полости ниже атмосферного, газы там не накапливаются. Объяснение кроется в разнице суммы давлений газов капиллярной крови и плеврального давления. Сумма всех частичных давлений газов в капиллярной крови около 700 мм рт.ст., или почти на 60 мм рт.ст. ниже атмосферного (в то время как плевральное давление достигает лишь –30 см вод.ст. при полном вдохе). Это помогает поддерживать плевральную полость свободной от газов и/или способствовать абсорбции попавших туда газов [5, 22].

## Патофизиология плевральной полости

### Плевральный выпот

#### Определение

Плевральный выпот — патологический синдром накопления жидкости в плевральной полости при плевральных, пульмональных или экстрапульмональных заболеваниях, когда продукция жидкости из системного кровотока превосходит возможности реабсорбции ее по пристеночной плевральной лимфатической системе, что обусловлено понижением онкотического давления; повышением давления в легочных сосудах и проницаемости плевральных листков; обструкцией путей лимфатического оттока; снижением отрицательного интраплеврального давления.

Чтобы накопился выпот в плевральной полости, необходимо увеличение проникновения туда жидкости или уменьшение выведения жидкости оттуда более чем в 30 раз [16]. При поиске причины выпота в первую очередь обращают внимание на процессы, приводящие к увеличению поступления жидкости в плевральную полость (табл. 12.1).

При ряде заболеваний основной причиной накопления жидкости будет нарушение ее оттока. Выход жидкости из плевральной полости бывает снижен из-за обструкции стомата, снижения пропульсивной способности лимфатических сосудов, инфильтрации лимфоузлов, дренирующих плевральную полость, или увеличения системного венозного давления (табл. 12.1).

Снижение лимфооттока было подтверждено у больных туберкулезом и выпотом на фоне

**Таблица 12.1.** Патогенетические механизмы, лежащие в основе образования плеврального выпота

Патофизиологический процесс	Особенности течения болезней
Чрезмерное образование и секреция трансудата (20–30 мл в норме) с увеличением гидростатического давления	Повышенное венозное и капиллярное давление при кардиальном застое, например при недостаточности левых отделов сердца
Сниженное онкотическое давление (гипоальбуминемия)	Нефротический синдром, например при хроническом пиелонефрите или недоедании
Нарушение физиологической реабсорбции плевральной жидкости	Шварты (постинфекционные), плевральные карциномы, туберкулез, перитонеальный диализ
Снижение отрицательного давления в плевральной полости	Ателектаз (обструкции)
Увеличение проницаемости или поражение интраторакального сосудистого русла	Плеврит, эмпиема, опухоль, травма или ятрогенная
Спонтанный травматический или ятрогенный разрыв грудного протока с обструкцией лимфооттока	Хилоторакс
Увеличение трансдиафрагмального дренажа жидкости из брюшной полости или забрюшинного пространства, дефект мембраны, рост торкоабдоминального градиента давления	Интраабдоминальный абсцесс, панкреатит, длительный асцит, обструктивная нейропатия, перитонеальный диализ

злокачественных опухолей [45]. Среди причин плеврального выпота выделяют первичные и вторичные процессы.

#### Классификация причин плеврального выпота

- Первичные заболевания:
  - инфекционные;
  - снижение резорбции жидкости (асбестоз);
  - мезотелиома.
- Вторичные процессы в плевральной полости:
  - патология сердца (сердечная недостаточность и др.);
  - патология сосудов (ТЭЛА и др.);
  - патология легких (пневмония и др.);
  - патология поджелудочной железы (панкреатит и др.);
  - патология иммунной системы (ревматоидный артрит);
  - внешние воздействия (травмы, медикаментозно индуцированные процессы).

У больных ЛГ с признаками правожелудочковой недостаточности скопления жидкости в плевральной полости не происходит, так же как и у больных с хроническим легочным сердцем в стадии правожелудочковой недостаточности. Скопление трансудата в плевральной полости ассоциируется с дисфункцией левого желудочка и развитием клинических признаков застойной сердечной недостаточности. Возникновение этого клинического феномена связывают с повышением давления в легочных капиллярах и большим объемом крови в легких, что приводит к пропотеванию трансудата через поверхность висцеральной плевры в ее полость [7, 46]. Удаление трансудата из плевральной полости посредством торакоцентеза снижает объем циркулирующей жидкости (крови) и давление в легочных капиллярах, поэтому в современные лечебные рекомендации он включен как обязательная процедура при ведении больных

с застойной сердечной недостаточностью. При экссудативном плеврите другие закономерности лежат в основе появления и накопления экссудата, это происходит вследствие возрастающего потока белков и форменных элементов крови в плевральную полость, что может рассматриваться как увеличенное в объеме тканевое пространство (серозной полости).

Выпот классифицируется как экссудат и трансудат [47]. Трансудат формируется попаданием жидкости через интактный барьер (неповрежденные плевральные мембраны) благодаря увеличению гидростатического или снижению осмотического давления. Экссудат накапливается благодаря поступлению жидкости и белка через поврежденный барьер с повышенной проницаемостью.

#### Влияние плеврального выпота на функцию легкого

Для понимания влияния плеврального выпота на легочную функцию необходимо оценить воздействие сил, возникающих при дыхании и на него влияющих. В присутствии занимающей пространство жидкости в плевральной полости легкое создает силу, тянущую внутрь, грудная клетка — наружу, диафрагма — вниз. Если легкие и грудная клетка имеют нормальную эластичность, легочный объем уменьшается приблизительно на 1/3 объема плеврального выпота, гемиторакс увеличивается на оставшиеся 2/3. Если легкое нормальное, то нет признаков значительной гипоксемии, предположительно потому что вентиляция и перфузия уменьшаются одинаково.

#### Диагностика плеврального выпота

##### Признаки плеврального выпота:

- боли в грудной клетке;
- непродуктивный кашель;
- диспноэ;
- одышка;

- ассоциированные симптомы:
  - лихорадка (бронхопневмония, туберкулез, эмпиема);
  - кровохарканье (ТЭЛА, злокачественные новообразования, туберкулез).

Частыми симптомами у больных с выпотом являются боль в грудной клетке, непродуктивный кашель и диспноэ, одышка. Эти симптомы имеют разные причины. Боль в грудной клетке возникает из-за воспаления париетальной плевры. Иногда этот симптом сопровождается слышимым или пальпируемым шумом трения плевры, отражающим движение ненормальных плевральных тканей. Кашель возникает благодаря сдавлению легкого, так же как при коллапсе легкого в результате пневмоторакса. Диспноэ, скорее всего, является результатом механической неэффективности дыхательных мышц, которые растянуты за счет выбухания грудной стенки наружу из-за выпота и диафрагмы вниз. После удаления большого количества выпота диспноэ проходит быстро, хотя уменьшение объема плевральной жидкости ассоциировано лишь с небольшим увеличением легочного объема и некоторым увеличением или даже уменьшением парциального давления кислорода. Это связано с возможностью произвести более отрицательное плевральное давление при дыхательной экскурсии после торакоцентеза из-за улучшенной механической эффективности дыхательных мышц [5].

Анамнез (острое или хроническое заболевание — медицинская документация)

#### Начало болезни:

- *острое* — воспаление;
- *медленное* — опухолевые, застойные процессы.

Объективное обследование включает определение зоны тупости, снижения голосового дрожания, ослабления везикулярного дыхания. Дополнительными признаками являются асимметричная грудь, расширение межреберных пространств.

Возможность плеврального выпота должна предполагаться всегда при обследовании больного с патологической рентгенограммой грудной клетки. Повышенная «плотность» на рентгенограмме грудной клетки часто приписывается паренхиматозным инфильтратам, хотя это может быть признаком плевральной жидкости. Свободная жидкость в плевральной полости под действием силы тяжести находится в задней реберно-диафрагмальной борозде в вертикальном положении больного. Таким образом, если задний реберно-диафрагмальный угол затемнен или задняя часть диафрагмы не видна на боковой рентгенограмме, показаны боковые рентгенограммы лежа на боку с обеих сторон или УЗИ для оценки присутствия плевральной жидкости. Если расстояние между грудной стенкой и легким менее 10 мм, плевральный выпот не является клинически значимым, и в любом случае будет трудно получить жидкость

с помощью торакоцентеза. Если оно более 10 мм, необходимы исследования для установления причины плеврального выпота [3, 5].

#### Критерии классификации плеврального выпота:

- 1) локализация, расположение (*односторонний, билатеральный*);
- 2) состав (*транссудат или экссудат*);
- 3) характер выпота (*инфекционный или неинфекционный, злокачественный или доброкачественный*).

#### Диагностика заболеваний плевры по плевральной жидкости (рис. 12.2):

- 1) признаки плевропатии при объективном исследовании и визуализации;
- 2) локализация, объем и характер изменений плевры — объективное исследование и визуализация (смещение средостения, при параневмоническом плеврите — в здоровую сторону; при ателектазе, пневмоциррозе — в пораженную);
- 3) субстрат в плевральной полости (воздух, жидкость) — визуализация и пункция;
- 4) причины заболеваний плевры — анамнез, объективное обследование, визуализация, лабораторное исследование, биопсия.

#### Методы диагностики:

- общеклиническое;
- лучевая диагностика (УЗИ, рентгенография, КТ);
- плевральная пункция;
- торакоскопия;
- биопсия плевры.

#### Дифференциальная диагностика плеврального выпота

Перед клиницистами часто встает вопрос о дифференциальной диагностике характера выпота в плевральную полость. Диагностическая программа основана на определенных принципах, исходящих, во-первых, из того, что наличие плеврального выпота — это определенный симптомокомплекс, указывающий на осложнение в течении болезни; во-вторых, из того, что необходимо определить характер самого выпота (транссудат или экссудат). Определение характера выпота значительно упрощает решение вопроса о нозологической принадлежности патологического процесса в плевре и плевральной полости. Однако следует указать на то, что и при использовании современных методов диагностики не всегда удается поставить этиологический диагноз. По оценке некоторых авторов, частота диагноза «плеврит неустановленной этиологии» порой достигает 20% [5].

Множество заболеваний может сопровождаться плевральным выпотом (табл. 12.2). В первую очередь необходимо дифференцировать экссудат от транссудата [3, 5, 48].

Подавляющее большинство транссудатов связано с застойной сердечной недостаточностью и циррозом печени [3], а 90% экссудативных плевральных выпотов обусловлены злокачествен-

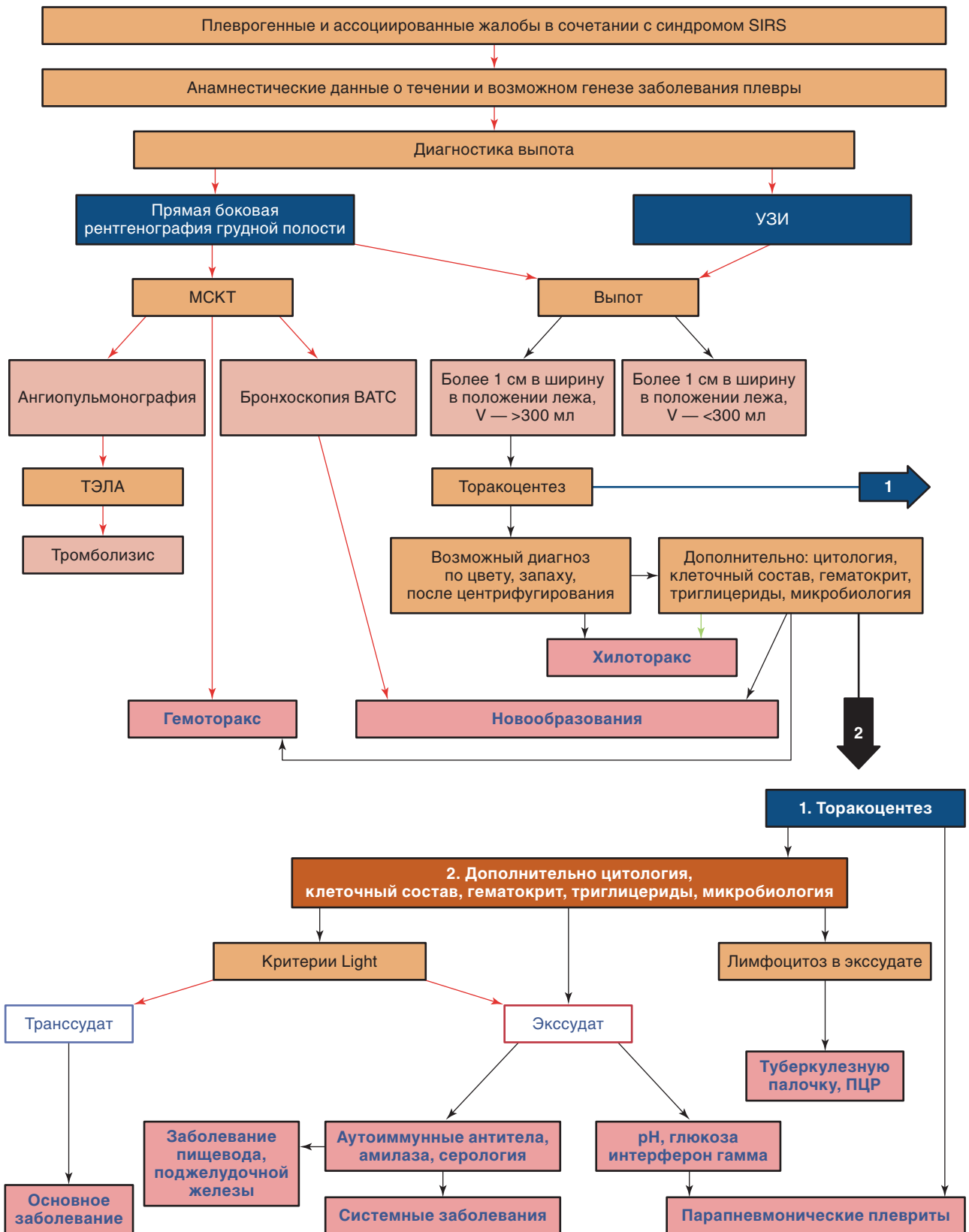


Рис. 12.2. Алгоритм диагностики характера и генеза плеврального выпота

Таблица 12.2. Характер выпота при различных патологических процессах [3]

Транссудат	Экссудат	
	заболевания	внешние воздействия
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Застойная сердечная недостаточность.</li> <li>• Заболевания перикарда.</li> <li>• Цирроз печени.</li> <li>• Нефротический синдром.</li> <li>• Перитонеальный диализ.</li> <li>• Уриноторакс.</li> <li>• Микседема.</li> <li>• Операция Фонтена.</li> <li>• Посттравматическая цереброваскулярная болезнь.</li> <li>• Гипоальбуминемия.</li> <li>• Легочная эмболия.</li> <li>• Обструкция v. cava.</li> <li>• Пересадка костного мозга.</li> <li>• Субарахноидально-плевральная фистула.</li> <li>• Ятрогенные причины</li> </ul>	<p>Злокачественные новообразования:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• метастазы;</li> <li>• первичные злокачественные опухоли плевры;</li> <li>• лимфома.</li> </ul> <p>Инфекционные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пиогенные бактериальные инфекции;</li> <li>• туберкулез;</li> <li>• актиномикоз и нокардиоз;</li> <li>• грибковые инфекции;</li> <li>• вирусные инфекции;</li> <li>• паразитарные инфекции.</li> </ul> <p>ТЭЛА.</p> <p>Желудочно-кишечные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• перфорация пищевода;</li> <li>• заболевания поджелудочной железы;</li> <li>• абсцессы брюшной полости;</li> <li>• диафрагмальные грыжи;</li> <li>• состояние после абдоминальных операций.</li> </ul> <p>Коллагенозы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ревматоидный плеврит;</li> <li>• системная красная волчанка;</li> <li>• волчанка, индуцированная ЛС;</li> <li>• иммунобластная лимфаденопатия;</li> <li>• синдром Шегрена;</li> <li>• синдром Чарджа–Стросс (эозинофильный гранулематоз);</li> <li>• гранулематоз Вегенера.</li> </ul> <p>Синдром после повреждения сердца (Дресслера).</p> <p>Синдром после аортокоронарного шунтирования.</p> <p>Асбестоз.</p> <p>Саркоидоз.</p> <p>Уремия.</p> <p>Синдром Мейгса.</p> <p>Синдром гиперстимуляции яичников.</p> <p>Синдром «желтых ногтей».</p> <p>Фиксированное легкое.</p> <p>Гемоторакс.</p> <p>Хилоторакс</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Плевральный выпот, индуцированный ЛС.</li> <li>• Лучевая терапия.</li> <li>• Электрические ожоги.</li> <li>• Ятрогенные повреждения.</li> <li>• Прочие травмы (гемоторакс, хилоторакс)</li> </ul>

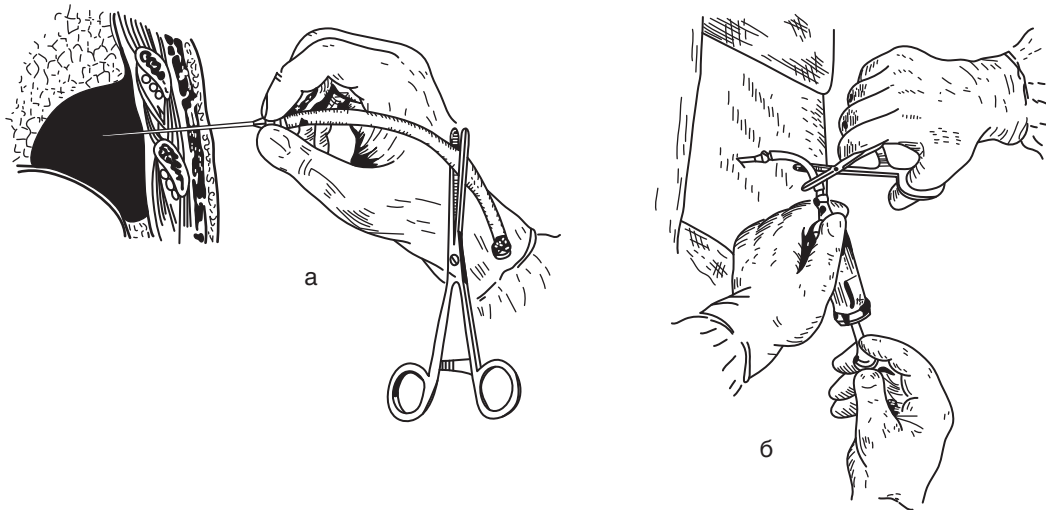
ными новообразованиями, метастазами, пневмонией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ТЭЛА.

### Диагностический торакоцентез

Диагностический торакоцентез должен быть выполнен практически у каждого больного со свободной жидкостью, занимающей более 10 мм на снимке лежа на боку [3]. Если у больного явная сердечная недостаточность, то следует провести ее лечение и временно отложить процедуру. С другой стороны, если у такого больного фебрильная гипертермия и/или боль в грудной клетке, и/или выпот с одной стороны значительно больше, чем с другой, то торакоцентез должен быть выполнен без задержки. Даже при наличии коагулопатии,

тромбоцитопении и у больных на механической вентиляции с положительным давлением он может быть без особого риска выполнен тонкой иглой. Важны правильное положение больного, идентификация уровня и локализации жидкости, адекватная местная анестезия, введение иглы по верхнему краю ребра (рис. 12.3).

Наиболее безопасным местом пункции для получения выпота является четвертое-пятое межреберье по переднеподмышечной линии. Необходимо избегать введения иглы медиальнее срединно-ключичной линии [49]. Лучшие результаты могут быть достигнуты при намеченной точке пункции под рентгенологическим и УЗИ-контролем, особенно если выпот отграничен. Предпочтительное положение больного — сидя и



**Рис. 12.3.** Схема плевральной пункции: а — введение иглы в плевральную полость; б — аспирация плеврального содержимого

слегка наклонившись, опершись на столик перед собой. Вкол в кожу производится ниже межреберья с проведением иглы в межреберье у верхнего края нижележащего ребра для создания непрямого канала и исключения связи плевральной полости с внешней средой после извлечения иглы.

После проникновения в плевральную полость пробно аспирируется немного плевральной жидкости для контроля. И после уверенности в достижении иглой экссудата, тонкая игла удаляется, на ее место аналогичным образом вводится более толстая для проведения аспирации. Не рекомендуется удалять за один раз более 1 л жидкости (даже при отсутствии эмпиемы и фибринозных наложений) из-за риска развития отека легкого на фоне его расправления. Осложнения торакоцентеза — пневмоторакс (от 2 до 6%) и гемоторакс (1%). Риск выше у больных после лучевой терапии и предшествующих множественных торакоцентезов. Дренажирование плевральной полости при пневмотораксе требуется только в половине случаев [51]. При малых гидротораксах и множественных его локализациях, буллезной болезни легких плевральную пункцию можно производить под контролем УЗИ [49, 50].

На основании исследования плеврального выпота, полученного при торакоцентезе, необходимо решить, является он трансудатом или экссудатом [3, 47].

**Наиболее значимые клиничко-лабораторные параметры:**

- клинический анализ крови и плеврального экссудата;
- биохимические исследования плазмы крови и плеврального экссудата (белок, ЛДГ);
- исследование плеврального экссудата (концентрация глюкозы, рН, определение С-реактивного белка и D-димеров);

- бактериоскопия и бактериологическое исследование;
- цитология и иммуноцитохимия.

#### Исследования плеврального выпота

Исследования плеврального выпота включают оценку физических свойств, клиничко-лабораторный и биохимический анализы, бактериологическое, цитологическое и иммуноцитохимическое исследования.

*Внешний вид жидкости.* Макроскопический вид и запах. Зловонный запах свидетельствует о бактериальной инфекции, возможно анаэробного характера, запах мочи — об уриноотораксе. Супернатант плевральной жидкости исследуют на липиды, если он мутный, молочнообразный или кровянистый. Осадок — на кристаллы холестерина.

Макроскопически следует оценить цвет, окраску, прозрачность до и после центрифугирования, осадок, запах, что поможет в ориентации на ассоциированное с выпотом заболевание (табл. 12.3).

*Цитология* выпота положительная на опухолевые клетки при первом исследовании у 60% больных со злокачественными опухолями. Если представлены три различных (или отдельных) материала, выявление опухолевых клеток достигает 90%. Результат зависит от вида опухоли, например при лимфогранулематозе положителен лишь у 25% больных, при аденокарциноме — у большинства больных.

Исследование клеточного состава плеврального выпота и биохимическое исследование способствуют установлению наиболее вероятной причины выпота, дифференциации трансудата и экссудата.

Если в плевральной жидкости гематокрит более 50%, то надо думать о гемотораксе, если мень-



Таблица 12.3. Дифференциальная диагностика физикальных свойств плеврального выпота [2]

Свойства плеврального выпота				Ассоциированные заболевания
цвет	палесценция	консистенция	запах	
Желтый, цвет сена, вплоть до янтарного	Нет	Водянистая	Отсутствует	Норма, отсутствие диагностической значимости (так же проистекают скрытые формы заболеваний плевры)
Желчного цвета				Холоторакс (билиарная фистула)
Желто-зеленый	Туманная (четкая после центрифугирования)	Вязкая, густая		Стафилококковая эмпиема
Коричневый (цвета «анчоуса»)		Водянистая		Распадающийся амёбный абсцесс
Розовый, вплоть до красного	Нет			Гемоторакс (травма, опухоль, ятрогения)
Молочно-белый	Туманная (четкая после центрифугирования)			Хилоторакс/псевдохилоторакс
Темный, черный		Частично водянистая		Аспергиллезная инфекция
	Нет	Водянистая		Хилоторакс (билиторакс, в основном ятрогенный)
Желто-зеленый	Туманная (четкая после центрифугирования)	От водянистой до вязко-тягучей	Зловонный или гнойный, «гнилостный запах»	Эмпиема анаэробной этиологии
Коричнево-зеленый			Сладковатый	Эмпиема (синегнойная палочка)
Коричневый		Вязкая	Фекальный	Эмпиема (кишечная палочка)
Желтый, вплоть до желто-зеленого		Нечетко-водянистая	Отсутствует	Туберкулезный плеврит
Прозрачный, вплоть до желтого	Нечеткая (четкая после центрифугирования)	Частицы пищи		Повреждение пищевода
Желтый, вплоть до розового, или красный	Нет	Жесткая тягучая		Мезотелиома

ше 1% — то крови в ней нет, а если от 1 до 50%, то возможен злокачественный опухолевый процесс, ТЭЛА, травма [52].

Количество лейкоцитов >10 000/мл бывает при эмпиемах плевры, парапневмоническом плеврите, панкреатите, ТЭЛА, сосудистых коллаgenoзах, злокачественных процессах и туберкулезе [52].

Большее значение имеет соотношение клеток в плевральной жидкости (макрофаги — 75%, лимфоциты — 23%) [53, 68]. Содержание в плевральном выпоте преимущественно полиморфноядерных лейкоцитов требует сосредоточения внимания на дифференциальной диагностике пневмоний, ТЭЛА, панкреатита, внутрибрюшного абсцесса, туберкулеза. При хронических процессах в выпоте больше мононуклеарных клеток [53].

Озонофильный плевральный выпот отмечен при злокачественных и парапневмоническом процессах, туберкулезе, ТЭЛА, трансудате и др. [54].

Лимфоцитарные плевральные выпоты свойственны туберкулезу и злокачественным новообразованиям [52, 55]. При этом лимфоцитов более 50%, преобладают Т-клетки (CD4+) [56].

При хронических лимфолейкозах лимфоциты, как правило, представлены В-клетками [57].

Злокачественные клетки при выпотах, обусловленных злокачественными процессами, выявляются с частотой от 40 до 87% [52, 58, 59]. При болезни Ходжкина положительные результаты цитологии обнаруживаются в 25% случаев [60], а при аденокарциноме очень часто [59, 61]. Выше диагностическая ценность при торакоскопии [59, 61, 62]. Дополняет данные цитологии определение рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [63, 64].

Среди других диагностических тестов на злокачественную опухоль следует отметить [5]: флуоресцентную *in situ* гибридизацию с хромосом-специфическими пробами; определение потери гетерозиготности; сравнительную геномную гибридизацию; определение опухолевых маркеров; иммуногистохимические и другие исследования для диагностики злокачественной опухоли. Наиболее часто для дифференцировки аденокарциномы от мезотелиомы применяют следующие маркеры: эпителиальные маркеры — V72/3, Ber-

EP4, Leu-M1; мезотелиомные маркеры — кальретинин, мезотелин, цитокератин 5/6.

**Биохимические исследования.** Выпот исследуют на ЛДГ и белок и при подозрении на экссудат — на амилазу, сахар, микрофлору и т.д. Плевральный выпот может быть разделен на экссудат и трансудат в зависимости от концентрации белка, ЛДГ и клеточных компонентов (табл. 12.4).

Общепринятыми считаются критерии Лайта: 1) отношение белка в выпоте к белку в плазме более 0,5; 2) отношение ЛДГ в выпоте к ЛДГ в плазме более 0,6; 3) ЛДГ в выпоте более чем 2/3 верхней границы нормы ЛДГ в крови. При использовании классических критериев Лайта трансудат может быть ошибочно принят за экссудат, как максимум, у 25% больных.

У больных с клиническими признаками трансудата, но показателями жидкости, относящими ее к экссудату, показано определение разницы

между белком сыворотки и плевральной жидкости. Если эта разница превышает 31 г/л, у больного наиболее вероятен трансудативный характер выпота [56].

При уровне белка в плевральном выпоте >5 г/л следует думать о возможности туберкулеза, а если его уровень ниже 0,5 г/л — вероятен уриноторахс.

Снижение в плевральном выпоте уровня глюкозы <60 мг/л (3,3 ммоль/л) может свидетельствовать о следующих процессах: парапневмоническом, злокачественном, ревматоидном выпоте, туберкулезном плеврите, гемоторахсе, парагонимиазе, эозинофильном гранулематозе [65]. При уровне глюкозы в выпоте ниже 40 мг/л следует рассмотреть вопрос о дренировании плевральной полости. При ревматоидном плевральном выпоте уровень глюкозы может быть ниже 30 мг/л (1,7 ммоль/л) [66], при системной красной волчанке (СКВ) — >80 мг/л (4,4 ммоль/л) [67].

**Таблица 12.4.** Вероятные причины изменения плевральной жидкости [2]

Показатели	Значения	Наиболее вероятные причины
Соотношение гематокрита в выпоте к крови	>50%	Гемоторахс
	>1%, но <50%	Злокачественная опухоль, ТЭЛА, травма
Эритроциты	>100 000/мм <sup>3</sup>	Злокачественная опухоль, травма, ТЭЛА
Лейкоциты	>10 000/мм <sup>3</sup>	Эмпиема, парапневмонический экссудат, панкреатит, ТЭЛА, коллагеноз, редко — злокачественная опухоль, туберкулез
	<1000/мм <sup>3</sup>	Трансудат
Нейтрофилы	>50%	Острый плеврит
Лимфоциты	>90%	Туберкулез, злокачественная опухоль
Эозинофилы	>10%	Асбестоз, пневмоторахс, разрешающаяся инфекция
Мезотелиальные клетки	Отсутствуют	Туберкулез
	Имеют признаки злокачественности	Мезотелиома
<b>Соотношение концентрации в выпоте к концентрации в плазме</b>		
Белок	>0,5	Критерий экссудата
ЛДГ	>0,6	Критерий экссудата
ЛДГ в выпоте	>200 МЕ	Критерий экссудата
ЛДГ в выпоте к верхней границе нормы в крови	>2/3	Критерий экссудата
Глюкоза в выпоте	< 3,33 ммоль/л	Парапневмонический экссудат, туберкулез, ревматоидный артрит, гемоторахс, парагонимиаз, синдром Чарджа–Стросс
	>4,44 ммоль/л	Системная красная волчанка
Белок в выпоте	>50 г/л	Туберкулез
	<5 г/л	Уриноторахс, перитонеальный диализ
рН в выпоте	<7,20	Осложненный парапневмонический выпот (эмпиема), повреждение пищевода, туберкулез, злокачественное новообразование, ревматоидный артрит, гемоторахс, системный ацидоз, парагонимиаз, системная красная волчанка, уриноторахс
Амилаза в выпоте по отношению к концентрации в плазме	>1	Панкреатит
	Более верхней границы нормы концентрации в плазме	Повреждение пищевода, болезни поджелудочной железы, злокачественные опухоли

У больных с выпотом злокачественного генеза с низким уровнем глюкозы, выявлением в нем злокачественных клеток прогноз неблагоприятен со средним сроком выживания менее 2 мес [68, 69].

**Бактериологические исследования.** Культуральные исследования на аэробные и анаэробные бактерии, МБ, грибки [70]. Окраска по Граму. Бактериоскопия. Определение бактериальных антигенов путем иммуноэлектрофореза, латекс-агглютинации или бактериальной ДНК с помощью ПЦР [71–74].

**Другие диагностические тесты плевральной жидкости.** Определенное значение в дифференциальной диагностике плеврального выпота придается значению рН в нем (табл. 12.5)

Регулярное определение рН рекомендуется при парапневмоническом выпоте. Низкий рН выпота согласуется с низким уровнем глюкозы [75].

Повышение амилазы в плевральной жидкости отмечено при перфорации или разрыве пищевода, панкреатите [76, 77].

Тесты для коллагенозов: антиядерные антитела для СКВ [78]; ревматоидный фактор для ревматического артрита. Аденозиндезаминаза [79, 80] повышена при туберкулезе [119]. Может быть повышена при эмпиеме, лимфомах, лейкозе, парапневмоническом выпоте. Интерферон-гамма — повышен при туберкулезе.

Молекулярная техника для диагностики туберкулеза: ПЦР.

Визуализация плеврального выпота:

- многоосевая рентгенография грудной клетки (сглаженность синусов, нечеткость контуров купола диафрагмы, ограниченные параплевральные затемнения);
- УЗИ — обнаружение жидкости, ее расположение, пункция под контролем УЗИ;
- КТ — уточнение локализации ограниченных скоплений жидкости; диагностика причин плеврита; дифференцировка инфильтрата и жидкости.

#### Инвазивное исследование:

- 1) перкутанная плевробиопсия (трансторакальная плевробиопсия);
- 2) «слепая» трансторакальная плевробиопсия;
- 3) биопсия иглой под контролем различных визуализирующих методов;
- 4) торакоскопия;
- 5) бронхоскопия.

**Рентгенологическое исследование.** Показано при подозрении на наличие выпота в плевральной полости. При рентгенологическом исследовании в вертикальном положении жидкость накапливается в первую очередь между диафрагмальной поверхностью и нижней долей легкого. Если объем жидкости будет меньше 75 мл, она не будет видна даже в реберно-диафрагмальном углу. Присутствие большого количества жидкости приводит к перетоку выпота в реберно-диафрагмальный синус. При этом стирается граница между диафрагмой и легким. Затемнение реберно-диафрагмального узла свидетельствует чаще всего о наличии в плевральной полости 175 мл жидкости [81]. Однако иногда даже 500 мл плевральной жидкости не приводит к затемнению реберно-диафрагмального синуса. Ошибочная диагностика наличия плевральной жидкости может произойти, если реберно-диафрагмальный синус затемнен вследствие пневмонии в нижней доле [82].

Присутствие клинически значимого количества жидкости в плевральной полости может быть исключено, если оба задних реберно-диафрагмальных угла свободны. При подозрении на жидкость необходима рентгенограмма лежа на боку или УЗИ, так как правильное расположение больного на боковой рентгенограмме в положении лежа на боку позволяет выявить минимальное количество жидкости в плевральной полости в объеме 5 мл [5, 33]. При ограниченном плевральном выпоте показаны УЗИ и КТ.

Рентгенограмма в положении лежа на боку может быть востребована для решения вопроса

**Таблица 12.5.** Диагностическое значение (интерпретация) значений рН в плевральном выпоте [2]

Значение рН	Клиническое значение	Возможные заболевания	Терапевтический вывод (действия)
>7,5	Нормальное значение	Отсутствуют	Отсутствует
7,5–7,4	Недифференцированное заключение		Контроль за сохраняющимся выпотом
7,4–7,3	Возможное патологическое заключение	Рак плевры? Ревматоидный артрит? Начинающаяся (ранняя) бактериальная инфекция плевральной полости	Повторная пункция. Оценка других параметров плеврального выпота. Интенсификация диагностики (биопсия плевры, исключение коллагенозов)
7,3–7,1	Патологическое заключение	Вероятна бактериальная инфекция плевральной полости (эмпиема)	Постановка плеврального дренажа. Обязательная антибиотикотерапия. Хирургическая санация на усмотрение врача
<7,1		Верифицированная инфекция плевральной полости (эмпиема)	Постановка плеврального дренажа. Обязательная антибиотикотерапия Стремиться к хирургической санации

о торакоцентезе. Если слой жидкости между наружной стенкой легкого и внутренним контуром грудной полости меньше 10 мм, то торакоцентез проводить не следует [83].

Жидкость может инкапсулироваться между париетальной и висцеральной плеврой, что нередко наблюдается при парапневмонических и туберкулезных плевритах.

**УЗИ.** Метод прост и быстро исполним, не связан с ионизирующим излучением, повторяем через любые периоды времени [84]. УЗИ позволяет выбрать место для торакоцентеза [49], снижает риск пневмоторакса [85].

**Компьютерная томограмма.** Оптимальный способ визуализации плеврального выпота, определения его локализации, распространения, отделения легочной патологии от плевральной [84, 86]. Трансудат от экссудата по показателям плотности не различить [87]. КТ показано при дифференциальной диагностике абсцесса легкого и эмпиемы [88], полезно при дифференциации злокачественных и доброкачественных причин плеврального выпота [84, 89], в сочетании с ангиографией помогает решить вопрос о ТЭЛА [90].

**МРТ.** Позволяет выявить жидкость в плевральной полости [84]. Применяется для дифференциации злокачественных и доброкачественных процессов, диафрагмальных грыж. В целом ее значение в этой области меньше, чем КТ и УЗИ.

**ПЭТ.** При выполнении с меченой радиоизотопом F-18 фтордезоксиглюкозой помогает дифференцировать злокачественные поражения от доброкачественных, стадировать злокачественные опухоли и диагностировать рецидивы [84, 91].

Инвазивные исследования у больных с неустановленным диагнозом при наличии экссудативного плеврального выпота

Их несколько: пункционная биопсия плевры с помощью иглы, бронхоскопия, торакоскопия, открытая биопсия плевры.

У 20% больных с экссудативным плевральным выпотом диагностировать причину не удастся, и у многих выпот исчезает спонтанно и бесследно [5, 92, 93].

Есть три причины, побуждающие к инвазивным исследованиям:

- 1) симптомы и клиническое течение у данного больного;
- 2) тенденция к росту уровня ЛДГ в выпоте с течением времени;
- 3) отношение больного к своему заболеванию. Беспокойство, агрессивный подход [65, 94, 95].

**Пункционная биопсия плевры с помощью иглы.** Чаще используют иглы Core и Abrams. Применяема в основном при туберкулезе и злокачественных опухолях. При злокачественных опухолях положительный результат от 40 до 60% [93, 94, 96]. Цитология может дать результат выше, чем гистология, — 58–69 против 43–78% [93]. При туберкулезе пункционная биопсия более информативна.

Положительна в 50–80% [97]. Кроме того, можно получить МБ в 92–95% случаев [98, 99] и оценить их чувствительность к препаратам.

При подозрении на злокачественную опухоль показана торакоскопия с биопсией.

**Бронхоскопия.** При наличии у больного с выпотом также паренхиматозного поражения или кровохарканья бронхоскопия помогает в постановке диагноза у 75% больных, если паренхиматозного поражения или кровохарканья нет — у 10% и менее. Поэтому при наличии кровохарканья необходима бронхоскопия после КТ для выявления паренхиматозной патологии [5, 100, 101].

**Плевроскопия, торакоскопия или видеоассистированная торакоскопическая хирургия.** Проводится в основном при неясности диагноза после пункционной биопсии. Хотя у многих больных, особенно со злокачественными опухолями, плевроскопию можно применить вместо пункционной биопсии в связи с большей диагностической ценностью и возможностью плевродеза [102].

**Открытая биопсия плевры.** Основное показание — недиагностированное прогрессирующее заболевание плевры при отсутствии результата после торакоскопии или невозможности биопсии с помощью торакоскопии [42, 103, 104].

## Транссудативный плевральный выпот

Часто сопутствует многим заболеваниям. В большинстве случаев первично поражена не плевра или легкие, а другие органы, в первую очередь сердце, печень и почки.

### Хроническая сердечная недостаточность

Наиболее частая причина транссудативного плеврального выпота [65]. 83% больных с обострением хронической сердечной недостаточности имели плевральный выпот справа, а 77% — слева [105]. У трети этих больных объем выпота превысил 700,0 мл.

### Патофизиология

Выход легочной интерстициальной жидкости в плевральную полость через проницаемый мезотелий подтверждается большой частотой выпота у больных с рентгенологически установленным отеком легкого, а также большей корреляцией наличия выпота с легочным венозным давлением, чем с системным венозным или легочным артериальным давлением [12, 13, 106]. При отеке легких велика вероятность формирования плеврита [107].

### Клиническая симптоматика

Основные симптомы хронической сердечной недостаточности: одышка, диспноэ при нагрузке, ортопноэ, никтурия, периферические отеки, растяжение вен шеи, влажные хрипы и расщепление сердечного тона (сердечный галоп) в сочетании с кардиомегалией на рентгенографии грудной клетки. Симптомы дыхательной недостаточности

будут превалировать при большом количестве выпота и выраженном отеке легких [3].

В посмертном исследовании, как правило, выявляют двусторонний (88%) плевральный выпот с большим количеством жидкости справа (1084 мл), слева — 913 мл [108].

#### Диагностика и лечение

Обычно подозрение возникает уже по клинической картине. Торакоцентез показан, если выпот односторонний или с одной стороны несравнимо больше; если пациент фебрильно температурит; если у больного боль в грудной клетке; если у больного нет кардиомегалии [65]. Плевральная жидкость при хронической сердечной недостаточности чаще трансудат [47]. При отсутствии данных критериев у пациента необходимо лечить хроническую сердечную недостаточность. Диагностический торакоцентез показан только в случае отсутствия эффекта со стороны выпота.

При приеме диуретиков биохимические свойства выпота могут измениться так, что он может походить на экссудат (ЛДГ и белок) [109].

Необходимо лечить с помощью снижающих нагрузку на сердце препаратов, диуретиков и инотропов по показаниям. Обычно при улучшении со стороны сердца выпот исчезает. При значительном диспноэ для его купирования требуется лечебный торакоцентез.

Изредка, несмотря на лечение, у больного накапливается жидкость в большом объеме. При наличии диспноэ и его хорошем купировании торакоцентезом у таких больных возможно применение плевродеза доксициклином или тальком [5].

#### Заболевания перикарда

Несмотря на высокую частоту возникновения плеврального выпота при заболеваниях перикарда, механизм его возникновения до конца не ясен. При констриктивном перикардите объяснением может быть повышение легочного и системного капиллярного давления. При воспалительном заболевании перикарда выпот в основном левосторонний, и возможная его причина — переход воспаления с перикарда на прилежащую плевру. Лечение должно быть направлено в первую очередь на основное заболевание.

#### Гидроторакс при циррозе печени

У 5–6% больных с циррозом печени развивается плевральный выпот [48, 110, 111]. Такая вероятность больше при асците, хотя у некоторых больных с выпотом асцита может не быть.

#### Патофизиология

Основной механизм — движение асцитической жидкости из брюшной полости через поры, ходы Люшки в диафрагме в плевральную полость [21]. Поры в диафрагме были продемонстрированы в ряде исследований [110, 112]. Второй фактор —

снижение онкотического давления плазмы. Третий фактор — градиент давления между брюшной и грудной полостями [110, 113, 114].

#### Клиническая симптоматика

Обычно доминируют симптомы цирроза и асцита. Если много жидкости в плевральной полости, то возникает диспноэ. Обычно выпот справа (у 2/3 больных), но у 1/6 — слева и у 1/6 — двусторонний [48]. При большом количестве выпота может возникнуть одышка [115].

#### Диагностика и лечение

Ведущими методами являются рентгенологические исследования плевральной полости, диагностика основного заболевания. Если имеются сомнения — то сканирование грудной клетки после введения в брюшную полость  $Tc^{99m}$  меченного коллоида [116]. Для доказательства, что обе жидкости — трансудат, необходимы лапароцентез и торакоцентез [117]. Уровень белка в плевральном выпоте выше, чем в асцитическом [117], но ниже 3 г/л [117].

Первичное лечение цирроза с асцитом и плевральным выпотом должно быть направлено на лечение асцита [3]. Показаны низкосолевая диета и диуретики. Декомпрессия портального кровообращения с помощью оперативного трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования может быть показана для лечения основного заболевания. Если не помогают, тогда метод выбора — трансплантация печени [114, 174]. Дренаж плевральной полости нужно избегать в связи с большими потерями жидкости и белка из-за перетока асцитической жидкости в плевральную полость и вытекания ее по дренажу наружу [114]. Если имплантация шунта и трансплантация печени неосуществимы, то лучшей альтернативой может быть видеоторакокопическая операция с закрытием диафрагмальных дефектов и плевродезом. У ряда больных возможно еще проведение перитонеально-венозного шунтирования, хотя его результаты часто остаются неудовлетворительными [48]. Продолжается изучение вопроса о закрытии функциональных дефектов диафрагмы и плевродезе [119–121].

#### Нефротический синдром

Плевральный выпот часто выявляется у больных с нефротическим синдромом [122]. Механизм возникновения: снижение онкотического давления плазмы и повышение гидростатического давления (на фоне солевой задержки и гиперволемии) [3]. Обычно выпот двусторонний [122]. Диагностический торакоцентез должен быть выполнен у всех больных с нефротическим синдромом и плевральным выпотом, чтобы доказать, что жидкость — трансудат [3]. Тем не менее всегда необходимо исключить ТЭЛА у больных с нефротическим синдромом и плевральным выпотом

(в связи с высоким риском венозных тромбозов у данной категории больных) [44], и если плевральный выпот имеет признаки экссудата, то показаны скинтиграфия легких и спиральная КТ.

Лечение направлено на повышение белка в плазме путем снижения его почечных потерь. Если это неэффективно, то для больных с выраженной симптоматикой из-за плеврального выпота следует рассмотреть вопрос о проведении плеврореза.

### Перитонеальный диализ

Иногда осложняется гидротораксом [3]. Это результат движения диализата из брюшной полости в плевральную [123]. В 90% случаев выпот правосторонний [123, 124]. Уровень глюкозы в плевральном выпоте ниже, чем в асцитической, белок менее 10 г/л, низкая ЛДГ [3]. Хотя сообщение между брюшной и плевральной полостями у некоторых больных закрывается спонтанно, при необходимости продолжения перитонеального диализа показано хирургическое лечение. Методом выбора является торакоскопия с закрытием дефектов в диафрагме и плеврорезом [3]. Альтернативой может быть просто плеврорез или торакотомия с ушиванием диафрагмальных дефектов [125, 126].

### Обструкция мочевыводящих путей (уриноторак)

Обструкция мочевыводящих путей, приводящая к забрюшинному накоплению мочи (уриннома), может привести к плевральному выпоту [127]. Механизм неясен, но, вероятно, жидкость поступает вдоль градиента давления в плевральную полость. Выпот представляет собой мочу и пахнет как моча. Диагноз ставится на основании одновременного измерения уровня креатинина в крови и выпоте. Только больные с обструкцией мочевыводящих путей могут в 90% случаев иметь креатинин в выпоте выше, чем в крови [127]. Когда обструкция мочевыводящих путей купирована, выпот быстро исчезает [128].

### Микседема

Большинство больных микседемой и плевральным выпотом имеют сопутствующий перикардальный выпот — транссудат [129]. Если плевральный выпот изолированный, то он пограничный между экссудатом и транссудатом [129]. Механизм формирования выпота неизвестен. Возможно, играет роль снижение функциональной активности лимфатической системы из-за низкого уровня тиреоидных гормонов [130]. Лечение направлено на основное заболевание — заместительная терапия тиреоидными гормонами.

### Констриктивный перикардит

Частота плеврита при констриктивном перикардите варьирует от 28 до 60% [131, 132]. Он носит характер транссудата, обусловленного градиентом давления в системном и легочном капиллярном кровотоке по отношению к перикар-

ду, возможно движение жидкости от перикарда в плевральную полость [3].

### Другие причины транссудата

Субарахноидально-плевральные свищи развиваются вследствие накопления спинномозговой жидкости в плевральной полости через фистулы, проникающих ранений, переломов [65]. Этот транссудат характеризуется низким давлением ЛДГ и белка. В нем определяется  $\beta$ -2 трансферрин [133].

Центральные венозные обструкции, в том числе *v. hemiazygos*, брахиоцифальных вен, верхней полой вены, формируют в плевральной полости накопления транссудата [134]. Накопление транссудата в плевральной полости наблюдается также при легочно-венозной окклюзии [135].

При правожелудочковой недостаточности с вторичной ЛГ бывает небольшой двусторонний плевральный выпот [136]. Эти выпоты носят характер транссудата. В то же время есть данные, что при ТЭЛА наблюдается и экссудативный характер выпота [137].

При амилоидозе отмечается развитие плеврального выпота в виде транссудата [138], что связывают с подавлением образования фактора роста эндотелия сосудов [139].

### Экссудативный плевральный выпот

Может развиваться вследствие воспаления, травм, злокачественных новообразований и др.

### Тромбоэмболия легочной артерии

Частота образования плеврального выпота при ТЭЛА составляет 30% [140]. Клинически выделяют следующие категории:

- 1) боль, кровохарканье;
- 2) изолированная одышка;
- 3) шок, коллапс.

При первом варианте клинического течения плевральный выпот определяется у 56% больных, при втором — у 26%, при третьем — не наблюдается [140]. На рентгенограмме определяется помутнение легочной ткани, чаще всего в нижних долях, с выпуклостью в воротах легких [141]. Можно определить притупление в реберно-диафрагмальном углу. Выпот обычно занимает меньше 1/3 гемиторакса [140], может быть одно- или двусторонним [142].

Анализ плеврального выпота большого значения для диагностики не имеет. Плевральный экссудат характеризуется количеством эритроцитов более 100 000/мкл у 30% больных [137]. Количество лейкоцитов варьирует от менее 100 до более чем 50 000/мкл. Превалируют полиморфноядерные лейкоциты.

Лечение больных с плевральным выпотом у больных с ТЭЛА соответствует методике лечения основного процесса. Геморрагический выпот не

является противопоказанием к гепаринотерапии и, если показано, к тромболитической терапии.

### Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит наблюдается у 5% больных ревматоидным артритом [79, 143]. У мужчин, страдающих ревматоидным артритом, плеврит возникает чаще (>10%), чем у женщин (<2%) [79, 143].

Ревматоидный плеврит выявляется у лиц старше 35 лет после нескольких лет страдания ревматоидным артритом [79]. Может протекать бессимптомно или сопровождаться болью в груди, лихорадкой, одышкой [79, 144]. Количество жидкости в плевральных полостях на рентгенограммах небольшое. У 25% больных выпот билатерален [79]. Поражения плевральных полостей могут чередоваться.

Плевральная жидкость при ревматоидном полиартрите имеет уровень глюкозы до 30 мг/л, ЛДГ >2 раз от верхнего предела нормального уровня, рН <7,20, высокий ревматоидный фактор (в титре >1:320 и ≥титра сыворотки) [144]. Иногда уровень глюкозы в жидкости не низкий. Ревматоидный плевральный выпот содержит кристаллы холестерина или высокий уровень холестерина [145]. Цитологически выявляются специфические удлиненные макрофаги [146].

В плане прогноза выпот может быть стойким, давать утолщение плевры, а может спонтанно разрешаться в течение 3 мес [3].

При лечении нет подтверждения неэффективности противовоспалительной терапии. Получены определенные результаты после внутривидеоплевральных введений глюкокортикоидов. При одышке и утолщении плевры показана декортикация.

### Плеврит при системной красной волчанке

Плеврит при СКВ встречается у 40% пациентов [80]. В клинической картине — боли в груди, лихорадка, обострение основного процесса. У 50% больных выпот двусторонний [147]. Симптомы, связанные с медикаментозной волчанкой, прекращаются в течение нескольких дней. Плевральная жидкость содержит либо полиморфноядерные, либо одноядерные клетки [67]. Повышение волчаночного титра неспецифично и нечувствительно для диагностики волчаночного плеврита [78, 148]. Диагноз основывается на клинической картине и серологических результатах исследования волчанки.

Начинать лечение рекомендуется с преднизолона. Если обострение вызвано каким-либо препаратом, то он должен быть отменен.

### Другие воспалительные заболевания

Плевральный выпот может быть при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (синдром Чарджа—Стросса), гранулематозе Вегенера, синдроме Шегрена.

### Саркоидоз

Частота плеврального выпота при саркоидозе составляет 1% [149, 150]. Обычно это наблюдается при легочно-паренхиматозном и экстраторакальном саркоидозе [149].

Плевральный выпот может формироваться бессимптомно, проявляться болью в груди, одышкой. Жидкости небольшое количество, у 1/3 она обнаруживается билатерально. В жидкости определяются малые лимфоциты [149, 150], саркоидные клетки.

Плеврит при саркоидозе может разрешиться самостоятельно или при лечении глюкокортикоидами [3].

### Воздействие асбеста

Развитие плеврального выпота может наблюдаться спустя годы после воздействия асбеста [151], от 5 лет с момента первоначального воздействия [152].

Волокна асбеста из легких проникают в плевральную полость, осаждаются на париетальной плевре, вызывают субфебрилитет, увеличивает проницаемость капилляров и уменьшает ее лимфодренаж [3].

У 66% больных течение болезни бессимптомно [151]. На рентгенограмме выявляется плевральный выпот в малом объеме, в 10% случаев билатерально. В 52% случаев в жидкости наблюдаются эозинофилы [153].

Диагноз доброкачественности процесса ставится с исключением ТЭЛА, злокачественных новообразований [152]. Для исключения мезотелиомы применяются торакоскопия, биопсия. Плевральный выпот сохраняется в течение 3 мес [3]. Массивный плевральный фиброз развивается у 20% больных [151], коллапсирование легкого — у 10%.

### Уремия

Плевральный выпот при уремии развивается в 3% случаев [65]. Он носит характер фиброзного плеврита. При применении гемодиализа плевральный выпот на КТ определяется в 24–50% случаев [16, 154–156]. Объем выпота часто занимает более 50% половины грудной клетки, а у 20% больных он двусторонний [157].

В клинической картине отмечаются лихорадка, боль в груди, кашель, одышка. Плевральная жидкость может стать серозно-геморрагической, в ней преимущественно выявляются лимфоциты [157].

При применении гемодиализа в течение 4–6 нед выпот исчезает у 75% больных. Если плевра утолщена, иногда требуется декортикация.

### Синдром после травмы сердца, инфаркта миокарда (Дресслера)

Характеризуется триадой: перикардит, плеврит, пневмония [158, 159].

В клинической картине могут быть раздражительность, шум трения перикарда. Ряд авторов [156] определили эти синдромы как наличие более двух симптомов из следующего перечня: лихорадка, боль в груди, шум трения перикарда, новые зоны или прогрессирование имевшегося плеврита либо перикардита. Заболеваемость синдромом после травмы сердца или при инфаркте миокарда составляет 1%, после остановки сердца — несколько выше [65]. Синдром развивается обычно через 3 нед после травмы, но может в период от 3 дней до 1 года.

На рентгенограмме у 50% пациентов выявляется усиление легочного рисунка. Плеврит возникает у 2/3 больных [158], жидкость носит серозно-геморрагический характер.

Лечение — противовоспалительное, в тяжелых случаях глюкокортикоиды, пункция перикарда, торакоцентез [13].

### После аортокоронарного шунтирования

Плевральный выпот образуется в 10% случаев и занимает более 25% гемиторакса [161], чаще слева.

Частота небольших объемов плеврального выпота варьирует от 11 до 89% [162] в течение 30 дней после операции.

Основной симптом — диспноэ [161], боль в груди, лихорадка.

Жидкость может быть серозно-геморрагическая или серозная. Серозно-геморрагический выпот связан, вероятно, с вторичным кровотечением. Его отличает высокий уровень ЛДГ [163]. Лечится с помощью торакоцентеза [163]. Серозный выпот максимально накапливается в сроки более 30 дней после операции, содержит более 50% лимфоцитов и имеет низкий уровень ЛДГ [163]. Он также лечится с применением торакоцентеза [161]. Эффективность противовоспалительных средств или диуретиков не доказана. Установлена эффективность колхицина в отношении объема жидкости в плевральной полости и в полости перикарда [164].

Возникновение плеврального выпота может быть связано с применением ряда ЛС:

- нитрофурантоин;
- дантролен;
- метилзергид<sup>®</sup>;
- алкалоиды спорыньи;
- прокарабазин;
- амиодарон;
- дазатиниб и др.

### Трансплантация легких

При трансплантации легких разрываются лимфатические пути, возникают послеоперационные осложнения (гемоторакс, плеврит и т.д.), что увеличивает летальность [165].

Плевральный выпот развивается через 3 мес после операции с частотой 30–60% [166, 167], че-

рез 12 мес — 10% [167]. В экссудате преобладают лимфоциты [166]. Развитие плеврального выпота увеличивает риск эпизодов острого и хронического отторжения, инфекционного процесса.

### Синдром Мейгса

Синдром Мейгса характеризуется асцитом, плевритом в ассоциации с доброкачественной опухолью яичников, матки (фибромиомы). Продуцируется большое количество жидкости. Важную роль играет эпидермоидный фактор роста [168].

При этом синдроме имеют место хронические заболевания, потеря массы тела, плеврит, асцит, опухолевая ткань в малом тазу. В жидкости мало лейкоцитов, иногда много эритроцитов, повышен СА-125 [168].

### Заключение

Плевральный выпот — часто встречающаяся патология, в генезе которой, кроме патологии легких, имеют значение многие экзо- и эндогенные факторы, обусловленные особенностями морфологии, физиологии и патологии плевры, плевральной полости, а также большим количеством болезней системного и органного характера, инфекционными факторами и др. Новые представления о структуре и функции плевры позволяют по-новому взглянуть на проблему формирования плеврального выпота и определить дифференцированный подход к диагностике и лечению этой комплексной проблемы.

### Список литературы

См. 

## 12.2. Инфекционные заболевания плевры

*Я.Н. Шойхет, Е.А. Цеймах*

Вопросы парапневмонического выпота, эмпиемы плевры широко освещались в литературе [1–4].

Парапневмоническим выпотом называется любой плевральный выпот, ассоциированный с бактериальной пневмонией, абсцессом легкого или бронхоэктазами. Среди больных, госпитализированных по поводу бактериальной пневмонии, 20–40% имеют плевральный выпот. При наличии выпота возрастает риск развития осложнений и смертности. Термином «осложненные парапневмонические выпоты» определяют выпоты, которые требуют дренирования плевральной полости для их разрешения. Эмпиема означает наличие гноя в плевральной полости [5–7].

Смертность и летальность от пневмонии, осложненной плевральным выпотом, в 3,4 раза выше, чем при пневмонии без плевральных осложнений [8]. Так же увеличилась частота ин-



фицирования плевральной жидкости [9, 10], при этом, несмотря на достижения современной медицины, смертность и летальность от плевральных инфекций не имеют значимой тенденции к снижению. Около 60% эмпием являются осложнением парапневмонических выпотов, 20% происходят после хирургических вмешательств и ятрогенных манипуляций на органах грудной полости, и оставшиеся 20% являются осложнениями различных состояний (травм, перфорации пищевода, поддиафрагмальной инфекции) [5–7]. Заболеваемость инфекциями в плевральной полости начала расти в середине-конце 1990-х годов. Это отмечено Grijalv и соавт., которые исследовали частоту распространения парапневмонических эмпием плевры в Соединенных Штатах Америки за 13-летний период и показали удвоение числа госпитализированных больных в период с 1996 по 2008 г. с 3,04 до 5,98 на 100 000 случаев [10]. Аналогичные данные были представлены канадскими исследователями, которые также подтвердили значительное увеличение частоты эмпием в определенных возрастных группах — 65 лет и старше (с 17 до 20 на 100 000) и 19 лет и моложе — (с 2 до 4 на 100 000) [9].

В больших сериях исследований обнаружено, что при оценке непосредственных исходов лечения эмпиемы летальность составляет 18% [11], а при оценке отдаленных результатов была значительно выше — 41% [12].

Причины увеличения частоты возникновения эмпиемы плевры не совсем ясны. С внедрением семивалентной пневмококковой вакцины в 2000 г. произошло уменьшение эмпием плевры, вызванных пневмококками, принадлежащих к серотипам, которые профилактировала эта вакцина, у детей, и увеличение числа случаев эмпиемы плевры, вызванных серотипами пневмококков, не входящих в серотипы вакцинированных больных [13]. Это подтвердилось и увеличением частоты эмпием плевры у взрослых, вызванных этими серотипами пневмококков, что, однако, не объясняет увеличения частоты эмпием плевры, вызванных стафилококками, показанной в исследовании Grijalva и соавт. [10].

## Эпидемиология

Плевральные инфекции встречаются у больных всех возрастных групп, однако наибольшая частота их наблюдается в детском и пожилом возрасте. Мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины [14]. Плевральные инфекции чаще встречаются у пациентов с сахарным диабетом, алкогольной и наркотической зависимостью, страдающих ревматоидным полиартритом [14, 15]. Плохое питание и аспирация также являются факторами риска для возникновения эмпиемы плевры [11].

Характер микрофлоры, вызывающей плевральные инфекции, варьирует, при этом в преобла-

дающем количестве случаев это внебольничная инфекция [16]. Распространение инфекции в отдельных случаях — гематогенным путем или путем прямой транслокации из ротоглотки [16]. Другой очень большой группой являются внутрибольничные плевральные инфекции, которые часто являются результатом длительного пребывания пациента в стационаре по поводу других заболеваний, осложнений хирургических вмешательств или других инвазивных процедур, например плевральные инфекции и другие осложнения со стороны плевральной полости после операции трансплантации легких [17].

Другие потенциально возможные причины эмпиемы плевры включают прямое (чрездиафрагмальное) распространение инфекции при абдоминальном сепсисе, тупой или проникающей травме груди, перфорации пищевода или прорыве периферического абсцесса легкого в плевральную полость [15, 18, 19].

## Этиология

Большинство эмпием вызываются аэробами. При этом у больных с анаэробной пневмонией культуральные исследования в выпоте положительны у 35%, а при пневмококковой пневмонии — менее чем у 5% [5, 6, 20, 21].

В этой когорте пациентов с внебольничной инфекцией наиболее часто (в 85% случаев) выделялся *Streptococcus anginosus* (ранее *Streptococcus milleri*). Эти и другие грамположительные аэробы были выделены в 65% случаев, подтверждая различия в этиологии пневмоний и эмпием плевры. Другие микроорганизмы представлены стафилококками (11%), грамотрицательными аэробами, такими как *Escherichia coli* (9%) и анаэробы (20%). Полимикробная флора выявлена в 20% случаев [21].

Внутрибольничная инфекция по спектру микроорганизмов значительно отличается от внебольничных инфекций. Большинство (58%) случаев представлено грамотрицательной флорой или стафилококками, причем более 70% случаев представлены MRSA [22]. Аналогичная грамотрицательная флора была выделена у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ [12].

Бактериологические исследования, касающиеся госпитальных инфекций, значительно отличаются от внебольничных и требуют назначения разной эмпирической антибактериальной терапии [3].

## Патогенез и патофизиология

Выделяют следующие стадии в развитии парапневмонического плеврального выпота [3, 24].

1. **Экссудативно-паренхиматозная инфекция** (неосложненный парапневмонический выпот) в легком ведет к увеличению легочной интерстициальной жидкости, часть которой выходит в плевральную полость и там накапливается. Это стерильный экссудат с не-

большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов, нормальным уровнем глюкозы и рН. Назначение антибиотиков в эту стадию приводит к купированию процесса в легком и исчезновению в плевральной полости жидкости.

2. **Фибринозно-гнойная** (осложненный парапневмонический выпот) — характеризуется инфицированием выпота. Жидкости становится больше. В ней много полиморфноядерных лейкоцитов, бактерий и клеточного детрита. Фибрин покрывает вовлеченную в патологический процесс часть париетальной и висцеральной плевры. Снижается уровень рН и глюкозы, растет ЛДГ в выпоте. Необходимо удаление жидкости и дренирование плевральной полости.
3. **Стадия организации** (манифестирующая эмпиема плевры) характеризуется «агрессивным» ростом фибробластов на плевральных листках с образованием плевральных шварт, называемых «плевральным панцирем». Зачастую плевральные шварты обширные, неэластичные и значительно снижают функциональную активность легких. Плевральной жидкости, как правило, в этой стадии немного, формируются отграниченные жидкостные скопления и экссудат представляет из себя «соты гноя».
4. **Экстраплевральная фаза** (хроническая эмпиема плевры) — сепсис, наружно-торакальный и бронхоплевральный свищи.

Дифференциацию первых трех стадий облегчает табл. 12.6 [23].

При первичной эмпиеме плевры возникает прямая транслокация бактерий из ротоглотки или гематогенным путем в плевральную полость. Это может приводить сразу к возникновению фибринозно-гнойной стадии эмпиемы плевры.

Классификация Американского колледжа торакальных врачей (2000 г.) парапневмонической плевры [24] следующая.

1. Выпот 1-й категории: маленький (менее 10 мм на рентгенограмме, КТ или УЗИ), свободный. Торакоцентез не показан. Поэтому бактериология и биохимия жидкости неизвестны. Риск плохого прогноза очень низкий.
2. Выпот 2-й категории: по размерам от маленького до умеренного (более 10 мм, но менее 1/2 гемиторакса), свободный. Бактериоскопия и культуральные исследования — отрицательные. рН более 7,2 или глюкоза более 3,33 ммоль/л. Риск плохого прогноза низкий.
3. Выпот 3-й категории имеет хотя бы один из следующих критериев:
  - а) занимает более 1/2 гемиторакса, ограничен или ассоциирован с утолщением париетальной плевры;
  - б) положительные бактериоскопические и/или культуральные исследования;
  - в) рН менее 7,2 или глюкоза менее 3,33 ммоль/л. Риск плохого прогноза умеренный.
4. Выпот 4-й категории: гной. Высокий риск плохого прогноза.

**Таблица 12.6.** Классификация парапневмонического выпота/эмпиемы

Параметр	Неосложненный парапневмонический выпот	Осложненный парапневмонический выпот	Эмпиема плевры
	стадия I	стадия II	стадия III
Морфология плевры	Тонкая, проницаемая	Экссудация фибрина, септы	Утолщена, грануляционная ткань, шварты, отграниченные полости
Вероятность эмпиемы	Низкая	Средняя	Высокая
Визуализация плевры, макроскопический вид / количество выпота	Эхоцирируемый выпот >1 см, <1/2 гемиторакс	Эхоцирируемый выпот >1/2 гемиторакса или септы, вплоть до появления полостей, или плевральное концентрирование	Вариабельная, гной
Цвет пунктата плевры	Чистый	Мутный	Гнойный
Значение рН	>7,3	7,1–7,2 (7,3)	<7,1
ЛДГ (ЕД/л)	<500	>1000	
Глюкоза (мг/дл)	>60	<40	
Полиморфноядерные нейтрофилы	+	++	+++
Микробиология	Стерильный пунктат	Иногда позитивная	Часто позитивная
Лечение	Антибиотикотерапия, без дренирования	Антибиотикотерапия, активный дренаж, в том числе фибринолиз	Антибиотикотерапия, активный дренаж, в том числе фибринолиз, видеоэндоскопическая хирургическая обработка, декортикация

Долгое время это заболевание рассматривалось только как воспалительный процесс. По мнению И.С. Колесникова [25], эмпиема плевры — ограниченное или диффузное воспаление висцеральной и париетальной плевры, протекающее с накоплением гноя в плевральной полости, сопровождающееся признаками гнойной интоксикации и нередко дыхательной недостаточностью. Современные представления о физиологии и патологии плевральной полости и проведенные исследования по проблеме эмпиемы плевры позволили нам сформулировать патогенетически обоснованное понятие о ней.

Эмпиема плевры — патологический процесс, обусловленный воздействием на плевру микробного или другого повреждающего агента, инициирующих активацию цитокиновой сети, преимущественно провоспалительной направленности, с развитием дисбаланса и разобщенностью протеолитических и ингибиторных систем.

Классификация эмпиемы плевры такова.

