

АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ ЛЕГКИХ: ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (данные литературы и собственный опыт)

Ю.М. Илькович, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова, А.А. Бажанов,
И.В. Двораковская, М.М. Илькович

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS: MISTAKES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT (literature review and own data)

Y.M. Ilkovich, L.N. Novikova, O.P. Baranova, A.A. Bazhanov, I.V. Dvorakovskaya, M.M. Ilkovich
I.P. Pavlov Medical State University, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Альвеолярный протеиноз легких (АП) – редкое заболевание неизвестной этиологии, связанное с нарушением метаболизма сурфактанта. Проанализирован опыт лечения 63 больных АП, наблюдавшихся в клинике пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 1977 по 2013 г. В среднем проходил длительный период времени (34 мес.) с момента выявления первых признаков заболевания до установления правильного диагноза. Большинству пациентов за этот период времени ошибочно назначалась антибактериальная, туберкулостатическая, глюкокортикостероидная, иммуносупрессивная терапия. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения АП остается процедура тотального бронхоальвеолярного лаважа. После ее выполнения улучшение отмечено у 79% больных. Длительный период времени до установления правильного диагноза, ошибочное назначение антимикробных, туберкулостатических, глюкокортикостероидных и других препаратов ухудшают прогноз заболевания, снижают шансы на спонтанную ремиссию заболевания.

Ключевые слова: альвеолярный протеиноз, сурфактант, тотальный лаваж.

Pulmonary Alveolar Proteinosis is a rare disease with unknown etiology due to abnormal surfactant metabolism. Retrospective analysis of a consecutive series of 63 patients with PAP who were seen at pulmonology clinic of Pavlov State medical University 1977–2012 was performed. The mean time since first abnormalities were found till diagnosis establishment was 34 months. In the meantime most patients were treated with antibiotics, tuberculostatics, glucocorticoids, immunosuppressants. The most effective AP treatment method is whole lung lavage procedure. 79% of patients demonstrated improvement of their condition after it's conduction. Long time period till diagnosis verification, incorrect administration of antibiotics, tuberculostatics etc. reduce the probability of long symptom-free period after lung lavage, and reduce chances to spontaneous resolution of the disease.

Key words: alveolar proteinosis, surfactant, whole lung lavage.

Альвеолярный протеиноз (АП) – заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся постепенно прогрессирующей одышкой вследствие накопления в альвеолах белково-липидного материала. Болезнь была впервые описана S.H. Rosen и соавт. в 1958 г. [1]. АП относится к редким заболеваниям; встречается от 1 до 4 случаев на 1 млн взрослых [2]. Болеют преимущественно лица среднего возраста (20–50 лет), причём мужчины чаще, чем женщины (3:1). Выделяют врождённую, приобретённую и вторичную формы АП. В 90% случаев АП заболевание считают приобретённым, или идиопатическим. Среди заболевших преобладают курильщики (около 70%) [2]. Врождённая форма обуслов-

лена мутациями генов белков, участвующих в метаболизме сурфактанта [3]. Вторичный АП может развиваться у лиц с иммуносупрессией при онкологических, в том числе онкогематологических заболеваниях.

Ключевую роль в патогенезе заболевания играет нарушение обмена сурфактанта. Сурфактант – белково-липидный комплекс, синтезирующийся альвеолоцитами 2-го типа, снижающий поверхностное натяжение в альвеолах. Катаболизм сурфактанта осуществляется альвеолоцитами 2-го типа и альвеолярными макрофагами. Этот процесс регулируется гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ). В последние

годы все больше подтверждений находит теория аутоиммунного генеза АП: в сыворотке крови и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных АП выявляются аутоантитела против ГМ-КСФ [3], что нарушает процесс реутилизации сурфактанта, ведет к избыточному его накоплению и снижает функционирующую поверхность газообмена. В связи с этим идиопатический АП также называют аутоиммунным.

