

3. ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) — редкое заболевание легких, характеризующееся накоплением в альвеолах сурфактантоподобного липопротеинового вещества. Выделяют три формы заболевания: аутоиммунный (ранее именовался первичным или идиопатическим), вторичный и врожденный ЛАП [4].

Эпидемиология

Распространенность ЛАП в разных странах колеблется от 4 до 40 случаев на 1 млн населения, заболеваемость оценивается на уровне 0,2 на 1 млн. Аутоиммунная форма заболевания наблюдается в 90 % случаев ЛАП [13].

В 2001 году Seymour J. F. и Presneill J. J. опубликовали детальный обзор литературы, включающий описание 410 больных ЛАП [28]. В ретроспективном исследовании, проведенном во Франции, представлен анализ 41 случая [6]. В 2008 году японскими учеными опубликованы материалы эпидемиологического исследования, включающего 248 пациентов [13].

Несмотря на то, что аутоиммунный ЛАП наблюдается в 90 % случаев, эта форма заболевания редко ассоциируется с другими аутоиммунными болезнями. По данным Seymour J. F. и Presneill J. J. [28], только у 7 (1,7 %) из 410 пациентов были выявлены другие аутоиммунные болезни.

ЛАП встречается у мужчин в два раза чаще, чем у женщин; средний возраст пациентов составляет 51 год [6]. Более половины больных (56 %) являются курильщиками [13, 28].

Этиология и патогенез

В развитии заболевания ключевую роль играет нарушение обмена сурфактанта — белково-липоидного комплекса, секрети-

руемого пневмоцитами II типа. Сурфактант уменьшает поверхностное натяжение альвеол и предотвращает их коллапс в конце выдоха, а также принимает участие в механизмах антиинфекционной защиты.

Сурфактант инактивируется путем перехода в поверхностно-неактивные агрегаты, основная часть которых реутилизируется пневмоцитами II типа. Остальная часть сурфактанта катаболизируется альвеолярными макрофагами (АМ). Этот процесс регулируется цитокинами, ключевым из которых является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Нарушение взаимодействия GM-CSF с клеточными рецепторами ведет к тому, что клетки-мишени не получают сигнал для расщепления сурфактанта, в связи с чем происходит его избыточное накопление в альвеолах.

При аутоиммунной форме ЛАП в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и в сыворотке крови определяют аутоантитела против GM-CSF в высоких концентрациях [18], которые блокируют его активность, в связи с чем АМ не получают сигнала для катаболизма сурфактанта [12]. Аутоиммунный механизм ЛАП был подтвержден в эксперименте: введение обезьянам антител к GM-CSF индуцировало развитие ЛАП, не отличимого от ЛАП у человека [25].

Вторичный ЛАП встречается при острой миелоидной и лимфоидной лейкемии [14, 24], лимфоме [8], заболеваниях соединительной ткани [26, 33], пневмоцистной инфекции у больных СПИД [30]. При этих заболеваниях уменьшается численность АМ и снижается их функциональная способность к утилизации сурфактанта.

Опубликованы многочисленные сообщения о развитии ЛАП после вдыхания минеральной пыли (кремний, тальк, цемент, каолин), металлических частиц (алюминий, титан) [4]. Получены экспериментальные модели на животных, демонстрирующие развитие ЛАП после ингаляции порошка никеля, кремния, титана, кварца, индия, алюминия [4, 19]. Частицы металлов вызывали приток АМ в альвеолярные пространства, за которым следовала пролиферация пневмоцитов II типа и накопление фосфолипидов. АМ переполнялись фосфолипидным материалом, а альвеолы заполнялись липопротеиновыми включениями.

Врожденная форма ЛАП обусловлена мутациями генов, кодирующих структуру белков сурфактанта В и С или β_c -цепи рецептора для GM-CSF [4].

Патоморфологическая характеристика

В случаях аутоиммунного ЛАП гистологические срезы демонстрируют альвеолярные пространства и ряд мелких бронхиол, заполненных аморфным, гранулярным эозинофильным материалом (рис. 3.1). Клеточный детрит, включающий альвеолярные макрофаги в состоянии дегенерации, слущенные пневмоциты и осколки холестерина, можно часто обнаружить в срезах ткани. Возможно наличие гиперплазии пневмоцитов II типа очагового характера. Эозинофильный материал внутри альвеол по своим гистохимическим свойствам обычно является ШИК-позитивным с использованием диастазы, муцикармин-негативным и оказывает положительную реакцию при иммуногистохимическом исследовании с протеинами А, В и С сурфактанта [11]. Обычно альвеолярная архитектоника сохранена, хотя могут присутствовать минимальные проявления воспаления неспецифического характера. Усиление признаков интерстициального воспаления должно вызывать подозрение на присоединение инфекционного процесса [1].

При длительном течении заболевания может развиваться интерстициальный фиброз. Альвеолы, граничащие с очагами внутриальвеолярных скоплений протеина, могут проявлять вторичные эмфизематозные изменения [10].

В случаях врожденного ЛАП внутриальвеолярный материал встречается не часто и при иммуногистохимическом исследовании негативен в отношении протеина В сурфактанта (в случаях, обусловленных генетическим дефицитом протеина В сурфактанта). Кроме того, в таких случаях бывают проявления нарушенной альвеолярной структуры, в частности, в виде утолщенных межалвеолярных перегородок, примитивного типа строения альвеол и изменений пневмоцитов по типу регенеративной гиперплазии. Следует отметить, что в некоторых случаях врожденного ЛАП могут обнаруживаться явления десквамативной интерстициальной пневмонии по данным трансбронхиальной биопсии легкого, тогда как типичные морфологические

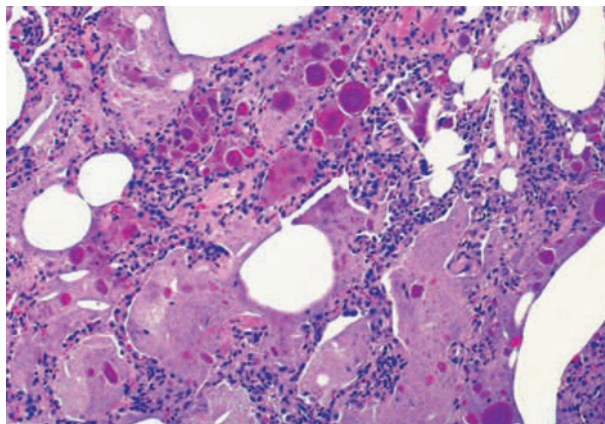


Рис. 3.1. Аутоиммунный ЛАП. Определяются альвеолы, субтотально выполненные розоватыми гранулярными аморфными массами, в которых присутствуют многочисленные округлые малиново-сиреневого цвета глобулы белковой природы – именно они имеют специфическую окраску в цитологических препаратах при исследовании БАЛ (гематоксилин-эозин, 100 ×) [11].

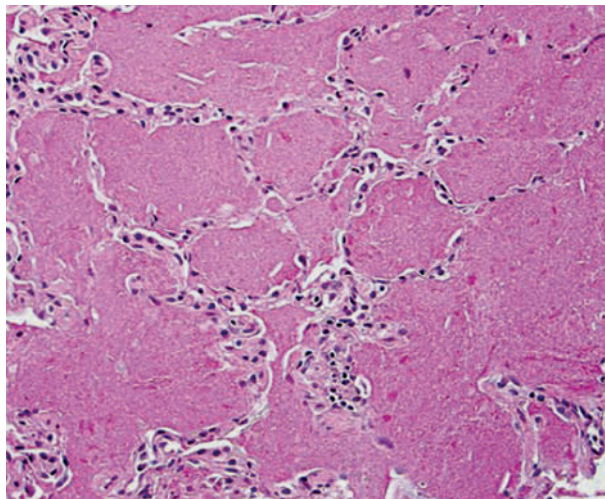


Рис. 3.2. Аутоиммунный ЛАП. Микрофотография с небольшим увеличением (100 ×, ШИК-реакция) демонстрирует при такой окраске слабоположительную реакцию и гранулярную структуру внутриальвеолярных депозитов [10].

