

Р. А. Бакенова¹, М. М. Тусупбекова², Ж. Г. Байтурлин¹

АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ ЛЕГКИХ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

¹Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан (Астана, Казахстан),

²Карагандинский государственный медицинский университет (Караганда, Казахстан)

В представленной статье приводится описание собственного клинического наблюдения случая орфанного заболевания – альвеолярного протеиноза. Авторы статьи приходят к выводу о том, что возможности лечебных учреждений Республики Казахстан на современном этапе позволяют осуществлять своевременную диагностику и лечение практически любой патологии бронхолегочной системы, в том числе орфанных заболеваний – альвеолярного протеиноза, лимфангиолейомиоматоза легких, лангергансклеточного гистиоцитоза Х, а также других интерстициальных болезней легких. Перспективным в решении улучшения прогноза по выживаемости больных с интерстициальными болезнями легких является вопрос трансплантации легких. Однако следует отметить недостаточный уровень знаний врачей по проблеме интерстициальной патологии легких в Республике Казахстан. Для своевременной диагностики интерстициальных заболеваний легких на более ранних стадиях необходима подготовка специалистов – пульмонологов, терапевтов, бронхологов, врачей-лучевой диагностики, патоморфологов и функционалистов, которые должны быть просвещены в вопросах по интерстициальной патологии легких.

Ключевые слова: альвеолярный протеиноз, интерстициальное заболевание легких, компьютерная томография высокого разрешения, биопсия легких, трансплантация легких, бронхоальвеолярный лаваж

Альвеолярный протеиноз (АП) – заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся умеренно прогрессирующей одышкой вследствие накопления в альвеолах продуктов обмена сурфактанта – поверхностно-активного вещества, предотвращающего повреждение альвеол. Болезнь впервые была описана S. H. Rosen и соавт. в 1958 г. Альвеолярный протеиноз относится к редким заболеваниям и встречается в 1-4 случаях на 1 млн. человек [7, 13].

АП – интерстициальное заболевание легких, сопровождающееся изменениями легочной ткани вследствие отложения на внутренней поверхности альвеол белково-липидного субстрата. В большинстве случаев заболевание манифестирует в возрасте 30-50 лет, хотя может встречаться у детей и пожилых пациентов. Среди заболевших прослеживается явное преобладание лиц мужского пола – соотношение мужчин и женщин составляет 5:1 [1, 3, 6].

Выделяют следующие формы АП:

- врожденная форма обусловлена мутациями генов, кодирующих структуру белков сурфактанта;

- приобретенная (или идиопатическая, т. е. с неустановленной причиной) форма (90% от общего числа заболевших, в 70% случаев – это курильщики);

- вторичный АП (псевдопротеиноз) развивается как следствие вирусных инфекций; пневмоцистной пневмонии у больных гемобла-

стозами; на фоне воздействия неорганической (в том числе асбестовой) пыли; токсических паров (особенно при производстве пластмасс); воздействия озона [5, 11].

Ключевую роль в патогенезе заболевания играет нарушение обмена сурфактанта. Сурфактант – это белково-липидный комплекс, снижающий поверхностное натяжение в альвеолах, 80% его составляют фосфолипиды, 10% – холестерол и 10% – белки. Липиды и белки сурфактанта синтезируются альвеолоцитами. Инактивируется путем перехода в поверхностно-неактивные формы, основная часть которых (до 80%) реутилизируется альвеолоцитами. Остальная часть сурфактанта катаболизируется альвеолярными макрофагами. Нарушение регуляции процесса инактивации и утилизации составляющих сурфактанта ведет к избыточному накоплению его в альвеолах, что приводит к патологии газообмена [12, 14].

