

**В. К. Гаврисюк, О. В. Страфун, Н. В. Пендальчук, О. В. Шадрина, Н. Е. Моногарова,
И. В. Лискина, О. И. Шпак, С. И. Лещенко, Е. А. Меренкова, Е. А. Беренда**
ДВА СЛУЧАЯ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ПРОТЕИНОЗА ЛЕГКИХ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Альвеолярный протеиноз легких — редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся умеренно прогрессирующей одышкой вследствие накопления в альвеолах и мелких дыхательных путях внеклеточного расположенного белково-липидного вещества, дающего положительную ШИК-реакцию [1]. Альвеолярный протеиноз относится к редким заболеваниям и встречается от 1 до 4 случаев на 1 млн населения [4], преимущественно у лиц среднего возраста (20–50 лет), причем у мужчин [1].

Условно выделяют первичный и вторичный альвеолярный протеиноз легких [5]. Вторичный вариант наблюдают у реципиентов легочного трансплантата, при различных инфекциях, заболеваниях системы крови, а также как следствие назначения лекарств и контакта с различными видами пыли.

Этиология альвеолярного протеиноза легких неясна. Часть случаев, по-видимому, следует считать генетически детерминированными. Альвеолярный протеиноз легких может быть связан с инфекциями, в том числе микобактериальной, грибковыми и пневмоцистной. Хорошо известна ассоциация альвеолярного протеиноза легких с ВИЧ-инфекцией.

Среди причин называют также кремниевую пыль, алюминиевую, титановую и другие виды пыли. Как и многие другие интерстициальные заболевания легких альвеолярный протеиноз легких может быть спровоцирован лекарствами. Развитие заболевания наблюдали при остром и хроническом миелолейкозе, в том числе в сочетании с аспергиллезом и атипичном микобактериозом [2].

Патогенез альвеолярного протеиноза изучен недостаточно. Избыточное накопление сурфактаноподобных фосфолипидов в альвеолярном пространстве может отражать дисбаланс метаболизма фосфолипидов: нарушение их клиренса в сочетании с избыточной продукцией сурфактанта альвеолоцитами второго типа. Клиренс или катаболизм сурфактанта в значительной мере обеспечивается альвеолярными макрофагами. Этот процесс регулируется действием гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Дефицит GM-CSF может являться основной причиной накопления сурфактанта при альвеолярном протеинозе [5].

В течение длительного времени заболевание протекает бессимптомно и нередко выявляется случайно при профилактическом флюорографическом исследовании. Ведущим клиническим признаком болезни является медленно прогрессирующая одышка, которая может сопровождаться сухим или со скудной мокротой кашлем, иногда субфебрильной температурой, похуданием, быстрой утомляемостью [1, 2].

При прогрессировании легочной недостаточности отмечается цианоз. Периоды обострения болезни, сопровождаемые ухудшением общего состояния, лихорадкой, следует рассматривать, вероятно, как присоединение суперинфекции, а не как обострение основного заболевания.

Течение болезни, как правило, хроническое, однако описаны и острые случаи. По мере прогрессирования хронической формы альвеолярного протеиноза усиливается цианоз, формируются «пальцы Гиппократата».

Диагностика альвеолярного протеиноза трудна, вследствие чего срок между началом заболевания и установлением диагноза нередко составляет несколько лет. Патогномоничные клинические признаки при альвеолярном протеинозе отсутствуют, данные лабораторного исследования неспецифичны. При физикальном обследовании больных определяется укорочение перкуторного тона преимущественно над нижними легочными полями. Аускультация выявляет ослабленное везикулярное дыхание, иногда — нежные крепитирующие хрипы.

На рентгенограммах у больных альвеолярным протеинозом определяются мелкоочаговые (мелкоточечные) затемнения, имеющие тенденцию к слиянию. Изменения двухсторонние, симметричные, преимущественная локализация — средние и нижние легочные поля. КТ помогает детализировать изменения, выявляемые на рентгенограммах (симптом «матового стекла», мелкоочаговые затемнения). Корреляция между клиническими и рентгенологическими данными отсутствует: выраженные рентгенологические изменения могут сопровождаться лишь скудной клинической симптоматикой.

Показатели ФВД могут быть в пределах нормы, по мере прогрессирования заболевания выявляется тенденция к формированию рестриктивного синдрома; снижается диффузионная способность легких, усиливается гипоксемия. Фибробронхоскопия не выявляет каких-либо признаков, характерных для альвеолярного протеиноза. При исследовании мокроты и бронхо-альвеолярного смыва может выявляться ШИК-положительное вещество. В лаважной жидкости определяется многократное (в 10–100 раз) увеличение содержания белка.

Наиболее надежным методом диагностики альвеолярного протеиноза является хирургическая биопсия легкого — в альвеолах выявляется материал, дающий пурпурный или лилово-красный цвет при окраске его его реактивом Шиффа.