- I. По содержанию плевральной полости:
  - 1) эмпиема плевры;
  - 2) пиопневмоторакс.
- II. По характеру плеврального экссудата:
  - 1) серозно-гнойный;
  - 2) серозно-фибринозный;
  - 3) фибринозный;
  - 4) гнойный;
  - 5) гнилостный;
  - 6) с геморрагическим компонентом.
- III. По характеру возбудителей:
  - 1) асептическая;
  - 2) неспецифическая;
  - 3) анаэробная;
  - 4) специфическая;
  - 5) смешанная.
- IV. По патогенетическому механизму:
  - 1) первичная (посттравматическая);
  - 2) вторичная:
    - а) связанная с патологией легких (пара-, метапневмоническая; осложнение гнойно-деструктивного процесса легкого, пневмоторакса; послеоперационная);
    - б) не связанная с патологией легких (контактная; лимфогенная; гематогенная).
- V. По распространенности:
  - 1) тотальная;
  - 2) распространенная;
  - 3) ограниченная (верхушечная; костальная; медиастинальная; диафрагмальная; междолевая).
- VI. По свободе перемещения жидкостей в плевральной полости: свободная, сегментированная, панцирная.
- VII. По сообщению с внешней средой и воздухоносными путями легких:
  - 1) закрытая;
  - 2) сообщающиеся с внешней средой (плевроторакальный свищ; *Empyema necessitatis*);

3) сообщающиеся с воздухоносными путями легких (бронхоплевральный свищ; плевроппульмональный свищ);

4) с бронхо-, пульмоноплевроторакальным свищом.

VIII. По степени тяжести и клиническому течению:

1) острая (средней тяжести, тяжелая, крайне тяжелая);

2) хроническая.

## Клинические проявления и течение инфекционного заболевания плевры

Клиническая картина острой эмпиемы плевры проявляется у большинства больных тяжелой интоксикацией с высокой температурой тела (или, наоборот, гипотермией при развернутых клинических проявлениях сепсиса и SIRS), отсутствием аппетита, потерей массы тела, слабостью, недомоганием, повышенным потоотделением, особенно ночью, бледностью, тахикардией. Постепенно по мере накопления жидкости развивается одышка, расширяются межреберные промежутки, выявляется отставание пораженной стороны при дыхании. Может быть сухой кашель, боль в соответствующей половине грудной клетки, цианоз слизистых оболочек и понижение массы тела, пастозность лица, запавшие щеки, контурирующиеся вены шеи, дыхание ртом, подсушенный, чуть лакированный язык. При перкуссии выявляется притупление звука, увеличивающееся в нижних отделах. Возможно появление болевого симптома при поколачивании по грудной клетке над полостью эмпиемы. Большое скопление жидкости смещает средостение в здоровую сторону. На ней возле позвоночника выявляется притупление треугольной формы — треугольник Раухфуса. Дыхание ослаблено или не прослушивается, отсутствует «голосовое дрожание», иногда прослушивается шум трения плевры. При наличии газа в плевральной полости (пиопневмоторакс) верхняя граница имеет горизонтальную линию.

Начало заболевания зависит от вида инфекции. При аэробной бактериальной инфекции начало острое с фебрильной температурой, болью в грудной клетке, продукцией мокроты, лейкоцитозом. Характерно, что степень лейкоцитоза коррелирует с наличием плевральных болей в грудной клетке независимо от наличия выпота [6].

При анаэробной бактериальной инфекции обычно подострое течение. Неспецифические симптомы: значительная потеря массы тела, лейкоцитоз, легкая анемия.

Развернутая клиническая картина бактериальной эмпиемы плевры при любом виде инфекции сопровождается тяжелой интоксикацией с признаками синдрома системной воспалительной реакции или сепсиса различной степени тяжести,

вплоть до септического шока, и при накоплении большого количества жидкости либо большого объема поражения легкого развивается синдром дыхательной недостаточности.

Переход острой эмпиемы плевры в хроническую совершается постепенно. Общее состояние больных улучшается, хотя нет полного выздоровления. При переходе в гнойное истощение происходит инверсия температурной кривой. Похудание наступает относительно медленно.

## Диагностика

Диагностика эмпиемы плевры проводится по следующим исследованиям:

- 1) жалобы;
- 2) анамнез;
- 3) объективное обследование;
- 4) лучевая (рентгенологическая и КТ) диагностика;
- 5) трансторакальная сонография;
- 6) трансторакальная пункция с диагностикой выпота;
- 7) бронхоскопия.

У больного сухая, пергаментная кожа, одутловатость лица, утолщение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек», ногти типа «часовых стекол», отеки нижних конечностей. Имеет место втягивание межреберных промежутков при податливой париетальной плевре и их суживание при фиброзном утолщении. Дыхательные движения ограничены, особенно по сравнению с другой стороной. Лопатка немного приподнята кверху, отставая при дыхании по сравнению с противоположной, что делает ее как бы «хромой». При больших остаточных полостях над ними перкуторно определяется тимпанический звук с зоной притупления вокруг. С помощью ослабленного голосового дрожания можно выявить границы полости эмпиемы. Перкуторно притупление по мере продвижения к верхней границе полости принимает ясный тон, переходя в тимпанический звук — признак Шкоды. Аускультативно дыхание ослаблено, принимает характер бронхиального. Разнокалиберные хрипы чаще бывают у больных эмпиемой плевры с деструкцией легочной ткани. Длительное течение заболевания сопровождается хронической анемией. Прорыв легочного гнойника в плевральную полость может проявиться тремя формами: острая форма — клиническая картина сердечного коллапса, внезапно появившийся коробочный звук при перкуссии над притуплением; мягкая форма (прорыв гнойника в ограниченное, осумкованное пространство) — умеренная боль, изменение физикальных признаков; стертая форма — момент прорыва уловить трудно.

Уровень жидкости в плевральной полости при отсутствии в ней газа проходит по линии Дамуазо (рис. 12.4).



**Рис. 12.4.** Рентгенограмма больного с плевритом слева. Верхняя граница жидкости проходит по линии Дамуазо

При гидро(пио)пневмотораксе уровень жидкости имеет горизонтальную линию (рис. 12.5). Большое скопление жидкости вызывает смещение средостения в противоположную сторону.

При ограниченных выпотах жидкость скапливается в отдельных областях плевральной полости (рис. 12.6, 12.7).

УЗИ плевральной полости является обязательным во всех случаях при подозрении на развитие плевральных инфекций, поскольку данный метод диагностики дает важную информацию о характере плеврального выпота и позволяет определить точку на грудной стенке пациента для оптимального удаления плеврального выпота [3]. Использование УЗИ позволяет уменьшить вероятность ятрогенной травмы при дренировании плевральной полости, это более точный метод



**Рис. 12.5.** Рентгенограмма больного с пиопневмотораксом слева. Уровень жидкости имеет горизонтальную линию



**Рис. 12.6.** Рентгенограмма органов грудной полости больного с левосторонней медиастинальной эмпиемой плевры



**Рис. 12.7.** Рентгенограмма органов грудной полости больного с левосторонней костальной эмпиемой плевры

для определения небольших скоплений жидкости в сравнении с КТ, не всегда определяемых при рентгенографии органов грудной клетки.

КТ органов грудной клетки, особенно КТ с контрастным усилением, не является рутинным методом исследования у всех пациентов с плевральными инфекциями, а должна применяться, когда сохраняется длительная экссудация в плевральную полость несмотря на адекватное дренирование, при подозрении на наличие патологического процесса в периферических отделах легкого и при планируемом проведении оперативного вмешательства. КТ дает детальную подробную информацию о жидкостных скоплениях, позволяет определить положение дренажной трубки в плевральной полости и провести дифференциальную диагностику между эмпиемой плевры и абсцессом легкого, когда диагностика затруднена (табл. 12.7).

**Таблица 12.7.** Дифференциально-диагностические признаки плевральной инфекции и абсцесса легкого по данным рентгенологического исследования [3]

Эмпиема плевры	Абсцесс легкого
Двояковыпуклая, линзообразная тень	Округлая тень
Окружающая легочная ткань часто сдавлена (компрессирована, сжата)	Граница между легочной тканью и жидкостью неотчетливая
Края жидкостного скопления образуют тупой угол с грудной стенкой	Патологическая тень образует с грудной стенкой острый угол
Толстые стенки гладкие	Толстые неровные несимметричные стенки
Рядом с жидкостным скоплением нет сосудов	Видны сосуды, проходящие через жидкостное скопление или рядом с ним

МРТ показана тем пациентам, которым по каким-то причинам невозможно сделать КТ, или пациентам с высоким риском подвергнуться дополнительному облучению. МРТ является хорошим методом для визуализации плевральных спаек и отграниченных жидкостных скоплений в плевральной полости [3].

### Бронхоскопия

Клиницисты должны помнить, что причиной эмпиемы плевры могут быть патологические процессы в центральных (прикорневых) отделах легких. Хотя это бывает редко (менее чем в 4% случаев в крупных многоцентровых исследованиях), такие процессы можно обнаружить при рутинной рентгенографии органов грудной клетки, особенно когда тень средостения смещается в ту же сторону, на которой имеется наличие плеврального выпота. Бронхоскопия и КТ являются методом выбора при подозрении на бронхиальную обструкцию, бронхоскопия — не рутинный метод обследования всех пациентов с плевральными инфекциями, а должна выполняться по показаниям [3].

Когда обнаруживается эмпиема дистальнее пораженных бронхов, наиболее частой причиной эмпиемы является центральный РЛ [3]. После гистологического подтверждения опухоли, восстановления проходимости бронхиального дерева при помощи лучевой терапии, лазерной деструкции опухоли или постановки стента лечение эмпиемы плевры значительно эффективнее. В тех случаях, когда невозможна длительная парентеральная антибиотикотерапия, можно использовать прием антибиотиков внутрь для профилактики развития сепсиса при лечении эмпиемы плевры.

### Пункция инфицированных полостей плевры

Пункция полости эмпиемы является одновременно лечебным и диагностическим методом. Выполняется эвакуация содержимого полости

эмпиемы, санация плевральной полости путем промывания и введения ЛС, выявления бронхоплевральных сообщений, клинико-лабораторное, бактериологическое и цитологическое исследования экссудата. Калибр пункционной иглы подбирается в зависимости от характера гноя (в основном игла с внутренним диаметром 2–3 мм). При наличии густого гноя, детрита, хлопьев фибрина возможно применение протеолитических (трипсина, химотрипсина), фибринолитических (стрептокиназы) препаратов. Плевральная полость считается санированной в том случае, когда количество лейкоцитов не превышает 20–25 в поле зрения при 3–4-кратных исследованиях экссудата.

Чем больше лейкоцитов, ниже уровень глюкозы и рН в жидкости, полученной из плевральной полости, тем вероятнее, что больной потребует более инвазивных процедур для излечения.

Неосложненный парапневмонический выпот считается таковым при уровне глюкозы выше 2,2 ммоль/л (40 мг/мл); рН выше 7,2; отрицательный результат при анализе на наличие микрофлоры; отсутствие фибриновых наложений, однородный характер жидкости при УЗИ плевральной полости. Осложненным парапневмоническим выпотом считается неоднородный по структуре, с фибриновыми наложениями, сегментацией плевральной полости при УЗИ, уровнем глюкозы в плевральной жидкости ниже 40 мг/мл, а рН — ниже 7,2. Большие подозрения на инфицирование жидкости возникают у пациентов, у которых не удается достичь улучшения в течение нескольких дней после начала антибактериальной терапии, или у больных, имеющих стойкую лихорадку либо признаки сепсиса, которые подтверждаются дальнейшими исследованиями. У больных с хрониче-

ски протекающими плевральными инфекциями необходимо дифференцировать патологический процесс в плевральной полости со злокачественными заболеваниями, сопровождающимися, как правило, значительной потерей массы тела, потливостью и снижением аппетита.

### Критерии диагностики

Диагноз ставится на основании трех центральных находок.

1. Общие симптомы: отсутствие аппетита, субфебрильная температура, потеря массы тела, уровень С-реактивного белка повышен.
2. Плевральный выпот: исследование, сонография, КТ.
3. Диагностика выпота: гной, рН <7,2, лактатдегидрогеназа повышена, повышено число полиморфноядерных лейкоцитов, глюкоза понижена, подтверждение наличия бактерий.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с выпотом на фоне ТЭЛА, острого панкреатита, туберкулеза, синдрома Дресслера. Актуальна дифференциация эмпиемы плевры с псевдохилотораксом и хилотораксом (табл. 12.8) [4].

Представляется полезным использование при дифференциальной диагностике выпотов значения рН и концентрации глюкозы (табл. 12.9) [4].

Определение рН плевральной жидкости является лучшим показателем, имеются ли осложнения со стороны плеврального выпота в плане инфицирования, и тогда раннее дренирование плевральной полости, основанное на биохимических исследованиях, дает хорошие результаты

**Таблица 12.8.** Параметры дифференциальной диагностики хилоторакса, псевдохилоторакса и эмпиемы

Анализ выпота	Хилоторакс	Псевдохилоторакс	Эмпиема
Цвет	Молочно-белый		Белый, вплоть до зеленого, сливочный
Значение рН	7,3–4,4	7,3	<7,0
Концентрация холестерина	<5,18 ммоль/л (<200 мг/дл)	>5,18 ммоль/л (>200 мг/дл)	Низкая
Концентрация триглицеридов	>1,24 ммоль/л (>110 мг/дл)	<0,56 ммоль/л (<50 мг/дл)	
Хиломикроны	Видны в поле зрения	Отсутствуют	
Кристаллы холестерина	Отсутствуют	±видны в поле зрения	Отсутствуют

**Таблица 12.9.** Дифференциальная диагностика плеврального выпота: ацидоз (рН <7,3) и снижение глюкозы (<60 мг/дл)

Диагноз	Значение рН		Концентрация глюкозы
	абсолютное значение	частота встречаемости, %	
Эмпиема	5,5–7,29	Около 100	<40
Ревматоидный выпот	<7,0	80	0–30
Злокачественный выпот	6,95–7,29	33	30–59
Туберкулез	7,00–7,29	20	30–59
Волчаночный плеврит	7,00–7,29	20	30–59
Повреждение пищевода	<6,0	Около 100	<60

лечения. В метанализе, проведенном Neffner и соавт. [26], изучавших биохимические характеристики плевральной жидкости, показано, что если рН плеврального выпота ниже 7,2, необходимо дренирование плевральной полости дренажной трубкой для предупреждения развития плевральных инфекций. Анализ рН (или уровня глюкозы) должен быть выполнен во всех случаях, когда подразумевается наличие плевральных инфекций.

Авторитетные руководства рассматривают рН 7,2 плевральной жидкости как диагностический критерий: нужно ставить дренаж или нет. Они отмечают, что определение рН плеврального выпота подвержено незначительным изменениям при определении, что делает этот показатель достоверным при определении тактики лечения данной категории больных [3].

Rachman и соавт., однако, представили несколько типичных «сценариев», когда тесты измерения рН могут быть неинформативны. Даже небольшие количества гепарина натрия (Гепарина<sup>®</sup>) или местного анестетика могут значительно снизить рН, пузырьки воздуха в шприце могут увеличить рН (1 мл воздуха в шприце с 2 мл жидкости может повысить рН в среднем на 0,08). Эти ошибки, по данным авторов, имеют существенное значение более чем у 2/3 пациентов [27].

Как было отмечено ранее, когда невозможно легко выполнить измерения рН, определение уровня глюкозы в плевральной жидкости может оказаться полезным [26]. Образцы жидкости собираются в пробирки для исследования крови и отсылаются в лабораторию, если уровень глюкозы в плевральной жидкости меньше 2,2 ммоль/л (40 мг/мл) — это является показанием к дренированию плевральной полости [26, 27].

При осложненном парапневмоническом выпоте и эмпиеме плевры всегда высоки значения уровня ЛДГ в экссудате из плевральной полости. Уровень ЛДГ быстро повышается при прогрессировании плевральной инфекции в фибринозно-гнойную стадию и фазу организации эмпиемы. Когда пациент получает только антибактериальную терапию, подъем уровня ЛДГ при повторном торакоцентезе указывает на неэффективность проводимой терапии и требует дополнительного дренирования плевральной полости [3].

В случаях когда при первой аспирации жидкости из плевральной полости сразу обнаруживается гной, дальнейшие биохимические анализы плеврального экссудата не имеют смысла и показано дренирование плевральной полости дренажной трубкой.

## Лечение

Основными целями в лечении эмпиемы плевры являются устранение ее причины (пневмония и т.д.), санирование инфицированных полостей плевры, расправление легкого и восстановление подвижности диафрагмы и грудной стенки [4].

Основными направлениями в лечении эмпиемы являются системная антибиотикотерапия, дренирование инфицированных полостей активным дренажем, видеоторакоскопия с постинтервенционным активным дренажем [4] и другие хирургические вмешательства (табл. 12.10) [4].

**Таблица 12.10.** Стадийно ориентированная терапия

Стадия	Фаза
I	Антибиотикотерапия, клиническое и сонографическое наблюдение течения. Антибиотикотерапия и повторные плевральные пункции. Антибиотикотерапия и активный плевральный дренаж, непостоянное промывание изотоническим раствором натрия хлорида (4 раза в день с 600–1000 мл, промывать около 30 мин)
II	Инициальная антибиотикотерапия и постановка активного дренажа с промыванием изотоническим раствором натрия хлорида. Инициальная антибиотикотерапия и постановка активного дренажа с лизисом: <ul style="list-style-type: none"> <li>• стрептокиназой (100 000 ЕД в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в день около 1–2 ч);</li> <li>• урокиназой (150 000 ЕД в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в день около 1–2 ч).</li> </ul> Видеоэндоскопическая хирургическая обработка и постановка прицельного дренажа
III/IV	Видеоэндоскопическая хирургическая обработка, декорткация и постановка прицельного дренажа (стадия II–III). Торакотомия с декорткацией (в идеале экстирпация замкнутой сумки эмпиемы: эмпиемэктомия). Торакотомия с декорткацией и мышечной пластикой для облитерации оставшихся больших отверстий. Торакостома и открытое лечение грудной стенки с вторичным закрытием. Торакопластика для облитерации оставшихся отверстий или лечение бронхиальной недостаточности после пневмонэктомии

Первоначальный эмпирический выбор антибиотика основывается на констатации факта — внебольничная или внутригоспитальная инфекция вызвала эмпиему плевры. Внутригоспитальные инфекции имеют существенно больший диапазон возбудителей и значительно большую летальность [22]. Поэтому следует учитывать возможный генез эмпиемы плевры в выборе антибиотикотерапии (табл. 12.11) [4].

До настоящего времени нет подробных исследований, касающихся длительности применения антибиотиков при лечении плевральных инфекций. В среднем она должна продолжаться 21 день [4]. Наш опыт показывает, что в госпитальном периоде во время пребывания в клинике пациент нуждается

**Таблица 12.11.** Параметры антибиотикотерапии внебольничной и нозокомиальной парапневмонических эмпием

Эмпиема плевры, вызванная внебольничной инфекцией	Эмпиема плевры, вызванная нозокомиальной инфекцией
Уреидопенициллин + бета lactамаза-ингибитор (пиперациллин/тазобактам, пиперациллин/сульбактам, мезлоциллин <sup>®</sup> /сульбактам). Аминопенициллин + бета lactамаза-ингибитор (амоксциллин+клавулановая кислота, ампициллин+сульбактам). Цефалоспорины группы 2 (цефуроксим, цефотиам <sup>®</sup> )+клиндамицин. Цефалоспорины группы 3а (цефотаксим, цефтриаксон)+клиндамицин. Карбапенемы группы 2 (эртапенем). Фторхинолоны группы 4 (моксифлоксацин)	Уреидопенициллин+ бета lactамаза-ингибитор (пиперациллин/тазобактам). Цефалоспорины группы 3b или 4 (цефтазидим, цефепим). Карбапенемы группы 1 (имипенем/циластатин, меропенем). Фторхинолоны группы 2 или 3 (ципрофлоксацин, левофлоксацин)+клиндамицин

в парентеральном введении антибиотиков. Перед выпиской из стационара больного можно перевести на прием антибиотиков внутрь, после этого, как правило, от 1 до 3 нед необходимо применять антибиотики амбулаторно. Длительность применения антибиотиков контролируется лабораторными маркерами активности воспалительного процесса (С-реактивный протеин) и клиническими признаками, такими как нормализация температуры, положительная динамика при рентгенологическом исследовании, которая обычно наступает после клинического улучшения [3].

Клинический эффект от внутриплеврального введения антибиотиков до конца не ясен. Так как большинство антибиотиков, вводимых внутривенно, проникают в плевральную полость в достаточно высоких концентрациях, роль антибиотиков, применяемых внутриплеврально, сомнительна. Однако отмечено, что аминогликозиды не проникают в плевральную полость в достаточных дозировках, что требует их локального введения [3].

По показаниям проводятся процедуры, которые по мере увеличения их инвазивности включают: диагностический торакоцентез, лечебный торакоцентез, дренирование плевральной полости, дренирование плевральной полости с введением тромболитиков, торакоскопические операции и торакотомию с декортикацией. Метод лечения изменяется при его неэффективности в течение 1–2 сут.

Если толщина жидкости на снимке более 10 мм или она отграничена, показан торакоцентез в течение нескольких часов с момента поступления пациента в стационар. Предпочтительнее начинать сразу с лечебного торакоцентеза. Если выпот рецидивирует, назначают торакоцентез или дренирование. Рекомендовано не более трех торакоцентезов. При невозможности полного удаления жидкости и наличии любого из перечисленных выше факторов необходимо дренирование плевральной полости.

### Дренирование плевральной полости

Отсутствие лечебного эффекта от плевральной пункции является прямым показанием для

закрытого дренирования плевральной полости. Дренирование — наиболее распространенный метод лечения эмпиемы плевры. Оно обеспечивает эффективную аспирацию гноя не только из полости эмпиемы, но и из сообщающихся с ней очагов деструкции легкого.

Преимущество закрытого дренирования плевральной полости над пункцией заключается в постоянной эвакуации гноя, возможности непрерывного ее промывания и расправления коллабированного легкого с помощью аспирации. При тотальной эмпиеме плевры нередко возникает необходимость в установлении двух или даже трех дренажей (над диафрагмой и под куполом полости). Дренаж должен быть установлен в области наибольшего скопления выпота. Диаметр дренажной трубки 9–12 мм, особенно если в плевральной полости находится гной. Более тонкие трубки также могут быть использованы, но их нужно регулярно промывать изотоническим раствором натрия хлорида и ставить на активную аспирацию. Лучшие результаты могут быть получены при точной установке дренажа под контролем УЗИ, рентгенографии или КТ. Наиболее распространен пассивный клапанный дренаж по Бюлау (рис. 12.8), а также устройства PleurEvac и их аналоги.

При активной аспирации для сбора отделяемого из плевральной полости целесообразны трехбаночные системы (рис. 12.9).

В течение 24–48 ч должна появиться клиническая и рентгенологическая положительная динамика. Если улучшения нет, то или дренаж функционирует недостаточно эффективно, или неправильно выбран антибиотик. Если проблема в дренаже, есть три варианта решения проблемы: установить другой дренаж, провести интраплевральную тромболитическую терапию или произвести более инвазивную хирургическую манипуляцию. Причины неадекватного дренирования: неправильное расположение дренажа, отграниченный плевральный выпот, неадекватное расправление легкого из-за малоэластичного покрытия на плевре.



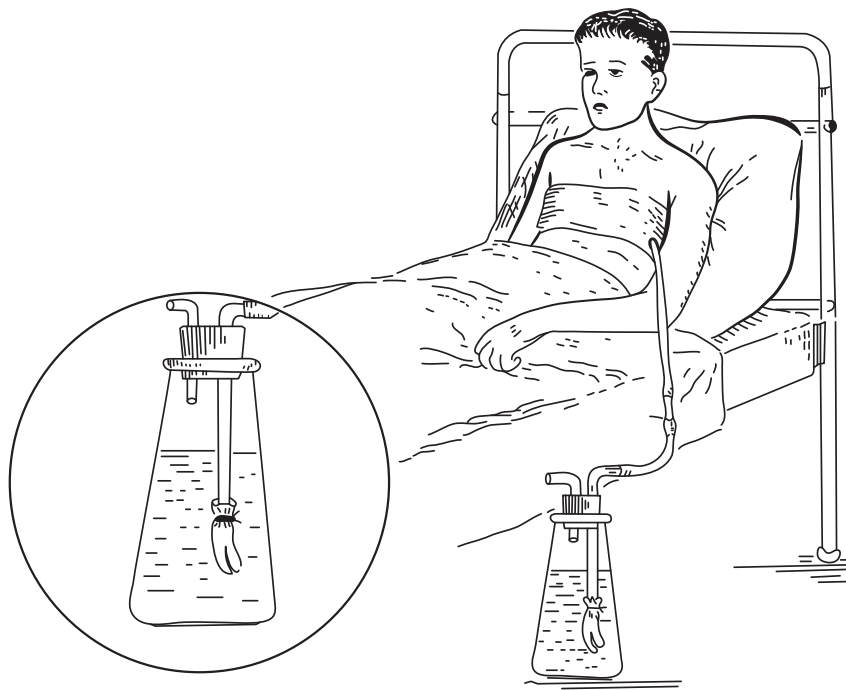


Рис. 12.8. Дренаж по Бюлау [28]

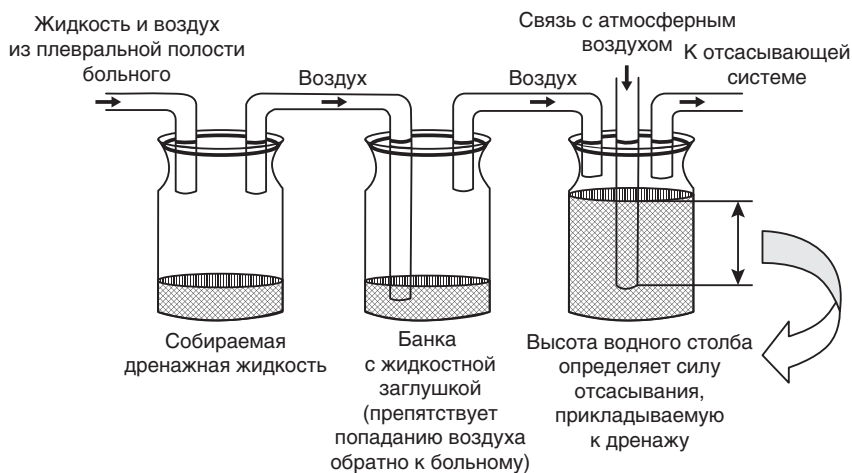


Рис. 12.9. Схема трехбаночной системы для аспирации плеврального содержимого

### Внутриплевральная тромболитическая терапия

Использование фибринолитических препаратов для ликвидации фибриновых плевральных сращений впервые описано Tillet и Sherry в 1949 г. [29]. Авторы использовали частично очищенный стрептококковый фибринолизин, который содержал стрептокиназу и стрептодорназу<sup>р</sup> (а DNase) для удаления инфицированного послеоперационного гемоторакса. Стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном, переводя циркулирующий плазминоген в плазмин. Плазмин лизирует свежие фибриновые сгустки и разрушает протромбин и фибриноген. Так как стрептокиназа имеет белковое бактериальное происхождение, этот препарат антигенный для человека в отличие от урокиназы [3]. Метод не стал рутинным в практической деятельности врачей.

В исследовании Davies и соавт. [30] развеяны опасения, связанные с внутриплевральным тром-

бозисом, показана безопасность этого метода и улучшение клинических исходов заболевания. Другие исследования были больше сосредоточены на использовании урокиназы при осумкованном плевральном выпоте, что приводило к повышению эффективности лечения (уменьшению количества оперированных больных и летальности), сокращению длительности пребывания больного в стационаре, улучшению клинических исходов после хирургического лечения [31–33].

В 2005 г. в Великобритании проведено исследование, включавшее 454 пациента с плевральными инфекциями, которые получали внутриплеврально стрептокиназу или плацебо. Критериями включения в исследование явились клинический диагноз, показания к антибактериальной терапии, использование дренажей и показания к хирургическому лечению, установленные в соответствии с принятыми рекомендациями. Исследование не

показало значительного преимущества применения стрептокиназы в плане количества оперированных больных и снижения летальности. Также не наблюдалось разницы в длительности пребывания больного в стационаре. Однако обзор литературы из Кокрейновской базы обнаружил, что внутривлепральное введение фибринолитиков приводит к улучшению результатов лечения, уменьшает необходимость в применении хирургических вмешательств у больных с плевральными инфекциями, но не уменьшает летальность [34].

Выбор стрептокиназы как основного литического средства способствовал достижению этого результата, поскольку механизм действия стрептокиназы связан с образованием активного комплекса в плевральной полости с плазминогеном с переходом последнего в плазмин [35]. Тем не менее в 2010 г. руководство Британского торакального общества сообщило, что внутривлепральное введение фибринолитиков не является рутинным методом, а может применяться на практике в особых случаях по показаниям [36].

После этого проведено двойное слепое исследование, включающее 210 пациентов с плевральными инфекциями, которые в течение 3 дней случайным методом получали один из четырех вариантов лечения внутривлепральное: тканевый активатор плазминогена и стрептокиназа; тканевый активатор плазминогена и плацебо; стрептокиназа и плацебо; двойное плацебо [37]. Авторы пришли к выводу, что внутривлепральное применение тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы улучшает отток жидкости из плевральной полости, уменьшает число оперированных и пребывание больных в стационаре. Лечение только препаратами тканевого активатора плазминогена или только стрептокиназой неэффективно.

Монотерапия стрептокиназой приводила к увеличению количества оперированных больных. У больных с плевральными инфекциями при использовании комбинированной терапии эвакуация жидкости увеличивалась примерно в 2 раза (с освобождением около 30% объема гемиторакса на стороне поражения и около 60% уменьшения объема жидкости в плевральной полости). Это лечение не сопровождалось серьезными осложнениями или нежелательными явлениями. В докладе 8 центров также отмечен положительный эффект от лечения с использованием тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы, хотя у ряда пациентов, не получавших рациональную антибиотикотерапию и адекватный дренаж из плевральной полости, имели место осложнения (боли и кровотечения) [38].

Для повышения эффективности лечения больных острой эмпиемой плевры, сопровождающейся образованием фиброторакса или остаточных плевральных полостей, у пациентов с низкой концентрацией плазминогена в плевральном экссудате (ниже 7%) целесообразно в качестве

источника плазминогена внутривлепральное использовать донорскую плазму, активированную препаратами стрептокиназы, а при высокой концентрации плазминогена в плевральном экссудате (выше 7%) — внутривлепральное использовать препараты стрептокиназы [39–42]. В целом это направление выглядит перспективным, хотя нужны дальнейшие исследования для подтверждения безопасности, четкого определения показаний и формирования групп больных, для которых этот метод будет наиболее полезен.

### Торакоскопия

При неэффективности закрытого дренирования плевральной полости показана лечебная торакоскопия. Во время торакоскопии можно разъединить фибриновые перемычки, разделяющие осумкованный выпот, и иногда удалить фибриновые наложения на висцеральной и париетальной плевре. В конце эндоскопической операции устанавливают дренаж под визуальным контролем в оптимальное положение. Перед торакоскопией проводят КТ для получения точной информации о размерах и расположении полости с выпотом.

Наличие утолщенной висцеральной плевры при отсутствии перемычек в плевральной полости позволяет предположить хроническую эмпиему, которая, вероятно, не может быть излечена лишь торакоскопическими манипуляциями.

В особых случаях (при неэффективности дренирования) проводится лечебно-диагностическая торакоскопия или плевростомия с открытым ведением полости эмпиемы. Расширяются возможности лечебной торакоскопии с использованием ультразвуковых методов санации, торакоскопии в комплексе с бронхоскопией. Содержимое полости аспирируется, заполняется раствором антисептика и через тубус торакоскопа вводится вращающийся волновод-инструмент. Под визуальным контролем проводится ультразвуковая обработка всех отделов полости. Затем полость осушивается, дренируется или рана ушивается наглухо, в дальнейшем ведется пункционно. Для ликвидации бронхоплеврального свища до уровня долевого бронха используются методики клапанной бронхоблокации свищевого бронха, диатермокоагуляции свищевого бронха на протяжении.

Пациенты с эмпиемой плевры страдают от тяжелых катаболических процессов, связанных с последствиями хронически протекающих инфекций. В большом количестве публикаций показано, что длительно сохраняющийся низкий уровень альбумина в сыворотке крови является плохим прогностическим признаком в исходе эмпиемы плевры. Наряду с адекватным своевременным дренированием плевральной полости и рациональной антибактериальной терапией ранняя хорошая нутритивная поддержка — обязательный компонент комплексного лечения больных эмпиемой плевры.

### Мониторинг и контроль за эффективностью проводимого лечения

Контроль за эффективностью проводимого лечения является сложной задачей. Улучшение картины по данным визуализирующих методов обследования часто отстает от положительной клинической динамики, поэтому принимать решение о дальнейших вмешательствах нужно по клиническому течению заболевания. Лучшие маркеры, свидетельствующие об эффективности проводимого лечения, — это снижение С-реактивного протеина (в идеале — падение ниже 100 мг/л), снижение температуры, клинические признаки, указывающие на разрешение сепсиса. Если все эти показатели улучшаются, дальнейшие инвазивные вмешательства, связанные с дополнительным дренированием плевральной полости и возможным хирургическим вмешательством, требуются редко.

Показания к операции определяются после того как эти пациенты длительное время получают антибиотики внутрь (от 4 до 6 нед) амбулаторно, необходим рентгенологический контроль органов грудной клетки в динамике и исследование С-реактивного протеина.

### Хирургические методы лечения

Показания к операции:

- 1) тотальная эмпиема;
- 2) эмпиема остаточной полости с бронхоплевральным свищом;
- 3) сохраняющийся выраженный коллапс легкого;
- 4) отсутствие успеха в лечении эмпиемы более 2 мес.

Современные методы хирургического лечения плевральных инфекций разнообразны и могут быть адаптированы к конкретному пациенту. Видеоторакоскопические вмешательства прежде всего требуют проведения наркоза, однократной вентиляции, но могут выполняться и под местной анестезией у больных с высоким риском для проведения общего обезболивания. Вначале видеоторакоскопия применялась для удаления плевральных сращений и шварт [43]. В настоящее время видеоторакоскопия применяется для выполнения декорткации легкого при подострой или хронической эмпиеме плевры, хотя при хронической эмпиеме плевры иногда приходится переходить на конверсию из-за выраженного спаечного процесса в плевральной полости [44]. Несмотря на успехи современной видеоторакоскопии, согласно резолюции по сепсису, эффективность метода составляет 85%.

Оперативные вмешательства:

- открытые методы дренирования;
- открыто-закрытые методы дренирования;
- восстановительные и резекционно-восстановительные операции;
- корригирующие операции;

- оперативные вмешательства, направленные на ликвидацию бронхоплеврального свища;
- операции, направленные на ликвидацию дефектов грудной стенки (возникшие в процессе лечения эмпием плевры).

Открытые методы имеют низкую эффективность и высокую летальность. В настоящее время применяются по жизненным показаниям — при острой эмпиеме с обширными бронхоплевральными сообщениями, при острой послеоперационной эмпиеме и травме пищевода, в сочетании с флегмоной грудной стенки.

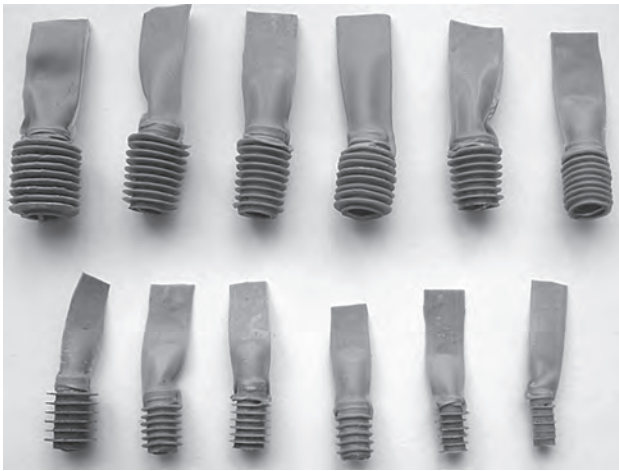
Для пациентов с рецидивирующими или хронически текущими эмпиемами плевры можно использовать и другие методы дренирования. Наиболее часто и постоянно применяемым методом является торакастома или формирование «открытого окна» для дренирования плевральной полости. Этот метод заключается в поднадкостничной резекции двух или трех ребер с созданием прямого сообщения с грудной полостью, что позволяет тампонировать плевральную полость [45]. Преимуществом этого метода является формирование плевро-кожного свища — плеврального «окна» и создание дренажа гнойной полости без дренажных трубок. В дальнейшем для закрытия такого «окна» требуется «торакомиопластика», когда плевральная полость тампонируется крупной мышцей «на ножке» (чаще используется широчайшая мышца спины). Этот метод чаще всего используется при множественных бронхоплевральных фистулах, «ригидном» легком или послеоперационной эмпиеме плевры [46].

При открыто-закрытом лечении эмпиемы плевры выполняется широкая торакотомия, удаляется источник инфицирования, рана ушивается наглухо и в дальнейшем эмпиема лечится пункционным методом. Показания к этим видам операций: нагноившийся, свернувшийся гемоторакс; инородные тела грудной стенки с нагноением; несостоятельность культи бронха или швов легочной ткани в условиях острой эмпиемы: при чрезплевральных способах устранения бронхиального свища после пневмонэктомии в условиях хронической послеоперационной эмпиемы плевры.

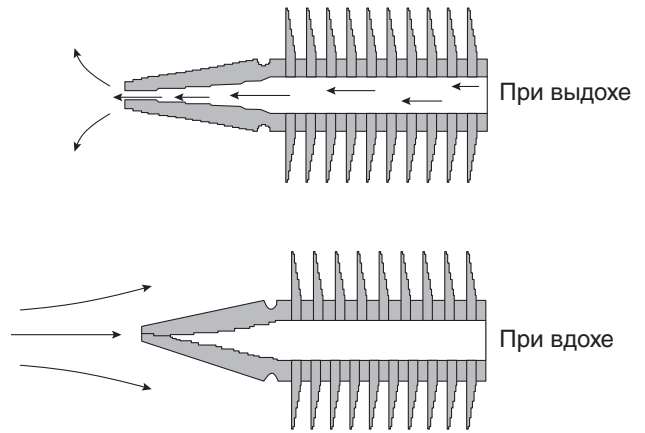
Восстановительные и резекционно-восстановительные операции включают в себя декорткацию, плеврэктомия с декорткацией и плеврэктомия с резекцией легкого.

В последние годы для ликвидации бронхоплевральных свищей стал применяться эндобронхиальный клапан, показавший высокую эффективность в ликвидации сброса воздуха в плевральную полость (рис. 12.10–12.12).

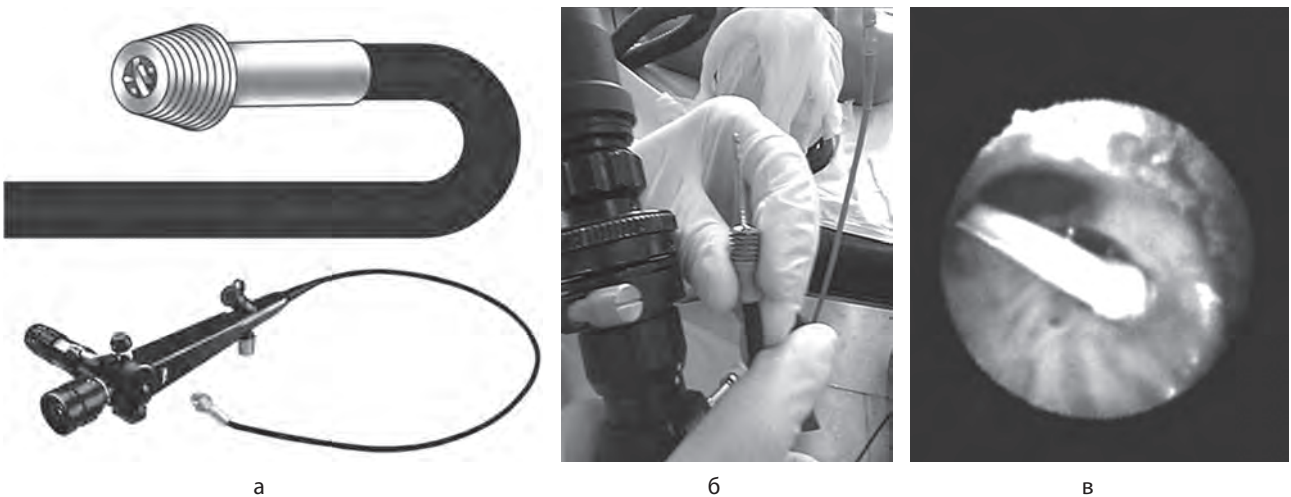
По всему миру растет частота плевральных инфекций с изменяющимся спектром возбудителей. Раннее распознавание и такие методы лечения, как адекватный дренаж, рациональная антибиотикотерапия, хорошая нутритивная поддержка, являются краеугольным камнем в лечении эмпиемы плевры.



**Рис. 12.10.** Эндобронхиальный клапан (различные типы в зависимости от размеров)



**Рис. 12.11.** Схема работы клапана



**Рис. 12.12.** Обтурация клапаном верхнедолевого бронха: а — клапан, помещенный на конец фибробронхоскопа; б — надевание клапана на конец фибробронхоскопа; в — клапан, установленный в верхнедолевом бронхе

Для пациентов, у которых нет хорошего оттока выпота из плевральной полости, внутривнутриплевральная фибринолитическая терапия тканевым активатором плазминогена в сочетании со стрептокиназой дают хорошую альтернативу хирургическому вмешательству. Однако нужны дальнейшие исследования для определения места этой методики в алгоритме лечения больных с плевральными инфекциями. Между тем миниинвазивные хирургические вмешательства, такие как видеоторакоскопия, должны использоваться шире, а у больных с высоким риском проведения наркоза при необходимости под местной анестезией.

## Туберкулезный плеврит

### Определение

Экссудативный туберкулезный плеврит определяется как инфицирование плевры МБТ. Туберкулезный выпот в современных индустри-

ализованных западных нациях играет довольно малую роль с его <1% долей экссудатов. Однако он не является столь редким клинико-дифференциальным вариантом, особенно когда другие манифестации заболевания отменяются. Иногда он проявляется в виде хронического рецидивирующего плеврального выпота без очевидной причины в течение нескольких лет, пока у совершенно здорового на первый взгляд пациента не обнаруживается туберкулезный плеврит.

### Диагностика

Диагноз туберкулезного плеврита ставится на основании маркеров воспаления, микробиологии и патологии.

Лабораторные параметры:

- 1) максимальный лимфоцитоз (>80%);
- 2) высокая концентрация ЛДГ и белков со связью с низким уровнем глюкозы (потребление глюкозы МБ);

- 3) аденозиндезаминаза (особенно специфичны аденозиндезаминаза-2, ферменты, ассоциированные с макрофагами и Т-клетками, пограничный уровень  $\geq 47$  ЕД/мл возрастает при эмпиеме, ревматоидном артрите и раке плевры);
- 4) интерферон (цитокины, ассоциированные с макрофагами и Т-клетками, пограничный уровень  $\geq 140$  пг/мл);
- 5) микробиология. Обоснование диагноза базируется на результатах обнаружения МБ в продуктах через:
  - микроскопию;
  - культуральное исследование (выпот и биопсия плевры);
  - молекулярную генетику (техника амплификации нуклеиновых кислот).

Туберкулиновый тест/ElisSpot у двух третей пациентов с туберкулезным плевритом положительный. Комбинация позитивного туберкулинового теста и плеврального экссудата с переизбытком лимфоцитов позволяет эмпирически начать противотуберкулезную терапию.

### Лечение

Лечение туберкулезного плеврита требует противотуберкулезной терапии. При неосложненном течении и чувствительности МБ необходима терапия четырьмя препаратами в течение 6 мес.

## Актиномикоз. Нокардиоз. Грибковые инфекции

Диагностика экссудатов при данном генезе процесса осуществляется через культуральные исследования и биопсию плевры [20] (табл. 12.12).

## Вирусные инфекции

Вирусная природа экссудата может быть установлена путем изоляции вируса и выявления роста титров противовирусных антител. По эпидемическим соображениям особую актуальность приобретает диагностика процесса при первичной атипичной пневмонии и ВИЧ-инфекции [47]. Плевральный выпот может появиться при инфекционном гепатите, что требует динамического контроля, отмечен при хантавирусном легочном синдроме (вначале трансудат, а затем экссудат), тяжелой форме лихорадки денге, инфекционном мононуклеозе, респираторном синтициальном гриппе, вирусе гриппа, кори (после применения вакцины), цитомегаловирусе, вирусе герпеса [20].

## Паразитарные инвазии

Среди паразитарных инвазий наиболее значимыми являются амебиаз, эхинококкоз, парагонимиаз. Амебный абсцесс и нагноившийся эхи-

**Таблица 12.12.** Диагностика генеза экссудата при актиномикозе, нокардиозе и грибковых инфекциях

Возбудители процесса	Зона первичного поражения	Особенности характера экссудата и процесса	Основания для диагноза
Актиномикоз	Легкое с переходом на грудную стенку	Гной с преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами	Культуральные исследования выпота
Нокардиоз	Легочный инфильтрат	От серозного до гнойного	Культуральные исследования выпота
Аспергиллез	При лечении искусственным пневмотораксом, операции: мицетомы в легком или в плевральной полости	Хроническая воспалительная интоксикация, утолщенная плевра с уровнем жидкости	Культуральные исследования выпота, положительный тест для антител против <i>Aspergillus</i>
Бластомикоз	В плевральной полости и вне ее	Утолщение плевры, экссудат с малыми лимфоцитами. Клиническая картина как при туберкулезе	Культуральные исследования выпота и секретов. Биопсия плевры: гранулема без казеоза
Кокцидиоидомикоз	Паренхиматозный инфильтрат и вне легкого	Односторонний плеврит с высоким уровнем жидкости. Воспалительная интоксикация (фебрильная температура)	Культуральные исследования выпота и биоптатов
Криптококкоз	Субплевральный узел	Диссеминированный процесс, вовлекается паренхима. Экссудат преимущественно с лимфоцитами	Культуральные исследования, определение антигена
Гистоплазмоз	Инфильтрат или субплевральный узел	Выпот редко. Подострое течение. Экссудат с лимфоцитами	Биопсия — неказеозные гранулемы
Пневмоцисты	Легкое	Выпот редко. Экссудат с низким белком, но высоким ЛДГ	Исследование выпота

нококк могут прорваться в плевральную полость или раздражать плевру при поддиафрагмальном расположении паразита. Амебный генез процесса устанавливается при исследовании плевральной полости (вид «шоколадного соуса»), а эхинококк диагностируется рентгенологическими методами. Парагонимиаз диагностируется при выявлении яиц паразитов в плевральной жидкости [20, 47].

### Список литературы

См. 

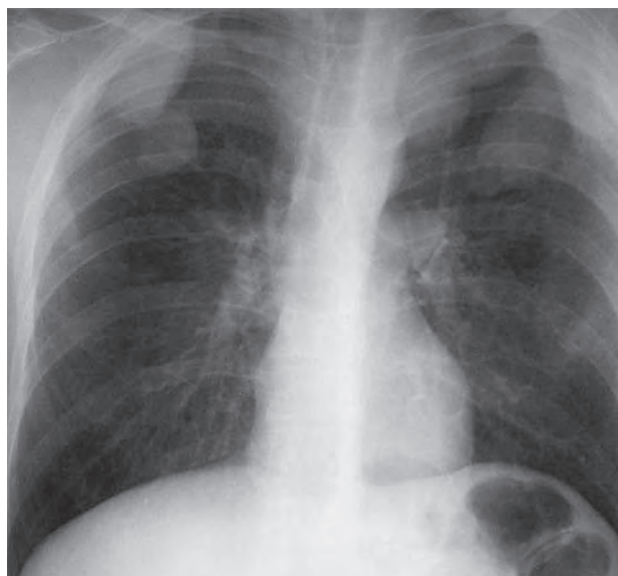
## 12.3. Опухоли и кисты плевры

*Я.Н. Шойхет*

Впервые об опухоли плевры сообщил Lietand [1], а первое гистологическое описание ее сделал E. Wagner в 1870 г. [2]. Первые работы по гистологическим формам опухоли плевры, доброкачественному варианту, гистогенезу их были опубликованы в 1927–1942 гг. [3, 4].


Злокачественная мезотелиома плевры развивается из мультипотентных мезотелиальных клеток и характеризуется поражением париетальной, а затем — висцеральной плевры [5, 6]. Она является высокоагрессивной опухолью [7].

Опухоли плевры бывают первичными (собственно органные) и вторичными (патологическая инфильтрация через чужие злокачественные клетки). Первичные опухоли могут исходить из мезотелиальных клеток, расположенных на базальной мембране, а также из подлежащей сложно построенной соединительной ткани. Первичные опухоли бывают доброкачественными и злокачественными. Наиболее частая первичная злокачественная опухоль плевры — злокачественная мезотелиома. Очень редко встречаются первичные саркомы из элементов соединительной ткани плевры и лимфомы.



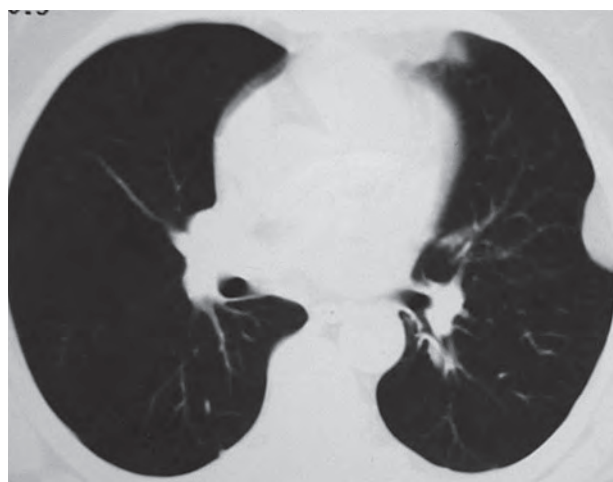
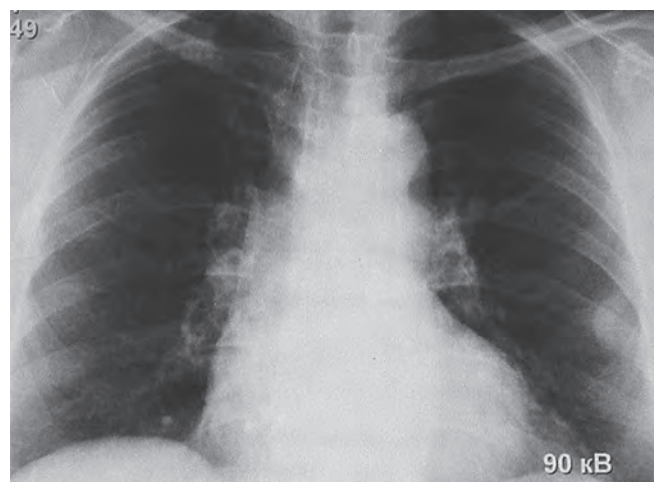
**Рис. 12.13.** Рентгенограмма органов грудной полости больного, 30 лет, с двусторонним нейрофиброматозом плевры

Злокачественные опухоли плевры в большинстве своем являются метастатическими. Среди них первые места занимают РЛ, рак молочной железы, карциномы яичников, толстой кишки и лимфомы.

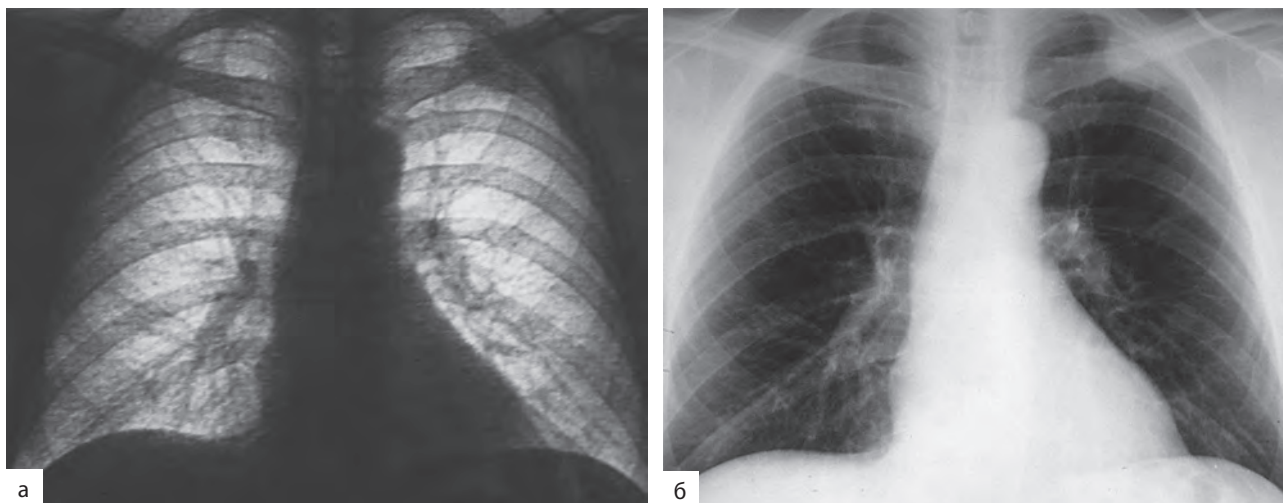
Очень редко встречаются доброкачественные опухоли, например нейрофибромы (рис. 12.13), липома (рис. 12.14), киста (рис. 12.15 а, б; в, см. )

### Эпидемиология

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мезотелиома составляет 0,16%, а в структуре смертности — 0,38% [8, 9]. Заболеваемость мезотелиомой плевры, по данным российских авторов, 2–9 случаев на 100 000 населения [10]: среди мужчин — 15–20 случаев, среди женщин — 3 [11]. Есть данные [5] о частоте злокачественной мезотелиомы плевры на



**Рис. 12.14.** Больной, 59 лет. Липома грудной клетки под париетальной костальной плеврой



**Рис. 12.15.** Больной, 52 года. Киста плевры

1 млн населения в США — 15 случаев, в Европе — 18, Великобритании — 33, Голландии — 30, Германии — 15, Японии — 7, Австралии — 40 случаев. Ежегодно в США регистрируется 1100 случаев мезотелиомы [8]. По другим источникам информации, уровень ежегодно выявляемых мезотелиом в США составляет 2300 человек [12]. Заболеваемость мезотелиомой непрерывно растет [5, 12–14]. Аналогичная ситуация отмечается в Норвегии, Швеции, Дании, Англии, Австрии, России [15]. Ее рост у мужчин в США составляет 13% в год [16]. Опухоли стали также чаще развиваться у женщин и детей [16]. Как причина смерти мезотелиома встречается в 0,06% случаев, но у рабочих, связанных с производством полирующих, — в 8,8% случаев, у рабочих асбестовых заводов — в 6,9, у шахтеров — в 0,19% [17]. Предполагаемое количество смертей от злокачественной мезотелиомы плевры в ближайшие 40 лет в США — 72 000, в Европе — 250 000, Японии — 103 000, Австралии — 30 000 [5, 11]. Мезотелиома плевры составляет 57,1% среди всех опухолей мезотелия [9]. Средний возраст больных мезотелиомой 50–70 лет [16].

## Первичные опухоли плевры

### Диффузная злокачественная мезотелиома плевры

Диффузная злокачественная мезотелиома — злокачественная опухоль плевры из мезотелиальных клеток, демонстрирующая диффузный характер роста на поверхности плевры [18].

#### Этиология

Наиболее часто выявляемым фактором риска развития мезотелиом является асбест [19–21]. Под этим термином обозначают группу из 6 кремниевых минералов, которые могут образовывать очень тонкие волокна: хризотил, кроцидолит, амозит, антофиллит, тремолит и актинолит [22].

В большинстве индустриальных стран более 90% плевральных мезотелиом у мужчин возникает после предшествующего контакта с асбестом [12, 23]. Подчеркивая взаимосвязь его с мезотелиомой, последнюю называют «индикаторным заболеванием» асбестовой экспозиции [24, 25]. Проявления мезотелиомы фиксируются через 20–50 лет [26, 27] после начала экспозиции; принимая во внимание период его максимального промышленного потребления, следует ожидать дальнейшего роста частоты мезотелиомы с пиком в 2010–2025 гг. [11, 14, 28].

В последнее 10-летие профессиональные характеристики больных мезотелиомой изменились: это и рабочие, непосредственно занятые в производстве асбеста, и конечные потребители, часто подвергающиеся воздействию при использовании или обработке асбестосодержащих материалов (например, представители строительных специальностей, электрики, рабочие, обслуживающие отопительные системы). В настоящее время риск злокачественной мезотелиомы плевры намного выше среди лиц, занятых в обработке асбестосодержащих материалов [22].

Мезотелиома, формирующаяся под влиянием окружающей среды, обусловлена либо «природным» воздействием асбеста в районах, где этот минерал (в основном тремолит) является геологическим компонентом почвы (Турция, Корсика, Кипр, Новая Каледония), или часто используется для побелки стен домов, либо близостью асбестовых шахт или фабрик [29, 30]. Описано парапрофессиональное воздействие асбеста на членов семей рабочих, контактирующих с этим минералом, — в основном из-за частиц, осевших на одежде [22].

Для мезотелиомы существует зависимость доза–эффект, но отсутствует «порог» кумулятивной дозы, ниже которого не будет риска развития заболевания [31]. Средний латентный период для злокачественной мезотелиомы плевры после воз-

действия асбеста составляет 40 (от 15 до 67) лет. В анализе 1690 случаев латентный период в 99% был >15 лет [32].

Среди используемых в современной промышленности волокон кроцидолит и амозит более канцерогенны в отношении плевры, чем хризотил. В настоящее время нельзя исключать канцерогенную активность и коротких волокон асбеста [22]. Общая атрибутивная доля злокачественных мезотелиом плевры среди случаев асбестоза превышает 80% у мужчин и меньше 40% — у женщин.

Есть некоторые различия характеристик асбестассоциированной и спонтанной мезотелиомы плевры (табл. 12.13).

**Таблица 12.13.** Противопоставление характеристик асбестассоциированной и спонтанной мезотелиомы плевры [6]

Критерий	Асбестиндуцированная форма	Спонтанная форма
Анамнез/экспозиция	Экспозиция асбестом	
Возраст, лет	>60	Около 40
Разделение по полу (м:ж)	8:1	1:1
Относительная частота, %	Около 90	Около 10

Кроме асбеста в генезе мезотелиомы плевры придается значение и другим химическим факторам: минералам эриониту, фтор-эдениту [33, 34], бериллию, жидкому парафину [11], меди, никелю, резине, кремнезему, саже, полиуретану, этиленоксиду, диэтилстильбэстролю и др. [35]. Изучается роль вирусов МС29 птичьего лейкоза, SV-40 в развитии мезотелиомы [18, 20, 21, 35–37]. Не исключена возможность влияния генетических поломков [38, 39]. В развитии мезотелиомы придается значение ионизирующему излучению [35, 36], хроническим воспалительным процессам, а также патологическим изменениям, ведущим к интенсивному рубцеванию плевры [18, 20, 21, 35, 40, 41], искусственным (огнеупорным керамическим) волокнам [22].

#### Патогенез

Определенная фракция ингалированных волокон асбеста навсегда задерживается в легочной ткани и может выходить в плевральное пространство. Большинство этих волокон не вызывает тканевой реакции, то есть не ограничиваются организмом и в течение многих лет воздействуют на прилежащие мезотелиальные клетки, вызывая повреждение ДНК, что в конце концов может привести к их злокачественному перерождению с развитием нерегулируемой пролиферации и резистентности к апоптозу [21, 42]. Небольшое количество волокон асбеста индуцирует скопление моноцитов и инкапсулируется многоядерными макрофагами. Этот процесс ассоциирован с отложениями белка

и железа из гемоглобина, приводящими к формированию ферругинозных телец [18].

#### Патологическая анатомия (макроскопическая картина)

Опухоль характеризуется инфильтрирующим диффузным ростом. Макроскопически диффузная мезотелиома представлена узлами различного размера, сливающимися друг с другом, мягкой консистенции, с характерным «сальным» блеском, с возможными участками желтоватого или красноватого цвета, с поражением, как правило, и висцеральной, и париетальной плевры. Процесс распространяется далее по междолевым щелям и тогда выглядит как плотный инфильтрат, который окутывает часть или все легкое, достигая в толщине от нескольких миллиметров до 10–15 см [16, 21]. Мезотелиома отличается медленным, но агрессивным ростом [14], сопровождаясь скоплением в плевральной полости серозно-фибринозного, серозно-геморрагического, геморрагического экссудата, иногда полости содержат желатиноподобное содержимое. Злокачественная мезотелиома плевры нередко прорастает в перикард, средостение, грудную стенку, диафрагму и брюшину, почти всегда метастазирует по лимфатическим путям, реже гематогенно [14]. Частота поражения различных отделов париетальной плевры примерно одинакова, у большинства (до 60%) наблюдается правосторонняя локализация.

Анализ литературных данных и собственных наблюдений позволяет отметить следующие особенности роста мезотелиомы плевры:

- локально-регионарный рост с распространением уни- и мультифокально, вдоль междолевых щелей, инвазией в легкое, диафрагму, перикард, грудную стенку (особенно вдоль вколов иглы или мест хирургической биопсии), часто заполняя всю внутреннюю полость грудной клетки;
- поражение одного гемиторакса с тенденцией выстилания плевральной полости в виде плотной, похожей на плевральные наложения массы, спаивания плевральных листков, инвагинации между долями легкого;
- возможно распространение на другую плевральную полость;
- относительно медленный рост;
- накопление в плевральной полости в отдельных ее участках серозного, фибринозного, геморрагического экссудата с изменяющимся объемом, а также желатиноподобной жидкости;
- возможность имплантационных метастазов;
- возникновение отдаленных метастазов в печени, легких, почках, надпочечниках, костях.

#### Гистологическая классификация ВОЗ первичных опухолей плевры [18]

##### I. Мезотелиальные опухоли.

1. Диффузная злокачественная мезотелиома:
  - ✧ эпителиоидная;
  - ✧ саркоматоидная;



- ✦ десмопластическая;
- ✦ двуфазная.
- 2. Локализованная злокачественная мезотелиома.
- 3. Другие опухоли мезотелиального происхождения:
  - ✦ высокодифференцированная папиллярная мезотелиома;
  - ✦ аденоматоидная опухоль.
- II. Лимфопролиферативные заболевания.
  1. Первичная лимфома в виде выпота.
  2. Лимфома, ассоциированная с пиотораксом.
- III. Мезенхимальные опухоли.
  1. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома:
    - ✦ ангиосаркома.
  2. Синовиальная саркома:
    - ✦ монофазная;
    - ✦ двуфазная.
  3. Солитарная фиброзная опухоль.

4. Опухоль плевры с кальцификацией.
5. Десмопластическая круглоклеточная опухоль.

**Клиническая классификация**

Стадирование осуществляется согласно TNM классификации (6-й пересмотр), International Mesothelioma Panel и UICC (табл. 12.14, 12.15) [18].

Не утратили своего значения классификации E. Butchart (1976), Bigham (Sugarbaker) (1993) (табл. 12.16, 12.17) [43–46].

**Клинические особенности**

Семиотика злокачественных мезотелиом плевры неспецифична. Клиническая картина при различных гистологических вариантах злокачественной мезотелиомы и на ранних стадиях сходная. Первыми проявлениями, как правило, бывают боль в грудной клетке при дыхании и повышение температуры тела. Отмечается быстрое нако-

**Таблица 12.14.** Классификация TNM мезотелиомы плевры (шестое издание)

<b>T — первичная опухоль</b>	
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль поражает висцеральную плевру на стороне поражения с/ или без вовлечения висцеральной плевры
T1a	Опухоль вовлекает париетальную плевру (медиастинальную, диафрагмальную) на стороне поражения, но не распространяется на висцеральную плевру
T1b	Опухоль вовлекает париетальную плевру (медиастинальную, диафрагмальную) на стороне поражения, имеется очаг опухоли на висцеральной плевре
T2	Опухоль распространяется на любую поверхность плевры на стороне поражения с любым из следующих осложнений: сливается с висцеральной частью опухоли (включая образование фистулы); распространяется на диафрагмальную мышцу; распространяется на легочную паренхиму
T3*	Опухоль распространяется на любую поверхность плевры на стороне поражения с любым из следующих осложнений: распространяется на внутригрудную фасцию; распространяется на жировую ткань средостения; локально распространяется на мягкие ткани грудной стенки; распространяется на перикард без сквозного поражения стенки
T4**	Опухоль распространяется на любую поверхность плевры на стороне поражения с любым из следующих осложнений: диффузное или многофокусное распространение на мягкие ткани грудной стенки; любое поражение ребер; распространение через диафрагму в брюшную полость; распространение на любой орган средостения; прямое врастание в контралатеральную плевру; поражение позвоночника; распространение на внутреннюю поверхность перикарда; экссудат в перикарде с опухолевыми клетками; врастание в миокард; врастание в плечевое сплетение
<b>N — регионарные лимфатические узлы</b>	
Nx	Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов
N1	Метастазы в перибронхиальных лимфатических узлах и/или лимфоузлах корня легкого на стороне поражения
N2	Метастазы в бифуркационных л/у и/или внутренних грудных лимфатических узлах или медиастинальных лимфатических узлах на стороне поражения
N3	Метастазы в контралатеральных лимфатических узлах: медиастинальных, внутренних грудных или лимфатические узлы корня легкого, и/или надключичных, или прескаленных лимфатических узлах
<b>M — отдаленные метастазы</b>	
Mx	Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0	Нет признаков отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

**Примечание:** T3\* — местное распространение, потенциально резектабельная опухоль; T4\*\* — местное распространение, технически нерезектабельная опухоль.