проявления для ЛАП могут присутствовать только в субплевральных участках легких [11].

В случаях вторичного ЛАП, вследствие воздействий внешней среды, в гистопрепаратах могут быть гистологические доказательства частичек, вызвавших эту патологию.

Клинические проявления

Почти в одной трети случаев отмечается бессимптомное течение ЛАП, а диагноз устанавливают после обследования по результатам профилактической рентгенографии. Клинические симптомы ЛАП неспецифичны: одышка наблюдается в среднем в 39 % случаев, сухой или со скудной мокротой кашель — в 21 % [6, 13]. Боль в груди, уменьшение массы тела, слабость и лихорадка являются относительно редкими проявлениями ЛАП. Кровохарканье отмечается только в случаях инфекционных осложнений [6]. Цианоз и утолщение ногтевых фаланг пальцев встречаются примерно у 30 % больных. Данные физикального обследования легких обычно соответствуют норме.

Рентгенологические признаки

Рентгенография органов грудной полости

На рентгенограммах у больных ЛАП определяются симметричные, билатеральные затенения, расположенные преимущественно в прикорневых и базальных легочных полях (рис. 3.3). Ассиметричные или односторонние изменения с преимущественным распределением в верхних отделах встречаются в 15–20 % случаев [9].

Корреляция между клиническими и рентгенологическими данными отсутствует: выраженные рентгенологические изменения могут сопровождаться скудной клинической симптоматикой [4].

Компьютерная томография высокого разрешения

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) является основным инструментом в диагностике ЛАП. КТВР-признаки позволяют уверенно предположить наличие ЛАП, хотя и не являются патогномоничными. Преобладают измене-



Рис. 3.3. Аутоиммунный ЛАП. Двусторонние диффузные затенения в прикорневых и базальных отделах [4].

ния по типу «матового стекла», септальная ретикулярность и паренхимальные уплотнения (рис. 3.4) [4].

Ретикулярность часто накладывается на зоны «матового стекла», формируя паттерн, напоминающий неправильное покрытие мостовой («crazy paving»-паттерн), характерный для ЛАП. Затенения также напоминают географическую карту, на которой пораженные области непосредственно граничат со здоровой тканью. Значительные уплотнения паренхимы обычно ассоциированы с инфекцией и наблюдаются редко. Внутригрудные лимфоузлы, как правило, не увеличены.

Необходимо отметить, что «crazy paving»-паттерн встречается и при других патологических состояниях — отеке легких, кровоизлияниях в паренхиме, инфекциях (микоплазменной и пневмоцистной) и бронхиолоальвеолярном раке [15].

Бронхоальвеолярный лаваж

Важное значение в диагностике ЛАП имеет исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) [34]. Типичным

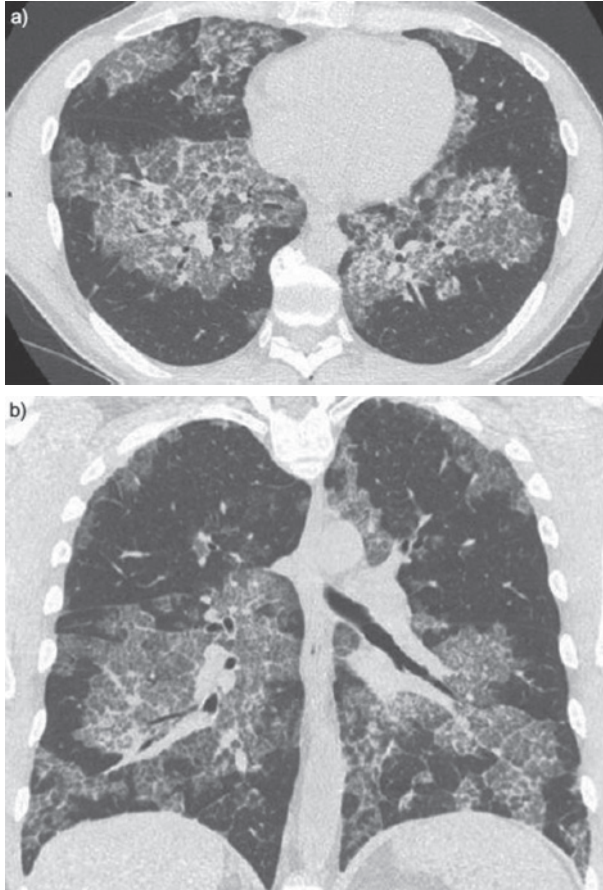


Рис. 3.4. Аутоиммунный ЛАП. КТВР: ретикулярность на фоне «матового стекла», формирующая «crazy paving»-паттерн. Пораженные зоны непосредственно граничат с интактными участками паренхимы (географическое распределение). а) горизонтальный срез и б) продольная реконструкция [4].

для ЛАП является молочный цвет ЖБАЛ (рис. 3.5) при условии, что лаваж выполнен в пораженном участке легкого с высоким содержанием липопротеинового материала [4].

Положительная реакция содержимого лаважа при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция) является достаточно специфичной для ЛАП. Клеточный состав ЖБАЛ характеризу-



Рис. 3.5. Легочный альвеолярный протеиноз: молочный цвет ЖБАЛ (b) в сравнении с нормальной жидкостью (a) [4].

ется увеличением общего количества клеток (свыше $300000 \text{ кл.} \times \text{мл}^{-1}$) с преобладанием лимфоцитов (в среднем — 57 %) и высоким содержанием пенистых макрофагов с включением эозинофильных гранул [23].

Антитела к GM-CSF

Наличие антител к GM-CSF является специфичным для аутоиммунной формы ЛАП. Применяются два метода их определения — метод ELISA (золотой стандарт) и функциональный тест, основанный на способности сыворотки, содержащей антитела к GM-CSF, ингибировать пролиферацию клеток TF1-линии, очень чувствительной к активности GM-CSF [25].

Антитела к GM-CSF в низких концентрациях могут определяться у здоровых лиц и у больных острой миелоидной лейкемией. Концентрация антител $> 19 \text{ } \mu\text{g} \times \text{мл}^{-1}$ является специфичной для аутоиммунного ЛАП, а концентрация $< 10 \text{ } \mu\text{g} \times \text{мл}^{-1}$ позволяет уверенно исключить этот диагноз [31].

Функция внешнего дыхания и газовый состав крови

У 10–30 % больных ЛАП нарушений функции внешнего дыхания при спирометрии не наблюдается [4]. В большинстве случаев регистрируется рестриктивный тип вентиляционных расстройств. Характерным для ЛАП является нарушение структуры общей емкости легких (TLC) с резким (до 30–50 % от должных величин) уменьшением остаточного объема легких (RV) вследствие заполнения альвеолярного пространства липопротеиновым субстратом. При этом уменьшение TLC и жизненной емкости легких (VC) выражено в меньшей степени (до 60–70 %). У всех пациентов отмечаются нарушения диффузионной способности легких, уменьшение показателя DLCO достигает 40–50 % [6, 9]. В большинстве случаев наблюдается гипоксемия.

Хирургическая биопсия легкого

Для диагноза обычно достаточно наличия характерных изменений ЖБАЛ в сочетании с типичными КТВР-признаками [9]. Необходимость проведения биопсии легкого возникает в случаях присутствия типичного «crazy paving»-паттерна при выполнении КТВР в сочетании с неубедительными результатами исследования ЖБАЛ. Достаточно информативным методом является трансбронхиальная биопсия легкого. По сведениям Inoue Y. и соавт. [13], из 203 больных аутоиммунным ЛАП окончательный диагноз был установлен на основании результатов открытой биопсии легкого в 8 % случаев, трансбронхиальной биопсии — в 42 %.

