

## Легочное кровотечение в практике ревматолога

В.В. Краева<sup>1</sup>, Т.В. Бекетова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

### Аннотация

В представленной статье на основе данных литературы и собственного опыта приведены сведения о причинах легочных кровотечений (ЛК) с акцентом на пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями. Проанализированы методы диагностики и современные подходы лечения ЛК.

**Ключевые слова:** легочное кровотечение, диффузное альвеолярное кровотечение, легочно-почечный синдром, ревматические заболевания.

*Для цитирования:* Краева В.В., Бекетова Т.В. Легочное кровотечение в практике ревматолога. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 76–83. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000234

## Pulmonary hemorrhage in rheumatic diseases

V.V. Kraeva, T.V. Beketova

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

In the article, we report the causes of pulmonary hemorrhage (PH) according to the literature data and own experience, with an emphasis on patients suffering from rheumatic diseases. Methods of diagnosis and modern approaches to the treatment of PH are analyzed.

**Keywords:** Hemoptysis, pulmonary alveolar hemorrhage, pulmonary-renal syndrome, rheumatic diseases

*For citation:* Kraeva V.V., Beketova T.V. Pulmonary hemorrhage in rheumatic diseases. Therapeutic Archive. 2019; 91 (5): 76–83. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000234

аБМК – антитела к базальной мембране клубочков  
 аБМК-З – аБМК-ассоциированное заболевание  
 аМПО – антитела к миелопероксидазе  
 аПРЗ – антитела к протеиназе-3  
 АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
 АНЦА-СВ – АНЦА-ассоциированные системные васкулиты  
 АФС – антифосфолипидный синдром  
 БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж  
 ВВИГ – внутривенный человеческий иммуноглобулин  
 ГК – глюкокортикоиды  
 ГН – гломерулонефрит  
 ГПА – гранулематоз с полиангиитом  
 ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение  
 ДН – дыхательная недостаточность  
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
 ЛК – легочные кровотечения  
 ЛПВ – лейкоцидин Пантон–Валентина  
 ЛПС – легочно-почечный синдром  
 МПА – микроскопический полиангиит

МПО – миелопероксидаза  
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
 НР – нежелательные реакции  
 ПАФ – плазмаферез  
 ПН – почечная недостаточность  
 ПРЗ – протеиназа-3  
 рАФVII – рекомбинантный активированный фактор VII  
 РЗ – ревматические заболевания  
 РТМ – ритуксимаб  
 СВ – системные васкулиты  
 СКВ – системная красная волчанка  
 ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура  
 ФБС – фибробронхоскопия  
 ЦФ – циклофосфан  
 ЭБА – эмболизация бронхиальных артерий  
 ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом  
 ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация  
 Ig – иммуноглобулины

К наиболее частым причинам массивного кровохарканья и легочного кровотечения (ЛК) наряду со злокачественными новообразованиями относят воспалительную бронхолегочную патологию, в том числе обусловленную ревматическими заболеваниями (РЗ). У пациентов с РЗ массивное кровохарканье и ЛК являются редкими, потенциально жизнеугрожающими состояниями, которые возникают как в активную стадию болезни, так и при развитии нежелательных реакций (НР) лечения, что всегда требует быстрого реагирования с обеспечением адекватной оксигенации крови, контроля кровопотери. Стремительное течение поражения легких, осложненного ЛК, может развиваться на самом раннем этапе манифестной стадии, до установления нозологической формы РЗ, что затрудняет диагностику и выбор оптимальной лечебной стратегии основного заболевания.

С другой стороны, развитие ЛК в ходе проводимой терапии всегда создает существенные сложности для курации пациента с РЗ. Во всех таких случаях ревматолог является ключевым специалистом, который принимает решения, определяющие прогноз.

Понятия жизнеугрожающее кровохарканье и ЛК являются близкими, к их критериям относят потерю более 100 мл экспекторированной крови за 24 ч и присутствие нарушений газообмена, обструкции дыхательных путей или нестабильности гемодинамики вследствие кровопотери с потребностью в назначении вазопрессоров [1].

Незадолго до развития ЛК пациент может ощущать в горле першение или бульканье. При кровохарканье и ЛК, как правило, выделяется кровь алого цвета, частично пенящаяся. В течение последующих нескольких дней мокрота со-

держит примесь крови, часто выслушиваются влажные хрипы и возможно развитие аспирационной пневмонии, обычно на 2–3-й день после кровотечения. Крайне редко наблюдается мелена при заглатывании значительного количества крови. Следует учитывать, что откашливание порой сопровождается заглатыванием крови, впоследствии сильный кашель может вызывать рвоту проглоченной кровью, что симулирует желудочное кровотечение. Возможно и обратное, когда желудочное кровотечение сопровождается аспирацией крови с последующим отхаркиванием. При кровотечениях из верхних дыхательных путей может происходить как заглатывание крови, так и затекание ее в носоглотку с откашливанием.

В отличие от кровохарканья истинной кровавой рвоты не свойственна пенящаяся кровь, цвет которой, как правило, темно-красный, реже коричневый (ярко-красная кровь может наблюдаться при артериальном желудочном кровотечении и при кровотечениях из расширенных вен пищевода), перед началом кровавой рвоты возможен обморок, впоследствии очень часто наблюдается мелена.

Поиск причины ЛК требует тщательного сбора анамнеза, проведения подробного клинического осмотра пациента, выполнения фибробронхоскопии (ФБС) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких, что у большинства больных позволяет установить точный диагноз. Вместе с тем в 7–15% случаев не удается выявить причину кровохарканья даже при использовании самых современных методов исследования [2, 3].

МСКТ обладает большей диагностической ценностью, чем рентгенография. У пациентов с ЛК при МСКТ могут определяться изменения в паренхиме легких в виде участков консолидации или «матового стекла», а также признаки ателектаза сегмента или доли легкого в случаях обтурации бронха сгустком крови [4]. МСКТ органов грудной клетки с контрастированием применяют для уточнения локализации кровотечения из бронхиальных артерий и выявления аномалий в системе легочного кровообращения [5]. При отсутствии непосредственной угрозы жизни проведение МСКТ рекомендовано перед выполнением ФБС, позволяющей установить источник ЛК в 70–90% случаев [6, 7]. Поскольку ФБС может осложниться гипоксемией (или ее прогрессированием), выполнение манипуляции должно сопровождаться оксигенотерапией с адекватным потоком для предупреждения десатурации. Всем пациентам с кровохарканьем или ЛК необходим мониторинг уровня гемоглобина, что позволяет оценивать выраженность и прогрессирование кровопотери, для уточнения тяжести дыхательной недостаточности (ДН) проводят анализ газового состава артериальной крови.