При альвеолярном протеинозе не показано назначение антибактериальных, кортикостероидных препаратов, иммунодепрессантов в связи с их неэффективностью. Единственным эффективным методом лечения больных альвеолярным протеинозом является лечебный бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ).

Терапевтичний прогноз при альвеолярному протеїнозі, як правило, сприятливий: течення хвороби доброякісне, дуже повільно прогресуюче. Пятилітня виживаемість становить близько 75 % [3]. Летальні исходи в 72 % випадків обумовлені легочною недостатністю. І близько 20 % — в результаті присоединення інфекції. Спонтанна ремісія спостерігається, по даним різних авторів, в 10–30 % випадків [3].

Нижче представлені історії хвороби двох пацієнтів, которым проводилось обстеження і лікування в відділенні інтерстиціальних захворювань легких Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України.

1. Больной П. (історія хвороби № 4605), 1981 года рождения, поступил в клинику 21.09.2009 с жалобами на одышку при подъеме на третий этаж, общую слабость, потливость.

Анамнез заболевания. Одышку при выполнении привычной физической нагрузки отмечает на протяжении

последних трех-четырех лет, связывает с избыточным весом. Ухудшение состояния наблюдается на протяжении 3 мес, когда повысилась температура тела до 38,5 градусов, усилилась одышка, появился незначительный кашель. Обратился к участковому терапевту и с диагнозом левосторонней нижнедолевой пневмонии лечился по месту жительства (антибактериальная терапия, отхаркивающие препараты). После лечения состояние улучшилось, температура нормализовалась, кашель прекратился, но одышка сохранялась.

7.09.2009 резко повысилась температура тела до 38,9 градусов, усилилась одышка, возникла боль в области сердца. Пациента госпитализировали в Хмельницкую областную больницу с диагнозом двухсторонней пневмонии. Была назначена антибактериальная терапия (гатифлоксацин), отхаркивающие препараты. На фоне лечения состояние улучшилось, но на обзорной рентгенограмме легких динамики не было. После проведения пациенту компьютерной томографии (КТ) органов груд-

ной полости с диагнозом «диссеминация неясной этиологии» был направлен в Национальный институт физиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины, где пациент был госпитализирован в отделение интерстициальных заболеваний легких.

Анамнез жизни. Рост и развивался нормально. Хроническими заболеваниями не болел, курил на протяжении 10 лет по 1 пачке в день, оперативных вмешательств не было, аллергологический анамнез не отягощен. В течение 7 лет работает пайщиком со свинцом, контактирует с испарениями полиэтилена и различных кислот.

Данные обследования: общее состояние удовлетворительное, рост — 185 см., вес — 120 кг; кожные покровы и видимые слизистые бледные.

Грудная клетка симметрична, равномерно принимает участие в акте дыхания; перкуторный звук с коробочным оттенком; аускультативно дыхание ослабленное, больше в нижних отделах с обеих сторон.

Національний
Інститут фізіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України
клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Bodyplethysmography

