

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.К. Гаврисюк, д.м.н., профессор, О.В. Страфун, к.м.н., О.В. Шадрин, И.В. Лискина, д.м.н., Н.С. Шкуренко, Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины, г. Киев

Редкие интерстициальные заболевания легких: 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. Аутоиммунный ЛАП наблюдается в 90% случаев [8].

В 2001 году Seymour J.F. и Presneill J.J. опубликовали детальный обзор литературы, включающий описание 410 больных ЛАП [15]. В ретроспективном исследовании, проведенном во Франции, представлен анализ 41 случая [5]. В 2008 году японскими учеными опубликованы материалы эпидемиологического исследования, включающего 248 пациентов [8].

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. [15], 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 [5]. Более половины больных (56%) являются курильщиками [8, 15].

Этиология и патогенез

В развитии заболевания ключевую роль играет нарушение обмена сурфактанта – белково-липидного комплекса, секретируемого 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 повторно используется 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 определяются аутоантитела против GM-CSF в высоких концентрациях [10], которые блокируют его активность, в связи с чем АМ не получают сигнала для катаболизма сурфактанта [7]. Аутоиммунный механизм ЛАП был подтвержден в эксперименте: введение обезьянам антител к GM-CSF индуцировало развитие ЛАП, не отличимого от такового у человека [13].

Вторичный ЛАП встречается при острой миелоидной и лимфоидной лейкемии, лимфоме, заболеваниях соединительной ткани, пневмоцистной инфекции у больных СПИДом. 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). Получены экспериментальные модели на животных, демонстрирующие развитие ЛАП после ингаляции порошка никеля, кремния, титана, кварца, индия, алюминия [4]. 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_2 -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. Клеточный детрит, включающий АМ в состоянии дегенерации, слущенные пневмоциты и осколки холестерина часто обнаруживаются в срезах ткани. Возможно наличие гиперплазии пневмоцитов II типа очагового характера. Эозинофильный материал внутри альвеол по своим гистохимическим свойствам обычно является ШИК-положительным с использованием диастазы, муцикарминотрицательным и оказывает положительную реакцию при иммуногистохимическом исследовании с протеинами А, В и С сурфактанта. Обычно альвеолярная архитектура 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.

В случаях врожденного ЛАП внутриальвеолярный материал встречается нечасто и при иммуногистохимическом

исследовании отрицателен в отношении протеина В сурфактанта (в случаях, обусловленных генетическим дефицитом протеина В сурфактанта). При этом бывают проявления нарушенной альвеолярной структуры, в частности, в виде утолщенных межальвеолярных 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 проявления для ЛАП могут присутствовать только в субплевральных участках легких.

При вторичном ЛАП, развившемся 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 устанавливается 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% [5, 8]. Боль в груди, уменьшение массы тела, слабость и лихорадка являются относительно редкими проявлениями ЛАП. Кровохарканье отмечается только в случаях инфекционных осложнений [5]. 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. 1).



Рис. 1. Аутоиммунный ЛАП. Двусторонние диффузные затенения в прикорневых и базальных отделах [4]



Асимметричные или односторонние изменения с преимущественным распределением в верхних отделах встречаются в 15-20% случаев.

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

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР)

КТВР является основным инструментом в диагностике ЛАП. КТВР-признаки позволяют уверенно предположить наличие ЛАП, хотя и не являются патогномоничными. Преобладают изменения по типу «матового стекла», септальная ретикулярность и паренхимальные уплотнения (рис. 2) [4].

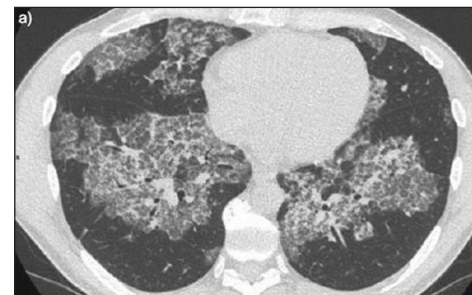


Рис. 2. Аутоиммунный ЛАП. КТВР: ретикулярность на фоне «матового стекла», формирующий crazy paving-паттерн. Пораженные зоны непосредственно граничат с интактными участками паренхимы (географическое распределение) [4]

Ретикулярность часто накладывается на зоны «матового стекла», формируя паттерн, напоминающий 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. Внутривидные 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 бронхоальвеолярном раке [9].

