

# Тромбоэмболия легочной артерии и диффузное альвеолярное кровотечение: варианты сочетания и особенности терапии

А.Ю. Третьяков<sup>✉1</sup>, С.Г. Раденска-Лоповок<sup>2,3</sup>, П.И. Новиков<sup>2</sup>, В.А. Третьякова<sup>4</sup>, С.П. Захарченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Аннотация

Проведен анализ механизмов формирования редкого клинического сочетания тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК), являющихся осложнениями системных васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (в первую очередь гранулематоза с полиангиитом), системной красной волчанки с вторичным антифосфолипидным синдромом, реже – первичного антифосфолипидного синдрома и синдрома Гудпасчера. С учетом хронологической последовательности возникновения ТЭЛА и ДАК рассмотрены 3 варианта дебюта данных потенциально фатальных дополнений основного заболевания: опережающее ДАК развитие ТЭЛА, отсроченная от ДАК ТЭЛА и совместное (в пределах 24 ч) формирование ТЭЛА и ДАК. Выполнен обзор единичных описаний подобной комбинации осложнений гранулематоза с полиангиитом, указаны критерии, дана рабочая классификация тяжести и, с учетом этого, – современная программа терапии ДАК как самостоятельного события и в сочетании с ТЭЛА.

**Ключевые слова:** диффузное альвеолярное кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии, гранулематоз с полиангиитом, капиллярит, лейкоцитоклазис, рекрутирование нейтрофилов, иммуносупрессивная терапия, обменное переливание плазмы, плазмаферез, рекомбинантный VII фактор свертывания

**Для цитирования:** Третьяков А.Ю., Раденска-Лоповок С.Г., Новиков П.И., Третьякова В.А., Захарченко С.П. Тромбоэмболия легочной артерии и диффузное альвеолярное кровотечение: варианты сочетания и особенности терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 311–319.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200657

REVIEW

## Pulmonary embolism and diffuse alveolar bleeding: combination options and therapy features

Andrey Yu. Tret'yakov<sup>✉1</sup>, Stefka G. Radenska-Lopovok<sup>2,3</sup>, Pavel I. Novikov<sup>2</sup>, Viktoriia A. Tret'yakova<sup>4</sup>, Svetlana P. Zakharchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belgorod National Research University, Belgorod, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

## Abstract

The analysis of the mechanisms of the formation of a rare clinical combination of pulmonary embolism (PE) and diffuse alveolar hemorrhage (DAH), which are complications of systemic vasculitis associated with antibodies to the cytoplasm of neutrophils (primarily granulomatosis with polyangiitis), systemic lupus erythematosus and secondary antiphlogistic syndrome – primary antiphospholipid syndrome and Goodpasture's syndrome. Taking into account the chronological sequence of the occurrence of PE and DAH, 3 variants of the onset of these potentially fatal additions to the underlying disease were considered: the anticipatory DAH development of PE, delayed from DAH PE and joint (within 24 hours) formation of PE and DAH. A review of single descriptions of such a combination of complications of granulomatosis with polyangiitis is carried out, criteria are indicated, a working classification of severity is given and, taking this into account, a modern program of therapy for DAH as an independent event and in combination with PE.

**Keywords:** diffuse alveolar bleeding, pulmonary embolism, granulomatosis with polyangiitis, capillaritis, leukocytoclasia, neutrophil recruitment, immunosuppressive therapy, exchange plasma transfusion, plasmapheresis, recombinant coagulation factor VII

**For citation:** Tret'yakov AYu, Radenska-Lopovok SG, Novikov PI, Tret'yakova VA, Zakharchenko SP. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 311–319. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200657

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Третьяков Андрей Юрьевич – д.м.н, проф., проф. Медицинского института ФГАОУ ВПО БГНИУ. Тел.: +7(472)230-12-11; e-mail: opensource2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8489-3851

Раденска-Лоповок Стефка Господинова – д.м.н, проф., проф. каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4669-260X

Новиков Павел Игоревич – к.м.н., зав. ревматологическим отделением №1 клиники им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0148-5655

Третьякова Виктория Андреевна – аспирант каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-8990-3470

✉ Andrey Yu. Tret'yakov. E-mail: opensource2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8489-3851

Stefka G. Radenska-Lopovok. ORCID: 0000-0002-4669-260X

Pavel I. Novikov. ORCID: 0000-0003-0148-5655

Viktoriia A. Tret'yakova. ORCID: 0000-0002-8990-3470

Спонтанные венозные тромбозы (СВТ), тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА) и диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) относятся к наиболее неблагоприятным осложнениям АНЦА- (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) ассоциированных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом – ГПА, микроскопического полиангиита), системной красной волчанки (СКВ) с вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) и, реже, первичного АФС и синдрома Гудпасчера [1–4]. Пульмонологическая задача еще более усложняется, когда оба эти, противоположные по патогенетическим итогам, состояния (ТЭЛА и ДАК) развиваются совместно [5].

Тема геморрагического альвеолита при СКВ и тромбозомболии, ассоциированной с АФС, достаточно хорошо описана в целом ряде публикаций, причем тромботическая окклюзия ветвей легочной артерии (ЛА) здесь достигается не только эмболическим привнесением, но и тромбозом *in situ* [6, 7]. При этом по критерию встречаемости ТЭЛА и ДАК, СКВ (и вторичный АФС), синдром Гудпасчера значительно уступают другой группе нозологий – АНЦА-ассоциированным васкулитам, и в первую очередь ГПА.

ГПА – идиопатический системный малоиммунный некротизирующий васкулит малых (менее 5 мм) сосудов (артериит, артериолит, капиллярит, венулит), дополняемый некротизирующим гранулематозным паравазальным воспалением с преимущественным поражением оториноларингологической зоны, дыхательной системы, почек при патогенетическом участии в воспалении АНЦА, главным образом протеиназы 3 (ПР3) [8]. На сегодня нет единого мнения о вероятности развития и частоте ДАК при ГПА. Согласно результатам наиболее цитируемых исследований, встречаемость данного фатального осложнения составляет от 7 до 45%, и основной его причиной является капиллярит [2, 9]. Патогенез СВТ при АНЦА-ассоциированных васкулитах более сложен, а общее число венозных тромбозомболических событий, связанных с ГПА, редко превышает 9% [1, 5, 10–13].

Еще менее значительны сведения о сочетании при ГПА обоих этих осложнений: на этот счет в литературе имеются лишь единичные сообщения. Так, исходя из анализа общей группы (35 человек), включавшей и АНЦА-позитивные васкулиты, и 2 примера синдрома Гудпасчера [антитела к базальной мембране капилляров клубочков и альвеол, анти-БМК-ассоциированная болезнь], тяжелое ДАК, присутствующее совместно с венозной тромбозомболией, диагностировано у 7 (20%) больных [14].