Лечение

Стандартным методом симптоматического лечения больных ЛАП является общий лаваж легкого. Современное патогенетическое лечение проводится по двум направлениям — повышение клиренса сурфактанта путем введения экзогенного GM-CSF и снижение уровня антител к GM-CSF с помощью препарата ритуксимаб и плазмафереза.

Общий лаваж легкого

Классический лечебный бронхоальвеолярный лаваж выполняется под общей анестезией в операционной или специальном помещении, оснащенном оборудованием для интенсивной терапии. Проводится раздельная интубация обоих легких, при этом одно легкое подвергается лаважу, а другое подключается к аппарату искусственной вентиляции. Лаваж осуществляется путем введения и последующего отсасывания 1 л теплого (37°C) физиологического раствора. Процесс повторяется до тех пор, пока жидкость не становится менее мутной. Обычно требуется около 15 л раствора. Лаваж второго легкого может быть выполнен через 24–48 ч [6].

Наиболее частыми осложнениями являются снижение сатурации крови кислородом, судороги, пневмоторакс, плевральный выпот и лихорадка, связанные с присоединением инфекции.

Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что лечебный лаваж легких существенно улучшает выживаемость больных. В 85 % случаев после проведения общего лаважа легких пациенты демонстрируют клиническое улучшение, положительную динамику рентгенологических и функциональных данных. В частности, уже через несколько дней после проведения лечебного БАЛ наблюдается значительное увеличение RV, TLC, DLCO и PaO₂. Примерно в 50 % случаев достаточно проведения одной процедуры, остальные пациенты нуждаются в повторном лечебном БАЛ [28].

Опубликованы положительные результаты применения лечебного лаважа одной доли легкого с помощью фибробронхоскопии под местной анестезией [5, 6, 7].

GM-CSF-заместительная терапия

Препарат, содержащий GM-CSF (Sargramostim, Bayer AG), применяют ингаляторно или путем подкожных инъекций [16, 27]. В открытом исследовании эффективности GM-CSF-заместительной терапии [32] установлено, что применение препарата путем подкожного введения было эффективным у 12 из 25 больных ЛАП (48 %). При этом улучшение наступало медленнее по сравнению с темпами положительной динамики клинических и функциональных данных после проведения лечебного БАЛ.

Более эффективным является ингаляционное применение GM-CSF — положительный эффект достигается в 68–91 % случаев [29, 35].

Ритуксимаб и плазмаферез

Иммуносупрессивная терапия, особенно кортикостероидами, не только неэффективна при ЛАП, но и может представлять риск возникновения инфекционных осложнений. Теоретически плазмаферез может быть эффективным в отношении концентрации антител к GM-CSF и улучшать течение заболевания, как при синдроме Гудпасчера. Однако учитывая, что аутоиммунный механизм наиболее распространенной формы ЛАП был установлен сравнительно недавно, сведения об успешном применении плазмафереза у больных ЛАП представлены в литературе в единичных сообщениях [17, 20].

Ритуксимаб, представляющий собой комплекс моноклональных антител к CD20 антигену В-лимфоцитов, способен улучшать течение ЛАП за счет снижения концентрации антител к GM-CSF. Положительный эффект препарата наблюдается примерно у 80 % больных [2, 3, 21].

GM-CSF-заместительная терапия и лечение ритуксимабом являются методами, альтернативными общему лаважу легких, и применяются в случаях неэффективности БАЛ или наличия противопоказаний к его проведению.

Течение и прогноз

В работе Inoue Y. и соавт. [13] представлены данные о естественном течении ЛАП без клинических проявлений у 39 пациентов, которым не проводилось лечение. У 11 больных (28 %) наблюдалось спонтанное улучшение, у 3 (7 %) — ухудшение и у 25 (64 %) — стабильное течение. Однако, по наблюдениям Tazawa R. и соавт. [29], у 9 из 11 больных со спонтанной ремиссией через короткое время развилось ухудшение течения ЛАП.

В связи с широким применением метода лечебного лаважа легких пятилетняя выживаемость у больных аутоиммунным ЛАП достигает почти 95 % [13].

Собственные наблюдения

За период с 2009 по 2011 годы в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии (НИФП) им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины диагноз легочного альвеолярного протеиноза был установлен у 4 мужчин в возрасте от 31 до 35 лет и у одной женщины 39 лет. Диагноз был подтвержден результатами гистологического исследования биоптатов легкого (открытая биопсия — 1, трансбронхиальная — 4).

Основным субъективным проявлением болезни была одышка: при выполнении привычной физической нагрузки — у 2 пациентов, при незначительной нагрузке — у 2, в состоянии покоя — у 1. У 4 больных наблюдался редкий сухой кашель, 2 пациента отмечали потерю массы тела на 5–6 кг за последние 6 мес.

В 2 случаях заболевание началось остро: внезапно повысилась температура тела до 39°C, появилась сильная одышка, кашель с выделением скудной мокроты. Лечились в терапевтическом стационаре по месту жительства с диагнозом внебольничной двусторонней пневмонии. После проведения антибактериальной терапии состояние больных улучшилось, однако одышка и изменения на рентгенограммах сохранялись, в связи с чем пациенты были направлены в НИФП для уточнения диагноза и лечения.

У 3 пациентов (2 мужчин и 1 женщина) первые проявления болезни в виде незначительной одышки при физической нагрузке появились 3–4 года назад. Одышка медленно прогрессировала. Пациентка обратилась к врачу, после рентгенологического обследования был установлен диагноз пневмонии, в связи с чем безуспешно лечилась на протяжении 1 месяца и в итоге была направлена в НИФП с диагнозом: саркоидоз? Мужчины по поводу одышки к врачу не обращались до тех пор пока не присоединилась инфекция нижних дыхательных путей, которая проявлялась в виде высокой температуры тела, резкого усиления одышки. Лечились в стационаре с диагнозом двусторонней пневмонии, после чего были направлены в НИФП для уточнения диагноза.

3 больных до последнего времени работали в неблагоприятных условиях: один пациент на протяжении 7 лет работал пайщиком в контакте с испарениями олова и кислот, второй — бульдозерист по добыче глины, третий — строитель,

работа связана с запыленностью. 3 пациента — курильщики со стажем от 10 до 15 пачко-лет. Хронических сопутствующих заболеваний в анамнезе нет.

При поступлении в клинику у одного больного общее состояние было средней тяжести: одышка при разговоре, диффузный цианоз кожи и слизистых оболочек. У остальных пациентов — состояние удовлетворительное. Физическое состояние 2 пациентов характеризовалось умеренным уменьшением массы тела. Изменения ногтевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» отмечались в одном случае, изменения ногтей в виде «часовых стекол» — у 2 пациентов.

При аускультации легких дыхание везикулярное, у 2 больных — ослабленное в нижних отделах.

По данным анализа крови, у 3 больных отмечался эритроцитоз с повышением уровня гемоглобина.

Результаты рентгенологического обследования были однотипными у всех пациентов. На обзорных рентгенограммах определялись симметричные билатеральные затенения, расположенные преимущественно в прикорневых и базальных легочных полях. При компьютерной томографии легких у всех больных присутствовал типичный «crazy paving»-паттерн.

При бодиплетизмографии отмечались характерные изменения структуры TLC — резкое уменьшение RV, умеренное снижение TLC, незначительное уменьшение и даже нормальная величина VC. Спирометрические показатели бронхиальной проходимости соответствовали норме.