Бронхоальвеолярный лаваж

Важное значение в диагностике ЛАП имеет исследование жидкости БАЛ [19]. Типичным для ЛАП является молочный цвет жидкости БАЛ 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 жидкости БАЛ характеризуется увеличением общего количества клеток (свыше 300 тыс. клет. × мл⁻¹) с преобладанием лимфоцитов (в среднем – 57%) и высоким содержанием пенистых макрофагов с включением эозинофильных гранул [19].

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 [13].

Антитела к GM-CSF в низких концентрациях могут определяться у здоровых лиц и у больных острой миелодной лейкемией. Концентрация антител >19 мг×мл⁻¹ является специфичной для аутоиммунного ЛАП, а концентрация <10 мг×мл⁻¹ позволяет уверенно исключить этот диагноз [17].

Функция внешнего дыхания и газовый состав крови

У 10-30% больных ЛАП нарушений функции внешнего дыхания при спирографии 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% [5]. В большинстве случаев наблюдается гипоксемия.

Хирургическая биопсия легкого

Для диагноза обычно достаточно наличия характерных изменений жидкости БАЛ в сочетании с типичными КТВР-признаками. Необходимость проведения биопсии легкого возникает в случаях присутствия типичного crazy paving-паттерна при выполнении КТВР в сочетании с неубедительными результатами исследования жидкости БАЛ. Достаточно информативным методом является трансбронхиальная биопсия легкого. По сведениям Inoue Y. и соавт. [8], 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 БАЛ 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 [5].

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 [15].

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

GM-CSF-заместительная терапия

Препарат, содержащий GM-CSF, применяют ингаляционно или путем подкожных инъекций [14]. В открытом исследовании эффективности GM-CSF-заместительной терапии [18] 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 [16].

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 [11].

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].

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. [8] 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. [16], 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% [8].

Собственные наблюдения

За период с 2009 по 2011 год в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины диагноз ЛАП 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 им. Ф.Г. Яновского 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 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.

Трое больных до последнего времени работали в неблагоприятных условиях: один пациент на протяжении 7 лет работал пащиком в контакте с испарениями олова и кислот, второй – бульдозером по добыче глины, третий – строителем (работа связана с пыленностью). 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).

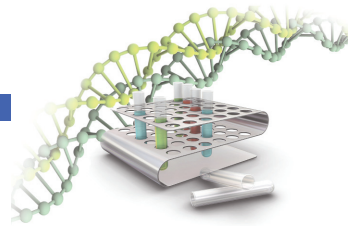
В 3 случаях отмечалась умеренная и резко выраженная гипоксемия в состоянии покоя: PaO₂ – 58, 48 и 40 мм рт. ст. У 2 пациентов снижение напряжения кислорода в крови было незначительным.

Всем больным произведена хирургическая биопсия легкого: трансбронхиальная – у 4 (к.м.н. О.И. Шпак) и открытая – у 1 (д.м.н. Н.С. Опанасенко). Результаты патогистологического исследования биоптатов подтвердили клинический диагноз ЛАП во всех случаях.

Всем больным были проведены лечебные БАЛ с использованием фибробронхоскопии под местной анестезией (к.м.н. О.И. Шпак). 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) заметные положительные изменения в течении болезни после БАЛ не отмечались. 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 функции легких и газового состава крови. У одного пациента с положительными результатами непосредственно

Продолжение на стр. 28.



РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.К. Гаврисюк, д.м.н., профессор, **О.В. Страфун**, к.м.н.,
О.В. Шадрин, **И.В. Лискина**, д.м.н.,
Н.С. Шкуренко, Национальный институт фтизиатрии
и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины, г. Киев

Редкие интерстициальные заболевания легких: легочный альвеолярный протеиноз

Продолжение. Начало на стр. 26.

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).

Три 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 патогномичны 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, crazy paving-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 функция 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 пациента, заболел остро месяц назад, когда повысилась температура тела до 39-40°C, появилась сильная одышка, малопродуктивный кашель. С диагнозом внебольничной

двусторонней 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 не отягощена.

Объективно: состояние средней тяжести.

Одышка при разговоре, диффузный цианоз кожи и слизистых оболочек. Дистальные фаланги пальцев в виде барабанных палочек, ногти — 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. 3А).