В течение длительного времени заболевание протекает бессимптомно. Его нередко случайно выявляют при профилактическом флюорографическом исследовании. Основным клиническим признаком болезни – медленно прогрессирующая одышка, которая может сопровождаться сухим или со скудной мокротой кашлем, субфебрильной температурой, болью в груди, похуданием, быстрой утомляемостью. Кровохарканье отмечается редко. Течение болезни чаще всего является хроническим. По

мере прогрессирования усиливается цианоз, формируются «пальцы Гиппократы» (симптом барабанных палочек), похудание. Осложнения заболевания связаны с присоединением бактериальной или грибковой инфекции, развитием легочной гипертензии и формированием легочного сердца. Туберкулез осложняет течение альвеолярного протеиноза в 3-5% случаев. Трудности диагностики обусловлены отсутствием специфических клинических признаков. От начала заболевания до установления диагноза нередко проходит около 3 лет. Установлено, что 40% больных первоначально ставят диагноз двусторонней пневмонии при отсутствии жалоб. В половине случаев у больных диагностируют туберкулез и назначают противотуберкулезную терапию. Для клинической диагностики альвеолярного протеиноза необходимо проведение инструментальных исследований: рентгенография легких, компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки, видеобронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), микроскопия, иммуногистохимия жидкости, полученной при проведении БАЛ, лабораторная диагностика, с целью верификации клинического диагноза показана биопсия легочной ткани [4, 8].

Классическим рентгенографическим признаком является двусторонняя симметричная альвеолярная консолидация с расположением, напоминающим отек легких (рис. 5а) [4, 9]. Компьютерная томография (КТ) с высоким разрешением обычно демонстрирует диффузное уплотнение легких по типу «матового стекла» («ground glass opacity» с внутри- и междольковым утолщением перегородки, часто в многоугольных формах, напоминающих вторичную легочную дольку по типу «булыжной мостовой» («crazy paving») [2, 5].

Спирометрия выявляет рестриктивный тип дыхательной недостаточности, снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Анализ промывных вод бронхов выявляет их мутный оттенок, повышенное содержание белка, ШИК-положительное окрашивание, высокий уровень Т-лимфоцитов, снижение количества альвеолярных макрофагов. Открытая, торакоскопическая или чрезбронхиальная биопсия легких с гистологией биоптатов подтверждает присутствие белково-липидного экссудата в альвеолах и пластинок сурфактанта в альвеолярных макрофагах. Патоморфологическая картина альвеолярного протеиноза характеризуется следующими особенностями: преимущественное поражение базальных и задних отделов легких (плевры и средостение интакт-

ны); наличие на поверхности легких сероватобелых бугорков в виде зерен; наличие в альвеолах и бронхиолах больших количеств эозинофильного гранулярного ШИК-положительного белково-липидного вещества; наличие в просвете альвеол нагруженных липидной фракцией АМ, так называемые пенистые макрофаги; гиперплазия и гипертрофия альвеолоцитов II типа [10].

Лечение и прогноз. При альвеолярном протеинозе назначение антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов нецелесообразно в связи с их неэффективностью. Единственный эффективный метод лечения больных – лечебный БАЛ, который выполняется в условиях общего наркоза и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Легкие промываются поочередно, до 15 раз каждое. При дальнейшем быстром накоплении белково-липидных комплексов в альвеолах требуются повторные лечебные процедуры БАЛ через 6-12-24 мес. После процедур бронхоальвеолярного лаважа наблюдается улучшение клинических и функциональных показателей, положительная динамика рентгенологической картины. Трансплантация легких не целесообразна, так как альвеолярный протеиноз рецидивирует и в пересаженном органе [10, 14].

Прогноз. Благоприятный – течение болезни доброкачественное, медленно прогрессирующее. Спонтанная ремиссия наблюдается в 10-30% случаев [15]. Летальные исходы обусловлены прежде всего прогрессированием дыхательной недостаточности.

Приводим описание собственного клинического наблюдения:

Пациентка Ж., 1984 г. р., обратилась с проявлениями умеренного бронхитического синдрома с откашливанием слизисто-гноющей мокроты в небольшом количестве. Из анамнеза известно, что после родов в августе 2016 г. выявлены изменения на ФГ двухсторонней локализации, по поводу которых проводился дифференциальный диагноз и исключен туберкулез легких. В течение нескольких месяцев пациентка не наблюдалась, учитывая отсутствие респираторных симптомов, хорошее самочувствие. КТ-исследование в динамике в январе 2017 г. (через 5 мес.) выявило нарастание интерстициальных изменений в легких. Была направлена на консультацию в Больницу Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан (Астана, Казахстан).