У всех пациентов наблюдались умеренные и резко выраженные нарушения диффузионной способности легких (от 60 до 29 % от должной величины).

В 3 случаях наблюдалась умеренная и резко выраженная гипоксемия в состоянии покоя: PaO_2 — 58, 48 и 40 мм рт. ст. У 2 пациентов снижение напряжения кислорода в крови было незначительным.

Всем больным произведена хирургическая биопсия легкого: трансбронхиальная — у 4 (канд. мед. наук О. И. Шпак) и открытая — у 2 (доктор мед. наук Н. С. Опанасенко). Результаты

патогистологического исследования биоптатов подтвердили клинический диагноз ЛАП во всех случаях.

Всем больным были проведены лечебные бронхоальвеолярные лаважи с использованием фибробронхоскопии под местной анестезией. Уже в первые дни после проведения БАЛ у 4 пациентов наблюдалось значительное улучшение состояния — уменьшение одышки, цианоза, степени артериальной гипоксемии, существенное улучшение структуры TLC и диффузионной способности легких. В одном случае (женщина) заметных положительных изменений в течении болезни после БАЛ не отмечалось. Пациентке даны рекомендации проведения плазмафереза и повторного БАЛ через 3 мес.

Оценка отдаленных результатов применения лечебного БАЛ проведена у 3 пациентов (2 больных выписаны из клиники недавно). В 2 случаях наблюдалось полное исчезновение патологических изменений в легких с нормализацией структуры TLC, диффузионной способности легких и газового состава крови. У одного пациента с положительными результатами непосредственно после проведения БАЛ через полгода возникло новое ухудшение состояния, по поводу которого больной был вновь госпитализирован для проведения повторной серии БАЛ.

Суммируя результаты клинических наблюдений, можно сделать следующие выводы.

Практически все пациенты с патологическими процессами в легких неясного генеза и неуспешными результатами лечения направляются из областей в НИФП. В связи с этим нам представилось возможным приблизительно определить показатель заболеваемости ЛАП в Украине. Этот показатель составил 0,3 на 1 млн населения в год, что несколько превышает уровень заболеваемости ЛАП в Европе (0,2 на 1 млн).

Все больные были примерно одного возраста (31–39 лет), среди них преобладали мужчины (4 из 5).

3 пациента работали в условиях запыленности и загазованности окружающего воздуха, что не исключает вторичную природу ЛАП.

Основным субъективным проявлением болезни была одышка, у 4 пациентов наблюдался редкий сухой кашель.

В 4 случаях из 5 к диагнозу ЛАП привело инфекционное осложнение болезни, только в одном случае поводом для обращения к врачу была одышка.

По данным опроса, период от появления первых симптомов ЛАП до момента установления диагноза составляет в среднем 3–4 года.

Клинические симптомы, результаты анализа крови не патогномоничны для ЛАП, они являются отражением респираторной недостаточности (одышка, цианоз, симптомы «барабанных палочек» и «часовых стекол», компенсаторный эритроцитоз и повышение уровня гемоглобина, гипоксемия).

Результаты обзорной рентгенографии органов грудной полости и компьютерной томографии были однотипными у всех больных (симметричные билатеральные затенения преимущественно в прикорневых и базальных легочных полях, «srazy raving»-паттерн на КТВР).

Отличительным признаком ЛАП является характер изменений структуры общей емкости легких — умеренное снижение TLC за счет резкого уменьшения RV, при этом VC уменьшается незначительно. У всех пациентов значительно нарушена диффузионная способность легких.

Лечебный лаваж легких был эффективным у 4 из 5 пациентов, вместе с тем в одном случае наблюдался рецидив заболевания.

Ниже приведено более детальное описание одного из случаев.

Больной Б., 35 лет, поступил в отделение интерстициальных заболеваний легких НИФП с жалобами на одышку в покое, сухой кашель, общую слабость.

Со слов больного, заболел остро месяц назад, 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 НИФП 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 неотягощена.

Объективно: состояние средней тяжести. Одышка при разговоре, 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 выявлены резко выраженные инфильтративные интерстициальные изменения преимущественно в нижних долях легких (рис. 3.6 А).

Результаты многосрезовой (мультикислайдовой) компьютерной томографии (МСКТ) легких: в легких с обеих сторон субтотально определяются участки снижения прозрачности легочной ткани – симптом «матового стекла», которые сливаются в причудливые фигуры, напоминающие географическую карту (рис. 3.7 А).

При газовом анализе крови выявлена резко выраженная гипоксемия (PaO_2 – 40 мм рт. ст., SaO_2 – 77 %). Результаты клинического анализа крови свидетельствовали об эритроцитозе (эритроциты – $6,9 \times 10^{12}$, Нв – 184 г/л). Другие лабораторные показатели были не изменены.

При бодиплетизмографии – умеренное снижение TLC за счет резко выраженного уменьшения RV; изменения VC были незначительными (рис. 3.8). Диффузионная функция легких была резко нарушена: DLCO – 29,7 % (рис. 3.9).

Больному проведена фибробронхоскопия с трансбронхиальной биопсией легкого. Патоморфологическое заключение: морфологическая картина в биоптате легкого характерна для альвеолярного протеиноза (рис. 3.10).

После установления диагноза больному дважды проведена фибробронхоскопия и лечебный бронхоальвеолярный лаваж, после чего состояние больного значительно улучшилось — уменьшилась одышка, цвет кожных покровов из цианотичного

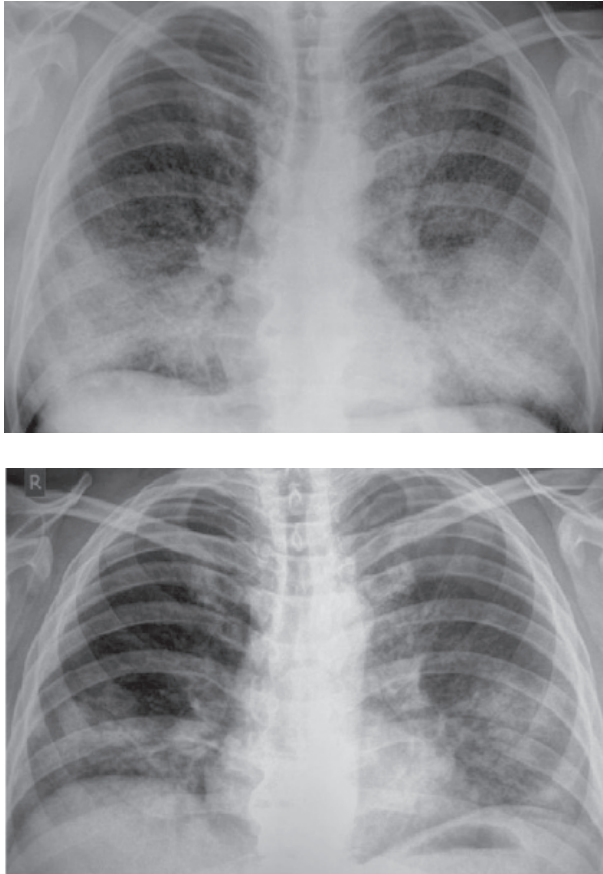


Рис. 3.6. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости больного Б.: А — до лечения, Б — через 3 мес после проведения лечебного БАЛ.

стал бледно-розовым. Выписан из клиники с рекомендациями контрольного обследования через 3 месяца.

При повторной госпитализации через 3 месяца жалоб не предъявлял, хотя при детальном опросе было установлено, что при подъеме на 4-й этаж появляется одышка. Состояние удовлетворительное. Цианоза нет. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет.