ТЭЛА и ДАК – редкие и потенциально фатальные осложнения системных васкулитов. Взятые по отдельности, природа каждого из них имеет сейчас достаточно хорошее объяснение. ТЭЛА при ГПА обусловлена наличием СВТ глубоких вен ног, коммуникантных вен, реже – сочетанием тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. СВТ и ТЭЛА в случае ГПА обусловлены целым рядом самостоятельных событий в системе «коагуляция–антикоагуляция/фибринолиз–антифибринолиз»: установлен факт гиперкоагуляции за счет роста уровня фактора VIII, эндогенного тромбинового потенциала не только в активную фазу ГПА, но и в состоянии его ремиссии [15]. Аутоантитела к плазминогену при ПР3-АНЦА-васкулитах замедляют его трансформацию в плазмин и тем снижают фибринолитическую активность плазмы примерно в 1/4 всех случаев болезни [16]. Нейтрофилы – основное эффекторное звено при ГПА; активированные АНЦА

и фактором некроза опухолей  $\alpha$  эти клетки обладают эндотелиопатическим действием в связи с высвобождением белка, ассоциированного с мембранами лизосом (LAMP2), массивным окислительным стрессом в сосудистой стенке. Нейтрофильная ПР3, проникая в эндотелиальную клетку, увеличивает продукцию интерлейкина-8 и MCP-1/CCL2 (хемоаттрактантного протеина 1), стимулирующих апоптоз эндотелиоцита [17]. NEToz (neutrophil extracellular traps) с выходом во внеклеточную среду не только нуклеотидных полимерных ловушек, но и гистонов посредством последних является универсальным индуктором тромботической микроангиопатии. Активированные нейтрофилы могут взаимодействовать непосредственно с тромбоцитами и эритроцитами через  $\beta$ 2-интегрины, что приводит к образованию внутрисосудистых агрегаций и тромбов [18]. В дополнение к этому микрочастицы (свободные внеклеточные, покрытые оболочкой микровезикулы) нейтрофильного происхождения (CD15, CD64, CD66b, CD66e) у больных ГПА поддерживают повышенный уровень тканевого фактора и активирующего тромбоциты макрофагального антигена 1 (Mac-1), способствуя закреплению протромботического состояния [19, 20]. Кроме того, нейтрофилы, премированные АНЦА, дегранулируют и выделяют вместе с нуклеотидными ловушками дополнительно ПР3, действующую как аутоантиген уже для следующей, повторной активизации иммунного ответа.

ДАК при ГПА обусловлено так называемым малоиммунным капилляритом системы малого круга кровообращения, когда сосудистое поражение не связано с осаждением на эндотелии иммунных комплексов, как при IgA-васкулите (IgA – иммуноглобулин А), легочно-почечном синдроме Гудпасчера. В случае ГПА в формировании капиллярита главную роль играют все те же нейтрофилы. При этом легочный капиллярит имеет уникальную гистопатологическую картину, состоящую из преобладающей нейтрофильной инфильтрации интерстиция, отека эндотелия, фибриноидного некроза альвеолярно-капиллярной мембраны и лейкоцитоклазиса (внеклеточной фрагментации ядер лейкоцитов). Именно фактом избытка ядерного лейкоцитокластического мусора наряду с высокой концентрацией нейтрофильных сериновых протеиназ (эластазы, ПР3) и матриксных металлопротеиназ (коллагеназы) объясняется утрата целостности альвеолярно-капиллярной мембраны при ГПА до той степени, когда возможна избыточная потеря эритроцитов, а не просто экстравазация клеток крови без сопутствующего васкулита или альвеолита [как при мягкой альвеолярной геморрагии, *bland pulmonary hemorrhage*, осложняющей систолическую и/или диастолическую недостаточность левого желудочка, патологию сердечных клапанов – «конгестивная экстравазация эритроцитов» (здесь при световой микроскопии альвеолярные септы остаются внешне не измененными) или только компонентов плазмы с формированием гиалиновых мембран (как при диффузном альвеолярном повреждении)] [21, 22]. В этом смысле легочный капиллярит отличается и от локальной альвеолярной геморрагии, связанной, например, со стрептококковой пневмонией или пневмонией, ассоциированной с *Serratia marcescens* [2]: количество интерстициальных нейтрофилов и фрагментов ядер в первом случае всегда превосходит их интраальвеолярное значение; обратное соотношение наблюдается при пневмонии [23].

Вторым важным условием ДАК при ГПА служит значительный рост внутриаальвеолярного уровня антикоагулянт-

ного белка, обозначенного как ингибитор пути тканевого фактора (TFPI). Данный полипептид синтезируется альвеолярными макрофагами и включает две изоформы –  $\alpha$  и  $\beta$ , каждая из которых содержит 2 домена ингибирования, соответственно VIIa- и Ха-факторов свертывания; TFPI $\alpha$  имеет еще и третий домен связывания протеина S, что способствует последующей фиксации TFPI $\alpha$  на поверхности мембраны и усилению торможения Ха-фактора [24]. Избыточная продукция TFPI ( $\alpha\beta$ ) альвеолярными макрофагами вторична по отношению к основной воспалительной реакции, будь то ГПА или другие заболевания, осложняющиеся ДАК (аллогенная немиелоаблативная трансплантация стволовых клеток, СПИД, СКВ и др.). А. Sabharwal и соавт. (1995 г.) установили, что уровень этого антикоагулянта при остром альвеолярном повреждении может быть увеличен в 20 раз [25].

Клиническую картину ДАК составляют симптомы кровохарканья/легочного кровотечения, гипоксической дыхательной недостаточности (ДН), кровопотери; на рентгенограмме фиксируются новые быстро развившиеся одно- или двухсторонние зоны консолидации, при выполнении компьютерной томографии (КТ) – неспецифические участки «матовости», утолщения междольковых перегородок, консолидации; лабораторными характеристиками ДАК являются железодефицитная анемия, снижение гемоглобина и, по понятной причине, гематокрита. Дополнительную диагностическую ценность имеют оценка бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и нахождение макрофагов, нагруженных гемосидерином (сидерофагов). Кроме того, обязательно учитываются конституциональные признаки ГПА: снижение массы тела, лихорадка, легочные инфильтраты и кавитации, которые непосредственно обусловлены некротическим гранулематозом, поражением ЛОР-органов, почек, полинейропатия и т.д. На сегодняшний день нет единого мнения (консенсуса) в отношении диагностических критериев ДАК, однако наиболее частыми из них, при наличии одышки и кровохарканья, служат индекс оксигенации  $PaO_2/FiO_2 < 300$ , острое снижение гемоглобина на 1–2 г/дл, относительное количество макрофагов, нагруженных гемосидерином, от общего их числа в БАЛЖ  $\geq 20\%$  (для диагностики подострого или рецидивирующего кровотечения), рентгенологические и КТ-признаки, типичная картина при легочной биопсии (капиллярит, сидерофаги, наличие эритроцитов в альвеолярном пространстве); дополнительно при стабильном состоянии больного и возможности выполнения исследования указывается тест на диффузионную способность легких по  $CO_2$ , оценка рестриктивных изменений функции внешнего дыхания и изучение степени падения  $NO$  в выдыхаемом воздухе (внутриальвеолярный гемоглобин связывает окись азота с формированием метгемоглобина, тем самым уровень снижения  $NO$  в выдыхаемом воздухе коррелирует с тяжестью ДАК) [5, 26, 27]. Следует добавить, что бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж при ДАК призваны, кроме того, исключить иные, бронхогенные, источники кровотечения и возможную инфекционную патологию. В этой связи процедура наиболее рациональна в первые 48 ч: постоянное (или даже увеличивающееся) количество крови в трех последовательных лаважных образцах (аликвотах) из одного и того же легочного участка свидетельствует о ДАК. При этом фагоцитоз продуктов трансформации гемоглобина и увеличение числа сидерофагов – явление отсроченное, имеющие диагностическую ценность наоборот, спустя 48 ч после геморрагии, поэтому данный показатель служит указанием на бывшее прежде (подострое) или рецидивирующее ДАК.