Среди причин ЛК, которое может развиваться вследствие поражения как мелких, так и крупных сосудов, следует обсуждать широкий спектр аутоиммунной патологии, включая различные РЗ, а также сердечно-сосудистые заболевания, патологию гемостаза, инфекционные болезни, новообразования, различные врожденные состояния, травматическое повреждение сосудов, в том числе ятрогенное (см. таблицу). Как правило, причиной ЛК становятся патологические изменения в артериях большого круга кровообращения, реже ЛК развивается вследствие поражения легочных артерий (5%).

Для диагностики диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК) выполняют ФБС и исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), при котором обнаруживают нарастание примеси крови в каждой последующей порции бронхоальвеолярного смыва. Признаком недавнего альвеолярного кровотечения (не вполне специфическим) является содержание в макрофагах интактных эритроцитов, в то время как при оккультном или хроническом кровотечении макрофаги нагружены гемосидерином, что обнаруживают при цитологическом исследовании с применением окраски берлинской лазурью [8]. При микроскопии учитывают показатель Golden score, при этом среди 100 клеток каждый макрофаг в зависимости от интенсивности окрашивания оценивают от 1 до 4 баллов, суммарный показатель более 100 свидетельствует в пользу ДАК [9, 10].

Системные васкулиты (СВ) занимают третье место среди наиболее частых причин госпитализации в отделения интенсивной терапии и реанимации в связи с ДАК после тромбоцитопении и сепсиса. В основе развития ДАК лежит накопление в просвете альвеол эритроцитов, проникающих из альвеолярных капилляров и венул, что проявляется одышкой, кровохарканьем, сопровождается рентгенологическими признаками альвеолярной инфильтрации, падением уровня гемоглобина и при отсутствии своевременного лечения может приводить к острой ДН, представлять угрозу для жизни больного (рис. 1, см. на цветной вклейке) [11]. Прогноз ДАК неблагоприятен, независимо от характера основного заболевания. Так, в ретроспективном исследовании, включившем 39 пациентов с РЗ и ДАК, летальность была выше при снижении сатурации кислорода в крови ниже 90% (50 и 5%,  $p=0,003$ ), потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и гемодиализе (соответственно 77 и 7%,  $p < 0,001$ ; 50 и 15%,  $p=0,045$ ) [12].

Сочетание ДАК и быстропрогрессирующего гломерулонефрита (ГН), характеризующегося стремительным (в течение 3 мес) ухудшением функции почек с повышением уровня креатинина сыворотки крови более чем в два раза при активном мочевом осадке, описывают как «легочно-почечный синдром» (ЛПС) [13]. Он может быть обусловлен различными патогенетическими механизмами, включая гиперпродукцию антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антител к базальной мембране клубочков (аБМК), образование различных иммунных комплексов, тромботическую микроангиопатию (рис. 2). Морфологическим субстратом ЛПС является поражение мелких сосудов, включая артериолы, венулы, капилляры, в том числе альвеолярные, и развитие ГН. К наиболее частым причинам ЛПС относят АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (АНЦА-СВ) и аБМК-ассоциированное заболевание (аБМК-З), составляющие 75% всех случаев [13]. Реже ЛПС может развиваться при системной красной волчанке (СКВ), катастрофическом антифосфолипидном синдроме (АФС), иммуноглобулин (Ig) А-ассоциированном васкулите Шенлейна–Геноха, криоглобулинемическом васкулите, тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), инфекциях (включая вирус иммунодефицита человека), злокачественных новообразованиях, лекарственной реакции (на аллопуринол, трансретиноевую кислоту, карбимазол, кокаин, дифенилгидантоин, гидралазин, метимазол, пеницилламин, пропильтиоурацил, сульфасалазин и др.) [14].

#### Сведения об авторах:

Краева Валентина Владимировна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

#### Контактная информация:

Бекетова Татьяна Валентиновна – д.м.н., в.н.с. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», тел.: 8(916)320-58-55, e-mail: tvbek22@rambler.ru

**Причины легочного кровотечения**

Поражение мелких сосудов	Аутоиммунные заболевания, системные васкулиты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Заболевание, ассоциированное с антителами к базальной мембране клубочков</li> <li>• АНЦА-ассоциированные системные васкулиты</li> <li>• Микроскопический полиангиит</li> <li>• Гранулематоз с полиангиитом Вегенера</li> <li>• Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросс</li> <li>• IgA-васкулит Шенлейна–Геноха</li> <li>• Болезнь Бехчета</li> <li>• Криоглобулинемия</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> <li>• Системная красная волчанка (люпус-пневмонит)</li> <li>• Системная склеродермия</li> <li>• Дерматомиозит/полимиозит</li> <li>• Ревматоидный васкулит</li> <li>• Лекарственная реакция</li> <li>• Реакция отторжения при трансплантации легких</li> </ul>
	Сердечно-сосудистые заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Митральный стеноз</li> <li>• Левожелудочковая недостаточность</li> <li>• Опухоль предсердия</li> </ul>
	Болезни свертывающей системы крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ятрогенный дефицит витамина К</li> <li>• Тромболитическая терапия</li> <li>• Коагулопатии (болезнь Виллебранда, гемофилия, тромбоцитопения)</li> </ul>
Поражение крупных сосудов	Другие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лимфангиолейомиоматоз</li> <li>• Туберозный склероз</li> <li>• Гемосидероз легких</li> <li>• Веноокклюзионная болезнь</li> <li>• Легочный капиллярный гемангиоматоз</li> </ul>
	Инфекционные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Абсцесс легкого</li> <li>• Острый/ хронический бронхит</li> <li>• Бронхоэктатическая болезнь</li> <li>• Микозы</li> <li>• Паразитарные инфекции</li> <li>• Пневмония</li> <li>• Туберкулез/нетуберкулезные микобактериозы</li> <li>• Артериовенозные мальформации</li> <li>• Аневризма бронхиальной артерии</li> <li>• Бронхоартериальная фистула</li> <li>• Хроническая сердечная недостаточность</li> <li>• Тромбоз эмболии легочной артерии/инфаркт легкого</li> <li>• Легочная гипертензия</li> <li>• Эндокардит с поражением правых отделов сердца</li> <li>• Разрыв аневризмы грудного отдела аорты/ диссекция</li> <li>• Септическая эмболия легочной артерии</li> </ul>
	Сердечно-сосудистые заболевания	