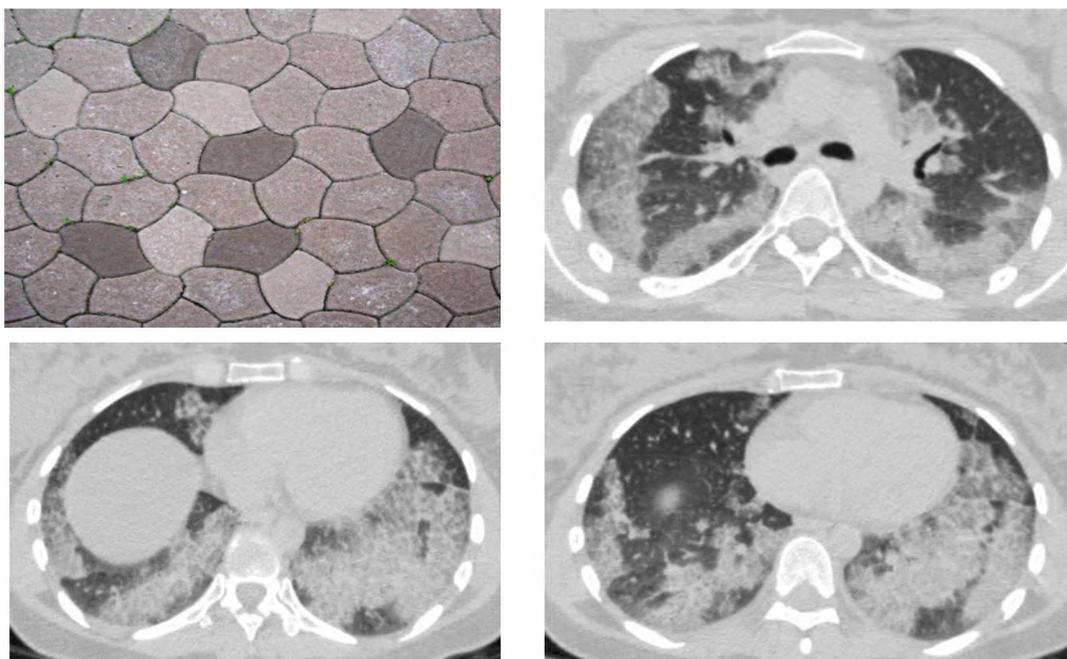


Рисунок 1 – КТ-картина интерстициальных изменений легких по типу «матового стекла» («ground glass opacity») и уплотнения междольковых перегородок по типу «булыжной мостовой» («crazy paving») пациентки Ж., 1984 г.

Как возможные факторы риска развития интерстициальных изменений в легких у пациентки расценили факт проживания в течение 2 лет в болотной местности в сыром помещении с плесенью, профессиональный контакт с химическими соединениями для обработки заводского оборудования на молокозаводе.

При объективном исследовании Т – 36,8 °С. Общее состояние удовлетворительное. Носовое дыхание не нарушено. Грудная клетка нормостеническая. Послеоперационный рубец слева по задней подмышечной линии в удовлетворительном состоянии (биопсия легких от 06.02.2017 г.). В легких ослабленное дыхание над всей поверхностью легких. ЧД – 18/мин. SaO₂–96%. PS–88/мин. Живот б/б. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме. Спирометрических и лабораторных отклонений у пациентки не выявлено.

Анализ всех компьютерных томограмм свидетельствовал о наличии 2-сторонних изменений интерстициального характера, сходных с картиной альвеолярного протеиноза – симптомы «crazy paving» – «булыжная мостовая», «ground glass opacity» – «матовое стекло» (рис. 1). Спирометрически от января 2017 г.: VC_{max} – 71,3%; FEV₁ – 77,1%.

С целью морфологической верификации альвеолярного протеиноза была проведена

трансторакальная биопсия легких путем мини-инвазивного доступа с видеоассистированием (№1748-49 от 27.01.2017 г.). При гистологическом исследовании ткани легкого (рис. 2) отмечено изменение структуры легкого, просветы альвеол заполнены белковым пенистым эозинофильным содержимым, местами однородно-гомогенного характера (рис. 2 а, б, в, г).