В исследовании PEXIVAS (2015 г.) ДАК как результат активного васкулита определяется:

1) по наличию диффузных легочных инфильтратов при рентгенографии грудной клетки или КТ (диффузные легочные инфильтраты);

2) отсутствию альтернативного объяснения для всех легочных инфильтратов (например, объемной перегрузки или легочной инфекции);

3) присутствию одного из следующих критериев:

а) альвеолярного кровотечения при бронхоскопическом исследовании или бронхоальвеолярного лаважка,

б) кровохарканья,

в) необъяснимой анемии ( $< 10$  г/дл) или снижения гемоглобина ( $> 1$  г/дл) от его исходных значений, которые должны быть меньше 10 г/дл,

г) изменения диффузионной емкости  $CO_2$  [28].

Условием диагностики здесь служит так называемая полная триада ДАК [29]. Однако такое сочетание (в ситуации иммунологического генеза кровотечения) бывает, по данным тех же авторов, лишь у 46,1% больных. К примеру, кровохарканье как наиболее наглядный симптом в реальной практике встречается всего в 30–40% ДАК [29–31]. Его появлению в значительной степени препятствует фактор высокой емкости альвеолярного депонирования крови [2].

Небезусловен и рентгенологический критерий кровотечения. Так, при анализе 39 случаев ДАК, ассоциированного с аутоиммунными заболеваниями (11 из них – ГПА), билатеральные фокусы на рентгенограмме грудной клетки зафиксированы у 36 (92,3%) пациентов, односторонние – у 1 (2,6%), однако у 2 (5,1%) человек рентгенологическая картина альвеолярного кровотечения отсутствовала. При этом у всех больных данной группы отмечен низкий уровень гемоглобина (в среднем  $90 \pm 21$  г/л), а средняя величина  $PaO_2/FiO_2$  составила  $269 \pm 110$  [29].

Представленная клиническая разнородность ДАК может быть обусловлена неодинаковой стадией и тяжестью течения ГПА. Европейская исследовательская комиссия (European Vasculitis Study Group) предложила 5 подгрупп тяжести васкулита: локальная форма (например, изолированная верхними дыхательными путями); ранняя системная форма (активный васкулит с конституциональными симптомами, но без дисфункции жизненно важных органов); генерализованная форма (васкулит с дисфункцией жизненно важных органов, с присутствием, например, гломерулонефрита, но креатининемия  $< 500$  мкМ/л); тяжелое/опасное для жизни заболевание (значительное нарушение жизненно важных органов с присутствием, например, острой ДН или почечной недостаточности, креатинин сыворотки  $> 500$  мкМ/л); рефрактерная форма (отсутствие ответа на традиционную терапию) [32, 33]. ДАК может состояться в любой, начиная со II, стадии васкулита, но тяжесть его будет различна: сегодняшняя рабочая классификация подразделяет ДАК на легкое, не сопровождающееся нарушением легочной функции, умеренное, когда легочная функция нарушается, однако для ее компенсации не требуется механическая респираторная поддержка, и тяжелое, если для лечения ДН необходима аппаратная вентиляция.

Рассмотрев по отдельности каждое из осложнений ГПА, далее необходимо попытаться объяснить комбинацию ТЭЛА и ДАК. Подобный анализ призван, во-первых, конкретизировать генез ассоциации «ТЭЛА–ДАК» и, во-вторых, ответить на вопрос о рациональной лечебной тактике в ситуации сочетания двух разнонаправленных по патофизиологическим итогам явлений – тромбоза и геморрагии. При допущении неслучайности связи «ТЭЛА–ДАК» главным является проблема первичности каждого из событий с пониманием характера связи между тромбозом и патогенетической основой альвеолярного кровотечения – легочным малоим-

мунным капилляритом. Последовательность формирования данных осложнений допускает существование следующих трех вариантов: в начале ТЭЛА, затем ДАК (1-я форма), совместное развитие ТЭЛА и ДАК (2-я форма) и вначале ДАК, затем ТЭЛА (3-я форма). Литературный обзор немногочисленных примеров свидетельствует, что подобная комбинация свойственна тяжелому ДАК и преимущественно встречается 1-я форма сочетания осложнений (табл. 1).

Следовательно, первый вопрос задачи – это конкретизация в ситуации системного васкулита триггерной роли ТЭЛА для развития ДАК. В этой связи вначале сошлемся на вывод работы W. Travis и соавт.: оценка 67 материалов открытой биопсии легких при ГПА, не осложненного ДАК, в 31% случаев дает полную (!) картину капиллярита [36]; иначе говоря, почти каждый третий больной ГПА здесь имел потенциальную возможность ДАК. Похожие результаты с указанием на присутствие капиллярита в 17–43% прижизненных образцов легочной ткани при ГПА приводят M. Krause и соавт., 2012 [37, 38].

Повторим, основным условием капиллярита при ГПА является агрессия нейтрофильных гранулоцитов. В этой связи в качестве возможного объяснения комбинации «ТЭЛА–ДАК» для 1-й (вначале ТЭЛА, затем – ДАК) и 2-й (ТЭЛА и ДАК совместно) форм сочетаний может служить следующее дополнение. В эксперименте по созданию легочной эмболии, но недопущению последующей реперфузионной травмы альвеолярно-капиллярной мембраны («необратимая легочная эмболизация») в яремную вену крыс вливали суспензию микросфер полистирола (средний диаметр гранул 25 мкм); через 18 ч в БАЛЖ уровень хемоаттрактантов нейтрофилов (цитокининдуцированного хемоаттрактанта и MIP-2 – macrophage-inflammatory protein-2) более чем на порядок превышал контроль, а концентрация нейтрофильной миелопероксидазы (МПО) в 5 раз превосходила базовую величину. Вывод работы очевиден: легочная эмболия является независимым фактором роста рекрутирующих нейтрофилы хемокинов и привлечения в зону ишемии нейтрофильных гранулоцитов [39]. Понятно, что клинические реалии эмболии тромботическими массами несколько иные, нежели описанные экспериментальные микроэмболии, однако и патогенез ТЭЛА не ограничивается лишь механической окклюзией (полной или частичной) определенной зоны бассейна ЛА: хорошо известно, что анатомические бронхо-пульмональные анастомозы способны сгладить в такой ситуации локальную ишемическую травму парен-