**Причины легочного кровотечения (продолжение)**

Поражение крупных сосудов	Врожденные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кистозный фиброз</li> <li>• Псевдосеквестрация</li> <li>• Стеноз/ атрезия легочной артерии</li> </ul>
	Новообразования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бронхиальная аденома</li> <li>• Метастазы</li> <li>• Рак легкого</li> </ul>
	Другие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инородное тело</li> <li>• Травма грудной клетки</li> <li>• Ятрогенное повреждение легочной артерии (катетером)</li> <li>• Хронические обструктивные болезни легких</li> <li>• Интерстициальный фиброз</li> <li>• Профессиональные заболевания (пневмокониоз, силикоз, бериллиоз)</li> <li>• Легочный эндометриоз</li> <li>• Эхинококкоз легких</li> <li>• Язва Дельлафуа с локализацией в бронхах</li> </ul>

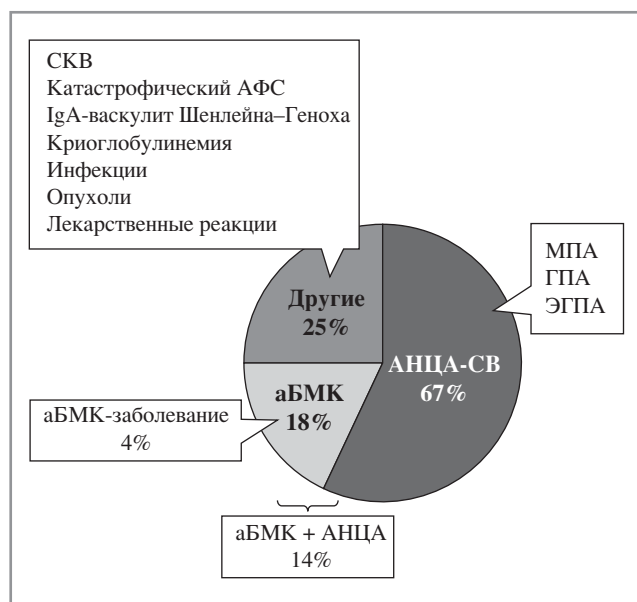


Рис. 2. Причины легочно-почечного синдрома [13].

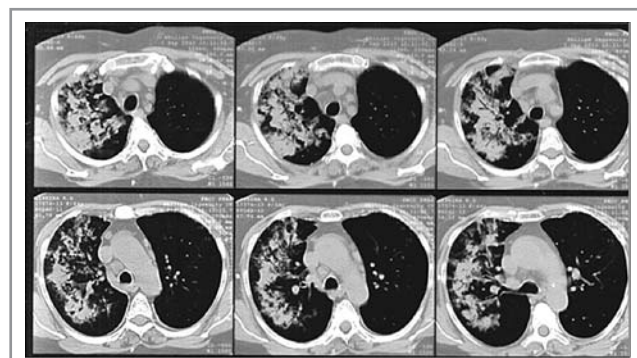


Рис. 3. МСКТ легких у больного МПА с ДАК: интерстициальное поражение с фокусами инфильтрации в правом легком.

Группа АНЦА-СВ, являющаяся наиболее частой причиной ЛПС и ДАК у больных РЗ, включает гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), объединенные ключевой патогенетической ролью АНЦА, преимущественным вовлечением сосудов мелкого калибра и полиорганным поражением с типичной клинической триадой, включающей патологию легких, верхних дыхательных путей и почек [12, 13, 15]. Следует отметить, что различия между отдельными нозологическими формами АНЦА-СВ не всегда очевидны, прежде всего в манифестный период болезни. Важное значение имеет эпитопная специфичность АНЦА к протеиназе-3 (ПРЗ) или миелопероксидазе (МПО), наряду с нозологической принадлежностью заболевания оказывающая влияние на прогноз, при этом наиболее неблагоприятным вариантом АНЦА-СВ является МПА с гиперпродукцией АНЦА к ПРЗ (аПРЗ). Так, по собственным данным, при ЭГПА и ГПА показатели общей выживаемости более благоприятны, чем при МПА, летальность составляет соответственно 5–7% и 18% ( $p=0,003$ ), при этом общая частота летальных исходов выше у больных МПА с аПРЗ, чем при МПА с АНЦА к МПО (аМПО) (18 и 9%) [16]. Причиной смерти в 65% случаев МПА становится ЛК и/или прогрессирование почечной недостаточности (ПН) до терминальной стадии, в 18% – серьезные инфекционные НР. В то же время при ГПА среди причин летальных исходов преобладают инфекционные НР (40%), активность заболевания является причиной смерти в 10% случаев.

Для поражения легких при МПА типично развитие геморрагического альвеолита (65%), чаще осложняющегося ЛК, чем при ГПА (соответственно 17 и 3%,  $p<0,05$ ), несмотря на то, что при МПА не формируются очаги деструкции легочной ткани, свойственные ГПА. Поражение почек также более часто наблюдается при МПА (89%), чем при ГПА и ЭГПА (62 и 44%), и чаще приобретает быстро прогрессирующее течение (33 и 14–15%,  $p<0,05$ ), требует лечения гемодиализом (20 и 0–3%,  $p<0,05$ ). При этом МПА с аПРЗ протекает агрессивнее, чем МПА с аМПО, сопровождаясь более высоким уровнем сывороточного креатинина и более частым развитием быстро прогрессирующего ГН (41 и 14%,  $p=0,023$ ).

Поражение легких при МПА по данным МСКТ характеризуется картиной интерстициального поражения с инфильтрацией легочной паренхимы и/или участками «матового стекла» (рис. 3). Важно помнить, что патология легких при АНЦА-СВ может протекать асимптомно, при этом ДАК способно развиться внезапно, единственным признаком геморрагического альвеолита, помимо рентгенологических изменений, может быть быстрое снижение уровня гемоглобина вследствие геморрагии в ткань легкого. ДН наблюдается у каждого второго больного АНЦА-СВ с ДАК, в 47% случаев необходима ИВЛ [17]. Тяжелое течение заболевания характерно при сочетании гиперпродукции АНЦА и аБМК, что наблюдают в 14% случаев ЛПС [13].