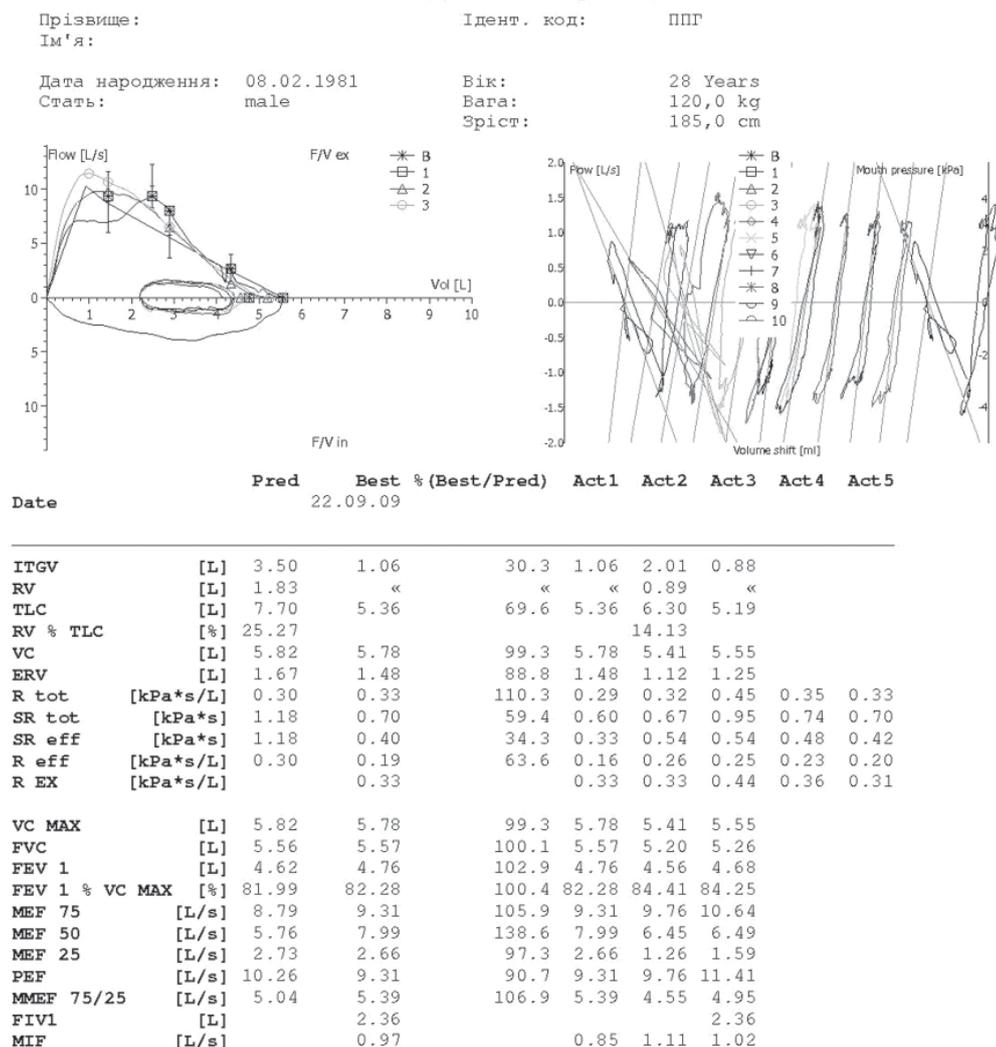


Рис. 1. Результаты бодиплетизмографии больного П.

Пульс — 88 в 1 мин, АД — 130/80. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот увеличен в объёме за счёт подкожной жировой клетчатки, при пальпации мягкий безболезненный. Общ. анализ крови (22.09.09): Нв — 163 г/л, лейкоц. — $7,8 \cdot 10^9$, тромбоциты — $339 \cdot 10^9$. СОЭ — 13 мм/час. Биохимический анализ крови: (24.09.09) билирубин общ. — 68,5 мкмоль/л; глюкоза — 7,2 ммоль/л; АЛТ — 54,3 ме/л; креатинин — 84,7 мкмоль/л; мочевина — 6,44 ммоль/л; общ. белок — 67 г/л. Общ. анализ мочи (22.09.09) — без особенностей.

Фибробронхоскопия (30.09.09) — патологических изменений не выявлено. В промывных водах бронхов — КСП не обнаружено. Необходимо отметить, что после бронхоскопии с проведением БАЛ больной отметил существенное уменьшение одышки.

КТ высокого разрешения (16.09.09): Билатерально в легких — интерстициальная инфильтрация, преобладающая в средне-нижних отделах. Корни легких инфильтрированы. Заключение: Альвеолярный протеиноз легких?

Функция внешнего дыхания. Бодиплетизмография и анализ кривой форсированного выдоха от 22.09.09 (рис. 1): общая емкость легкого (TLC) умеренно снижена (69,6 %), при этом жизненная емкость легких (VC) сохранялась на высоком уровне (99,3 %), и резервный объем выдоха (ERV) соответствовал норме (88,8 %). Уменьшение TLC, с наибольшей вероятностью, объясняется уменьшением остаточного объема легких (RV) вследствие исключения из вентиляции значительного количества альвеол. Это подтверждают результаты единственной удачной попытки измерения RV (0,89 л — 48,6 %), а также резкое уменьшение функциональной остаточной емкости — ITGV (30,3 %).

У больного выявлено выраженное уменьшение диффузионной способности легких — рис. 2 (DLCO — 46,1 %).

ЭКГ (21.09.09) ЭОС не отклонена, синусовый ритм 85 в 1 мин. Гипертрофии желудочков нет. Хроническая гипоксия миокарда.

По данным жалоб, анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования установить диагноз не удалось, в связи с чем пациенту была предложена хирургическая биопсия легких.

08.10.2009 пациенту была проведена открытая биопсия правого легкого, S 10 (д.м.н. Н. С. Опанасенко и сотрудники).

Результаты гистологического исследования биоптатов (рис. 3 на цв. вкладке перед стр. 67): в препаратах легкого определяется субтотальное заполнение альвео-

Національний
Інститут фізіотрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського АМН України
клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Diffusion Single-Breath

Прізвище: Ідент. код: ППГ
Ім'я:
Дата народження: 08.02.1981 Вік: 28 Years
Стать: male Вага: 120,0 kg
Зріст: 185,0 cm

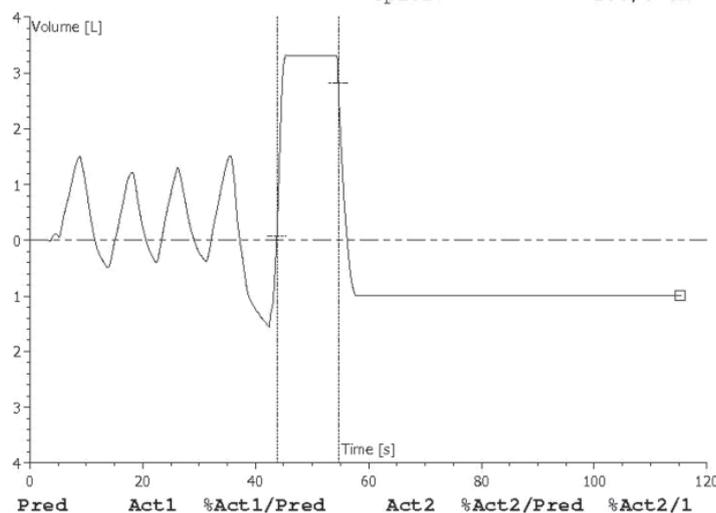


Рис. 2. Результаты исследования диффузионной способности легких больного П.