**Таблица 12.15.** Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IV	T	N3	M0
	T4	N	M0
	T	N	M1

**Таблица 12.16.** Классификация мезотелиомы плевры E. Butchart (1976)

Стадии	Характеристика процесса
I	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма
II	Опухоль инвазирует грудную стенку или вовлекает органы средостения, противоположную медиастинальную плевру, поражены лимфоузлы средостения
III	Опухоль пенетрирует диафрагму, вовлекая брюшину, вовлечена противоположная плевра. Поражены лимфоузлы за пределами грудной полости
IV	Отдаленные гематогенные метастазы

**Таблица 12.17.** Классификация мезотелиомы плевры (Brigham, Sugarbaker D.)

Стадии	Для оценки распространения (1993)	Для оценки прогноза и показаний к отдельным методам лечения (1997)
I	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма. Прорастание в грудную стенку только в местах выполнения биопсии	Полностью резектабельна
II	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма. Прорастание в грудную стенку в местах выполнения биопсии. Поражение ипсилатеральных лимфоузлов (N1–N2)	На грани операбельности и/или интраплевральное поражение лимфоузлов
III	Распространение опухоли на грудную стенку, средостение, сердце /распространение через диафрагму на брюшину. Поражение лимфоузлов N3	Локальное расширение и экстраплевральное распространение
IV	Отдаленные гематогенные метастазы	

пление в плевральной полости геморрагического экссудата, сопровождающееся одышкой [47, 48]. В начале развития заболевания боль локализованного характера и непостоянная. Затем нарастает и становится интенсивной, упорной по мере увеличения опухоли в размерах и прорастания в окружающие органы и ткани, симулируя при этом межреберную невралгию. Если опухоль локализуется в области верхушки легкого, то отмечается иррадиация боли в лопатку, плечевой сустав, руку на стороне поражения. Поражение опухолью реберной плевры чаще сопровождается болями в грудной клетке. При прорастании купола плевры появляются синдром Горнера, боли в грудной клетке и надключичной области. А если опухоль исходит из медиастинальной плевры, то при ее росте развивается компрессионный синдром — одутловатость лица и шеи, чувство стеснения за грудиной, расширение поверхностных вен грудной стенки. При выраженном процессе наиболее частые симптомы — одышка, диспноэ (обычно в результате большого количества жидкости в плевральной полости) и боль в грудной клетке. Они могут быть ассоциированы с конституциональными симптомами, особенно потерей

массы тела и утомляемостью. Дополнительные симптомы включают кашель, гипертермию, потливость, слабость, отсутствие аппетита, вплоть до анорексии. Нехарактерными и нечастыми симптомами являются миалгия, афония, дисфагия, вздутие живота, тошнота и неприятный вкус во рту, а также спонтанный пневмоторакс, рост в виде опухолевидного образования в легком с его сегментарным или лобарным коллапсом, поражение гортанного нерва или сдавление верхней полой вены в результате инвазии в средостение. При осмотре можно выявить сглаженность межреберных промежутков и отсутствие изменения формы грудной клетки при дыхании после эвакуации экссудата. В поздних стадиях отмечается уменьшение объема и подвижности гемиторакса. При перкуссии — укорочение перкуторного звука и отсутствие дыхательной экскурсии легких. При аускультации дыхательные шумы прослушать, как правило, не удастся за счет выраженного утолщения плевры. Распространение через диафрагму может привести к обсеменению брюшины и асциту, что часто находят на аутопсии. Изредка это вызывает неуверенность относительно расположения первичного очага. Симптомы, вызван-

ные метастазами в лимфоузлах, изредка являются превалирующими в клинической картине мезотелиомы. Гематогенные метастазы плевральной мезотелиомы могут быть найдены в легких, печени, надпочечниках, костях, мозге или почках, хотя клиническая картина мезотелиомы в качестве метастатического заболевания является редкой [18, 20, 21].

#### Скрининг при выявлении злокачественных мезотелиом плевры

Сегодня отсутствуют методы скрининга злокачественных мезотелиом плевры (класс рекомендаций 1B). До сих пор не доказана медицинская эффективность при широкомасштабном скрининге имидж-методов, биомаркеров. Это касается в том числе КТ [49]. ПЭТ и МРТ используются для ведения больных со злокачественной мезотелиомой, дифференциации ее с доброкачественными процессами [50]. Не могут пока что служить маркерами для скрининга биомаркеры: растворимые пептиды семейства мезотелина и остеопонтин [51–53] из-за большого количества ложноположительных результатов.

#### Диагностика

Дооперационная диагностика злокачественных мезотелиом — одна из наиболее трудных задач. Она включает:

- анализ жалоб и анамнеза;
- лабораторное исследование (ЛДГ, щелочная фосфатаза, лейкоциты);
- объективное обследование [6]:
  - укорочение перкуторного звука у основания легкого (выпот);
  - уменьшение дыхательных шумов (плевральный выпот);
  - уменьшенный гемиторакс и суженные реберные промежутки на стороне поражения (швартовый тип мезотелиомы плевры);
  - пальпируемые массы опухоли в грудной стенке;

- сколиоз на стороне поражения, вплоть до болевой согнутой в сторону позы (манифестирующая стадия);
- асцит (редко);
- тампонада перикарда (редко);
- лучевую диагностику (многоплоскостная рентгеноскопия и рентгенография, КТ, МРТ, ПЭТ, ультразвуковая диагностика);
- эндоскопическую диагностику;
- взятие биопсийного материала соответствующего качества;
- верификацию диагноза (гистологические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические методы);
- маркеры опухоли (специфический тканевый антиген-полипептид, цитокератин-фрагмент 21-1).

#### Клинические критерии

Неспецифичны, формируются постепенно и не должны использоваться в отрыве от других диагностических критериев, даже при наличии предшествующих контактов с асбестом (класс рекомендаций 1A) [22].

#### Имидж-критерии

Обзорная рентгенография является ориентировочным первичным методом диагностики (рис. 12.16). Требуется детализация рентгенографической информации для того, чтобы заподозрить наличие злокачественной мезотелиомы плевры по следующим признакам: утолщение париетальной плевры, гидроторакс (и иногда гидронефроторакс, рис. 12.17), уменьшение объема гемиторакса, смещение средостения в сторону поражения [57].

Результат надо подтверждать другими методами (класс рекомендаций 1A) [55]. КТ позволяет оценить плевральную поверхность и легочную паренхиму [50, 54, 58].

Признаками мезотелиомы плевры на КТ являются диффузное ее утолщение с максималь-

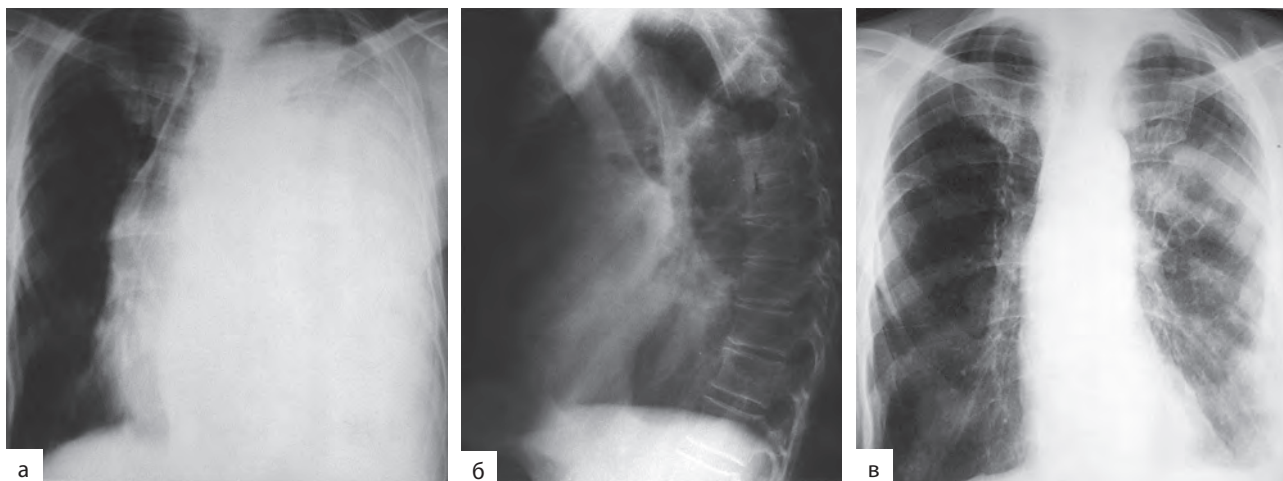
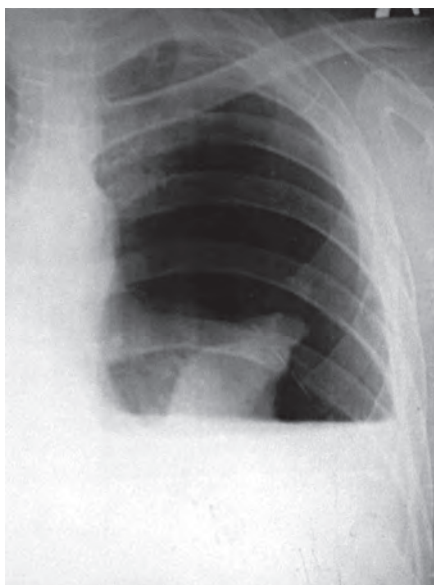


Рис. 12.16. Больной, 69 лет. Злокачественная мезотелиома плевры: а, б — до удаления выпота; в — после удаления выпота

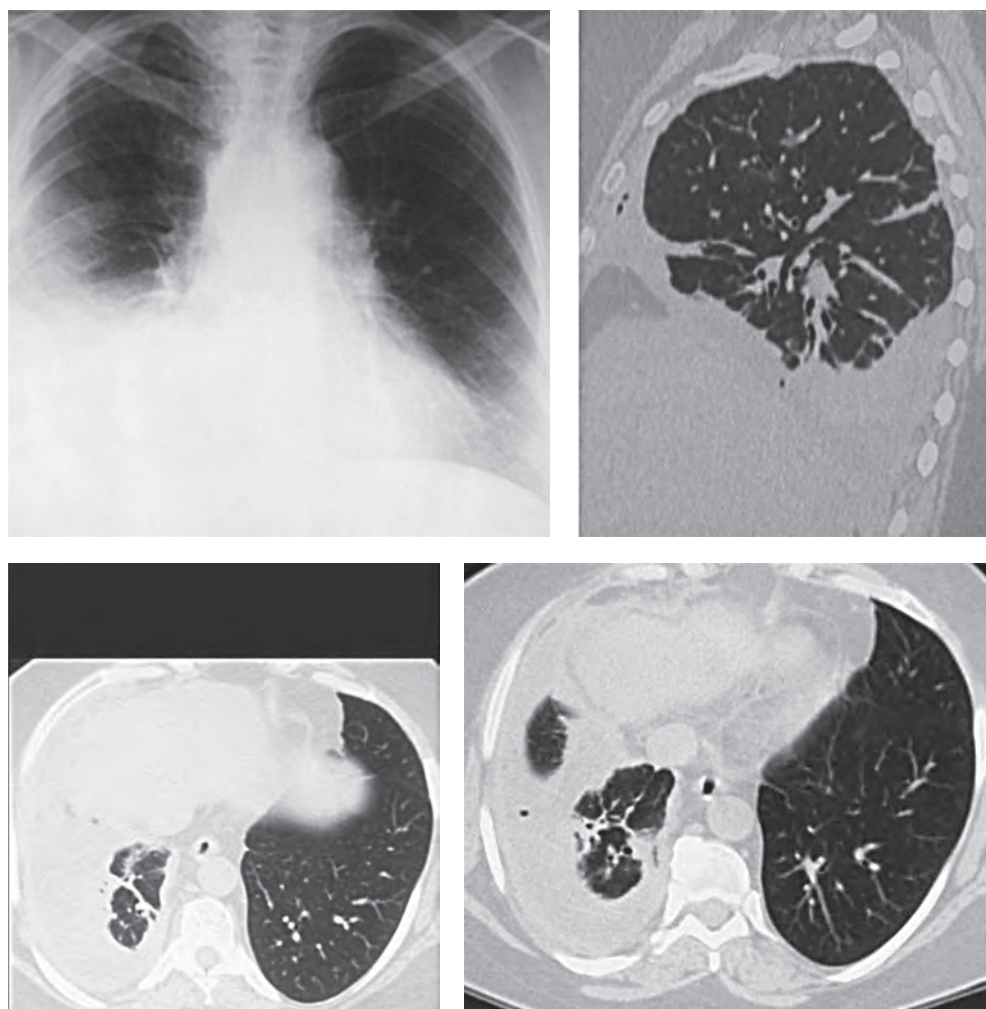


**Рис. 12.17.** Рентгенограмма органов грудной полости больного с диффузной злокачественной мезотелиомой плевры слева, осложненной гидропневмотораксом

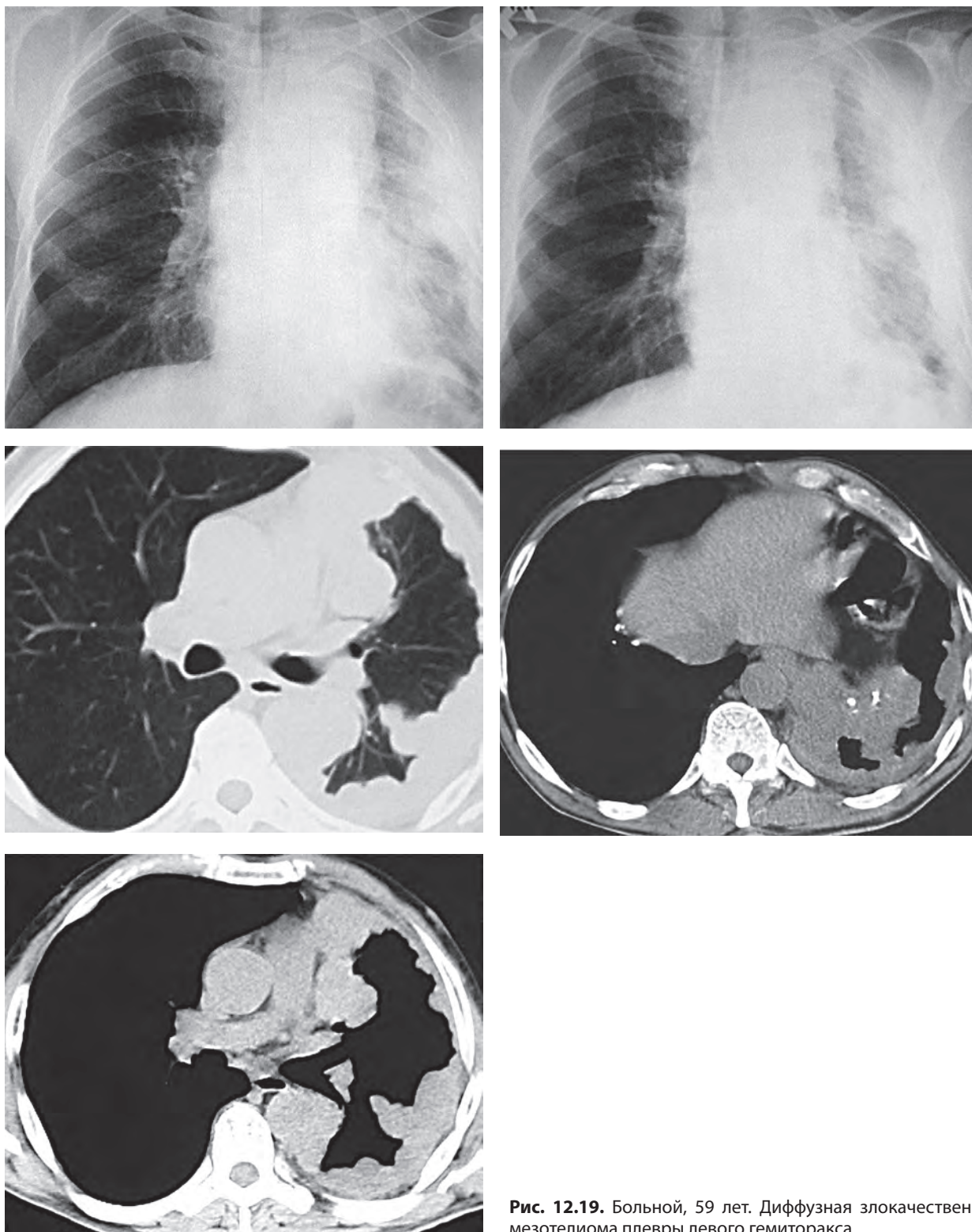
ной выраженностью на уровне IV–VII ребер, с зонами бугристого разрастания в виде узлов или пластинчатого равномерного утолщения [56, 57], в том числе междолевых щелей. На компьютерных томограммах можно выявить вовлечение в процесс легкого, контралатеральной плевры, перикарда, диафрагмы, поражение лимфоузлов, спинного мозга через межпозвонковые отверстия, уменьшение гемиторакса, смещение средостения. Кроме того, метод позволяет выявить скопление жидкости, которая в основном обнаруживается в нижних отделах или по ходу междолевых щелей, чаще при пластинчатом росте опухолей. Диффузные или нодулярные плевральные утолщения по КТ позволяют заподозрить злокачественную мезотелиому (класс рекомендаций 1А) [55, 57].

КТ позволяет выявить злокачественную мезотелиому плевры с чувствительностью 93% и специфичностью 87% [59]. Однако КТ недостаточно для постановки окончательного диагноза [22].

КТ является основным методом в диагностике и стадировании злокачественной мезотелиомы плевры (рис. 12.18, 12.19).



**Рис. 12.18.** Больная, 55 лет. Диффузная злокачественная мезотелиома плевры правого гемиторакса



**Рис. 12.19.** Больной, 59 лет. Диффузная злокачественная мезотелиома плевры левого гемиторакса

При оценке T-стадии опухоли КТ позволяет выявить признаки прорастания грудной стенки, диафрагмы [11]. По данным КТ N-стадирование является ориентировочным методом с точностью 67%, чувствительностью 60%, специфичностью 67% [60].

МРТ не является методом диагностики злокачественной мезотелиомы плевры (класс рекомен-

даций 1A) [57]. Он полезен в диагностике прорастания мягких тканей, диафрагмы [59, 61], что способствует исключению T4 с чувствительностью 85% и специфичностью 100% [32]. ПЭТ также неинформативна для диагностики злокачественной мезотелиомы плевры (класс рекомендаций 1C) [57, 63, 64]. МРТ может быть полезна для оценки грудной стенки и плевры на верхушке гемиторакса [65].

ПЭТ в первую очередь применяется для выявления метастатического распространения злокачественной мезотелиомы плевры, как лимфогенного, так и гематогенного. Данный метод позволяет уточнить и наметить зоны для биопсии.

ПЭТ/КТ является одним из новых методов лучевой диагностики, позволяющих с высокой степенью вероятности стадировать злокачественную мезотелиому плевры на диагностическом этапе.

Ультразвуковая диагностика позволяет уточнить локализацию жидкости и осуществить целенаправленную пункцию с целью забора материала.

**Эндоскопические исследования.** Торакоскопия с видеоподдержкой позволяет под контролем зрения получить достаточное количество материала для морфологической верификации диагноза, а также уточнить резектабельность процесса и в отрицательных случаях одномоментно выполнить плевротомию. Лапароскопия производится при подозрении на наличие метастазов в брюшной полости и для оценки ипсилатерального купола диафрагмы с одномоментным выполнением биопсии при необходимости, даже когда отсутствуют макроскопические изменения. Медиастиноскопия может идентифицировать некоторые, но не все метастатически пораженные лимфоузлы средостения, так как около 25% из них расположены в местах, не доступных для медиастиноскопии [18, 21].

Открытая биопсия плевры показана при невозможности проведения торакоскопии. Торакотомии следует избегать, так как она повышает риск имплантации опухолевых клеток в грудную стенку и таким образом может повлиять на техническую возможность последующей радикальной операции. У больных с запаянной плевральной полостью биопсийный материал может быть взят через 5 см разрез с очень ограниченной резекцией ребра [18].

#### Морфологическая верификация диагноза

При выявлении злокачественной мезотелиомы плевры независимо клиническими или лучевыми методами исследования во всех случаях требуется морфологическая верификация диагноза. Точный диагноз злокачественной мезотелиомы ставится с помощью биопсии плевры на видеоторакоскопии. Хотя возможна также биопсия толстой иглой под контролем КТ [66]. Основным методом гистологической верификации является торакоскопическая или открытая биопсия [67, 68], позволяющая верифицировать диагноз в 98,4% случаев [67]. Открытая биопсия позволяет поставить диагноз с точностью 99% [68]. Стандартная медиастиноскопия — наиболее точный метод оценки N-стадии [11].

Диагностическая торакоскопия позволяет верифицировать диагноз и оценить операбельность.

При цитологическом исследовании выявление злокачественной мезотелиомы вызывает определенные трудности [21, 69]. Нередко необходимы многократные исследования жидкости и использование дополнительных методов диагностики.

Цитологическое исследование дает положительный результат в среднем у 60% пациентов, но диагностическая ценность варьирует в зависимости от типа опухоли, степени вовлеченности плевральной полости в опухолевый процесс [70]. Результат исследования не зависит от объема плеврального выпота [71].

Эпителиоидная мезотелиома в цитологическом материале определяется чаще (91,0%). Нередко признаки анаплазии клеток при мезотелиоме отсутствуют, их трудно дифференцировать с пролиферирующими мезотелиоцитами. Следует отметить характерный для мезотелиомы признак — клетки прилежат друг к другу с адаптацией их формы: круглую центральную клетку охватывают полулунные клетки. Подобные комплексы не обнаруживались при железистом раке. Этот признак был описан Gia-KhanNguen и соавт. [72]. При высокодифференцированной эпителиоидной мезотелиоме в препаратах имеются многочисленные однотипные образования в виде шаров, состоящие из мелких клеток. Отмечаются митозы. Двухфазная и саркоматоидная мезотелиомы по цитологическому материалу диагностируются реже, возможно, в результате менее выраженного слипания клеток в плевральную полость. В этом случае обнаруживаются эпителиальные клеточные скопления, а также единичные опухолевые фибробластоподобные клетки. В саркоматоидной мезотелиоме отмечены клеточные скопления, подобные фибросаркоме. При иммуноцитохимическом исследовании материала больных с мезотелиомой при отрицательной реакции на раковоэмбриональный антиген (CEA) Ber-EP4 и CD15<sup>+</sup> клетки опухоли положительны на HBME-1, виментин и цитокератины (CMNF 116, CAE1/AE3), тромбомодулин, калретицин [73–75].

G. Pedio и U. Landolt-Weber [76] выделяют 8 цитологических признаков злокачественной мезотелиомы:

- 1) однородность клеточной популяции, злокачественные клетки с различной степенью атипии;
- 2) злокачественные клетки разрознены, изолированы или образуют морулоподобные структуры;
- 3) злокачественные клетки часто многоядерные, с выраженными ядрышками;
- 4) формирование между двумя соседними клетками межклеточного пространства, называемого «окном»;
- 5) цитоплазма клеток оптически плотная и ее окраска варьирует от базофильной до эозинофильной;
- 6) феномен «клетка в клетке» — более мелкие клеточные элементы внедряются в более крупные;
- 7) фенестрация цитоплазмы, обусловленная образованием мелких светлых вакуолей по периферии цитоплазмы;
- 8) наличие микроворсинок на поверхности клеток.

Цитологические образцы могут быть использованы для секвенирования при определении EGFR [77]. Он может быть обнаружен даже при отсутствии раковых клеток [78].

Не следует устанавливать диагноз мезотелиомы по результатам цитологического исследования, так как велик риск диагностической ошибки (класс рекомендаций 1B) [22]. Диагноз рецидива заболевания может выставляться по цитологическому результату (класс рекомендаций 1B).

Биопсия при торакоскопии позволяет поставить диагноз в >90% случаев (класс рекомендаций 1A) [22].

При мезотелиоме тонкоигольная биопсия (иглой Абрахама или Кастелейка) результативна ≈.

#### Дифференциальная диагностика

В настоящее время известно более 50 факторов, которые приводят к появлению жидкости в плевральной полости. Основными причинами экссудативного плеврита на сегодняшний день являются туберкулез, злокачественные опухоли, неспецифические заболевания легких [79–81]. В дифференциальной диагностике экссудативного плеврита при злокачественной мезотелиоме плевры необходима детальная рентгенологическая информация как до эвакуации жидкости, так и после — «срочный снимок» с последующим цитологическим исследованием. Клиницистам следует помнить, что плевральный выпот — это симптомокомплекс, указывающий на развитие осложнений в течении основного заболевания, и недопустима выжидательная тактика, а тем более проведение *ex juvantibus* терапии. При подозрении либо невозможности исключить опухоль плевры, в частности злокачественную мезотелиому, в связи с тем, что по клинико-рентгенологическим признакам отмечается сходство ее с другими заболеваниями, необходимо проведение дифференциальной диагностики с опухолями средостения и диафрагмы, периферическим РЛ (в том числе опухолью Панкоста), затянувшимся неспецифическим экссудативным плевритом и с туберкулезным осумкованным плевритом.

Дифференциальный диагноз злокачественной мезотелиомы плевры должен основываться также на иммуногистохимическом исследовании (класс рекомендаций 1A) [22].

Для дифференциации эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы рекомендуется использовать два маркера с положительной диагностической значимостью [антитела к кальретинину и антитела к антигену-1 опухоли Вильмса или мембранные маркеры — антитела к эпителиальному мембранному антигену: для эпителиоидной мезотелиомы — D2-40 (к подоплаину)], (табл. 12.18) (класс рекомендаций 1C) [22, 82, 83].

Для дифференцирования саркоматоидной мезотелиомы и плоскоклеточного или переходного-клеточного рака (табл. 12.19) рекомендуется использовать два антитела к цитокератину.

Минимальное обследование больных до начала лечения (класс рекомендаций 1C) целесообразно осуществлять в три этапа [84]:

- 1-й этап — при первом обследовании или постановке диагноза (табл. 12.20);
- 2-й этап — кандидаты для любого варианта активного лечения (табл. 12.21);
- 3-й этап — при отборе пациентов для комбинированного или радикального лечения (табл. 12.22).

Объем исследования на каждом этапе зависит от результатов отдельных исследований. Длительность обследования до применения инвазивных методов должна быть как можно меньше с использованием результатов недавних (<1 мес) имидж-исследований [22]. Применение инвазивных методов должно быть бесспорной необходимостью [22].

#### Прогностические факторы

Оцениваются до начала лечения и включают клинические, биологические характеристики больного или опухоли [85].

Прогностические значения при злокачественной мезотелиоме плевры имеют возраст, пол, стадия опухоли, лечение, зона проживания [86]. Благоприятный прогноз вероятен при функционально хорошем статусе, возрасте старше 75 лет, отсутствии боли в груди, числе тромбоцитов  $<400 \times 10^{12}/л$ , ЛДГ  $<500$  МЕ/л [87], эпителиоидном гистологическом типе, у женщин, числе лейкоцитов  $<8,3 \times 10^9/л$  [88]; I–II стадии, отсутствии боли, потери аппетита [89, 90].

#### Лечение

Частота торакоскопической плеврэктомии [93] с химическим плевродезом получены данные в пользу плеврэктомии/декортикации с использованием VATc [94]. В лечении мезотелиомы плевры применяются хирургические, химиотерапевтические и лучевые методы, комбинированное лечение [11, 14]. Хирургические методы включают паллиативные, циторедуктивные и относительно радикальные. Наиболее применяемое паллиативное вмешательство — плевродез. Для этого используется распыление талька в плевральной полости при торакоскопии [91] с эффективностью 80–100% [36]. Реже используется плевро-перитонеальный шунт и паллиативная плеврэктомия [92]. Циторедуктивные операции (париетальная плеврэктомия, декортикация плевры) применяются с целью улучшения качества жизни и повышения эффективности адьювантной терапии. Эту операцию можно рассматривать как неполное макроскопическое удаление опухоли плевры с освобождением сдавленного легкого и устранением рестриктивных нарушений вентиляции, уменьшением боли в грудной клетке. Появились первые публикации по видеоторакоскопической плеврэктомии [93].

**Таблица 12.18.** Иммуногистохимические исследования для дифференцирования эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы [22]

Антитела	Значимость	Мезотелиома	Положительное значение, %	Аденокарцинома	Положительное значение, %
<b>Мезотелиома</b>					
Кальрети-нин	Высокая	Положительные (ядерные и цитоплазматические)	Обычно отрицательные	80–100%	5–10, положительная цитоплазматическая окраска при аденокарциноме легкого
Кератин CK5/6	Целесообразно	Положительные (цитоплазматические)	60–100	Обычно отрицательные	2–10, очаговая положительная окраска
WT-1	Целесообразно	Положительные (ядерные)	43–93	При аденокарциноме легкого — отрицательные	0
EMA	Целесообразно	Положительные (мембранные)	60–100	Положительные (цитоплазматические)	70–100
Подопластин	Целесообразно	Положительные (мембранные)	80–100	Обычно отрицательные	7, очаговая положительная окраска
<b>Аденокарцинома легкого</b>					
CEA моноклональные	Очень целесообразно	Почти без исключений отрицательные	0	Положительные (цитоплазматические)	50–90
CD15	Целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0	Положительные (мембранные)	50–70, очаговая положительная окраска
Вег-EP4	Очень целесообразно	Положительные или отрицательные (мембранные)	До 20, могут иметь очаговую положительную окраску	Положительные (мембранные)	95–100
TTF-1	Очень целесообразно	Никогда не экспрессируется при мезотелиоме	0	Положительные	70–85, аденокарцинома
B72.3	Очень целесообразно	Редко положительные	<1	Положительные (цитоплазматические)	70–85, аденокарцинома легкого
<b>Рак молочной железы</b>					
ER	Очень целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0	Положительная ядерная окраска	–70

**Примечание:** CK5/6 — цитокератин 5/6; WT-1 — антиген-1 опухоли Вильямса; EMA — эпителиальный мембранный антиген; CEA — карциноэмбриональный антиген; TTF-1 — тиреоидный транскрипционный фактор-1; ER — эндоплазматический ретикулярный маркер.

При сравнительной оценке плеврэктомии/декортикации при VATC с химическим плевродезом получены данные в пользу плеврэктомии/декортикации с использованием VATC [94–97]; (класс рекомендаций 2C–1C). Относительно радикальной операцией является экстраплевральная пневмонэктомия с резекцией плевры, легкого, перикарда, диафрагмы единым блоком и последовательным иссечением лимфоузлов [22]. Высокий риск при этой операции диктует необходимость придерживаться критериев операбельности функционального статуса (PS 0–1), предполагаемого послеоперационного ОФВ<sub>1</sub> >1 л, р<sub>а</sub>O<sub>2</sub> >65 мм рт. ст., рСО<sub>2</sub> <45 мм рт. ст., фракции выброса >40%, среднего давления в ЛА <30 мм рт. ст. [11].

Доказательства эффективности этой операции ограничены. Выживаемость 20–24 мес [45, 98, 99]. В специализированных центрах летальность составляет 5% [99], но частота осложнений — 50%.

Радикальная экстраплевральная пневмонэктомия должна проводиться в специализированных центрах как часть комбинированного лечения (табл. 12.23) [6, 22].

Лучевая терапия при злокачественной мезотелиоме плевры применяется в качестве паллиативной для уменьшения боли, профилактики распространения опухоли по дренажным каналам; также возможно проведение послеоперационной лучевой терапии и/или адьювантной с модулированной интенсивностью [22]. Паллиативная лучевая терапия, направленная на уменьшение



**Таблица 12.19.** Иммуногистохимические исследования для дифференцирования саркоматоидной мезотелиомы и плоскоклеточного рака легкого [22]

Антитела	Значимость	Мезотелиома	Положительное значение, %	Плоскоклеточный и переходно-клеточный рак легкого	Положительное значение, %
<b>Мезотелиома</b>					
Кальрети-нин	Целесообразно	Положительный (выраженная ядерная и цитоплазматическая окраска)	80–100	Обычно положительная цитоплазматическая	5–40
Кератин CK5/6	Нецелесообразно	Положительная (цитоплазматическая)	60–100	Положительная цитоплазматическая	100
WT-1	Очень целесообразно	Положительные (ядерные)	43–93	Отрицательная	0
<b>Плоскоклеточный рак легкого</b>					
P62	Очень целесообразно	Почти всегда отрицательная	0	Положительная (ядерная)	100
Вег-EP4	Целесообразно	Положительная или отрицательная	До 20 — положительные	Положительная (цитоплазматическая)	80–100
МОС-31	Целесообразно	Положительная или отрицательная (очаговая мембранная окраска)	2–10	Положительная (мембранная)	97–100

**Примечание:** WT-1 — атиген-1 опухоли Вильмса.

**Таблица 12.20.** Параметры, которые должны оцениваться у всех больных при первом обследовании и постановке диагноза

Исследования	Входящие в них показатели	Подтверждающие исследования
Демографические показатели	Возраст, пол, воздействие асбеста	Соответственно
Клинический анамнез	Функциональный статус, сопутствующие заболевания, наличие или отсутствие боли в грудной клетке, одышки, изменения массы тела или индекса массы тела	Соответственно
Врачебный осмотр	Наличие или отсутствие втяжения половины грудной клетки, подкожных лимфоузлов	Соответственно
Рентгенологические исследования	Рентгенограмма грудной клетки в переднезадней и боковой проекциях	Рентгенограмма грудной клетки на вдохе и выдохе, до и после эвакуации плевральной жидкости
Анализ крови	Гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, основные биохимические показатели	

**Таблица 12.21.** Обследование больных перед активным лечением

Исследования	Показатели	Подтверждающие исследования
Первичная опухоль	Адекватная биопсия для гистологического подтверждения диагноза	
КТ грудной клетки и верхних отделов брюшной полости	Спиральная КТ с внутривенным контрастированием, включая хотя бы один уровень обеих почек после эвакуации плевральной жидкости	
Легочные функциональные тесты	Форсированная жизненная емкость легких, ОФV <sub>1</sub>	
Сканирование костей	Выполняется только по клиническим показаниям	КТ/МРТ для подтверждения сомнительных результатов предшествующих исследований
КТ/МРТ головного мозга	Выполняется только по клиническим показаниям	

**Таблица 12.22.** Обследование больных перед хирургическим или комбинированным лечением

Область	Исследование	Комментарии	Подтверждающие исследования
Легочные функциональные тесты	DLco в дополнение к форсированной жизненной емкости легких и ОФВ <sub>1</sub>	Оценка такая же, как для больных с РЛ	Сцинтиграфия легких выполняется так же, как перед пульмонэктомией
Первичная опухоль	Адекватная биопсия для гистологического типирования		
Диафрагма	КТ или МРТ		
Внегрудная локализация для исключения «скрытых» М1	ПЭТ с фтордезоксиглюкозой/КТ	В соответствии с практикой данной клиники	Биопсия подозрительных внелегочных поражений
Средостение для исключения Т4, N2/3	Лапароскопия. Цервикальная медиастиноскопия	В соответствии с практикой данной клиники	
	Ассистированная торакоскопия, контралатеральная ассистированная торакоскопия, видеоассистированная торакоскопическая резекция, контралатеральная видеоассистированная торакоскопическая тированная торакоскопическая видео резекция МРТ грудной клетки с контрастированием гадолинием ЭТАБ-УЗ	В рамках клинических исследований	

**Примечание:** DLco — диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

**Таблица 12.23.** Критерии для выбора метода лечения мезотелиомы плевры [6]

Паллиативное лечение	Радикальное лечение
Пониженный общий и питательный статус пациентов. Недостаточные кардиопульмональные резервы. Все стадии бифазной или саркоматоидной мезотелиомы. Манифестация стадии III и IV эпителиальной мезотелиомы. Гистологическое подтверждение N2-статуса Комбинации химиотерапии и лучшая поддерживающая терапия	Пациенты в возрасте <70 лет: 1) с сохраненными кардиопульмональными резервами; 2) без значимой коморбидности; 3) с эпителиальной мезотелиомой в ранней стадии I и II; 4) с гистологически подтвержденным NO-статусом (медиастиноскопия)

боли, применяется при поражении грудной стенки (класс рекомендаций 2C) [22].

Возможность профилактики метастазов вдоль дренажных и торакоцентезных каналов путем лучевой терапии остается спорной проблемой [100–103]. Лучевая терапия после плеврэктомии или декорткации проводится не должна (класс рекомендаций 1A) [22]. Послеоперационное облучение может применяться в специализированных центрах как часть комбинированного лечения (класс рекомендаций 1A) [98]. Адювантная лучевая терапия с модулированной интенсивностью может применяться при экстраплевральной плевропневмонэктомии в специализированных центрах. Лучевая терапия уменьшает болевой синдром и накопление жидкости в плевральной полости, но не влияет на выживаемость больных [14]. Для химиотерапии при мезотелиоме плевры применяются производные платины, гемцитабин, антрациклины, пеметрексед (Алимта\*), ралтитрексед (Томудекс\*). Применение этих препаратов дает эффект у 20–48% больных

[14]. Увеличивают выживаемость комбинации гемцитабин + цисплатин/карбоплатин, доксорубицин + цисплатин + митомицин (МитомицинС\*), цисплатин + пеметрексед (Алимта\*) [14].

Каждый пациент должен получать как минимум оптимальную паллиативную терапию (класс рекомендаций 1A). Если принято решение о начале химиотерапии, больные в хорошем функциональном состоянии (функциональный статус >60% по шкале Карнофски или <3 баллов по шкале Восточной кооперативной онкологической группы) должны лечиться комбинированной химиотерапией 1-й линии, состоящей из препаратов платинового ряда и пеметрекседа либо ралтитрекседа (уровень доказательности 1B) [22].

Начало химиотерапии не должно откладываться, лечение следует начинать до появления функциональных клинических симптомов (класс рекомендаций 1C) (табл. 12.24) [6, 22].

Химиотерапия должна прекращаться при прогрессировании заболевания, токсичности III–

**Таблица 12.24.** Возможные схемы терапии для лечения злокачественных мезотелиом [6]

Терапия на основе цисплатина возможна		Терапия на основе цисплатина невозможна	
Пеметрексед/цисплатин	Гемцитабин/ цисплатин	Винорельбин <sup>®</sup> /гемцитабин	Пеметрексед
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> . День 1. Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> . День 1. Повтор день 22. Поддерживающий курс фолиевой кислоты и цианокобаламина	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> . День 1, 8. Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> . День 1. Повтор день 22	Винорельбин <sup>®</sup> 30 мг/м <sup>2</sup> еженедельно или 25–30 мг/м <sup>2</sup> в комбинации с гемцитабином 1000 мг/м <sup>2</sup> . День 1, 8, 15. Повтор день 29	Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> . День 1. Повтор день 22. Поддерживающий курс фолиевой кислоты и цианокобаламина
Класс рекомендаций А	Класс рекомендаций В	Класс рекомендаций В	Класс рекомендаций В

IV степени или достижении кумулятивной токсичной дозы препарата (класс рекомендаций 1А) либо после 6 курсов у больных в стабильном состоянии или ответивших на лечение (класс рекомендаций 2С) [22].

Цитоксичные препараты в лечении 2-го ряда — доксорубин, препараты платины [104–112]. Больные с длительным положительным субъективным и объективным улучшением после химиотерапии 1-й линии при рецидиве заболевания могут снова получать первоначальное лечение (класс рекомендаций 2С).

Исследуются также другие методы лечения: новые химиопрепараты, иммунотерапия, фотодинамическая терапия [20], локальная и общая гипертермия, генная терапия и их различные сочетания [20, 21, 66, 113–115].

Исследователями отмечается, что на сегодняшний день однокомпонентная терапия при злокачественной мезотелиоме плевры неэффективна. Наиболее адекватным и эффективным лечением злокачественной мезотелиомы плевры является комбинированный метод (трехкомпонентный): относительно радикальная операция — экстраплевральная пневмонэктомия в сочетании с химио- и лучевой терапией (уровень доказательности IIIВ) [43, 92].

**Прогноз**

Поражение лимфоузлов средостения, саркоматоидный подтип опухоли, стадия опухоли выше I, общий статус по Карнофски менее 70, уровень ЛДГ более 500 МЕ/л ассоциированы с плохим прогнозом (табл. 12.25, 12.26).

Прогноз выживаемости у разных авторов колеблется. Для пациентов с неблагоприятным диагнозом средняя продолжительность жизни 5–8 мес, для пациентов с благоприятными прогностическими параметрами — 10–18 мес. Пациенты умирают по причине локальной прогрессии опухоли (кардиореспираторная недостаточность [6], пневмония или ТЭЛА).

Есть данные, что средняя продолжительность жизни составляет 4–12 мес, а при I–II стадиях достигает 33 мес [116]. Медиана выживаемости после экстраплевральной пневмонэктомии и плеврэктомии, по данным П.К. Яблонского и соавт. [11],

обобщивших литературные данные, варьирует от 9 до 14,5 мес. Двухлетняя выживаемость, по данным М.Б. Бычкова и соавт. [14], составляет 10–35%.

**Локализованная злокачественная мезотелиома**

Редкая опухоль, макроскопически представляющая собой локализованное узловое поражение без макро- или микроскопических доказательств диффузного распространения по плевре, но с микроскопическими, гистохимическими, иммуногистохимическими и ультраструктурными характе-

**Таблица 12.25.** Клинические лабораторные параметры неблагоприятного прогноза

Параметр	Концентрация в плевральном выпоте
ЛДГ	>500 IU/l
Тромбоциты	>400 ц1
Гемоглобин	<10 г/дл
Лейкоциты	>15 000/р

**Таблица 12.26.** Прогностически неблагоприятные факторы при злокачественной мезотелиоме

Абсолютные факторы риска	Относительные факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст &gt;65.</li> <li>• Сниженный общий статус.</li> <li>• Стадия опухоли с вовлечением лимфоузлов.</li> <li>• Глубокая инвазия ткани от &gt;0,5 мм до инвазии целой доли мезотелиомой.</li> <li>• Радикальность операции (R0 против R1; резидуальное заболевание от &gt;1 см до операции декортикации).</li> <li>• Гистология (эпителиальный подтип с плохим прогнозом, такие как саркоматозный и смешанно-клеточный подтипы).</li> <li>• Высокий лейкоцитоз (&gt;12×10<sup>9</sup>/л).</li> <li>• Низкий гемоглобин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мужской пол.</li> <li>• Потеря массы тела.</li> <li>• Раса.</li> <li>• Длительность симптомов.</li> <li>• p21-рас антиген опухоли — экспрессия опухоли.</li> <li>• Высокое число тромбоцитов</li> </ul>

ристиками диффузной злокачественной мезотелиомы [18].

В основном протекает бессимптомно. Большинство описанных случаев были случайными находками на рентгенографии грудной клетки или КТ. Иногда имеется плевральный выпот.

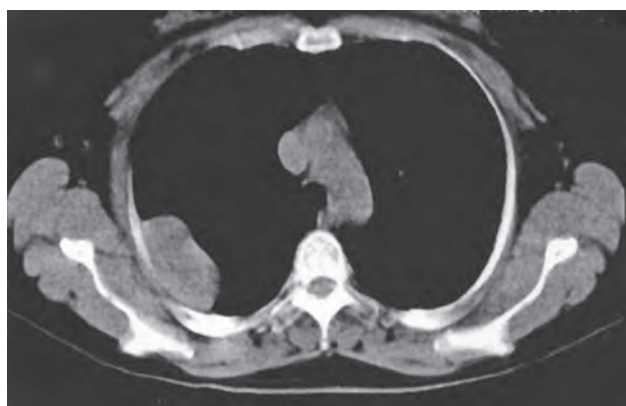
Макроскопически представляют из себя хорошо отграниченные узловые опухоли диаметром до 10 см. Они могут быть на висцеральной или париетальной плевре, на ножке или широком основании, могут углубляться в прилегающее легкое.

Диагностика основывается на рентгенографии грудной клетки и КТ (рис. 12.20, 12.21). Некоторые авторы советуют проводить хирургическое иссечение опухоли с целью установления точного диагноза и радикального лечения [36].

Некоторые локализованные злокачественные мезотелиомы излечиваются хирургически иссечением. Рецидивные опухоли могут метастазировать как саркомы, но обычно не распространяются по плевральной поверхности [18].



**Рис. 12.20.** Рентгенограмма органов грудной полости больной, 39 лет, с локализованной злокачественной мезотелиомой плевры справа



**Рис. 12.21.** Компьютерная томограмма органов грудной полости больной, 39 лет, с локализованной злокачественной мезотелиомой плевры справа

### Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома

Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома плевры представляет собой опухоль с папиллярной архитектурой, определенными цитологическими особенностями и тенденцией к поверхностному распространению без инвазии [18]. В некоторых случаях имеет место контакт с асбестом, но эта причина не нашла подтверждения в эпидемиологических исследованиях [18].

У больного могут быть диспноэ и рецидивирующий плевральный выпот. Бывает и случайной находкой. Редко болезнь проявляется пневмотораксом и болями в грудной клетке. Односторонний свободный плевральный выпот может сочетаться с узелковым плевральным утолщением или фиброзными наслоениями. Макроскопически они бывают в виде одиночных или множественных (и широко распространенных) локализованных образований. В процесс вовлекается висцеральная или париетальная плевра.

Диагностика основана на данных рентгенографии грудной клетки и КТ. При солитарном локализованном образовании можно рекомендовать иссечение опухоли в качестве метода верификации диагноза и лечения. При широком распространении опухоли осуществляется биопсия плевры. Участки, похожие на высококодифференцированную папиллярную мезотелиому, могут встречаться в диффузной злокачественной мезотелиоме плевры. Поэтому всегда важно в дифференциальном диагнозе исключить последнюю.

Эти опухоли обычно обладают медленным ростом с длительной выживаемостью больных. Инвазия может привести к более агрессивному клиническому течению. Быстрое прогрессирование заболевания предполагает, что это на самом деле диффузная злокачественная мезотелиома, и может отражать неадекватность биопсийного материала [18].

### Аденоматоидные опухоли

Редкие солитарные маленькие опухоли плевры с гистологическими особенностями, идентичными аденоматоидным опухолям других локализаций.

Немногие описанные случаи были случайными находками макроскопического осмотра плевры. Макроскопически опухоли имеют вид солитарных узелковых образований.

Эти новообразования идентичны аденоматоидным опухолям других локализаций, они доброкачественные [18].

### Лимфомы

Злокачественная лимфома поражает плевру в 10% случаев [6]. Признаками плеврального метастазирования лимфомы являются пространственные яркие бляшки с кистозными изменениями и кальцификатами, возможно, с инфильтрацией грудной стенки [6]. Иногда лимфома плевры инфильтрирует легкое (рис. 12.22).

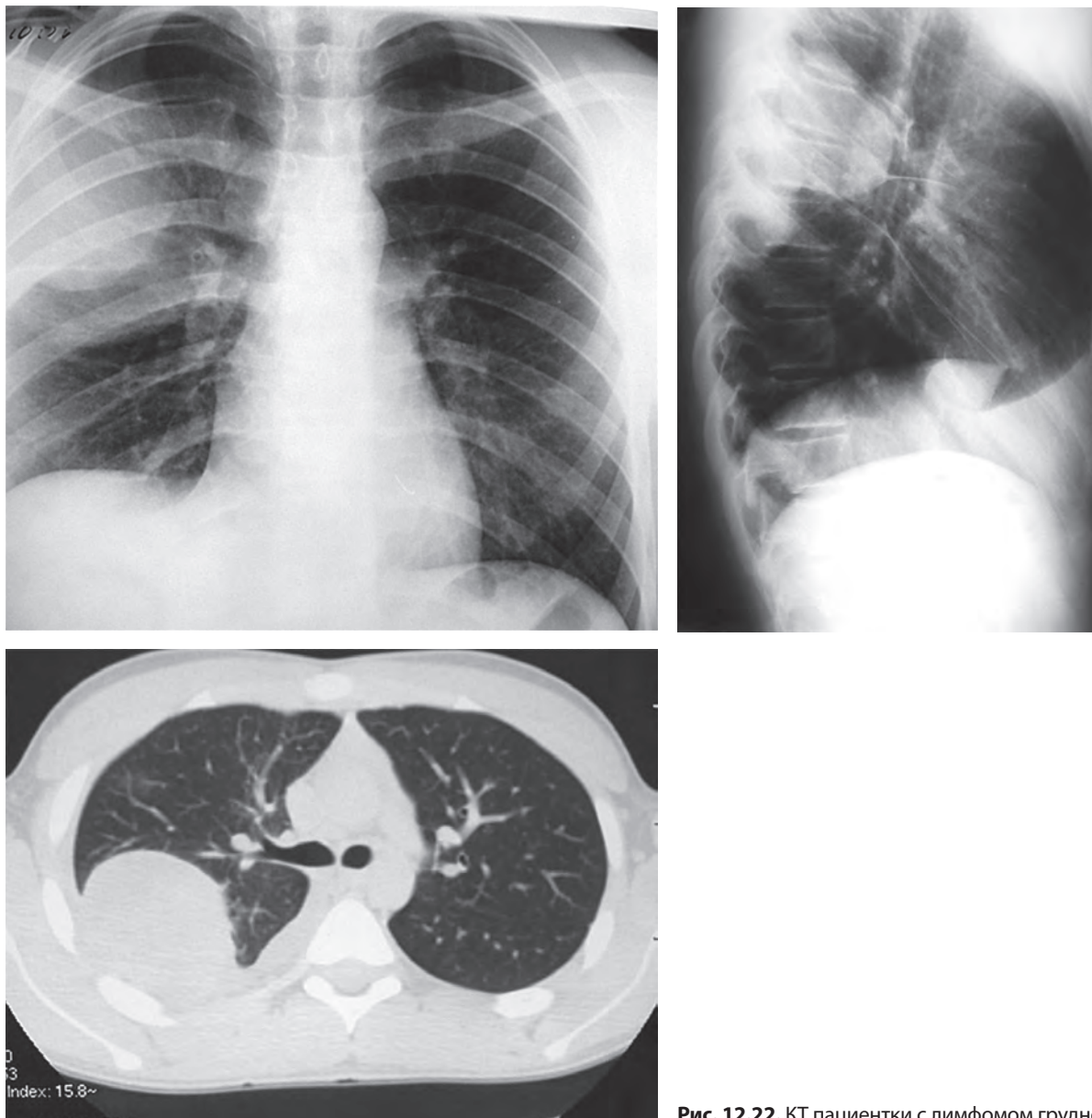


Рис. 12.22. КТ пациентки с лимфомом грудной стенки

**Первичная лимфома в виде выпота**

Новообразование из крупных В-клеток высокой степени злокачественности, проявляющееся как серозный выпот обычно без определяемого опухолевидного образования. Другое название: лимфома, локализуемая в полостях тела [117]. Ассоциирована с вирусом герпеса человека 8/ вирусом герпеса, вызывающим саркому Капоши [118]. Возникает при иммунодефиците. Большинство случаев выявлено у гомосексуалистов, больных СПИДом. Экспрессия вирусного ИЛ-6 в этих лимфомах также предполагает участие данного и других цитокинов в патогенезе опухолей. Характерна частая кооперация вируса герпеса человека 8 с вирусом Эпштейна–Барр [21, 118]. Наиболее часто вовлекаются полости перикарда, плевры, брюшины. Наиболее частая внеполостная локали-

зация — в желудочно-кишечном тракте. Хотя последний, наряду с мягкими тканями средостения, забрюшинного пространства и другими экстраанальными локализациями, может быть результатом вторичного вовлечения [18, 21].

Большой в типичном случае имеет выпот при отсутствии лимфаденопатии или органомегалии. Плевральный выпот — массивный. Некоторые большие, как ВИЧ+, так и ВИЧ-, уже страдают саркомой Капоши с ее характерной клинической картиной. Редкие случаи ассоциированы с многофокусной болезнью Кастлемана также с соответствующей клинической картиной.

На рентгенографии грудной клетки и КТ выявляется массивный плевральный выпот. КТ также показывает небольшую степень плеврального утолщения без каких-либо опухолевидных обра-

зований или патологии лимфоузлов средостения. Плевральный выпот содержит высокий уровень ЛДГ [119], плеоморфные крупные лимфоциты, негативные на Т- и В-антигены [120]. Для постановки диагноза требуется идентификация ДНК вируса герпеса человека 8, выполняемая с помощью саузерн-блоттинга [12, 21].

Клиническое течение крайне агрессивно. Выживаемость от 6 до 9 мес, большинство больных умирает менее чем через год. Прогноз зависит от числа пораженных полостей. Есть сообщения о немногих случаях с положительным эффектом от антивирусной терапии и/или комбинированной химиотерапии с удлинением выживаемости.

#### Лечение

Применялись циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон [121]. У ВИЧ-положительных больных использовалась антиретровирусная терапия [122]. Надежда на таргетную терапию на основе жизненного цикла вируса герпеса человека 8.

#### Лимфома, ассоциированная с пиотораксом

Лимфома, ассоциированная с пиотораксом, — это опухоль из крупных В-клеток высокой степени злокачественности с иммунобластной морфологией, обычно представляющая собой опухолевидное образование плевры. Она ассоциирована с вирусом Эпштейна–Барр, но негативна на вирус герпеса человека 8 [118]. В различных исследованиях вирусная ДНК или кодированная РНК установлены в 70–100% случаев. Клетки также экспрессируют гены латентной инфекции. Проведенные исследования предполагают важную роль хронического воспаления в месте пролиферации трансформированных вирусом В-клеток [18, 21]. Этот редкий тип В-клеточной лимфомы возникает у больных с клинической историей длительно существующего пиоторакса в результате легочного туберкулеза или туберкулезного плеврита, многие из которых были пролечены с помощью искусственного пневмоторакса [123].

Больные отмечают симптомы, связанные с опухолевым образованием в плевральной полости: боль в грудной клетке и/или спине либо респираторные симптомы, такие как продуктивный кашель, часто с кровохарканьем, диспноэ, боли в спине. Другие частые симптомы — гипертермия и потеря масса тела. В противоположность первичной лимфоме с выпотом лимфома, ассоциированная с пиотораксом, обычно представляет собой опухолевое образование, вовлекающее плевральную полость и растающее в прилегающие структуры, такие как грудная стенка и диафрагма, в то время как плевральный выпот наблюдается редко. Поэтому у многих больных отмечаются опухолевая инфильтрация и отек грудной стенки. Иногда возникает экстраторакальная метастатиче-

ская диссеминация (костный мозг, печень, абдоминальные лимфоузлы и т.д.).

Рентгенография грудной клетки и КТ позволяют выявить опухолевое образование [124, 125]. У большинства больных оно локализовано в плевре, но также может быть и в плевре, и в легком или только в легком около плевры. Образование у приблизительно половины больных имеет размер более 10 см. Эти особенности часто обуславливают сложность дифференциального диагноза между РЛ или мезотелиомой плевры. ЛДГ сыворотки крови повышена у большинства больных [18, 21]. ПЭТ дает интенсивное поглощение радиофармпрепарата [125].

Большинство исследований сообщают об очень плохом прогнозе со средней продолжительностью жизни менее 1 года, несмотря на проводимое хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию [126–128].

## Мезенхимальные опухоли

### Эпителиоидная гемангиоэндотелиома/ангиосаркома

Плевральная эпителиоидная гемангиоэндотелиома является сосудистой опухолью низкой или умеренной степени злокачественности, состоящей из коротких нитей и гнезд эпителиоидных эндотелиальных клеток, лежащих в миксогиалиновом матриксе. Опухоли имеют отчетливый эпителиоидный характер, четко определяемые цитоплазматические вакуоли, интраальвеолярный и интраваскулярный рост, центральный гиалиновый некроз. Эпителиоидные сосудистые опухоли высокой степени злокачественности называются эпителиоидными ангиосаркомами.

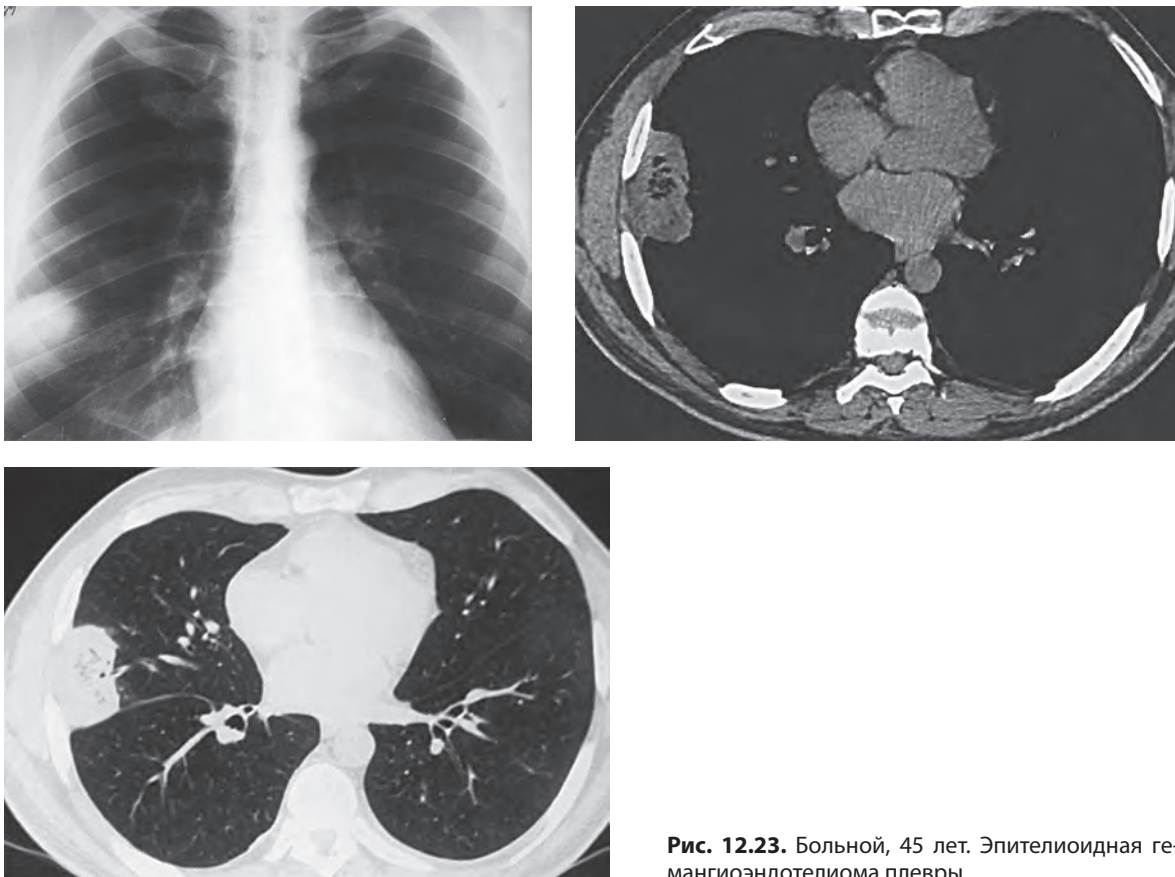
Больных обычно беспокоят дыхательные симптомы, связанные с диффузным утолщением плевры, плевральным выпотом, может быть боль в грудной клетке. У некоторых наряду с плеврой в процесс вовлекаются легкие.

Характерные утолщение плевры и плевральный выпот на КТ или рентгенографии грудной клетки бвают первичными проявлениями, иногда с сопутствующими плевральными узелками (рис. 12.23). Плевральные эпителиоидные гемангиоэндотелиомы могут вовлекать плевру диффузно и быть похожими на диффузную злокачественную мезотелиому.

Эпителиоидные сосудистые опухоли плевры имеют агрессивное клиническое течение. Применяемое лечение малоэффективно [18].

### Синовиальная саркома

Синовиальная саркома — двухфазная мезенхимальная опухоль с эпителиальным и веретено-клеточным компонентом или монофазная опухоль, состоящая только из веретено-клеточного компонента. Оба типа могут быть в плевре, и их легко спутать со злокачественной мезотелиомой или легочной саркоматоидной карциномой.



**Рис. 12.23.** Больной, 45 лет. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома плевры

Синовиальная саркома не имеет какой-либо половой предрасположенности. Двухфазные опухоли имеют тенденцию проявляться в более молодом возрасте, чем монофазные. Этиология неизвестна.

Наиболее часто беспокоит боль в грудной клетке, но могут быть также плевральный выпот, диспноэ, дисфагия, пневмоторакс. Плевральная синовиальная саркома — обычно локализованная солидная опухоль, но может протекать с диффузным утолщением плевры, как мезотелиома. Некоторые опухоли имеют псевдокапсулу, которая делает их хорошо отграниченными от окружающих тканей. Опухоли могут расти на ножке. Они обычно большие, средний размер 13 см (от 4 до 21 см).

Диагностика осуществляется с применением рентгенологических исследований, КТ органов грудной полости.

Плевральные синовиальные саркомы в типичном случае рецидивируют в плевральной полости и могут дать инвазию грудной стенки и прилегающих структур, включая перикард и диафрагму. Синовиальная саркома плевры бывает агрессивной, с высокой летальностью (до 50%) и средней продолжительностью жизни 18 мес [18].

### **Солитарная фиброзная опухоль**

Солитарная фиброзная опухоль — веретено-клеточная мезенхимальная опухоль, возмож-

но, из фибропластического деривата полипотентных фибробластов [129–131], которая часто имеет очень похожее на гемангиоперицитому сосудистое строение, но может иметь другой гистологический вид. Эти опухоли составляют 8% всех доброкачественных опухолей, 10% всех плевральных опухолей [130].

Клинические проявления присутствуют у 50–60% больных [132]. Наиболее частые симптомы — кашель, боль в грудной клетке и диспноэ [129, 133]. У некоторых больных встречаются гипертермия, кровохарканье, гипертрофическая остеоартропатия, изредка симптомы гипогликемии как результат продукции инсулиноподобного фактора роста и даже компрессию правого предсердия и верхней полой вены [116, 129, 133, 134]. В 4% случаев наблюдается гипогликемия, обусловленная выработкой инсулиноподобного фактора роста [135]. После удаления опухоли гипогликемия исчезает [136]. Некоторые опухоли являются случайными находками.

Солитарные фиброзные опухоли плевры на рентгенографии грудной клетки видны как мягкотканые образования на плевре обычно в нижней части гемиторакса [132]. Края их четко очерчены. Может быть плевральный выпот. Опухоли различаются размерами — от маленьких до очень больших, занимающих большую часть гемиторакса [135]. Большие опухоли требуют КТ или МРТ для дифференцировки их от образований легких.

На КТ они имеют вид гетерогенного контрастного увеличения и поджимают, но не врастают в прилежащее легкое (см. рис. 12.20).

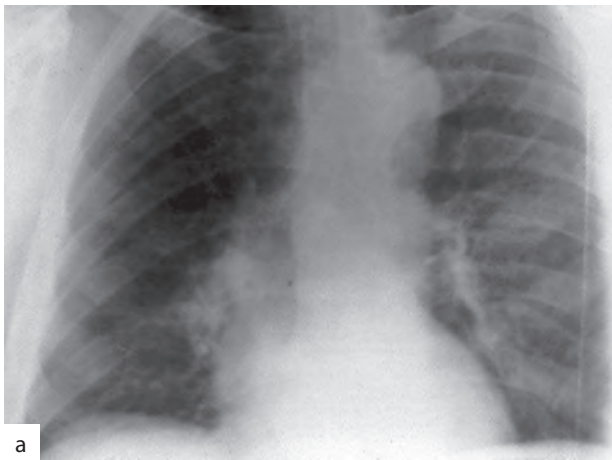
Большинство опухолей вырастает на висцеральной плевре, но они также могут исходить из легочной паренхимы и средостения [133], хорошо отграничены и часто имеют ножку [137, 138]. Изредка они могут быть множественными. Поверхность разреза опухоли обычно плотная и белесая. Миксоидные изменения, геморрагии и некрозы, большие размеры характерны для злокачественной опухоли. Такие изменения требуют широкой биопсии для гистологии [18].

Солидарные фиброзные опухоли в большинстве своем являются доброкачественными, но некоторые протекают злокачественно. N. Okike и соавт. предложили различать два варианта солидарной фиброзной опухоли: доброкачественный

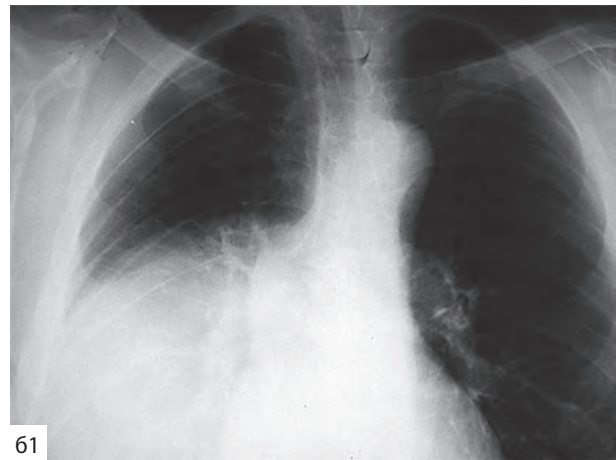
(плотная инкапсулированная дольчатая опухоль, в которой редко можно встретить обызвествление, некрозы и кровоизлияния) и злокачественный (гомогенная мягкая опухоль с гладкой поверхностью на разрезе, со значительным количеством участков некрозов и геморрагий), при котором отмечаются локальные симптомы, прорастание в грудную стенку и даже деструкция ребер [16]. По данным лучевых методов диагностики злокачественный вариант очень сложно отличить от доброкачественного (рис. 12.24).

На МРТ опухоль имеет низкую плотность [139], на ПЭТ низкое поглощение  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы [140].

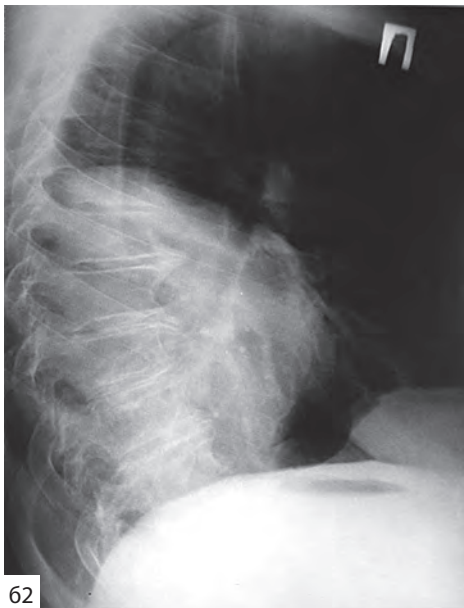
Лечение хирургическое. Торакотомия с полным иссечением опухоли является методом выбора. В последние годы в связи с внедрением и развитием видеоассистированных торакоскопиче-



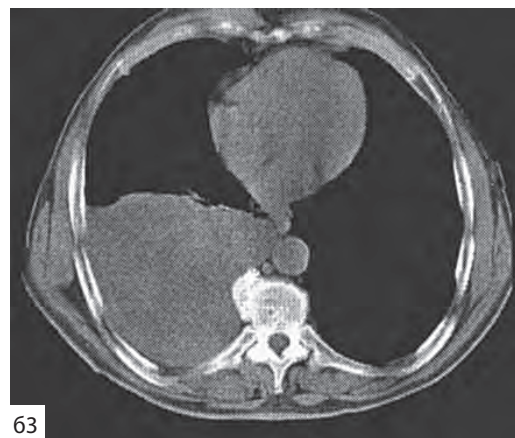
а



б1



б2



б3

**Рис. 12.24.** Солидарная фиброзная опухоль плевры у больного, 65 лет. Злокачественный вариант: а — рентгенограмма органов грудной полости при первом обследовании; б — рентгенограмма и компьютерная томограмма органов грудной полости через 13 мес после первого обследования: б1 — прямая проекция; б2 — боковая проекция; б3 — компьютерная томограмма



ских операций накоплен определенный опыт их применения в лечении данной патологии. Многие авторы рекомендуют видеоассистированные торакоскопические операции с исследованием краев резекции в качестве альтернативы торакотомии [141, 142]. Рекомендуется также длительное наблюдение больного после хирургического лечения для исключения рецидива и метастазов, к которым может привести нерадикальное удаление опухоли [135, 143]. Часто больные погибают в течение 2–5 лет [116]. Таким образом, прогноз при солитарной фиброзной опухоли всегда сомнителен [16].

### Опухоль плевры с кальцификацией

Редкое медленно растущее похожее на наслоение на висцеральной плевре образование, состоящее из почти бесклеточной фиброзной ткани и ассоциированное с выраженной дистрофической кальцификацией (которая может быть псаммоматозной) [18]. Изредка опухоль плевры с кальцификацией может быть найдена в плевре или средостении, хотя эти опухоли чаще возникают в мягких тканях конечностей, туловища, мошонки, паха, шеи, подмышек. Большинство случаев возникает у детей и подростков. Нет предрасположенности к тому или иному полу. Клинически может быть боль в грудной клетке или бессимптомное течение.