Целью настоящего исследования было оценить особенности клинической картины АП, позволяющие заподозрить это заболевание, определить алгоритм диагностических действий, подтверждающих предполагаемый диагноз. В клинике пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 1977 по 2013 года наблюдалось 63 пациента с альвеолярным протеинозом. Как и по данным литературы, преобладали лица мужского пола – 68%. Средний возраст заболевших составил $38 \pm 9,8$ лет. У всех пациентов был диагностирован первичный, или идиопатический АП. Курильщиками были 64% пациентов (10% женщин и 86% мужчин). Обращало на себя внимание частое наличие профессиональных вредностей в анамнезе: так, у 59% пациентов имелись указания на длительный контакт с химическими веществами (работа с кислотами, щелочами, бензином).

У 25% пациентов заболевание протекало бессимптомно, а изменения в легких были выявлены при проведении профилактического флюорографического исследования. Большинство пациентов (59%) беспокоила одышка. Кашель также был частым симптомом (56%). Несколько реже пациентов беспокоили слабость (25%), похудание (11%), субфебрильная температура тела (13%). У 3% больных периодически отмечалось кровохарканье. При физикальном обследовании больных АП нередко определялось укорочение перкуторного тона преимущественно над нижними лёгочными полями; при аускультации – ослабленное везикулярное дыхание, в некоторых случаях – нежная крепитация.

Функциональные нарушения у большинства обследованных были выражены умеренно: при комплексном исследовании функции внешнего дыхания объемные и скоростные показатели могли оставаться на нижней границе нормы (в среднем, ЖЕЛ = $83,63\% \pm 19,65\%$ от должного; ОФВ1 = $81,10\% \pm 20,33\%$ от должного), однако отмечалось значительное снижение диффузионной способности легких (в среднем, DLco = $65,15\% \pm 16,27\%$ от должного). По мере прогрессирования болезни выявлялась тенден-

ция к формированию рестриктивного синдрома. Повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА), по данным ЭХО-доплер-кардиографического исследования, зарегистрировано у 27% больных. В среднем СДЛА составило $30,77 \pm 14,80$ мм рт. ст.

Рентгенологически у всех пациентов выявлялись характерные двусторонние распространенные мелкоочаговые затенения, местами сливающиеся, более выраженные в средних и нижних лёгочных полях (рис. 1).

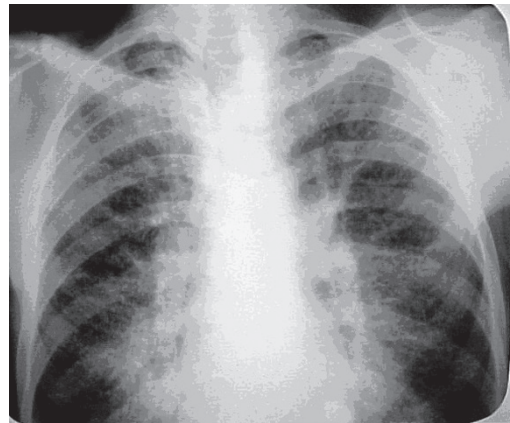


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного с альвеолярным протеинозом (архив кафедры пульмонологии ФПО СПбГМУ)

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) помогает детализировать выявленные изменения. Утолщенные междольковые перегородки при альвеолярном протеинозе имеют полигональную форму, что дало название симптому «булыжной мостовой». Участки «матового стекла» обычно отграничены от неизмененных областей, поэтому изменения называют «географическими» (рис. 2). Зачастую корреляция между клиническими и рентгенологическими данными отсутствовала: выраженные рентгенологические изменения сопровождались лишь скудной клинической симптоматикой. В далеко зашедших стадиях заболевания отмечались распространенные фиброзные изменения.

Как правило, для верификации диагноза проводят открытую или видеоторакоскопическую биопсию лёгочной ткани: гистологическое исследование всегда считалось «золотым стандартом» в диагностике АП. Патогномоничной считают положительную PAS-реакцию [2] – пурпурное окрашивание белково-липоидного содержимого альвеолярных пространств под воздействием реактива Шиффа (Periodic Acid

Schiff). Однако в последние годы многие исследователи пришли к выводу, что для подтверждения диагноза достаточно определения положительной PAS-реакции жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ); достоверным признаком считают также выявление антител к ГМ-КСФ в сыворотке крови и в жидкости БАЛ [3].