лярных пространств мелкозернистыми, гомогенными розоватыми (эозинофильными) массами. Очевидных воспалительных изменений, как в виде инфильтратов, так и в межальвеолярных перегородках не наблюдается. Фиброзные изменения представлены незначительно. Лимфоидно-клеточная инфильтрация практически отсутствует. В отдельных полях зрения наблюдаются немногочисленные пигментированные макрофаги. В периферических отделах легкого — имеются мелкие скопления угольной пыли. Определяется умеренная гиперплазия волокнистых структур в подслизистой основе бронхов среднего калибра. Заключение: морфологическая картина в легком соответствует альвеолярному протеинозу.

По данным жалоб, анамнеза, лабораторных, инструментальных и гистологического методов обследования больному был установлен диагноз: альвеолярный протеи-

ноз легких, хроническая форма, фаза обострения, ЛН II ст.

Рекомендовано: лечебные бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем с N-ацетилцистеином. Больной выписан под наблюдение пульмонолога по месту жительства.

Описание второго случая представлено нами с целью демонстрации достаточно высокой эффективности бронхоскопий с проведением лечебных бронхоальвеолярных лаважей.

2. Больной Б. (история болезни № 106) поступил в отделение интерстициальных заболеваний легких 12.01.2010 г. с жалобами на одышку в покое, сухой кашель, общую слабость.

Со слов больного, заболел остро 01.12.2009 г., когда повысилась температура тела до 39–40 °С, появилась сильная одышка, малопродуктивный кашель. С диагнозом внебольничной двухсторонней пневмонии лечился по месту жительства — вначале в отделении интенсивной терапии, затем в терапевтическом отделении. После антибактериальной терапии самочувствие больного несколько улучшилось, однако продолжала беспокоить одышка, сохранялись изменения на рентгенограмме, в

связи с чем был направлен в Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Из анамнеза жизни известно, что раньше ничем не болел, работал бульдозеристом в карьере по добыче глины. Курит около 20 лет в среднем по одной пачке в день. Травм и операций не было, наследственность не отягощена.

Объективно: состояние средней тяжести. Одышка при разговоре.

При осмотре наблюдался диффузный цианоз кожи и слизистых оболочек. Дистальные фаланги пальцев в виде «барабанных палочек», ногти — в форме «часовых стекол». Перкуторный тон над легкими не изменен, аускультативно дыхание ослаблено, хрипов нет. Тоны сердца ясные, тахикардия до 100 в 1 мин. Печень не увеличена, периферических отеков нет.

При рентгенографии органов грудной клетки (Л. Ф. Ломтева) выявлены резко выраженные инфильтративные интерстициальные изменения преимущественно в нижних долях легких (левая половина рис. 4).

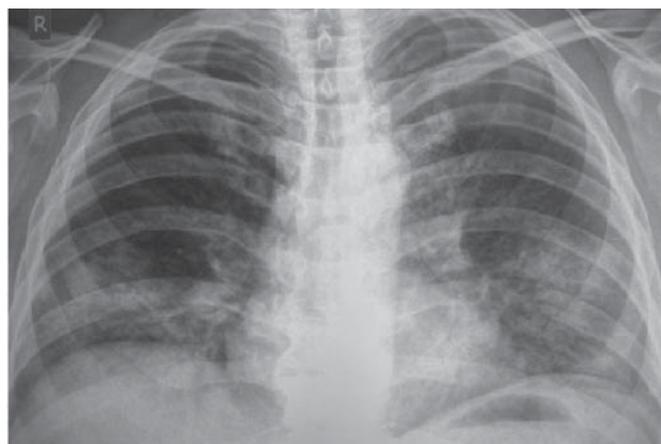


Рис. 4. Динамика данных рентгенографии органов грудной полости больного Б. через 4 мес после проведения лечебных бронхоскопий с бронхоальвеолярным лаважем