Рентгенография грудной клетки или КТ демонстрирует единичную опухоль плевры или множественные плевральные узелковые образования с центральными зонами повышенной плотности благодаря кальцификации, которая может быть достаточно распространенной (рис. 12.25).

Местное иссечение будет адекватным лечением для опухоли плевры с кальцификацией. Так как поведение этих образований такое же, как и в мягких тканях, можно ожидать низкой частоты местных рецидивов [18].

### Десмопластические круглоклеточные опухоли плевры

Десмопластические круглоклеточные опухоли плевры — примитивные полифенотипические новообразования, обычно возникающие на серозных поверхностях в брюшной полости и изредка плевры у молодых мужчин. В литературе [18] сообщалось о 6 случаях с вовлечением плевры (4 мужчин и 2 женщин в возрасте 17–29 лет). Клинически отмечались боль в грудной клетке и симптомы, связанные с плевральным выпотом. Макроскопически опухоль представляет собой узелковые образования на плевре и может привести к корковидному покрытию легкого, напоминающему злокачественную мезотелиому. Вовлечение средостения считается типичным, особенно при расположении опухоли на медиастинальной плевре. Могут также быть легочные

паренхиматозные метастазы и двустороннее вовлечение в процесс плевры.

Для диагностики используются рентгенография органов грудной полости и КТ.

Лечение хирургическое. Прогноз плохой: неблагоприятный исход в течение 2 лет [18].

## Метастатические опухоли плевры

Определенные опухоли имеют предрасположенность к метастазированию в плевру. Плевральный выпот выявляется не у всех таких больных. По данным Британского торакального общества [144], из 2040 больных с плевральным выпотом на фоне злокачественного новообразования 37,5% составлял РЛ (рис. 12.26, см. ), 16,8% — рак молочной железы, 11,5% — лимфомы, 6,9% — злокачественные опухоли органов желудочно-кишечного тракта, 9,4% — злокачественные опухоли мочеполовой системы. У 10,7% больных первичная опухоль осталась неизвестной.

Реже обнаруживаются метастазы от злокачественных тимом, сарком или меланом. В 7% случаев первичная опухоль неизвестна. Симптомы (одышка, кашель) обуславливают сопровождающий и плевральный выпот. Боли в груди говорят в пользу инфильтрации грудной стенки. Диагноз ставится по цитологии пунктата плевры и/или гистологии биоптата плевры (трансторакальный, торакоскопический).

Выделяют ряд признаков вторичных злокачественных поражений плевры (табл. 12.27) [6].

Вторичные злокачественные опухоли плевры отличаются по степени тяжести от первичных опухолей плевры. Они являются следствием гематогенного или лимфогенного метастазирования опухолей разного происхождения [6].

### Плевральный выпот при злокачественных новообразованиях

Является одним из наиболее распространенных показаний для дренирования плевральной полости. Основная причина — метастатические опухоли (рис. 12.27). Множество факторов ответственны за накопление плеврального выпота при злокачественных новообразованиях: блокада нормальных плевральных механизмов абсорбции; увеличение плевральной проницаемости, что способствует еще большему поступлению жидкости; блокада лимфатического дренажа плевры и, возможно, усугубление отрицательного интраторакального давления в случаях РЛ с ателектазом [145].

Злокачественные новообразования плевры могут протекать в 6–45% случаев без выпота [50]. Развитие злокачественного выпота зависит от способности опухолевых клеток секвенировать биологически активные вещества и инициировать воспалительные фибринолитические процессы, вызывать повышение проницаемости капилляров [146].

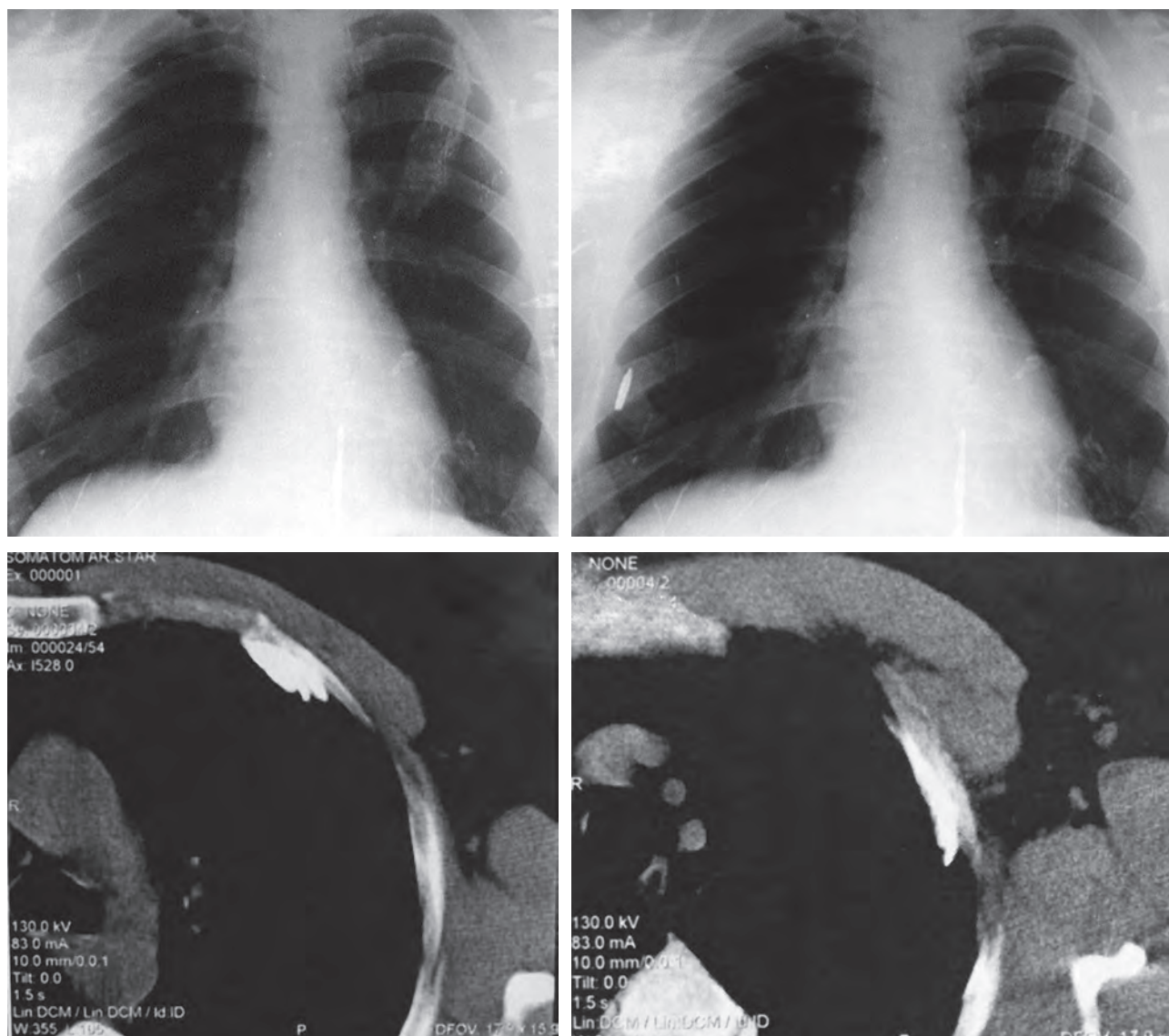


Рис. 12.25. Больной, 52 года. Опухоль плевры с кальцификацией

Таблица 12.27. Непрямые признаки карциномы плевры

Связанные с карциномой плевры результаты	Комментарии
Эозинофилия выпота (>10% всех лейкоцитов)	Встречается в 25% плеврального выпота
Число эритроцитов >100 000 мм <sup>3</sup>	Также при легочной эмболии или травме
Повышение амилазы без наличия разрывов пищевода или панкреатита	Обнаруживается в 10% злокачественных выпотов, делает вероятной злокачественную природу плеврального выпота
Лимфоцитоз	Неспецифичный, дифференцируется с туберкулезом
Значение pH <7,3	Неспецифичный, дифференцируется с начавшейся эмпиемой
Первичный геморрагический плевральный выпот	Осторожно: ятрогенное кровотечение из-за пункции



Рис. 12.27. Плазмоцитома левой плевральной полости у больной

Самой распространенной причиной злокачественных плевральных выпотов является РЛ [144]. Вместе с раком молочной железы они составляют более половины случаев злокачественных плевральных выпотов. Плевральный выпот дает бронхогенный рак любого типа, но чаще всего — аденокарцинома [147].

На втором месте стоит рак молочной железы [144, 148]. Выпот при нем может выявляться через 2–20 лет [149], чаще с ипсилатеральной стороны, но может быть контралатеральным и двусторонним.

На третьем месте по частоте злокачественных выпотов стоит лимфома [144, 148]. При этом она может быть ходжкинской и неходжкинской [150]. Выпот при них чаще выявляется в момент установления диагноза [151]. Частота выпотов при лимфоме Ходжкина составляет 24% [152].

Злокачественные новообразования плевры, вероятно, могут увеличивать проникновение жидкости в плевральную полость и уменьшить выход ее из нее (табл. 12.28).

Поступление жидкости в плевральную полость при злокачественных новообразованиях плевры может быть обусловлено следующими механизмами [153]:

- 1) увеличение проницаемости плевральных сосудов вследствие инвазии опухоли в плевру, действия воспалительных цитокинов, вазоактивных факторов (например, фактор роста

эндотелия сосудов), травмы (например, радиационно-инфузированной);

- 2) повышение проницаемости легочных сосудов (инфекционные процессы, эмболия легочных сосудов, инфаркт легкого);
- 3) увеличение гидростатического давления при венозной обструкции гипопроотеинемии;
- 4) поступление жидкости из поврежденных лимфопутей.

Выход жидкости из плевральной полости может быть затруднен [50]:

- из-за инфильтрации париетальной плевры и нарушения оттока по субплевральным лимфопутям и через лимфоузлы средостения;
- повышения центрального венозного давления, синдрома сдавления верхней полой вены.

Наиболее частым симптомом у данной категории больных является диспноэ, в основном связанное с наличием плеврального выпота, равно как и кашель. Если диспноэ и кашель являются результатом выпота, то они оба быстро купируются после удаления жидкости. Также отмечаются анорексия, слабость, похудание, гипертермия и прочие симптомы, обусловленные распространенной метастатической опухолью [21]. В ряде случаев появляется боль, носящая тупой характер, связанная с раздражением плевры [154, 155]. Иногда она обусловлена прорастанием грудной клетки.

**Таблица 12.28.** Физиологические механизмы (неопластические и паранеопластические), с помощью которых опухоль может вызвать плевральный выпот

Причина проникновения жидкости	Механизм	Место/источник	Примеры
Увеличение входа жидкости	Увеличенная проницаемость сосудов	Плевральные сосуды	Инвазия опухолью
			Цитокины (например, эндотелиальный фактор роста сосудов)
			Травма (например, радиация)
		Легочные сосуды	Инфекция (например, постобструктивный пневмонит)
	Цитокины/травма		
	Увеличенное сосудистое гидростатическое давление	Плевральные сосуды	Снижение плеврального давления (например, ателектаз)
Увеличенное венозное давление (например, синдром верхней полой вены)			
Пониженное осмотическое давление плазмы крови (например, гипопроотеинемия)			
Несосудистый вход	Несосудистый вход	Грудной проток	Хилоторакс
Снижение выхода жидкости	Увеличенное сопротивление лимфатическому потоку	Лимфатическая система плевры	Инфильтрация париетальной плевры
		Лимфоузлы	Инфильтрация медиастинальных лимфоузлов
	Снижение плеврального давления (например, ателектаз)		
	Увеличенный градиент против тока лимфы		Увеличенное венозное давление (например, синдром верхней полой вены)

Среди клинических проявлений диспноэ из-за компрессии легкого — наиболее частый симптом. Плевральный выпот при злокачественных новообразованиях экссудативного характера и часто сангвинозный. Диагноз может быть поставлен на основе цитологической диагностики опухолевых клеток в экссудате, но у 40% больных их не находят [156, 157]. В таких случаях показана закрытая биопсия плевры. Хотя, в общем, закрытая биопсия плевры помогает поставить диагноз реже, чем цитология, она может помочь при отрицательном цитологическом результате [145]. Другой вариант — торакоскопия [158]. Если после перечисленных исследований диагноз остается неясным, методом диагностики остается хирургическая биопсия. Видеоассистированная торакоскопическая операция является методом выбора, сочетающая решение диагностических и некоторых лечебных задач. Если легкое полностью расправлено и диагноз вторичного злокачественного новообразования плевральной полости подтвержден, тогда можно сразу произвести склеротерапию тальком [20].

Хирургическое паллиативное удаление части опухолевого процесса в основном не показано. Большинству больных необходимы химиотерапия с лучевой терапией (по показаниям) или паллиативные мероприятия, направленные на предупреждение дальнейшего накопления жидкости. Лучевая терапия особенно показана при вовлечении грудного лимфатического протока с образованием хилоторакса. Если больной не получает специального лечения по поводу первичной опухоли или накопление жидкости происходит несмотря на лечение и вызывает выраженную симптоматику, альтернативой могут быть механический и химический плевродез или создание пути оттока жидкости: наружу, путем наружного дренирования или периодических пункций; внутрь, путем плевро-перитонеального шунтирования.

Плевродез может применяться только в случае полного расправления легкого после удаления выпота. Другой фактор риска отсутствия результата плевродеза — низкая рН плевральной жидкости, хотя она не является противопоказанием. При наличии воздуха в плевральной полости после

введения склерозирующего вещества необходима перемена положения больного для увеличения дисперсии. После введения склерозирующего вещества дренаж пережимают на 2 ч, затем открывают и ставят на отсос до тех пор, пока не будет оттекать менее 150 мл жидкости в сутки, но по крайней мере на 24 ч. Затем дренаж можно удалить. В качестве склерозирующего вещества применяются тальк, блеомицин (Блеомицетина гидрохлорид\*), доксициклин. Рандомизированные исследования показали примерно одинаковую эффективность всех трех способов [159, 160]. Использование талька — самый популярный, простой и безопасный, но он остается в качестве инородного тела на всю жизнь, и были отмечены случаи возникновения эмпиемы. Также с введением талька в плевральную полость иногда ассоциирован ОРДС [161, 162]. Доксициклин — самый дешевый, но самый болезненный, даже при введении с лидокаином. Блеомицин (Блеомицетина гидрохлорид\*) — очень дорогой, цена дозы, необходимой для склерозирующей терапии, около 1000 долл. [20].

## Заключение

Лечение опухолей плевры остается сложной проблемой. Среди первичных опухолей наиболее распространена диффузная злокачественная мезотелиома. Прогноз у больного с мезотелиомой, как и с другими первичными злокачественными опухолями плевры, неблагоприятный несмотря на бурное развитие медицинских технологий. Вторичные опухолевые поражения плевры представляют собой отдаленные метастатические поражения распространенного опухолевого процесса, резко ограничивающего продолжительность жизни больного. Лечебные мероприятия в этом случае носят паллиативный характер или имеют симптоматическую направленность.

## Список литературы

См. 



## 13.1. Опухоли и кисты средостения

Я.Н. Шойхет

Опухоли и кисты средостения — новообразования различного гистогенеза, объединенные в одну нозологическую группу благодаря расположению в одной анатомической области — в средостении [1–5].

Средостение — часть грудной полости, ограниченная спереди грудиной, частично реберными хрящами и позадигрудинной фасцией, сзади — передней поверхностью грудного отдела позвоночника, шейками ребер и предпозвоночной фасцией, с боков — средостенной плеврой, снизу — диафрагмой, сверху — условной горизонтальной плоскостью, проходящей через верхний край рукоятки грудины.

Для удобства определения топографии средостения и локализации патологических процессов в нем предложены различные варианты разграничения средостения на 3, 4 и более отделов [1]. Большое распространение получило предложение Twining (рис. 13.1) разделять средостение двумя вертикальными и двумя горизонтальными плоскостями на 9 частей, включающих три отдела (передний, средний, задний) и три этажа (верхний, средний, нижний).

Горизонтальная плоскость, проведенная через бифуркацию трахеи и между IV и V грудными

позвонками, условно делит переднее и заднее средостение на верхний и нижний отделы. Говоря о новообразованиях, целесообразно выделять также среднее средостение: пространство, ограниченное спереди магистральными сосудами, сзади — задней стенкой трахеи, сверху — верхней грудной апертурой, снизу — уровнем бифуркации трахеи.

На боковой рентгенограмме граница между передним и средним отделами проходит через грудино-ключичный сустав, между средним и задним отделами — по задней стенке трахеи [1]. Верхняя горизонтальная плоскость проходит через V грудной позвонок, нижняя — через VIII грудной позвонок.

Хотя эта анатомическая классификация получила большое распространение в клинической практике, чаще при описании локализации опухолей средостение делят на три отдела: переднее (передневерхнее или преваскулярное), среднее (висцеральное), заднее (паравертебральное).

Whitten C.R. и соавт. [6] разделили средостение на передний (А), средний (М), задний (Р) отделы (рис. 13.2).

По предложению авторов передний отдел средостения находится впереди линии, проведенной по передней поверхности трахеи и далее вдоль заднего края сердца от верхней апертуры грудной полости до диафрагмы. Задний отдел средостения находится кзади от линии, проведенной, отступя 1 см от переднего края грудных позвонков.

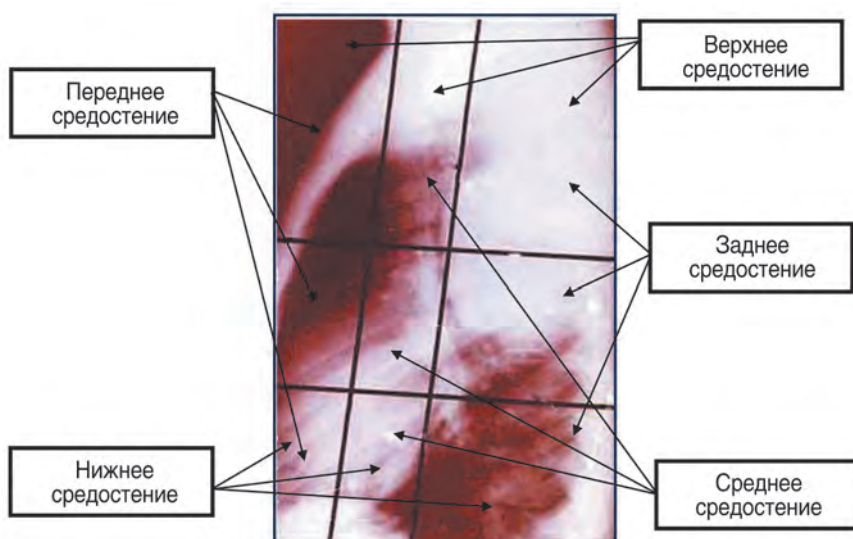
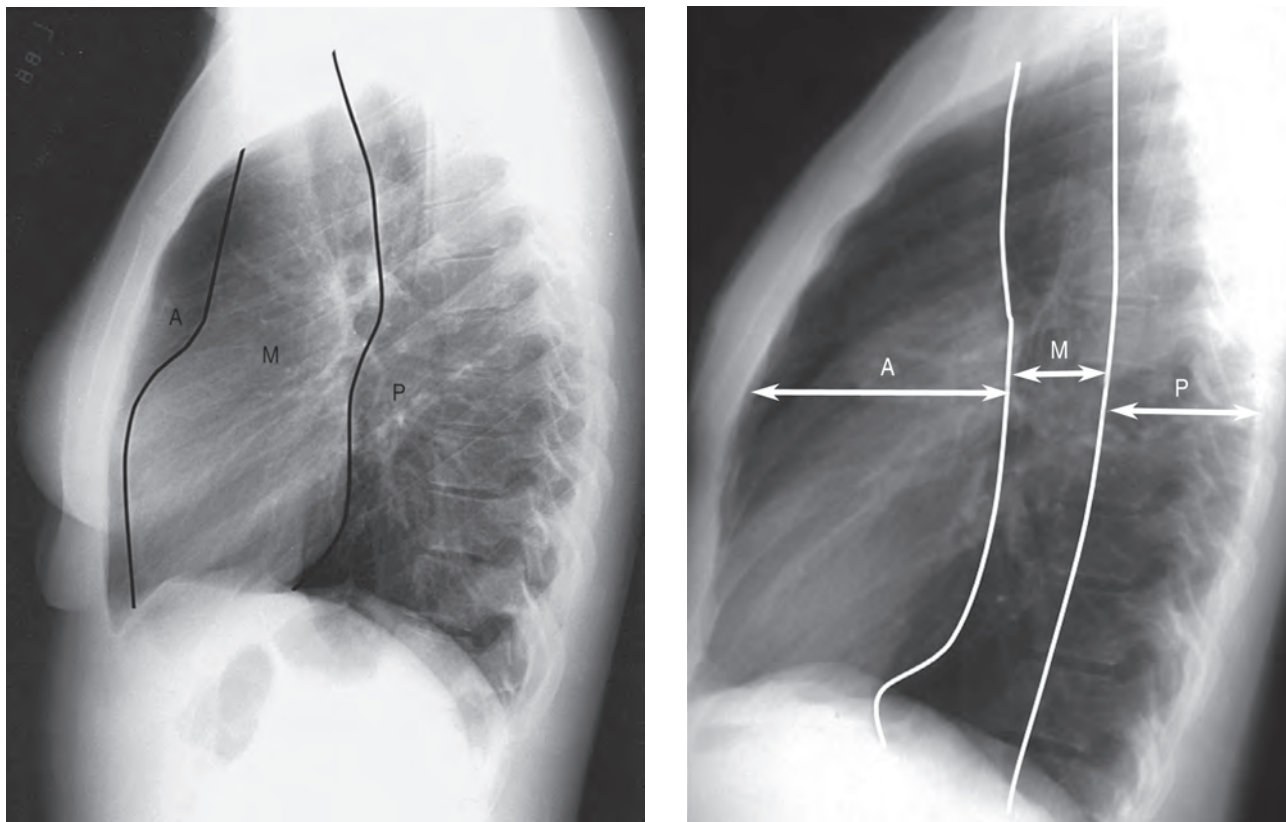


Рис. 13.1. Схема условного деления средостения (по Twining)



**Рис. 13.2.** Отделы средостения по Whitten C.R. и соавт. [6]: А — переднее, М — среднее, Р — заднее средостение

Среднее средостение находится между двумя вышеуказанными линиями.

## Патоморфология опухолей и кист средостения

Патоморфологические формы опухолей и кист средостения характеризуются чрезвычайным многообразием, трудностями при ряде заболеваний в дифференциации перехода доброкачественных опухолей в злокачественные (при тимоме, тератоме), большой вариабельностью степени злокачественности.

Развитие опухоли и кисты в средостении среди ряда важных органов и тканей в ограниченном пространстве приводит к сдавлению, смещению элементов средостения, создавая риск для жизни больных. При этом угроза для жизненно важных функций органов средостения существует как при злокачественных процессах, так и при доброкачественных.

Опухоли средостения могут исходить из тканей, расположенных между органами, а также тканей, являющихся стенками средостения, смещенных в средостение. Кисты являются следствием патологических процессов и пороков развития с формированием полостей.

Особенностями проблемы опухолей и кист средостения являются морфологические, ана-

томо-физиологические характеристики; высокий риск для жизни патологических процессов и их осложнений, обусловленных локализацией; трудностями диагностики, морфологической верификации при их обязательности для решения вопроса о программе лечения; неопределенность лечебной тактики при ряде заболеваний и их осложнений.

В средостении встречаются следующие кисты: вилочковой железы, бронхогенные, энтерогенные, перикарда, грудного лимфатического протока, лимфангиомные, невроэнтэральные и др.

Среди опухолей средостения наблюдаются следующие: вилочковой железы (доброкачественные и злокачественные тимомы и др.), лимфомы, тератомы, мезенхимомы, мезотелиомы, невриномы, герминогенные, щитовидной и парашитовидной желез и др.

## Эпидемиология

В структуре онкологических заболеваний опухоли и кисты средостения, по данным литературы, составляют 3–7%, из них около 80% — доброкачественные новообразования, 20% — злокачественные. Озлокачествление доброкачественных опухолей средостения отмечают в 17–41% [4].

Среди лимфом у детей и взрослых преобладают неходжкинские лимфомы. Лимфомы составляют 10–20% всех новообразований средостения [7–11].

Таблица 13.1. Структура новообразований средостения, %

Новообразования	Частота по данным			
	И.И. Неймарка (1981)	И.П. Дедкова, В.Д. Захарычева (1982)	Е.С. Побегалова (1996)	Я.Н. Шойхета, И.П. Рощева (2003)
Тимомы	5,9	11,7	25,5	24,5
Нейрогенные опухоли	21,2	29,0	4,6	18,7
Тератомы и другие зародышклеточные опухоли	6,9		2,5	1,7
Кисты	27,0	15,7	15,6	33,4
Лимфопролиферативные заболевания	7,4	7,9	10,4	7,6
Липомы	4,4		14,4	3,4
Образования щитовидной железы	20,7	22,3	17,6	4,2
Из соединительной ткани		12,1		9,3

К редким видам новообразований средостения относятся кисты грудного лимфатического протока, аденомы и кисты паращитовидных желез, кисты вилочковой железы, мезенхимальные опухоли и др.

В структуре новообразований средостения в 1980-х годах (табл. 13.1) преобладали кисты, невrogenные опухоли [12, 13]. За период 1959–1996 гг. выявилось увеличение удельного веса заболеваний вилочковой железы [14].

## Классификация новообразований средостения

В последнее время часто применяется классификация по источнику происхождения новообразований средостения [1, 26], включающая:

- 1) первичные новообразования средостения, развившиеся из тканей, присущих медиастинальному пространству или смещенных в него при нарушениях эмбриогенеза;
- 2) вторичные новообразования средостения из тканей и органов, расположенных вне средостения, но метастазирующих, прорастающих в него;
- 3) опухоли органов средостения (пищевода, трахеи, перикарда, грудного лимфатического протока);
- 4) опухоли из тканей, ограничивающих средостение (плевры, грудины, диафрагмы);
- 5) псевдоопухолевые заболевания (туберкулез лимфоузлов, паразитарные кисты, аневризмы и пороки развития сосудов, болезнь Бенье–Бека–Шаумана, ограниченные воспалительные процессы);
- 6) первичные новообразования средостения из тканей, чье расположение в средостении обусловлено эмбриогенетически или является следствием смещения тканей в средостение.

Первичные новообразования средостения гистогенетически можно разделить на три группы.

1. Опухоли, возникающие из тканей, типичных для средостения:
  - а) нейрогенные (клеток ганглиев, оболочек нервов, параганглионарные);
  - б) производные мезенхимы (волокнутой соединительной ткани, жировой, мышечной, лимфоретикулярной ткани, сосудов).
2. Опухоли, развившиеся из тканей, смещенных в средостение при нарушении эмбриогенеза:
  - а) из зачатков щитовидной и паращитовидной желез (аденома, рак);
  - б) из мультипотентных клеток (тератома, хориоэпителиома, семинома).
3. Опухоли вилочковой железы (кисты, гиперплазия, тимома, лимфогранулематоз тимуса).

Наиболее распространенной международной классификацией первичных новообразований средостения является классификация Т.В. Дэйвис и соавт. [15].

### Первичные новообразования средостения

- Невrogenные опухоли:
  - шваннома;
  - нейрофиброма;
  - ганглионейрома;
  - ганглионейробластома;
  - нейробластома;
  - параганглиома (феохромоцитомы);
  - хемодектома.
- Кисты:
  - из проксимального кишечного зачатка — бронхогенные; кисты в результате удвоения кишечного зачатка (дубликационные);
  - мезотелиальные (плевроперикардальные);
  - нейроэнтальные;
  - неклассифицируемые.
- Новообразования вилочковой железы:
  - тимома;
  - киста;
  - карцинома;
  - тимолипома.



- Лимфомы:
  - лимфогранулематоз;
  - неходжкинские лимфомы — первичная медиастинальная из В-клеток; лимфобластная; крупноклеточная диффузная, пр.
- Герминогенные опухоли.
  - Доброкачественные:
    - ✦ эпидермоидная киста;
    - ✦ дермоидная киста;
    - ✦ зрелая тератома;
  - злокачественные — семинома; несеминомная герминогенная опухоль.
- Мезенхимальные опухоли:
  - липома/липосаркома;
  - фиброма/фибросаркома;
  - лейомиома/лейомиосаркома;
  - миксома;
  - мезотелиома;
  - рабдомиома/рабдомиосаркома;
  - гемангиома/гемангиосаркома;
  - гемангиоперицитомы;
  - лимфангиома (кистозная гигрома);
  - лимфангиомиома;
  - лимфангиоперицитомы.
- Эндокринная патология:
  - эктопия паращитовидной железы;
  - средостенная локализация щитовидной железы;
  - карциноид.
- Другие:
  - гигантская гиперплазия лимфоузлов (болезнь Кастанельмана);
  - гранулема.

**Вторичные новообразования**

Вторичные новообразования развиваются из тканей вне средостения — щитовидной железы, костей, легких. Эти новообразования мигрируют, прорастают или метастазируют в средостение.

Среди наиболее тяжелых медиастинальных неопухолевых заболеваний отмечают загрудинный (внутригрудной) зоб, лимфаденопатии, кисты перикарда, бронхогенные, энтерогенные и др., ангиодисплазии, параганглиомы, большие грыжи диафрагмы (пищеводного отверстия, Ларрея–Морганьи, Богдалека) и др. [3].

Топография их представляет определенный интерес (табл. 13.2), [3].

К наиболее тяжелым опухолевым заболеваниям относятся тимомы, лимфомы, злокачественные новообразования органов и тканей средостения, вторичные новообразования, нейрогенные опухоли и др. [3].

Топография их описана в литературе (табл. 13.3).

**Клиническая картина**

Опухоли и кисты средостения наблюдаются в разных возрастных группах, преимущественно в 20–40 лет. Одинаково часто болеют мужчины и женщины.

В клинической картине опухолей и кист средостения можно выделить два периода: скрытый, бессимптомный, выраженных клинических проявлений.

Опухоли и кисты средостения на стадии бессимптомного течения при случайном или профилактическом рентгенологическом исследовании выявляют у 25–50% больных [4, 16]. Около 80% бессимптомных опухолей — доброкачественные [7–9].

В стадии выраженных клинических симптомов можно выделить несколько групп признаков:

- 1) начальные клинические проявления;
- 2) местные симптомы;
- 3) системные проявления патологии, включающие и немедиастинальные локальные признаки;

**Таблица 13.2.** Топография наиболее тяжелых неопухолевых заболеваний средостения [3]

Верхний отдел	Передний отдел	Средний (аксиальный) отдел	Нижний отдел
Ретростернальный зоб	Тератома (например, с жиром, костью)	Параганглиома	Параганглиома
Лимфоузлы	Зоб	Воспалительная аденопатия (силикоз, лимфома, саркоидоз)	Энтерогенные кисты
Липоматоз медиастинальный	Расширение сосудов, аневризма, патологическая извитость сосудов	Бронхогенная киста	Абсцесс при деструкции позвонка
	Кисты	Киста перикарда	Аневризма аорты нисходящая
		Дивертикул пищевода	Киста
		Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	Грыжа диафрагмы с пролабированием сальника
		Расширение сосудов или аневризма	

Таблица 13.3. Топография тяжелых форм опухолей средостения [3]

Верхний отдел	Передний отдел	Средний (аксиальный) отдел	Нижний отдел
Тимома	Тимома (киста, компонент жира)	Бронхогенный рак	Нейрогенные опухоли: • шваннома; • нейрофиброма; • ганглионейрома; • нейробластома
Зоб	Рак щитовидной железы	Рак пищевода и трахеи	
Тератома	Лимфома	Мезотелиома	
Лимфома	Метастазы в лимфоузлы	Злокачественная лимфома	Параганглиома
Липома	Тератома (например, с жиром, с костью)	Метастазы в лимфоузлы (пре- и паратрахеальные)	Энтерогенные кисты
	Параганглиома		Метастазы в позвоночник
	Плевроперикардальные кисты		

- 4) ассоциированные клинические синдромы;
- 5) специфические симптомы, обусловленные биологически активными продуктами опухолей.

Частота клинических проявлений опухолей и кист средостения связана с возрастом больных, характером патологического процесса. У взрослых клинические признаки отмечаются у 40–60% пациентов, у детей — у 60–80%, при злокачественных новообразованиях — у 80% [4].

Наиболее часто в начале клинических проявлений болезни отмечаются боли в грудной клетке, затруднение дыхания, кашель, лихорадка, носящая субфебрильный постоянный или перемежающийся фебрильный характер.

Среди местных клинических проявлений следует отметить болевой синдром, синдром компрессии органов и тканей средостения, признаки воспалительных, деструктивных, геморрагических осложнений.

Боль при опухолях и кистах средостения носит неинтенсивный характер с локализацией за грудной или на стороне поражения, нередко иррадиирующей в плечо, шею, межлопаточную область. При локализации образования слева болевой синдром может протекать под маской стенокардии. При опухолях заднего средостения боли проявляются в межлопаточной области.

Наиболее характерным для опухолей и кист средостения является синдром компрессии органов средостения. Он включает следующие варианты:

- синдром сдавления верхней полой вены, развивающийся вследствие компрессии плечеголовных и верхней полой вен;
- синдром сдавления пищевода;
- синдром сдавления дыхательных путей (трахеи, главных бронхов);
- симптомы сдавления нервов, спинного мозга;
- симптомы компрессии и дислокации сердца.

Синдром сдавления верхней полой вены встречается в 6,6–39% случаев. Основными его симптомами являются следующие: шум и тяжесть в голове; боль в груди, одышка; цианоз верхней

части тела (головы, шеи, верхних конечностей, верхней половины туловища); отек верхней половины тела, особенно лица и верхних конечностей; расширение и напряжение вен шеи и верхних конечностей, усиление рисунка подкожных вен грудной стенки, телеангиэктазии на груди, спине; высокое давление в системе верхней полой вены; носовые, пищеводные, легочные (трахеальные) кровотечения; отечность голосовых связок с осиплостью голоса; признаки венозного застоя в головном мозге (головные боли, «приливы» к голове при наклонах, снижение зрения, слуховые галлюцинации). Возможны неврологическая симптоматика, головная боль, нарушения сознания, визуальные искажения.

Выраженность синдрома сдавления верхней полой вены возрастает при длительном горизонтальном положении и уменьшается спустя некоторое время после перехода в вертикальное положение.

Компрессия дыхательных путей сопровождается кашлем, одышкой, кровохарканьем, а затем стридорозным дыханием, дыхательной недостаточностью, снижением функции внешнего дыхания. Последнее может быть обусловлено непосредственно компрессией дыхательных путей, бывает следствием рецидивирующих воспалительных процессов в бронхах. Возможны эрозия в дыхательных путях, постобструктивная пневмония, кровохарканье, охриплость голоса, стридор.

Сдавление опухолями и кистами средостения пищевода приводит к дисфагии, регургитации, выраженной потере массы тела.

Компрессия и дислокация сердца могут сопровождаться клиническими проявлениями, подобными симптоматике при сдавливающем перикарде, возможны тахикардия, нарушение ритма. Редко могут возникнуть перикардит, тампонада, затруднение наполнения правого предсердия.

Сдавление ЛА проявляется систолическим шумом над ней, расширением ПЖ, эпигастральной пульсацией, затруднением оттока из ПЖ сердца.

Сдавление или прорастание возвратных гор- таных нервов может сопровождаться дисфаги-

ей, дисфункцией надгортанника, поперхиванием, аспирацией.

Компрессия блуждающих нервов образованиями верхнего отдела заднего средостения может привести к приступам кашля и бронхоспазму, а также иногда к стойкому пилороспазму, тахикардии.

Сдавление симпатического нервного ствола проявляется энтофтальмом (синдром Горнера), нарушением потоотделения, изменением местной температуры и дермографизма.

Повреждение диафрагмальных нервов приводит к релаксации диафрагмы.

Сдавление спинного мозга невриномами ганглемной (песочной) формы сопровождается нарушением функции спинного мозга.

К местным проявлениям новообразований средостения кистозного характера относятся прорывы кист в полость плевры, в дыхательные пути (бронхи, легкие), внутрикостозные геморрагии и кровотечения в плевральную полость, в средостение, пенетрации кист из проксимального кишечного зачатка в органы средостения.

Особого внимания заслуживают системные синдромы, ассоциированные с опухолями средостения (табл. 13.4).

Интоксикационные синдромы наблюдаются при поздних стадиях злокачественных новообразований, а также при инфекционных осложнениях.

Наиболее часто при злокачественных новообразованиях наблюдается синдром нарушения

общего состояния (слабость, гиподинамия, повышение температуры тела, похудание и др.). Миастенический синдром проявляется в виде мышечной слабости (вялый и сонливый вид, полуопущенные веки, затрудненное глотание, снижение способности к выполнению ручных работ). Интоксикация продуктами метаболизма опухолей может проявиться артралгиями, припухлостью суставов, отеками мягких тканей конечностей, нарушениями частоты и ритма сердечных сокращений. При нагноении кист средостения отмечаются признаки синдрома системной воспалительной реакции организма (англ. systemic inflammatory response syndrome, SIRS), сепсиса, тяжелого сепсиса.

Ассоциированные клинические синдромы наблюдаются при ряде новообразований средостения [11].

При тимоме нередко возникают аутоиммунные заболевания и иммунодефицитные состояния (миастения, эритроцитарная и/или лейкоцитарная аплазия, апластическая и гемолитические анемии, миозиты, прогрессирующий системный склероз, СКВ, ревматоидный артрит и другие коллагенозы), эндокринные нарушения (пангипопитуитаризм, аддисонова болезнь, гипертиреоз).

При лимфомах наблюдаются анемия, миастения. При неврофибромах отмечается болезнь Реклингхаузена. При карциноидах, тимоме — синдром множественной эндокринной неоплазии двух типов: I типа — синдром Вермера (добро-

**Таблица 13.4.** Системные синдромы, ассоциированные с опухолями средостения [2]

Синдромы	Ассоциированные состояния
<i>Эндокринные синдромы</i>	
Гипотиреозидизм или гипертиреозидизм	Медиастинальный зоб
Гиперкальциемия	Паратиреоидная аденома, лимфома
Гипертензия	Феохромоцитоме, ганглионейриноме, хемодектоме
Синдром Кушинга	Карциноид, тимоме
Гипергликемия	Мезенхимальная опухоль
Гинекомастия	Опухоль из зародышевых клеток
Диарея	Ганглионейроме, ганглионейробластома
<i>Аутоиммунные синдромы</i>	
Опсомиоклонус	Нейробластома
Миастения	Тимоме
Аплазия красных клеток крови	Тимоме
Миокардит	Тимоме
Гипогаμμαглобулинемия	Тимоме
<i>Конгенитальные синдромы</i>	
Нейрофиброматоз	Нейрофиброма
Множественная эндокринная неоплазия	Паратиреоидная аденома, феохромоцитоме
<i>Неизвестной этиологии</i>	
Алкоголь-индуцированная боль	Лимфома Ходжкина
Лихорадка и ночная потливость	Лимфома

качественная опухоль передней доли гипофиза, гиперплазия паращитовидных желез, опухоли поджелудочной железы) и II типа (медуллярный рак, феохромоцитома в сочетании с гиперплазией паращитовидных желез или ганглионейроматозом, нейромами).

Нейроэнтеральные кисты в ряде случаев сочетаются с вертебральными аномалиями, а несеминомные герминогенные опухоли — с синдромом Клайнфелтера (атрофия яичек, гинекомастия, увеличение экскреции гонадотропина с мочой, умственная отсталость).

Особое значение для диагностики опухолей средостения имеют специфические синдромы, обусловленные биологически активными продуктами опухолей (табл. 13.5) [11].

Злокачественные опухоли средостения имеют короткий бессимптомный период развития, быстро увеличиваются в размерах, метастазируют, дают симптомы компрессии органов средостения, нередко появляется выпот в плевральных полостях, характерно повышение температуры тела.

**Важнейшие варианты течения заболевания:**

- наличие медиастинального синдрома, прежде всего с вовлечением в процесс жизненно важных органов;
- инфильтрирующий рост злокачественных опухолей с переходом на органы средостения;
- развитие клинической картины, обусловленной продукцией биологически активных продуктов;
- прорывы кист в дыхательные пути;
- нагноения кист.

Среди вариантов течения заболевания особое значение имеют наличие медиастинального синдрома, прежде всего с вовлечением в процесс жизненно важных органов; инфильтрирующий рост злокачественных опухолей с переходом на органы

средостения; развитие клиники, обусловленной продукцией биологически активных продуктов; прорывы кист в дыхательные пути; нагноение кист.

В литературе имеются и другие сообщения о нарушениях, проявляющихся в виде опухолей в средостении (табл. 13.6) [15].

**Диагностика**

**Лабораторные и инструментальные исследования**

Исследования крови и биологических жидкостей имеют значение для выявления интоксикации при нагноившихся кистах, их прорыве в средостение, при злокачественных новообразованиях. Выявление анемии, тромбоцитоза, лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево поможет в интерпретации клинических и других инструментальных данных.

При диагностике новообразований из смешанной в средостение эндокринной ткани целесообразно определение некоторых показателей обмена веществ и гормонов (например, при аденоме паращитовидной железы — паратормона, показателей обмена Са и Р). Имеются сообщения о положительном значении определения паратормона в содержимом кисты средостения при подозрении на развитие ее из тканей паращитовидной железы.

Значимыми параметрами по данным лабораторного исследования являются [3]:

- анализ крови/дифференциальная диагностика лимфом;
- ЛДГ (лимфома, лейкоз);
- определение β-хорионического гонадотропина в сыворотке (тератома);
- гомованилиновая кислота в моче (опухоль симпатического ствола);

**Таблица 13.5.** Специфические синдромы, обусловленные биологически активными продуктами опухолей [11]

Синдром	Продукция опухоли	Опухоль
Иценко–Кушинга	Адренокортикотропный гормон	Карциноид
Сердцебиение/гипертензия	Норадреналин. Адреналин (редко)	Параганглиома. • Феохромоцитома. • Хемодектома. Ганглионеврома. Нейробластома
Гипогликемия	Инсулиноподобный гормон	Мезотелиома. Тератома. Фибросаркома. Нейросаркома
Диарея	Вазоактивный интестинальный полипептид	Ганглионеврома. Нейробластома. Нейрофиброма
Гиперкальциемия	Паратормон. Паратиреоидный гормон	Аденома паращитовидной железы. Лимфогранулематоз
Тиреотоксикоз	Тиреоидные гормоны	Загрудинный зоб
Гинекомастия	В-хронический гонадотропин	Несеминомные герминогенные опухоли
Раннее половое созревание	Тестостерон	Несеминомные герминогенные опухоли

**Таблица 13.6.** Нарушения, проявляющиеся в виде опухолей в средостении [15]

Переднее средостение	Среднее средостение	Заднее средостение
Тимические неоплазмы	Лимфаденопатии: реактивное и гранулематозное воспаление, метастазы, ангиофолликулярная лимфоидная гиперплазия (болезнь Кастельмана)	Неврогенные опухоли
Опухоли из зародышевых клеток: тератома, семинома, несеминоматозные опухоли (карцинома эмбриональных клеток, хорионкарцинома)	Лимфома	Менингоцеле
Лимфома: Ходжкина, неходжкинская	Развивающиеся кисты: перикардиальная, кисты дупликации передней кишки (бронхогенные, кишечные), другие	Поражения пищевода: карцинома, дивертикулы
Тиреоидные неоплазмы	Расширения сосудов	Диафрагмальная грыжа (Богдалека)
Паратиреоидные неоплазмы	Диафрагмальная грыжа (пищеводного отверстия)	Разное
Мезенхимальные опухоли: липома, фиброма, лимфангиома, гемангиома, мезотелиома, саркома		
Диафрагмальная грыжа (Ларрея–Морганьи)		

- кальций в сыворотке и моче, фосфат в моче (аденома паращитовидных желез);
- гипогаммаглобулинемия (анемия, аплазия эритроцитов);
- $T_3/T_4$  в сыворотке крови (аденома щитовидной железы).

### Лучевая диагностика

Методы лучевой диагностики являются ведущими как в выявлении опухолей и кист средостения, так и в определении их характеристики и уточнения диагноза.

Флюорография сохраняет свою актуальность при обследовании больных с неопределенными общими симптомами, органоспецифической симптоматикой. Ее обязательно надо проводить в двух проекциях для выявления небольших опухолей с ретростверальным и центральным расположением.

**Рентгеноскопия (многопроекционная), рентгенография (в 2–3 проекциях), линейная томография** позволяют в значительном числе случаев выявить новообразование в средостении, локализовать его.

Наиболее частые локализации новообразований средостения нашли отражение во многих литературных источниках. Наибольшее распространение в мире получили данные M.I. Block [11], R.W. Davis и соавт. [15], T.W. Shield [17]. По данным T.W. Shield [17], у взрослых чаще всего наблюдаются нейрогенные опухоли, кисты, тимомы (табл. 13.7).

Следует учитывать, что частота новообразований и кист в структуре новообразований средостения у детей и взрослых различна. У детей в 2 раза чаще, чем у взрослых, наблюдаются нейрогенные опухоли (табл. 13.8, 13.9).

**Таблица 13.7.** Структура новообразований средостения у взрослых (Shield T.W., 1994) [17]

Новообразования	Частота, %
Нейрогенные опухоли	21
Кисты	20
Тимомы	19
Лимфомы	13
Герминогенные опухоли	11
Мезенхимальные опухоли	7
Эндокринные опухоли	6

На основании работ вышеперечисленных авторов целесообразно использовать схему, представленную в табл. 13.10. При этом следует учесть определенную взаимосвязь наиболее частых локализаций новообразований средостения в областях средостения с возрастом больных.

В переднем средостении у взрослого чаще наблюдается тимома, у ребенка и подростка — лимфома или герминогенная опухоль.

В заднем средостении (паравертебрально) у новорожденного чаще отмечается нейробластома (злокачественная), у ребенка — ганглионейрома (доброкачественная), у взрослого — шваннома.

Выявление и детальная характеристика патологических изменений средостения возможны только по данным лучевого обследования. Начинаться оно должно с традиционного рентгенологического исследования, основой которого являются многопроекционная рентгенография и рентгеноскопия. Следующий этап лучевого исследования предполагает выполнение КТ или, в отдельных случаях, МРТ. Эхография, радионуклидные исследования и ангиография — вспомогательные методы ди-

**Таблица 13.8.** Структура новообразований средостения у детей

Новообразования	Частота по данным, %	
	Silverman N.A., Sabiston D.C. [7]	Block M.I. [11]
Нейрогенные опухоли	40	40
Лимфомы	18	20
Кисты	18	17
Герминогенные опухоли	11	14
Мезенхимальные опухоли	9	
Другие злокачественные новообразования	4	—

**Таблица 13.9.** Относительная частота опухолей средостения у взрослых и детей, %\*

Поражение	Взрослые	Дети
Тимома	19	—
Развивающиеся кисты	21	18
• Бронхогенные	7	8
• Перикардальные	7	<1
• Кишечные	3	8
• Другие кисты	4	2
Нейрогенные опухоли	21	40
Лимфома	13	18
Опухоли из зародышевых клеток	11	11
Эндокринные (тиреоидные, паратиреоидные, карциноид)	6	
Мезенхимальные опухоли	7	9
Первичная карцинома	—	—
Другие злокачественные новообразования	3	4

\* Based on Silverman and Sabiston's review of reported mediastinal masses in 1950 adults and 437 children. Data from Silverman N.A., Sabiston D.C.Jr: Mediastinal masses. Surg Clin North Am 60: P. 757–777, 1980 [7].

**Таблица 13.10.** Наиболее частая локализация новообразований средостения

Тип новообразования	Переднее средостение	Среднее (висцеральный отдел)	Заднее (паравертебральная борозда)
Первичные (часто встречаются)	Тимома	Кисты из проксимального кишечного зачатка	Шваннома
	Доброкачественные и злокачественные герминогенные опухоли	Плевроперикардальные кисты	Нейрофиброма
	Лимфома	Лимфома	Нейробластома
	Кисты вилочковой железы	Медиастинальная гранулема	Злокачественная шваннома
	Аденомы паращитовидных желез		Ганглионейрома
	Лимфангиома	Парагангиома	Ганглионейробластома
	Гемангиома	Нейроэнтэральные кисты	Кисты из проксимального кишечного зачатка
	Липома	Кисты грудного лимфатического протока	Парагангиома
	Фиброма	Лимфоидная гамартома	Феохромоцитома
	Фибросаркома	Мезотелиальная киста	Мезенхимальные опухоли (нейробластома, фибросаркома)
	Феохромоцитома	Лимфомы	

Тип новообразования	Переднее средостение	Среднее (висцеральный отдел)	Заднее (паравerteбральная борозда)
Вторичные	Зоб	Зоб	Очаги экстрамедуллярного кроветворения
	Опухоли костей	Метастазы рака	Опухоли костей
		Грыжа Морганьи	
		Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	
		Панкреатические псевдокисты	

агностики, используются для решения частных вопросов.

Инвазивные, обременительные для больных специальные рентгенологические методики (пневмомедиастинография, диагностический пневмоторакс и пневмоперитонеум, АПГ и аортография), которые ранее довольно широко использовались при обследовании больных с медиастинальной патологией, в настоящее время не должны применяться для распознавания новообразований средостения.

Они могут выполняться только как исключение на заключительном этапе обследования больных при сомнительных данных КТ или МРТ и только в тех случаях, когда это необходимо для решения частных вопросов, имеющих принципиальное значение в определении лечебной тактики.

**Методы и методики лучевого исследования.** Рентгенография в двух проекциях позволяет ответить на три основных вопроса: есть ли патологическое образование в грудной полости, относится ли оно к средостению, если да, то в какой части средостения оно располагается. Рентгеноскопия и рентгенография в определенной степени позволяют уточнить взаимоотношения новообразования с окружающими органами. У части больных рентгенография помогает выявить некоторые важные отличительные признаки новообразования, в частности обызвествления, включения воздуха или уровни жидкости, инфильтрацию прилежащей легочной ткани и жидкость в плевральной полости.

Рентгеноскопия с контрастированием пищевода позволяет уточнить локализацию патологического образования, выявить его пульсацию при наличии аневризмы крупного сосуда, оценить характер смещения пищевода и, наконец, установить патологические изменения собственно пищеварительной трубки. Чрезвычайно важная информация может быть получена при контрастном исследовании пищевода. Его девиация, деформация, обструкция позволяют судить о взаимосвязи, взаимоотношении новообразования и пищевода. У части больных рентгенологическая картина новообразования средостения обусловлена фиксированной грыжей пищеводного отверстия диафраг-

мы, новообразованием пищевода или ахалазией с резким расширением его просвета.

После рентгеноскопии и рентгенографии важнейшими направлениями в применении методов визуализации должны стать [3]:

- МСКТ (желательно с использованием контраста и упором на описание сомнительных структур, расширений опухолей, инвазий в близлежащие органы, признаков кальцификации, кистозных ареалов, исходя из всего вышеперечисленного — вида опухоли);
- МРТ (нейрогенные опухоли, интраспинальные части опухолей, инвазия в крупные сосуды и перикард);
- рентгенконтрастное исследование глотки и пищевода (фистулы, кисты);
- УЗИ (функция диафрагмы и диафрагмального нерва);
- позитронно-электронная томография с флюородоксиглюкозой (активность обмена тканей, дифференциальный диагноз между злокачественным и доброкачественным процессом);
- скintiграфия щитовидной железы (зоб, опухоли щитовидной железы);
- транспищеводная ЭхоКГ (опухоли сердца и крупных сосудов);
- ангиография (заболевания сосудов, вовлечение сосудов);
- урологическое исследование сонографии яичка (поиск злокачественных первичных экстрагональных опухолей либо метастазов опухолей зародышевых клеток).

КТ следует рассматривать как основной и первоочередной метод уточняющей диагностики. Достаточным показанием к ее проведению является уже само обнаружение на рентгенограммах признаков патологического образования в средостении. Столь же обязательным следует считать выполнение КТ в рентгенонегативных случаях, при наличии клинических симптомов, указывающих на высокую вероятность медиастинальной патологии. К таким клиническим ситуациям относятся симптомы сдавления различных органов и анатомических структур средостения, в частности синдром сдавления верхней полой вены, миастения и синдром Кушинга, стадирование

злокачественных лимфом. Если предполагается, что патология имеет первично сосудистый характер либо вторично распространяется на сосуды средостения или сердце, необходимо предусмотреть возможность выполнения спиральной КТ-ангиографии или МРТ. КТ позволяет оценить внутреннюю структуру образования, отношение к органам средостения. Еще одним важным преимуществом этих технологий является возможность построения информативных многоплоскостных изображений, имеющих важное значение для топографоанатомической оценки патологии средостения перед оперативным вмешательством.

В ряде случаев удается определить контуры, структуру, распространенность процесса, размеры, пульсацию стенок. По этим характеристикам нередко можно предположить вероятный диагноз.

Признаками наличия образования в средостении на прямой проекции являются сглаживания дуг, формируемых сердцем и сосудами по контурам средостения, а также дополнительные выпячивания по контуру средостения. На боковых рентгенограммах образования выявляются в виде дополнительных теней. Контуры средостения чаще всего изменяются лишь при новообразованиях больших размеров (табл. 13.11).

Частота отдельных рентгенологических симптомов зависит от наличия злокачественного роста (табл. 13.12).

Преимуществами МРТ являются высокая тканевая разрешающая способность, естественный контраст между тканевыми образованиями и кро-

веносными сосудами, четкая визуализация структур внутри позвоночного канала. Первоочередное выполнение МРТ оказывается полезным для установления характера патологических образований реберно-позвоночной борозды, выявления прорастания опухолей в грудную стенку, достоверного доказательства кистозной природы некоторых патологических образований. Во всех этих случаях МРТ может проводиться вместо КТ. Такой последовательности следует также придерживаться, если необходимо оценить состояние крупных сосудов, но нет возможности выполнить КТ-ангиографию [18–21]. Кровеносные сосуды могут быть идентифицированы без необходимости контрастирования, что важно при непереносимости пациентами йодированных контрастных материалов [22]. МРТ полезно в оценке нейрогенных опухолей, дифференциации тимомы и врожденной кисты, злокачественной тимомы [22], для ориентации хирурга в анатомических особенностях зоны новообразования во время операции [24, 25]. МРТ имеет преимущество перед КТ в определении злокачественного процесса [18, 26, 27].

Недостатками МРТ являются: невозможность выявления обызвествлений, трудности оценки состояния легких и мелких бронхов, длительность исследования, более высокая в сравнении с КТ стоимость. Поэтому в большинстве случаев МРТ проводится для уточнения недостаточно определенных данных КТ.

Эхография в диагностике патологических образований средостения самостоятельного значе-

**Таблица 13.11.** Характерные рентгенографические признаки при заболеваниях средостения [2]

Признак	Вероятная этиология
Большая опухоль на обзорном снимке	Переднее средостение: лимфома, опухоли зародышевых клеток, тимома или рак тимуса. Заднее средостение: нейрогенная опухоль
Каплевидная опухоль в междолевых перегородках	Перикардальная или бронхогенная киста
Плотность, характерная для жира на КТ-сканировании	Медиастинальный липоматоз или липома
Кальцификация опухоли	По краям в виде ободка: цистоидная тимома или тиреоидная аденома, аневризма, силикоз. По центру опухоли: тиреоидная аденома, тератома
Зубы или кости	Тератома
Флебит	Гемангиома
Уровень жидкости в опухоли	Болезнь пищевода, диафрагмальная грыжа, развивающаяся киста, цистоидная тератома, абсцесс
Опухоль с ассоциированной непрозрачной паренхимой	Гранулематозное воспаление/инфекция, метастатическая бронхогенная карцинома, лимфома с прямым расширением в легкое, патология пищевода с аспирационным пневмонитом, сдавление бронха первичной медиастинальной опухолью
Опухоль с ассоциированным плевральным выпотом	Метастазы с вовлечением плевры, гранулематозное воспаление лимфатических узлов
Обструкция верхней полой вены	Малой давности: бронхогенная карцинома, лимфома, катетер-ассоциированный тромбоз. Длительной давности: медиастинальный фиброз
Эрозия или деструкция кости	Артериальная аневризма, опухоль периферических нервов или симпатического ганглия, менингиоцеле
Деформация ребер или позвоночника	Кишечная киста



**Таблица 13.12.** Основные рентгенологические симптомы доброкачественных и злокачественных новообразований средостения, %, (по данным В.К. Коновалова) [2]

Признаки	Доброкачественная опухоль (n=160)	Злокачественная опухоль (n=160)	p
<b>Форма</b>			
Округлая	38	11	<0,001
Овальная	53	30	<0,001
Неправильная	9	49	<0,001
<b>Контуры</b>			
Четкие	89	59	<0,001
Нечеткие	11	41	<0,001
Полициклические	4	42	<0,001
Неровные	19	55	<0,001
Выпуклые	79	23	
<b>Структура</b>			
Однородная	89	23	<0,001
Неоднородная	11	16	>0,1
Обызвествленная	12	1	<0,001

ния не имеет. Ее возможности ограничиваются в основном выявлением жидкости в полости перикарда и кист перикарда, оценкой морфологического и функционального состояния сердца, дифференцировкой кистозных и тканевых новообразований переднего средостения.

**Ультрасонография** позволяет выявить новообразования небольших размеров, дифференцировать солидные образования от полостных, кистозных, крупных сосудов, оценить состояние лимфатических узлов в отдельных зонах, васкуляризацию образований, их распространение на окружающие ткани (озлокачествление). С помощью УЗИ можно осуществить прицельную биопсию. Доступными для УЗИ, по данным К. Werneke и соавт. [28, 29], являются следующие зоны:

- 1) надаортальная — область выше дуги аорты, за исключением ретротрахеального пространства;
- 2) правая паратрахеальная — область спереди и с боков от трахеи ниже брахиоцефального ствола, над правым главным бронхом;
- 3) аортопульмональное окно — область ниже аорты, выше ствола ЛА, левой ветви ЛА и левого главного бронха;
- 4) преваскулярная — область позади грудины спереди от восходящей аорты, верхней полой вены и ствола ЛА;
- 5) область бифуркации над левым предсердием;
- 6) перикардиальная область — спереди и с боков сердца;
- 7) заднее средостение — область между трахеей и сердцем спереди и грудным отделом позвоночника сзади;
- 8) паравертебральная область — справа и слева от позвоночника.

Определенное значение в диагностике имеет эндоскопия (эзофагогастроскопия, бронхоско-

пия). Она позволяет определить возможное врастание или сдавление осматриваемых органов.

Эндоскопическая ультразвуковая ориентация позволяет осуществлять целенаправленную биопсию [30].

В зависимости от локализации процесса можно использовать видеоторакоскопию, медиастиноскопию, парастернальную медиастиноскопию.

Все эти методы обеспечивают доступ для биопсии.

Биопсия также может быть осуществлена транскутанно под контролем УЗИ, рентгеноскопии, КТ.

Верификация диагноза часто требует не только гистологического, но и иммуногистохимического и иммуноцитологического исследования.

Радионуклидное исследование может быть показано при подозрении на наличие медиастинального зоба, опухолей паращитовидных желез и лимфом средостения. ПЭТ используется прежде всего для оценки внутригрудных и отдаленных, внелегочных метастазов.

### Общий подход к диагностике опухолей и кист средостения

Диагностика должна осуществляться в многопрофильной больнице с участием пульмонолога, торакального хирурга, рентгенолога. Обследование должно учитывать клиническую симптоматику, топографическую анатомию, синтопию образования, окружающих органов и тканей, размер, морфологию.

Алгоритм диагностики направлен на идентификацию образования, доброкачественность или злокачественность его (рис. 13.3).

При доброкачественном процессе следует оценить риск сдавления окружающих тканей, при зло-

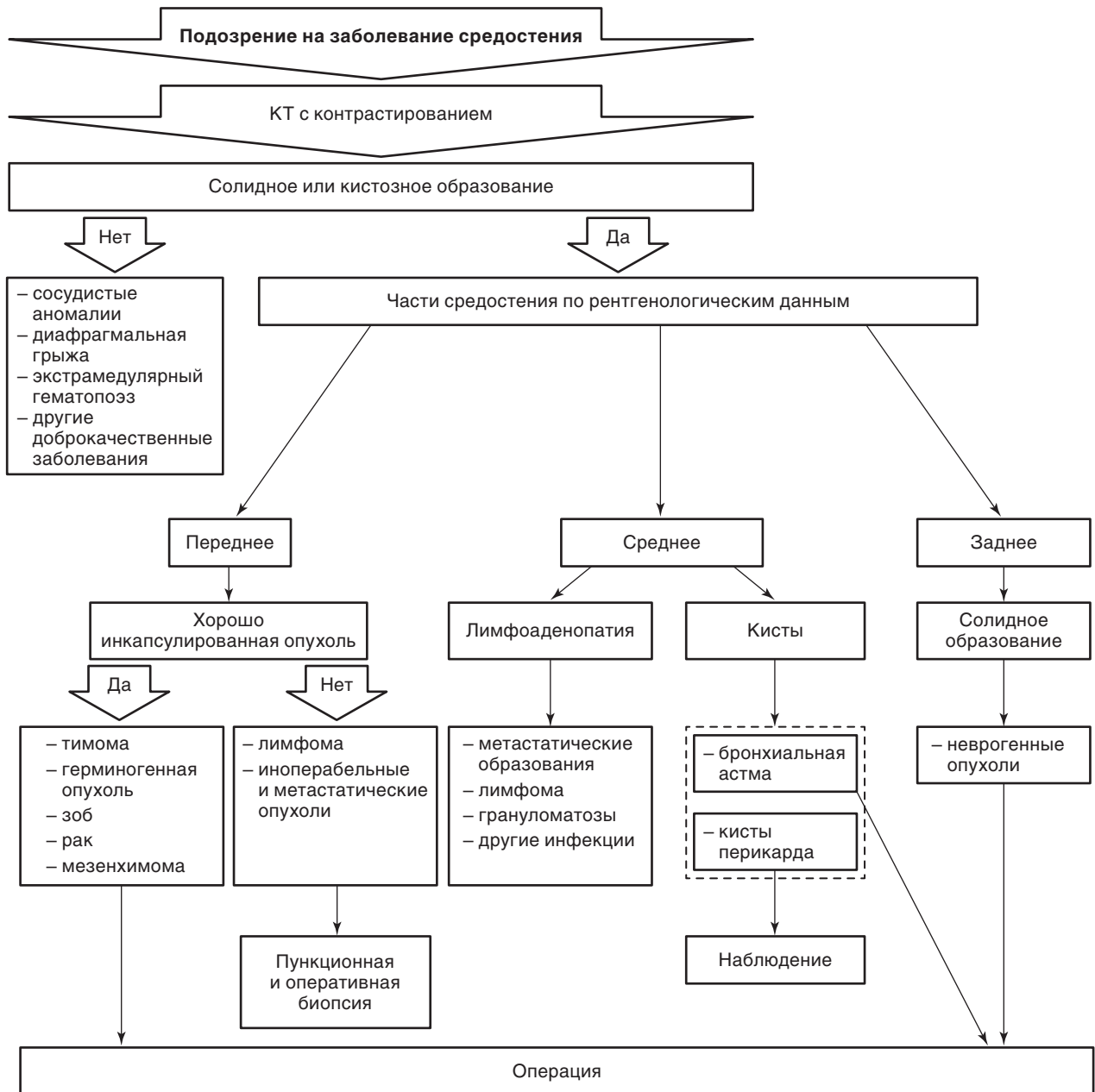


Рис. 13.3. Алгоритм диагностического поиска при медиастинальных опухолях (Guang-Shing Chehg et al., 2015) [2]

качественном — наличие инвазии в окружающие ткани и степень распространения. В диагностике методом выбора является КТ с контрастированием. В зависимости от целей дифференциальной диагностики могут быть применены МРТ, ангиография, сканирование щитовидной железы, контрастные и эндоскопические методы, УЗИ.

Обследование должно помочь определиться с оптимальным подходом к лечению.

**Дифференциальная диагностика**

В дифференциальной диагностике опухолей и кист средостения необходимо отпределить несколько дифференциальных диагнозов:

- между различными образованиями средостения;

- между опухолями и кистами средостения с псевдоопухолевыми заболеваниями в средостении;
- опухолей средостения с вторичными новообразованиями средостения;
- с рядом заболеваний органов дыхания — обструктивным бронхитом или БА.

В дифференциальной диагностике между различными опухолями и кистами средостения необходимо учитывать:

- сложность дооперационной дифференциальной диагностики различных опухолей и кист средостения;
- целесообразность их хирургического удаления, за исключением лимфом и, следовательно, необходимости операции в сложных случаях;

- при подозрении на лимфому, а также при тяжелых сопутствующих заболеваниях необходимо применение тонкоигольной аспирационной биопсии, при ее неэффективности — торакоскопии, медиастиноскопии.

В то же время в ряде случаев клиническая симптоматика облегчает дифференциальную диагностику. Например, дифференцировать тимому от лимфомы трудно, но задача решается при наличии миастенического синдрома. Последний иногда наблюдается при саркоидозе и нейробластоме.

При лимфоме Ходжкина, в отличие от других опухолей средостения, имеется симптомокомплекс, включающий периодические повышения температуры до 38 °С, лейкоцитоз, эозинофилию, повышение СОЭ, кожный зуд. Иногда выявляются группы увеличенных периферических лимфатических узлов.

Дифференциальная диагностика с заболеваниями сердца осуществляется на основе соответствующей клинической симптоматики (ангинозные загрудинные боли, нарушение ритма). В дифференцировке могут помочь данные ЭКГ, КТ, ЭхоКГ.

Аневризму крупных сосудов удается отличить от опухолей и кист средостения благодаря характерному шуму над аневризмой, определяемой пульсации. В последнее время возникла необходимость дифференцировать от опухолей средостения патологию вен (рис. 13.4, 13.5). Уточняется диагноз с помощью ангиографии, МРТ с болюсным контрастированием сосудов.

В ряде случаев развивающееся стридорозное дыхание, экспираторная одышка, принимаемые за признаки обструктивного бронхита, БА, бывают симптомами опухоли и кист средостения, что

устанавливается при применении лучевых методов диагностики (рис. 13.6).

Иногда приходится дифференцировать опухоли средостения с последствиями предшествующих заболеваний (рис. 13.7).

## Лечение

Многообразие форм опухолей и кист средостения, трудности их диагностики из-за преимущественно одинаковой клинической и параклинической семиотики при разном гистогенезе образований, сложности в морфологической верификации диагноза, риск нарушений функций жизненно важных структур средостения со стороны расположенного среди них новообразования в замкнутом пространстве средостения требуют определения оптимального, максимально универсального подхода к тактике лечения с учетом особенностей каждой формы новообразования.

