

УДК 616.24-002.541

КАЗЕОЗНАЯ ПНЕВМОНИЯ (ЛЕКЦИЯ)

А.В. Павлунин,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Павлунин Александр Васильевич – e-mail: pavluninav@yandex.ru

Казеозная пневмония (КП) является одной из форм остро прогрессирующего туберкулеза легких. Она может возникать самостоятельно или при прогрессировании других форма туберкулеза. КП чаще двухсторонняя, в 32% – тотальная.

КП чаще поражает целую долю одного или обоих легких и в начале заболевания похожа на крупозную пневмонию.

КП – это клиническая форма туберкулеза легких, характеризующаяся остро развивающимся и морфологически необратимым творожистым казеозным некрозом, который возникает на фоне выраженного иммунодефицита и при бурном и массивном размножении микобактериальной популяции с относительно большой частотой начальной (первичной) лекарственной устойчивости МБТ.

Возникновение казеозной пневмонии может быть связано с первичным заражением туберкулезом детей, особенно не иммунизированных вакциной БЦЖ. У взрослых эта пневмония развивается в результате эндогенной реактивации старых туберкулезных очагов при резком снижении иммунитета, обусловленном социальными условиями, стрессовыми ситуациями, чрезмерной инсоляцией, сопутствующими заболеваниями, голоданием, иногда длительным применением кортикостероидов, цитостатиков. В последние годы выявляются больные, у которых казеозная пневмония возникла в результате суперинфекции. Особую опасность для

жизни больного представляет заражение (первичное или повторное, т. е. суперинфекция) лекарственно-устойчивыми микобактериями с повышенной вирулентностью.

В патогенезе обширного творожистого некроза легочной ткани основополагающую роль играет выраженная иммунная недостаточность, которая характеризуется глубокими структурно-метаболическими изменениями и апоптозом иммунокомпетентных клеток, особенно клеток мононуклеарной фагоцитарной системы. Такие клетки в зоне специфического воспаления не выдерживают избыточной микробной нагрузки и, являясь функционально малоактивными и нежизнеспособными, быстро и в большом количестве разрушаются. Их цитолиз приводит к выделению ферментов лизосом, интерлейкинов, фактора некроза опухоли, простагландинов, активаторов фибринолиза и других медиаторов воспаления, которые способствуют быстрому развитию казеозно-некротических изменений, что тем самым создает условия для бурного и массивного размножения МБТ.

Характерной особенностью КП является прогрессирующее течение экссудативно-некротического процесса без тенденции к отграничению, наличие массивного казеозного некроза с поражением сосудистой системы легких.

Массивное размножение микобактерий туберкулеза приводит к прорыву гистогематического барьера с развитием бактериемии, в результате чего происходит диссеминация

специфического процесса с вовлечением контралатерального легкого, развитием плеврита, перикардита.

С.А. Краснов (1997) предлагает выделять ограниченную и распространенную формы КП: ограниченная стадия характеризуется экссудативно-альтеративным бронхолиитом, ацинозной, ацинозно-лобулярной и сливной лобулярной казеозной пневмонией (1–2 сегмента); распространенная – экссудативно-альтеративным воспалением с поражением одной доли и более, а также лимфатических узлов корня легкого, плевры, главных бронхов.

Лобарная КП чаще развивается как самостоятельное заболевание, а лобулярная осложняет течение других форм туберкулеза легких.

При патоморфологических исследованиях в легких определяются множественные, сливающиеся друг с дру-

гом очаги творожистого некроза с очень скудной специфической клеточной реакцией макрофагов и лимфоцитов, но с относительным преобладанием нейтрофилов (рис. 1).

Наряду с этим имеется системное поражение микроциркуляторного русла продуктивного характера со стороны кровеносной и лимфатической системы легких, а также тромбеморрагические изменения, ведущие к ишемии и быстрому некрозу пораженных участков легкого. При этом быстро наступает творожистое перерождение экссудативных и клеточных элементов воспалительного экссудата с образованием в начале сухих, а затем разжиженных некротических масс. Нарастание творожистого некроза, распространяющегося на все большие участки легочной ткани, нередко сопровождается или секвестрацией некротизированных участков легкого с образованием секвестрирующих полостей неправильной формы с неровными, нечетко контурированными краями, или гнойным размягчением казеозных масс с образованием гигантской каверны или множественных каверн меньшего размера.