Крайне редким аутоиммунным заболеванием является аБМК-З (синдром Гудпасчера), патогенетически обусловленный продукцией аБМК и характеризующийся развитием быстро прогрессирующего ГН и ДАК. Против неозпитопов неколлагенового домена  $\alpha 3$  и  $\alpha 5$  цепей коллагена IV типа, расположенных на альвеолярной и клубочковой базальных мембранах, направлены аБМК [18]. В качестве триггеров конформационных изменений макромолекул нормального коллагена IV типа обсуждают курение и другие неблагоприятные факторы внешней среды, так, 85% пациентов с аБМК-З являются активными курильщиками, и примерно у 1/3 больных удается выявить контакт с другими ингаля-

ционными агентами [19]. У 10–20% пациентов с аБМК-З обнаруживают гиперпродукцию АНЦА [20].

Диагностика заболевания основана на обнаружении в сыворотке крови аБМК, которые определяют в 80% случаев, или линейных депозитов, выявляемых на гломерулярной базальной мембране с помощью иммунофлюоресцентного окрашивания биоптатов почек, редко легких. Приблизительно в половине случаев аБМК-З тяжесть ДАК и поражение почек равноценны. У другой половины пациентов исход прежде всего определяет поражение почек, в то время как патология легких протекает субклинически или может отсутствовать. В 5–10% случаев ДАК является основным проявлением болезни. Неотложного назначения адекватного лечения в связи с риском фатального ЛК и развития стремительного прогрессирования ПН до терминальной стадии требует аБМК-З [21].

При СКВ развитие ДАК относится к редким, но жизнеугрожающим манифестациям и, как правило, сопровождается внепочечными проявлениями заболевания [22, 23]. Гистологической особенностью ДАК, как и при люпус-нефрите, является наличие депозитов иммунных комплексов [9]. Среди госпитализированных пациентов с СКВ ДАК диагностируют с частотой 4%, у детей с СКВ ДАК отмечается чаще, в 29% случаев [24]. К независимым предикторам ДАК при СКВ относят низкий уровень сывороточного С3-компонента комплемента наряду с гипоксией и тромбоцитопенией [10, 25, 26]. Неблагоприятными прогностическими факторами, оказывающими влияние на течение ДАК у больных СКВ, являются ПН, необходимость ИВЛ, тромбоцитопения, нейропсихические расстройства, сопутствующая инфекция и терапия циклофосфаном (ЦФ) [22, 27–29].

Различные иммунные заболевания как причину ДАК диагностируют у 19–42% пациентов, в то время как в 58–81% случаев ЛК является следствием не иммунных механизмов и наиболее часто связано с патологией сердца, прежде всего левожелудочковой недостаточностью и митральным стенозом, различными инфекциями, влиянием лекарственных препаратов, нарушениями свертывающей системы [30–33].

Митральный стеноз и другие болезни левых отделов сердца, сопровождающиеся повышением давления в легочных венах, могут осложняться кровохарканьем, при этом острое массивное кровохарканье или ЛК развивается редко [34]. Как правило, ДАК, вызванное гемодинамическими нарушениями, имеет хроническое оккультное течение, свидетельством чего является обнаружение в альвеолах макрофагов, нагруженных гемосидерином. Основные механизмы кровопотери в этом случае связаны с повышением гидростатического давления в легочных капиллярах и/или бронхиальных венах с последующим их прорывом в альвеолярное пространство, просвет дыхательных путей [34, 35]. Поскольку ревматический порок митрального клапана в настоящее время встречается редко, более частой причиной ДАК является левожелудочковая недостаточность (систолическая или диастолическая) [33]. Также к развитию ДАК может приводить митральная регургитация. Наличие и степень выраженности патологии клапанов сердца лучше оцениваются при помощи трансэзофагеальной эхокардиографии, чем трансторакальной [36]. Течение ДАК, связанной с левожелудочковой недостаточностью, может усугубляться проводимой антикоагулянтной терапией, например, назначаемой по поводу фибрилляции предсердий.

ЛК, обусловленное разрывом аневризмы грудного отдела аорты или диссекцией при РЗ, главным образом может наблюдаться при СВ с поражением крупных сосудов (артериите Такаюсу и гигантоклеточном артериите).