В просветах ряда альвеол обнаруживаются пенистые вакуолизованные макрофаги с неоднородной цитоплазмой, ядра в них пикнотичные, одно- и двуядерные, отмечается выраженная пролиферация альвеолоцитов 2 порядка, приобретающих кубические или же трапециевидные формы (рис. 2 д). В ряде альвеол наряду с пенистыми макрофагами выявляются пласты из двоякопреломляющегося кристаллизирующегося эозинофильного вещества. В строме отмечается лимфоидная инфильтрация с примесью эозинофилов, местами более интенсивная (рис. 1е). При электрокраске встречаются группы склерозированных сосудов, в субплевральной зоне отмечается фиброзирование висцеральной плевры (рис. 2 ж,е).

Выявленные патоморфологические изменения характерны для легочного альвеолярного протеиноза. Пациентке выставлен клинический диагноз: Идиопатический альвеолярный протеиноз легких. Программа

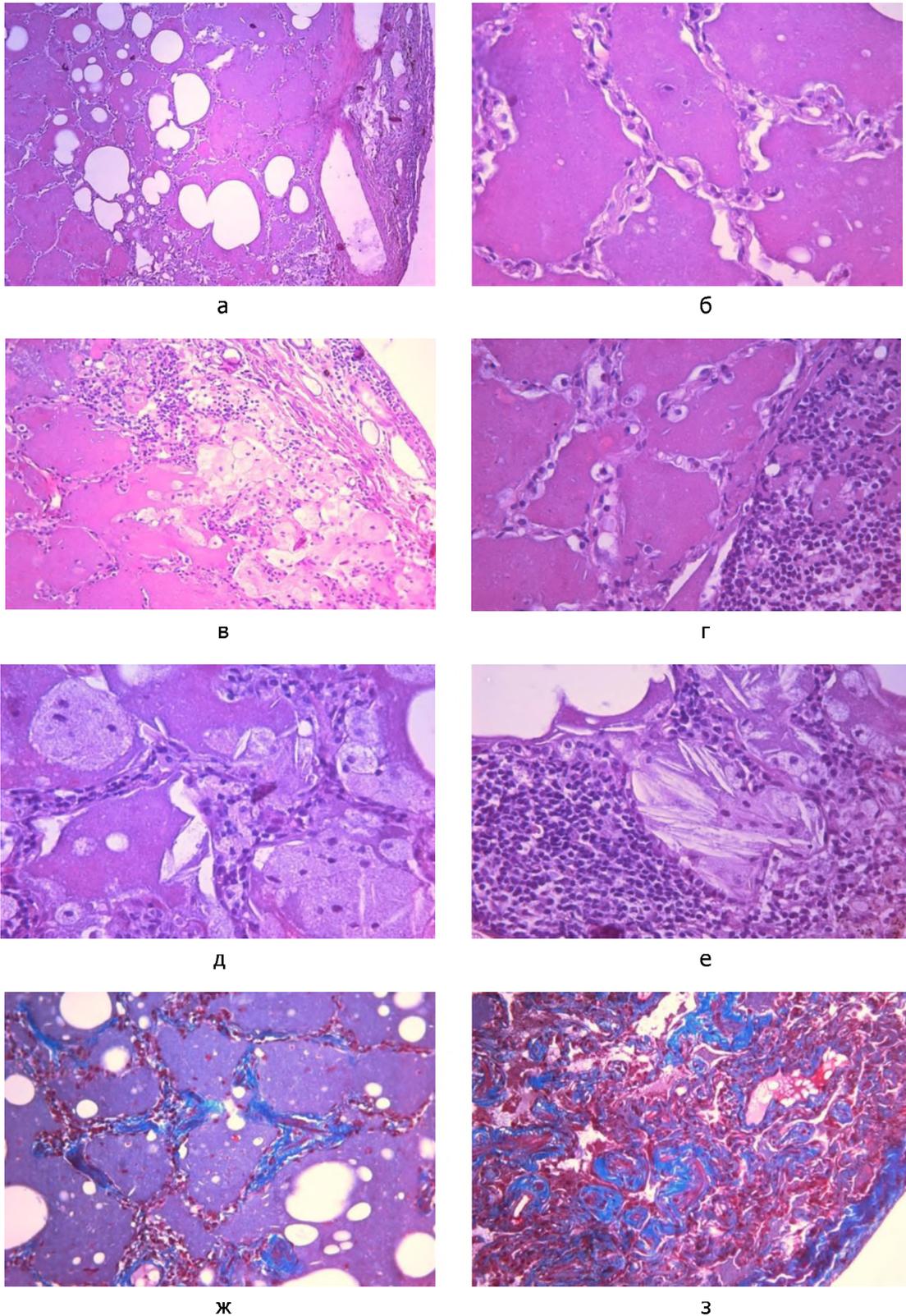


Рисунок 2 – Легочный альвеолярный протеиноз: а, б, в, г – эозинофильное содержимое в просветах альвеол; д – пенные макрофаги, пролиферация альвеолоцитов 2 порядка; е – кристаллизация эозинофильного вещества, лимфоидная инфильтрация с примесью эозинофилов; ж, з – умеренный периваскулярный склероз, фиброз плевры. Окр.: а, б, в, г, д, е – гематоксилином и эозином; ж, з – окраска по Маллори

лечения пациентки после санации бронхиального дерева и контроля респираторных показателей включала в себя БАЛ на ИВЛ большими объемами изотонического раствора, ацетилцистеином.

Возможности лечебных учреждений Республики Казахстан на современном этапе позволяют осуществлять своевременную диагностику и лечение практически любой патологии бронхолегочной системы, в том числе орфанных заболеваний – альвеолярного протеиноза, лимфангиолейомиоматоза легких, лангергансклеточного гистиоцитоза X, а также других интерстициальных болезней легких. Перспективным в решении улучшения прогноза по выживаемости больных с интерстициальными болезнями легких является вопрос трансплантации легких. Однако следует отметить недостаточный уровень знаний врачей по проблеме интерстициальной патологии легких в Республики Казахстан. Для своевременной диагностики интерстициальных заболеваний легких на более ранних стадиях необходима подготовка специалистов – пульмонологов, терапевтов, бронхологов, врачей-лучевой диагностики, патоморфологов и функционалистов, которые должны быть просвещены в вопросах по интерстициальной патологии легких.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Association of pulmonary alveolar proteinosis and fibrosis: patient with GATA2 deficiency /A. Ballerlie, S. Nimubona, C. Meunier et al. //European Respiratory Journal. – 2016. DOI: 10.1183/13993003.00252-2016