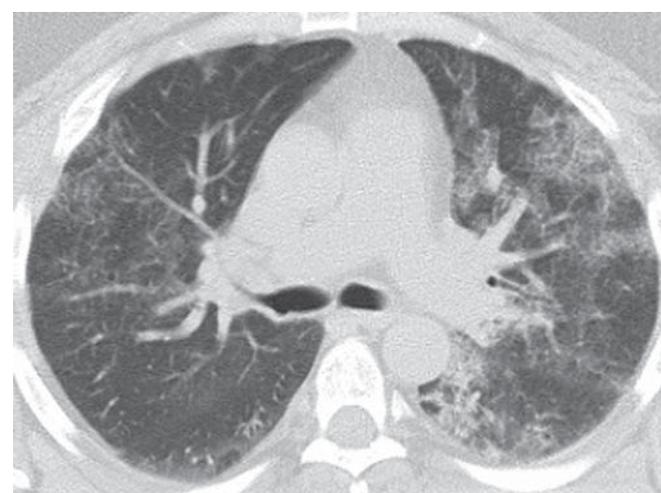
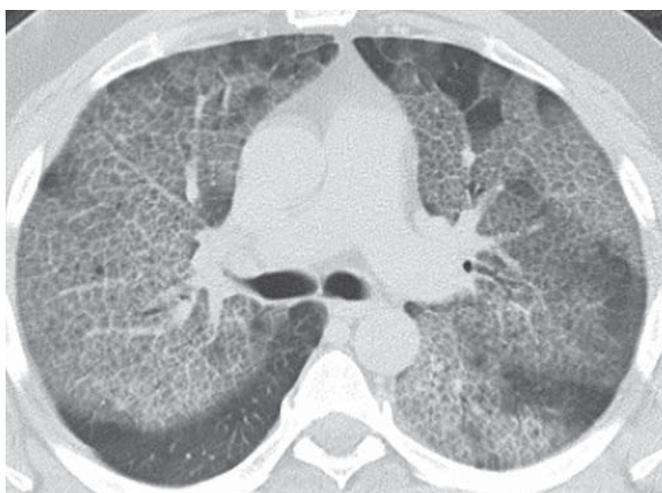


Рис. 5. Динамика данных МСКТ больного Б. через 4 мес после проведения лечебных бронхоскопий с бронхоальвеолярным лаважем

Результаты мультислайсовой компьютерной томографии (МСКТ) легких (Н. Н. Мусиенко): в легких с обеих сторон субтотально определяются участки снижения прозрачности легочной ткани — симптом «матового стекла», которые сливаются в причудливые фигуры, напоминающие географическую карту (левая половина рис. 5).

При газовом анализе крови выявлена резко выраженная гипоксемия (PaO₂ — 40 мм рт. ст., SaO₂ — 77 %). Результаты клинического анализа крови свидетельствовали об эритроцитозе (эритроциты — 6,9 • 10⁹, Hb — 184 г/л). Другие лабораторные показатели были не изменены.

При бодиплетизмографии были получены результаты, примерно аналогичные таковым у больного П. — умеренное снижение TLC за счет резко выраженного уменьшения RV; изменения VC были незначительными. Диффузионная функция легких была резко нарушена: DLCO — 29,3 %.

03.02.2010 г. больному проведена фибробронхоскопия с трансбронхиальной биопсией легкого. Патоморфологическое заключение от 09.02.2010 — морфологическая картина в биоптате легкого характерна для альвеолярного протеиноза (рис. 6 на цв. вкладке).

После установления диагноза больному дважды проведена фибробронхоскопия с бронхо-альвеолярным лаважем, после чего состояние больного значительно улучшилось — уменьшилась одышка, цвет кожных покровов из цианотичного стал бледно-розовым. Выписан из клиники с рекомендациями контрольного обследования через 4 мес.

Повторно госпитализирован 17.05.2010 г. Жалоб при поступлении не предъявлял, хотя при детальном опросе было установлено, что при подъеме на 4-й этаж появ-

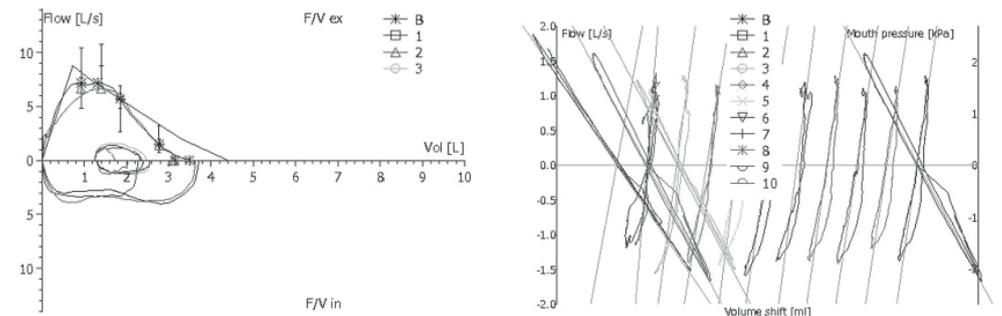
ляется ранее не наблюдавшаяся одышка. Состояние удовлетворительное. Цианоза нет. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет.

Выраженную положительную динамику рентгенологических данных демонстрируют рис. 4 и 5.

Изменения показателей бодиплетизмографии при первой и второй госпитализации представлены на рис. 7.