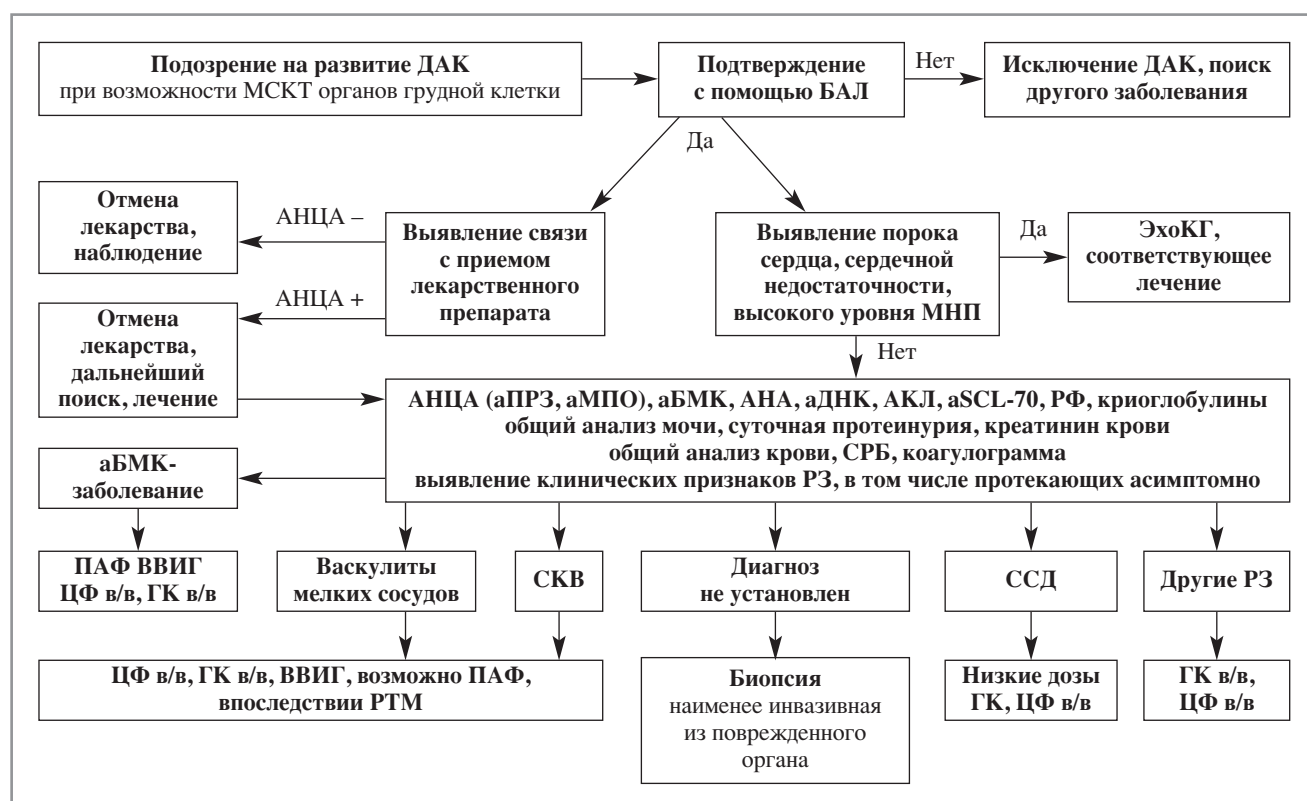


Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с ДАК, предложенный М. Nasser и соавт. [11], в модификации.

Примечание: ГК – глюкокортикоиды, ЦФ – циклофосфан, РТМ – ритуксимаб, ПАФ – плазмаферез, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, в/в – внутривенно.

К инфекционным причинам ДАК относят туберкулез, лептоспироз, инвазивный аспергиллез, системный кандидоз, стронгилоидоз, легочный эхинококкоз, стафилококковую пневмонию, легионеллез, микоплазму, синдром приобретенного иммунного дефицита, вирус H1N1, вирус гриппа, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, хантавирус, малярию [14]. Следует учитывать риск туберкулеза и других инфекций у пациентов с РЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, в том числе генно-инженерные биологические препараты [37].

Кровохарканье возможно на любой стадии туберкулеза легких, у пациентов с активным туберкулезом (15%) может быть манифестным проявлением, сопровождать очаговый туберкулез легких, изредка встречается при первичном туберкулезном комплексе, но чаще всего наблюдается при фиброзно-кавернозной форме и у больных с туберкулезным циррозом (17%) [38]. Основным источником кровотечения у большинства пациентов являются бронхиальные артерии, возможно эрозивное повреждение ветвей легочной артерии, находящихся внутри туберкулезной каверны вследствие хронического воспаления. При фиброзно-кавернозном туберкулезе легких ЛК наиболее часто становится фатальным.

Развитие ДАК возможно при некротизирующей пневмонии, вызванной *S. aureus*, продуцирующим лейкоцидин Пантон–Валентина (ЛПВ) [39, 40]. Некротизирующая пневмония, вызванная ЛПВ-секретирующим *S. aureus* (<5% штаммов), характеризуется развитием у детей и молодых пациентов в отсутствие каких-либо факторов риска инфекционного заболевания гриппоподобного синдрома, кровохарканья и высокой смертностью (38% в течение первых двух дней, 75% в целом), несмотря на применение эффективной антибактериальной терапии. Отмечается диффузная альвеолярная инфильтрация

с тяжелыми нарушениями газообмена, соответствующими респираторному дистресс-синдрому взрослых, плевральный выпот, полиорганная недостаточность, лейкопения [39, 40]. При аутопсии обнаруживают признаки массивного ДАК с некрозом межальвеолярных перегородок, скопления грамположительных бактерий, распространенные некрозы слизистой бронхов и относительно небольшое количество воспалительных инфильтратов, что, вероятно, объясняется цитотоксическими свойствами ЛПВ.

При лептоспирозе, остром зоонозном природно-очаговом заболевании, к факторам риска которого относится контакт с дикими и домашними животными, грызунами, особенно в регионах с тропическим климатом, инкубационный период, как правило, составляет 7–14 дней [41]. Наибольший риск развития респираторного дистресс-синдрома и ДАК существует при тяжелом варианте течения лептоспироза, для которого характерен тромбогеморрагический синдром с тромбоцитопенией ( $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитопатией, тяжелый гепатит, поражение почек. Для серологического подтверждения лептоспироза используют иммуноферментный анализ (при котором специфические антитела IgM выявляют с 3–4-го дня болезни и у реконвалесцентов антитела IgG), реакцию микроагглютинации (диагностический титр 1:80). Существуют тесты для диагностики посредством полимеразной цепной реакции крови и мочи, позволяющие выделить ДНК лептоспир. Поскольку антибактериальная терапия наиболее эффективна на начальной стадии заболевания, при подозрении на лептоспироз назначают доксициклин или пенициллин до получения лабораторного подтверждения диагноза [41].

Алгоритм ведения пациентов с ДАК представлен на рис. 4, на всех этапах требуется быстрое принятие решения.

Пациентам с ЛК показана госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации с возможностью консультации специалистами различного профиля, включая ревматолога, пульмонолога, нефролога, торакального хирурга и специалиста по интервенционной радиологии. Поскольку требуется экстренный дифференциальный диагноз между АНЦА-СВ, аБМК-3 и другими РЗ, возможно использование современных коммерческих скрининговых тестов [точечный (dot) блоттинг, биочип-технологии], представляющих исключительную ценность в urgentных ситуациях [42]. В стационаре должен быть обеспечен постоянный мониторинг жизненно важных функций организма и объема кровопотери. Для предупреждения асфиксии требуется возвышенное положение тела, положение пациента на больном боку. Консервативное лечение ЛК может быть высокоэффективно и направлено на решение следующих задач [43]:

- восстановление проходимости дыхательных путей при их обструкции (излившейся кровью или патологическим отделяемым);
- подавление длительных эпизодов кашля, препятствующих остановке кровотечения;
- медикаментозное снижение давления в малом круге кровообращения;
- повышение свертываемости крови и предотвращение патологического фибринолиза;
- борьбу с анемией;
- уменьшение интоксикации и перифокального воспаления в легком;
- нормализацию жизненно важных функций.

Терапия ДАК зависит от вызвавшей ее причины. В зависимости от нозологической формы РЗ в дополнение к глюкокортикоидам (ГК) для индукции ремиссии могут назначаться ЦФ, микофенолата мофетил, азатиоприн, генно-инженерные биологические препараты, прежде всего ритуксимаб (РТМ), применяется плазмаферез (ПАФ), используется внутривенный человеческий иммуноглобулин (ВВИГ) [37]. Лечение следует начинать незамедлительно.