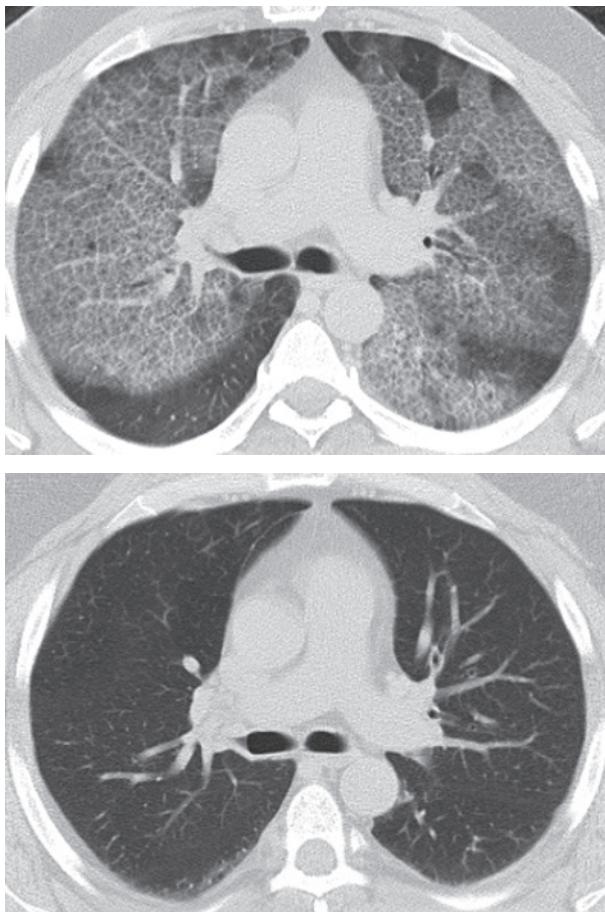


Рис. 3.7. Результаты МСКТ больного Б.: А – до лечения, Б – через 9 мес после проведения лечебного БАЛ.

Отмечена выраженная положительная динамика рентгенологических данных (рис. 3.6 Б), показателей бодиплетизмографии и диффузионной способности легких, показатели газового состава крови приблизились к уровню нормальных величин.

Через 9 месяцев после первой госпитализации самочувствие хорошее, жалоб нет. При рентгенологическом обследовании отмечается полное разрешение патологических изменений в легких (рис. 3.7 Б). Результаты бодиплетизмографии (рис. 3.8)

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

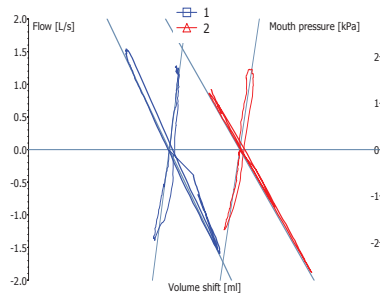
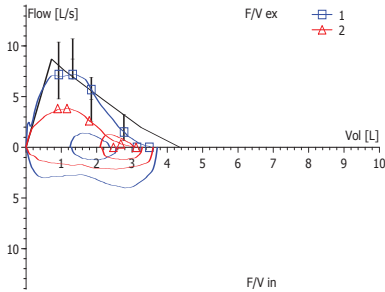
Bodyplethysmography

Прізвище:
Ім'я:

BBM 030864

Дата народження: 03.08.1964
Стать: чоловік

Вік: 46 років
Вага: 84,0 kg
Зріст: 172,0 cm



		Pred	Act1	% (Act1/Pre)	Act2	% (Act2/Pre)	% (Act2/Act1)
Date			01.02.10		23.11.10		
Time			10:31:32		11:50:44		
ITGV	[L]	3.36	1.86	55.3	2.14	63.9	115.5
RV	[L]	2.06	0.54	26.2	1.84	89.4	341.4
TLC	[L]	6.66	4.24	63.6	5.42	81.3	127.8
RV % TLC	[%]	32.29	12.72	39.4	33.97	105.2	267.1
VC	[L]	4.53	3.70	81.7	3.58	79.0	96.7
ERV	[L]	1.30	1.32	101.3	0.30	23.4	23.1
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.25	81.9	0.25	82.3	100.5
SR tot	[kPa*s]	1.18	0.60	50.6	0.67	57.3	113.2
SR eff	[kPa*s]	1.18	0.45	38.3	0.50	42.4	110.7
IC	[L]	3.23	2.38	73.8	3.27	101.4	137.5
VC MAX	[L]	4.53	3.70	81.7	3.58	79.0	96.7
FVC	[L]	4.35	3.49	80.2	3.12	71.7	89.3
FEV 1	[L]	3.54	3.14	88.6	2.47	69.8	78.7
MEF 75	[L/s]	7.56	7.16	94.8	3.82	50.5	53.3
MEF 50	[L/s]	4.71	5.67	120.4	2.61	55.5	46.0
MEF 25	[L/s]	1.93	1.50	77.8	0.32	16.6	21.4
PEF	[L/s]	8.69	7.16	82.4	3.82	44.0	53.3
MMEF 75/25	[L/s]	4.02	4.12	102.5	1.48	36.9	36.0
FIV1	[L]		2.88		1.72		59.7
MIF	[L/s]		0.82		0.82		100.0
FEV 1 % FVC	[%]		90.06		79.38		88.1
SG tot	[1/ (kPa*s)]	0.85	1.68	197.5	1.48	174.5	88.3

Рис. 3.8. Результаты бодиплетизмографии больного Б. до лечения и через 9 мес после проведения лечебного БАЛ.

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

Diffusion Single-Breath

Прізвище:

БВМ 030864

Ім'я:

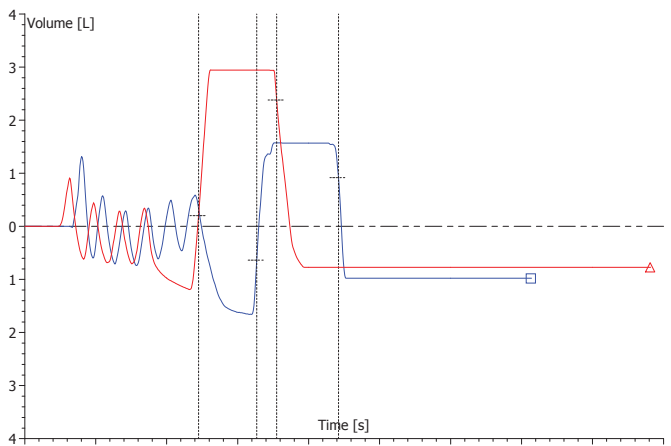
Дата народження: 03.08.1964

Вік: 46 років

Стать: чоловік

Вага: 84,0 kg

Зріст: 172,0 cm



Date	Pred	Act1	%Act1/Pred	Act2	%Act2/Pred	%Act2/1
		01.02.10		23.11.10		
DLCOSB	9.98	2.96	29.7	8.69	87.1	293.3
Hb		14.60		14.60		100.0
DLCOc	9.98	2.96	29.7	8.69	87.1	293.3
VA	6.51	3.65	56.1	5.59	85.8	152.9
KCOc	1.50	0.81	54.1	1.55	103.8	191.8
RV-SB	2.06	0.61	29.4	1.63	79.4	269.9
RV%TLC	32.29	15.77	48.8	28.30	87.7	179.5
TLC-SB	6.66	3.84	57.6	5.77	86.6	150.4
VIN	4.53	3.23	71.4	4.14	91.4	128.0
TA		11.50		11.00		95.7
FI He		9.35		9.19		98.3
FA He		7.47		6.22		83.3
FI CO		0.261		0.262		100.4
FA CO		0.140		0.085		60.9

Рис. 3.9. Диффузионная способность легких больного Б. до лечения и через 9 мес после проведения лечебного БАЛ.