химы. При этом существенную роль в развитии инфаркта легких играет именно исключение (даже кратковременное) подобного перфузионного резерва коллектора бронхиальных артерий; обусловлено это бывает системной гипотензией (коллапсом), рефлекторно развивающейся в результате раздражения барорецепторов ЛА тромбом (эмболом), и последующей реперфузионной травмой. Когда же речь идет о ТЭЛА при васкулите (ГПА) с исходными воспалительно-дегенеративными изменениями и в бронхиальном артериальном русле (артериит-артериолит), вероятность перфузионной неэффективности еще более возрастает [17]. Дополнительное значение имеет конгестивный фактор – эпизод венозного застоя в малом круге, ассоциированный с нарушением системной гемодинамики. Становится понятным, почему тромбоэмболия причастна не просто к местному, ограниченному зоной конкретной пораженной ветви ЛА, но иногда и к диффузному альвеолярному повреждению (Y. Kinoshita и соавт., 2013 г.), эффекторным клеточным началом которого тоже являются нейтрофилы [40].

Таким образом, для ГПА дополнительный акт рекрутирования нейтрофилов, ассоциированный с ТЭЛА, часто (почти у каждого третьего) может стать тем пределом, который отделяет исходную нейтрофильную инфльтрацию с еще «компенсированным капилляритом» и сохраняющейся возможностью удержания форменных элементов крови внутри сосуда от состояния «декомпенсированного капиллярита» со значительной дезинтеграцией базальной мембраны и массивной экстравазацией эритроцитов. В этой связи клинический вариант, когда ТЭЛА и ДАК диагностируются у больного совместно (т.е. разница в сроках диагностики каждого из событий не превышает одних суток), является итогом, по-видимому, механизма острого рекрутирования нейтрофилов, индуцированного именно первично развившейся тромботической окклюзией участка ЛА и рефлекторной системной депривацией резерва, исходно «скомпрометированного» васкулитом, бронхиального кровотока (выше указывалось, что при микроэмболии к 18-му часу маркер нейтрофильной перегрузки альвеолярно-капиллярной мембраны, МПО, уже более чем в 5 раз превышает базовую величину). Наоборот, в основе клинического сочетания, где ТЭЛА опережает ДАК на больший срок, заложены, вероятно, кроме подобной острой травмы, еще и механизмы реперфузионного повреждения, а также факторы антикоагулянтной и тромболитической терапии СВТ. К примеру, в половине представленных описаний ДАК (см. табл. 1), следующего

**Таблица 1.** Характеристика клинических наблюдений сочетания СВТ/ТЭЛА и тяжелого ДАК при ГПА/АНЦА-ассоциированных васкулитах

Пол	Возраст, лет	Последовательность развития осложнений, форма сочетания	Период между событиями	Ссылка
Мужчины	31	ТЭЛА–ДАК, 1-я	8 дней	[34]
Мужчины	42	ТЭЛА–ДАК, 1-я	1 мес	[5]
Мужчины	61	ТЭЛА–ДАК, 1-я	2 нед	[14]
Женщины*	48	В один день, однако в анамнезе за 12 лет до этого, на фоне ГПА, был эпизод ТЭЛА, 2-я	–	[14]
Женщины*	19	В один день, 2-я	–	[14]
Мужчины*	45	ДАК–ТЭЛА, 3-я	7 дней	[14]
Женщины**	14	ДАК–СВТ, 3-я В ходе лечения СВТ подкожным введением эноксапарина (по 30 мг 2 раза в день) – рецидив тяжелого ДАК, 1-я	3 дня	[35]

\*Клинические случаи, обозначенные в литературном источнике как ПРЗ-АНЦА-ассоциированный васкулит; \*\*клинический случай, обозначенный в литературном источнике как МПО-АНЦА-ассоциированный васкулит.

за исходной ТЭЛА, геморрагия развивалась на фоне лечения прямыми (гепарин, эноксапарин) и непрямими (аценокумарол, варфарин) антикоагулянтами [5, 34, 35].

Что касается 3-й формы комбинации, с последовательностью развития осложнений «вначале ДАК, затем ТЭЛА», то, апеллируя к двум литературным ссылкам (см. табл. 1), трудно найти полное объяснение подобного сочетания рассматриваемых производных ПР3- или МПО-АНЦА-позитивных васкулитов. Однако один аргумент здесь все же имеется. В проспективном исследовании (197 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, из них 151 – с ГПА) исходно у 51 (25,9%) больного имело место умеренное (не требующее респираторной поддержки) ДАК, и нет ни одного примера венозных тромбозов-тромбоэмболий; в то же время в первые 6 мес активной иммуносупрессивной терапии у 15 (7,6%) человек зафиксировано последующее венозное тромботическое событие, рассматриваемое авторами в том числе и как осложнение противорецидивных лечебных программ (комбинаций ритуксимаб – РМ + метилпреднизолон – МП или циклофосфамид – ЦФА + МП) [41].

Эффективность лечения ДАК и ТЭЛА при ГПА достигается, в первую очередь, подавлением активности васкулита. Причем постановка кава-фильтра может быть лучшим выбором в лечении развившихся ТЭЛА/СВТ у пациентов до тех пор, пока не купирован рецидив ГПА [5]. Далее тактика лечения ТЭЛА как результата СВТ при ГПА мало чем отличается от традиционной, а обсуждение режимов курации ее при сочетании с ДАК будет представлено после предварительного изложения современных подходов купирования последнего.

Согласно рекомендациям А. Casian и соавт. (2011 г.), лечение легкого ДАК без нарушения легочной функции при ГПА (2-я подгруппа активности васкулита) может быть ограничено использованием только иммуносупрессоров [33]. Для этого проводится пульсовый режим внутривенного введения ЦФА, уровень доказательности 1А, в дозе 7,5–15 мг/кг (подробнее о точном перерасчете дозы в зависимости от возраста и исходных значений креатининемии см. на [www.vasculitis.org/protocols/CYCLOPS.pdf](http://www.vasculitis.org/protocols/CYCLOPS.pdf)). Современной заменой ЦФА служит инфузия РМ, 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в неделю (уровень доказательности 1В). В тех случаях, когда функция почек не нарушена (креатинин сыворотки <150 мкМ/л), но нет возможности использовать РМ, альтернативой ЦФА выступает менее токсичный метотрексат 20–25 мг/нед (0,3 мг/кг) в пероральном или парентеральном введении (уровень доказательности 1В) [42, 43].