Клиника КП характеризуется перманентным прогрессирующим течением и смертельным исходом по типу «скоротечной чахотки». Реже наблюдается волнообразное течение с периодически возникающими вспышками специфического процесса после некоторого затихания болезни; при таком течении довольно быстро развивается фиброзно-кавернозный туберкулез.

Чаще всего казеозная пневмония имеет острое начало, реже подострое. Температура тела повышается и вскоре достигает 39–40°C, с профузным ночным потом, появляются резко выраженная слабость, одышка. Одышка в покое на поздних стадиях у некоторых больных доходит до удушья. У всех больных пульс резко учащен, слабого наполнения. АД низкое, имеется склонность к коллапсу, нарушению микроциркуляции, ДВС-синдрому. Кашель сначала сухой, часто повторяется и мучителен для больного, через несколько дней в небольшом количестве появляется мокрота, а затем объем мокроты увеличивается до 200–500 мл в сутки, у части больных может выделяться большое количество зловонной мокроты. У некоторых больных наблюдается профузная диарея. Состояние больных тяжелое, может быть адинамия, пассивное положение в постели. У 1/4 больных отмечается неврологическая симптоматика с оглушенностью, спутанностью сознания, неадекватностью поведения, психомоторным возбуждением. Возможно появление кровохарканья или даже легочного кровотечения, особенно при разрушении стенки кровеносного сосуда, попавшего в зону развития деструктивного процесса. У больных сравнительно быстро снижается масса тела, похудание достигает степени истощения.

При перкуссии над зоной поражения определяется притупление, дыхание в этой области жесткое, может быть бронхиальным. На более поздних этапах, после образования большой каверны, дыхание может быть амфорическим, с наличием разнокалиберных влажных хрипов. При задержке в бронхах мокроты выслушивается большое число сухих хрипов.

В анализах крови отмечаются резко ускоренная СОЭ – 50–60 мм/ч, нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения. Лимфопения у больных КП – настолько стабильный симптом, что в клинических условиях он оценивается как признак

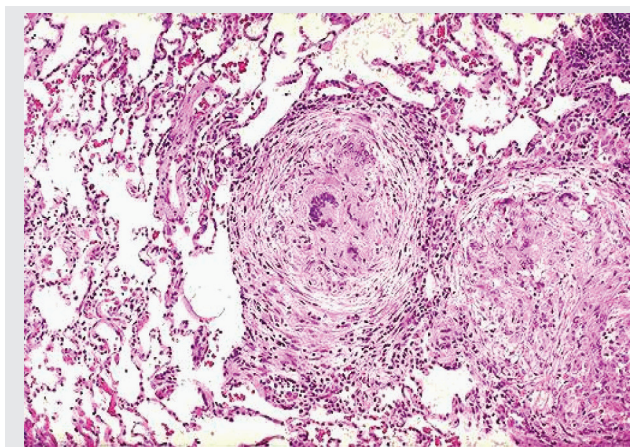


РИС. 1.
Множественные казеозные гранулемы с обширными зонами некроза. Окраска гематоксилин-эозином, х120.

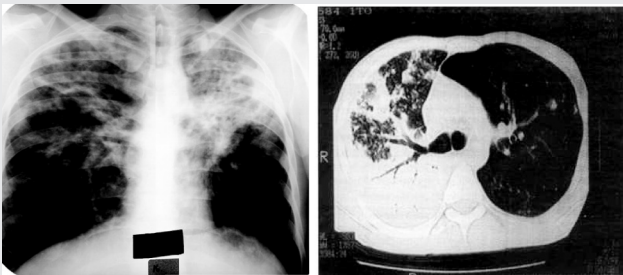


РИС. 2.
А – рентгенограмма больного с казеозной пневмонией левого легкого, **Б** – компьютерная томограмма при казеозной пневмонии правого легкого.