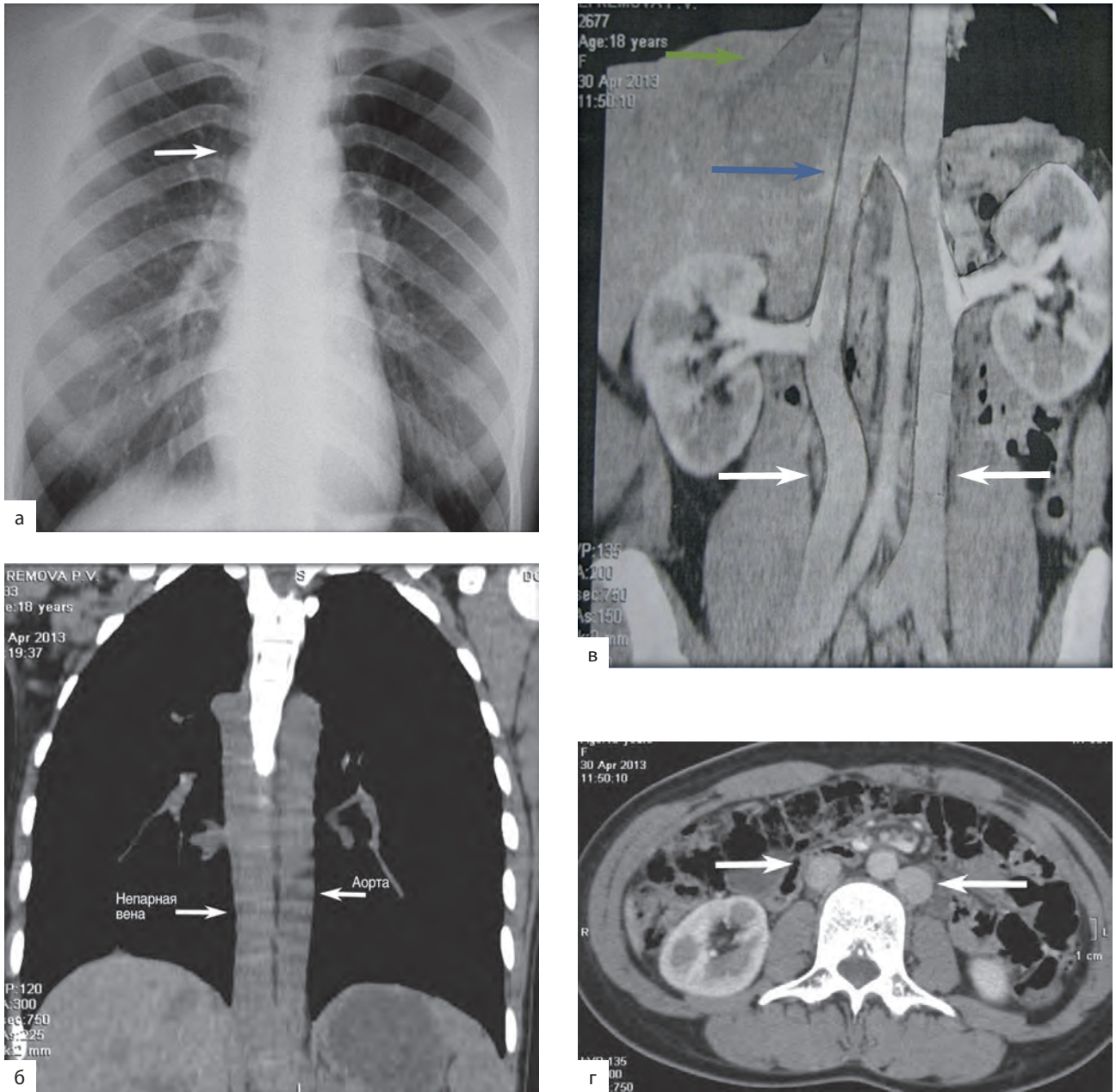
Хирургический метод лечения является приоритетным при всех формах опухолей и кист средостения, за исключением лимфом, при которых тактика требует индивидуализации в зависимости от особенностей процесса. При лимфомах приоритетным методом лечения является химиолучевой.

При злокачественных опухолях средостения хирургический метод лечения может сочетаться с лучевым методом, химио-, иммунотерапией, симптоматическим лечением.

Показанием к хирургическому лечению являются наличие доброкачественных и злокачественных опухолей и кист средостения, независимо от наличия клинической симптоматики, локального или местно-распространенного характера, за исключением лимфом. При сдавлении пищевода



**Рис. 13.4.** Больная, 42 года. Аномалия развития верхней полой вены и легочных вен с выраженным их расширением и узловыми выпячиваниями



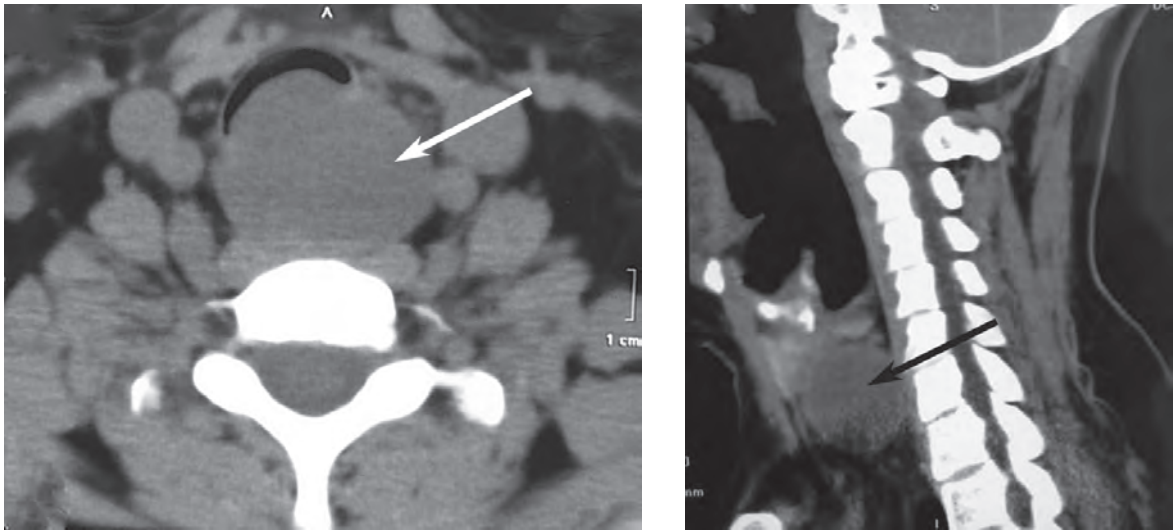
**Рис. 13.5.** Больная, 25 лет. Аномалия нижней полой вены (стрелки). Диагноз направления «опухоль средостения». Рентгенограмма: а — локальное расширение тени средостения (справа). Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, внутривенное болюсное контрастирование, артериальная фаза; б — фронтальная реконструкция, мягкотканное окно; в — трансформированное мультиспиральное компьютерно-томографическое изображение из нескольких криволинейных проекций. Белыми стрелками обозначены стволы удвоенной нижней полой вены, расположенные с обеих сторон от аорты. Область их слияния с продолжением в расширенную непарную вену указана голубой стрелкой. Зеленой стрелкой обозначены печеночные вены, которые через короткий надпеченочный отдел нижней полой вены впадают в правое предсердие; г — аксиальный срез на уровне почечных ворот

удаление кисты позволяет восстановить его проходимость.

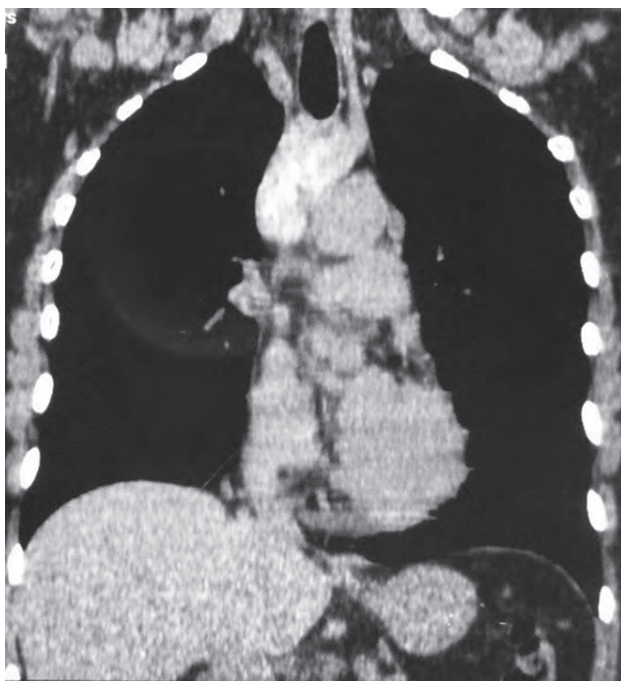
Хирургический метод применим при нейрогенных опухолях, целомических кистах перикарда, бронхогенных и энтерогенных кистах, радиорезистентных опухолях (лейомиосаркома, фибросаркома, злокачественная шваннома, хондросаркома).

Выбор тактики при медиастинальных лимфомах зависит от объема образования и инвазии

опухоли в органы и ткани средостения. При локализованных медиастинальных лимфомах возможно вначале удалить опухоль хирургическим путем, а затем применить химиолучевую терапию. Это позволяет устранить синдром сдавления органов средостения, повысить точность морфологического диагноза, эффективность химиолучевой терапии, уменьшить интоксикацию. При прорастании лимфомы в окружающие органы и ткани, генера-



**Рис. 13.6.** Больная, 42 года. Шваннома. Сдавление трахеи. Ошибочный первоначальный диагноз «бронхиальная астма»



**Рис. 13.7.** Больная, 54 года. Организованная гематома верхнего средостения (спустя 9 лет после экстрафасциального удаления щитовидной железы по поводу новообразования)

лизации процесса целесообразно сразу начинать химиолучевое лечение.

При радиочувствительных опухолях (эпителиальных и лимфоидных тимоммах, ангиосаркомах, липосаркомах, рабдомиосаркомах) лечение комбинированное (удаление опухоли в сочетании с лучевой терапией).

**Противопоказания к хирургическому лечению со стороны опухолей средостения:**

- 1) выраженный синдром сдавления верхней полой вены (венозное давление выше 200 мм вод.ст.);
- 2) генерализация злокачественного процесса, включая раковый плеврит, перикардит, метастазы в отдаленные органы, лимфатические узлы;
- 3) прорастание пищевода, трахеи, главных бронхов с невозможностью их резекции.

**Противопоказания к хирургическому лечению со стороны важнейших систем и органов:**

- 1) выраженная недостаточность кровообращения;
- 2) печеночная и почечная недостаточность;
- 3) тяжелые формы коронарной недостаточности;
- 4) выраженная дыхательная недостаточность;
- 5) нарушение мозгового кровообращения.

**Основными типами хирургических операций являются:**

- открытые (при неинвазивных новообразованиях; метод выбора при инвазивных опухолях);
- видеоторакоскопические (применяются при доброкачественных опухолях и кистах);
- миниторакоскопия с видеоподдержкой (при кистах и небольших доброкачественных новообразованиях);
- малые операции (пункции кист и аспирация их содержимого, введение склерозирующих растворов).

Оперативный доступ зависит от локализации опухоли и кисты средостения, органа, из которого исходит патологический процесс, наличия инвазии определенных тканей и органов [14].

При образованиях, расположенных в верхнем переднем средостении, методом выбора является срединная (продольная, вертикальная) стернотомия. Она целесообразна при опухолях вилочковой железы, особенно с инвазией в окружающие ткани и органы. При неинвазивных небольших опухолях и кистах средостения в этой зоне стернотомия может быть выполнена от яремной вырезки грудины до уровня четвертых реберных хрящей.

Удаление неинвазивных образований, расположенных в нижнем переднем средостении, целесообразно осуществлять через переднюю или переднебоковую торакотомия. Подход к среднему средостению обеспечивает боковая торакотомия, к заднему средостению — боковая и задняя торакотомия.

Загрудинный зоб может быть удален через типичный чресшейный доступ, а при загрудинном удалении рака щитовидной железы целесообразно

ней средняя стернотомия. При внутригрудном зобе, аденоме щитовидной железы целесообразно применить торакотомия.

В ряде случаев требуется комбинированный доступ. При аденоме нижнего полюса щитовидной железы, распространившейся кзади, а затем вниз паравerteбрально до аорты, между трахеей и пищеводом, перешедшей на правую сторону под верхней полой веной, корнем легкого до уровня нижней легочной вены удаление ее осуществимо из боковой торакотомии и чресшейного доступа. Невринома ганглия типа с внутригрудным и спинальным компонентом потребовала торакотомии и ламинэктомии.

Объемы операций при опухолях и кистах средостения следующие: радикальное или расширенное радикальное удаление образования (с окружающими тканями), комбинированное (с резекцией пораженных органов и структур) и условно-радикальное удаление образования (при инвазивных опухолях удаление видимой части опухоли), декомпрессия средостения (невозможность радикального удаления опухолей, высокочувствительных к химиолучевой терапии), эксплоративная операция, межсосудистые анастомозы для уменьшения выраженности синдрома сдавления верхней полой вены.

## Характеристика клинико-морфологических форм опухолей и кист средостения

### Кисты средостения

В средостении образуются различные кисты, большинство связано с развитием следующих частей заболеваний, особенно у молодых людей [3, 16]:

- в верхнем переднем средостении образуются кисты вилочковой железы. Они могут быть очень большими. Прогностически и терапевтически очень важно с помощью визуализации отличать их от тимом;
- в переднем, нижнем и среднем средостениях диагностируются дермоидные кисты, кисты перикарда и плевры;
- в среднем средостении диагностируются все кисты, возникающие из-за нарушения эмбрионального развития, состоящие из бронхогенных кист (50–70%), обособленно стоят энтерогенные кисты (7–15%). Кисты среднего средостения являются этиологией до 20% патологических изменений в средостении;
- в заднем средостении локализуются каудальные кисты и грыжи из желудочно-кишечного тракта.

Кисты средостения представляют собой тонкостенные однокамерные или многокамерные образования, емкость которых варьирует от не-

скольких миллилитров до 1–2 л. При КТ и МРТ кисты отображаются как одиночные образования с отчетливой капсулой, плотность которых соответствует жидкости.

Методы диагностики: УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ.

Основным методом лечения кист является их хирургическое удаление.

**Кисты вилочковой железы.** Они могут быть врожденными или приобретенными. Врожденные кисты развиваются из остатков тимофарингеального протока. Приобретенные кисты чаще всего обусловлены воспалительными или опухолевыми процессами. Клинические кисты вилочковой железы проявляются признаками сдавления окружающих тканей. Рентгенологически имеют округлые контуры, гомогенная структура, возможны кальцинаты на капсуле (рис. 13.8).

В вилочковой железе возможно развитие наряду с тимомой кисты (рис. 13.9).

Наблюдается также развитие дермоидной кисты в ней (рис. 13.10).

Методы диагностики кисты вилочковой железы: УЗИ, КТ, МРТ.

Показаниями к операции являются сдавление органов средостения, нарастающая клиническая симптоматика, инфицирование кист, их прорывы в полые органы, плевральную полость.

**Бронхогенные и энтерогенные кисты** происходят из aberrантных участков кишки в эмбриональном периоде [2, 3].

Бронхогенные кисты составляют 60% всех кист средостения, содержат псевдостратифицированный эпителий, бронхиальные железы и хрящи. Носят в основном доброкачественный характер. Клинически проявляют себя одышкой, кашлем, болями в груди. Образование на КТ гомогенное,

с овальными контурами, длинный размер расположен вертикально. Редко встречаются овоидные и грушевидные формы, краевое обызвествление стенок. Плотность образования может достигать плотности солидных процессов (рис. 13.11–13.13).

Бронхогенные кисты расположены вблизи крупных дыхательных путей, у пищевода, содержат хрящи и эпителий бронхов. Большинство диагностируется случайно, но могут инфицироваться [31], сдавливать дыхательные пути, легкие, артерии, вызывать коллапс, разрушаться [32–35].

На МРТ отмечается чередование гипо- и гиперинтенсивных участков. При прорыве кисты в бронхиальное дерево в ней выявляется уровень жидкости. После внутривенного усиления при КТ плотность содержимого кист не меняется. Диагноз подтверждается биопсией через бронхоскоп или торакоскоп. Показанием к операции являются рецидивирующая инфекция и прогрессивное увеличение кисты.

Энтерогенные кисты покрыты плоским эпителием или эпителием пищеварительного тракта, могут содержать ткани желудка или поджелудочной железы [2, 3]. Указанные кисты расположены рядом с пищеводом, при них встречаются другие аномалии развития пищеварительного тракта. В большинстве случаев течение симптоматично, реже отмечаются признаки сдавления окружающих органов. В ряде случаев возможны кровотечения и разрыв кист. В одном наблюдении отмечен острый панкреонекроз (рис. 13.14).

**Кисты перикарда** в основном врожденные, но бывают и приобретенные [3]. Они могут лежать на перикарде, диафрагме, передней стенке грудной клетки, в правом кардиодиафрагмальном углу [2].

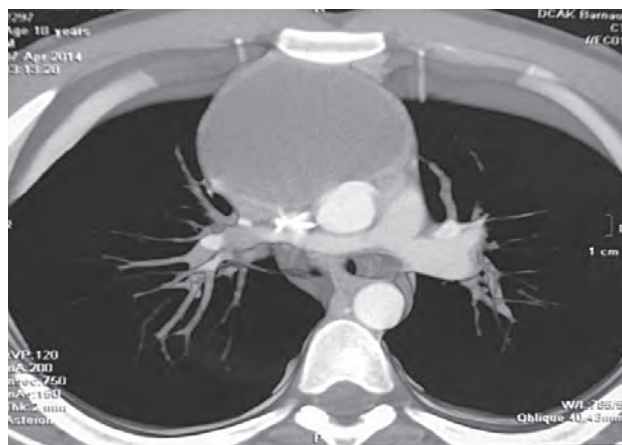
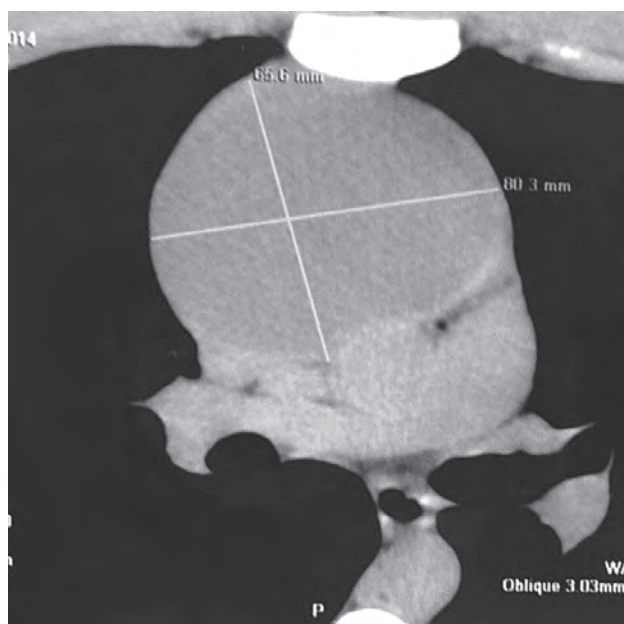


Рис. 13.8. Больной, 18 лет. Киста вилочковой железы в срединном средостении

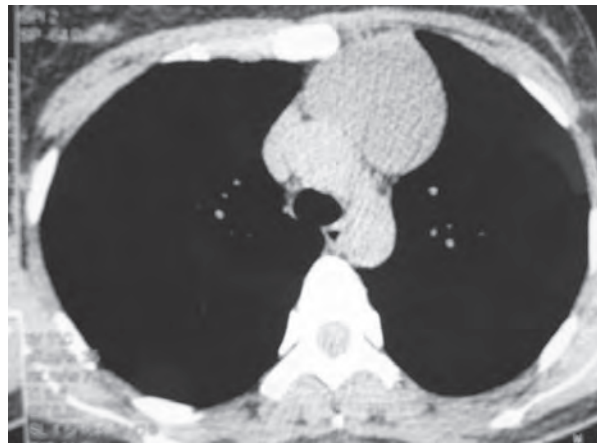
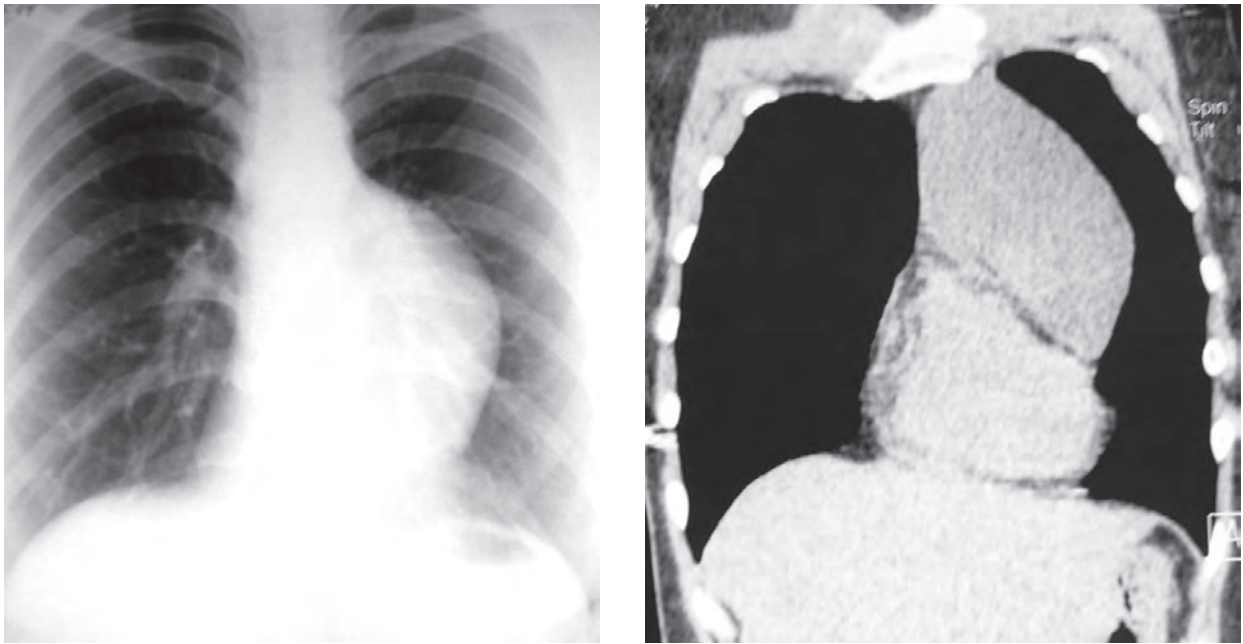


Рис. 13.9. Больная, 37 лет. Тимома с кистой вилочковой железы

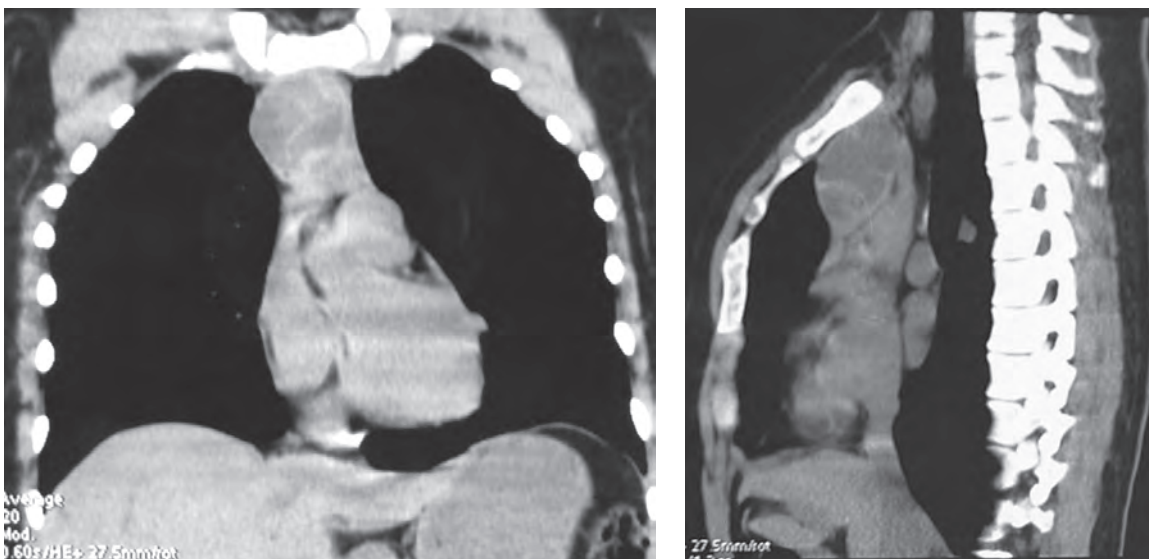
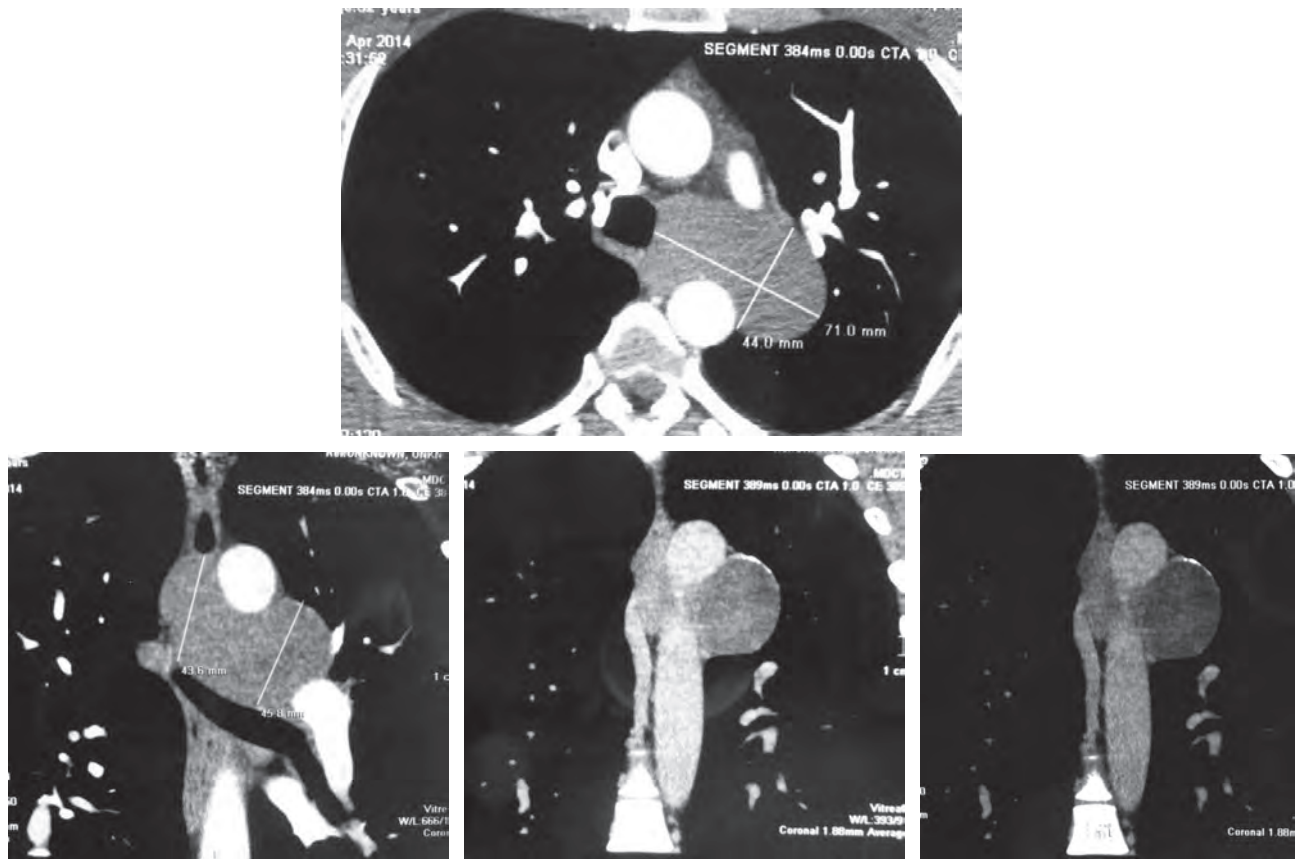
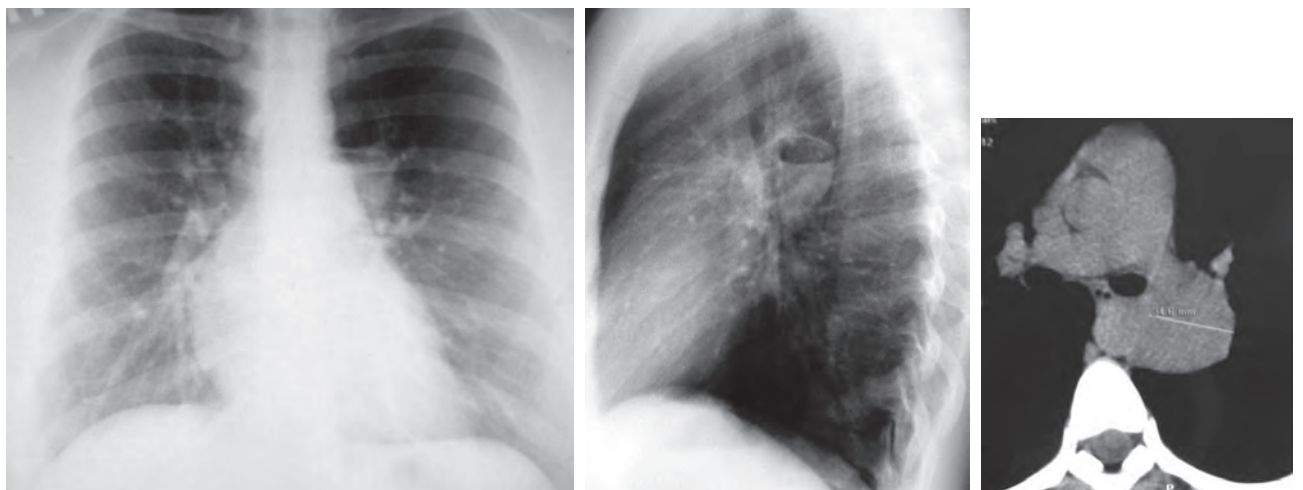


Рис. 13.10. Больная, 28 лет. Дермоидная киста вилочковой железы





**Рис. 13.11.** Больной, 32 года. Бронхогенная киста средостения слева от трахеи



**Рис. 13.12.** Больная, 25 лет. Бронхогенная киста

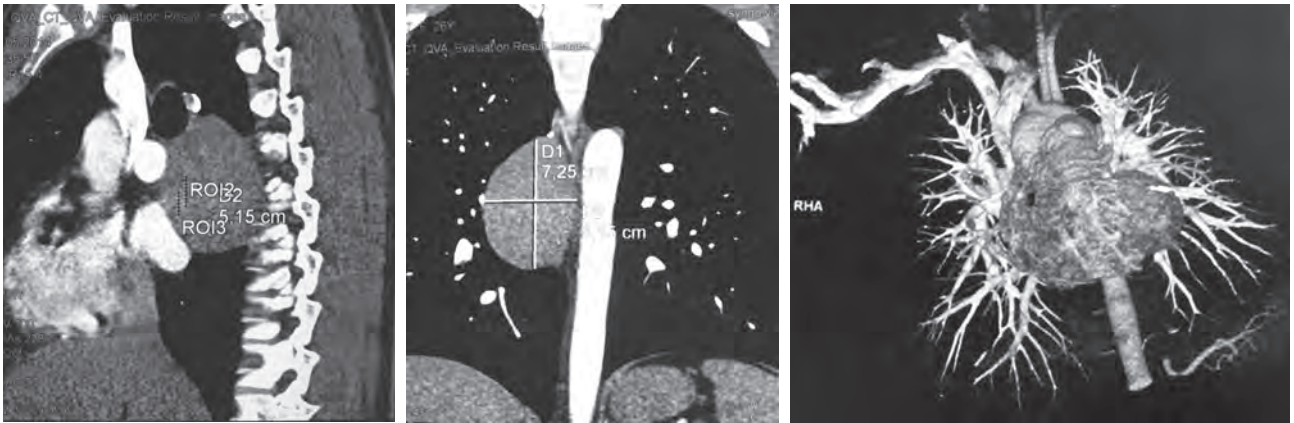


Рис. 13.13. Больная, 27 лет. Бронхогенная киста

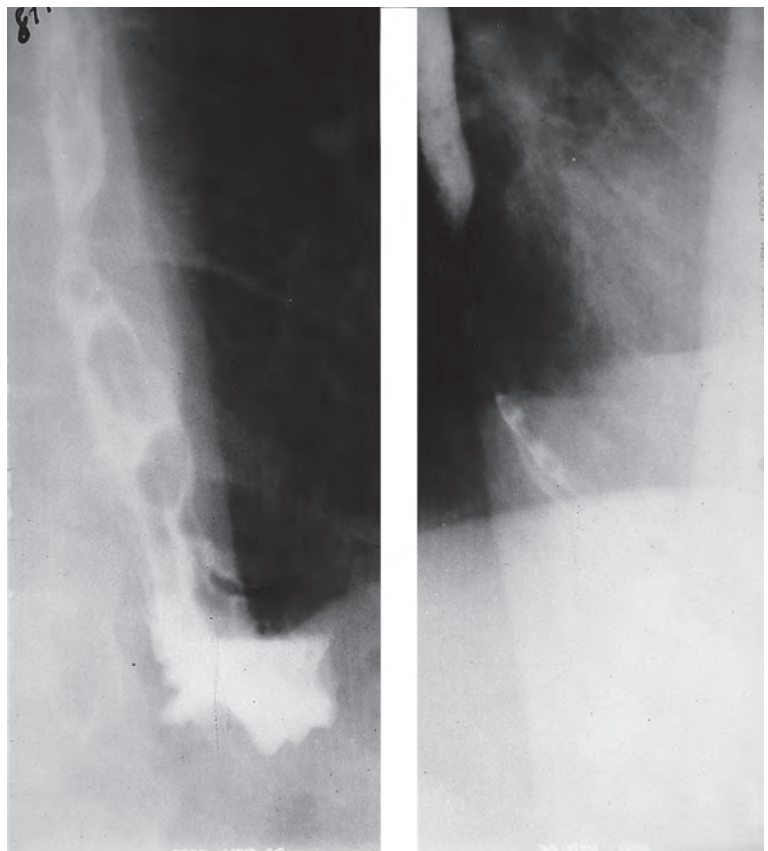


Рис. 13.14. Больной, 67 лет. Разрыв энтерогенной кисты с панкреонекрозом ткани поджелудочной железы, эктопированной в эмбриногенезе в пищевод

Редко эти кисты сообщаются с полостью перикарда. Жалобы у больных появляются в 40–50 лет и связаны с компрессией сердца и нарушением гемодинамики [35, 36, 39]. Кисты перикарда могут разорваться и вызвать кровоизлияние в полость перикарда с тампонадой [37] или внезапную сердечную недостаточность [38].

Для диагностики целесообразно применять УЗИ, МРТ.

Лечение: хирургическое удаление.

**Целомические кисты перикарда.** В правом кардиодиафрагмальном синусе встречаются в 60%, а в левом — в 30% случаев; в других отделах перед-

него средостения — в 10% наблюдений. Размеры колеблются от 3 до 20 см и более.

Типичные признаки — полуокруглая тень, прилегающая к сердцу, куполу диафрагмы и передней грудной стенке (рис. 13.15, см. ④<sup>+</sup>). Контуры четкие, редко волнистые. На КТ виден плавный переход медиастинальной плевры с сердечно-сосудистой тени на кисту. Многокамерная киста имеет неправильную форму и полициклические контуры, что нехарактерно для целомических кист.

Методы диагностики: УЗИ, КТ, МРТ.

Лечение: хирургическое удаление.

**Истинные дивертикулы перикарда.** Сохраняют связь с полостью сердечной сорочки при помощи шейки. В отличие от кист характеризуются грушевидной формой, причем суженная часть соответствует шейке, направленной к перикарду (рис. 13.16).

Кистозный характер образования достоверно устанавливается при УЗИ, однако исчерпывающую детальную характеристику дают КТ и МРТ.

Методы диагностики: УЗИ, КТ, МРТ.

Лечение: хирургическое удаление.

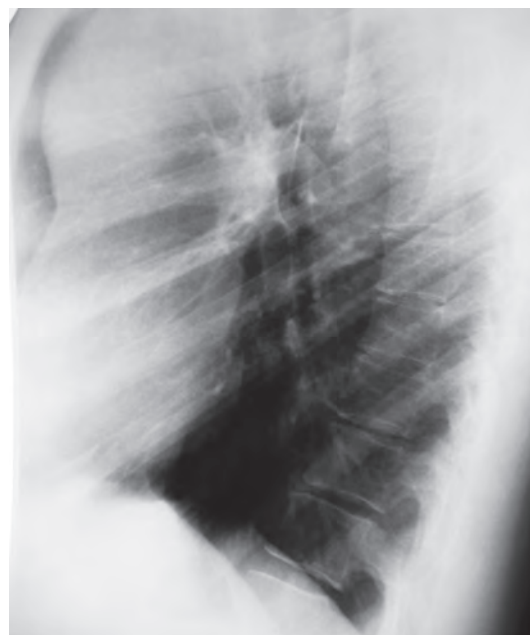
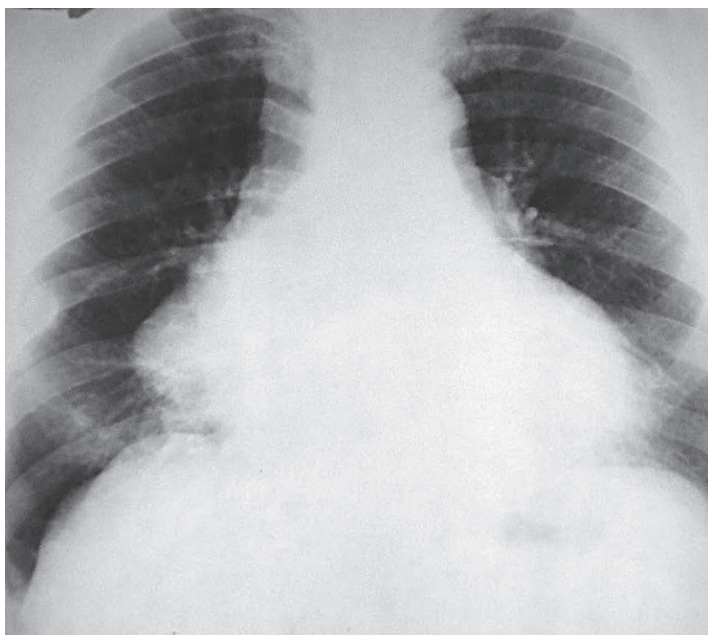
**Эхинококковые кисты.** Форма может быть круглой, овальной или неправильной с выступами. Контуры, как правило, четкие, но при присоединении воспалительного процесса становятся

расплывчатыми. Встречается обызвествление капсулы (рис. 13.17). Диагностика облегчается при наличии паразитов в печени. Лечение: хирургическое удаление.

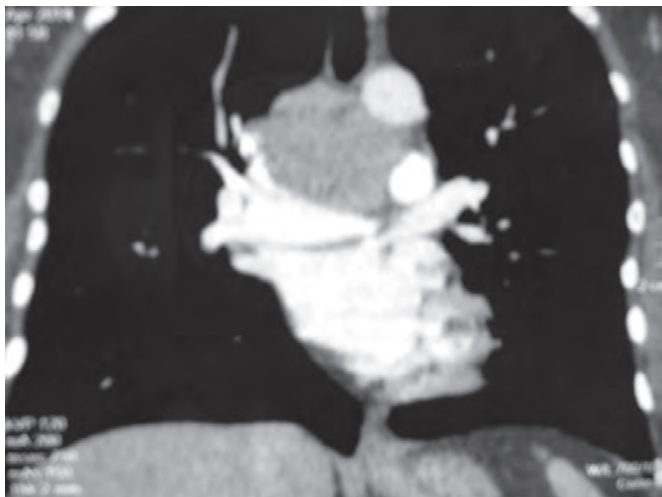
**Менингоцеле.** Располагается в реберно-позвоночном углу, имеет четкие и ровные контуры. Методы диагностики: КТ, МРТ (рис. 13.18).

**Кистозные гигромы (лимфангиомы).** Редкая врожденная аномалия лимфатических сосудов доброкачественной природы [3]. Чаще располагаются в верхнем этаже средостения. Структура однородная, стенки тонкие, четкие, ровные. Возможно агрессивное течение с инвазией в легкие, сердце. Чаще встречается у женщин до 35 лет.

Методы диагностики: УЗИ, КТ, МРТ.



**Рис. 13.16.** Больной, 74 года. Аномалия развития перикарда. Дивертикул перикарда справа. Полость перикарда доходит до верхней апертуры грудной полости, содержала 1,5 л светлой серозной жидкости

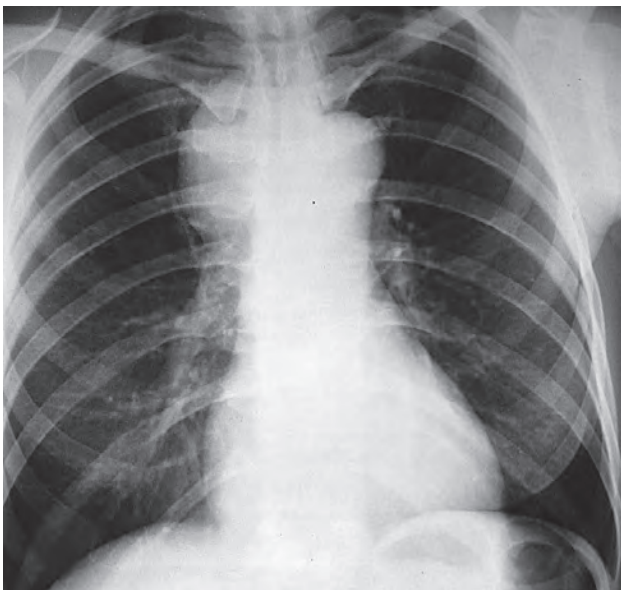


**Рис. 13.17.** Больная, 38 лет. Эхинококк средостения (вовлечение в фиброзную оболочку верхней полой вены)



**Рис. 13.18.** Рентгенограмма грудной клетки больной с менингоцеле

**Кисты грудного лимфатического протока.** Накопление лимфы с образованием кисты. При кисте грудного лимфатического протока киста локализуется между аортой, пищеводом, трахеобронхиальным деревом и позвоночником. Вызывает боль в груди, кашель, одышку. Рентгенологически гомогенная киста, напоминающая перикардальную [3]. Методы диагностики: УЗИ, КТ, МРТ (рис. 13.19). Лечение хирургическое.



**Рис. 13.19.** Больная, 41 год. Киста грудного лимфатического протока

## Опухоли средостения

### Тимома

Наиболее распространенное новообразование среди опухолей средостения — тимома, развивающаяся прежде всего в передневерхней его части

[7, 8, 40–42]. Ранее под тимомой понималась любая растущая в вилочковой железе опухоль, но сегодня под этим термином понимаются только эпителиальные опухоли вилочковой железы [3].

В США заболеваемость тимомой составляет 0,13 на 100 000 человеко-лет [43]. Возраст пациентов чаще варьирует от 40 до 60 лет независимо от пола. Большинство тимом не являются биологически агрессивными, но у каждого третьего оперируемого больного определяется выход опухоли за пределы капсулы, однако лимфогенные и гематогенные метастазы встречаются редко [5]. Для более четкой дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей отдельные их виды были классифицированы гистологически.

### Классификация опухолей вилочковой железы Всемирной организации здравоохранения (2004)

- Эпителиальные опухоли.
  - Тимома:
    - ✦ тип А (веретено-клеточная, медуллярная);
    - ✦ тип АБ (смешанная);
    - ✦ тип Б1 (богатая лимфоцитами, лимфоцитарная, в основном кортикальная, органоидная);
    - ✦ тип Б2 (кортикальная);
    - ✦ тип Б3 (эпителиальная, атипичная, сквамозидная, высокодифференцированная карцинома тимуса);
    - ✦ микронодулярная;
    - ✦ метапластическая;
    - ✦ микроскопическая;
    - ✦ склерозирующая;
    - ✦ липофиброаденома.
  - Карцинома тимуса (включая нейроэндокринные эпителиальные опухоли тимуса):
    - ✦ плоскоклеточная;
    - ✦ базалиоидная;
    - ✦ мукоэпидермоидная;
    - ✦ карцинома, похожая на лимфоэпителиому;
    - ✦ саркоматоидная (карциносаркома);
    - ✦ светлоклеточная;
    - ✦ аденокарцинома;
    - ✦ папиллярная;
    - ✦ карцинома с транслокацией t;
    - ✦ высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы (карциноидные опухоли) — типичные карциноиды; атипичные карциноиды;
    - ✦ низкодифференцированные нейроэндокринные;
    - ✦ недифференцированные — крупноклеточная нейроэндокринная карцинома; мелкоклеточная карцинома нейроэндокринного типа;
    - ✦ комбинированные эпителиальные опухоли тимуса, включающие нейроэндокринные карциномы.

В клинических целях применяется классификация Masaoka [50], Levine и Rosai [51], Marino,

Kirehner и Miller-Hermelink [52], позволяющие оценить распространенность тимом (табл. 13.13, 13.14).

**Таблица 13.13.** Классификация по Levine и Rosai [51]

Тип	Дефиниции
Доброкачественная тимома	Нет инвазии капсулы, цитологически доброкачественная
Злокачественная тимома, категория I	Инвазия капсулы или метастазы
Злокачественная тимома, категория II	Нет инвазии капсулы, нет метастазов, но цитологически злокачественная
Рак вилочковой железы	Инвазия в капсулу, могут быть метастазы, не содержит незрелые Т-лимфоциты, часто имеет дольковое строение, разделяемое фиброзной тканью

**Таблица 13.14.** Стадии распространения эпителиальной опухоли вилочковой железы по Masaoka [50]

Стадия	Критерии
I	Опухоль макроскопически находится в капсуле, микроскопически нет инвазии капсулы
IIa	Микроскопически инвазия в окружающую клетчатку или медиастинальную плевру
IIb	Микроскопическая инвазия капсулы
III	Макроскопическая инвазия соседних органов: перикарда, крупных сосудов легких
IVa	Переход процесса на плевру или перикард
IVb	Лимфогенные или гематогенные метастазы

У большинства больных развитие тимом бессимптомно. У трети пациентов отмечаются боль в груди, кашель, одышка [44]. В клинических

проявлениях тимом возможны многочисленные системные синдромы [7, 8, 45]. Чаще других встречается миастения (от 10 до 50%), возможно, связанная с аутоиммунным механизмом [46, 47]. Ряд системных синдромов связан с аплазиями костного мозга, миокардитом, гипогаммаглобулинемией, коллагенозами, другими злокачественными новообразованиями.

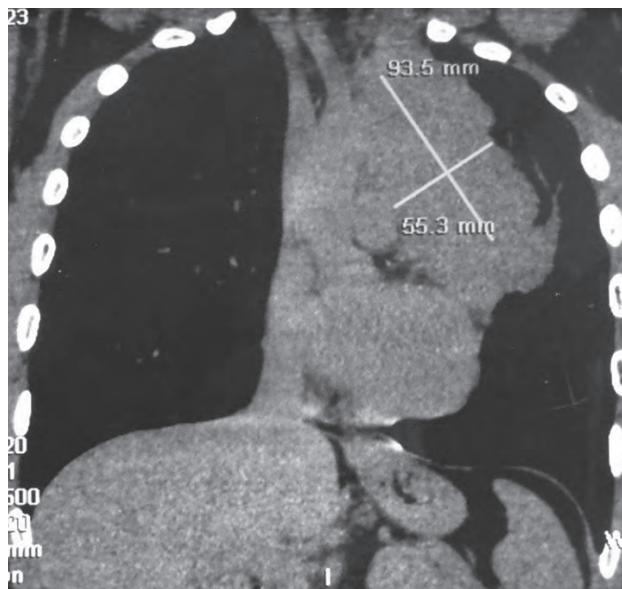
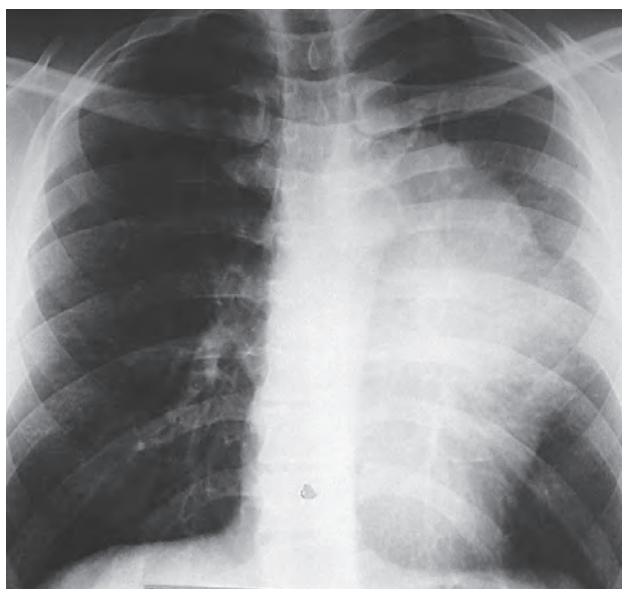
На рентгенограммах грудной клетки тимомы чаще располагаются в середине верхнего этажа переднего средостения, асимметрично (рис. 13.20–13.23).

Форма овоидная, грушевидная или слегка уплотненная. Контуры ровные, иногда крупноволнистые. Структура чаще однородная. Локализация чаще однородная (в отличие от гиперплазии вилочковой железы), чаще всего расположенной рядом с сердцем (рис. 13.24), магистральными сосудами [48, 49]. В отдельных наблюдениях тимома выявлялась на фоне резкой гиперплазии вилочковой железы (рис. 13.25).

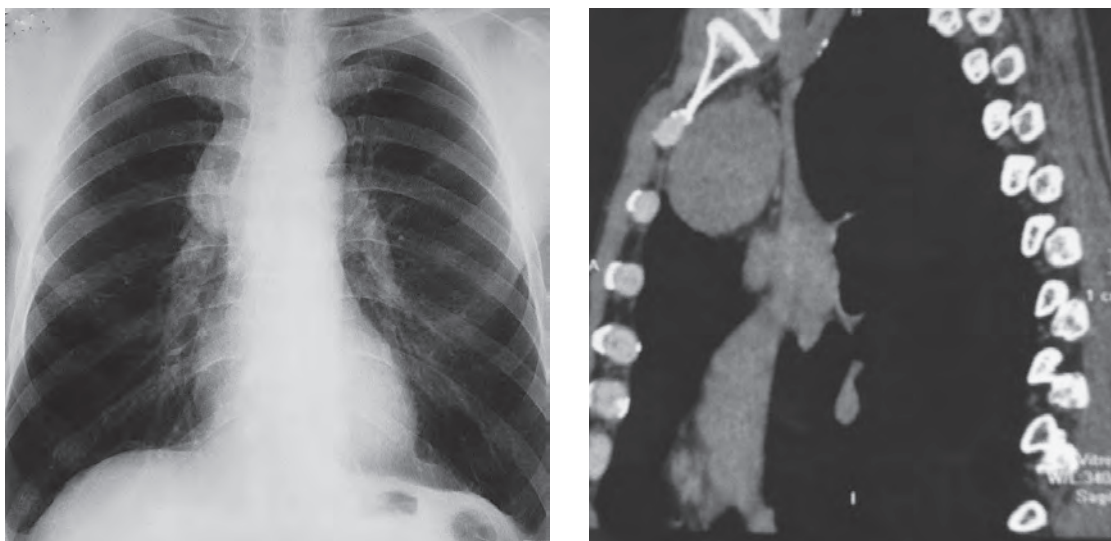
Злокачественные тимомы имеют бугристые контуры. На компьютерной томограмме в области новообразований могут определяться жир, участки некроза, геморрагий, кисты. Инфильтрацию опухоли в окружающую ткань можно выявить с помощью МРТ. Этот метод целесообразно использовать для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований, с этой же целью можно использовать ПЭТ [5, 23].

В лечебной тактике приоритетным является полное удаление опухоли вилочковой железы. Планируемое лечение зависит от стадии процесса (табл. 13.15).

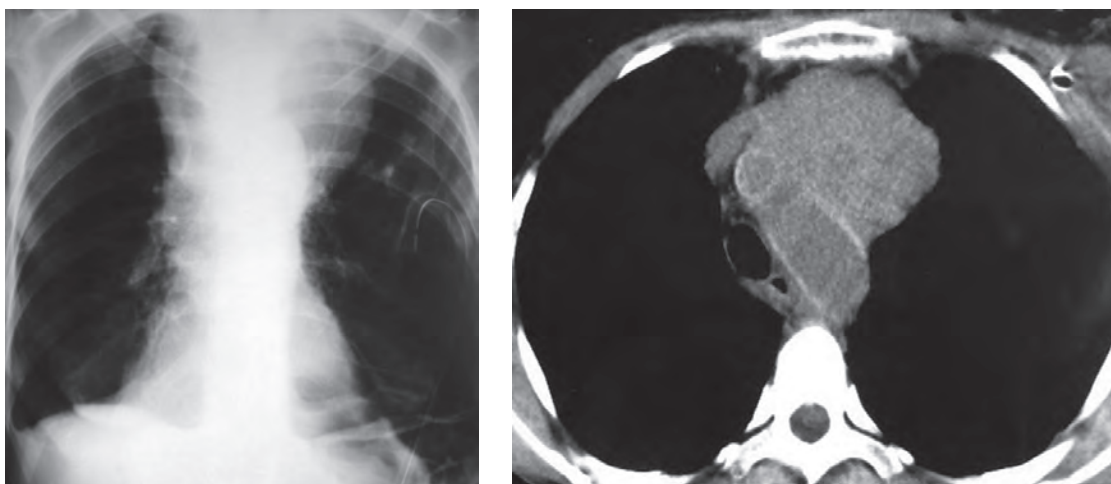
По классификации Masaoka [50] планируется лечебная тактика (табл. 13.15).



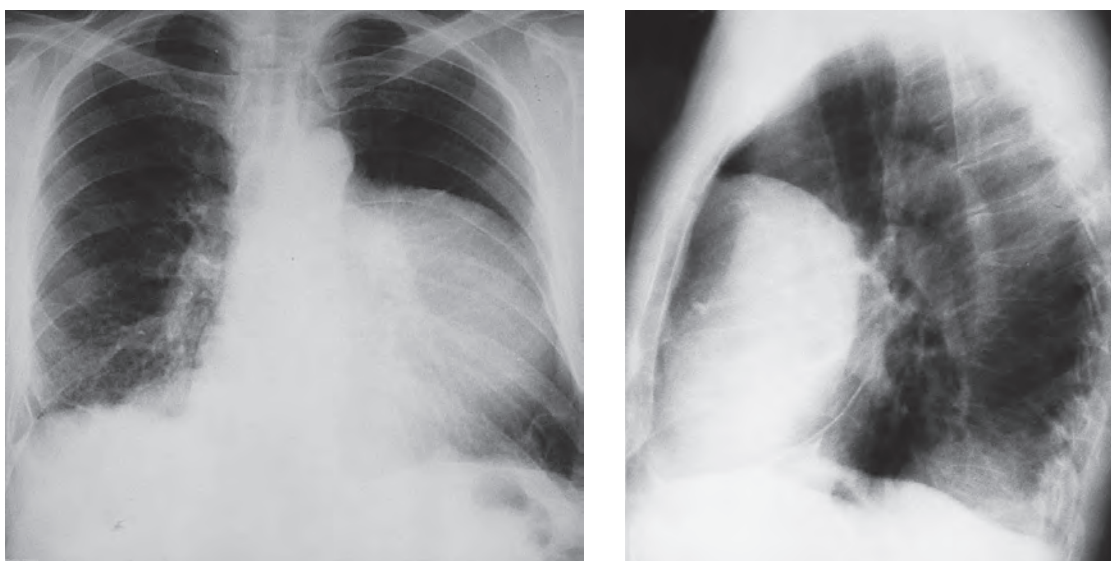
**Рис. 13.20.** Больной, 31 год. Злокачественная тимома



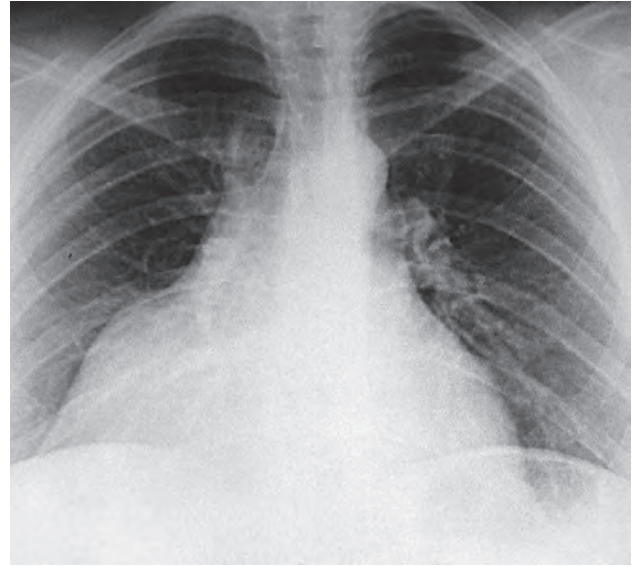
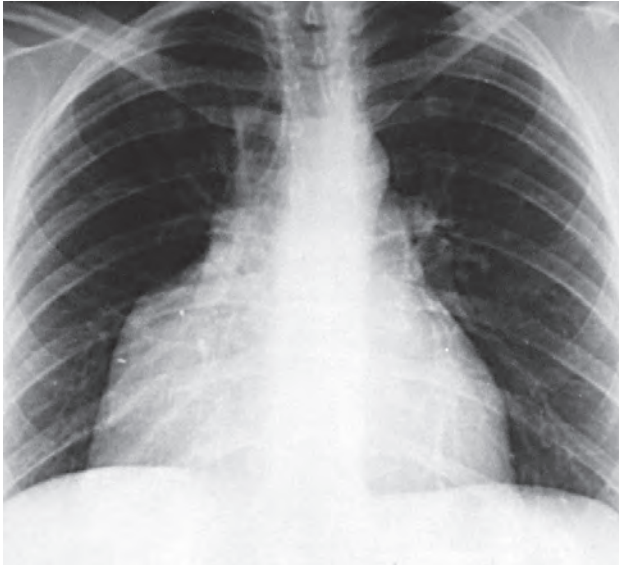
**Рис. 13.21.** Больной, 62 года. Веретено-клеточная тимомы, вариант А



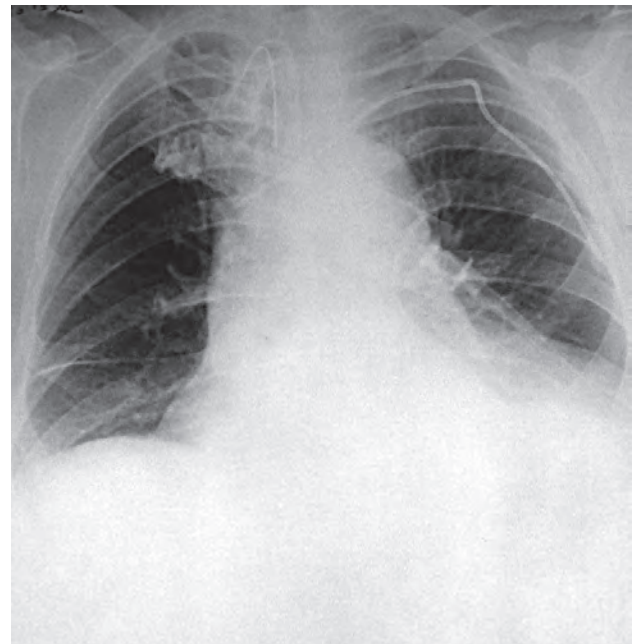
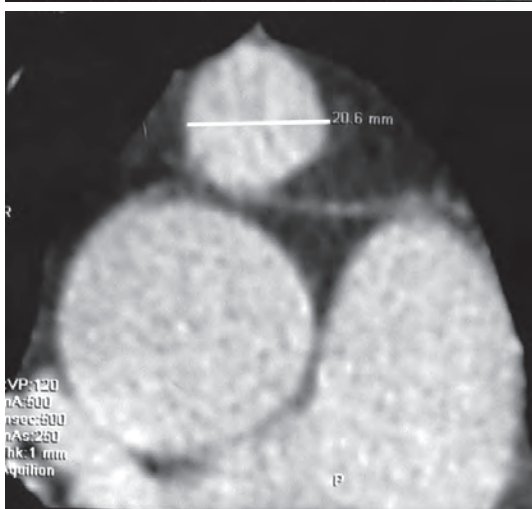
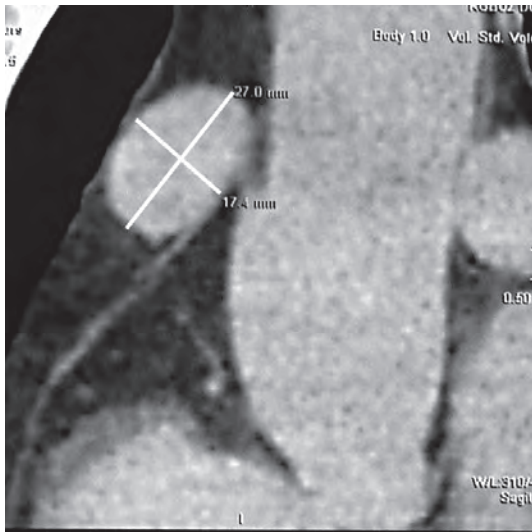
**Рис. 13.22.** Больная, 71 год. Новообразование средостения (тимомы). T4N3M0. Левосторонний спонтанный рецидивирующий пневмоторакс



**Рис. 13.23.** Больной, 55 лет. Тимомы средостения



**Рис. 13.24.** Больная, 22 года. Тимомы средостения, распластанная на перикарде



**Рис. 13.25.** Больная, 67 лет. Тимомы в гиперплазированной вилочковой железе

**Таблица 13.15.** Планирование лечения тимом в зависимости от стадии процесса

	Хирургия	Лучевая терапия	Химиотерапия
I	Полное удаление	Нет	Нет
II	Полное удаление	35–50 Gg	Нет
III	Полное удаление	35–50 Gg	Нет
	Неполное удаление	35–50 Gg	Цисплатин-комбинация
	Вторичное оперативное вмешательство	± Первичная лучевая терапия	± Первичная химиотерапия
IVa	Циторедукция	35–50 Gg	± Первичная химиотерапия
	Вторичное оперативное вмешательство	± Первичная лучевая терапия	± Первичная химиотерапия
IVb	В отдельных случаях вторичное оперативное вмешательство	± Первичная лучевая терапия	± Первичная химиотерапия

Приоритет в выборе методов лечения отдается хирургическому методу, на втором месте — лучевая терапия. Реже применяется химиотерапия. Со II стадии в лечение включается лучевая терапия, при невозможности локального воздействия — химиотерапия. Иллюстрацией может служить адьювантная VAPP-химиотерапия (табл. 13.16).

Повторять 4 нед, пока не нормализуются показатели крови.

Доказана эффективность каждого отдельного препарата.

Реже применяется СНОР-протокол: циклофосфамид, адриамицин<sup>®</sup>, винкристин, преднизолон и др. Риск инвазии и метастазов тимом во многом связан с типом (табл. 13.17).

**Гиперплазия вилочковой железы.** В настоящее время это понятие воспринимается неоднозначно. Чаще речь идет о трансформации тканей вилочковой железы вместе с увеличением ее лимфоузлов, но не ассоциированной с увеличением самой вилочковой железы, сочетающейся более чем в 75% случаев с миастенией *gravis* [3]. Это может наблюдаться также при СКВ, болезни Аддисона, ревматоидном артрите, циррозе печени. Истинная гиперплазия вилочковой железы сопровождается

увеличением органа и подлежит хирургическому удалению.

**Другие новообразования, развивающиеся в вилочковой железе [2].** Среди них следует отметить карциноид [53, 54]. Он может проявиться синдромом Иценко–Кушинга и клинической картиной, характерной для эктопической продукции ряда биологически активных веществ. В вилочковой железе может возникнуть лимфома Ходжкина (рис. 13.26). Наблюдается также тимолипома [55].

#### Лимфома

Лимфомы составляют от 10 до 20% всех новообразований средостения [7–10]. Преимущественная локализация лимфом — переднее и среднее средостение.

**Классификация лимфом и гемопоэтических новообразований средостения Всемирной организации здравоохранения (2004)**

- В-клеточная лимфома:
  - первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома;
  - экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны тимуса из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой.

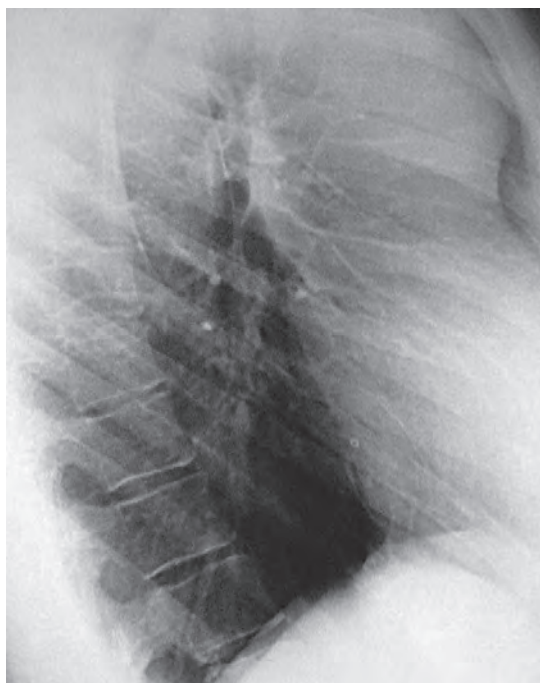
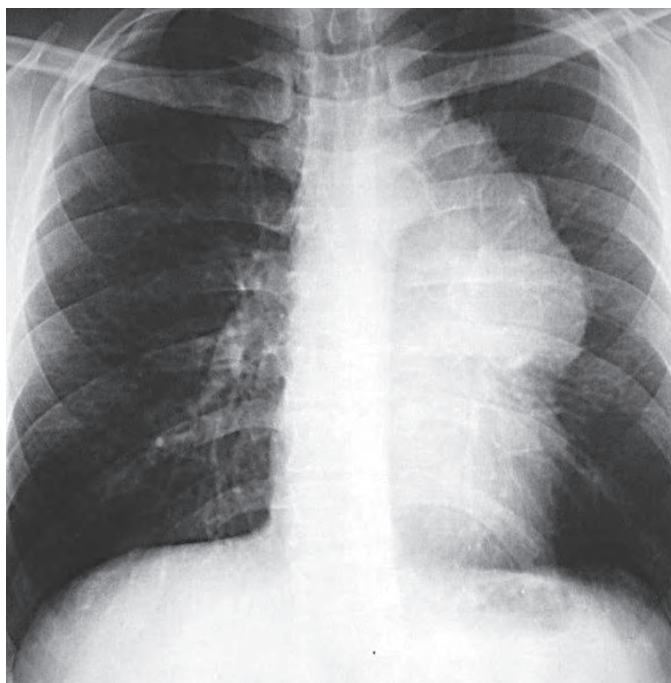
**Таблица 13.16.** Адьювантная VAPP-химиотерапия тимом

Лекарственное средство	Дозировка	Дни
Блеомицин	12 мг/м <sup>2</sup> , внутривенно	1
Адриамицин <sup>®</sup>	50 мг/м <sup>2</sup> , кратная инфузия	1
Цисплатин	50 мг/м <sup>2</sup> , кратная инфузия	1
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> , перорально	1–5

**Таблица 13.17.** Классификация тимом Marino, Kirchner и Muller-Hermelink [52]

Тип тимомы	Инвазия, %	Метастазы
Медуллярная	–	–
Смешанная	–	–
Преимущественно кортикальная	23	+
Кортикальная	37	+
Высокодифференцированная злокачественная	74	+
Неорганизованная злокачественная	100	+





**Рис. 13.26.** Больная, 28 лет. Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) в вилочковой железе, IIa

- Т-клеточная лимфома:
  - Т-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников;
  - Т-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников;
  - Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников;
  - острый лимфобластный лейкоз/Т-клеточная лимфобластная лимфома из клеток-предшественников.
- Лимфогранулематоз средостения (лимфома Ходжкина).
- Лимфомы неясного генеза (между лимфогранулематозом и неходжкинскими лимфомами).
- Гистиоцитарные опухоли и опухоли из дендритных клеток:
  - гистиоцитоз из клеток Лангерганса;
  - саркома из клеток Лангерганса;
  - гистиоцитарная саркома;
  - злокачественный гистиоцитоз;
  - фолликулярная опухоль из дендритных клеток;
  - фолликулярная саркома из дендритных клеток;
  - опухоль из дендритных клеток;
  - саркома из дендритных клеток.
- Миелоидная саркома и острая миелоидная лейкемия экстрамедуллярного происхождения.
 