С позиции лечебной стратегии нозологические формы, объединенные в группу АНЦА-СВ, целесообразно рассматривать как единое состояние, а лечение дифференцировать прежде всего в зависимости от тяжести заболевания и особенностей клинических проявлений. Стандартная схема индукционной терапии, позволяющая быстро подавить активность АНЦА-СВ, включает внутривенное пульсовое введение ЦФ (однократно) в сочетании с метипредом внутривенно (по 1 г 3–5 дней подряд). Доза ЦФ составляет 15 мг/кг (но не более 1 г) и снижается при почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста. Назначение ЦФ сопряжено с высоким риском присоединения пневмонии. Более благоприятным профилем безопасности в отношении инфекционных осложнений в сравнении с ЦФ обладает РТМ, общая эффективность которого при рефрактерном АНЦА-СВ превышает эффективность других альтернативных методов лечения. РТМ назначают внутривенно в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 1 нед в течение 4 нед или по 1000 мг дважды с интервалом в 2 нед. Для снижения риска инфузионных реакций введение РТМ осуществляют на фоне премедикации метипредом внутривенно (250–500 мг) и антигистаминными препаратами внутривенно или внутримышечно (хлоропирамина гидрохлорид 20 мг). Следует учитывать, что действие РТМ развивается постепенно, достигая максимума в течение нескольких месяцев. У больных АНЦА-СВ с ЛК может быть эффективно назначение ВВИГ (по 0,5 г/кг массы тела больного в течение нескольких дней), применяют ПАФ, к альтернативным препаратам относят микофенолата мофетил [37].

Стандартная терапия аБМК-3 включает ПАФ в комбинации с ГК и цитостатиками, в первую очередь ЦФ. ПАФ позволяет быстро удалить циркулирующие антитела, а иммуносупрессивная терапия направлена на подавление их продукции. Преимущество совместного применения ПАФ и иммуносупрессии по сравнению с иммуносупрессивной терапией без ПАФ продемонстрировано в небольшом рандомизированном контролируемом исследовании [44].

Больным СКВ с ДАК ежедневно назначают внутривенные инфузии метипреда (в дозе 1–2 г), ЦФ (внутривенно 200–1000 мг в сутки) применяют с большой осторожностью из-за риска молниеносного присоединения пневмонии [37]. Одним из наиболее агрессивных методов индукционной терапии является последовательное, синхронное применение процедур ПАФ и пульсового внутривенного введения ГК и ЦФ. Выполнение процедур ПАФ сопровождается обязательным назначением антикоагулянтов. При недостаточном эффекте или рефрактерности к проводимой терапии может быть эффективно присоединение РТМ 1000 мг однократно или дважды с интервалом в 1–2 нед.

Катастрофический АФС является показанием для ПАФ, который проводят ежедневно или через день до стабилизации состояния больного [37]. При выполнении процедур ПАФ для замещения объема крови используют свежезамороженную плазму, повышающую эффективность лечения. Для подавления аутоиммунных нарушений синхронно с ПАФ проводят пульсовые внутривенные введения метипреда (500–1000 мг) и ЦФ (400–1000 мг). Значительно повысить эффективность терапии может присоединение ВВИГ, который вводят после ПАФ в дозе 0,5–2 г/кг однократно или по 0,5 г/кг в течение нескольких дней.

Особенностью лечения больных с системной склеродермией является использование низких доз ГК, поскольку большие дозы могут провоцировать развитие склеродермической почки.

Для купирования ЛК применяют рекомбинантный активированный фактор VII (раФVII), в течение многих лет успешно используемый у пациентов с врожденной или приобретенной гемофилией. В том случае, когда эффект проводимой иммуносупрессивной терапии запаздывает или отмечается рефрактерность, назначение раФVII позволяет создать окно возможности для действия индукционной терапии. Накопленный опыт свидетельствует о возможности эффективного применения раФVII у пациентов с ДАК при АНЦА-СВ, СКВ, аБМК-3 [45–47]. Так, в наиболее крупном ретроспективном наблюдении, включившем 23 пациента с ДАК, раФVII назначали внутривенно в дозе 35–120 мкг/кг каждые 2 ч до остановки кровотечения или отмены при неэффективности [47]. У 22 из 23 пациентов кровотечение было остановлено, при этом не зарегистрированы какие-либо тромботические осложнения. Тем не менее существенным фактором, ограничивающим применение раФVII, является потенциальный риск тромбэмболических осложнений, а также очень высокая стоимость такого лечения. Больным ДАК можно назначать интрапульмональное введение раФVII в низких дозах [48].

Значительно медленнее действует витамин К и его синтетические аналоги, гемостатический эффект которых проявляется через 12–18 ч после внутримышечного введения. Также может быть использован десмопрессин, синтетический аналог антидиуретического гормона, который стимулирует высвобождение предшественника фактора фон Виллебранда и фактора VIII. Поскольку свежезамороженная плазма содержит все плазменные факторы, при отсутствии времени для обследования пациента с ЛК ее экстренное введение способно остановить кровотечение.

Другие терапевтические мероприятия включают респираторную поддержку, при необходимости гемодиализ, переливание тромбоцитарной массы (при тромбоцитопении менее  $50\ 000 \times 10^9/\text{л}$ ). Вазоконстрикторы вводят внутривенно (терлипессин 1–2 мг каждые 4–6 ч) или местно, при проведении бронхоскопии – интубирующая инстилляционная холодная физиологического раствора (болус 20–50 мл), адреналина с раствором лидокаина или физиологического раствора, терлипессина [43]. Для профилактики гемоаспирационной пневмонии назначают полусинтетические пенициллины или цефалоспорины в комбинации с аминогликозидами.

Для поддержания оксигенации крови применяют оксигенотерапию при гипоксемии ( $\text{PO}_2 < 60$  мм рт. ст.,  $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) и самостоятельном дыхании пациентов с кровохарканьем, ИВЛ при наличии острой дыхательной недостаточности (гипоксемия, гиперкапния, респираторный ацидоз), при ЛК возможна раздельная интубация легких [43]. В случае, когда респираторная поддержка с помощью ИВЛ не обеспечивает должную оксигенацию крови и удаление углекислого газа, может быть использована экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), коэффициент эффективности которой у взрослых составляет 57% [49–51]. При вено-венозном варианте ЭКМО кровь дренируют из верхней или нижней полой вены и реинфузируют в правое предсердие. ЭКМО проводят непрерывно на протяжении нескольких дней и даже недель, создавая окно возможности для проведения индукционной терапии у больных РЗ и достижения ее эффекта, при этом респираторная поддержка с помощью ИВЛ может осуществляться параллельно [52].