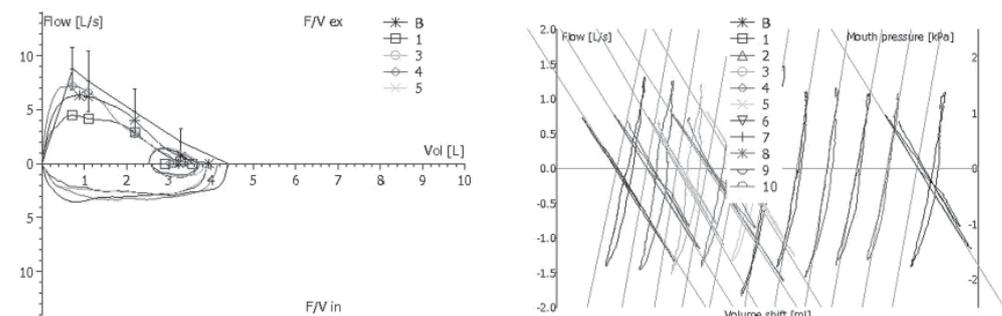
Національний Інститут фізотриатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України
клініко-функціональне відділення, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Bodylethymography

Прізвище: Ідент. код: БВМ 030864
Ім'я:
Дата народження: 03.08.1964 Вік: 45 Years
Стать: male Вага: 84,0 kg
Зріст: 172,0 cm



Date	Pred	Best	% (Best/Pred)	Act1	Act2	Act3	Act4	Act5
01.02.10								

ITGV [L]	3.34	1.86	55.6	2.32	1.86	1.82		
RV [L]	2.01	0.54	26.8	1.00	1.08	0.96		
TLC [L]	6.66	4.24	63.6	3.27	4.71	4.66		
RV % TLC	31.51	12.72	40.4	30.60	23.00	20.64		
VC [L]	4.58	3.70	80.7	2.27	3.63	3.70		
ERV [L]	1.33	1.32	99.4	1.32	0.77	0.86		
R tot [kPa*s/L]	0.30	0.25	81.9	0.33	0.19	0.29	0.24	0.22
SR tot [kPa*s]	1.18	0.60	50.6	0.80	0.47	0.72	0.59	0.54
SR eff [kPa*s]	1.18	0.45	38.3	0.59	0.21	0.40	0.50	0.38
R eff [kPa*s/L]	0.30	0.19	61.9	0.24	0.09	0.16	0.21	0.16
R EX [kPa*s/L]		0.34		0.32	0.27	0.36	0.31	0.34



Date	Pred	Best	% (Best/Pred)	Act1	Act2	Act3	Act4	Act5
17.05.10								

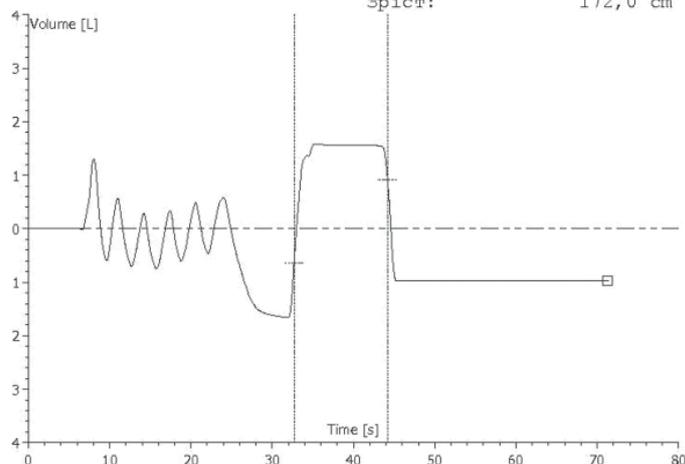
ITGV [L]	3.34	2.07	62.0	2.14	2.07	2.00	2.10	2.05
RV [L]	2.01	1.37	67.8	1.61	1.36	1.39	1.39	1.38
TLC [L]	6.66	5.75	86.3	5.51	5.27	5.51	5.76	
RV % TLC	31.51	23.74	75.3	29.12	25.79	25.23	23.88	
VC [L]	4.58	4.39	95.7	3.91	3.91	4.12	4.39	
ERV [L]	1.33	0.71	53.3	0.54	0.64	0.71	0.68	
R tot [kPa*s/L]	0.30	0.24	81.0	0.29	0.24	0.22	0.25	0.28
SR tot [kPa*s]	1.18	0.64	54.7	0.77	0.64	0.59	0.66	0.73
SR eff [kPa*s]	1.18	0.54	46.3	0.67	0.55	0.48	0.55	0.61
R eff [kPa*s/L]	0.30	0.21	68.6	0.25	0.21	0.18	0.21	0.23
R EX [kPa*s/L]		0.32		0.34	0.33	0.34	0.33	0.33

Рис. 7. Динамика структуры TLC больного Б. через 4 мес после лечебных фибробронхоскопий с проведением бронхо-альвеолярного лаважа