Первый вопрос, который необходимо решить по этой проблеме: какого вида медиастинальная лимфома (табл. 13.18) — ходжкинская или неходжкинская?

В клинической практике могут наблюдаться лихорадка, почечная потливость, потеря массы тела.

**Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз).** Большинство лимфом Ходжкина встречается у детей

**Таблица 13.18.** Дифференциальная диагностика медиастинальных лимфом [3]

Злокачественные лимфомы	Метастазы	Возможные другие процессы в средостении
Ходжкинская	Тяжелый случай бронхиального рака	Саркоидоз
Неходжкинская	Почечно-клеточный рак	Воспалительная лимфаденопатия
	Рак молочной железы	При пневмонии
	Меланома	При туберкулезе

[56]. Ходжкинская лимфома возникает преимущественно у подростков, молодых людей и у лиц старше 50 лет.

Лимфомы Ходжкина определяются в виде большого массива в переднем средостении, вовлекая в процесс вилочковую железу, внутригрудные лимфоузлы (рис. 13.27) [57].

Ходжкинская лимфома гистологически характеризуется клетками Ходжкина–Штернберга с иммунофенотипами CD 30<sup>+</sup>, CD 45<sup>-</sup>, CD 15<sup>+</sup> (в 85% случаев).

Чаще сначала появляется компактная группа увеличенных лимфатических узлов верхнего этажа средостения. В костях находят склеротические и литические изменения. Развиваются изменения в легких, которые могут быть крайне разнообразными, — инфильтраты, грубые тяжистые тени, полосы.

После установления гистологического диагноза необходимо с помощью КТ определить стадии процесса.

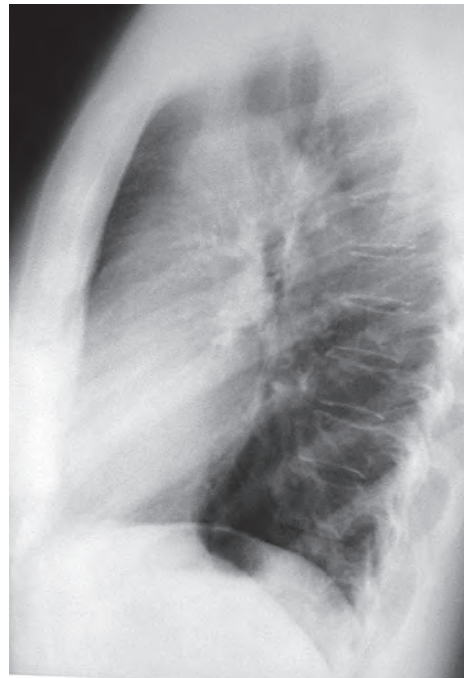
- Стадия 1. Поражение одной группы лимфатических узлов или одного экстралимфатического участка.

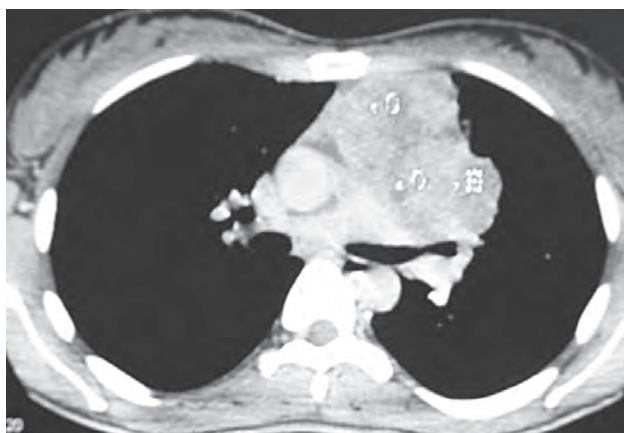
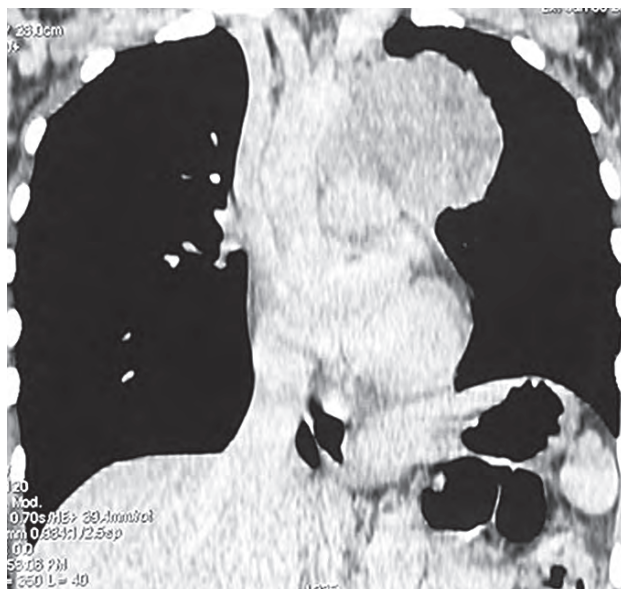
- Стадия 2. Поражение двух и более групп лимфатических узлов на одной стороне; может включать локальное поражение единичного экстранодулярного участка.
- Стадия 3. Поражение лимфатических узлов и экстранодулярные изменения с обеих сторон.
- Стадия 4. Диссеминированное поражение одного и более лимфатических органов, которое сочетается с поражением лимфатических узлов.

Методы диагностики: КТ, МРТ, эндоскопия с прицельной биопсией.

Лечение: стадийно-ориентированное, как и при других локализациях.

**Неходжкинские лимфомы.** Развиваются чаще у лиц старше 50 лет. Склонны к диссеминации. Их развитие зависит от типа опухоли. Медленно растущие опухоли (например, фолликулярная мелкоклеточная лимфома) трудно поддается лечению. Агрессивные лимфомы (например, апластическая, диффузная крупноклеточная) более чувствительные к лечению и 30–60% из них могут быть излечены [42].

**Рис. 13.27.** Больная, 49 лет. Лимфома Ходжкина с инфильтрацией верхней доли левого легкого



**Рис. 13.28.** Больная, 27 лет. Медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома, CD-20 позитивная

Первичная медиастинальная В-клеточная лимфома — подвид диффузной крупноклеточной лимфомы (рис. 13.28).

В-клеточная лимфома характеризуется инфильтрацией крупных клеток с фенотипом CD-20.

Т-клеточная лимфома характеризуется неблагоприятным течением, резко активизируется при беременности (рис. 13.29).

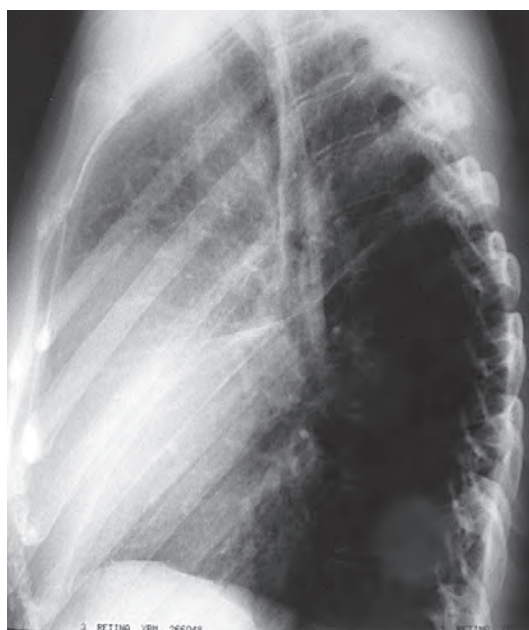
Методы диагностики: КТ, МРТ, эндоскопия, биопсия.

При I и II стадиях с низкой степенью злокачественности чаще применяется лучевая терапия, при более высоких стадиях с высокой злокачественностью — химиотерапия.

**Лимфосаркома.** Контуры крупноволнистые, полициклические. При сдавлении крупных бронхов могут появляться ателектазы.

Методы диагностики: КТ, МРТ, ПЭТ.

**Увеличение лимфоузлов средостения.** В литературе много классификаций лимфоузлов средостения [25, 58]. Большинство авторов считают верхним пределом для нормального узла наибольшую длину по оси до 1 см [59]. Не рассматривая в этой главе РЛ, следует иметь в виду увеличение лимфоузлов средостения при лимфомах, метастази-



**Рис. 13.29.** Больная, 30 лет. Неходжкинская Т-клеточная лимфома с поражением лимфоузлов средостения и надключичных областей. Ателектазы IV и V сегментов правого легкого

ческом раке предстательной железы [60], гранулематозном воспалении (саркоидоз, инфекция) [61], туберкулезе, грибковых поражениях, гистоплазмозе, болезни Кастельмана, ангиофолликулярной лимфоидной гиперплазии, ВИЧ-инфекции, саркоме Капоши и т.д.

**Герминогенные опухоли средостения**

В соответствии с классификацией ВОЗ (2004) выделяют четыре варианта герминогенных опухолей.

**Классификация герминогенных опухолей средостения Всемирной организации здравоохранения (2004)**

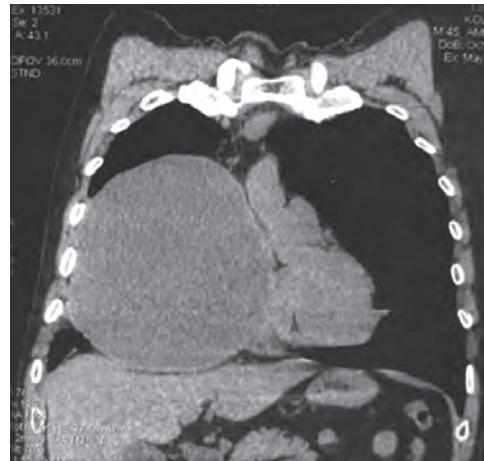
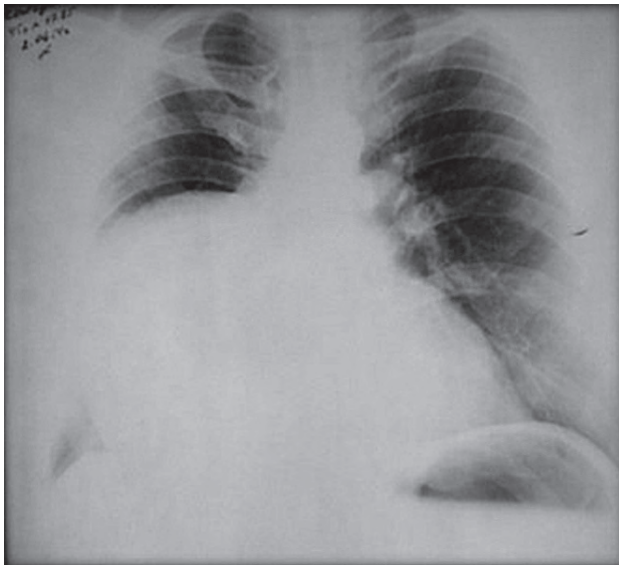
- Герминогенные опухоли одного гистологического типа (чистые герминогенные опухоли):
  - семинома;
  - эмбриональная карцинома;
  - опухоли желточного мешка;
  - хорионкарцинома;
  - тератома зрелая;
  - тератома незрелая.
- Герминогенные опухоли более чем одного гистологического типа (смешанные герминогенные опухоли).

- Герминогенные опухоли со злокачественной опухолью соматического типа.
- Герминогенные опухоли с гематологической злокачественной опухолью.

**Дермоиды и тератомы.** В 70% случаев тератомы и дермоидные кисты занимают средний этаж переднего средостения, а в 30% — верхний этаж. В нижнем отделе располагаются очень редко, обычно при очень больших размерах. Тератомы могут быть доброкачественными (75%) и злокачественными. Проявляются при больших размерах. Злокачественные тератомы могут давать метастазы.

Важным рентгенологическим признаком является обнаружение в толще опухоли плотных включений — зубов, челюстей, фаланг, волос и т.п. Другой важный признак — краевое обызвествление в виде скорлупы, встречается в 15% случаев. Контуры доброкачественных тератом ровные и четкие, злокачественных — бугристые и нечеткие. В дермоидных кистах, осложненных прорывом в бронх или пищевод, определяются скопление воздуха и уровень жидкости. При нагноении дермоидных кист выявляется значительная перифокальная инфильтрация (рис. 13.30).

Методы диагностики: УЗИ, КТ, МРТ.



**Рис. 13.30.** Больная, 58 лет. Тератома средостения и правого гемиторакса. Образование выявлено перед операцией на позвоночнике по поводу грыжи Шморля

Лечение: оперативное. Рецидивы встречаются редко.


**Семиномы** являются злокачественными опухолями, располагающимися в переднем средостении. Развиваются относительно медленно в третьем десятилетии жизни у мужчин. Почти всегда проявляются клиническими симптомами, включающими боль, одышку, кашель, охриплость голоса, дисфагию. Для семиномы характерно агрессивное течение с инвазией опухоли в окружающую ткань, синдромом сдавления полой вены, с метастазами в кости. Они могут выделять хорионический гонадотропин, но не альфа-фетопротеин. Возможно возникновение гинекомастии (в 50% случаев) [8]. Факторы неблагоприятного прогноза: возраст старше 35 лет, синдром сдавления верхней полой вены, надключичные, шейные и прикорневые лимфоузлы, фебрильная температура [62, 63].

Семиномы радиочувствительны (доза облучения 35–45 Гр), реагируют на химиотерапию [67, 68] с цисплатином (с фосфамидом<sup>®</sup>, винбластином и др.). Долгосрочная выживаемость составляет 50% [64–66], пятилетняя — 100% [3].

Прогноз несеминомных опухолей зародышевых клеток менее благоприятен. У всех больных повышен альфа-фетопротеин, у 50% — хорионический гонадотропин.

Лечение начинается с химиотерапии, комбинацией с цисплатином. После редукции удаляются остатки опухолей. Длительные безрецидивные ремиссии достигаются у 50–70% больных.

**Мезенхимальные опухоли** возникают из жира, соединительной ткани, мышц, кровеносных и лимфатических сосудов в разном соотношении и опухоли невrogenного происхождения. Наиболее частая злокачественная опухоль у взрослых — прогностически неблагоприятная липосаркома [3].

Клиническая картина их может быть бессимптомной или сопровождаться признаками сдавления окружающих органов и тканей, зависящими от локализации, размеров опухолей и их инвазивной активности. Половина мезенхимальных опухолей злокачественные. Рентгенологически затемнение отмечается большими размерами, исходит из средостения и смещается в плевральную полость. Контуры затемнения могут быть четкими, но это не свидетельствует о доброкачественности ее характера (рис. 13.31, см. ; рис. 13.32, 13.33).

Первичный диагноз: «релаксация диафрагмы».

В мезенхимальные образования входят липомы, фибромы, мезотелиомы, гемангиоэндотелиомы, лимфангиомы и др. (рис. 13.34).

Если новообразование не очень большое, но сопровождается клиническими симптомами, то следует заподозрить злокачественный его характер [7, 40].

Наиболее распространенной мезенхимальной опухолью является липома, расположенная чаще всего в переднем средостении, в области сердеч-

но-диафрагмальных узлов (в 80% случаев). В виде песочных часов может располагаться двумя частями по обе стороны диафрагмы. Она бывает капсулированной или декапсулированной.

Участков кальцинации нет. Контуры ровные или слегка бугристые. При локализации в верхнем этаже форма приближается к шаровидной. Жир достоверно выявляется при КТ благодаря низким коэффициентам ослабления — от –70 до –130 НУ. При МРТ чистый жир имеет одинаково высокую интенсивность сигнала на T1- и T2-взвешенных томограммах.

При недостаточном разграничении периметра образования можно предположить злокачественный характер опухоли (липосаркомы, липофибросаркомы, миксолипомы). Значительно чаще в средостении выявляется липоматоз — переизбыток гистологически нормального жира [68]. На рентгенограмме это выявляется как гладкое расширение контуров средостения низкой плотности [69].

Липосаркомы имеют агрессивное течение, могут выявляться в виде отдельных метастазов [70].

Злокачественные жировые опухоли (липосаркомы, липофибросаркомы, миксолипомы) дифференцируются при биопсии. Отличаются инвазивным ростом и на момент выявления часто прорастают в близлежащие сосуды или камеры сердца. Иногда они имеют неравномерную мягкотканную плотность — более + 20 НУ.

Методы диагностики: УЗИ, КТ, МРТ.

Лечение: хирургическое, удаление опухоли. При сдавлении окруженных органов злокачественными опухолями — лучевая терапия.

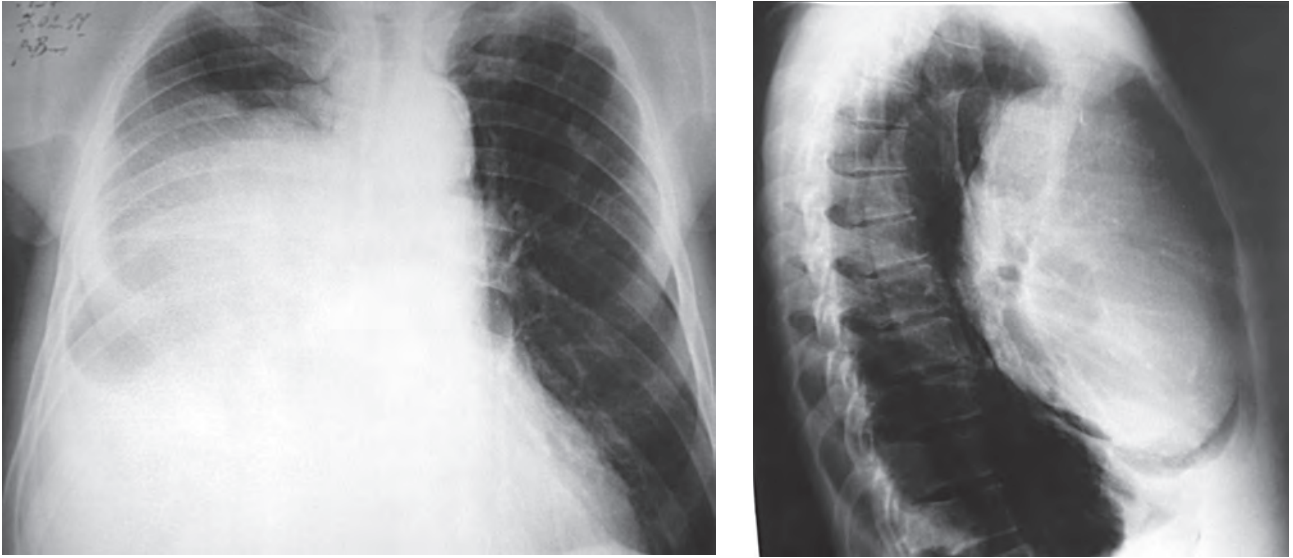
#### Неврогенные опухоли

Подавляющее большинство опухолей из нервной ткани локализуется в заднем средостении [7, 8], причем в 90% случаев они располагаются паравертебрально в области реберно-позвоночного угла. Форма округлая или овоидная. Нервно-сосудистая ножка может быть одиночной (при опухолях, исходящих из нервного ствола): если опухоль происходит из симпатических ганглиев, могут быть 2–3 ножки и более.

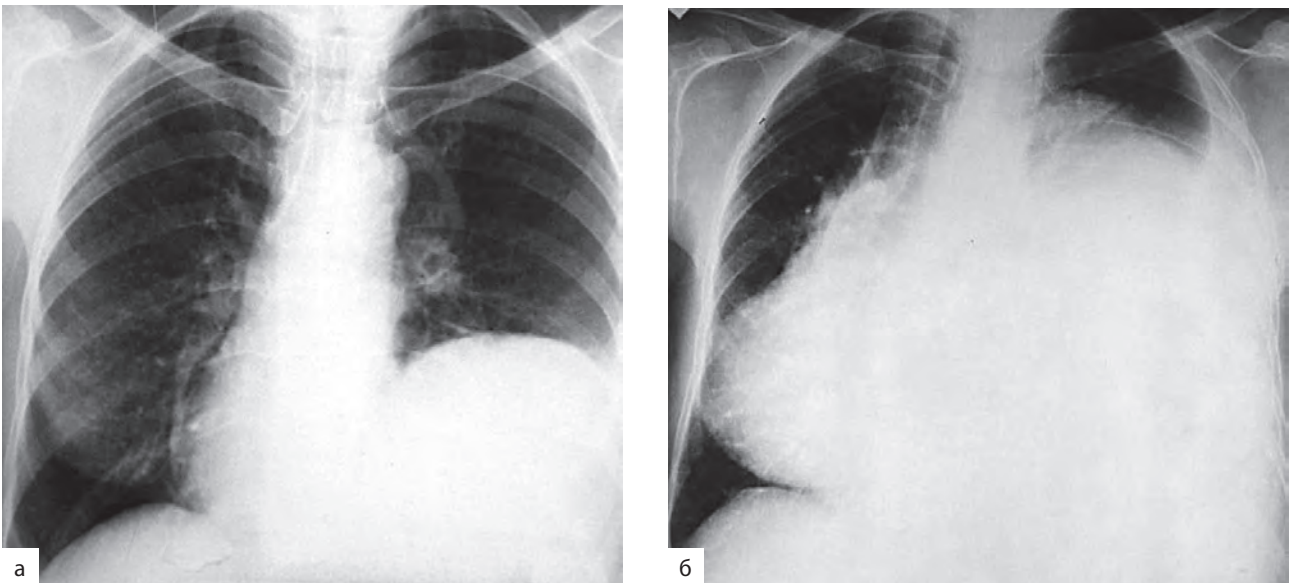
Неврогенные опухоли классифицируются по месту происхождения: периферические нервы, симпатические ганглии, параганглионарная ткань (рис. 13.35–13.38).

**Классификация неврогенных опухолей средостения [42]**

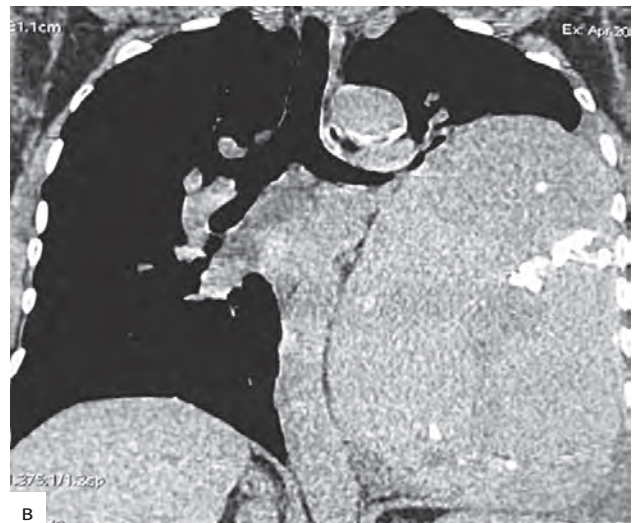
- Оболочки нерва:
  - доброкачественные — нейролеммома (шваннома), нейрофиброма, меланотическая шваннома, опухоли из гранулярных клеток;
  - злокачественные — нейрофибросаркома.
- Клетки ганглиев:
  - доброкачественные — ганглионейрома;
  - злокачественные — ганглионейробластома, невробластома.

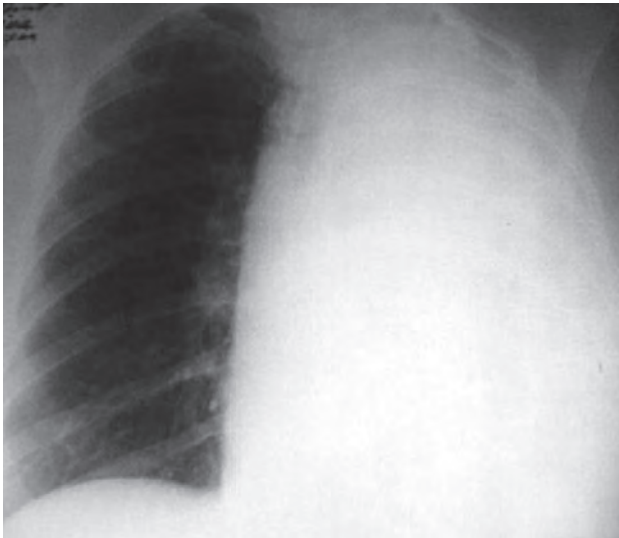
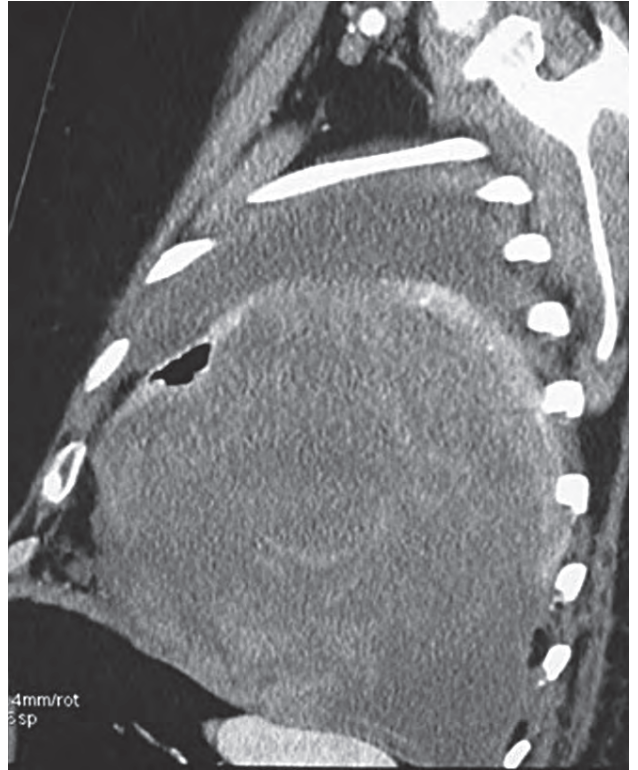
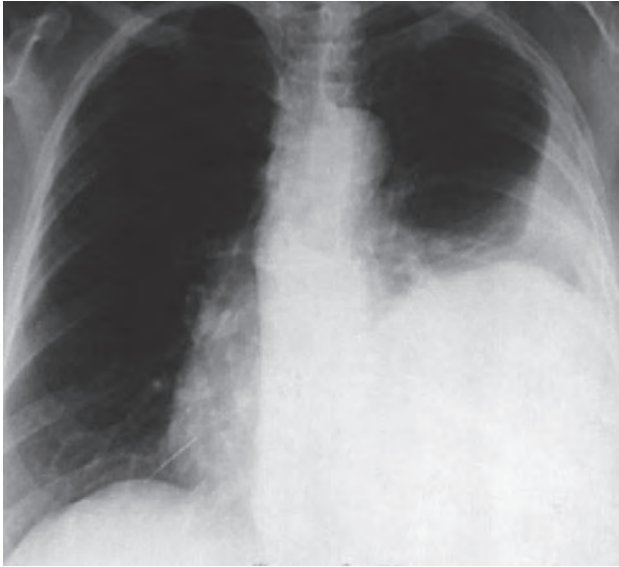


**Рис. 13.32.** Больной, 65 лет. Злокачественная мезенхимома саркоидного типа верхней доли правого легкого с распадом, осложненная внутриплевральным кровотечением

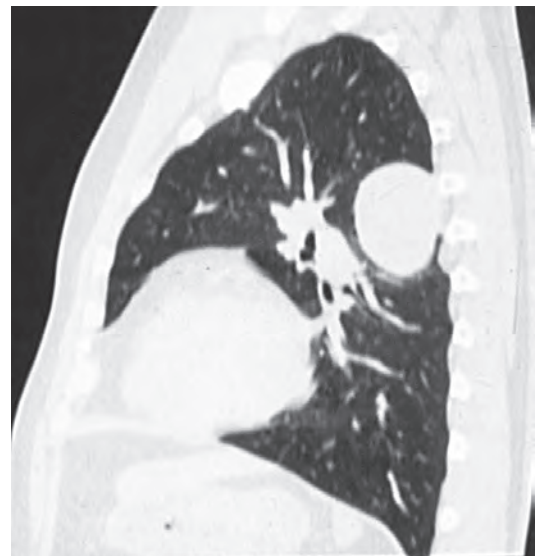


**Рис. 13.33.** Больная, 60 лет. Мезенхимома (фибролейомиома) левого гемиторакса: а — выявлена во время беременности; б, в — 39 лет спустя





**Рис. 13.34.** Больная, 69 лет. Гигантская фибросаркома легочной связки слева (субплевральный слой) со сдавлением легкого. Дыхательная недостаточность III степени. Искусственная вентиляция легких. Миастения



**Рис. 13.35.** Больной, 50 лет. Невринома заднего средостения слева

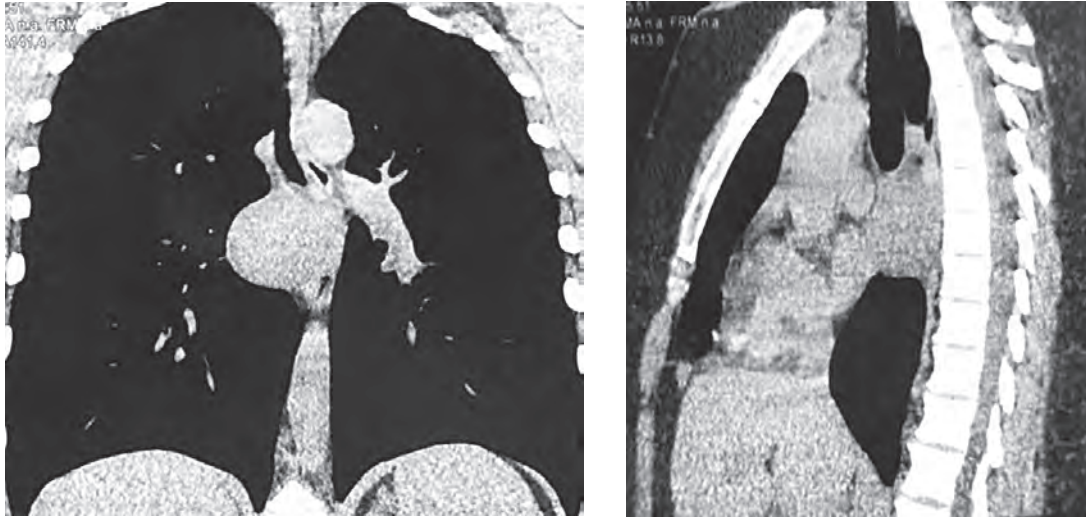


Рис. 13.36. Больная, 78 лет. Ганглионейрофиброма

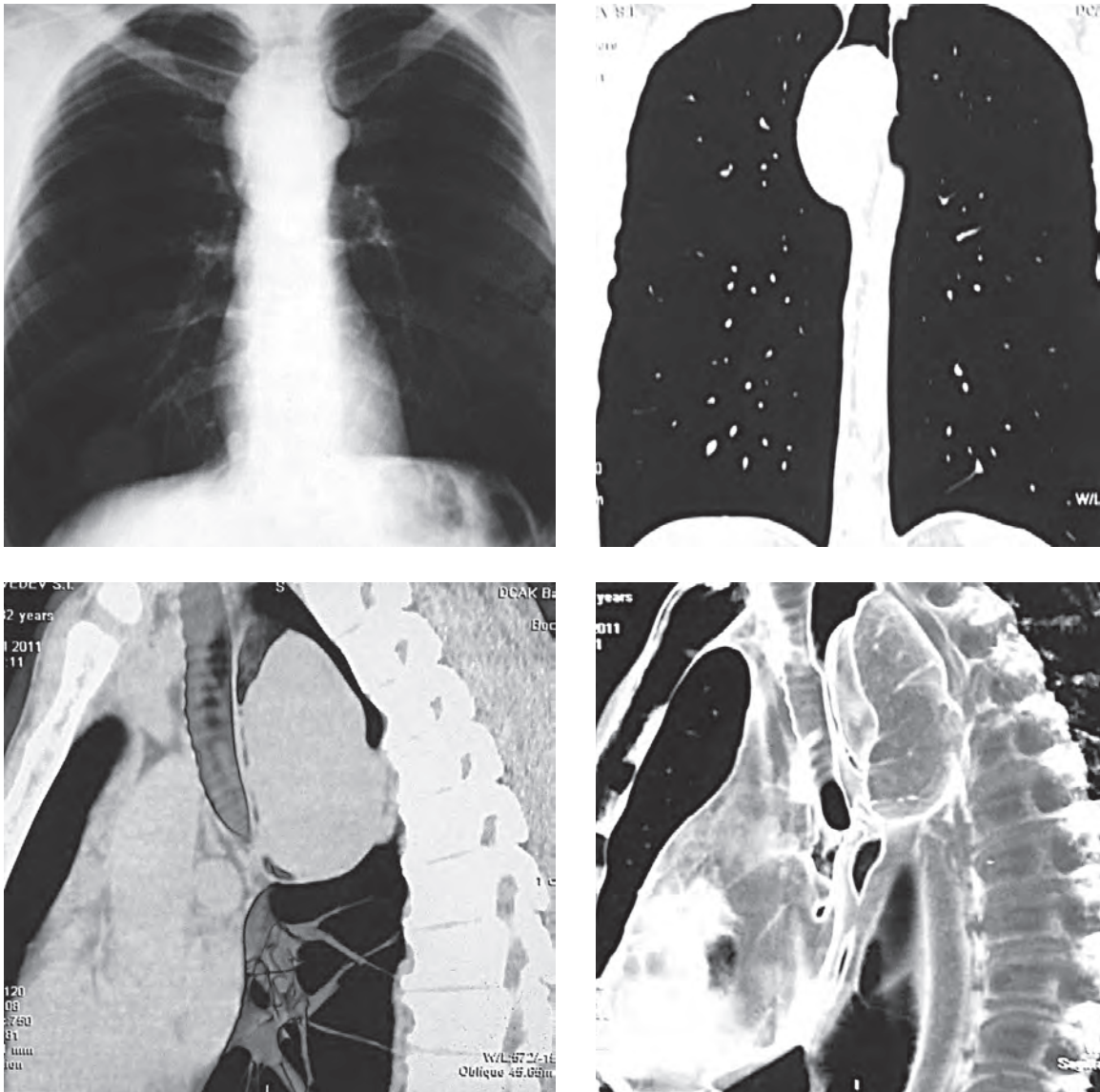
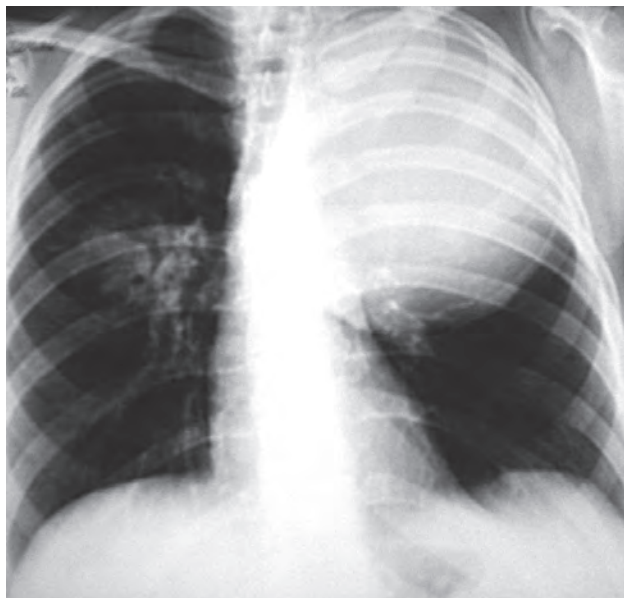


Рис. 13.37. Больной, 32 года. Ганглионейрома верхнезаднего средостения





**Рис. 13.38.** Больная, 36 лет. Нейрофиброма средостения. Туберкулез правого легкого. Прямая проекция

- Параганглионарные:
  - доброкачественные — хемодектома, феохромоцитома;
  - злокачественные — злокачественная хемодектома, злокачественная феохромоцитома.

Нейрофиброма инкапсулирована и может достигать больших объемов, а также быть проявлением болезни Реклингхаузена (нейрофиброматоз). Озлокачествление с переходом в нейросаркому происходит с частотой от 10 до 15% [8]. Опухоли, возникающие из клеток симпатических ганглиев, продуцируют эндокринные пептиды, катехоламины и приводят к диарее, лихорадке, анорексии, потере массы тела [71, 72]. Появляется клиническая картина феохромоцитомы.

Ганглионейромы могут проникать в спинномозговой канал (типа запонки) и нарушать функции спинного мозга.

Клинически при нейрогенных опухолях возможна боль в груди, в задних отделах. Нейрогенные опухоли выявляются рентгенологически паравертебрально с одной стороны [7, 73, 74].

Диагностика: КТ, МРТ.

Лечение: хирургическое удаление.

**Новообразования и кисты щитовидной и паращитовидной желез**

Загрудный зоб встречается менее чем в 10% случаев всех опухолей средостения [75]. Нередко он представлен аденомой щитовидной железы.

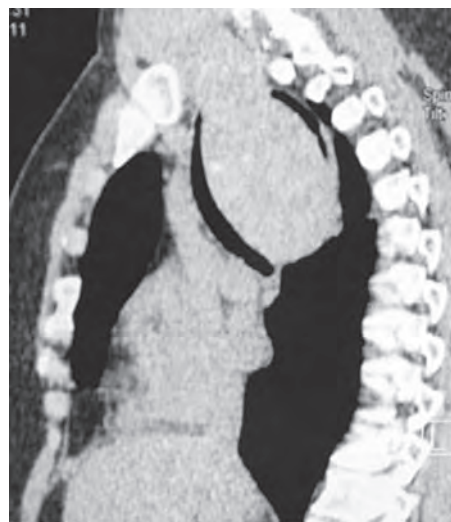
Может обызвествляться капсула, в ряде случаев в толще образования находят глыбообразные или кольцевидные известковые включения. Обычно при КТ структура зоба неоднородная из-за наличия кист и/или обызвествлений, плотность повышена; после внутривенного введения контраста плотность длительно повышена (рис. 13.39, 13.40).

Методы диагностики: УЗИ, КТ, МРТ, радионуклидные исследования с <sup>131</sup>J (сканирование, сцинтиграфия).

Первичный внутригрудной эмбриональный зоб [7, 8] клинически проявляется охриплостью голоса, кашлем, отеком лица, рук. Диагностике помогает сканирование щитовидной железы с помощью радионуклидов.

Лечение: хирургическая операция.

**Аденомы и гиперплазии паращитовидных желез.** Эktopированные паращитовидные железы могут располагаться рядом с вилочковой или щитовидной железой, а также в аортопульмональном окне. В большинстве случаев они значительно повышают свою плотность после внутривенного усиления. В клинической картине могут выявляться признаки гиперпаратиреоза (рис. 13.41).



**Рис. 13.39.** Больная, 40 лет. Внутригрудной узловой зоб задневерхнего средостения. Длительность заболевания — 10 лет

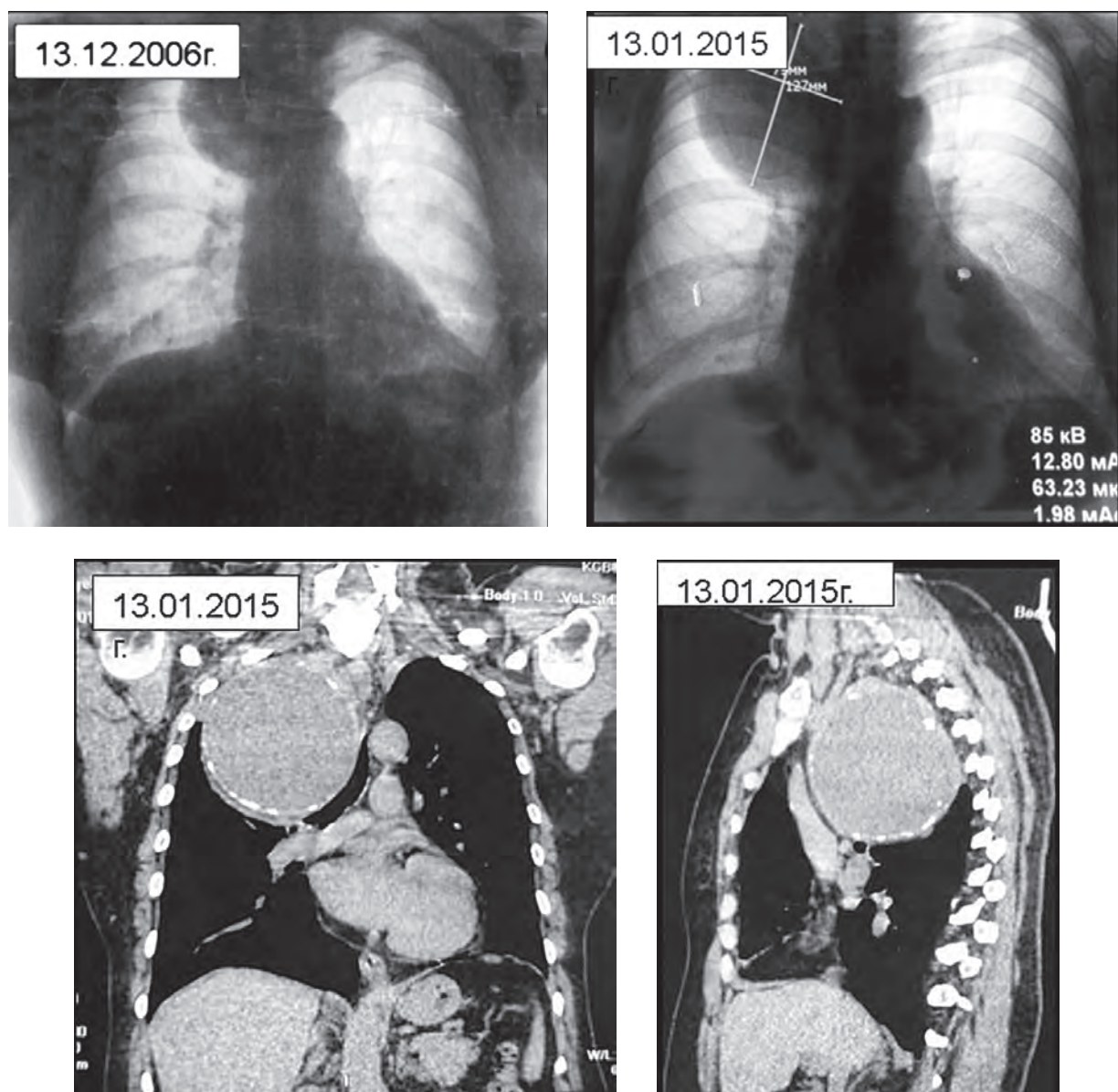


Рис. 13.40. Больная, 43–51 год. Внутригрудной зоб

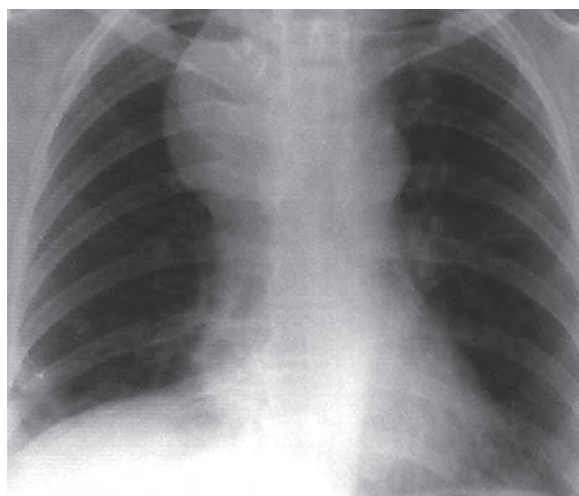


Рис. 13.41. Больная, 46 лет. Аденома паращитовидной железы

Методы диагностики: УЗИ, КТ, МРТ, скinti-графия с  $^{99}\text{Tc}$ .

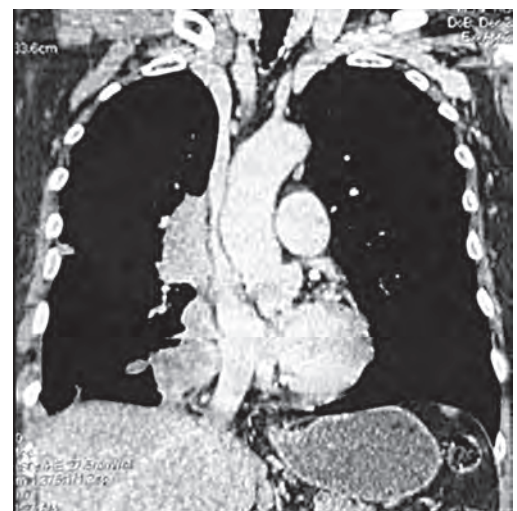
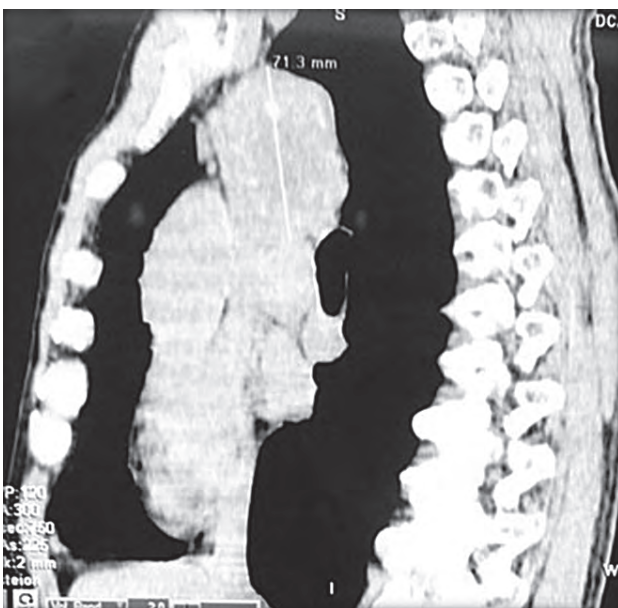
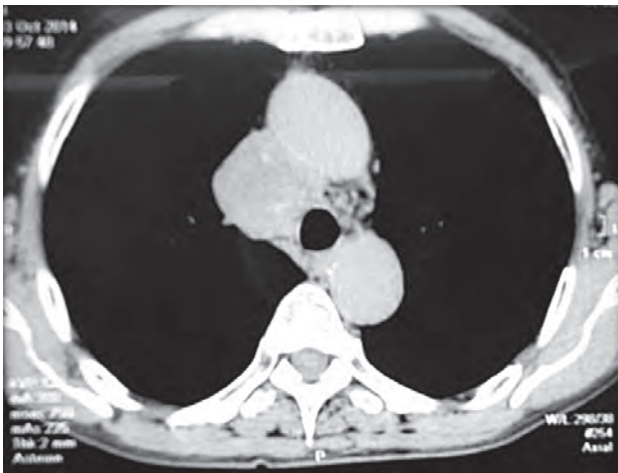
Лечение: оперативное.

#### Редкие заболевания средостения

Среди редких новообразований в средостении наблюдают нейроэндокринно-клеточные карциномы (рис. 13.42), эпителиоидно-клеточные мезотелиомы (рис. 13.43) и др.

#### Список литературы

См. <sup>+</sup>



**Рис. 13.42.** Больной, 67 лет. Нейроэндокринно-клеточная карцинома верхнезаднего средостения высокой степени злокачественности (мелкоклеточный рак)

**Рис. 13.43.** Больной, 74 года (2014 г.). Эпителиоидно-клеточная мезотелиома. Оперирован в 2005 г. по поводу буллезной эмфиземы

## 13.2. Медиастинит

И.Я. Мотус, М.И. Прудков, В.А. Руднов,  
Ф.В. Галимзянов, Т.Н. Черных

### Классификация

Первой и наиболее подробной была классификация [1], учитывающая всевозможные этиологические, патогенетические, анатомические и клинические факторы. В дальнейшем классификации упрощались [2–4] и к настоящему времени, на наш взгляд, следует выделить три основных варианта медиастинита.

I. Первичный. Является осложнением спонтанных (синдром Бурхава) [5] и травматических перфораций пищевода. Как в доступной литературе, так и в наших наблюдениях других причин первичного медиастинита сейчас практически не встречается. К первичным следует относить медиастиниты, возникающие после ранений средостения [6, 7], что также редко встречается в мирное время.

II. Вторичный. В настоящее время в подавляющем большинстве случаев развивается в результате проникновения инфекции лимфогенным метастатическим путем и (или) по клетчаточным пространствам с шеи. Так, по данным Wheatley [8], вторичный медиастинит в 58,1% случаев был одонтогенной природы, в 14,0% — после заглоточных абсцессов, в 4,6% — после перитонзиллярных абсцессов и в 4,6% — после шейного лимфаденита. Для внесения ясности в терминологию проясним следующие моменты. Агрессивность возбудителя, ведущая к быстрому развитию гнойно-некротических процессов в клетчаточных пространствах шеи, обусловило появление в иностранной литературе термина «шейный некротический фасциит» (*cervical necrotizing fasciitis*) [9]. Связь клетчаточных пространств шеи со средостением, в силу чего шейный некротический фасциит осложняется медиастинитом, привело к другому названию вторичного медиастинита, также общепринятому, особенно в зарубежной литературе, — нисходящий некротизирующий медиастинит (*descending necrotizing mediastinitis*). Мы не наблюдали вторичного медиастинита как осложнения гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры, а также позвоночника.

III. Послеоперационный. Представляет собой гнойное осложнение стернотомии в кардиоторакальной хирургии. В ряде публикаций [10–12] употребляется термин «стерномедиастинит», подразумевающий, что гнойный процесс в таких случаях единый, захватывающий целый комплекс органов и тканей — грудину, ребра, реберные хрящи и клетчатку средостения.

В этом смысле термин «стерномедиастинит» нам представляется вполне оправданным, и в дальнейшем мы будем пользоваться именно этим понятием, говоря о послеоперационных нагноениях грудины и средостения. Частота послеоперационного стерномедиастинита, по данным разных авторов, составляет 1,1% [15], 1,3% [16], 1,5% [14], 2,1% [13].

Проблема медиастинита в любом его варианте, несмотря на достаточно долгую историю и накопленный солидный опыт, еще далека от своего разрешения. Так, данные, которые нам удалось собрать из доступной нам литературы (табл. 13.19), свидетельствуют, что показатель летальности остается достаточно высоким.

За период с 2012 по 2014 г. в отделениях гнойной хирургии областной клинической больницы № 1 и городской клинической больницы № 23 г. Екатеринбург находились на излечении 124 пациента с гнойным медиастинитом. По вариантам заболевания медиастиниты распределились следующим образом: первичные (перфорации и травмы пищевода) — 12 больных, вторичные — 54 и послеоперационные стерномедиастиниты — 58 пациентов. Общая летальность — 14,5% (18 больных).

Сложность рассматриваемой нами проблемы объясняется анатомическими особенностями строения средостения. Во-первых, в средостении как нигде более сосредоточены жизненно важные органы и магистральные кровеносные сосуды. Во-вторых, средостение «транзитно» связано с соседними областями фасциально-клетчаточными пространствами. Так, шея сообщается со средостением тремя путями: сосудистой фасциальной щелью (*spatium vaso-nervorum*), идущей вдоль сосудисто-нервных пучков, превисцеральным пространством, переходящим в центральное средостение в претрахеальное пространство, и ретровисцеральным пространством, идущим вниз в заднее средостение и далее вниз через пищеводное отверстие диафрагмы (рис. 13.44). Эти пространства, особенно последние два, являются магистралями беспрепятственного распространения инфекции при вторичном медиастините.

Фиксация задней стенки пищевода к превертебральной фасции в шейном отделе может до определенного момента ограничивать распространение инфекции. Окологлоточное клетчаточное пространство, куда прорываются одонтогенные и паратонзиллярные абсцессы, занимает «критическое» положение на шее, поскольку имеет сообщение со всеми остальными клетчаточными пространствами, причем претрахеальное и ретровисцеральное пространства, сливаясь, образуют в средостении два основных пространства — околотрахеальное и околопищеводное [1, 8] (рис. 13.45). Распространению инфекции также способствуют сила тяжести и отрицательное давление в грудной полости. Ситуация усугубляется

**Таблица 13.19.** Число наблюдений и исходы при медиастините

Автор, источник	Год	Вариант медиастинита	n	Летальность, %
Pearse (цит. по Freeman) [20]	1938	Вторичный	37	49,0
А.Я. Иванов [1]	1959	Все	340	38,5
О.Я. Мотус [44]	1976	Первичный	624	26,1
Е.А. Вагнер [41]	1986	Вторичный	28	42,8
Б.И. Мирошников [30]	1998	Первичный	30	6,7
Marty-Ane [17]	1999	Вторичный	12	16,6
Freeman [20]	2000	Вторичный	10	0
Papalia [34]	2001	Вторичный	13	23,0
Gardlund [16]	2002	Стерномедиастинит	126	19,0
Iwata [35]	2005	Вторичный	10	20,0
В.А. Козлов [19]	2006	Вторичный	143	41,2
Karra [48]	2006	Стерномедиастинит	183	27,9
Eklund [15]	2006	Стерномедиастинит	115	8,7
Ridder [33]	2010	Вторичный	45	15,5
Ш.Н. Даниелян [7]	2011	Первичный	38	28,9
Е.П. Кохан [14]	2011	Стерномедиастинит	48	8,3
А.Н. Шонбин [49]	2012	Стерномедиастинит	39	23,1
Petipas [9]	2012	Вторичный	37	16,2
В.П. Быков [46]	2015	Первичный	67	11,9
Наши данные	2015	Все	124	14,5

**Примечание:** посттравматический медиастинит [7] мы отнесли к первичному медиастиниту.



**Рис. 13.44.** Поперечный срез средостения на уровне яремной вырезки: 1 — трахея; 2 — пищевод; 3 — плечеголовной ствол; 4 — левая общая сонная артерия; 5 — левая подключичная артерия; 6 — *spatium vaso-nervorum*; 7 — претрахеальное пространство



**Рис. 13.45.** Поперечный срез средостения на уровне бифуркации трахеи: 1 — трахея; 2 — пищевод; 3 — восходящая аорта; 4 — нисходящая аорта; 5 — верхняя полая вена; 6 — непарная вена; 7 — околотрахеальное пространство; 8 — околопищеводное пространство

тем, что при вторичных медиастинитах встречается газообразующая микрофлора, при этом газ легко проникает в клетчатку, как бы препарирует ее, что еще больше облегчает распространение гнойного процесса [9, 17]. По данным Petipas и соавт. [9], наиболее значимыми факторами риска развития вторичного медиастинита явились:

- 1) фарингеальный источник заболевания;
- 2) наличие газообразующей микрофлоры;
- 3) прием глюкокортикоидов в недавнем анамнезе.

Еще один путь проникновения инфекции в средостение — метастатический, так как в средостении располагаются крупные лимфатические коллекторы.

А.Я. Иванов (1959) [1] подчеркивает, что при первичном медиастините особенно быстро прогрессирующие флегмоны наблюдаются при повреждении нижнегрудного отдела пищевода, поскольку клетчатка там находится в непрерывном движении вследствие пульсации аорты и сокращений пищевода. Кроме того, медиастинальная плевра в грудном отделе тонкая, легко разрушается под воздействием воспаления, что ведет к распространению гнойного процесса в плевральную полость [18].

## Этиология

Практически во всех работах, где идет речь об этиологии, подчеркивается, что состав микрофлоры при медиастинитах смешанный. Причем для вторичных одонтогенных медиастинитов особенно характерно сочетание аэробной и анаэробной инфекции. Как было отмечено [9], продукты жизнедеятельности анаэробных микроорганизмов могут вызывать клеточные и тканевые повреждения, что ведет к нарушению механизмов местного иммунитета. Комбинация аэробов и анаэробов может оказывать синергический эффект, что усиливает вирулентность возбудителя и способствует распространению гнойного процесса [19, 20]. Этому же способствует газообразование, о чем говорилось выше. Отсюда становится понятно, почему медиастинит является одним из наиболее тяжелых нагноительных процессов, которым подвержен организм человека.

Этиология медиастинита определяется локализацией первичного очага инфекции, местом его возникновения и особенностями анамнеза (предлеченность антибиотиками в предшествующие 90 дней, травма, диагностические и оперативные вмешательства на органах средостения или соседних с ним анатомических зонах).

При **первичном медиастините**, в большинстве случаев связанном с повреждением пищевода в результате медицинских вмешательств или, что гораздо реже, механической травмой либо спонтанным разрывом, происходит проникновение в средостение секрета ротоглотки, содержащего,

как правило, грампозитивные микроорганизмы (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) в сочетании с факультативными и облигатными анаэробами. У некоторых пациентов обнаруживаются и грамотрицательные энтеробактерии, а в случае предварительной колонизации ротоглотки микроскопическими грибами в роли возбудителей могут выступать и *Candida* spp. [21].

**Вторичный медиастинит** развивается в результате проникновения инфекции лимфогенным метастатическим путем или по клетчаточным пространствам с шеи. В этом случае в качестве этиологического агента выступают ассоциации бактерий, послужившие причиной инфекции в полости рта и глотки. Значительно реже источником, инициирующим процесс воспаления в средостении, служит шейный лимфаденит. Согласно данным F. Petipas и соавт. [9], доминирующими патогенами являются стрептококки (*Str. milleri*, *Str. pyogenes*) в ассоциации с анаэробными бактериями. В частности, суммарно на долю бактерий рода стрептококков приходится до 69% при участии анаэробов с частотой от 46 до 75% [9]. Среди анаэробов, участвующих в микробных ассоциациях, отмечают *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella dentricola*. Роль грамотрицательных бактерий более ограничена, и их частота встречаемости не превышает 8%, так же как и грибов рода *Candida* [22, 23].

**Послеоперационный стерномедиастинит.** Грампозитивные бактерии, так же как и при двух предыдущих клинических формах, выступают в качестве лидирующих по частоте возбудителей. Однако в данном случае превалирующим патогеном выступает золотистый стафилококк. За ним по частоте встречаемости следуют коагулазонегативный стафилококк и энтерококки [24–26]. Участие грамотрицательных бактерий регистрируется с частотой 20–40%. Среди них в первую очередь выделяют представителей семейства энтеробактерий *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Klebsiella* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* [26, 27]. Анаэробы в виде *Propionibacterium* и *Bacteroides* spp. также могут принимать участие в реализации воспалительного процесса в комбинации с аэробными бактериями. Риск развития медиастинита, связанного с *Candida* spp., повышается при длительной антибиотикотерапии в предоперационном периоде [23]. Среди микробных уникамов, встречающихся при послеоперационном медиастините, отмечаются *Mycoplasma hominis* и *Nocardia* spp., *Mycobacterium fortuitum* [28, 29].

## Клиническая картина и диагностика

Клиническую картину и диагностику медиастинитов следует рассматривать применительно к варианту заболевания.

**Первичный медиастинит.** Клинически перфорация пищевода в шейном отделе начинает про-

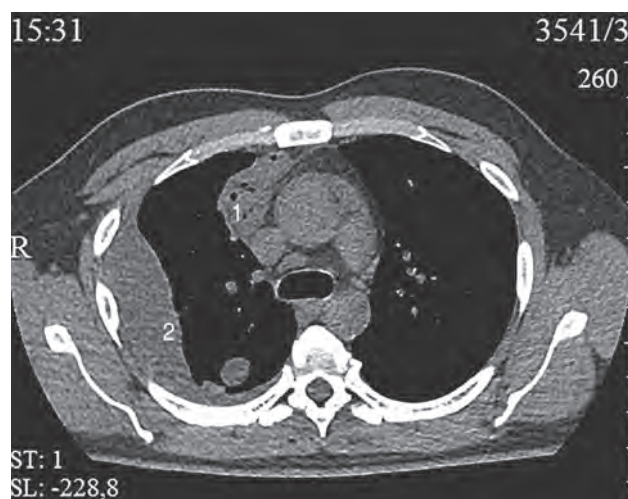
являться ограничением движений в нем и тупой болью, усиливающейся при проглатывании пищи или слюны. Вынужденное положение — сидя с вытянутой шеей и наклоном головы. Могут отмечаться гиперемия и отечность тканей по передней поверхности шеи, чему могут сопутствовать боль при пальпации и крепитирующая подкожная эмфизема. Запрокидывание головы назад вызывает усиление болей (симптом Герке). Последнее объясняется тем, что в шейном отделе перфорации пищевода возникают, как правило, по задней поверхности, где стенка пищевода наиболее тонкая [18]. Перфорация грудного отдела пищевода в силу анатомо-физиологических условий, упомянутых выше, достаточно быстро проявляется, с одной стороны, общей клинической картиной гнойной интоксикации и с другой — локальными симптомами, как то: пневмомедиастинум, плевральный выпот [18], иррадиация боли в межлопаточное пространство. Развитие гнойного процесса сопровождается выраженными общими симптомами: лихорадкой, интоксикацией, соответствующими лабораторными показателями. У ряда наших больных к вышеописанной клинической картине присоединялся сильный эмоциональный компонент (возбуждение, «страх конца»). Наличие в анамнезе травмы, эндоскопического исследования либо «застревания» косточки (последнее фиксируется пациентом далеко не во всех случаях) должно непосредственно наводить на мысль о возможной перфорации пищевода. Вне зависимости от уровня перфорации пищевода основным методом диагностики является лучевое исследование. Обзорная рентгенография выявляет газ в области шеи и в средостении, плевральный выпот. КТ распознает изменения более тонко: кроме скопления газа и жидкости, инфильтрации тканей, КТ может выявить участок перфорации и сообщения пищевода с клетчаточными пространствами средостения. Рентгенологическому исследованию с контрастированием принадлежит едва ли не ведущая роль в диагностике перфораций пищевода. По вопросу о том, какое контрастное вещество предпочтительно, единого мнения нет. Одни авторы [30] предметом выбора считают водорастворимый контраст, другие же [18] предпочитают тонкую бариевую взвесь, мотивируя тем, что водорастворимое контрастное вещество подвергается быстрой резорбции в тканях. По-видимому, все зависит от величины дефекта, состояния клетчатки средостения, а также от предпочтений конкретных специалистов. Вполне возможно использование обоих контрастных веществ. В таком случае следует начать с водорастворимого контрастного вещества, чтобы выявить дефект пищевода даже самого малого размера, а затем дать жидкую бариевую взвесь для оценки затеков в средостение.

**Вторичный (одонтогенный) медиастинит.** Клиническая симптоматика не несет существенной диагностической информации, поскольку, как

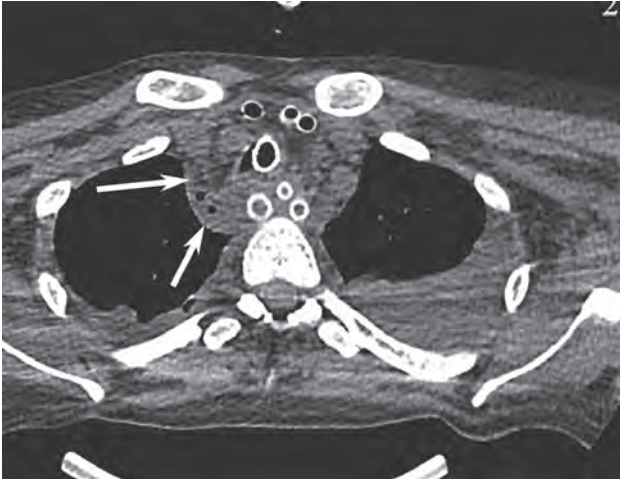
правило, у пациента уже имеется развернутая клиническая картина гнойного заболевания на шее, маскирующая начальные симптомы медиастинита [9, 19, 20]. Настораживающим моментом в плане прогрессирования заболевания и возможного развития медиастинита является прежде всего отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных данных при адекватном раскрытии и дренировании абсцессов и флегмон на шее. Поэтому ведущая роль в диагностике медиастинита, по всеобщему мнению, принадлежит лучевым методам исследования. При этом традиционная рентгенография позволяет выявить лишь относительно грубые симптомы (расширение тени средостения, эмфизему средостения, плевральный выпот). Главенствующая роль здесь принадлежит КТ с контрастным усилением. При этом выявляются и четко локализируются участки скопления газовых пузырьков и жидкости, инфильтрация мягких тканей, «размывание» границ клетчаточных пространств, наличие полостей абсцессов в средостении [17] (рис. 13.46).

Особенности сообщения анатомических областей — шеи и средостения, а также неопределенная клиническая картина, о чем говорилось выше, приводят к необходимости превентивного КТ-обследования средостения у всех пациентов с одонто- и тонзиллогенными флегмонами шеи [9]. Проведение КТ в динамике необходимо для оценки полноценности вскрытия и дренирования гнойников и своевременного выполнения повторных операций (рис. 13.47).

В случаях когда КТ-картина шеи и средостения говорит об адекватности выполнения хирургических манипуляций на шее и в средостении, но клиничко-лабораторная картина остается напряженной, необходимы КТ-исследования живота и забрюшинного пространства. То же самое требуется при появлении абдоминальных симптомов [20].