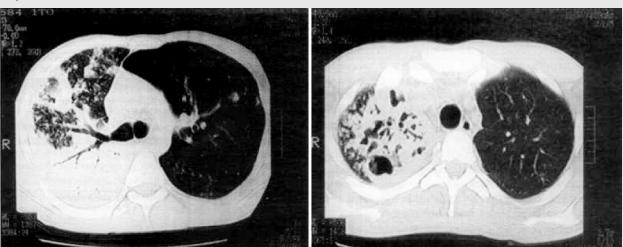


РИС. 3.
Казеозная пневмония: **А** – обзорная рентгенограмма. Развитие деструктивного процесса и диссеминация, **Б** – компьютерная томография.

выраженного иммунодефицита и апоптоза иммунокомпетентных клеток.

Всегда отмечается гипоксемия и гиперкапния ($\text{раО}_2 < 80$ мм вод. ст. и $\text{раСО}_2 > 45$ мм вод. ст.).

В начальный период заболевания в течение первых 2 недель ввиду специфичности морфологических проявлений КП (в фазу «сухого казеоза»), когда еще имеется небольшая микобактериальная популяция, больные, как правило, не выделяют мокроты или выделяют ее в небольшом количестве, МБТ могут не определяться. Однако, начиная со 2-й недели заболевания, когда идет бурное размножение МБТ, сочетающееся с вторичной патогенной микрофлорой, в легких начинают формироваться деструктивные изменения, иногда с признаками абсцедирования. У всех больных увеличивается количество мокроты и при микроскопии мазка по Цилю–Нильсену, обнаруживается массивное выделение МБТ.

Увеличившееся в последние годы количество больных КП привело к тому, что они стали чаще поступать в стационары общей лечебной сети, где правильный диагноз подчас ставится поздно; такие больные переводятся в специализированные противотуберкулезные учреждения уже в некурабельном состоянии.

Трудности диагностики КП на первых неделях заболевания определяются еще и тем, что при быстром формировании казеозного некроза его распад рентгенологически появляется только к концу 1–началу 2-й недели заболевания.

Поэтому диагностика и лечение КП являются актуальной проблемой современной фтизиатрии в плане как скорейшей верификации заболевания, так и своевременно назначенной и полноценной комплексной терапии этой тяжелой категории больных туберкулезом легких.

Диагностика. Рентгенологические изменения зависят от времени обследования. На ранних этапах заболевания определяется инфильтрация легочной ткани типа лобита. Участки затемнения в легких имеют довольно интенсивный характер. Гомогенность затемненной доли или всего легкого в значительной степени вызывается апневматозом и гиповентиляцией как следствие массивного казеозного перерождения легочной ткани, так и специфического поражения бронхов различного калибра (рис. 2).

При развитии деструктивного процесса выявляется каверна больших размеров, окруженная инфильтративными фокусами, может определяться несколько полостей меньшего размера. После возникновения кавернозных изменений обычно наблюдается бронхогенная диссеминация в том же и/или противоположном легком. Обсеменение в нижних отделах бывает по типу «снежной бури» (рис. 3) Очаги бронхогенной диссеминации – важный и диагностически значимый рентгенологический признак КП. Очаги обычно крупные, с размытыми контурами, сливающиеся в конгломераты различного размера, иногда с развитием так называемых дочерних каверн. Наиболее точный диагноз туберкулеза легких обеспечивает выявление МБТ при микроскопии мазка мокроты по Цилю–Нильсену. Микроскопия мазка мокроты дает положительный результат практически у всех больных КП. При этом у 80% больных выделение МБТ носит обильный характер, свидетельствующий о большой эпидемиологической опасности. Посев мокроты на питательные среды дает рост колоний МБТ у всех больных. При этом по

данным посева еще более увеличивается группа больных с обильным бактериовыделением (до 90%).