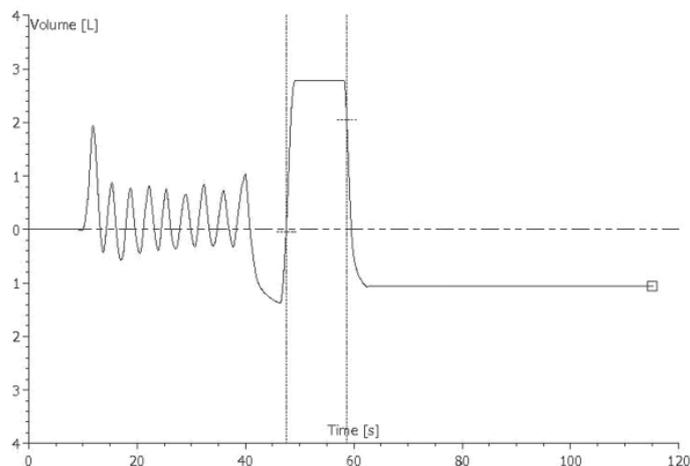
Національний Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України
клініко-функціональне відділення, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Diffusion Single-Breath

Прізвище: Ідент. код: ВВМ 030864
Ім'я:
Дата народження: 03.08.1964 Вік: 45 Years
Стать: male Вага: 84,0 kg
Зріст: 172,0 cm



Date	Pred	Act1	%Act1/Pred	Act2	%Act2/Pred	%Act2/1
01.02.10						
DLCOSB	10.11	2.96	29.3			
Hb		14.60				
DLCOc	10.11	2.96	29.3			
VA	6.51	3.65	56.1			
KCOc	1.52	0.81	53.4			



Date	Pred	Act1	%Act1/Pred	Act2	%Act2/Pred	%Act2/1
17.05.10						
DLCOSB	10.11	6.69	66.1			
Hb		14.60				
DLCOc	10.11	6.69	66.1			
VA	6.51	5.18	79.6			
KCOc	1.52	1.29	85.1			

Рис. 8. Динаміка дифузійної здатності легких хворого Б. через 4 міс після лікувальних фібробронхоскопій з проведенням бронхо-альвеолярного лаважу

Отмечено значительное увеличение TLC за счет возрастания RV и, в меньшей мере, VC.

Более чем в два раза увеличилась диффузионная способность легких — 66,1 % (исх. — 29,3 %) — рис. 8.

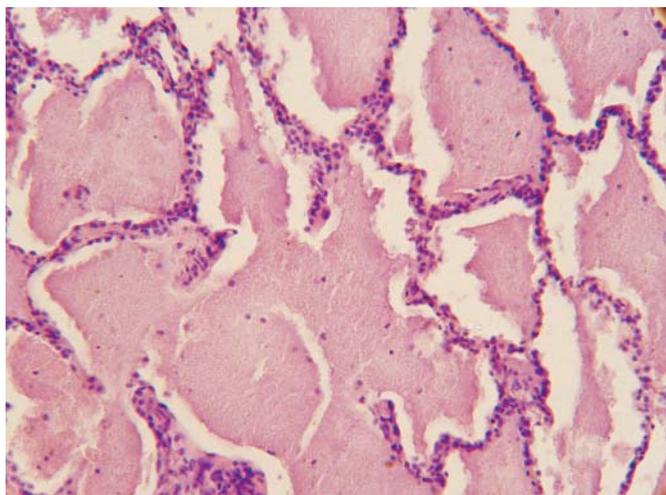
Соответственно, показатели газового состава крови приблизились к уровню нормальных величин — PaO₂ — 63 мм рт. ст., SaO₂ — 92 % (исх. — 40 мм рт. ст., SaO₂ — 77 %).

Таким образом, проведение лечебных бронхоскопий было достаточно высокоэффективным.

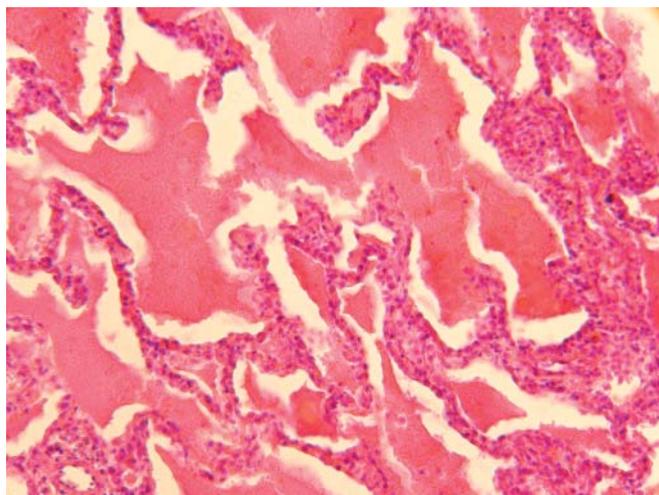
Анализ описанных случаев альвеолярного протеиноза легких позволил установить, что тяжесть состояния больных, несомненно, была обусловлена нарушением диффузионной способности легких вследствие заполнения альвеол белково-липидным субстратом. Вместе с тем в обоих случаях отмечено значительное уменьшение общей емкости легких, обусловленное не столько снижением жизненной емкости легких, сколько резко выраженным уменьшением остаточного объема. С нашей точки зрения, эти данные могут служить дополнительным критерием диагностики альвеолярного протеиноза легких.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей* [Текст] / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. — Санкт-Петербург: Нормедиздат, 2005. — 560 с.
2. *Интерстициальные болезни легких. Практическое руководство* [Текст] / Под ред. Н. А. Мухина. — Москва: Литтерра, 2007. — 432 с.
3. *Seymour, J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years* [Text] / J. Seymour, J. J. Presneill // Amer. J. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 215–235.
4. *Shah, P. L. Pulmonary alveolar proteinosis* [Text] / P. L. Shah, D. M. Hansell, P. R. Lawson et al. // Thorax. — 2000. — Vol. 55. — P. 67–67.
5. *Trapnell, B. C. Pulmonary alveolar proteinosis* [Text] / B. C. Trapnell // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 26. — P. 2527–2539.