Лечение умеренного ДАК, приводящего к нарушению легочной функции, но не требующего механической вентиляционной поддержки (3-я подгруппа активности васкулита), включает ЦФА или РМ в сочетании с системными глюкокортикостероидами (ГКС): 1–3 пульс-терапевтических режима МП по 500–1000 мг, далее преднизолон 1 мг/кг в сутки *per os* (дозу последнего не рекомендуется повышать более 80 мг/сут) [43, 44]. Алгоритм терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов, осложнившихся ДАК, включает обменное переливание плазмы (ОПП)/плазмаферез (ПФ); хотя данный метод лечения указан в EULAR/ERA-EDTA (2016 г.) для случаев тяжелой органной дисфункции (см. ниже), авторами подчеркивается, что это лишь рекомендации, но не жесткие руководящие принципы и что указанный алгоритм допускает индивидуальные вариации, а значит, использование ОПП/ПФ на менее тяжелой стадии ДАК [42].

Лечение тяжелого ДАК, требующего вентиляционной поддержки (4-я подгруппа активности васкулита): ЦФА в сочетании с парентеральными ГКС, в этом случае общая доза внутривенно вводимого МП может составлять от 500

до 3000 мг [33], в более поздних рекомендациях, как способ сочетания с ОПП (см. ниже), – от 1000 до 3000 мг в течение 1–3 дней [28]. Далее, в течение 1 нед начиная со следующего дня после последнего пульсового режима, используется пероральный прием ГКС: преднизолон 50 мг/сут лицам с массой тела менее 50 кг, 60 мг/сут – с массой 50–75 кг и 75 мг/сут – с массой более 75 кг (подробнее о тактике дальнейшего снижения дозы преднизолона см. В. Vrezina и соавт. [28]). Время начала инфузии ЦФА больному с ДН, получающему кислородную терапию, выбирается индивидуально. ОПП/ПФ являются обязательными компонентами лечения при тяжелом ДАК, а предполагаемым механизмом такой программы является удаление АНЦА и других иммунных реагентов. Преимущество ПФ перед ОПП состоит в том, что при нем удаляется фракция иммуноглобулинов, а альбумины теряются меньше, соответственно, сокращается потребность в последующем возмещении плазменных продуктов. В свою очередь, многоцентровые исследования доказательного уровня используют в работе различные способы ОПП, а получаемые результаты далее экстраполируют и на методику ПФ.

Согласно рекомендациям ASFA (American Society of Apheresis, 2013) ОПП особенно показано в случаях быстро прогрессирующего гломерулонефрита (уровень доказательности 1С) и креатининемии >500 мкМ/л. Рекомендуемым сосудистым доступом служат правая внутренняя яремная вена и центральный венозный катетер (11,5-French), однако для 67% процедур оправданным остается периферический венозный доступ, снижающий число осложнений при катетеризации центральной вены [45, 46]. Объем однократной эксфузии плазмы рассчитывается по формуле А. Kaplan (1990 г.):  $V (л) = [0,065 \times \text{массу тела (кг)}] \times [1 - \text{гематокрит (абсолютные значения)}]$  [47]. Полученный результат может быть округлен до ближайших 500 мл. В исследовании PEXIVAS 2015 г. (Plasma exchange ANCA-antibody associated vasculitis) используется 7 эксфузий по 60 мл/кг на протяжении 7–14 дней. В качестве замещающего инфузионного объема при ДАК по понятным причинам служит не изотонический (4,5–5%) раствор альбумина (самостоятельно либо в сочетаниях 3/4:1/4 или 1/2:1/2 с физиологическим раствором/реополиглокином), а свежемороженая плазма или ее комбинация с альбумином.

Далее сразу после окончания сеанса ОПП внутривенно вводится ЦФА или РМ в указанных дозах. Следование этапа иммуносупрессивной терапии ЦФА/РМ именно за ОПП вполне объяснимо требованием сохранить должную действенную концентрацию препаратов в крови. Правда, сейчас неясно, в какой степени снижается эффективность РМ, вводимого реже, чем ЦФА (всего 1 раз в 2–4 нед), если в ближайшие дни последуют оставшиеся 6 сеансов ОПП [28, 48].

Что касается ПФ, то при ДАК он значительно эффективнее, если все 7 процедур проводятся ежедневно. Однако такая тактика может определить падение уровня фибриногена и других факторов свертывания крови, для чего необходим более тщательный мониторинг и готовность к ранней адекватной коррекции сдвигов гемостаза. Кроме того, при ПФ удаляется меньшее количество плазмы (обычно менее 15% от объема крови пациента), поэтому замены плазмы не требуется [28].

Перспективным методом создания внутриаальвеолярного гемостаза при ДАК является интрабронхиальная инстилляционная рекомбинантного VIIa-фактора (rFVIIa). L. Heslet и соавт. (2006 г.) у пациентов с ДАК (на фоне ГПА и других заболеваний) практиковали 2 режима: в первом у лиц без исходных тромботических расстройств осуществляли

внутривенную инфузию rFVIIa из расчета 50 мкг/кг, дополнительно 50 мкг/кг препарата, растворенного в 50 мл физиологического раствора, в равном количестве распределяли между правым и левым главными бронхами, доставляя в правый верхнедолевой, правый среднедолевой и правый нижнедолевой, а также левый верхнедолевой и левый нижнедолевой бронхи; во втором использовалась только интрабронхиальная инстиляция без системного дополнения. Выполненная 2–3 раза процедура с разницей 24–36 ч определяла прекращение выделения крови и рост емкости оксигенации. Причем «отличный» ответ, определяемый как полный и устойчивый гемостаз после одного лечения rFVIIa, получен в 1/2 случаев [49]. Подобная тактика внутрибронхиальной доставки rFVIIa используется

и в педиатрической практике [50]. Кроме того, у взрослых допустимо ингаляционное введение rFVIIa в дозе 50 мкг/кг через струйный распылитель (небулайзер).

Гемостатическая терапия включает еще и традиционную группу антифибринолитических средств – доступные препараты – синтетические аналоги лизина, механизм действия которых состоит в конкуренции с фибрином за лизинсвязывающий участок в плазминогене. Это  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота (S. Okamoto и соавт., 1953 г.) и самостоятельное циклическое соединение – аминотил-циклогексан-карбоновая кислота, кровоостанавливающим свойством которого обладает только его транс-изомер – транексамовая кислота [51, 52]. Последняя значительно сильнее взаимодействует с молекулой плазминогена