В качестве временных мер, направленных на стабилизацию больного с ЛК перед хирургическим вмешательством, применяют эндоскопическую тампонаду бронха – источника

кровотечения, с использованием баллона типа «Фогарти» или обтуратора из поролоновой губки. Несмотря на эффективность применения поролонового обтуратора, в 57% случаев возникают осложнения в виде гнойного эндобронхита, деструкции в участке легкого с ателектазом. Малоинвазивным немедикаментозным методом остановки ЛК является клапанная бронхоблокация, при которой сочетаются механическая обтурация с гиповентиляцией (ателектазом) блокированного участка легкого и сохранением дренажной функции блокированного бронха, что существенно уменьшает риск развития гнойных осложнений [53].

Выполнение эмболизации бронхиальных артерий (ЭБА) позволяет добиться мгновенного прекращения ЛК у 80–90% больных [3, 54, 55], показаниями для данного вмешательства является неэффективность консервативной терапии ЛК при двустороннем воспалительном процессе и отсутствие грубых морфологических изменений, требующих резекции легкого [55]. После ЭБА возможен рецидив ЛК, что чаще наблюдается у пациентов с аспергиллезом, раком легкого [54, 56]. Кроме того, в 5–10% случаев возникают осложнения ЭБА, включая торакалгии, расслоение стенки катетеризированной артерии, дисфагию, паралич диафрагмы, транзиторные неврологические нарушения, острый инфаркт миокарда, реакцию на йодсодержащие контрастные препараты вплоть до ПН [57].

Таким образом, эффективность комплексного лечения ЛК и прогноз зависят от нозологической формы РЗ, причины и тяжести кровотечения, своевременности его полного прекращения, адекватного контроля активности РЗ и наличия осложнений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ibrahim WH. Massive haemoptysis: the definition should be revised. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1131-2. doi: 10.1183/09031936.00080108
- Palade E, Guenter J, Elze M, Wiesemann S, Passlick B. Management of Hemoptysis: Results of an Algorithm-Based Interdisciplinary Treatment Scheme. *Zentralbl Chir*. 2016;141(1):85-92. doi: 10.1055/s-0035-1545877
- Swanson KL, Johnson M, Prakash UBS, et al. Bronchial artery embolization: experience with 54 patients. *Chest*. 2002;121:789-95.
- Bruzzi JF, Rémy-Jardin M, Delhay D, Teisseire A, Khalil C, Rémy J. Multi-detector row CT of hemoptysis. *Radiographics*. 2006;26(1):3-22. doi: 10.1148/rg.261045726
- Yoon YC, Lee KS, Jeong YJ, Shin SW, Chung MJ, Kwon OJ. Hemoptysis: bronchial and nonbronchial systemic arteries at 16-detector row CT. *Radiology*. 2005;234(1):292-8. doi: 10.1148/radiol.2341032079
- Revel MP, Fournier LS, Hennebicque AS, Cuenod CA, Meyer G, Reynaud P, Frija G. Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis? *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(5):1217-24. doi: 10.2214/ajr.179.5.1791217
- Hsiao EI, Kirsch CM, Kagawa FT, Wehner JH, Jensen WA, Baxter RB. Utility of fiberoptic bronchoscopy before bronchial artery embolization for massive hemoptysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(4):861-7. doi: 10.2214/ajr.177.4.1770861
- Fishbein GA, Fishbein MC. Lung vasculitis and alveolar hemorrhage: Pathology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:254-63. doi: 10.1055/s-0031-1279823
- Cordier JF, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: Primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(3):310-21. doi: 10.1055/s-0031-1279827
- Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(4):587-600. doi: 10.1016/j.iacl.2012.08.001
- Nasser M, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis (primary and secondary). *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(4):482-93. doi: 10.1055/s-0038-1668533
- Quadrelli S, Dubinsky D, Solis M, et al. Immune diffuse alveolar hemorrhage: clinical presentation and outcome. *Respir Med*. 2017;129:59-62. doi: 10.1016/j.rmed.2017.06.003
- Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Roussos C. Bench-to bedside review: pulmonary-renal syndromes--an update for the intensivist. *Crit Care*. 2007;11(3):213. doi: 10.1186/cc5778
- Lazar R. Alveolar hemorrhage syndromes. *Eur Respir Mon*. 2011;54:15-31.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Бекетова Т.В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):13-21 [Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Therapeutic Archive*. 2018;90(5):13-21 (In Russ.)].
- Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, et al. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: predictors of respiratory failure and clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(06):1467-76. doi: 10.1002/art.39562
- Pedchenko V, Bondar O, Fogo AV, et al. Molecular architecture of the Gudpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med*. 2010;363:343-54. doi: 10.1056/NEJMoa0910500
- Lazar R, Bigay-Game L, Cottin V, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:181-93. doi: 10.1097/md.0b013e318067da56