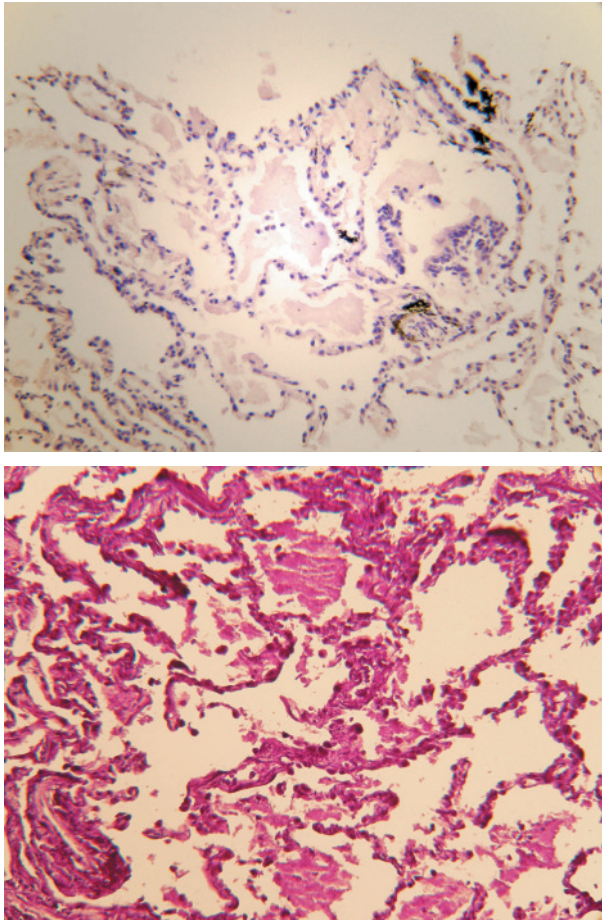


Рис. 3.10. Результаты гистологического исследования биоптата легкого больного Б. (трансбронхиальная биопсия): А – гематоксилин-эозин, 200 х; Б – Шик-реакция, 200 х. Альвеолы частично заполнены слабо зернистыми массами, содержащими единичные клетки – альвеолоциты. Межальвеолярные перегородки мало изменены, незначительно утолщены вследствие их инфильтрации немногочисленными лимфоидными клетками, моноцитами.

свидетельствуют о нормализации структуры общей емкости легких — TLC увеличилась (с 39,4 % до 105,2 %) за счет возрастания RV (с 26,2 % до 89,4 %). Отмечено также восстановление диффузионной способности легких — показатель DLCO возрос с 29,7 % до 87,1 % (рис. 3.9).

Таким образом, проведение лечебного лаважа легких у больного Б. было высокоэффективным и позволило достичь благоприятного исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черняев, А. Л. Патологическая анатомия легких: Атлас. Под ред. Чучалина А. Г. [Текст] / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова. — Москва: Атмосфера, 2004. — 112 с.
2. Amital, A. Therapeutic effectiveness of rituximab in patient with unresponsive autoimmune pulmonary alveolar proteinosis [Text] / A. Amital, S. Dux, D. Shitrit et al. // Thorax. — 2010. — Vol. 65. — P. 1025–1026.
3. Borie, R. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis [Text] / R. Borie, M. P. Debray, C. Laine et al. // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P. 1503–1506.
4. Borie, R. Pulmonary alveolar proteinosis [Text] / R. Borie, C. Danel, M. P. Debray et al. // Eur. Respir. J. — 2011. — Vol. 20. — P. 98–107.
5. Brach, B. B. Alveolar proteinosis. Lobar lavage by fiberoptic bronchoscopic technique [Text] / B. B. Brach, J. H. Harrell, K. M. Moser et al. // Chest. — 1976. — Vol. 69. — P. 224–227.
6. Briens, E. Lipoproteinose alveolaire pulmonaire [Pulmonary alveolar proteinosis] [Text] / E. Briens, P. Delaval, M. P. Mairesse et al. // Rev. Mal. Respir. — 2002. — Vol. 19. — P. 166–182.
7. Cheng, S. L. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage [Text] / S. L. Cheng, H. T. Chang, H. P. Lau et al. // Chest. — 2002. — Vol. 122. — P. 1480–1485.
8. Chung, J. H. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a confusing and potentially serious complication of hematologic malignancy [Text] / J. H. Chung, S. J. Pipavath, D. H. Myerson et al. // J. Thorac. Imaging. — 2009. — Vol. 24. — P. 115–118.
9. Delaval, P. Lipoproteinose alveolaire pulmonaire (Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis) [Text] / P. Delaval, G. Brinchault, R. Corre et al. // Rev. Pneumol. Clin. — 2005. — Vol. 61. — P. 186–192.
10. Frazier, A. A. Pulmonary Alveolar Proteinosis [Text] / A. A. Frazier, T. J. Franks, E. O. Cooke et al. // RadioGraphics. — 2008. — Vol. 28. — P. 883–899.

11. *Gordon, I. O.* Nonneoplastic Lung Diseases [Text] / I. O. Gordon, N. Cipriani, Q. Arif et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2009. — Vol. 133. — P. 1096–1105.
12. *Greenhill, S. R.* Pulmonary alveolar proteinosis: a bench-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction [Text] / S. R. Greenhill, D. N. Kotton // Chest. — 2009. — Vol. 136. — P. 571–577.
13. *Inoue, Y.* Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan [Text] / Y. Inoue, B. C. Trapnell, R. Tazawa // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 177. — P. 752–762.
14. *Ishii, H.* Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan [Text] / H. Ishii, R. Tazawa, C. Kaneko et al. // Eur. Respir. J. — 2011. — Vol. 37. — P. 465–468.
15. *Jonkoh, T.* Crazy-paving appearance at thin-section CT-spectrum of disease and Pathologic findings [Text] / T. Jonkoh, H. Itoh, N. L. Muller et al. // Radiology. — 1999. — Vol. 211. — P. 155–160.
16. *Kavuru, M. S.* Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis [Text] / M. S. Kavuru, E. J. Sullivan, R. Piccin et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 1143–1148.
17. *Kavuru, M. S.* Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis [Text] / M. S. Kavuru, T. L. Bonfield, M. J. Thomassen et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 1036.
18. *Kitamura, T.* Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor [Text] / T. Kitamura, N. Tanaka, J. Watanabe et al. // J. Exp. Med. — 1999. — Vol. 190. — P. 875–880.
19. *Lison, D.* Sintered indium-tin-oxide (ITO) particles: a new pneumotoxic entity [Text] / D. Lison, J. Laloy, I. Corazzari et al. // Toxicol. Sci. — 2009. — Vol. 108. — P. 472–481.
20. *Luisetti, M.* Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis [Text] / M. Luisetti, G. Rodi, C. Peroti et al. // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P. 1220–1222.
21. *Marshall, I.* Rituximab and pulmonary alveolar proteinosis: what have we learned so far? [Text] / I. Marshall, A. Malur, S. Aree et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 181. — A3994.
22. *Michaud, G.* Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis [Text] / G. Michaud, C. Reddy, A. Ernst et al. // Chest. — 2009. — Vol. 136. — P. 1678–1681.
23. *Milleron, B. J.* Bronchoalveolar lavage cell data in alveolar proteinosis [Text] / B. J. Milleron, U. Costabel, H. Teshler et al. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1991. — Vol. 144. — P. 1330–1332.
24. *Pamuk, G. E.* Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with acute lymphoid leukemia regression after GM-CSF therapy [Text] / G. E. Pamuk, B. Turgut, O.