**Таблица 2. Варианты успешного лечения сочетаний ТЭЛА–ДАК при ГПА\***

Пол, возраст, лет	Последовательность развития, форма сочетания	ГКС	Цитостатики	АКТ	ОПП/ПФ	Кава-фильтр	Другие	Ссылка
Мужчины, 31	ТЭЛА–ДАК, 1-я	Перорально 40 мг/сут	ЦФА 100 мг	Исходно эноксапарин, 80 мг/сут (1 мг/кг с учетом почечной недостаточности), варфарин (целовое международное нормализованное отношение 2–3); отмена АКТ при развитии ДАК	5 процедур ОПП с инфузией 4 л, инфузией 2,5 л 4,5% альбумина и 1,5 л СЗП	Да	Переливание 3 ед. крови	[34]
Мужчины, 42	ТЭЛА–ДАК, 1-я	МП 3000 мг за 3 дня, затем 1 мг/кг в сутки	ЦФА 2 мг/кг в сутки перорально	За месяц до ДАК, после констатации рецидива СВТ, получал гепарин, затем аценокумарол	10 процедур ПФ (ежедневно 7 дней, затем 3 раза за последующую неделю)	Да	1. Т/С по 160/800 мг 3 раза в неделю. 2. ЭМ	[5]
Мужчины, 61	ТЭЛА–ДАК, 1-я	МП 3000 мг	Исходно получал АЗА	НМГ	5 процедур ОПП	Да	РМ 1 г внутривенный иммуноглобулин, АМТ	[14]
Женщины, 48	В один день, 2-я	МП 1000 мг	Нет	Нет	5 процедур ОПП	Да	МФМ 1000 мг 2 раза в день	[14]
Женщины, 19	В один день, 2-я	МП 3000 мг	ЦФА 800 мг	НФГ	Нет	Нет	АМТ	[14]
Мужчины, 45	ДАК–ТЭЛА, 3-я	МП 3000 мг	ЦФА 500 мг	НФГ	Нет	Да	Нет	[14]
Женщины, 14	ДАК–СВТ, 3-я	Преднизолон 1 мг/кг в сутки	Нет	Эноксапарин подкожно 30 мг 2 раза в день, варфарин с отменой обонх после развития ДАК	ПФ	Да	МФМ (250 мг 2 раза в день) Переливание крови, МФМ	[35]
	СВТ–ДАК, 1-я	МП 30 мг/кг в сутки	Внутривенный ЦФА (500 мг/м <sup>2</sup> )					

\*Респираторная терапия проводилась всем пациентам; МФМ – микрофенолата мофетил, СЗП – свежесзамороженная плазма, ЭМ – эритроцитарная масса, АЗА – азатиоприн, АМТ – антимикробная терапия, АКТ – антикоагулянтная терапия, Т/С – триметоприм/сульфаметоксозол, НМГ – низкомолекулярный гепарин.

и считается в 6–10 раз более эффективным средством, чем  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота [53, 54]. В различных ситуациях легочного кровотечения предложено 2 варианта использования ТК: болос 500 мг/5 мл через рабочий канал бронхоскопа или аналогичная суммарная доза аэрозольной доставки за 3–4 суточные ингаляции [55].

Компенсация ДН при ДАК проводится по известным правилам (противопоказания, технические возможности) с использованием механической, неинвазивной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации. Показано, что только 14% больных с активным ГПА, нуждающихся в респираторной поддержке, потребовалась оротрахеальная интубация, тогда как большинство (примерно 40%) успешно компенсированы с помощью неинвазивной методики [56].

Существенным звеном лечения ДАК в случае почечной недостаточности при ГПА является преодоление синдрома гипергидратации со своевременным включением гемодиализа. Кроме того, обязательным дополнением агрессивной иммуносупрессивной лечебной программы ГПА служит предупреждение *Pneumocystis jiroveci*-инфекции триметопримом/сульфаметоксазолом 160/800 мг 2 раза в день [42, 57], а при его непереносимости – пентамидином или клиндамицином [58]. Помимо недопущения плесневой грибковой инфекции оправдана и профилактика дрожжевой респираторной и системной патологии [33].

Тактические приемы, используемые в ситуациях успешного лечения сочетанного присутствия ТЭЛА и тяжелого ДАК при ГПА, обобщены в **табл. 2**. В случаях 1-й формы подобной комбинации использовались иммуносупрессивная терапия (цитостатики, ГКС, микрофенолата мофетил), постановка фильтра в нижнюю полую вену, а после появления ДАК, с отменой антикоагулянтов, всем больным выполняли ОПП или ПФ.

Необходимо добавить, что в таких случаях при проведении ОПП по поводу ДАК следует обращать внимание на фактор создания антикоагуляции, требуемой для успешности самой процедуры афереза. К примеру, когда задействуется мембранная технология ОПП, стандартный протокол включает начальную нагрузочную дозу 1000 Ед нефракционированного гепарина (НФГ) с последующей его инфузией в ходе всей процедуры со скоростью 500 Ед/ч. И хотя общее число геморагических осложнений ОПП составляет всего 0,1–0,26% [46, 59], такой режим при ДАК повышает геморагический риск, требуя соответствующей корректировки в индивидуальном порядке в процессе каждой конкретной процедуры (с описанием вариаций инфузии гепарина при высоком риске кровотечений можно познакомиться в работе В. Рупре и соавт. [60]). В этой связи центрифужная технология ОПП, предполагающая создание антикоагуляции именно в экстракорпоральном контуре с помощью механизма «цитратной гипокальциемии» и легче компенсируемой далее в сосудистом русле своевременным введением глюконата/хлорида кальция, является, по-видимому, при ДАК более безопасным методическим выбором [61].

Во 2-м варианте сочетания (ТЭЛА и ДАК развивались в один день) единой, кроме коррекции гипоксемии, была только практика пульс-терапии МП. Наоборот, лечение ТЭЛА в одном из примеров основывалось на постановке кава-фильтра, а в другом – приеме НФГ; в этом же клиническом описании дополнением МП являлся уже не микрофенолата мофетил, как в первом наблюдении, а ЦФА. Еще один клинический пример 2-го варианта сочетания ТЭЛА–ДАК в литературном источнике не конкретизирован окончательно по типу васкулита и поэтому нами не включен в общий список **табл. 2**: J. Rayment и соавт. (2017 г.) опи-

сали 2,5-летнюю девочку с синдромом Дауна (трисомия 21) и скорректированным пороком сердца. Здесь, при наличии изолированного легочного капиллярита, успешный результат достигнут одним только сочетанием ГКС (МП 30 мг/кг 4 сут, далее преднизон 2 мг/кг в сут) и РМ (500 мг/м<sup>2</sup>) [62].

В 3-м варианте сочетания, с последовательностью ДАК–ТЭЛА, терапевтическая программа также различна: от совместного использования МП, ЦФА, НФГ и кава-фильтра у взрослого больного до одного лишь сочетания преднизолона с микрофенолата мофетилем, преследовавшего цель избежать ЦФА-ассоциированного нарушения фертильности у пациентки-подростка.

Частым лечебным правилом в представленных примерах было использование препаратов крови (у 4 из 7 больных) и антимикробных средств для профилактики *P. jiroveci*-инфекции (3 случая). В то же время гемостатическая терапия применялась только у 1 больного (мужчина 31 года с 1-й формой сочетания), у которого ДАК рассматривалось как результат предшествующего приема варфарина: здесь компенсация осуществлялась введением концентрата протромбинового комплекса (Octaplex 2 ед., 1000 МЕ) и витамина К (5 мг).