**Рис. 13.46.** Компьютерная томограмма грудной клетки. Вторичный медиастинит: 1 — гнойный затек в средостении; 2 — выпот в плевральной полости справа

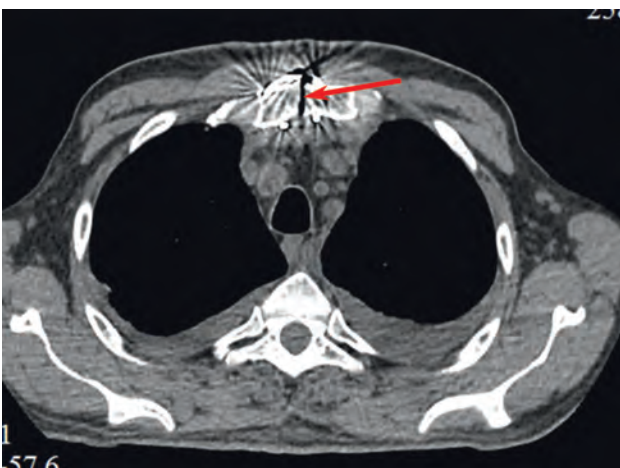


**Рис. 13.47.** Компьютерная томограмма грудной клетки. Вторичный медиастинит. При наличии дренажей в средостении определяется недренируемый участок (стрелки)

**Послеоперационный стерномедиастинит.** Подозрение на медиастинит после стернотомии основывается на общеизвестных признаках нагноения послеоперационной раны: лихорадка, боли, гиперемия, гнойное отделяемое. Ведущим методом диагностики является КТ, в частности МСКТ [31]. При этом выявляются признаки поражения медиастинальной клетчатки, костной и хрящевой ткани, плевральный и (или) перикардиальный выпот (рис. 13.48).

Следует подчеркнуть, что наличие и особенно нарастание плеврального выпота служат настораживающим симптомом недренируемого гнойника в средостении и требуют соответствующих диагностических мер. Это характерно для всех вариантов медиастинита.

Следовательно, диагностика медиастинита вне зависимости от его варианта основывается на:



**Рис. 13.48.** Компьютерная томограмма грудной клетки. Послеоперационный стерномедиастинит. Виден диафрагмальный фрагмент грудины (стрелка), инфильтрация клетчатки средостения и выпот в плевральных полостях

- 1) клинико-anamnestических данных, позволяющих заподозрить данное заболевание (осложнение);
- 2) лучевом исследовании, из которого наибольшее значение имеет КТ. Данное исследование должно быть выполнено незамедлительно при появлении малейших клинических симптомов медиастинита, а также носить превентивный характер при наличии факторов риска, а именно: флегмоны шеи, медиастинальная травма, возможная перфорация пищевода;
- 3) при подозрении на перфорацию пищевода показано лучевое исследование с контрастированием. При этом предпочтительно первым этапом применение водорастворимого контрастного вещества, а затем — жидкой бариевой взвеси.

## Лечение

### Хирургическое лечение

Исходя из нашего опыта и анализа литературы, можно сказать, что при лечении первичных и вторичных медиастинитов остается популярным классический способ В.И. Разумовского (1899) [1, 2, 19]. Разрез кожи при этом производят по переднему краю грудино-ключично-сосковой мышцы в нижней ее трети. Рассекают первый и второй фасциальные листки, сосудисто-нервный пучок отводят кнаружи. Далее пальцем проникают в средостение, создавая канал вдоль пищевода. Раскрывают и дренируют околотрахеальное и околопищеводное клетчаточные пространства. В иностранной литературе аналогичная операция описывается, но без указания на чей-то приоритет [8, 17, 32, 33]. При необходимости вмешательство проводят с двух сторон [1, 9, 32]. Доступ в средостение можно осуществлять путем воротникообразного разреза, клетчаточные пространства вскрываются аналогично. Преимущество данного доступа очевидно при билатеральном поражении [6, 17, 32, 34, 35]. Заслуживает внимания применение медиастиноскопа при медиастините [32, 36–38], тем более что доступ по Карленсу, используемый при медиастиноскопии, сам по себе удобен для вскрытия и дренирования медиастинальных клетчаточных пространств. После раскрытия гнойных затеков проводится их дренирование, для чего предпочтительно использование двухпросветных дренажных трубок.

По всеобщему мнению, вышеупомянутые оперативные вмешательства эффективны при поражении верхнего и среднего этажа средостения (до уровня бифуркации трахеи [20, 33]). Но в силу известных анатомо-физиологических особенностей в гнойный процесс быстро вовлекаются дистальные отделы средостения. По этой причине требуется расширение зоны хирургического воздействия, чтобы предупредить фатальные послед-



ствия этого заболевания. Каким образом и когда? Наибольшее число авторов методом выбора считают правостороннюю торакотомию, при которой достижимы практически все анатомические области средостения [8, 9, 17, 20, 33, 35]. При левостороннем доступе этому препятствует дуга аорты. Разумной альтернативой является видеоторакоскопия [39, 40].

Другие способы операций на средостении (стернотомия, доступ Clamshell, субсифоидальная медиастинотомия) широкого применения не нашли. Показания к таким операциям можно основывать на клинической картине, но последняя, как уже упоминалось, существенно «маскируется» симптомами предшествующего гнойного процесса на шее и в проксимальных отделах средостения. Важную информацию дает КТ, но чаще всего приходится ориентироваться на сочетанные данные клинической картины и КТ [20].

Ряд авторов для определения хирургической тактики используют классификацию Endo [32, 35], согласно которой к I стадии относится поражение не ниже бифуркации трахеи, IIА — распространение на нижний этаж переднего средостения и IIВ — поражение нижнего этажа переднего и заднего средостения. Шейные доступы показаны при I стадии, при дальнейших стадиях необходимы дополнительные вмешательства, о которых говорилось выше. С другой стороны, безусловно, оправдан принцип превентивности расширения объема хирургического вмешательства на средостении при медиастините, опять-таки учитывая упомянутые выше агрессивные особенности этого заболевания [8, 17, 20, 35, 41]. В работе Corsten [42] показана существенная разница в выживаемости в двух группах больных: в одной группе выполнялись шейные дренирующие операции, а во второй — вмешательства на шее дополнялись торакотомией — 53 и 81% соответственно. Здесь как нельзя более уместно привести фразу Benfield в комментариях к статье Freeman [20] касательно показаний к торакотомии: «Я не помню случая, чтобы я пожалел о том, что принял решение в пользу этой операции». Е.А. Вагнер [41] обозначил этот принцип «обогнать инфекцию». Комментарии, как мы видим из только что приведенных данных, излишни. Следовательно, принцип превентивности оправдан и должен соблюдаться по простой схеме: флегмона шеи — превентивная ревизия верхних этажей средостения, медиастинит (I стадия по Endo) — ревизия остальных отделов средостения с помощью торакотомии или ВТС. Иными словами, риск превентивной операции при подозрении на прогрессирование медиастинита ниже, нежели риск ее отсрочки. Алгоритм хирургической тактики при вторичном медиастините приведен в работе Freeman [20]. На наш взгляд, он не требует каких-либо дополнений, и мы его приводим здесь в переводе на русский язык (рис. 13.50).

Торакотомия при необходимости дополнительного дренирования при первичном и вторичном медиастините выполняется путем стандартного бокового доступа в четвертом или пятом межреберье. При перфорации наддиафрагмального отдела пищевода торакотомия выполняется слева в шестом-седьмом межреберье [2, 3, 18, 43–45]. Однако существенным недостатком торакотомии является крайне высокий риск нагноения торакотомной раны у больного с гнойным медиастинитом. В таких случаях ситуация существенно осложняется появлением еще одного весьма обширного гнойного процесса, на сей раз в грудной стенке. Преимущество видеоторакоскопии здесь неоспоримо. Подчеркнем, что видеоторакоскопия как миниинвазивный метод имеет существенные преимущества при необходимости вмешательства с обеих сторон.

Методика видеоторакоскопии выглядит следующим образом. Положение больного на боку. Вентиляция легких с помощью двухпросветных трубок для обеспечения коллапса легкого на стороне вмешательства. В связи с возможностью конверсии в открытую операцию комплект инструментов для открытой операции должен быть всегда наготове. Введение десятимиллиметрового порта намечают по срединно-подмышечной линии в шестом-седьмом межреберном промежутке в зависимости от распространенности медиастинита. После выключения легкого из вентиляции выполняется небольшой разрез кожи длиной около 1 см и торакопортом проникают в плевральную полость. При подозрении на наличие спаечного процесса или облитерацию плевральной полости производится разрез кожи, тупым способом разводят межреберные мышцы и проникают пальцем в плевральную полость, чтобы оценить протяженность сращений и при необходимости их разделить. Уже после этого вводится торакопорт, что позволяет избежать травмы паренхимы легкого.

Под видеоконтролем устанавливаются торакопорты для манипуляторов. Необходимо отметить, что точки установки торакопортов переменны, зависят от результатов видеоторакоскопической ревизии. Наиболее часто используют точки в четвертом-пятом по среднеключичной линии для введения 5 мм торакопорта. Остальные порты устанавливают несколько ближе кпереди, чтобы образовалась фигура треугольника, вершина которого является портом для камеры. Осмотр можно выполнять с помощью прямонаправленного 10 мм телескопа 0° или с боковым направлением 30°, что удобно при манипуляциях на заднем средостении. Чтобы подойти к средостению и увидеть гнойный затек, приходится разделить плевральные сращения. Для уточнения локализации затека пользуются зондом-пальпатором, но чаще всего гнойник визуализируется по картине некроза и отека тканей средостения. После этого рассекают медиастинальную плевру, затек

вскрывают, удаляют гной и некротические массы, после чего дренируют двухпросветной трубкой. Дренаж выводят из отдельного разреза. При условии адекватной постановки дренажей из шейного доступа происходит их «встреча», что является наиболее эффективным вариантом дренирования. При наличии шейного доступа в средостение по Разумовскому можно также провести сквозной перфорированный полихлорвиниловый дренаж с выведением одного его конца через шейный доступ, а другого — через грудную стенку. По срединно-подмышечной линии в восьмом межреберном промежутке устанавливают контрольный перфорированный полихлорвиниловый дренаж к реберно-диафрагмальному синусу. Дренажи удаляются при стойкой нормализации температуры тела, отсутствии признаков интоксикации и гнойных затеков по картине КТ.

Показания к вмешательству на пищеводе с целью ликвидации его дефекта определяются множеством факторов (уровень перфорации, сроки, состояние пациента и др.). Исчерпывающая тактическая схема приведена в монографии Б.Д. Комарова [43]. Можно сказать, что соблюдение данной схемы является эффективной мерой профилактики гнойных осложнений, в частности медиастинита. Здесь надо заметить, что в ряде случаев при перфорациях пищевода допустимо консервативное лечение. Это касается небольших дефектов, отсутствия клинической картины гнойного воспаления и полного отсутствия либо ограниченного затека в средостение. Заметим, что в данном случае речь идет о неосложненной перфорации пищевода и отсутствии медиастинита как такового. Подобная тактика оправдана при нахождении пациента в условиях клиники, располагающей всеми возможностями динамического наблюдения и при необходимости своевременного хирургического вмешательства. Ушивание раны

пищевода рекомендуется выполнять двухрядным швом в сроках не позднее 4–6 ч с момента повреждения. Укрепление линии швов в шейном отделе производится лоскутом грудино-ключично-сосковой мышцы, в нижнегрудном — диафрагмальным лоскутом или дном желудка. Безусловно, в таких случаях можно рассчитывать на успех. Что же делать в более позднем сроке, в особенности при развившемся медиастините? Ушивание раны пищевода допустимо и в таких случаях, поскольку даже при высоком риске несостоятельности швов можно выиграть время для отграничения воспалительного процесса [3, 45–47]. Частота несостоятельности швов, наложенных на пищевод в условиях гнойного воспаления, составила 15,7% [46], 55,6% [45].

Алгоритм хирургической тактики при перфорациях пищевода и первичном медиастините выглядит, как показано на рис. 13.49.

Однако решение об ушивании раны пищевода следует принимать с учетом целого ряда факторов: размеров дефекта, локализации, возможности осуществления удобного доступа к пищеводу, срока с момента перфорации и состояния пациента. В каждом случае решение принимается индивидуально.

**Обеспечение питания пациента с перфорацией пищевода.** В тех случаях, когда имеется перфорация пищевода, но по клинической картине и КТ данных о медиастините нет, избирается выжидательная тактика (см. выше), предпочтительно зондовое питание. При развернутой картине медиастинита мы считаем необходимым обеспечение питания через гастростому (перфорация верхне- и среднегрудного отдела пищевода) или еюностому (перфорация нижнегрудного отдела пищевода). Опыт наших клиник свидетельствует, что у таких больных целесообразно наложение гастростомы по Витцелю, это позволяет в

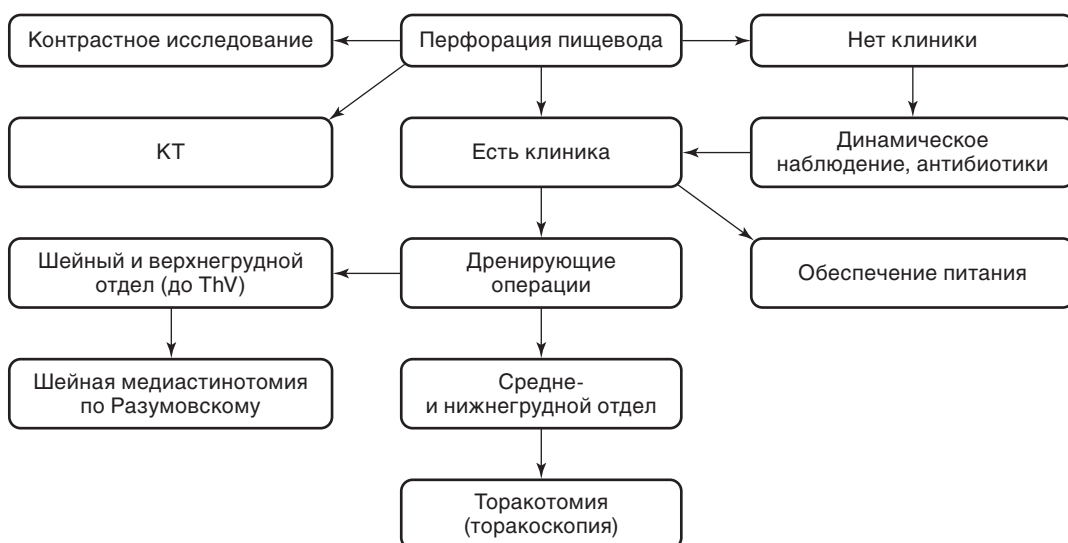
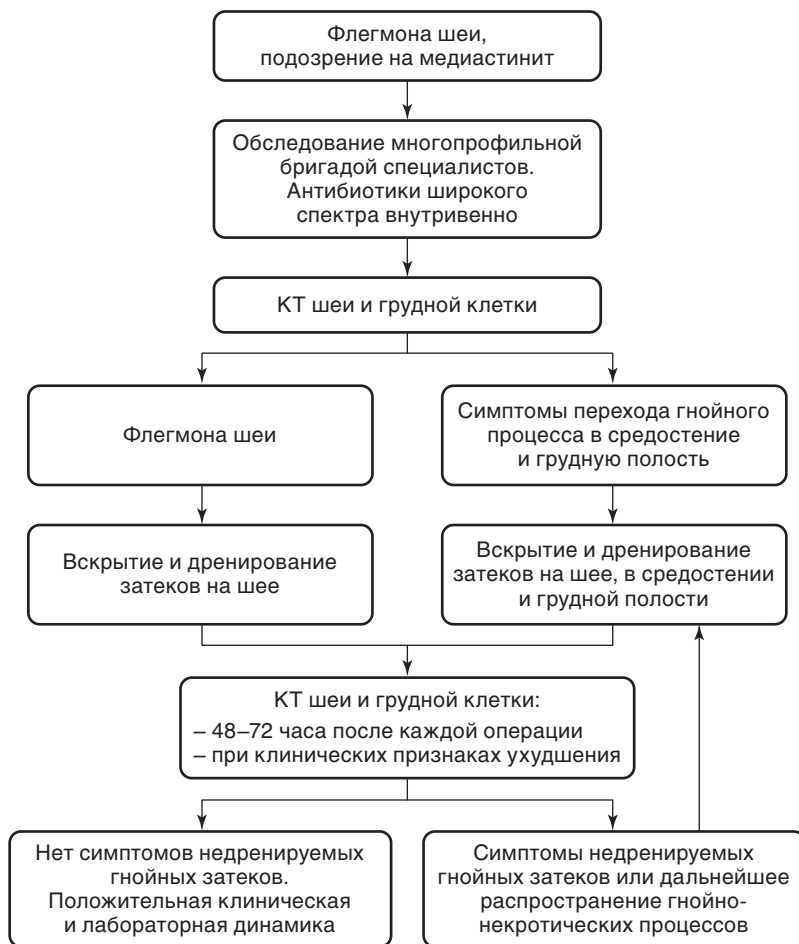


Рис. 13.49. Алгоритм хирургической тактики при перфорациях пищевода и первичном медиастините



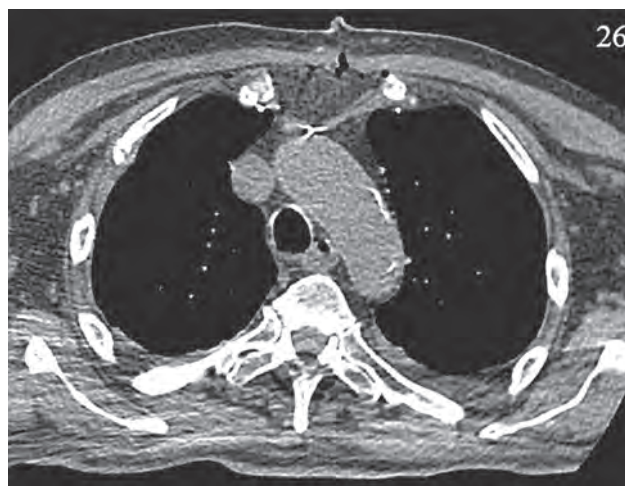
**Рис. 13.50.** Алгоритм хирургической тактики при вторичном медиастините (по Freeman и соавт.)

ближайшие сроки обеспечить полноценное питание тяжелого больного, разнообразить питательные смеси и упростить уход за гастростомой. Лапароскопическая гастростома также может быть применена при условии соблюдения вышеуказанных требований.

Хирургическое лечение послеоперационного стерномедиастинита состоит из четырех этапов. Первый является скорее мерой профилактики, нежели лечения медиастинита и состоит в скорейшей рестабилизации грудины по обнаружении ее несостоятельности и до развития инфекционного процесса [12, 48]. При развившемся стерномедиастините первоочередная задача — хирургическая обработка раны. При этом соблюдают два принципа: с одной стороны, необходимо удаление всех пораженных гнойным процессом и нежизнеспособных тканей (фрагменты грудины, реберные хрящи, клетчатка средостения), шовных материалов, а с другой — максимальное сохранение тканей, жизнеспособных для последующего восстановления дефекта грудины (рис. 13.51). Вскрытия плевральных полостей следует избегать, если нет признаков эмпиемы плевры [26]. Экстирпация грудины допустима лишь при тотальном остеомиелитическом ее поражении, прибегать к ней

следует лишь в исключительных случаях во избежание сложностей при последующей пластике [10, 12].

Следующий этап заключается в очищении раны. По мнению большинства авторов, наиболее



**Рис. 13.51.** Компьютерная томограмма грудной клетки. Послеоперационный стерномедиастинит. Субтотальная стернэктомия. VAC-терапия

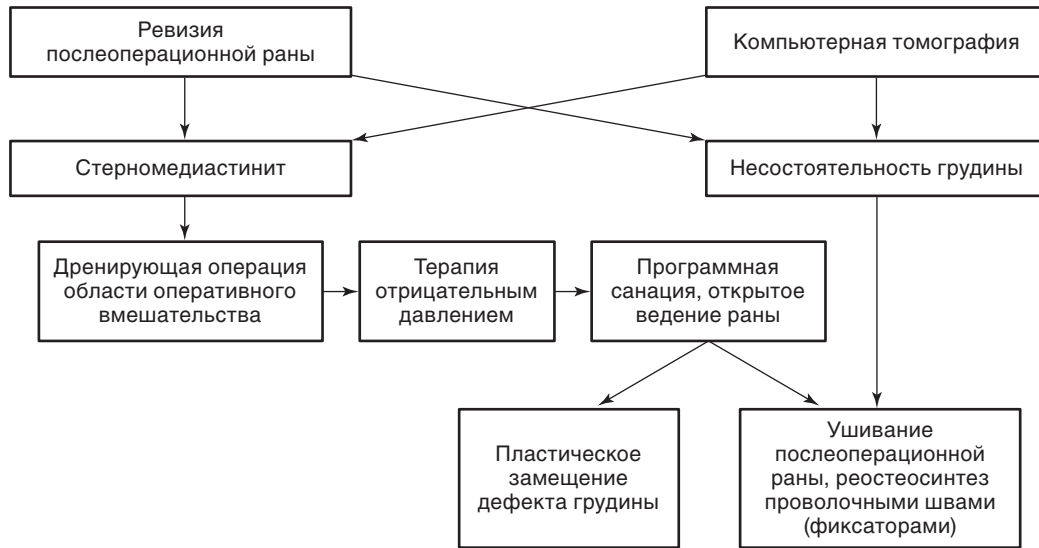


Рис. 13.52. Алгоритм хирургической тактики при послеоперационном стерномедиастините

эффективна терапия отрицательным давлением с применением губчатых материалов [10, 12, 13, 49–51].

Мы начинали терапию отрицательным давлением спустя 1–2 сут после раскрытия раны, поскольку в более ранние сроки это чревато геморрагиями, до этого применяли мазевое ведение раны. Длительность терапии отрицательным давлением у наших пациентов была в среднем около 2 нед со сменами повязок через 3–4 дня. По очищении раны и формировании стойких грануляций на всем протяжении раны выполняли реостеосинтез грудины и закрытие раны местными тканями. Однако это возможно не во всех случаях, и хирургическая тактика по закрытию раневого дефекта всегда индивидуальна.

Заключительным этапом лечения этого тяжелого осложнения является пластическое замещение дефекта грудины. Универсальной технологии здесь нет, выбор метода пластики определяется величиной дефекта, состоянием пациента и предпочтениями хирургов. Для замещения дефекта

используют мышечные лоскуты [11–15], сальник [10, 15, 26], имплантаты из никелида титана [11]. По нашему опыту, предпочтительна комбинированная кожно-мышечная пластика с замещением в ряде случаев остаточного дефекта путем аутодермопластики. Алгоритм ведения послеоперационного стерномедиастинита представлен на рис. 13.52.

### Выбор антимикробных препаратов

В большинстве случаев медиастинит вне зависимости от его клинической формы осложняется развитием сепсиса, а в ряде случаев и септического шока. Антимикробная терапия наряду с хирургическим вмешательством является одной из основных составляющих лечебной тактики. В связи с тем что антибактериальная терапия назначается эмпирически, не дожидаясь результатов микробиологического исследования, выбор препаратов должен основываться на клиническом варианте медиастинита (табл. 13.20) [33, 52]. Важнейшими элементами антибактериальной терапии, влияющими

Таблица 13.20. Этиология и эмпирическая антибиотикотерапия медиастинита

Вид медиастинита	Этиология	Схемы эмпирической антибиотикотерапии
Первичный медиастинит	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i>	Ко-амоксиклав <sup>®</sup> Амоксициллин+сульбактам. Пиперациллин+тазобактам. Цефтриаксон+метронидазол
Вторичный медиастинит	<i>Str. milleri</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Prevotella dentricola</i>	Цефтриаксон+метронидазол. Ко-амоксиклав <sup>®</sup> . Тикарциллин+клавулановая кислота. Пиперациллин+тазобактам. Эртапенем
Послеоперационный стерномедиастинит	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.	Имипенем. Меропенем. Дорипенем. Пиперациллин+тазобактам

на исход заболевания, являются ее адекватность и время назначения с момента установления диагноза. Вероятность летального исхода у пациентов с септическим шоком значительно увеличивается, в случае если антибактериальная терапия назначается более чем через 1 ч, и возрастает на 5–10% каждый час в течение первых 2 сут после установления диагноза. При выборе препаратов необходимо принимать во внимание следующие факторы: тяжесть состояния пациента; место возникновения (внебольничные условия или профильное отделение стационара, ОРИТ); предлеченность антибиотиками в последние 90 дней; наличие нейтропении; аллергоанамнез; состояние функции почек.

Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign-2012, показания к комбинированной антибактериальной терапии при сепсисе с органной дисфункцией и септическом шоке ограничены следующими клиническими ситуациями: наличием нейтропении в сочетании с полиорганной недостаточностью; инфекциями, связанными с неферментирующими грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.); грамотрицательными инфекциями; острой дыхательной недостаточностью и шоком. Длительность эмпирической комбинированной антибиотикотерапии не должна превышать 3–5 дней. При эмпирической терапии послеоперационного медиастинита, развившегося в условиях стационара, необходимо учитывать локальные эпидемиологические данные о структуре возбудителей и их чувствительности к АМП. В случае высокой распространенности грампозитивных инфекций и преобладания MRSA необходимо включение в схему антибактериальной терапии препаратов, активных в отношении данного возбудителя, таких как ванкомицин, даптомицин, телаванцин, или линезолида до получения результатов микробиологического исследования. При отсутствии клинического эффекта в течение 48–72 ч АМП необходимо заменить с учетом результатов микробиологического исследования или, если таковых не имеется, на препараты, перекрывающие пробелы в активности стартовых АМП, принимая во внимание возможную резистентность возбудителей [53].

При медиастините АМП необходимо вводить только внутривенно, подбирая максимальные дозы и режимы дозирования по уровню клиренса креатинина. Ограничения к применению препаратов для приема внутрь и внутримышечного введения — возможное нарушение абсорбции в желудочно-кишечном тракте и нарушение микроциркуляции и лимфотока в мышцах. При септическом шоке и восстановленной функции почек необходимо стремиться к назначению препаратов в максимально возможных дозах из-за увеличенного объема распределения и присутствия синдрома капиллярной утечки. При получении результатов микробиологического исследования следует стремиться к проведению де-эскалации антибактериальной терапии: прекращению комбинированной терапии или переходу на препараты более узкого спектра действия. Включение антимикотиков в схему эмпирической антимикробной терапии целесообразно при длительной предлеченности антибиотиками и колонизации грибами 2 локусов и более.

Длительность антибактериальной терапии определяется индивидуально. Необходимо добиться устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном инфекционном очаге, доказать исчезновение бактериемии и отсутствие новых инфекционных очагов, купировать реакцию системного воспаления. В качестве вспомогательного средства для принятия решения об остановке антибактериальной терапии может быть использована динамическая оценка содержания в крови прокальцитонина. Но даже при очень быстром улучшении самочувствия и получении необходимой позитивной клинико-лабораторной динамики длительность терапии должна составлять не менее 7–10 дней. Как правило, более длительная антибактериальная терапия требуется при стафилококковом сепсисе с бактериемией (особенно вызванном MRSA) и локализации дополнительного инфекционного очага в легких.

#### Список литературы

См. @+

## Заболевания легких у беременных

Заболевания легких относятся к наиболее распространенным соматическим патологиям при беременности.

В последние десятилетия вновь отмечен рост заболеваемости пневмониями у беременных, что связывают с увеличением числа женщин, беременность у которых протекает на фоне хронических заболеваний внутренних органов, включая иммунодефицитные состояния, наркомании и др. Особую опасность для беременных представляют вирусные пневмонии.

Очевидный прогресс в терапии муковисцидоза привел к необходимости разработки рекомендаций по ведению беременности у больных с этой тяжелой врожденной патологией легких, и в настоящее время в России количество родивших больных муковисцидозом превысило 200 женщин.

Исходы беременности и родов при адекватной фармакотерапии беременных, больных БА, с использованием современных безопасных для плода контролируемых препаратов практически не отличаются от таковых у не страдающих астмой.

Несмотря на то что в современных руководствах больным с ЛГ рекомендовано избегать беременности, а при ее возникновении — прерывать ее, при настойчивом желании пациентки с ЛГ продолжать беременность со стороны врачей требуется использование всех современных знаний, методик и ЛС для обеспечения благополучного течения беременности, родов, улучшения прогноза матери и плода.

Детальные рекомендации по ведению беременных при этих видах патологии легких рассматриваются в данном разделе.

### 14.1. Внебольничная пневмония у беременных

*А.И. Синопальников*

Внебольничная пневмония (ВП) является самой распространенной и потенциально фатальной из числа неакушерских инфекционных заболеваний у беременных. При этом, несмотря на то что в последнее время получены противоречивые свидетельства распространенности пневмонии и тяжести ее течения/исходов у беременных и пациентов в общей популяции, очевидно, что данное заболевание оказывает неблагоприятное воздействие на организмы матери и плода, обуславливая, например, более частое развитие преждевременных родов [1].

Распространенность пневмонии у беременных варьирует в широких пределах, что во многом зависит от известных различий между исследованиями и временем их проведения. Если же суммировать доступные эпидемиологические данные, то обнаруживается следующая закономерность: до 70-х годов XX в. заболеваемость пневмонией у беременных составляла порядка 6/1000 (6‰); в последующие два десятилетия этот показатель неуклонно снижался; однако в настоящее время вновь отмечен его рост, что связывается с увеличением числа женщин, беременность у которых протекает на фоне хронических заболеваний внутренних органов, включая иммунодефицитные, наркомании и др. (табл. 14.1). Здесь следует учитывать и возможность развития заболевания в

**Таблица 14.1.** Распространенность пневмонии у беременных

Авторы, год	Заболеваемость, ‰	Материнская смертность, %	Преждевременные роды, %
M. Finland, T.D. Dublin, 1939 [2]	6,3	24	43
H.G. Hopwood, 1965 [3]	8,5	8,7	НД
T.J. Benedetti et al., 1982 [4]	0,44	0	15
N.E. Madinger et al., 1989 [5]	0,78	4	43
K. Berkowitz, A. LaSala, 1990 [6]	2,72	0	6
M.B. Munn et al., 1999 [7]	2,7	НД	НД
N.P. Yost et al., 2000 [8]	1,5	0	13
Y. Jin et al., 2003 [9]	1,47	НД	НД

*Примечание:* НД — нет данных.

послеродовом периоде — при этом вероятность развития пневмонии в случаях кесарева сечения в два раза превосходит таковую при родоразрешении *per vias naturales*.

## Патогенез

Обсуждение вопросов патогенеза ВП у беременных уместно начать с представленного С.Л. Mendelson оригинального описания аспирации желудочным содержимым во время схваток, обусловливавшей в прошлом около 2% летальных исходов среди рожавших женщин (так называемый кислотно-аспирационный пневмонит) [29]. Беременная в принципе предрасположена к аспирации в силу повышения внутрижелудочного давления по мере увеличения размеров матки, релаксации гастроэзофагеального сфинктера из-за повышения концентрации циркулирующего в крови прогестерона, а также замедленного опорожнения желудка. Эти факторы, а также используемые при схватках седативные и анальгезирующие ЛС, энергичная абдоминальная пальпация способствуют аспирации. Спинальная анестезия при кесаревом сечении вызывает угнетение кашлевого рефлекса в течение по меньшей мере 4 ч, что увеличивает риск аспирации. Впрочем, предпринимаемые в последние годы усилия, направленные на профилактику аспирации у рожавшей, дали свои результаты: если в середине прошлого века частота этого осложнения составляла 1:667 родов *per vias naturals*, то в наши дни аспирация осложняет естественное родоразрешение существенно реже (1:6000).

Помимо указанных факторов риска развития пневмонии у беременных следует указать на имеющее место во II и III триместрах угнетение материнского клеточного иммунитета, включающее снижение лимфоцитарного пролиферативного «ответа», падение активности естественных киллеров, ограничение пула циркулирующих Т-хелперов, уменьшение лимфоцитарной цитотоксической активности, а также способность трофобласта продуцировать вещества, блокирующие распознавание матерью антигенов гистосовместимости плода. Гормональные изменения, сопровождающие естественное течение беременности, включая повышение уровня прогестерона, человеческого гонадотропина,  $\alpha$ -фетопротеина и кортизола, могут также угнетать клеточный иммунитет. Все указанное выше может способствовать развитию ряда специфических инфекций, включая вирусные, грибковые, микобактериальные.

Некоторые физиологические изменения, закономерно наблюдаемые в период беременности, — высокое стояние диафрагмы (на  $\approx 4$  см), снижение функциональной остаточной емкости легких, повышение потребления кислорода, гиперволемия легких — также могут способствовать более тяжелому/осложненному течению пневмонии. Так,

в частности, эти факторы затрудняют отхождение бронхиального секрета и способны усугубить наблюдаемую при легочной инфекции обструкцию воздухоносных путей.

## Этиология

Эпидемиологические исследования по изучению этиологии ВП у беременных свидетельствуют о сходстве перечня видов микроорганизмов с таковыми, вызывающими заболевания у небеременных взрослых. Впрочем, здесь следует упомянуть, что в своем большинстве эти исследования являлись наблюдательными и, как правило, ретроспективными, в ходе которых использовались только рутинные методы микробиологической диагностики (культуральные исследования мокроты, гемокультура).

Абсолютное большинство результатов проведенных исследований свидетельствует о доминирующей роли пневмококка в этиологии ВП у беременных (табл. 14.2).

**Таблица 14.2.** Этиология внебольничной пневмонии у беременных [4–6, 10, 11]

Возбудители	%
<b>Бактериальные возбудители</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17
<i>Haemophilus influenzae</i>	6
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	1,2
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,2
$\beta$ -гемолитические стрептококки группы А	0,6
<b>«Атипичные» возбудители</b>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3
<i>Legionella</i> spp.	1,2
<b>Вирусы</b>	
Вирусы гриппа А или В	2
Вирус кори	0,6
Вирус ветряной оспы	3
<b>Прочие возбудители</b>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,2
<i>Mycobacterium avium complex</i>	0,6
<i>Pneumocystis jiroveci</i> <sup>2</sup>	0,6
Возбудитель не установлен	61

<sup>1</sup> Включая и штаммы, устойчивые к метициллину/оксациллину.

<sup>2</sup> У ВИЧ-инфицированных женщин.

Среди потенциальных возбудителей ВП у беременных особое место занимает вирус гриппа А, что объясняется более высокой летальностью при гриппе по сравнению с небеременными женщинами [12], достигавшей при пандемии «испанского» гриппа в 1918 г. 30–50% [11, 13]. В разгар пандемии «азиатского» гриппа (1957–1958 гг.) около 10% числа всех летальных исходов приходилось на беременных, и практически каждая вторая из умерших женщин детородного возраста была беременна [14]. Во время пандемии «свиного» гриппа H1N1 (2009–2010 гг.) беременные рассматривались как самостоятельная группа риска по развитию у них неблагоприятных исходов забо-

левания, что характеризовалось более высокими показателями летальности (по сравнению с общей популяцией), возросшим числом преждевременных родов и *caesarea section*, выполнявшихся по неотложным показаниям, а также увеличением случаев антенатальной гибели плода [15, 16].

Обсуждавшаяся выше предрасположенность беременных к аспирации и как следствие этого к развитию кислотно-аспирационного пневмонита (синдром Мендельсона) объясняет возможное участия в развитии пневмонии анаэробов и грамотрицательных энтеробактерий [17].

## Диагностика

Диагностика пневмонии у беременных не всегда оказывается просто решаемой задачей. Так, например, в серии наблюдений N.E. Madinger и соавт. [5] в 20% случаев имела место гиподиагностика заболевания, когда ошибочно диагностировался пиелонефрит, аппендицит (с последовавшим за этим необоснованным оперативным вмешательством) или имели место «необъяснимые» преждевременные роды. При этом одна из главных проблем состоит в дифференциации признаков респираторного дискомфорта, «сопровождающих» беременность, и собственно симптомов пневмонии.

Так, например, в той или иной степени выраженную одышку отмечают 50% женщин на 19-й неделе нормально протекающей беременности и более 76% — на 31-й [18]. Физиологическая одышка, как правило, отмечается уже в ранние сроки беременности, со временем регрессируя или выходя «на плато». Обычно она не ограничивает повседневную активность беременной и редко наблюдается в состоянии покоя. В этой связи особое беспокойство должна вызывать «непропорциональная» одышка, тем более что этот симптом достаточно часто (66%) присутствует и в клинической картине ВП у беременных [3]. В пользу предположения о пневмонии могут свидетельствовать и одновременно беспокоящий женщину кашель (встречается более чем в 90% случаев), продукция мокроты (66%) и/или боли в груди (50%), а также такие нереспираторные симптомы, как головные боли, слабость, миалгии, поты и тошнота [3].

Физическое обследование характеризуется ограниченной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем для надежного подтверждения или исключения пневмонии необходимо проведение рентгенологического исследования. Важно подчеркнуть, что при обсуждаемом клиническом сценарии риск гиподиагностики пневмонии оказывается существенно выше минимального риска неблагоприятного воздействия рентгеновского облучения на организмы матери и плода [19]. А отсюда следует и очевидный практический вывод — всем беременным при наличии персистирующей респираторной симптоматики следует вы-

полнить рентгенографию органов грудной клетки (при соблюдении известных мер защиты) [17]. При этом следует учитывать, что обнаруживаемые на рентгенограмме альвеолярные затенения, помимо пневмонии, могут быть проявлениями НОЛ при преэклампсии и эклампсии, отека легких, вызванного приемом токолитиков, аспирационного пневмонита и в крайне редких случаях хорионкарциномы и метастатического поражения легких. Впрочем, подобные патологические состояния крайне редки и не создают значительных дифференциально-диагностических трудностей при разграничении с пневмонией, особенно в I триместре беременности [20].

В случаях госпитализации необходима оценка оксигенации крови (пульсоксиметрия или исследование газового состава артериальной крови). При наличии продуктивного кашля целесообразно выполнение бактериоскопии (с окраской по Граму) и культурального исследования мокроты. Учитывая высокий процент ложноположительных результатов, исследование гемокультуры (взятие двух образцов венозной крови) следует рекомендовать только при тяжелом течении заболевания у пациенток, ранее не получавших антибиотики. В рамках рутинного обследования проведение иммуносерологических исследований не рекомендуется. При тяжелом течении заболевания оправдано использование иммунохроматографических тестов с определением антигенов *Legionella pneumophila* (серогруппа I) и *Streptococcus pneumoniae* в моче.

## Оценка степени тяжести/прогноза

Традиционно используемые в оценке тяжести течения/прогноза и выборе места лечения больных ВП клинические шкалы (PSI [30], CURB-65/CRB-65 [31] и др.) в случаях развития пневмонии, осложняющей течение беременности, имеют очевидные ограничения. Так, например, согласно результатам исследования M.R. Shariatzadeh и T.J. Marrie [21], среди больных с ВП и низким классом риска неблагоприятного исхода (PSII–III) беременные госпитализировались в два раза чаще, чем их небеременные сверстницы. Эти и другие данные свидетельствуют либо о недооценке актуального состояния пациенток при использовании соответствующих шкал, либо, напротив, о более осторожном отношении врача к ведению беременных. В этом плане показательно исследование N.P. Yost и соавт. [8], которые выяснили, что если бы врачи при использовании шкалы PSI формально следовали соответствующим рекомендациям по выбору места лечения, то 2/3 беременных, госпитализированных в связи с интеркуррентной пневмонией, лечение бы проводилось в амбулаторных условиях (но при этом в 12,7% случаев в последующем потребовалась госпитализация ввиду осложненного течения заболевания).



Очевидно при этом, что существующие критерии госпитализации в ОРИТ взрослых больных, переносящих ВП [32, 33], применительно к беременным следует либерализовать, учитывая плохую переносимость последними гипоксемии. Здесь же следует принимать во внимание и вероятность более стремительного прогрессирования легочного поражения при ряде вирусных инфекций у беременных. Так, например, в период пандемии гриппа А (H1N1) частота госпитализации беременных в ОРИТ в 4 раза превышала таковую в общей популяции [22].

## Антибактериальная терапия

Стартовая антибактериальная терапия ВП у беременных носит эмпирический характер, и при ее назначении необходимо учитывать перечень актуальных возбудителей заболевания — *S. pneumoniae* (включая лекарственно устойчивые штаммы в случаях недавнего приема антибиотиков, наличия сопутствующих заболеваний внутренних органов или контакта с детьми, посещающими дошкольные учреждения), *H. influenzae* (особенно у курящих женщин), «атипичные» возбудители, включая *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, и в случаях тяжелого течения заболевания *L. pneumophila*, а также доказательства эффективности и безопасности АМП [20, 23] (табл. 14.3). При этом важно подчеркнуть, что в официальных инструкциях производители всех разрешенных к применению у беременных антибиотиков указывают: «С осторожностью». Это означает, что официальные запреты на применение препаратов в период беременности не уста-

новлены либо научные сведения об их возможном применении в период беременности отсутствуют или противоречивы. Отсюда следует очевидный вывод: применение антибиотиков возможно только по строгим показаниям или при угрожающих жизни состояниях, при уверенности врача, что потенциальная польза от их назначения у беременных превышает возможный вред для плода.

С учетом сказанного выше в существующие рекомендации РРО/МАКМАХ (2010 г.) [35] по ведению взрослых больных с ВП следует внести соответствующие коррективы.

1. При развитии пневмонии у беременных госпитализация обязательна независимо от тяжести ее течения.
2. При *нетяжелом течении* внебольничной пневмонии у беременных в зависимости от выраженности респираторных/конституциональных симптомов и отсутствия/наличия факторов риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae* в качестве стартовой терапии следует назначать:
  - А) в случаях минимальной выраженности симптомов и при отсутствии факторов риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae* **азитромицин** (предпочтительнее эритромицина ввиду лучшей переносимости [8]). Имеющиеся доказательства неблагоприятного действия на плод делают нецелесообразным применение кларитромицина;
  - Б) в случаях минимальной выраженности симптомов и при наличии факторов риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae*

**Таблица 14.3.** Профиль безопасности антибактериальных препаратов у беременных

Антибиотики	Классификация FDA [34]	Классификация W.S. Lim и соавт. [20]
Пенициллины	√	В
Цефалоспорины	√	В
Эритромицин	√	В
Кларитромицин	Δ	С
Азитромицин	Δ	В
Тетрациклины	Х	Д
Фторхинолоны	Х	С
Метронидазол	√	В
Ванкомицин	Δ	В
Клиндамицин	√	В
Триметоприм+сульфаметоксазол	Δ	С

**Примечание:** √ — нежелательные явления могли быть выявлены в ходе доклинических исследований на животных, но в опубликованных материалах клинических исследований указания на нежелательные явления отсутствуют; Δ — исследования на животных выявили неблагоприятное действие на плод, но отсутствуют доказательства, полученные в ходе контролируемых исследований, на аналогичный эффект у человека; Х — имеются доказательства неблагоприятного действия на плод, но возможный риск их развития может быть превзойден клиническим эффектом; В — изучение репродукции на животных не выявило риск неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных не проведено; С — изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдать его использование несмотря на возможный риск; Д — имеются доказательства риска неблагоприятного действия на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдать его использование несмотря на возможный риск.

**азитромицин** в комбинации с **амоксциллином** (1,0 г 3 раза в сутки) или **цефуроксим** (500 мг 2 раза в сутки);

- В) в случаях большей выраженности симптомов и при отсутствии факторов риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae* **азитромицин** или **эритромицин** внутривенно;
- Г) в случаях большей выраженности симптомов и при наличии факторов риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae* **азитромицин** или **эритромицин** внутривенно + **цефтриаксон/цефотаксим** или **цефуроксим** внутривенно.

3. При тяжелом течении пневмонии в качестве стартовой терапии следует назначать:

- А) при отсутствии факторов риска *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции (бронхоэктазы, длительный прием системных ГК и др.) **цефтриаксон/цефотаксим** внутривенно + макролид (**азитромицин** или **эритромицин**) внутривенно;
- Б) при наличии факторов риска *P. aeruginosa*-инфекции антисинегнойный β-лактам внутривенно (**имипенем**, **меропенем**, **цефепим**, **пиперациллин** + **тазобактам**) + аминогликозид внутривенно (**амикацин**, **тобрамицин**) + макролид внутривенно (**азитромицин**, **эритромицин**).

В связи с тем что при гриппе беременные являются группой повышенного риска по развитию осложнений, угрожающих жизни, им показана неотложная противовирусная терапия (осельтамивир), которую следует начинать как можно раньше (желательно в первые 48 ч) после появления симптомов, не дожидаясь результатов лабораторных тестов. Лечение беременных с тяжелым и прогрессирующим течением гриппа необходимо начинать и в более поздние сроки, а при отсутствии осельтамивира можно использовать занамивир [36]. Следует подчеркнуть, что ингибиторы нейраминидазы — осельтамивир и занамивир по уровню безопасности относятся к категории С, что указывает на отсутствие клинических исследований по оценке безопасности применения данных препаратов у беременных и кормящих женщин. Тем не менее имеющиеся данные по оценке рисков и преимуществ указывают на то, что беременным с подозреваемым или подтвержденным гриппом необходимо проведение противовирусной терапии, так как польза от ее применения превышает возможный риск для плода.

## Вакцинопрофилактика

Рекомендации по обязательной вакцинопрофилактике гриппа всех беременных независимо от триместра или женщин, планирующих забеременеть в наступающем респираторном сезоне, фигурируют на страницах соответствующих документов Комитета советников по иммунизационной прак-

тике США (Advisory Committee on Immunization Practice) и Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) начиная с 2004 г. и основываются на многочисленных доказательствах профилактической эффективности гриппозной вакцины у женщин и новорожденных [24, 25]. Эти же рекомендации распространяются и на женщин в послеродовом периоде.

В противоположность этому данные, которые аргументировали бы рутинное применение ППВ23 или ПКВ13, на сегодняшний день отсутствуют [26]. Одновременно с этим имеются многочисленные свидетельства безопасного назначения ППВ23 женщинам в разные сроки беременности, что не сопровождалось увеличением числа спонтанных абортов, преждевременных родов или доказательствами ее тератогенного действия [27]. Согласно мнению экспертов Центров по контролю и профилактике заболеваний (США), в настоящее время ППВ23 рекомендуется применять у беременных при наличии известных медицинских факторов риска (хронические сердечно-сосудистые и/или бронхолегочные заболевания, заболевания печени и почек, сахарный диабет, наличие кохлеарного имплантата, курение и др.) [28].

## Список литературы

См. @+

## 14.2. Бронхиальная астма при беременности

*Р.С. Фассахов*

Заболеваемость БА в последние 2–3 десятилетия существенно выросла. По данным эпидемиологических исследований, БА страдают от 4 до 8% беременных [2–4, 10, 13]. Несмотря на то что вопросы диагностики и лечения БА подробно изложены в регулярно обновляемых руководствах [1, 19], ведение беременных, больных БА, — достаточно сложная проблема. Серьезную угрозу развитию плода представляет вызванная неконтролируемым течением БА гипоксия, устранение которой требует активных терапевтических мероприятий. При этом возникает проблема сопоставления необходимости назначения фармакотерапии и риска ее неблагоприятного воздействия на плод.

## Влияние бронхиальной астмы на мать и плод

У больных БА отмечено увеличение количества преждевременных родов и неонатальной смертности, в 1,5–2 раза чаще прибегают к кесареву сечению и стимуляции в родах, а течение беременности чаще осложняется рвотой беременных

и токсикозом. Однако частота неблагоприятных исходов среди больных БА превышает контрольные показатели прежде всего среди больных с неконтролируемым течением БА [7, 16].

## Влияние беременности на течение бронхиальной астмы

В I триместре течение БА обычно не изменяется. Обострения БА, как правило, ассоциируются со II триместром, причем ухудшается обычно течение тяжелой БА.

*Группы риска на ухудшение течения БА:*

- больные с тяжелым неконтролируемым течением БА [15, 21];
- больные, отказывающиеся от фармакотерапии или самостоятельно снижающие дозу базисных препаратов;
- больные с острыми инфекциями дыхательных путей;
- больные с атопической БА с аллергией к пыльце растений, сезон цветения у которых приходится на беременность.

Ведение беременных, больных БА, должно проводиться с учетом всех этих обстоятельств.

## Диагностика бронхиальной астмы при беременности

В клинической практике приходится сталкиваться с двумя ситуациями:

- 1) на прием приходит беременная с установленным диагнозом, страдавшая БА до беременности;
- 2) не страдавшая до беременности БА, симптомы которой впервые появились во время беременности.

В первом случае задачей врача является установление уровня контроля заболевания (табл. 14.4). Несмотря на то что возрастающая потребность плода в кислороде приводит к изменению ряда параметров внешнего дыхания (увеличению дыхательного объема и возрастанию максимальной вентиляции легких — на больших сроках до 40–50%), показатели проходимости бронхов [ОФВ<sub>1</sub> и пиковая скорость выдоха (ПСВ)] при беременности не изменяются, и их можно использовать для оценки контроля БА у беременных.

Если больная уже получает базисную терапию, то необходимо оценить исходя из используемых препаратов уровень терапии [1] (табл. 14.5) и насколько получаемая терапия способствует достижению контроля заболевания [2].

При оценке получаемой терапии необходимо четко выяснить соответствие *предписанными* врачом и *реально принимаемыми* больной препаратами. Приверженность к фармакотерапии больных БА в целом, а беременных в особенности оставя-

ет желать лучшего, прежде всего когда речь идет о препаратах ГК-гормонов [9, 11].

Значительная часть страдающих БА при наступлении беременности снижают дозу или полностью отказываются от применения ИГК, поэтому большую долю среди причин обострений БА у беременных составляет отсутствие приверженности к лечению [11]. В то же время риск обострений БА у беременных снижается более чем на 75%, если пациентка регулярно получает ИГК.

В случае если пациентка до беременности не страдала БА, необходимо провести комплекс диагностических мероприятий, начиная с оценки жалоб, и дифференциальную диагностику.

При оценке жалоб акцентируют внимание на аллергологическом анамнезе, симптомах других аллергических заболеваний, прежде всего аллергического ринита. Учитывая, что именно на детородный возраст приходится дебют «аспириновой» БА, уточняют переносимость НПВС, исключают наличие полипозного риносинусита.

Ведущим объективным методом диагностики БА является спирометрия, направленная на выявление обструкции.

Бронхопровокационные тесты (с метахолином, гипертоническим раствором и др.) при беременности не проводят.

Для этиологической диагностики БА у беременных оценивают уровень специфических IgE-антител к аллергенам клещей домашней пыли, домашних животных, плесневых грибов, пыльцы. Проведение кожных проб у беременных не рекомендуют в связи с незначительным, но все же риском системных реакций.

Диагноз БА выставляют на основании комплекса диагностических мероприятий, с указанием этиологии заболевания при подтверждении аллергического генеза БА, а также степени тяжести и уровень контроля заболевания.

### Примеры формулировок диагноза

Атопическая БА, легкое контролируемое течение. Сенсibilизация к аллергенам домашних животных (кошка, собака). Беременность 16 нед.

Неаллергическая БА, среднетяжелое плохо контролируемое течение. Беременность 28 нед.

## Лечение бронхиальной астмы у беременных

Основной задачей лечения является достижение контролируемого течения заболевания [1]. Это особенно актуально для беременных, больных БА, так как «беременная дышит за двоих». Именно неконтролируемое течение астмы является причиной подавляющего большинства случаев осложненного течения беременности, а также неблагоприятных исходов [12, 21].

**Таблица 14.4.** Уровни контроля бронхиальной астмы (GINA, 2016)

А. Контроль симптомов астмы		Уровень контроля		
За последние 4 нед у пациента отмечались:		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Любое ограничение активности из-за БА	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
В. Факторы риска для неблагоприятных исходов				
<p>Оценивать факторы риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями. Функция легких не учитывается при оценке контроля симптомов (но снижение ОФВ<sub>1</sub> учитывается как фактор риска обострений).</p> <p>Измерять функцию легких в начале терапии, затем спустя 3–6 мес лечения препаратами для длительного контроля с целью определения лучшего персонального ОФВ<sub>1</sub> пациента и затем периодически для оценки риска.</p>				
<p><b>Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Неконтролируемые симптомы</li> <li>• Чрезмерное использование КДБА (&gt;1 ингалятора 200 доз в месяц)</li> <li>• Неадекватная терапия ИГКС: не назначались ИГКС; плохая приверженность; неправильная техника ингаляции</li> <li>• Низкий ОФВ<sub>1</sub>, особенно если &lt;60% должного</li> <li>• Существенные психологические или социально-экономические проблемы</li> <li>• Контакт с триггерами: курение, аллергены</li> <li>• Коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия</li> <li>• Эозинофилия мокроты или крови</li> <li>• Беременность</li> </ul> <p><b>Другие важные независимые факторы риска обострений</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА</li> <li>• ≥1 тяжелого обострения за последние 12 мес</li> </ul>		Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются		

**Таблица 14.5.** Препараты, контролирующие течение бронхиальной астмы при беременности [22]

Препарат	Дозы	Возможное побочное действие	Класс по FDA	Рекомендации по применению
<b>Ингаляционный глюкокортикоид (ИГК)</b>				<b>Предпочтительная базисная терапия</b>
Будесонид	Низкие: 180–600 мкг в день Средние >600–120 мкг в день Высокие >1200 мкг в день	Кашель, дисфония, стоматит; на высоких дозах возможны системные эффекты, местные побочные эффекты, устраняемые при использовании спейсера для КДИ, полосканием рта после использования	В	Предпочтительный ИГК в связи с проведенным анализом безопасности у человека
Беклометазон	Низкие: 80–240 мкг в день Средние >240–480 мкг в день Высокие >480 мкг в день		С	
Флутиказон	Низкие: 180–600 мкг в день Средние >100–300 мкг в день Высокие >1200 мкг в день		С	
<b>Длительнодействующие бета-2 агонисты</b>				
Салметерол			С	
Формотерол			С	

Препарат	Дозы	Возможное побочное действие	Класс по FDA	Рекомендации по применению
Антилейкотриеновые препараты				
Монтелукаст	10 мг в день	Тахикардия, тремор скелетных мышц, гипокалиемия, возможный риск тяжелых жизнеугрожающих или фатальных обострений	B	Предпочтительная терапия дополнительно к средним или высоким дозам ИГК
Зафирлукаст	20 мг 2 раза в день	Не выявлено значимых побочных эффектов [5]	B	Альтернативные препараты при легкой БА или в качестве дополнения к ИГК, особенно у больных, применявших препарат с хорошим эффектом до беременности
Кромолин	2 вдоха 2 раза в день	Кашель	B	Альтернативный препарат при легкой БА
Теofilлин	400–600 мг в день (ориентируясь на уровень Тф в крови)	Бессонница, боли в желудке, обострение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	C	Альтернативный препарат при легкой БА или в качестве добавочной терапии к ИГК

### Особенности образования беременных, больных бронхиальной астмой

Основной причиной недостаточной приверженности к лечению является упущения в образовании больных БА. Беременным наряду с общими положениями следует быть готовым к ответам на наиболее интересующие их вопросы.

1. Смогу ли я с такой болезнью родить полноценного ребенка?
2. Какое влияние оказывают применяемые мною препараты на плод?
3. Смогу ли я нормально перенести беременность, роды?
4. Не будут ли попадать в организм ребенка принимаемые мною препараты с грудным молоком?

Особого внимания заслуживают больные, имеющие неблагоприятный опыт предыдущей беременности. В этих случаях доктору необходимо, предварительно детально ознакомившись с историей неблагоприятно завершившейся беременности и выяснив возможные причины, вместе с пациенткой разобрать их и наметить программу совместных действий, направленных на достижение успешного исхода.

### Выявление и устранение триггеров бронхиальной астмы и других причин неконтролируемого течения

#### Инфекции

ОРВИ — наиболее частая причина обострений БА. При анализе причин тяжелых обострений БА у беременных на долю ОРВИ приходится 32% [15]. Вызванные вирусами простудные заболевания среди беременных с астмой встречаются чаще,

чем среди не страдающих астмой беременных, и протекают более тяжело, приводя в случаях с лабораторно подтвержденной вирусной инфекцией к существенному ухудшению контроля астмы и повышению вероятности преэклампсии [18]. В связи с этим важная роль в профилактике вызванных вирусными инфекциями обострений отводится вакцинации.

В вышедших в 2015 г. в РФ Национальных клинических рекомендациях «Вакцинация беременных против гриппа» отмечено, что «Беременные, имеющие сопутствующую хроническую соматическую патологию, страдающие эндокринопатиями (в том числе нарушением углеводного и жирового обмена), включены в приоритетную группу по вакцинации против гриппа» [5].

Рекомендуется вакцинация противогриппозной вакциной после 3 мес беременности прежде всего тем больным БА, у которых грипп вызывал тяжелые обострения заболевания. При необходимости назначения антибиотиков следует помнить, что беременным противопоказаны тетрациклины, фторхинолоны и аминогликозиды.

#### Аллергены

Устранение или ограничение контакта с причинно-значимыми аллергенами — обязательное условие успешной терапии атопической БА. Беспылевой режим, использование воздухоочистителей позволяют добиться снижения уровня внутридомашних аллергенов.

#### Сопутствующий ринит и риносинусит

Среди причин неконтролируемого течения БА у беременных важное место занимает наличие со-

путствующего аллергического ринита, адекватная терапия которого приводит к улучшению течения БА [23].

#### Курение

Вероятность тяжелых обострений БА существенно повышается у курящих беременных. Даже при пассивном курении существенно снижается доставка кислорода плоду.

#### Гастроэзофагеальный рефлюкс

Гастроэзофагеальный рефлюкс — важный фактор, отягощающий течение БА. Адекватная терапия при выявлении заболевания благоприятно сказывается на течении БА.

#### Лекарственные препараты

Именно на молодой возраст приходится дебют «аспириновой» БА, при которой исключают применение препаратов группы НПВС.

### Фармакотерапия бронхиальной астмы у беременных

Принципиальные подходы к фармакотерапии БА у беременных те же, что и у других больных БА. Несмотря на то что существует предвзятое отношение к назначению любых фармакотерапевтических средств при беременности, преимущества активной терапии БА значительно превосходят потенциальные риски при использовании обычных контролируемых препаратов и средств скорой помощи (уровень доказательности А) [17].

Вместе с тем для применения некоторых препаратов при беременности существуют и свои особенности (см. табл. 14.5).

#### Адреномиметики

Для купирования приступов предпочтительно использование селективных бета-2-адреномиметиков (сальбутамол) (см. табл. 14.5). Длительнодействующие бета-2 агонисты (салметерол и формотерол) назначают в качестве дополнительной терапии к ингаляционным ГК. С учетом ингаляционного пути доставки и безопасности короткодействующих бета-2 агонистов их применение скорее всего не представляет риска [22]. Противопоказано применение для купирования приступов БА адреналина и препаратов, содержащих альфа-адреномиметики (эфедрин, псевдоэфедрин).

#### Препараты теофиллина

Следует учитывать, что теофиллин свободно проходит через плаценту, поэтому его концентрация в крови плода сопоставима с материнской, что может служить одной из причин транзиторной послеродовой тахикардии новорожденного.

#### Глюкокортикоиды

Ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК) являются основными контролирующими препаратами, применяемыми в терапии БА у беременных, безо-

пасность применения которых при беременности, в том числе в комбинации с длительнодействующими  $\beta_2$ -агонистами, показана в многочисленных исследованиях [8, 14, 20]. Препаратом выбора для лечения БА у беременных является будесонид (Пульмикорт<sup>®</sup>) (как в виде ингалятора турбухалера, так и раствора для ингаляций через небулайзер) — единственный на сегодня ИГК, отнесенный FDA к категории В. Если течение БА успешно контролируется приемом другого ИГК, менять терапию во время беременности не рекомендуют. При необходимости длительного применения системных ГК беременным не назначают препараты триамцинолона (риск развития миопатии у плода), а также длительнодействующие препараты ГК (дексаметазон и бетаметазон). Предпочтение отдается преднизолону, при прохождении которого через плаценту концентрация снижается в разы.

#### Антилейкотриены

Использование антагонистов лейкотриенов не было связано с повышенными рисками прерывания беременности, гестационного диабета, преэклампсии, преждевременных родов, низкой оценки по шкале Апгар ( $p > 0,05$ ) [6].

#### Кромоны

Безопасность препаратов кромоглицево-кислоты (Натрия кромогликат<sup>®</sup>) при легкой БА продемонстрирована в двух проспективных когортных исследованиях [19].

### Ведение беременных, больных бронхиальной астмой

Во время визита беременной врач оценивает уровень контроля БА (см. табл. 14.4, 14.6). При хорошо контролируемой БА больная продолжает получать предписанную фармакотерапию.

Если течение БА характеризуется как частично контролируемое, уровень терапии повышают на одну ступень, при плохо контролируемой БА — на две ступени, при необходимости наряду с повышением базисной фармакотерапии проводят короткий курс пероральных ГК.

При сохранении контроля заболевания более 3 мес современные руководства рекомендуют снизить уровень базисной терапии на одну ступень (табл. 14.7). Однако во время беременности для исключения рисков, связанных с неконтролируемым течением БА, следует осторожно подходить к снижению дозировок средств базисной терапии. Для беременных, получающих лечение 4-й или 5-й ступени (см. табл. 14.7), безопасное снижение уровня терапии возможно, лишь если уменьшение фармакотерапии в прошлом (до беременности) не приводило к снижению контроля и ухудшению течения БА [22].

Контроль течения БА у беременных должен проводиться не реже 1 раза в месяц, при плохо контролируемом течении — не реже 1 раза в не-

**Таблица 14.6.** Классификация тяжести бронхиальной астмы по клиническим признакам перед началом лечения

Интерmittирующая
Симптомы реже 1 раза в неделю. Обострения кратковременные. Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц. • ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $\geq 80\%$ должных значений. • Вариабельность ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> $< 20\%$
Легкая персистирующая
Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день. Обострения могут нарушать активность и сон. Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц. • ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $\geq 80\%$ должных значений. • Вариабельность ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> $\leq 30\%$
Персистирующая средней тяжести
Симптомы ежедневно. Обострения могут нарушать активность и сон. Ночные симптомы $> 1$ раза в неделю. Ежедневный прием ингаляционных $\beta_2$ -агонистов короткого действия. • ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $60\text{--}80\%$ должных значений • Вариабельность ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> $> 30\%$
Тяжелая персистирующая
Симптомы ежедневно. Частые обострения. Частые ночные симптомы БА. Ограничение физической активности. • ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $\leq 60\%$ должных значений. • Вариабельность ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> $> 30\%$

делю до достижения контролируемого течения заболевания.

## Лечение обострений бронхиальной астмы при беременности

Обострения БА у беременных представляют собой серьезную угрозу как для будущей матери, так и плода, в качестве одной из ведущих причин которых — неприверженность лечению, составляющая от 33 до 44% среди факторов, приводящих к развитию обострений у беременных с БА.

**Таблица 14.7.** Ступени терапии бронхиальной астмы у беременных [22]

Ступень	Рекомендуемые препараты базисной терапии	Другие возможности	Препараты для купирования симптомов
1-я	Не назначают	Низкие дозы ИГК	По потребности: короткодействующие $\beta_2$ -агонисты
2-я	Низкие дозы ИГК	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, низкие дозы теофиллина	
3-я	Низкие дозы ИГК + длительнодействующие $\beta_2$ -агонисты	Средние/высокие дозы ИГК + длительнодействующие $\beta_2$ -агонисты, низкие дозы ИГК + антагонисты лейкотриеновых рецепторов (или теофиллин)	По потребности короткодействующие $\beta_2$ -агонисты или ИГК/формотерол (для получающих будесонид/формотерол или беклометазон (Беклометазона дипропионат*)/формотерол
4-я	Средние/высокие дозы ИГК + длительнодействующие $\beta_2$ -агонисты	Средние дозы ИГК+ или антагонисты лейкотриеновых рецепторов, или Тф	
5-я	Консультация специалиста для рассмотрения назначения другой терапии, например анти-IgE	Добавить тиотропий или низкие дозы пероральных ГК	

При обострении астмы у беременных с целью профилактики гипоксии плода необходимо проводить агрессивную тактику с использованием короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и раннего назначения системных ГК, с помощью оксигенотерапии поддерживать сатурацию артериальной крови не ниже 95% [1].

Проводят постоянный электронный мониторинг плода, отслеживают его ЧСС (одним из первых проявлений гипоксии может быть тахикардия).

Начальная терапия обострения — сальбутамол в дозе 2,5 мг через небулайзер с подачей кислорода. При сохранении сатурации ниже 95% при дыхании воздухом, когда ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ не достигают 70%, а также в тех случаях, когда появляются признаки угрозы жизни плода, показана госпитализация с проведением активных терапевтических мероприятий.

## Ведение родов у беременных, больных бронхиальной астмой

Для предупреждения осложнений при родах беременных, больных БА, следует придерживаться определенных установок.

1. Контроль за состоянием плода и матери при родах. Электронное мониторирование плода проводят с момента поступления в родильный дом. Если БА хорошо контролируется и больная не относится к группе риска, постоянный мониторинг плода не требуется. Во время родов проводится мониторинг плода. У роженицы оценивают ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ с начала родовой деятельности и каждые последующие 12 ч. При обострении БА эти показатели оценивают в динамике терапии.
2. Больная продолжает получать базисную терапию БА, которую получала до родов.
3. Если беременная ранее получала системные ГК, рекомендовано введение гидрокортизона

125 мг каждые 8 ч в течение родов и в течение 24 ч после рождения ребенка.

4. Адекватная анальгезия в родах уменьшает вероятность бронхоспазма.
5. При кесаревом сечении предпочтительна эпидуральная анестезия, в качестве анальгетика — фентанил. При общем наркозе перед интубацией трахеи для предупреждения бронхоспазма проводят ингаляцию 2 доз сальбутамола. Для вводного наркоза рекомендуется кетамин, в качестве базисного — фторотан.
6. Исключают применение тиопентала натрия (Тиопентала\*), атракурия безилата (Атракуриума-Медарго\*), векурония бромид и суксаметония<sup>®</sup>, которые обладают гистамин-высвобождающим действием и могут спровоцировать бронхоспазм, а также морфина, угнетающего дыхательный центр.
7. Для стимуляции родовой деятельности, а также при послеродовых кровотечениях используют окситоцин; применение препаратов простагландина F<sub>2</sub>-альфа и эргометрина не рекомендуется в связи с риском бронхоспазма.
8. Если в предшествующие родоразрешению 48 ч больная получала высокие дозы короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистов, в Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы США (GINA) 2015 г. рекомендуется с целью исключения гипергликемии проводить контроль уровня глюкозы в крови новорожденного прежде всего при преждевременных родах [1].

## Грудное вскармливание

ЛС, применяемые для лечения БА, попадают в грудное молоко, однако ингаляционные ГК, бета-агонисты, теофиллин, кромоглициевая кислота (Натрия кромогликат\*) не противопоказаны при грудном вскармливании. Следует учитывать, что попадающий с молоком теофиллин может вызывать токсические эффекты, прежде всего возбудимость, тахикардию. При системном применении ГК их следует принимать не ранее чем за 4 ч до кормления.