- Vural // *Leuk. Lymphoma*. — 2003. — Vol. 44. — P. 871–874.
25. *Sakagami, T.* Patient-derived GM-CSF autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in non-human primates [Text] / T. Sakagami, D. Beck, K. Uchida et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 2010. — Vol. 182. — P. 49–61.
 26. *Samuels, M. P.* Pulmonary alveolar lipoproteinosis complicating juvenile dermatomyositis [Text] / M. P. Samuels // *Thorax*. — 1988. — Vol. 43. — P. 939–940.
 27. *Seymour, J. F.* Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis [Text] / J. F. Seymour, J. J. Presneill, O. D. Schoch et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 2001. — Vol. 163. — P. 524–531.
 28. *Seymour, J. F.* Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years [Text] / J. F. Seymour, J. J. Presneill // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 2002. — Vol. 166. — P. 215–235.
 29. *Tazawa, R.* Inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis [Text] / R. Tazawa, B. C. Trapnell, I. Inoue et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 2010. — Vol. 181. — P. 1345–1354.
 30. *Tran Van Nhieu, J.* Pulmonary alveolar proteinosis associated with *Pneumocystis carini*. Ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immunocompromised non-AIDS patients [Text] / J. Tran Van Nhieu, A. M. Vojtek, J. F. Bernaudin et al. // *Chest*. — 1990. — Vol. 98. — P. 801–805.
 31. *Uchida, K.* Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy individuals [Text] / K. Uchida, K. Nakata, T. Suzuki et al. // *Blood*. — 2009. — Vol. 113. — P. 2547–2556.
 32. *Venkateshiah, S. B.* An open-label trial of granulocyte-macrophage-colony stimulating factor for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis [Text] / S. B. Venkateshiah, T. D. Yan, T. L. Bonfield et al. // *Chest*. — 2006. — Vol. 130. — P. 227–237.
 33. *Wardwell, N. R. Jr.* Pulmonary alveolar proteinosis associated with a disease-modifying antirheumatoid arthritis drug [Text] / N. R. Jr. Wardwell, R. Miller, L. B. Ware // *Respirology*. — 2006. — Vol. 11. — P. 663–665.
 34. *Wells, A. U.* The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease [Text] / A. U. Wells // *Eur. Respir. Rev.* — 2010. — Vol. 19. — P. 237–241.
 35. *Wylam, M. E.* Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis [Text] / M. E. Wylam, R. Ten, U. B. Prakash et al. // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 585–593.

ПРИЛОЖЕНИЕ

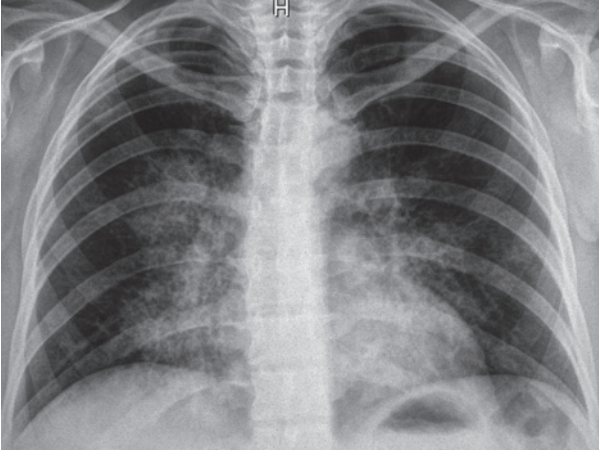


Рис. 3.11. РГ органов грудной полости больной Г., 39 лет, ЛАП. Симметричные затемнения преимущественно в прикорневых легочных полях.

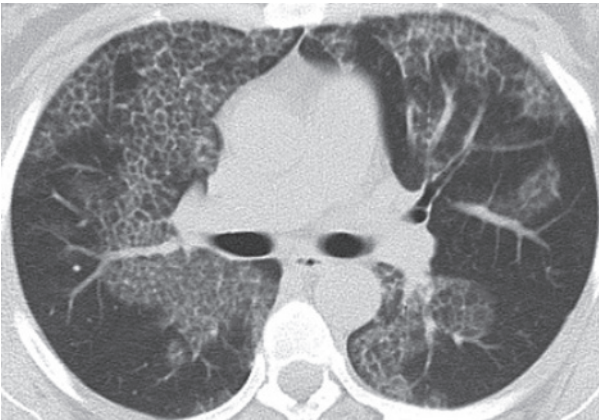


Рис. 3.12. КТВР легких больной Г., 39 лет, ЛАП. Ретикулярные уплотнения на фоне массивных участков снижения пневматизации по типу «матового стекла» («crazy paving»-паттерн).

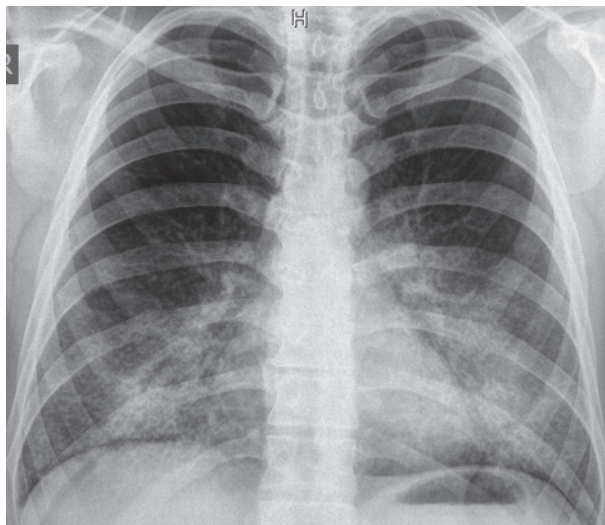


Рис. 3.13. РГ органов грудной полости больного П., 32 лет, ЛАП. Двухсторонние обширные затенения преимущественно в нижних легочных полях.



Рис. 3.14. КТВР легких больного П., 32 лет, ЛАП. Обширные зоны «матового стекла» значительно превосходят по площади участки нормальной паренхимы; уплотнение междольковых перегородок.

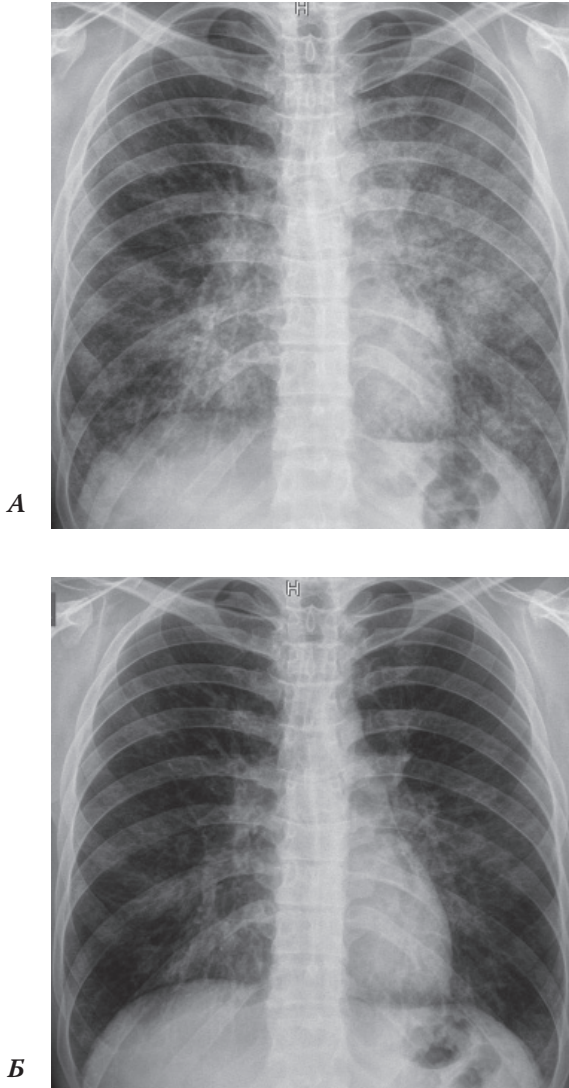


Рис. 3.15. РГ органов грудной полости больного М., 31 года, ЛАП. А — до лечения: зоны «матового стекла» занимают практически все легочные поля левого легкого, в правом легком участки снижения пневматизации расположены преимущественно в прикорневой области. Б — через 6 мес после проведения лечебного БАЛ: практически полное восстановление пневматизации легких.