## Заключение

ТЭЛА/СВТ и ДАК, являясь потенциально фатальными производными, в первую очередь, ГПА (реже – СКВ, АФС и синдрома Гудпасчера), определены системной гиперкоагуляцией, ослаблением локального альвеолярного гемостаза, альвеолярным капилляритом, снижением системного фибринолитического потенциала. Перечисленные патологические реакции – результат избытка АНЦА, высокой активности нейтрофильного звена воспаления и лейкоцитоклазиса. Совместное присутствие данных осложнений системного васкулита в зависимости от хронологии событий допускает 3 клинических варианта сочетаний: отсроченный от ТЭЛА дебют ДАК, совместное (диагностируемое в пределах 24 ч) развитие ТЭЛА и ДАК и опережающее ТЭЛА начало ДАК. Подобная комбинация свойственна тяжелому ДАК с преимущественной встречаемостью 1-й формы сочетания осложнений ГПА. При этом 1 и 3-й варианты комбинации диагностически относительно несложны и включают наложение новых симптомов (клинических, параклинических) на симптоматику уже присутствующего или разрешающегося первичного процесса (тромбозомболии или альвеолярного кровотечения). Наоборот, совместное развитие ТЭЛА и ДАК, которое, вероятно, свойственно наиболее активному (агрессивному) варианту течения ГПА, характеризуется преобладанием признаков альвеолярной геморрагии. Рациональной тактикой лечения 1-го варианта сочетания ТЭЛА–ДАК являлись комплексная иммуносупрессивная терапия, использование антикоагулянтов, постановка фильтра в нижнюю полую вену, а после появления ДАК – коррекция гипоксемии, усиление иммуносупрессивной программы, отмена антикоагулянтов, переливание крови и проведение ОПП или ПФ. При совместном развитии ТЭЛА и ДАК (2-й вариант) эффективными оказались коррекция гипоксемии и иммуносупрессивная терапия с возможностью дополнения их несколькими курсами ОПП и в дальнейшем постановкой кава-фильтра. Для 3-го варианта комбинации сохраняется правило эффективной иммуносупрессии, переливания крови, лечения ДН и последующей ТЭЛА (антикоагулянты, кава-фильтр). Комплексная иммуносупрессивная тактика у больных всех групп предполагает профилактику грибковой легочной инфекции (в первую очередь ассоциированной с *P. jiroveci*).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**

## Список сокращений

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
 АФС – антифосфолипидный синдром  
 БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость  
 ГКС – глюкокортикостероиды  
 ГПА – гранулематоз с полиангиитом  
 ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение  
 ДН – дыхательная недостаточность  
 КТ – компьютерная томография  
 ЛА – легочная артерия  
 МП – метилпреднизолон  
 МПО – миелопероксидаза

НФГ – нефракционированный гепарин  
 ОПП – обменное переливание плазмы  
 ПРЗ – протеиназа 3  
 ПФ – плазмаферез  
 РМ – ритуксимаб  
 СВТ – спонтанные венозные тромбозы  
 СКВ – системная красная волчанка  
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
 ЦФА – циклофосфамид  
 TFPI – ингибитор пути тканевого фактора

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):564-7. doi: 10.1136/ard.2008.099051
- Hammoudeh F, Perwaiz MK, Patolia S, et al. Diffuse Alveolar Haemorrhage with ANCA associated vasculitis – review of literature. *Br J Med Practition*. 2011;4(1):16-9.
- Ahlehoff O, Wu JJ, Raunso J. Cutaneous lupus erythematosus and the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: A Danish nationwide cohort study. *Lupus*. 2017;26(13):1435-9. doi: 10.1177/0961203317716306
- Isshiki T, Sugino K, Gocho K, et al. Primary Antiphospholipid Syndrome Associated with Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Thromboembolism. *Intern Med*. 2015;54(16):2029-33. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4058
- Moreno-Gonzalez G, Corral-Ansa L, Sabater-Riera J, et al. Pulmonary Thromboembolism and Diffuse Alveolar Hemorrhage in Granulomatosis With Polyangiitis Vasculitis. *Respiratory Care*. 2014;59(12):206-9. doi: 10.4187/respcare.03162
- Kazzaz NM, Coit P, Lewis EE, Knight JS. Systemic lupus erythematosus complicated by diffuse alveolar haemorrhage: risk factors, therapy and survival. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):000117. doi: 10.1136/lupus-2015-000117
- Bazzan M, Vaccarino A, Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Thrombosis J*. 2015;13:16. doi: 10.1186/s12959-015-0043-3
- Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Новиков П.И. Применение ритуксимаба при тяжелых АНЦА-ассоциированных системных васкулитах. Клиническая нефрология. 2010;2:40-5 [Mykhin NA, Semencova EN, Krivosheev OG, Novikov PI. Use of rituximab for severe ANCA-associated systemic vasculitis. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2010;2:40-5 (In Russ.)].
- Thickett DR, Richter AG, Nathani N, et al. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. *Rheumatology*. 2006;45(3):261-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken217
- Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis-incidence and risk factors. *Rheumatology*. 2008;47(4):530-4. doi: 10.1093/rheumatology/ken035
- Faurschou M, Obel N, Baslund B. High Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis but Not of Stroke in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's). *Arthr Care Res*. 2014;66(12):1910-4. doi: 10.1002/acr.22423
- Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thrombosis J*. 2015;13(1). doi: 10.1186/s12959-015-0047-z
- Макаров Е.А., Новиков П.И., Шевцова Т.П., и др. Венозные тромбоэмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(3):37-42 [Makarov EA, Novikov PI, Shevtsova TP, et al. Venous thromboembolic complications in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(3):37-42 (In Russ.)].
- Sousa ED, Smith R, Chaudhry A, et al. Venous thromboembolism with concurrent pulmonary haemorrhage in systemic vasculitis. *Nephrol Dialys Transplant*. 2012;27(12):4357-61. doi: 10.1093/ndt/gfs099
- Hilhorst M, Winckers K, Wilde B, et al. Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated Vasculitis in Remission Are Hypercoagulable. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2012-46. doi: 10.3899/jrheum.130200
- Berden A, Nolan S, Morris H, et al. Anti-plasminogen antibodies compromise fibrinolysis and associate with renal histology in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2169-79. doi: 10.1681/asn.2010030274
- Nachman PH, Henderson AG. Pathogenesis of lung vasculitis. *Seminars Respir Crit Care Med*. 2011;32(3):245-53. doi: 10.1055/s-0031-1279822
- Hidalgo A, Chang J, Jang JE. Heterotypic interactions enabled by polarized neutrophil microdomains mediate thromboinflammatory injury. *Nat Med*. 2009;15(4):384-91. doi: 10.1038/nm.1939
- Angelillo-Scherrer A. Leukocyte-Derived Microparticles in Vascular Homeostasis. *Circul Res*. 2012;110(2):356-69. doi: 10.1161/circresaha.110.233403
- Huang Y-M, Wang H, Wang C, et al. Promotion of hypercoagulability in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis by C5a-induced tissue factor-expressing microparticles and neutrophil extracellular traps. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2780-90. doi: 10.1002/art.39239
- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010;137(5):1164-71. doi: 10.1378/chest.08-2084
- Fishbein G, Fishbein M. Lung Vasculitis and Alveolar Hemorrhage: Pathology. *Seminars Respir Crit Care Med*. 2011;32(3):254-63. doi: 10.1055/s-0031-1279823
- Franks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. *Curr Opin Pulmon Med*. 2000;6(5):430-5. doi: 10.1097/00063198-200009000-00008
- Wood J, Ellery P, Maroney S, et al. Biology of tissue factor pathway inhibitor. *Blood*. 2014;123(19):2934-43. doi: 10.1182/blood-2013-11-512764
- Heslet J, Nielsen J, Levi M, Johansson P. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care*. 2006;10(6):177. doi: 10.1186/cc5132
- 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(6):1467-76. doi: 10.1002/art.39562
- Rolla G. Exhaled NO in diffuse alveolar haemorrhage. *Thorax*. 2005;60(7):614-5. doi: 10.1136/thx.2005.040287
- Brezina B, Jayne D. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a randomized controlled trial. *PEXIVAS. La Presse Médicale*. 2013;42(4):772. doi: 10.1016/j.lpm.2013.02.285
- De Prost N, Parrot A, Cuquemelle E. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited. *Respir Med*. 2012;106(7):1021-32. doi: 10.1016/j.rmed.2012.03.015
- Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleveland Clin J Med*. 2008;75(4):258-80. doi: 10.3949/ccjm.75.4.258
- Afonso M, Alfaro TM, Fernandes V, Cemlyn-Jones J. Diffuse alveolar hemorrhage – review of an interstitial lung disease clinic. *Eur Respir J*. 2017;50(61).