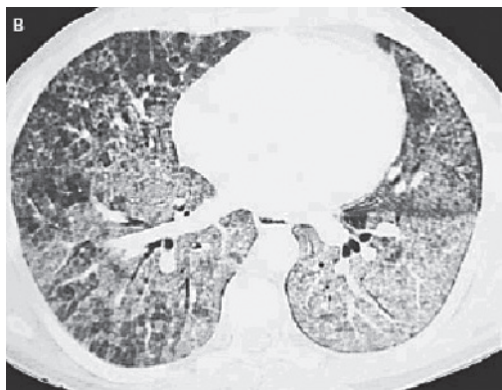


Рис. 2. Фрагмент КТ больного альвеолярным протеинозом. Участки «матового стекла», отграниченные от неизменённых участков. Утолщение междольковых перегородок

У большинства больных (98%) диагноз АП был верифицирован гистологически: на основании морфологического исследования, полученного при проведении открытой (59%), видеоторакоскопической (24%) или чрезбронхиальной (21%) биопсии легочной ткани. Выявлялась положительная PAS-реакция, структура альвеолярных перегородок обычно не нарушалась, признаки воспаления или фиброза отсутствовали, однако отмечалась гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа (рис. 3).

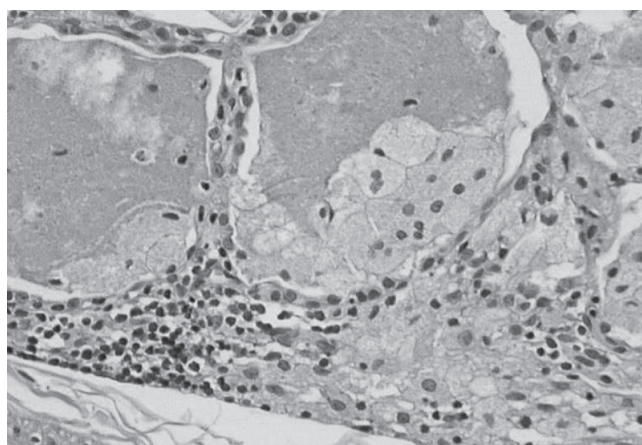


Рис. 3. Гистологический препарат лёгкого при альвеолярном протеинозе. Структура альвеол не нарушена. Аморфное ацидофильное содержимое в альвеолярных пространствах. Окраска реактивом Шиффа

Более выраженные изменения выявлялись в субплевральных отделах легких.

Изменения, видимые при фиброbronхоскопии, были неспецифичны, однако жидкость БАЛ имела весьма характерные особенности: была маслянистой, непрозрачной, молочно-белой, образующей белый осадок при отстаивании. В одном случае диагноз установлен на основании исследования ЖБАЛ (положительная PAS-реакция, повышение содержания белка) без выполнения гистологического исследования. К сожалению, специфичное для АП наличие аутоантител к ГМ-КСФ в сыворотке крови и/или жидкости БАЛ по техническим причинам не выполнялось ни в одном случае.