- 2 Davidson J. M. Pulmonary alveolar proteinosis /J. M. Davidson, W. M. Macleod //Br. J. Dis. Chest. – 1969. – V. 63. – P. 13-28.
- 3 Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis /R. Tazawa, E. Hamano, T. Arai et al. //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2005. – V. 120. – P. 327-331.
- 4 High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients

with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis /K. Uchida, K. Nakata, B. C. Trapnell et al. //Blood. – 2004. – V. 103. – P. 1089-1098.

- 5 Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis /M. Beccaria, M. Luisetti, G. Rodi et al. //Eur. Respir. J. – 2004. – V. 23. – P. 526-531.

- 6 Lung Transplant Recipient with Pulmonary Alveolar Proteinosis /S. Tokman, M. Frances Hahn, H. Abdelrazek //Case Reports in Transplantation. – 2016. – V. 2. – ID 4628354.

- 7 Pulmonary alveolar proteinosis and first successful whole lung lavage in Sri Lanka: a case report /J. Galhenage, B. Weerasinghe, W. Dilesha, et al. //J. Med. Case. Rep. – 2017. – V. 8. – P. 62.

- 8 Pulmonary alveolar proteinosis /S. M. Patel, H. Sekiguchi, J. P. Reynolds et al. //Can Respir J. – 2012. – V. 19(4). – P. 243-245.

- 9 Pulmonary alveolar proteinosis: high resolution CT, chest radiographic, and functional correlations /K. N. Lee, D. L. Levin, W. R. Webb et al. //Chest. – 1997. – V. 111. – P. 989-995.

- 10 Pulmonary alveolar proteinosis with interstitial involvement /P. A. Miller, C. E. Ravin, G. J. Smith, D. R. Osborne //AJR Am. J. Roentgenol. – 1981. – V. 137. – P. 1069-1071.

- 11 Recurrent fatal pulmonary alveolar proteinosis after heart-lung transplantation in a child with lysinuric protein intolerance /F. Santamaria, G. Brancaccio, G. Parenti et al. //J. Pediatr. – 2004. – V. 145. – P. 268-272.

- 12 Seymour J. F. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years /J. F. Seymour, J. J. Presneill //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – V. 166. – P. 215-235.