32. Seror R, Pagnoux C, Ruyard M, et al. French Vasculitis Study Group. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheumat Dis.* 2010;69(12):2125-30. doi: 10.1136/ard.2010.131953
33. Casian A, Jayne D. Management of Alveolar Hemorrhage in Lung Vasculitides. *Seminars Respirat Crit Care Med.* 2011;32(3):335-45. doi: 10.1055/s-0031-1279830
34. Dreyer G, Fan S. Therapeutic Implications of Coexisting Severe Pulmonary Hemorrhage and Pulmonary Emboli in a Case of Wegener Granulomatosis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):e5-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.022
35. Tseng S-T, Tseng M-H, Huang J-L. Concurrent pulmonary hemorrhage and deep vein thrombosis in a child with ANCA-associated vasculitis: case report and review of literature. *Pediatr Rheumatol.* 2015;13(1):20. doi: 10.1186/s12969-015-0015-y
36. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol.* 1991;15(4):315-33. doi: 10.1097/0000478-199104000-00001
37. Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: A study based on 35 open lung biopsies. *Human Pathol.* 1988;19(9):1065-71. doi: 10.1016/s0046-8177(88)80088-1
38. 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.iac.2012.08.001
39. Zagorski J, Debelak J, Gellar M, et al. Chemokines Accumulate in the Lungs of Rats with Severe Pulmonary Embolism Induced by Polystyrene Microspheres. *J Immunol.* 2003;171(10):5529-36. doi: 10.4049/jimmunol.171.10.5529
40. Kinoshita Y, Sakamoto A, Koga T, Midaka K. Diffuse alveolar damage associated with pulmonary thromboembolism. *Respir Med Case Rep.* 2013;8:25-7. doi: 10.1016/j.rmcr.2012.12.005
41. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Eng J Med.* 2010;363(3):221-32. doi: 10.1056/nejmoa0909905
42. Yates M, Watts RA, Bjema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheumat Dis.* 2016;75(9):583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
43. Pusey C, Hamour S, Salama AD. Management of ANCA-associated vasculitis: Current trends and future prospects. *Therap Clin Risk Manag.* 2010;6:253-64. doi: 10.2147/tcrm.s6112
44. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Rituximab for the Treatment of Relapses in ANCA-associated Vasculitis. *Arthrit Rheumatol.* 2014;66(11):3151-9. doi: 10.1002/art.38788
45. Frausová D, Hrušková Z, Lánská V, Lachmanova J. Long-term outcome of patients with ANCA-associated vasculitis treated with plasma exchange: a retrospective, single-centre study. *Arthrit Res Ther.* 2016;18(1):168. doi: 10.1186/s13075-016-1055-5
46. Winters J. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology.* 2012;2012:7-12.
47. Kaplan AA. A simple and accurate method for prescribing plasma exchange. *ASAIO Trans.* 1990;36:M597-9.
48. Szpir WM. Plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis – a 25-year perspective. *Nephrol Dialys Transplant.* 2015;30:i146-9. doi: 10.1093/ndt/gfv051
49. Heslet L, Nielsen J, Levi M, et al. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care.* 2006;10(6):R177. doi: 10.1186/cc5132
50. Park JA, Kim B-J. Intrapulmonary Recombinant Factor VIIa for Diffuse Alveolar Hemorrhage in Children. *Pediatrics.* 2015;135(1):e216-20. doi: 10.1542/peds.2014-1782
51. Okamoto S, Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. *Keio J Med.* 1962;11(3):105-5. doi: 10.2302/kjm.11.105
52. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. An active stereoisomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (anti-plasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med.* 1964;13(4):177-85. doi: 10.2302/kjm.13.177
53. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol.* 1980;33(14):41-7. doi: 10.1136/jcp.33.suppl\_14.41
54. Verma K, Errico TJ, Vaz KM, Lonner BS. A prospective, randomized, double-blinded single-site control study comparing blood loss prevention of tranexamic acid (TXA) to epsilon aminocaproic acid (EACA) for corrective spinal surgery. *BMC Surgery.* 2010;10:13. doi: 10.1186/1471-2482-10-13
55. Solomonov A, Fruchte O, Zuckerman T, Brenner B. Pulmonary hemorrhage: A novel mode of therapy. *Respir Med.* 2009;103(8):1196-200. doi: 10.1016/j.rmed.2009.02.004
56. Khan SA, Subla MR, Behl D, et al. Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest.* 2007;131(4):972-6. doi: 10.1378/chest.06-2464
57. Stegeman CA, Tervaert JWC, De Jong PE, Kallenberg CGM. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med.* 1996;335(1):16-20. doi: 10.1056/nejm199607043350103
58. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dialys Transplant.* 2018;33(5):1-11. doi: 10.1093/ndt/gfy075
59. Gavranic BB, Basic-Jukic N, Premuzic V, Kes P. Membrane therapeutic plasma exchange with and without heparin anticoagulation. *J Clin Apheresis.* 2017;32(6):479-85. doi: 10.1002/jca.21544
60. Puppe B, Kingdon EJ. Membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange: practical difficulties in anticoagulating the extracorporeal circuit. *Clin Kidney J.* 2014;7(2):201-5. doi: 10.1093/ckj/sft163
61. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation Techniques in Apheresis: From Heparin to Citrate and Beyond. *J Clin Apheresis.* 2012;27(3):117-25. doi: 10.1002/jca.21222
62. Rayment JH, Cutz E, Levy DM, Dell SD. Concomitant Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Embolism in a Child with Isolated Pulmonary Capillaritis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(3):470-3. doi: 10.1513/annalsats.201610-783le

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2019



OMNIDOCTOR.RU