20. Short AK, Esnault VL, Lockwood CM. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies and anti-glomerular basement membrane antibodies: two coexisting distinct autoreactivities detectable in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:439-45.
21. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med*. 2001;134:1033-42.
22. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(3):192-202.
23. Andrade C, Mendoca T, Farinha F, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: A cohort review. *Lupus*. 2016;25(1):75-80. doi: 10.1177/0961203315605365
24. Singla S, Canter DL, Vece TJ, et al. Diffuse alveolar hemorrhage as a manifestation of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Hosp Pediatr*. 2016;6(8):496-500. doi: 10.1542/hpeds.2015-0281
25. Kim D, Choi J, Cho SK, et al. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):782-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.004
26. Kazzaz NM, Coit P, Lewis EE, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by diffuse alveolar hemorrhage: Risk factors, therapy and survival. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000117. doi: 10.1136/lupus-2015-000117
27. Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(2):249-54. doi: 10.1055/s-0034-1371537
28. Ednalino C, Yip J, Carsons SE. Systematic review of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: Focus on outcome and therapy. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(6):305-10. doi: 10.1097/RHU.0000000000000291
29. Kwok SK, Moon SJ, Lu JH, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: Results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus*. 2011;20(1):102-7. doi: 10.1177/0961203310381511
30. Picard C, Cadranet J, Porcher R, et al. Alveolar hemorrhage in the immunocompetent host: a scale for early diagnosis of immune cause. *Respiration*. 2010;80:313-20. doi: 10.1159/000315144
31. Rabe C, Appenrodt B, Hoff C, et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care*. 2010;25(2):230-5. doi: 10.1016/j.jcrrc.2009.04.009
32. Jin SM, Yim JJ, Yoo CG, et al. Aetiologies and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage presenting as acute respiratory failure of uncertain cause. *Respirology*. 2009;14:290-4. doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01444.x
33. De Prost N, Parrot A, Picard C, et al. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J*. 2010; 35(6):1303-11. doi: 10.1183/09031936.00075309
34. Schwartz R, Myerson RM, Lawrence T, et al. Mitral stenosis, massive pulmonary hemorrhage, and emergency valve replacement. *N Eng J Med*. 1966; 275:755-8. doi: 10.1056/NEJM196610062751404
35. West JB, Mthieu-Costello O. Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation*. 1995;92:622-31.
36. Spence TH, Connors JC. Diffuse alveolar hemorrhage syndrome due to "silent" mitral valve regurgitation. *South Med J*. 2000;93:65-7.
37. Насонов Е.Л., редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019:464 [Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-media, 2019:464 p. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-4816-8
38. Abal AT, Nair PC, Cherian J. Haemoptysis: aetiology, evaluation and outcome — a prospective study in a third-world country. *Respir Med*. 2001;95(7):548-52. doi: 10.1053/rmed.2001.1053
39. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359:753-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07877-7
40. Boussaud V, Parrot A, Mayaud C, et al. Life-threatening hemoptysis in adults with community-acquired pneumonia due to Pantone-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus*. *Intensive Care Med*. 2003;29:1840-3. doi: 10.1007/s00134-003-1918-5
41. Johnson V, Stockley JM, Dockrell D, et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management. *J Infect*. 2009;59:1-18. doi: 10.1016/j.jinf.2009.05.005
42. Damoiseaux J, et al. EUROPLUS ANCA BIOCHIP mosaic: PR3 and MPO antigen microdots improve the laboratory diagnostics of ANCA-associated vasculitis. *J Immunol Methods*. 2009;348(1-2):67-73. doi: 10.1016/j.jim.2009.07.001
43. Марченков Ю.В., Яковлев В.Н., Коржева И.Ю., Алексеев В.Г., Мороз В.В. Алгоритмы диагностики и лечения легочных кровотечений. *Общая реаниматология*. 2013;9(2):45 [Marchenkov YuV, Yakovlev VN, Korzheva IYu, Alekseyev VG, Moroz VV. Algorithms for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hemorrhage. *General Reanimatology*. 2013;9(2):45-54 (In Russ.)]. doi:10.15360/1813-9779-2013-2-45
44. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HR 3rd, et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:219-27.
45. Betensley AD, Yankaskas JR. Factor VIIIa for alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(9):1291-2. doi: 10.1164/ajrccm.166.9.267d
46. Henke D, Falk RJ, Gabriel DA. Successful treatment of diffuse alveolar hemorrhage with activated factor VII. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):493-4.
47. Pathak V, Kuhn J, Gabriel D, Barrow J, Jennette JC, Henke DC. Use of activated factor VII in patients with diffuse alveolar hemorrhage: A 10 years institutional experience. *Lung*. 2015;193(3):375-9. doi: 10.1007/s00408-015-9720-z
48. Baker MC, Diab KJ, Carlos WJ, Mathur P. Intrapulmonary recombinant factor VII as an effective treatment for diffuse alveolar hemorrhage: A case series. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2016;23(3):255-8. doi: 10.1097/LBR.0000000000000286
49. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, Scheinkestel C, Cooper DJ, Brodie D, Pellegrino V, Combes A, Pilcher D. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1374-82. doi: 10.1164/rccm.201311-2023OC
50. Yusuff H, Malagon I, Robson K, Parmar J, Hamilton P, Falter F. Extracorporeal membrane oxygenation for life-threatening ANCA-positive pulmonary capillaritis. A review of UK experience. *Heart Lung Vessel*. 2015; 7(2):159-67.
51. Лысенко М.А., Фролова Н.Ф., Кецкало М.В., Дьякова Е.Н., Сысоева И.Л., Жилинская Т.Р., Котенко О.Н., Волгина Г.В. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при жизнеугрожающем ANCA-позитивном диффузном некротизирующем геморрагическом альвеолите. *Клиническая нефрология*. 2018;3:57-62 [Lysenko MA, Frolova NF, Ketskalo MV, Dyakova EN, Sysoeva IL, Zhilinskaya TR, Kotenko ON, Volgina GV. Extracorporeal membrane oxygenation in life-threatening ANCA-positive diffuse necrotizing alveolar hemorrhage. *Clinical nephrology*. 2018;3:57-62 (In Russ.)]. doi: https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.57-62
52. Булач Т.П., Ершов А.Л. Подходы к выбору стратегии респираторной поддержки при респираторном дистресс-синдроме взрослых (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2017;4(65):35-40 [Bulach TP, Ershov AL. Choosing approaches to respiratory support strategy in adult respiratory distress syndrome (scientific review). *Preventive and clinical medicine*. 2017;4(65):35-40 (In Russ.)].
53. Левин А.В., Цеймах Е.А., Ананко О.Н. и др. Применение клапанной бронхоблокации у больных с легочным кровотечением при распространенном туберкулезе. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2005;(3):39-43 [Levin AV, Tseimakh EA, Pletnev GV, Ananko ON, Deyev TI, Zimonin PE. Use of valve bronchoblock in patients with pulmonary hemorrhage in disseminated tuberculosis. *Russian journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;(3):39-43(In Russ.)].
54. Hayakawa K, Tanaka F, Torizuka T, Mitsumori M, Okuno Y, Matsui A, Satoh Y, Fujiwara K, Misaki T. Bronchial artery embolization for hemoptysis: immediate and long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1992;15(3):154-8.
55. Tamashiro A, Miceli MH, Rando C, Tamashiro GA, Villegas MO, Dini AE, Balestrin AE, Diaz JA. Pulmonary artery access embolization in patients with massive hemoptysis in whom bronchial and/or non bronchial systemic artery embolization is contraindicated. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(3): 633-7. doi: 10.1007/s00270-007-9265-5
56. Ramakantan R, Bandekar VG, Gandhi MS, Aulakh BG, Deshmukh HL. Massive hemoptysis due to pulmonary tuberculosis: control with bronchial artery embolization. *Radiology*. 1996;200(3):691-4. doi: 10.1148/radiology.200.3.8756916
57. Mesurrolle B, Lacombe P, Barre O, Qanadli S, Mulot RO, Chagnon S. [Failures and complications of bronchial artery embolization]. *Rev Mal Respir*. 1996;13(3):217-25.

Поступила 07.02.2019