Необходимо отметить, что у всех больных КП при люминесцентной микроскопии мазков капиллярной крови с окраской люминесцентными красителями аураминном и родамином по Бою выявляются преимущественно типичные, реже измененные, формы МБТ. Следовательно, для больных КП характерно наличие большой и активно размножающейся микобактериальной популяции не только в легких, но и в крови (микобактериемия), что в значительной степени определяет выраженность интоксикационного синдрома с клиническими признаками тяжелого септического состояния.

Первичная (начальная) лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам определяется у 50–60% больных.

Столь высокую первичную лекарственную устойчивость к противотуберкулезным аминогликозидам и рифампицину можно объяснить тем, что данные противотуберкулезные антибиотики применяются врачами общей лечебной сети при лечении не только неспецифических воспалительных заболеваний легких, но и воспалительных заболеваний других органов.

Следует особо остановиться на роли вторичной патогенной неспецифической микрофлоры у больных КП. Ее обнаружение при первичном поступлении больного в стационар общей сети при отсутствии МБТ в первые 2 недели заболевания может существенно затруднить выявление специфического процесса. При микроскопическом исследовании у 65% больных КП выявляются различные неспецифические микроорганизмы. При этом в 39% случаев они выделяются в виде монокультуры, а в 61% – в виде ассоциации различных микроорганизмов (бактерии и грибы). Наиболее часто выявляются грамположительные кокки и диплококки: *Streptococcus haemoliticus* (15,3%), *Staphylococcus aureus* (15,5%), грамположительные палочки, такие как *Enterobacter cloacae* (7,6%), *Escherichia coli* (5,1%), *Klebsiella pneumoniae* (2,5%). Реже высеваются грамотрицательные диплококки – *Neisseria sicca* (2,5%), грамотрицательные палочки – *Corinebacteria* (2,5%) и грибковая инфекция рода *Candida* (7,7%).

По данным В.Ю. Мишина (2009), на 1-й неделе заболевания диагноз КП устанавливается только у 3,8% больных, на 2-й – у 7,7%, на 3-й – у 15,4% и к концу 1-го месяца пребывания в стационаре общей медицинской сети – у 32,7% больных. У 40,4% больных правильный диагноз КП выставляется только на 2-м месяце заболевания.

Следовательно, только у 11,5% больных диагноз КП устанавливается своевременно, в течении 2 недель от начала заболевания.

Основной причиной несвоевременности диагностики КП является отсутствие трехкратного исследования мокроты на МБТ или полное отсутствие микроскопического исследования мокроты больного на МБТ по Цилю–Нильсену в стационарах общей лечебной сети.

Врачи не учитывают, что в начальном периоде заболевания в течение первых 2 недель (в фазу «сухого казеоза»), когда еще имеется небольшая микобактериальная популяция и больные, как правило, не выделяют мокроты или выделяют ее в небольшом количестве, МБТ могут и не опре-

деляться. Поэтому, как правило, и отрицателен анализ при поступлении больного.

Однако, начиная со 2-й недели заболевания, когда идет бурное размножение МБТ, сочетающееся с вторичной патогенной микрофлорой, в легких начинают формироваться деструктивные изменения, иногда с признаками абсцедирования. У всех больных увеличивается количество выделяемой мокроты, и при микроскопии мазка уже можно обнаружить МБТ. Однако повторное исследование мокроты на МБТ к концу 2-й и началу 3-й недели практически у всех больных общей лечебной сети не проводится. Вопрос об исследовании мокроты на МБТ решается только при отсутствии клинико-рентгенологической динамики процесса, нарастании выраженности интоксикационного синдрома на фоне 2–3 курсов неспецифической антибактериальной терапии.

Правильным алгоритмом диагностики КП следует считать следующий. Если в трех мазках мокроты МБТ не найдены, то больной продолжает лечение антибиотиками широкого спектра действия (кроме стрептомицина, канамицина, амикацина и рифампицина), как больной пневмонией. Через 2 недели заболевания, если при смене антибиотиков не отмечается положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса, у больного повторно собирают 3 пробы мокроты 3 дня подряд для исследования мазков методом микроскопии по Цилю–Нильсену. При обнаружении МБТ хотя бы в одном из мазков мокроты больного переводят в стационар противотуберкулезного диспансера с диагнозом КП.