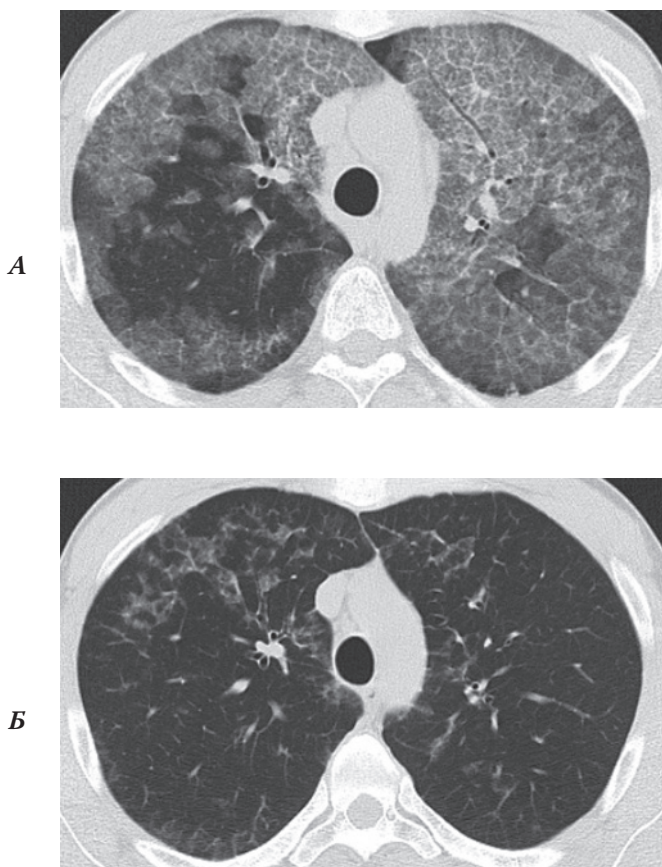


Рис. 3.16. КТВР легких больного М., 31 года, ЛАП. А — до лечения: типичный “crazy paving”-паттерн, наиболее выраженный в левом легком. Б — через 6 мес после проведения лечебного БАЛ: практически полное разрешение патологических изменений.

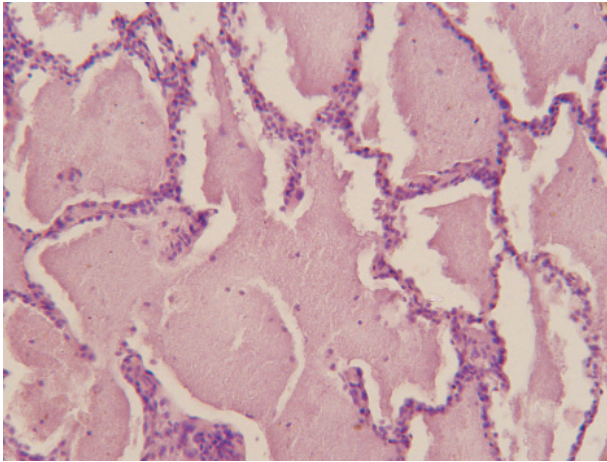


Рис. 3.17. Результаты гистологического исследования биоптата легкого больного П-н., 31 года, ЛАП, (открытая биопсия), гематоксилин-эозин, 200 х. Определяются альвеолы, практически полностью выполненные слабо зернистыми слабо эозинофильными массами, содержащие единичные клетки — альвеолоциты. Межальвеолярные перегородки мало изменены, незначительно утолщены вследствие их инфильтрации немногочисленными лимфоидными клетками, моноцитами.

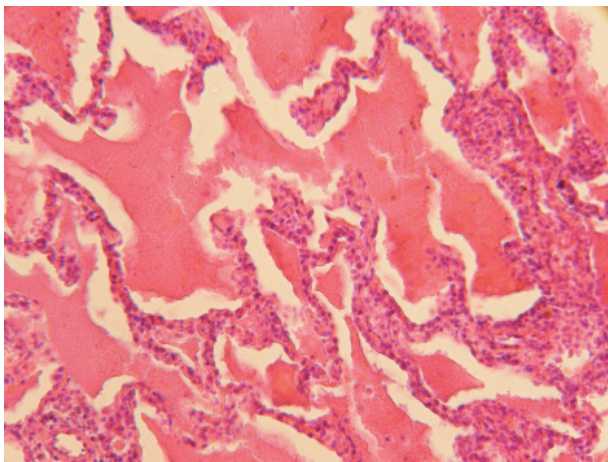


Рис. 3.18. Результаты гистологического исследования биоптата легкого больного П-н., 31 года, ЛАП, (открытая биопсия), Шик-реакция, 200х. Определяются альвеолы, выполненные гомогенными, с признаками зернистости, массами, интенсивно окрашенными в ярко-розовый цвет и содержащие единичные клетки — альвеолоциты. Отмечается формирование кристаллоподобных структур. Межальвеолярные перегородки мало изменены, незначительно утолщены вследствие их инфильтрации немногочисленными лимфоидными клетками, моноцитами.

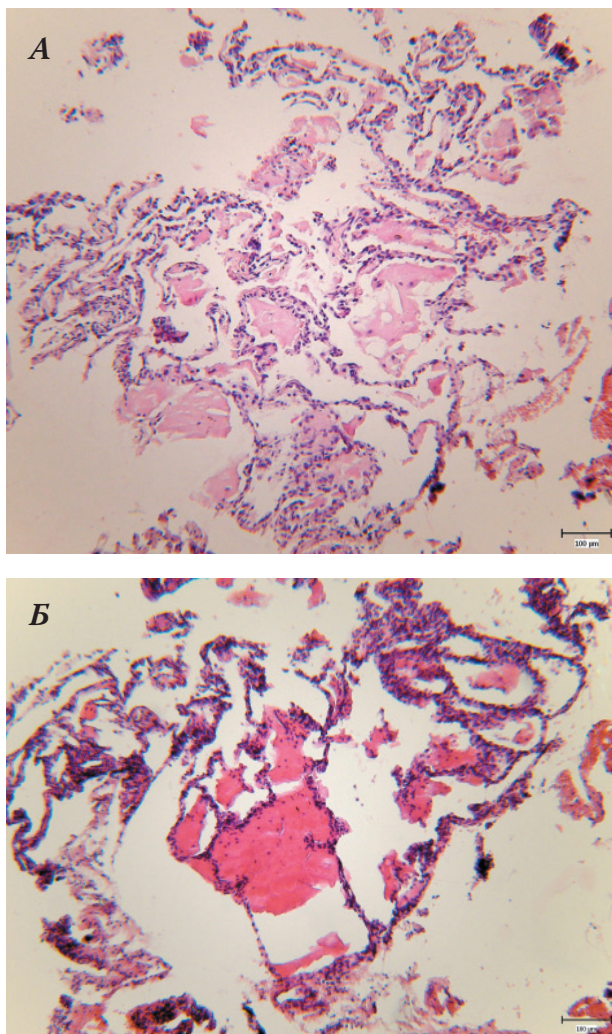


Рис. 3.19. Результаты гистологического исследования биоптата легкого больного П., 32 лет, ЛАП, (трансбронхиальная биопсия), гематоксилин-эозин: А — увеличение 100 х; Б — увеличение 200 х. В биопсийном материале — участок легочной паренхимы. В нескольких альвеолах определяются почти гомогенные эозинофильные массы.