Терапевтические мероприятия, включающие образование пациенток, элиминацию триггеров и лечение сопутствующих заболеваний, адекватная базисная фармакотерапия, позволяющая контролировать БА и тем самым обеспечивать необходимый уровень потребности растущего плода в кислороде, а также правильная подготовка и проведение родов позволяют успешно вынашивать и рожать без осложнений практически всем беременным, страдающим БА.

## Список литературы

См. @<sup>+</sup>

## 14.3. Муковисцидоз и беременность

*Е.Л. Амелина, И.О. Шугинин*

Муковисцидоз — самое распространенное моногенное заболевание, передающееся по ауто-сомно-рецессивному типу. Клиническим проявлением муковисцидоза является системная экзокринопатия, сопровождающаяся формированием густого, вязкого секрета, вызывающего патологию органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, потовых желез и репродуктивной системы.

По данным регистров США и стран Западной Европы, число взрослых больных муковисцидозом (старше 18 лет) приблизилось к числу детей [1, 2]. В России эта тенденция также очевидна. В Москве и Московской области к 2013 г. выживаемость больных муковисцидозом составила 39 лет, при этом достоверной разницы между показателями выживаемости мужчин и женщин не было [3].

Проблемы фертильности, беременности и ведения родов у женщин, больных муковисцидозом, очень актуальны для нашей клиники и других центров по лечению муковисцидоза.

### Репродуктивная функция при муковисцидозе

В отличие от мужчин, больных муковисцидозом, 97% которых страдают азооспермией, вызванной обструкцией семявыносящих протоков, репродуктивная функция женщин сохранена. Наиболее частой причиной снижения фертильности у больных с нормальным овуляторным циклом являются изменения водного и электролитного состава цервикальной слизи в связи с большим количеством белка — трансмембранного регулятора муковисцидоза в цилиндрическом эпителии шейки матки. Возможно также бесплодие, обусловленное ановуляторными менструальными циклами и вторичной аменореей, вызванной истощением больных муковисцидозом. Это лишь небольшая часть пациенток, в большинстве случаев фертильность женщин сохранена.

### Риск рождения ребенка, больного муковисцидозом

Для определения риска рождения ребенка, больного муковисцидозом, необходимо провести генетическое исследование будущего отца, так как в случае выявления у него мутации муковисцидоза риск рождения больного ребенка составит 50%. Следует также сообщить пациентке, что генетическое исследование на наиболее частые мутации гена трансмембранного регулятора муковисцидоза не позволяет полностью исключить носительство мутации, остается риск носительства редкой мутации, исключить который можно



лишь при секвенировании всего гена трансмембранного регулятора муковисцидоза. Если отец ребенка не является носителем мутации муковисцидоза, то ребенок будет облигатным носителем одной из мутаций матери, фенотипически здоровым.

## Влияние беременности на течение муковисцидоза

Первые сообщения о единичных случаях беременности у больных муковисцидозом появились в 1960-х годах и описывали высокий риск для матери и плода в связи со значительным числом осложнений беременности и родов и высокой материнской смертностью в этой группе больных [4, 5]. Как правило, эти сообщения заканчивались выводом о необходимости активной контрацепции у больных муковисцидозом, вплоть до медицинской стерилизации. Однако в последние годы был накоплен научный и клинический опыт, изменивший взгляд о влиянии беременности на течение муковисцидоза [6]. В США с 1985 по 1997 г. было проведено проспективное исследование. За 12 лет собраны данные о 8160 пациентках. У 680 из них за этот период наступила беременность. Их клинико-функциональные характеристики сопоставили с группой 3327 пациенток, выбранных случайно. Функциональные показатели и масса тела пациенток в первой группе (до наступления беременности) достоверно выше контроля —  $ОФВ_1$  — 68 и 62% соответственно, их индекс массы тела — 20 и 18,8 кг/м<sup>2</sup>.

В регистре НИИ пульмонологии за 2014 г. собраны сведения о 212 женщинах в возрасте от 17 до 46 лет, 162 из них живы [7]. За период 1992–2014 гг. 33 больных муковисцидозом перенесли 36 беременностей, из которых 5 закончились ее прерыванием, 3 — преждевременными родами и рождением недоношенного ребенка, у 3 пациенток — по 2 ребенка. Таким образом, 28 женщин из регистра выносили одну или две беременности, закончившиеся рождением ребенка. Все дети были фенотипически здоровы, являясь облигатными носителями одной из мутаций матери.

По данным регистра больных муковисцидозом США [6, 7] и НИИ пульмонологии, медиана выживаемости в группе родивших была достоверно выше, чем в группе остальных пациенток.

## Муковисцидоз и физиологическая адаптация к беременности

Во время беременности дыхательная система женщины претерпевает значительные анатомические и функциональные изменения.

- Подъем диафрагмы до 4 см.
- Снижение общей емкости легких, функциональной остаточной емкости, остаточной емкости.

- Увеличение минутной вентиляции.
- Снижение диффузионной способности легких.
- Рост потребления кислорода.
- Гиперсекреция и отек слизистой дыхательных путей (преимущественно в III триместре).

Снижение легочных объемов у больных муковисцидозом в сочетании с бронхиальной обструкцией ( $ОФВ_1 < 60\%$ ) вызывает закрытие мелких дыхательных путей (<2 мм) во время спокойного выдоха до достижения легочной системой точки равновесия (то есть достижения функциональной остаточной емкости), приводя к формированию гиперинфляции и «воздушных ловушек». Ранний экспираторный коллапс приводит к затруднению отхождения мокроты у больных муковисцидозом. В случае выраженных обструктивных нарушений высока опасность развития мукостаза, обострения инфекционного процесса, а также изменения диффузионно-перфузионных отношений и развития артериальной гипоксемии.

Энергетические затраты организма матери и плода, возросшие во время беременности, требуют дополнительного усвоения 300 ккал/сут. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, приводящая к мальдигестии и мальабсорбции, является показанием к продолжению заместительной ферментной терапии у больных муковисцидозом во время беременности, назначению высококалорийной диеты в это время. Канадские исследователи [8], анализируя 217 случаев беременности у больных муковисцидозом, выявили, что прибавление беременной в массу тела менее 4,5 кг является значимым фактором риска преждевременных родов и перинатальной смерти плода.

Во время беременности увеличивается объем циркулирующей плазмы, что приводит к увеличению ЧСС и ударного объема. Механическое сдавление растущим плодом НПВ вызывает дополнительное увеличение преднагрузки. У больных, страдающих тяжелой легочной патологией, это может привести к развитию ЛГ, сердечной недостаточности, перегрузке правых отделов сердца.

### Факторы риска

В связи со значительным увеличением инфицированности больных муковисцидозом *Burkholderia cepacia* большое значение приобретают результаты исследования, полученные М. Gilljam и соавт. [9]. Канадские исследователи обнаружили, что наиболее значимым фактором, снижающим показатели выживаемости у родивших женщин, является инфицирование дыхательных путей *Burkholderia cepacia*.

Таким образом, основными факторами, определяющими риск неблагоприятного прогноза для исхода беременности у больной муковисцидозом, являются:

- снижение  $ОФВ_1$  менее 60% должного;
- низкий нутритивный статус пациентки, прибавление беременной в массу тела менее 4,5 кг;

- ЛГ;
- инфицирование дыхательных путей *Burkholderia cepacia*.

При наличии одного из этих факторов сохранение беременности опасно для жизни матери и развития плода.

## Лечение муковисцидоза во время беременности

Особенности физиологической адаптации к беременности, увеличивающие нагрузку на системы дыхания, кровообращения, требующие увеличения энергетических затрат организма матери, определяют необходимость значительно расширения программы лечения этой группы больных.

По данным регистра США 1995–2003 гг. [6], частота визитов пациенток в клинику после наступления беременности возросла на 33% и была на 62% больше, чем в общей группе (7,19 визита в 1-й и 4,45 во 2-й группе). Среднее количество ежегодных респираторных обострений и госпитализаций во время беременности возросли на 37% (0,81 и 1,1 госпитализации соответственно).

Интенсивность ингаляционной и внутривенной антибактериальной терапии увеличилась во время беременности. Значимо уменьшился лишь прием фторхинолонов, что объясняется потенциальной угрозой для плода препаратов этой группы, однако даже эти препараты не были исключены полностью и применялись в 18% случаев.

Вопрос о спектре необходимых и возможных ЛС решается в соответствии с классификацией фармакологических препаратов по степени возможного риска для плода.

### Классификация лекарственного ущерба для плода

- **Категория А** — риск маловероятен.
- **Категория В** — в испытаниях на животных препарат безвреден; клинические испытания не проводились.
- **Категория С** — в испытаниях на животных доказан потенциальный риск для плода; клинические испытания не проводились.
- **Категория D** — доказан потенциальный риск для плода; клинический эффект препарата превышает потенциальный риск для плода.
- **Категория X** — риск для плода доказан и превышает лечебное действие препарата.

Из перечисленных групп только препараты группы X полностью исключаются во время беременности.

Для лечения хронического инфицирования дыхательных путей золотистым стафилококком и неферментирующей грамотрицательной флорой (преимущественно синегнойной инфекцией) во время беременности следует активно продолжать таблетированную, внутривенную и ингаляционную антибактериальную терапию.

К антибиотикам категории В относятся все препараты из группы пенициллинов и цефалоспоринов, а также меропенем, азитромицин, эритромицин, азтреонам.

К антибиотикам категории С относятся все препараты из группы фторхинолонов, сульфаниламидов, а также имипенем/целастин<sup>®</sup>, кларитромицин, гентамицин, ванкомицин, линезолид.

К антибиотикам категории D относятся все препараты из группы тетрациклинов, аминогликозидов, кроме гентамицина, а также сульфаниламиды.

Ингаляционная форма антибактериальной терапии приобретает особое значение во время беременности, так как позволяет доставлять антибиотики в бронхиальное дерево, не превышая пороговой концентрации в крови. В настоящее время чаще всего применяются ингаляционный тобрамицин и колистин.

Муколитическая терапия во время беременности должна быть продолжена. Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности муколитиков при беременности и в период лактации не проводилось.

Системное применение муколитиков, таких как препараты амброксола и ацетилцистеина, в I триместре беременности следует ограничить. Местное (ингаляционное) применение муколитиков минимизирует системную адсорбцию данных препаратов и является предпочтительной формой муколитической терапии в это время.

При применении по показаниям и в рекомендуемых дозах системная абсорбция альфа-муколитика дорназы, созданной специально для лечения муковисцидоза, минимальна.

В экспериментальных исследованиях, проведенных на кроликах и грызунах, не получено данных о нарушении фертильности, тератогенных свойствах или влиянии препарата на развитие плода.

Системное применение амброксола и ацетилцистеина возможно в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца. На основании существующих данных доказано, что амброксол не оказывает отрицательного влияния при беременности во II и III триместрах.

В связи с тем что заместительная терапия ферментами поджелудочной железы является основой базисной терапии муковисцидоза, ее необходимо продолжать и во время беременности. Терапию микросферическими ферментами с рН-чувствительной оболочкой следует проводить в течение всех триместров беременности в соответствии с увеличением рациона в это время.

Необходимо максимально увеличить калораж суточного рациона беременных, используя высококалорийные пищевые добавки, продолжать заместительную ферментную и при необходимости

антацидную терапию. В связи с высокой степенью проникновения блокаторов  $H_2$ -рецепторов через плацентарный барьер рекомендовано заменить их ингибиторами протонной помпы.

### **Кинезитерапия больных муковисцидозом во время беременности**

Беременность в значительной степени нарушает дренаж бронхиального дерева, поэтому необходимо максимально интенсифицировать применение муколитических препаратов и кинезитерапии.

Ежедневные занятия кинезитерапией следует продолжать и во время беременности. Дыхательные упражнения не должны вызывать утомления или одышки, порядок их выполнения следует приспособлять к индивидуальным особенностям пациентки. Необходимо обеспечить возможность выполнения дыхательных упражнений при различных положениях тела (сидя или лежа). Этим требованиям соответствуют такие техники кинезитерапии, как цикл активного флаттера и аутогенный дренаж. Использование флаттера — приспособления, обеспечивающего вибрации бронхиальной стенки, или ПЭП-системы для создания положительного давления на выдохе позволяет увеличить дренажный эффект выполняемых дыхательных упражнений.

Ежедневные физические упражнения также улучшают дренаж бронхиального дерева, однако физическая нагрузка не должна быть максимальной, так как на фоне понижения функциональной остаточной емкости и повышения потребления кислорода существует опасность развития кислородного голодания для плода. В качестве динамических упражнений можно рекомендовать плавание, гимнастику. В комплекс гимнастики необходимо включить упражнения по укреплению мышц тазового дна.

### **Роды**

Роды следует вести через естественные родовые пути. Проведение кесарева сечения у больных муковисцидозом связано с высоким риском инфекционных осложнений, нарушения бронхиального дренажа и усиления бронхиальной обструкции. Терапевтическими показаниями для его проведения являются наличие спонтанного пневмоторакса в анамнезе, дыхательная недостаточность со снижением сатурации ниже 92%, показателей функции внешнего дыхания менее 50% должных величин.

Предпочтительный метод обезболивания родов и кесарева сечения — эпидуральная анестезия, которая полностью купирует болевой синдром и связанные с ним тахипноэ, тахикардию, артериальную гипертензию. Своевременное проведение эпизиотомии позволяет сократить период изгнания.

### **Послеродовой период**

После рождения ребенка интенсивность проводимой терапии не должна снижаться, так как заботы о новорожденном потребуют от пациентки больших физических сил. Нарушение режима сна, питания, постоянная занятость заставляют больных пренебрегать регулярной кинезитерапией, пропускать курсы антибактериального лечения, что приводит к снижению массы тела, ухудшению респираторной функции.

### **Выводы**

Создание семьи и рождение детей становятся естественной составляющей взрослой жизни больных муковисцидозом. Беременность не оказывает отрицательного влияния на выживаемость женщин, больных муковисцидозом, в том случае, если программа активного лечения этой группы больных сохраняет свою интенсивность или расширяется.

### **Список литературы**

См. @<sup>+</sup>

## **14.4. Легочная гипертензия у беременных**

*С.Н. Авдеев*

### **Введение**

Легочная гипертензия (ЛГ) — синдром, который относительно нечасто встречается при беременности. Клиническая картина ЛГ может быть неяркой, поэтому для адекватной диагностики и оценки необходим достаточно высокий индекс настроенности врача. Современная терапия, разработанная в течение последнего десятилетия, продемонстрировала высокую эффективность в достижении контроля ЛГ [1], но, несмотря на эти успехи и обнадеживающие данные об улучшении прогноза пациентов, ЛГ по-прежнему является прогностически неблагоприятным заболеванием, значительно сокращающим продолжительность жизни больных.

Независимо от причины ЛГ ассоциирована с высокой материнской летальностью, и, по данным наблюдательных исследований, материнская летальность даже среди пациенток без значительных функциональных нарушений до беременности колеблется от 30 до 60% [2]. В современных руководствах больным с ЛГ рекомендовано избегать беременности, а при ее возникновении — прерывание [3–6]. В ряде случаев ЛГ диагностируется впервые только во время беременности, так как беременность усугубляет течение ЛГ и бессимптомные формы переходят в клинически значимые.

При настойчивом желании пациенток с ЛГ продолжать беременность со стороны врачей требуется использование всех современных знаний, методик и ЛС для обеспечения благополучного течения беременности, родов, улучшения прогноза матери и плода. Ведение беременных с ЛГ представляет собой комплексную программу и требует взаимодействия врачей различных специальностей, то есть необходимо создание мультидисциплинарной команды в центре, имеющем опыт лечения больных с ЛГ. К сожалению, сегодня нет выполненных крупных проспективных исследований, посвященных изучению различных подходов ведения беременных с ЛГ. Настоящий обзор посвящен различным аспектам диагностики и лечения ЛГ у беременных.

### Легочная гипертензия — гемодинамическое и патофизиологическое состояние

ЛГ не может рассматриваться как специфическое заболевание и определяется как повышение среднего легочного артериального давления  $\geq 25$  мм рт.ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца [3, 7–9]. Кроме того, очень важным гемодинамическим параметром, используемым для определения ЛГ, является давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛА). Таким образом, на основе различных сочетаний значений показателей ДЗЛА, ЛСС и СВ можно описать несколько гемодинамически различных типов ЛГ (табл. 14.8) [10]. Различие между прекапиллярной ЛГ (нормальное ДЗЛА) и посткапиллярной ЛГ (повышенное ДЗЛА) [11] очень важно, потому что стратегии терапии двух этих состояний имеют огромные различия, и терапия, эффективная при прекапиллярной ЛГ, может приводить к неблагоприятным эффектам при посткапиллярной ЛГ, и наоборот.

Количество клинических состояний, ассоциированных с развитием ЛГ (табл. 14.9), значительно

превосходит количество гемодинамических типов ЛГ (см. табл. 14.8). В переработанной клинической классификации ЛГ (см. табл. 14.9) [3] представлено около 40 клинических синдромов, которые собраны в 5 групп в соответствии с морфологическими, патофизиологическими и терапевтическими характеристиками ЛГ: ЛАГ (**группа 1**); ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца (**группа 2**); ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией (**группа 3**); хроническая тромбоэмболическая ЛГ (**группа 4**) и ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами (**группа 5**). Несмотря на сходное повышение среднего давления в ЛА и ЛСС в различных клинических группах ЛГ, механизмы развития ЛГ, диагностические подходы и терапевтические алгоритмы могут быть совершенно разными.

Термины «легочная гипертензия» и «легочная артериальная гипертензия» очень близки по своему смыслу, что в настоящее время довольно часто приводит к их некоторой путанице как в клинической практике, так и в медицинской литературе. ЛАГ — клиническая группа редких заболеваний, характеризующихся наличием прекапиллярной ЛГ (см. табл. 14.9), при условии отсутствия других причин для развития прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ вследствие респираторных причин, хроническая тромбоэмболическая артериальная гипертензия (ХТЭЛГ) и др.

ЛАГ включает ИЛАГ, семейную и легочную ЛАГ, связанную с факторами риска или другими состояниями (ассоциированная ЛАГ), такими как заболевания соединительной ткани, врожденные шунты между системными и легочными сосудами, портальная гипертензия и ВИЧ-инфекция [3]. При всех этих состояниях развиваются одинаковые обструктивные изменения в системе легочной микроциркуляции, что предполагает равнозначные патобиологические процессы при всех заболеваниях, сопровождаемых ЛАГ [3].

И клиническая, и гемодинамическая оценки обеспечивают важной прогностической информацией, которая может служить руководством для

**Таблица 14.8.** Гемодинамические определения легочной гипертензии [3]

Определение	Характеристики	Клинические группы
ЛГ	Среднее давление в ЛА $\geq 25$ мм рт.ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	Среднее давление в ЛА $\geq 25$ мм рт.ст., ДЗЛА $\leq 15$ мм рт.ст.	1. ЛАГ 3. ЛГ вследствие легочных заболеваний 4. ХТЭЛГ 5. ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	Среднее давление в ЛА $\geq 25$ мм рт.ст., ДЗЛА $> 15$ мм рт.ст.	2. ЛГ вследствие заболеваний левого сердца 5. ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДГД $< 7$ мм рт.ст. и/или ЛСС $\leq 3$ ед. Вуда	
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ДГД $\geq 7$ мм рт.ст. и/или ЛСС $> 3$ ед. Вуда	

**Примечание:** все значения в условиях покоя. ДГД — диастолический градиент давления (диастолическое давление в ЛА — среднее ДЗЛА).

**Таблица 14.9.** Клиническая классификация легочной гипертензии [3]

<b>1. ЛАГ</b>
1.1. ИЛАГ
1.2. Наследственная
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK1, эндоглин, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3. Неизвестные
1.3. Лекарственные и токсин-индуцируемые
1.4. ЛАГ, ассоциированная с:
1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани
1.4.2. ВИЧ-инфекцией
1.4.3. Портальной гипертензией
1.4.4. Врожденными пороками сердца
1.4.5. Шистозоматозом
1'. Веноокклюзионная болезнь /гемангиоматоз легочных капилляров
1". Персистирующая ЛГ новорожденных
<b>2. ЛГ вследствие заболеваний левого желудочка</b>
2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка
2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка
2.3. Клапанная патология
2.4. Врожденные/приобретенные заболевания левого желудочка (обструкция входного/выходного тракта) и врожденные кардиопатии
2.5. Врожденные/приобретенные стенозы легочных вен
<b>3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксемией</b>
3.1. ХОБЛ
3.2. Интерстициальные заболевания легких
3.3. Смешанная рестриктивно-обструктивная патология легких
3.4. Нарушение дыхания во сне
3.5. Заболевания, связанные с альвеолярной гиповентиляцией
3.6. Высокогорная болезнь
3.7. Аномалии развития
<b>4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ и другие причины обструкции ЛА</b>
<b>4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ</b>
<b>4.2. Другие причины обструкции ЛА</b>
4.2.1. Ангиосаркома

клинического ведения. Эти данные были получены от когорты пациентов и не могут безошибочно отражать прогноз у индивидуальных лиц. Прогноз в значительной степени зависит от этиологии ЛАГ [3] и от ФК ЛГ по классификации ВОЗ (табл. 14.10). При отсутствии лечения больных с наследственными ЛАГ или ИЛАГ исторические данные свидетельствуют о средней выживаемости около 6 мес при IV ФК; 2,5 года — при III ФК и 6 лет — при I и II ФК [9].

Общие терапевтические мероприятия для больных ЛГ включают ограничение физической активности, вакцинацию против гриппа и кислородотерапию (для больных с гипоксемией). Несмотря на отсутствие строгой доказательной базы, больным с ЛГ также обычно назначают

профилактическую терапию непрямыми антикоагулянтами (варфарин), диуретиками (при явлениях венозного застоя) и дигоксин (при развитии тяжелой дисфункции ПЖ или мерцательной тахикардии) [12].

Больным, которые положительно отвечают на вазодилататоры в остром тесте (то есть «ответчикам»), могут быть в дальнейшем назначены препараты из группы антагонистов кальция, однако у половины из них эффективность данных препаратов невысока. К сожалению, общее число «ответчиков» среди всех больных ЛАГ составляет лишь около 10% [13].

Современная терапия, специально созданная для терапии ЛАГ (ЛАГ-специфичная терапия), включает простаноиды, антагонисты рецепторов

**Таблица 14.10.** Функциональная классификация легочной гипертензии после модификации Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов функциональной классификации в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (1998)

<b>Класс I</b>	Пациенты с ЛАГ, не приведшей к ограничению физической активности. Обычная физическая активность не приводит к чрезмерной одышке или усталости, боли в груди или предобморочному состоянию
<b>Класс II</b>	Пациенты с ЛГ, приводящей к небольшому ограничению физической активности. Они чувствуют себя комфортно в состоянии покоя. Обычная физическая деятельность приводит к выраженной одышке или утомляемости, боли в груди или предобморочному состоянию
<b>Класс III</b>	Пациенты с ЛГ, приводящей к резкому ограничению физической активности. Они чувствуют себя комфортно в состоянии покоя. Менее чем обычная деятельность приводит к выраженной одышке или утомляемости, боли в груди или предобморочному состоянию
<b>Класс IV</b>	Пациенты с ЛАГ с невозможностью выполнять любую физическую активность без симптомов. У этих пациентов присутствуют явные признаки правожелудочковой сердечной недостаточности. Одышка и/или утомляемость может быть даже в покое. Дискомфорт увеличивается при любой физической активности

эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы-5. Простаноиды могут быть назначены внутривенно (эпопростенол<sup>®</sup>, трепростинил<sup>®</sup> и илопрост), подкожно (трепростинил<sup>®</sup>), ингаляционно (илопрост) и перорально (берапрост натрия<sup>®</sup> и трепростинил<sup>®</sup>). Антагонисты рецепторов эндотелина могут быть неспецифическими блокаторами рецепторов А и В типов (бозентан) или селективными блокаторами рецептора типа А (амбризентан). Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил и тадалафил) повышают доступность оксида азота (NO) путем ингибирования разрушения вторичного мессенджера циклического гуанозинмонофосфата [14]. И наконец, новый препарат риоцигуат — стимулятор растворимой гуанилатциклазы повышает синтез гуанозинмонофосфата при связывании NO с растворимой гуанилатциклазой. Комбинированная терапия (то есть использование двух и более препаратов разных классов) является одним из путей эскалации терапии ЛГ, используется у наиболее тяжелых пациентов с ЛГ.

## Эпидемиология легочной гипертензии при беременности

Так как измерение давления в ЛА не является простой и рутинной процедурой, истинная распространенность ЛГ при беременности практически не известна. С учетом того что значительную долю пациентов ЛГ, а особенно ЛАГ, составляют женщины детородного возраста [15], можно предположить, что случаи беременности не являются редкими или исключительными событиями [12, 15]. Согласно базе данных United Kingdom Obstetrics Surveillance System (UKOSS), ЛГ встречается у 1,1 из 100 тыс. беременных [16]. По данным другого регистра (Nationwide Inpatient Sample of the Health care Cost and Utilization Project), ЛАГ была ответственна за 1 из 34 046 причин обращения беременных за медицинской помощью, и на ее долю приходился один случай на 61 538 родов [17]. Для сравнения: среди беременных развитие ОРДС отмечено в одном случае на 6 тыс. женщин [18, 19]. Относительная редкость ЛГ при беремен-

ности указывает на важность оказания помощи таким пациенткам в специализированных медицинских центрах, имеющих определенный опыт ведения данных состояний.

## Физиологические изменения во время беременности

В течение беременности в организме женщины происходит ряд физиологических изменений, некоторые из них бывают весьма значимыми при наличии ЛГ [20]. Наиболее важные изменения, имеющие серьезные гемодинамические последствия при ЛГ, включают повышение объема циркулирующей крови и СВ и снижение системного сосудистого сопротивления. СВ значительно увеличивается уже на ранних сроках беременности вследствие как повышения ударного объема, так и прогрессивного снижения постнагрузки из-за уменьшения системного сосудистого сопротивления. В более поздние сроки свой вклад в повышение СВ вносит также и учащение сердечного ритма [21–23].

При нормальном течении беременности повышение СВ вплоть до 50% может быть компенсировано за счет снижения ЛСС, и, таким образом, такое повышение СВ не оказывает никакого влияния на постнагрузку и функцию ПЖ. Но данные физиологические изменения плохо переносятся пациентками с ЛГ, так как они уже имеют повышенную постнагрузку на ПЖ вследствие повышенного ЛСС. Таким образом, правый желудочек у беременных с ЛГ не способен справиться с повышением сердечного выброса и происходит его перерастяжение. Эти изменения могут привести к прогрессированию недостаточности ПЖ и даже внезапной смерти больных вследствие развития аритмий. В дополнение к этому повышение давления в полости ПЖ приводит к смещению межжелудочковой перегородки влево, что нарушает наполнение левого желудочка в диастолу и также может оказать влияние на СВ [5].

Беременность также может рассматриваться как гиперкоагуляционное состояние вследствие нескольких причин, таких как повышение коа-

гуляционных факторов, снижение сывороточных концентраций протеина S и относительная резистентность к протеину C [24–26].

Беременные с синдромом Эйзенменгера или открытым овальным окном имеют повышенный риск развития парадоксальных эмболий вследствие шунтирования крови справа налево [27]. В условиях гиперкоагуляционного состояния значительно увеличивается риск развития тромбоэмболических событий, которые очень плохо переносятся пациентками с уже скомпрометированной функцией ПЖ.

Беременные с ЛГ также имеют высокий риск развития осложнений в перипародовый период. В течение этого времени могут возникнуть неблагоприятные сердечные события вследствие дальнейшего учащения сердечного ритма, роста артериального давления и повышения потребности миокарда в кислороде, в основном из-за повышенной симпатической активности во время потуг. Болевой синдром также может индуцировать тяжелый вазовагальный рефлекс, приводящий к гипотензии и внезапной смерти [28, 29].

Еще одним неблагоприятным фактором во время родов является перенаправление около 500 мл крови из маточного в системный кровоток роженицы вследствие сокращения матки и маневров Вальсальвы, что опять же еще больше увеличивает СВ [30]. И наконец, после родов СВ может увеличиться еще на 80% вследствие аутоотрансфузии из-за инволюции матки [31].

## Клиническая картина легочной гипертензии при беременности

Большинство пациенток с ЛГ во время беременности предъявляют жалобы на усиление одышки и утомляемости вследствие снижения СВ. Так как данные симптомы в той ли иной степени возникают и при нормальной беременности, вполне вероятно, что и больная, и доктор могут «списывать» эти проявления на саму беременность, не подозревая о ЛГ, что приводит к существенной задержке диагностики этого заболевания [20]. У некоторых пациенток могут возникать жалобы на боли в грудной клетке вследствие ишемии ПЖ и даже синкопальные состояния из-за низкого СВ.

Таким образом, при появлении у беременных диспропорциональной одышки, загрудинных болей и синкопальных состояний необходимо, в том числе, исключить и наличие ЛГ. У данных больных в первую очередь требуется проведение трансторакальной ЭхоКГ для приблизительной оценки давления в ЛА и функции сердца. При наличии данных симптомов также необходимо исключить ТЭЛА.

С точки зрения безопасности рентгенологических исследований в период беременности сле-

дует напомнить, что при дозе радиации <50 мГр риск для плода минимальный [32]. Расчетные фетальные/материнские эффективные дозы при выполнении различных радиологических процедур, таких как рентгенография грудной клетки ( $\leq 0,01-0,1$  мГр), КТ грудной клетки (0,3–7 мГр) и пульмоангиография (1,5–7 мГр), считаются безопасными как для плода, так и для матери [33, 34].

Если по данным ЭхоКГ есть основания подозревать наличие ЛГ, рекомендовано проведение катетеризации правых отделов сердца [35–37].

## Прогноз при беременности на фоне легочной гипертензии

### Материнский прогноз

Беременность у пациенток с ЛГ расценивается как беременность с высоким риском. При наличии беременности у пациентки с ЛГ ФК по классификации ВОЗ изменяется на наиболее тяжелый — IV ФК [20]. В одном из ранних исследований, проведенных более 50 лет назад, McCaffrey и Dunn показали, что из 16 беременных с ЛГ умерли 9 больных, и большинство смертей случилось либо в последние 2 мес беременности, либо в ранний послеродовый период [31]. В более крупном исследовании, проведенном в 1979 г., Gleicher и соавт., проанализировав 70 случаев беременности у женщин с синдромом Эйзенменгера, обнаружили, что материнская летальность составила 52%, при этом чаще всего больные умирали во время схваток, родов и в ранний послеродовый период. Фетальная смертность составила 28% [38]. Еще в одном исследовании, посвященном исходам беременности при ЛГ, материнская летальность при синдроме Эйзенменгера, ИЛАГ и ЛГ вследствие других причин составляли 36, 30 и 56% соответственно [2].

Bédard и соавт. представили систематический обзор всех причин летальности беременных с ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, и ЛАГ в работах, опубликованных между 1997 и 2007 г., и сравнили эти результаты с работами, опубликованными между 1978 и 1996 г. [39]. Авторы обзора пришли к заключению, что летальность у беременных с ЛГ остается очень высокой, хотя во всех трех подгруппах ЛГ было выявлено некоторое снижение материнской летальности (ИЛАГ: от 30 до 17%; ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца, от 36 до 28%; ассоциированная ЛАГ: от 56 до 33%) (табл. 14.11). В обеих сериях работ пик материнской летальности приходился на 1-й месяц после родов. Основная причина смерти женщин с ЛГ — недостаточность ПЖ, реже причинами смерти были внезапная смерть и ТЭЛА [40]. Предикторы плохого прогноза у беременных с ЛГ представлены в табл. 14.12.

**Таблица 14.11.** Исходы у беременных с легочной гипертензией

Исходы	ИЛАГ (n=29)	ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца (n=29)	Ассоциированная ЛАГ (n=15)
Длительность наблюдения после родов, дни	310 (±229)	243 (±147)	255 (±196)
Материнская летальность, n (%)	5(17)	8(28)	5(33)
Летальность во время беременности, n (%)	2(7)	0(0)	1(17)
Летальность после родов (<90 дней), n (%)	3(10)	8(28)	4(26)
ПЖ недостаточность, n (%)	9(31)	9(31)	4(27)
Преждевременные роды (до 37 нед), n (%)	23(85)	25(86)	14(100)
Неонатальная летальность, n (%)	3(10)	2(7)	2(13)

**Таблица 14.12.** Факторы риска материнской летальности у беременных с легочной гипертензией

Факторы риска	Отношение риска/риск
Поздняя диагностика	Отношение риска =5,4 (p=0,002)
Поздняя госпитализация	Отношение риска =1,1/на каждую неделю беременности (p=0,001)
Первая беременность	Отношение риска =3,7 (95% ДИ 1,15–12,5, p=0,03) по сравнению с повторными беременностями
Общая анестезия	Повышение риска летального исхода в 4 раза

В недавно выполненном небольшом исследовании на основе опыта ведения 10 беременных пациенток с ЛГ было показано значительное улучшение прогноза больных при использовании мультидисциплинарного подхода, раннего назначения ЛАГ-специфических препаратов и планового проведения кесарева сечения. В данной работе не было отмечено ни одного случая материнской или фетальной смерти как во время беременности, так и в ранний послеродовой период [39]. Еще в одном мультицентровом проспективном исследовании, включавшем 26 беременных с ЛГ, благополучные роды с рождением здорового ребенка и отсутствием осложнений были отмечены в 16 (62%) случаях. Три (12%) пациентки умерли и одной была проведена экстренная трансплантация комплекса сердце-легкие [41].

### Прогноз для плода

Неонатальная и фетальная летальность также остаются довольно высокими при беременности на фоне ЛГ. В одном из исследований она составила 10, 7 и 13% при ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, и ассоциированной ЛАГ соответственно [40]. Кроме того, в данных случаях отмечена высокая частота случаев задержки роста плода и преждевременных родов.

### Диагностика легочной гипертензии у беременных

При подозрении на наличие ЛГ у беременных наиболее важным и необходимым методом обследования является трансторакальная ЭхоКГ. Безусловно, при ЛГ любого генеза трансторакальная ЭхоКГ — скрининговый метод, но корреляция между давлением в ЛА, измеренным прямым способом и оцененным с помощью ЭхоКГ, до-

статочно высокая. При наличии данных о ЛГ по результатам ЭхоКГ для точного подтверждения диагноза необходимо проведение катетеризации правых отделов сердца. В одном из исследований у 8 из 25 больных, имевших признаки ЛГ по данным трансторакальной ЭхоКГ, катетеризация правых отделов сердца не подтвердила наличия ЛГ [32]. Схожие результаты были получены и в другом исследовании, когда катетеризация правых отделов сердца не показала наличия ЛГ у 30% беременных, у которых ЛГ была заподозрена на основании ЭхоКГ [33]. С другой стороны, трансторакальная ЭхоКГ может также и недооценивать давление в легочной артерии, в этом же исследовании у 5 из 8 беременных катетеризация правых отделов сердца выявила более тяжелую ЛГ, чем предполагалось [33]. Было также показано, что катетеризация правых отделов сердца является безопасной диагностической процедурой у женщин во II и III триместрах беременности.

### Терапия легочной гипертензии у беременных

Класс рекомендаций и уровень доказательности диагностических и лечебных мероприятий у беременных с ЛГ суммированы в табл. 14.13.

#### Во время беременности

В настоящее время в современных руководствах наличие ЛГ рассматривается как прямое противопоказание для беременности [20], для чего с больными необходимо обсуждать вопросы использования доступных методов контрацепции.

Общего консенсуса по выбору методов контрацепции у женщин с ЛГ нет [3]. Барьерные методы контрацепции являются безопасными для боль-



**Таблица 14.13.** Класс рекомендаций и уровень доказательности мероприятий по ведению легочной гипертензии при беременности

Положения	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
<b>Общие</b>		
У всех беременных с ЛГ повышен риск материнской и фетальной летальности	I	C
У женщин с неконтролируемой ЛГ необходимо избегать беременности и прерывать ее в ранние сроки	I	C
Беременные с контролируемой ЛГ должны получать помощь в специализированном центре мультидисциплинарной командой врачей	IIa	C
<b>Диагностические мероприятия</b>		
Трансторакальная ЭхоКГ является предпочтительным скрининговым инструментом	I	C
Катетеризация правых отделов сердца является безопасной процедурой во время II и III триместров беременности	IIa	C
<b>Ведение больных с ЛГ во время беременности</b>		
Антикоагулянты (НМГ во время беременности и НФГ во время родов)	IIa	C
Пациенты, получающие ЛАГ-специфичную терапию, должны продолжать терапию	IIa	C
Простаноиды безопасны во время беременности	IIa	C
Силденафил безопасен во время беременности	IIb	C
Антагонисты рецепторов эндотелина противопоказаны во время беременности	I	C
Риоцигуат противопоказан во время беременности	I	C
Следует оценить необходимость назначения других ЛАГ-специфичных препаратов	IIa	C
<b>Ведение больных с ЛГ во время и после родов</b>		
Предпочтение отдается регионарной анестезии	IIa	C
Рекомендовано выполнение кесарева сечения		
Избегать триггеров ЛГ	IIa	C
Продолжать антикоагулянты (варфарин) на протяжении 2–6 мес после родов	IIa	C

ных с ЛГ, но не всегда надежными [3]. Препараты на основе прогестерона, такие как медроксипрогестерона ацетат и этоноргестрел, также служат эффективным и безопасным подходом контрацепции при ЛГ [42]. Необходимо иметь в виду, что бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивных препаратов. Внутриматочные спирали, высвобождающие левоноргестрел, также могут быть использованы у больных с ЛГ, но иногда их введение провоцирует развитие вазогазальных реакций, которые очень плохо переносятся больными с тяжелыми формами ЛГ [42]. Также возможно использование двух методов контрацепции одновременно.

Однако если женщины с ЛГ, забеременев, настаивают на продолжении беременности, они должны наблюдаться в специализированном центре мультидисциплинарной командой врачей с опытом ведения таких пациенток. Пациентки должны на регулярной основе (не реже одного раза в месяц) проходить плановые обследования и при любом ухудшении симптомов госпитализироваться в данный центр.

### Общие мероприятия

Общие мероприятия включают регулирование уровня физической активности пациенток для снижения дополнительной потребности в СВ, адекватный режим отдыха и низкое потребление поваренной соли [20]. Больным рекомендовано спать на левом боку для предупреждения компрессии НПВ, которая может привести к снижению венозного возврата [20]. Также абсолютно необходимо избегать развития гипоксемии, при ее развитии назначают постоянную кислородотерапию в домашних условиях, при этом доза (поток) кислорода титруется для достижения целевого уровня  $p_aO_2 \geq 70$  мм рт.ст. [43]. Также всем беременным с ЛГ рекомендована вакцинация от гриппа.

### Антикоагулянты

В настоящее время не существует достигнутого консенсуса по использованию антикоагулянтов у беременных с ЛГ. Как уже подчеркивалось, во время беременности повышается риск развития ТЭЛА, которая значительно ухудшает прогноз больных с ЛГ. Данные условия предполагают,

что на время беременности женщинам с ЛГ необходимо назначение антикоагулянтов, хотя, с другой стороны, они повышают риск развития кровотечений, особенно у больных с синдромом Эйзенменгера и портальной гипертензией [30, 38, 44]. Риск кровотечений особенно высок во время родов, что также является серьезным прогностически неблагоприятным фактором при ЛГ. Поэтому вопрос о назначении антикоагулянтной терапии рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае. Если принимается решение о назначении антикоагулянтов, то сразу разрабатывается план мониторинга эффектов данной терапии, так как с течением беременности может потребоваться коррекция доз препаратов.

Пока нет единого подхода по достижению целевого уровня антикоагуляции [45, 46]. Обычно в период беременности больным назначают профилактические дозы НМГ (категория В по классификации FDA), непосредственно перед родами и во время родов — НФГ (категория В по классификации FDA) и после родов — варфарин (категория С по классификации FDA) [47]. Фондапаринукс натрия, ингибитор фактора Ха, может быть использован как профилактический агент у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, однако данных о его использовании при беременности пока немного [48]. Так как риск болезненности и летальности после родов у женщин с ЛГ значительно повышен, длительность антикоагулянтной терапии в послеродовой период должна составлять не менее 2 мес, обычно — около 6 мес [49].

### Диуретики

Пациенткам с сердечной недостаточностью или гипervолемией может потребоваться терапия диуретиками. Препаратом выбора является фуросемид (категория С по классификации FDA). Необходимо избегать назначения спиронолактона, так как он обладает антиандрогенными эффектами (категория С по классификации FDA) [50].

### Специфическая терапия легочной артериальной гипертензии

В последнем руководстве по ЛГ в разделе, посвященном ведению беременных с ЛГ, даются рекомендации о продолжении ЛАГ-специфической терапии, если до беременности больные уже получали ее (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности С) [3, 4]. Больные, у которых контроль ЛГ достигается с помощью антагонистов кальция, должны продолжить эту же терапию. Внутривенный простаглицлин является эффективным и в то же время безопасным препаратом, считается препаратом выбора при беременности (категория С по классификации FDA) [51, 52]. Ингаляционный илопрост также продемонстрировал высокую эффективность, однако в некоторых исследованиях при его приеме было отмечено нежелательное влияние на плод (категория С по классификации FDA)

[53]. Ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил, по данным исследований как на животных, так и у пациентов, также является безопасным препаратом у беременных (категория В по классификации FDA) [54]. Антагонисты рецепторов эндотелина, бозентан и амбризентан, противопоказаны при беременности вследствие их возможного тератогенного действия (категория X по классификации FDA) [55]. Новый препарат риоцигуат, стимулятор растворимой гуанилатциклазы, также противопоказан при беременности. Пациентки, которые получали до беременности эти препараты (антагонисты рецепторов эндотелина и риоцигуат) должны быть проинформированы об их негативном влиянии на плод, и данную лекарственную терапию следует заменить на другие препараты. Таким образом, наиболее предпочтительными ЛАГ-специфическими препаратами при беременности являются аналоги простаглицлина и силденафил.

### Во время родов и постродовой период

Пациентки с ЛГ должны особенно внимательно наблюдаться начиная со II триместра беременности, при ухудшении симптомов может потребоваться госпитализация больных в специализированный центр. Также необходимо предусмотреть плановую госпитализацию беременных для проведения родов. Общие мероприятия во время родов включают контроль болевого синдрома, тревоги, предупреждение гиповолемии и гипоксемии. Предпочтение отдается кесареву сечению с использованием регионарной анестезии [40] (в ранних работах отмечена достаточно высокая летальность беременных при использовании общей анестезии) [20]. Кесарево сечение позволяет избежать продолжительных потуг и ассоциированного с ними гемодинамического стресса.

Во время родоразрешения через естественные родовые пути перенаправление маточного кровотока в системный кровоток при сокращении матки и симпатическая стимуляция из-за болевого синдрома могут привести к внезапному повышению СВ, которое плохо переносят больные с ЛГ [20]. Кроме того, боли могут провоцировать развитие вазовагального рефлекса. Общая анестезия также ассоциирована с неблагоприятными гемодинамическими событиями, включая повышение ЛСС во время интубации трахеи и вентиляции с положительным давлением, а также подавление СВ анестетиками, что приводит к развитию гипотензии. Таким образом, регионарная анестезия имеет преимущества, так как позволяет избежать этих потенциальных нежелательных реакций [20].

После родов пациентки с ЛГ нуждаются в наблюдении еще на протяжении нескольких недель [20]. В это время проводится антикоагулянтная и ЛАГ-специфическая терапия.

### Список литературы

См. 

# Предметный указатель

## А

- Абсцесс острый и гангрена легких 75
  - анатомия патологическая 77
  - диагностика 81
    - дифференциальная 90
  - картина клиническая 80
  - классификация 80
  - лечение 90
    - хирургическое 94
    - эмпирическое 91
  - патогенез 77
  - прогноз 94
  - этиология 76
- Аденовирус 27
- Аденокарцинома легкого 189
- Анатомия
  - артерий бронхиальных 278
  - русла сосудистого 277
- Ангиопульмонография 370
- Анкилостомидоз 166
- Аномалия
  - артерии
    - бронхиальной 298
    - легочной 280
  - вен легочных 284
- Артрит ревматоидный 430
- Асбестоз 430
- Аскаридоз 165
- Аспергиллез 138
  - бронхов 145
    - диагностика 146
    - картина клиническая 145
    - лечение 146
  - бронхолегочный аллергический 147
    - диагностика 147
    - картина клиническая 147
    - лечение 148
    - этиология 147
- инвазивный 138
  - диагностика 140
  - картина клиническая 139
  - лечение 141
  - профилактика 142
  - этиология и эпидемиология 138
- легких
  - хронический 142
    - диагностика 144
    - кавернозный 143
    - картина клиническая 143
    - лечение 144
  - фиброзирующий 143
    - этиология 142
  - нодулярный 143

- Аспергиллома одиночная 143
- Аспирация содержимого ротоглотки 33
- Астма бронхиальная у беременных 521
  - ведение родов 526
  - влияние на плод и мать 521
  - диагностика 522
  - лечение 522
- Атрезия ветви проксимальной артерии легочной 281
- Атрофия эпителия бронхов 198

## Б

- Бактериоскопия 45
- Бацилла Коха 99
- Бластома легкого 261
- Бокавирус 29
- Болезнь Ходжкина 260, 496
- Бронхоскопия 108

## В

- Вакцинация 173
  - отказ 183
  - противопоказания 182
  - схемы 181
  - у беременных 521
- Васкулит легочный 332
  - гистопатология 334
  - диагноз первоначальный 336
  - классификация 332
  - лечение 348
  - осложнения 354
  - тестирование специфическое 338
  - эпидемиология 333
  - этиопатогенез 335
- Вирус
  - гриппа 13, 14
    - А/Н5N1 17
  - парагриппа 19
  - респираторно-синцитиальный 23
- Волчанка системная красная 430
- Выпот плевральный 415, 418
  - диагностика 420
  - исследование 423
  - причины 419
  - транссудативный 427
  - экссудативный 429

## Г

- Гемагглютинин 14
- Гемангиоперицитомы злокачественная легкого 257
- Гемангиоэндотелиома злокачественная легкого 257
- Гиалогифомикоз 155
  - диагностика 155
  - лечение 156
  - этиология 155
- Гигрома кистозная 490
- Гидроторакс при циррозе печени 428
- Гиперплазия
  - аденоматозная 198
  - атипичная 198
  - базальноклеточная 196
  - нейроэндокринная 200
- Гипертензия легочная 305
  - артериальная 305
    - диагностика 307
    - классификация 305
    - лечение 308
    - патогенез 307
  - и беременность 530
    - картина клиническая 534
    - лечение 535
    - прогноз 534
    - эпидемиология 533
  - хроническая постэмболическая 385
    - диагностика 386
    - лечение 389
- Гистиоцитомы злокачественная фиброзная легкого 258
- Гранулематоз с полиангиитом 344
- эозинофильный 346
- Грипп 13
  - вакцинация 174
  - диагностика 18
  - картина клиническая 16
  - лечение 18
  - патогенез 15
  - профилактика 18
  - эпидемиология 14
  - этиология 13

## Д

- Давление плевральное 418
- Диализ перитонеальный 429
- Дирофиляриоз 168
- Дрейф антигенный 14

- Дренаж аномальный вен легочных  
294  
тотальный 294  
частичный 295
- З**  
Заболевание  
легких  
неопластическое 185  
паразитарное 157  
вторичное 170  
русла сосудистого 277  
у беременных 517  
плевры 415  
инфекционное 431  
диагностика 435  
картина клиническая 434  
лечение 438  
эпидемиология 432  
этиология 432  
средостения 469  
Зоб загрудинный 504
- И**  
Ингаляция аэрозоля микробного 33  
Индекс тяжести пневмонии 48  
Инфекция  
аденовирусная 27  
картина клиническая 28  
патогенез 27  
эпидемиология 27  
этиология 27  
бокавирусная 29  
коронавирусная 20  
диагностика 23  
картина клиническая 22  
лечение 23  
патогенез 21  
эпидемиология 20  
метапневмовирусная 25  
пневмококковая  
вакцинация 175  
респираторная 13  
респираторно-синцитиальная  
вирусная 23  
диагностика 25  
картина клиническая 24  
лечение 25  
патогенез 24  
эпидемиология 23  
этиология 23  
риновирусная 26  
картина клиническая 26  
патогенез 26  
Исследование  
гемокультуры 46  
культуральное 45
- К**  
Карциноид 242  
диагностика 244  
картина клиническая 243  
классификация 242  
лечение 248  
хирургическое 250  
эндобронхоскопическое 248  
Карцинома на месте 197  
Карциносаркома легкого 261  
Киста  
бронхогенная 486  
железы вилочковой 486  
перикарда 486  
плевры 445  
протока грудного лимфатическо-  
го 491  
средостения 469, 485  
диагностика 475  
картина клиническая 472  
классификация 471  
лечение 482  
эпидемиология 470  
энтерогенная 486  
эхинококковая 490  
Клетка раковая стволовая 201  
Клонорхоз 163  
Коллатерали аорто-легочные боль-  
шие 299  
Комплаинс системы респиратор-  
ной 411  
Кониотуберкулез 113  
Коронавирус 20  
Криптококкоз легких 151  
диагностика 152  
картина клиническая 152  
лечение 152  
Кровообращение легочное 277  
Круп 19
- Л**  
Лейомиосаркома легкого 256  
Лейшманиоз 172  
Лимфома  
неходжкинская 260, 497  
плевры 459  
ассоциированная с пиоторак-  
сом 461  
первичная 460  
средостения 495  
Лимфосаркома средостения 498  
Липосаркома легкого 258  
Лихорадка Понтиак 40
- М**  
Мальформация артериовенозная  
легких 288  
анатомия 288  
диагностика 291  
и беременность 293  
картина клиническая 290  
лечение 291  
прогноз 292  
Медиастинит 507  
вторичный 510  
картина клиническая и диагно-  
стика 509  
классификация 507  
лечение  
консервативное 515  
хирургическое 511  
первичный 509  
этиология 509  
Медиастиноскопия 108  
Мезотелиома плевры злокаче-  
ственная  
высокодифференцированная  
папиллярная 459  
диффузная 446  
анатомия патологическая 447  
диагностика 450  
имидж-критерии 450  
картина клиническая 448  
лечение 454  
патогенез 447  
этиология 446  
локализованная  
этиология 458  
Менингоцеле 490  
Метаплазия плоскостчатая 196  
Метапневмовирус человека 25  
Микобактериоз 118  
диагностика 123  
бактериологическая 124  
лучевая 125  
картина клиническая 122  
классификация 118  
лечение 132  
патогенез 120  
патоморфология 120  
эпидемиология 119  
Микобактерия 118  
комплекса туберкулезного 99  
нетуберкулезная 100  
Микоз легких 133  
диагностика 134  
картина клиническая 134  
лечение 136  
этиология 133  
Микседема 429  
Муковисцидоз 527  
и беременность 527  
ведение родов 530  
лечение 529  
Мукомикоз 154  
диагностика 154  
лечение 155  
этиология 154
- Н**  
Нейраминидаза 14  
Нейросаркома легкого 258  
Неоплазия плоскостчатая ин-  
траэпителиальная эпителия  
бронхиального 197
- О**  
Описторхоз 163  
Опухоль  
легкого  
метастатическая 265

- диагностика 267  
 картина клиническая 267  
 классификация 266  
 лечение 268  
 патогенез 265  
 прогноз 274  
 первичная злокачественная  
   неэпителиальная 252  
 диагностика 254  
 картина клиническая 253  
 классификация 253  
 лечение 262  
 плевры 445  
   мезенхимальная 461  
   метастатическая 464  
   первичная 446  
   с кальцификацией 464  
 плевры аденоматоидная 459  
 средостения 469, 491  
   вторичная 472  
   герминогенная 499  
   диагностика 475  
   картина клиническая 472  
   классификация 471  
   лечение 482  
   мезенхимальная 500  
   неврогенная 500  
   эпидемиология 470  
 Остеосаркома легкого 259  
 Отек  
   альвеолярный 16  
   диффузный 16  
   интерстициальный 16  
   легких 395  
   кардиогенный 395  
     диагностика 398  
     картина клиническая 397  
     лечение 399  
     патогенез 396  
     этиология 395  
   неврогенный 411  
     картина клиническая 412  
     лечение 412  
     этиопатогенез 411  
   некардиогенный 405  
     диагностика 405  
     лечение 406  
     патогенез 405  
     этиология 405  
   остро прогрессирующий 403  
     диагностика 404  
     картина клиническая 404  
     лечение 404  
     патогенез 404  
     этиология 403  
   тканей 77
- П**
- Парагонимоз 157  
   ларвальный 160  
   лечение 163  
   типичный легочный 157
- Парагрипп 19  
 Перикардит констриктивный 429  
 Плазмодитома солитарная легкого 261  
 Плевра 415  
 Плеврит  
   аспергиллезный 146  
   туберкулезный 112, 443  
 Пневмония 31  
   атипичная 40  
   вентилятор-ассоциированная 67  
     диагностика 70  
     лечение 73  
     патогенез 68  
     профилактика 74  
     факторы риска 68  
     этиология 69  
   внебольничная 29, 32  
   возбудители 34  
     резистентность к препаратам  
       антимикробным 36  
   диагноз 47  
   диагностика 41  
     лучевая 41  
     микробиологическая 42  
   картина клиническая 38  
   классификация 31  
   медленно разрешающаяся/не-  
     разрешающаяся 64  
   не отвечающая на лечение 58  
   патогенез 32  
   поддержка респираторная 57  
   профилактика 66  
   терапия  
     антибактериальная 52, 53  
     неантибактериальная 55  
     неантимикробная 95  
   трудная 58  
   у беременных 517  
   диагностика 519  
   лечение 520  
   патогенез 518  
   этиология 518  
   эпидемиология 30  
   этиология 33  
   казеозная 112  
   кандидозная 153  
     диагностика 153  
     лечение 153  
   клебсиеллезная 39  
   крупозная 38  
   легионеллезная 40  
   микоплазменная 40  
   обусловленная *P. aeruginosa* 39  
   пневмоцистная 148  
     диагностика 149  
     картина клиническая 149  
     лечение 150  
     этиология и эпидемиология 148  
   стафилококковая 38  
   тяжелая 48  
   хламидийная 40
- Полиангиит микроскопический 347  
 Полнокровие сосудистое 16  
 Полость плевральная 417  
 Предрак легкого 194  
 Проба Манту 100, 103  
 Профили молекулярный и сигна-  
   туры 212  
 Процесс туберкулезный 113
- Р**
- Рабдомиосаркома легкого 256  
 Рак легкого 185, 187, 219  
   анатомия патологическая 186  
   биология клеточная 201  
   гены-супрессоры 206  
   диагностика 226  
   изменения эпигенетические 210  
   иммунитет противоопухолевый  
     216  
   картина клиническая 225  
   классификация 223  
     гистологическая 221  
     клинико-анатомическая 221  
     узлов лимфатических регионар-  
       ных 222  
   крупноклеточный 193  
   лечение 233  
     комбинированное 235  
     лучевое 235  
     полихимиотерапия 235  
     хирургическое 233  
     противопоказания 234  
     эндобронхоскопическое 235  
   мелкоклеточный 192  
   метастазирование 194  
   нарушения метаболические 210  
   онкогены клеточные 204  
   патология апоптоза 211  
   перестройки геномные 204  
   периферический 187  
   плоскоклеточный 187  
   прикорневой 187  
   профилактика 219  
   терапия  
     таргетная 215  
   факторы роста 208  
   этиопатогенез 185  
 Расширение вен легочных 287  
 Реакция полимеразная цепная 47  
 Риновирус 26
- С**
- Саркоидоз 430  
 Саркома  
   легкого  
     ангиогенная 257  
     миогенная 256  
     мягкотканная 256  
     синовиальная 259  
   плевры  
     синовиальная 461  
     солитарная фиброзная 462

- Секвестрация легкого 303  
интралобарная 303  
экстралобарная 303  
Семинома 500  
Симптом  
Герке 510  
кольца 147  
Неменова 171  
«погремушки» 144  
«серпа» 144  
Синдром  
Бернара–Горнера 226  
Бурхаве 507  
Горнера 474  
Дресслера 430  
Мари–Бамбергера 225  
Мейгса 431  
Мендельсона 519  
нефротический 428  
повреждения острого легких 408  
диагностика 409  
патогенез 409  
респираторный  
ближневосточный 22  
тяжелый острый 22  
Чарджа–Стросс 168  
Слинг легочный артериальный 283  
Сосальщик 164  
Средостение 469  
Стерномедиастинит послеопераци-  
онный 511  
Стронгилоидоз 169  
Структура овальная 198
- Т**  
Тест  
антигенный 46  
серологический острофазный 47  
Тимома 491  
Тирозинкиназа 209
- Токсокароз 165  
Токсоплазмоз 171  
Торакоскопия 108  
Торакоцентез 439  
диагностический 422  
Трансформация бокаловиднокле-  
точная 196  
Треонинкиназа 209  
Триада Коха 99  
Тромбоз вен глубоких 357  
диагностика 361  
Тромбоэмболия артерии легочной  
354, 358, 429  
диагностика 364  
картина клиническая 360  
лечение 375  
оценка вероятности клинической  
370  
патогенез 355  
профилактика 373  
постэмболическая 383  
Туберкулез 99  
выявление больных 103  
диагностика 104  
алгоритм 108  
лучевая 107  
микробиологическая 105  
хирургическая 108  
эндоскопическая 108  
диссеминированный 111  
инфильтративный 112  
кавернозный 112  
картина клиническая 110  
классификация 111  
лечение 114  
милиарный 111  
очаговый 112  
у больных с ВИЧ-инфекцией 116  
узлов лимфатических внутри-  
грудных 111
- фиброзно-кавернозный 112  
формы 111  
цирротический 112  
эпидемиология 101  
этиология и патогенез 99  
Туберкулема легких 112
- У**  
Уремия 430  
Уриноторакас 429
- Ф**  
Феогифомикоз 156  
Фермент лизосомальный 15  
Фибросаркома легкого 258  
Филяриоз 167  
Формула Старлинга 396
- Х**  
Хондросаркома легкого 259
- Ц**  
Цистицеркоз 172
- Ш**  
Шистосомоз 170, 392  
Шкала  
CURB-65 49  
SMART-COP 50
- Э**  
Эмболия  
воздушная 392  
жидкостью амниотической 393  
жировая 393  
септическая 394  
Эффект Барбурга 210  
Эхинококкоз 170
- D-димер 370

**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» и «Литтерра»  
вы можете приобрести у следующих региональных представителей:**

**Архангельск.** «АВФ-книга»:

ул. Ленина, 3;  
тел.: (8182) 65-38-79

**Архангельск.**

Книготорговая фирма «Рамкона»:  
ул. Шубина, 3, оф. 47А;  
тел.: (8182) 47-00-77;  
www.ramcona.ru

**Астрахань.** «Медицинская книга»:

ул. Бакинская, 121 / ул. Кирова, 51  
(около Медицинского университета);  
тел.: (8512) 60-87-06, (917) 170-25-22;  
факс: (8512) 25-87-06

**Барнаул.** ИП Сидоренко П.А.:

ул. Новоугольная, 24;  
тел.: (902) 999-22-22

**Владивосток.** «Медицинская книга»:

Партизанский пр-т, 62А,  
Дворец культуры железнодорожников;  
тел.: (914) 792-11-26

**Владикавказ.** «Книги»: ул. Маркуса, 26;

тел.: (8672) 45-16-08, 50-56-63

**Волгоград.** «Современник»:

пр-т Ленина, 2;  
тел.: (8442) 38-33-94, 38-33-96

**Воронеж.** ИП Собацкий Б.Н.,

«Медицинская книга»:  
ул. Кольцовская, 6;  
тел.: (4732) 40-59-56 (моб.)

**Екатеринбург.** Магазин медицинской

книги: ул. Волгоградская, 184;  
тел./факс: (343) 338-77-25;  
http://www.mmbook.ru/;  
торговый представитель:  
г. Тюмень, ул. Одесская, 59.  
Магазин «Милан»,  
отдел «Медкнига»

**Екатеринбург.** «Дом книги»:

ул. Антона Валека, 12;  
тел.: (343) 253-50-10

**Ессентуки.** «РОССЫ»:

ул. Октябрьская, 424;  
тел.: (8793) 46-93-09

**Иваново.** «Новая мысль»:

пр-т Ленина, 5; тел.: (4932) 41-64-16

**Ижевск.** Магазин «Медицинская  
литература» (ИП Тюлькин А.В.):

ул. Лихвинцева, 46  
(ТЦ «Виктория»);  
тел.: (912) 850-71-72, (950) 165-32-15;  
e-mail: alextyulkin@yandex.ru;  
www.doctorbooks.ru

**Иркутск.** Магазин «Медкнига»:

ул. К. Либкнехта, 157;  
тел.: (3952) 20-06-68, (914) 910-53-48;  
мкр. Юбилейный, 100, МАПО;  
тел.: (914) 901-91-17

**Казань.** Магазин «Медкнига»:

ул. Бутлерова, 31;  
тел.: (843) 238-8-239,  
(950) 312-80-27

**Казань.** Магазин «Академкнига»:

пр-т Победы, 226а;  
тел.: (843) 253-77-33, 276-95-85

**Киров.** ИП Комм В.З.:

ул. Маклина, 39, оф. 2;  
тел.: (8332) 54-88-51, (919) 515-87-89

**Краснодар.** ИП Белик Е.Н.:

ул. Седина, 4 (киоск на территории  
КГМУ); тел.: (918) 330-08-73

**Красноярск.** «Академкнига»:

ул. Сурикова, 45;  
тел.: (391) 227-03-90, 227-34-26;  
e-mail: akademkniga@bk.ru

**Махачкала.** «АРБАТ-МЕДИА»:

ул. Толстого, 9; ул. А. Акушинского, 11М  
(напротив старой автостанции);  
тел.: (8722) 78-06-38;  
e-mail: arbat@td-arbat.ru

**Москва.** Дом книги «Молодая гвардия»:

ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;  
тел.: (495) 780-33-70, 238-50-01

**Москва.** Торговый дом «Библио-Глобус»:

ул. Мясницкая, 6/3, стр. 1;  
тел.: (495) 781-19-00; факс: (495) 628-87-58

**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» и «Литтерра»  
вы можете приобрести у следующих региональных представителей:**

**Набережные Челны.** «Медкнига»:  
Набережночелнинский пр-т, 10А  
(ост-ка «4-я поликлиника»);  
тел.: (908) 348-84-41

**Нальчик.** Магазин «Твоя книга»:  
ул. Кирова, 353;  
тел.: (928) 704-93-87

**Нижний Новгород.** «Дом книги»:  
ул. Советская, 14;  
тел.: (831) 246-22-92,  
246-22-73, 277-52-07;  
e-mail: kniga@kis.ru

**Новосибирск.** «Книги Сибири»:  
ул. Часовая, 6/2;  
тел.: (383) 335-61-63

**Оренбург.** Фирма «Фолиант»:  
ул. Советская, 24;  
тел.: (3532) 77-40-33,  
77-46-92, 77-20-24

**Пермь.** Книжный магазин  
«Пермкнига»: ул. Лодыгина, 6;  
тел.: (342) 278-33-23,  
242-84-90, 242-72-74

**Пятигорск.** Магазин «Твоя книга»:  
ул. Береговая, 14;  
тел.: (8793) 39-02-53

**Республика Крым и г. Севастополь.**  
ИП Славгородский Л.Л.:  
Симферополь, б-р Ленина, 2А  
(здание Военторга, 1-й этаж);  
тел.: (978) 769-88-67 (МТС РФ),  
(978) 796-36-99 (МТС РФ),  
(978) 941-40-05 (К-Телеком),  
(987) 852-61-62 (МТС РФ);  
<http://knigamed.com/>

**Ростов-на-Дону.** «РОСТОВКНИГА»:  
ул. Таганрогская, 106;  
тел.: (863) 295-89-36;  
[tovaroved@rostovkniga.com](mailto:tovaroved@rostovkniga.com)

**Рязань.** Супермаркет «Книги»:  
Московское ш., 5А, ТД «БАРС-1»;  
тел.: (4912) 93-29-54

**Санкт-Петербург.** «Санкт-Петербургский  
дом книги»: Невский пр-т, 28;  
тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

**Санкт-Петербург.** СЗГМУ  
им. И.И. Мечникова: ул. Кирочная, 41

**Санкт-Петербург.** ИП Кузьменок И.В.  
(медицинская и ветеринарная  
литература): ДК им. Крупской, 2-й этаж,  
место № 54, 80; тел.: (962) 708-77-64  
(место № 54), (911) 24-22-54 (место № 80);  
<http://krupaspb.ru/uchastniki/>;  
e-mail: personal/medkniga.htm

**Санкт-Петербург.** «Медицинская  
литература на Боткинской, 3»:  
ул. Боткинская, 3 (ТК «У метро»,  
помещение 209);  
тел.: (921) 927-27-37, (905) 259-85-84

**Саратов.** «Стержень»:  
ул. Валовая, 92; тел.: (8452) 23-46-44;  
факс: (8452) 23-56-99

**Смоленск.** СГМУ, магазин «Пульс»:  
ул. Крупской, 28;  
тел.: (4812) 31-09-25

**Ставрополь.** «Мир Знаний»:  
ул. Лермонтова, 191, корп. 43;  
тел.: (8652) 24-28-77;  
e-mail: [mz@kavkazinterpress.ru](mailto:mz@kavkazinterpress.ru)

**Уфа.** Магазин «Медицинская книга»  
(ИП Сахаутдинов Р.Г.):  
ул. Пушкина, 96/98, корп. 7  
(здание БГМУ, 1-й эт.);  
тел.: (905) 002-34-91

**Хабаровск.** «Деловая книга»:  
ул. Промышленная, 20Д, Д1;  
тел.: (4212) 45-06-65,  
46-95-31, 45-06-64

**Челябинск.** ЧП Луговых А.Ю.,  
Южно-Уральский ГМУ (главный корпус,  
1-й этаж): ул. Воровского, 64;  
тел.: (351) 775-77-47,  
(912) 895-26-36



*Научно-практическое издание*

## **РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА**

**В трех томах**

Под редакцией  
Александра Григорьевича **Чучалина**

2-е издание, переработанное и дополненное

**Том 2**

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*  
Зав. редакцией *А.В. Андреева*  
Менеджер проекта *А.И. Беликова*  
Выпускающий редактор *И.А. Клепикова*  
Корректоры *Я.Ю. Попова, Е.В. Маурина, Л.В. Бодрова, М.Ю. Орехова*  
Компьютерная верстка *С.И. Евдокимов*  
Технолог *Ю.В. Поворова*

Подписано в печать 01.09.2017. Формат 60x90 1/8.  
Бумага мелованная. Печать офсетная. Объем 68 усл. печ. л.  
Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Литтерра».  
117574, Москва, ул. Голубинская, д. 9, пом. 32.  
Тел.: 8 (495) 921-38-76.

Интернет-адрес издательства:  
<http://www.litterra.ru>; e-mail: [info@litterra.ru](mailto:info@litterra.ru).

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».  
Филиал «Чеховский Печатный Двор».  
142300, Московская обл., г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

ISBN 978-5-4235-0263-8



9 785423 502638 >