При отсутствии МБТ в трех повторных мазках мокроты больной продолжает лечение, как больной пневмонией. Когда, несмотря на отсутствие МБТ в трех мазках мокроты, имеются клинико-рентгенологические данные, свидетельствующие о прогрессировании процесса на фоне применения нескольких курсов антибиотиков широкого спектра, решающим в диагностике будет являться бронхоскопическое исследование со щеточной и аспирационной биопсией содержимого бронхов, так как для КП обязательным морфологическим признаком является казеозный эндобронхит. В этих случаях биопсийный материал подвергается цитологическому исследованию и окраске по Цилю–Нильсену. При наличии в биоптатах специфических клеточных элементов туберкулезного воспаления или обнаружении микобактерий ставится диагноз КП и больной переводится в стационар противотуберкулезного диспансера. Именно такой последовательный диагностический процесс позволит своевременно верифицировать острую КП, быстро изолировать больного и начать специфическую химиотерапию, что в значительной степени снизит летальность данной категории больных.

Лечение. Интенсивная, комплексная этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапии должны начинаться с момента уточнения диагноза. При казеозной пневмонии консервативное лечение является результативным только у 10–15% больных.

Этиотропная химиотерапия включает обязательное антибактериальное воздействие как на возбудитель туберкулеза,

так и на неспецифическую микрофлору, вирусы, грибы, в том числе оппортунистическую инфекцию (с учетом данных ПЦР-диагностики и других лабораторных исследований).

Специфическая химиотерапия (не менее 5 ПТП) назначается с момента установления диагноза.

Основой лечения больных КП является двухэтапная контролируемая химиотерапия по I режиму, под непосредственным медицинским наблюдением. Необходимо обязательно использовать внутривенное и при возможности эндолимфатическое введение растворимых ПТП.

При КП в ранний период (до 1–2 месяцев интенсивного лечения) целесообразно включение в схему химиотерапии антибиотиков широкого спектра действия, лучше всего макролидов (кларитромицин, азитромицин), фторхинолонов (ломефлоксацин, офлоксацин или цiproфлоксацин) или амоксициллина с клавулановой кислотой. Безусловно, необходимо учитывать спектр лекарственной чувствительности вторичной патогенной флоры.

Противовирусные или антимикотические средства назначаются в случаях доказанной роли возбудителей в проявлениях воспалительного процесса в органах дыхания.

Патогенетическая терапия больных должна быть направлена на уменьшение выраженности воспалительной реакции и интоксикационного синдрома, стимуляцию макрофагальной системы, улучшение дренажной функции бронхов и гемодинамики малого круга кровообращения, профилактику и лечение ДВС-синдрома.

В случаях отсутствия положительных результатов химиотерапии и при выявлении МЛУ МБТ в течение первых 1–2 месяцев лечения, а также при легочном кровотечении и спонтанном пневмотораксе ставится вопрос о хирургическом лечении по жизненным показаниям. На плановое хирургическое лечение больные направляются через 4–6 месяцев после прекращения бактериовыделения и клинической стабилизации процесса в легких.

Целью операции является удаление основного (казеозного) очага инфекции. Наиболее эффективно в этой ситуации удаление легкого (пневмонэктомия, плевропневмонэктомия, доудаление остатков легкого), которое выполняется одномоментно или в два этапа. Эффективность этапной пневмонэктомии, по данным хирургического отделения ЦНИИ туберкулеза РАМН (Москва), составляет 82,6% с летальностью 10–12,4%. При односторонней локализации поражения резекция легкого с последующей длительной антибактериальной патогенетической терапией является единственным эффективным способом лечения. Ограниченные по протяженности очаговые изменения в контрольном легком не являются абсолютным противопоказанием к операции. В раннем и позднем послеоперационном периоде необходимо обязательное использование полихимиотерапии, экстракорпоральных методов детоксикации, различных типов лазерного облучения, парентерального питания, иммуностимуляторов, что значительно повышает общую эффективность лечения самых тяжелых категорий больных казеозной пневмонией.