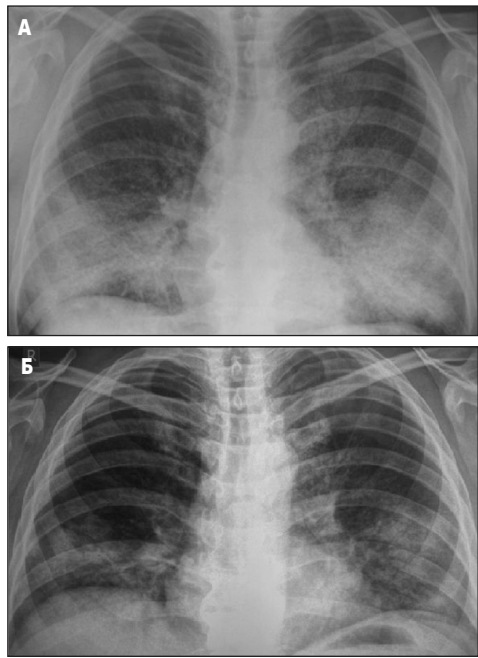


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости больного Б.

А — до лечения, Б — через 3 мес после проведения лечебного БАЛ.

Результаты многосрезовой 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. 4А).

При газовом анализе крови выявлена резко выраженная гипоксемия (PaO₂ 40 мм рт. ст., SaO₂ 77%). Результаты клинического анализа крови свидетельствовали об эритроцитозе (эритроциты 6,9×10¹²/л, Hb 184 г/л). Другие лабораторные показатели были не изменены.

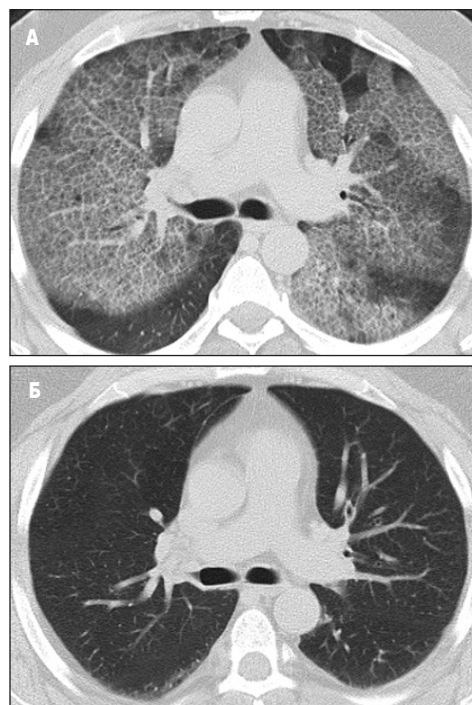


Рис. 4. Результаты МСКТ больного Б.

А — до лечения, Б — через 9 мес после проведения лечебного БАЛ.

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

Больному проведена фибробронхоскопия с трансbronхиальной биопсией легкого. Патоморфологическое заключение: морфологическая картина в биоптате легкого характерна для альвеолярного протеиноза (рис. 5).

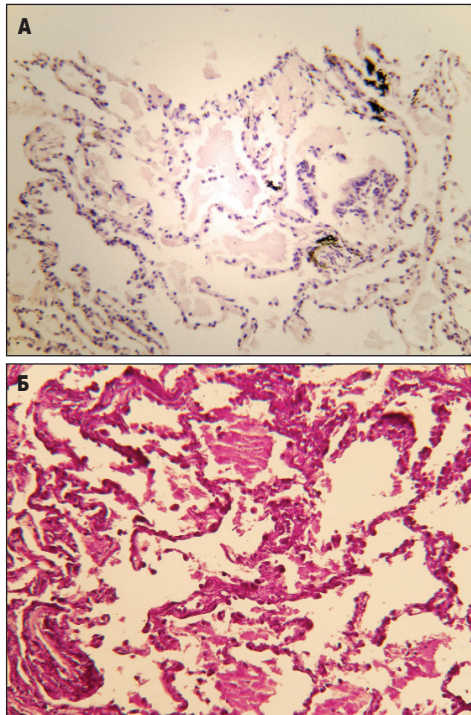


Рис. 5. Результаты гистологического исследования биоптата легкого больного Б. (трансbronхиальная биопсия)

А — гематоксилин-эозин, 200х; Б — PAS-реакция, 200х. Альвеолы частично заполнены слабо зернистыми массами, содержащими единичные клетки — альвеолоциты. Межальвеолярные перегородки мало изменены, незначительно утолщены вследствие их инфильтрации немногочисленными лимфоидными клетками, моноцитами.

После установления диагноза больному дважды проведена фибробронхоскопия и лечебный БАЛ, после чего состояние больного значительно улучшилось — уменьшилась одышка, цвет кожных покровов из цианотичного 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 ранее не наблюдавшаяся одышка. Состояние удовлетворительное. Цианоза нет. При аускультации дыхания везикулярное, хрипов нет.

Отмечена выраженная положительная динамика рентгенологических данных (рис. 3Б), показателей бодиплетизмографии и диффузионной функции 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. 4Б). Результаты бодиплетизмографии 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%.

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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.