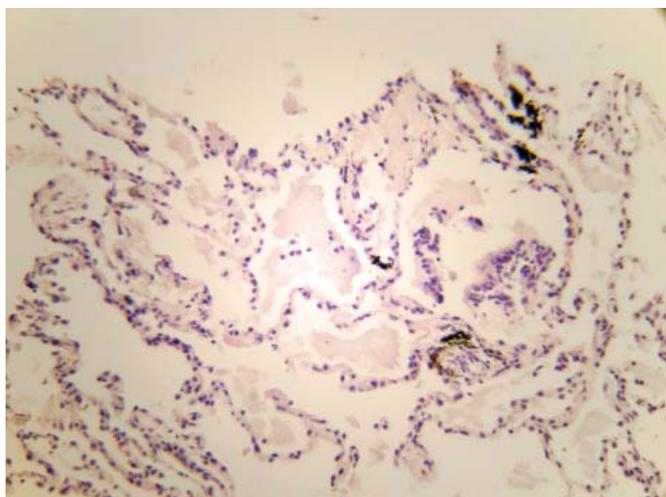


Определяются альвеолы, практически полностью выполненные слабо зернистыми слабо эозинофильными массами, содержащие единичные клетки — альвеолоциты. Межальвеолярные перегородки мало изменены, незначительно утолщены вследствие их инфильтрации немногочисленными лимфоидными клетками, моноцитами. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 200.

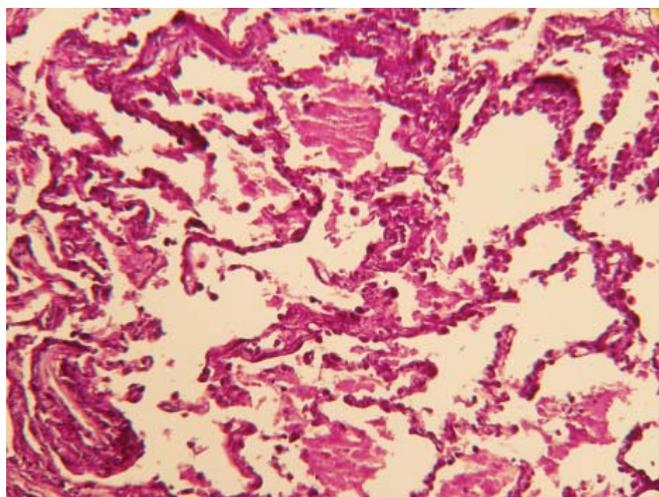


Определяются альвеолы, выполненные гомогенными, с признаками зернистости, массами, интенсивно окрашенными в ярко-розовый цвет и содержащие единичные клетки — альвеолоциты. Отмечается формирование кристаллоподобных структур. Межальвеолярные перегородки мало изменены, незначительно утолщены вследствие их инфильтрации немногочисленными лимфоидными клетками, моноцитами. ШИК-реакция. Ув. х 200.

Рис. 3. Результаты гистологического исследования биоптата легкого больного П. (открытая биопсия)



Альвеолы частично заполнены слабо зернистыми эозинофильными массами, содержащие единичные клетки — альвеолоциты. Межальвеолярные перегородки мало изменены, незначительно утолщены вследствие их инфильтрации немногочисленными лимфоидными клетками, моноцитами. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х 200.



Альвеолы, частично выполненные гомогенными, с признаками зернистости, массами, интенсивно окрашенными в ярко-розовый цвет и содержащие единичные клетки — альвеолоциты. Отмечается формирование кристаллоподобных структур. Межальвеолярные перегородки мало изменены, незначительно утолщены вследствие их инфильтрации немногочисленными лимфоидными клетками, моноцитами. ШИК-реакция. Ув. х 200.

Рис. 6. Результаты гистологического исследования биоптата легкого больного Б. (трансбронхиальная биопсия)