- 13 Suzuki T. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome /T. Suzuki, B. C. Trapnell //Clin. Chest. Med. – 2016. – V. 37(3). – P. 431-440.

- 14 Trapnell B. C. Pulmonary alveolar proteinosis /B. C. Trapnell, J. A. Whitsett, K. Nakata //N. Engl. J. M. – 2003. – V. 349. – P. 2527-2539.

- 15 Vourlekis J. S. Pulmonary alveolar proteinosis /J. S. Vourlekis, K. E. Greene //Interstitial Lung Disease. – 2006. – V. 16. – P. 865-876.

Поступила 18.04.2017

R. A. Bakenova¹, M. M. Tusupbekova², J. G. Bayturlin¹

LUNGS ALVEOLAR PROTEINOSIS: DIAGNOSIS AND TREATMENT TRENDS

¹Hospital of the Medical Center of the Department of Affairs of the President of the Republic of Kazakhstan (Astana, Kazakhstan),

²Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan)

The authors described in this article their own clinical observation of the case of an orphan disease – alveolar proteinosis. The authors of the article come to the conclusion that the possibilities of medical institutions of the Republic of Kazakhstan at the current stage allow timely diagnosis and treatment of almost any pathology of the bronchopulmonary system, including orphan diseases – such as alveolar proteinosis, lung lymphangiomyomatosis, Langerhanscellular histiocytosis X, and other interstitial diseases Lungs. The issue of lung transplantation is promising in im-

proving the prognosis for the survival of patients with interstitial lung diseases. However, an insufficient level of knowledge of doctors on the problem of interstitial lung pathology in the Republic of Kazakhstan should be noted. For the timely diagnosis of interstitial lung diseases at earlier stages, it is necessary to train specialists – pulmonologists, therapists, bronchologists, radiation doctors, pathomorphologists and functionalists, who should be educated in interstitial lung problems.

Key words: alveolar proteinosis, interstitial lung disease, high resolution computer tomography, lung biopsy, lung transplantation, bronchoalveolar lavage

Р. А. Бакенова¹, М. М. Түсіпбекова², Ж. Г. Байтурлин¹

ӨКПЕНІҢ АЛЬВЕОЛЯРЛЫҚ ПРОТЕИНОЗЫ: ДИАГНОСТИКАЛАУ МЕН ЕМДЕУ МӘСЕЛЕЛЕРІ

¹Қазақстан Республикасы Президентінің Істер басқармасының Медициналық орталығының ауруханасы (Астана, Қазақстан),

²Қарағанды мемлекеттік медицина университеті (Қарағанды, Қазақстан)

Ұсынылған мақалада орфандық ауру – альвеолярлық протеиноз жағдайын дербес клиникалық бақылау барысын сипаттау келтірілген. Мақала авторлары Қазақстан Республикасының емдеу мекемелерінің қазіргі кезеңдегі мүмкіндіктері бронх-өкпе жүйесінің кез келген патологиясын, соның ішінде орфандық аурулар – альвеолярнопротеиноз, өкпенің лимфангиолейомиоматозы, Х лангергансклеточногигистиоцитозы, сол сияқты өкпенің басқа да интерстициалдық ауруларын тиісті уақытында диагностикалау мен емдеуге мүмкіндік береді деген қорытындыға келген. Өкпенің интерстициалдық ауруымен науқастардың өмір сүру болжамын жақсартуды шешуде өкпені трансплантациялау мәселесі перспективалы болып табылады. Алайда, Қазақстан Республикасында өкпенің интерстициалды патологиясы мәселесінде дәрігерлер білімінің жеткіліксіз деңгейін атап көрсету қажет. Өкпенің интерстициалдық ауруларын ерте кезеңдерде тиісті уақытында диагностикалау үшін пульмонолог, терапевт, бронхолог, сәулелік диагностика дәрігері, патоморфологтар мен функционалистер мамандарын даярлау қажет, олар өкпенің интерстициалды патологиясы мәселесінен хабардар болулары керек.

Кілт сөздер: альвеолярлық протеиноз, өкпенің интерстициалдық ауруы, жоғары рұқсатты компьютерлік томография, өкпе биопсиясы, өкпені трансплантациялау, бронхоальвеолярлы лаваж