Практически у всех пациентов, поступивших в клинику пульмонологии, обращал на себя внимание длительный период времени, прошедший от появления первых симптомов заболевания до установления правильного диагноза. Так, в среднем от выявления первых признаков заболевания до верификации АП проходило почти 3 года (34 мес.). В лучшем случае этот срок составил 4 месяца, и, наоборот, максимально длительный срок – почти 8 лет (92 мес.). Нужно отметить, что это значительно более печальная статистика, чем у европейских авторов: по данным литературы, от выявления первых симптомов до установления диагноза проходит от 1 до 18 мес. (в среднем – 7 мес.) [2]. Конечно, клиническая картина заболевания может быть стертой, а жалобы пациентов – неспецифичны, однако изменения, выявляемые при лучевых исследованиях, достаточно характерны и позволяют заподозрить АП с большой долей вероятности. Несмотря на это, до установления правильного диагноза практически всем больным ставились другие, часто необоснованные диагнозы и назначалась массивная, противопоказанная им, терапия. Нередки случаи, когда выявляемые при лучевом исследовании мелкоочаговые затемнения (иногда сливающиеся и создающие картину инфильтрации) с обеих сторон расценивались врачами как двусторонняя пневмония. Так было у 40% пациентов, причем даже в тех случаях, когда заболевание выявлялось случайно при профилактическом флюорографическом обследовании и не сопровождалось никакими жалобами, хотя бы отдаленно напоминающими пневмонию, при нормальных показателях клинического анализа крови и нормальной температуре тела. Диагноз «двусторонняя пневмония» влек за собой назначение массивной антибактериальной терапии.

Отсутствие улучшения по данным лучевых исследований заставляло многократно менять курсы антибактериальной терапии, применять комбинированную терапию, в том числе – антибиотики резерва. Это ухудшало состояние пациентов: помимо развития обычных побочных явлений, присущих разным группам антибактериальных средств, усугублялись одышка, кашель, слабость, появлялись другие симптомы. Состояние ухудшалось даже у пациентов со случайно выявленными изменениями в легких, которые не предъявляли жалоб в начале заболевания. В среднем длительность антибактериальной терапии составляла около месяца, но в некоторых случаях доходила почти до года (10 мес.). Нередко после длительного безуспешного применения антибиотиков диагноз пересматривался в пользу специфического процесса, что влекло за собой назначение длительной противотуберкулезной химиотерапии. Так было в 46% случаев, длительность лечения составляла от 1 мес. до рекордного срока – 7 лет. Конечно, длительный прием туберкулостатиков также негативно отражался на состоянии пациентов: часто отмечалась гепатотоксичность и другие нежелательные явления, усиливалась выраженность изменений в легких при контрольных лучевых исследованиях, возрастала выраженность дыхательной недостаточности. Ряду пациентов (16%) одним из ошибочно установленных диагнозов был идиопатический фиброзирующий альвеолит. Так было даже у лиц, не жалующихся на одышку, со случайно выявленными изменениями в легких. Назначение пероральных кортикостероидов у таких пациентов в большинстве случаев ухудшало их состояние и вело к появлению выраженных побочных эффектов терапии (гипергликемия, синдром Кушинга, артериальная гипертензия и др.). Кортикосте-

роиды назначались каждому четвертому в дозе от 10 до 60 мг в пересчете на преднизолон, средняя длительность их приема составила 6 мес. Ряду пациентов (8%) назначались, кроме того, иммуносупрессанты. Отсутствие улучшения от проводимой терапии влекло за собой пересмотр диагноза и смену лечебной тактики. Так, каждому четвертому больному до выявления АП ставилось три и более диагноза (чаще всего – двусторонняя пневмония, туберкулез, ИФА или саркоидоз). Обращает на себя внимание и то, что зачастую проведение гистологического исследования биоптата легочной ткани не гарантировало пациенту установление правильного диагноза. Так, 6 из 20 больных, которым до поступления в клинику пульмонологии в других учреждениях выполнялась открытая или видеоторакоскопическая биопсия ткани легкого, диагноз на основании гистологического исследования был поставлен неправильно (гистиоцитоз Х, ИФА, амилоидоз), что влекло дополнительные основания для назначения лекарственной терапии, в которой больные АП не нуждаются.

Единственный эффективный метод лечения больных АП – процедура тотального бронхоальвеолярного лаважа (ТБАЛ), которая применяется с 1965 г. Под общей анестезией с применением эндотрахеального наркоза одно лёгкое вентилируют кислородом через двухпросветную трубку, а второе лёгкое промывают тёплым (температуры тела) стерильным изотоническим раствором с добавлением N-ацетилцистеина. Общий объём жидкости зависит от объёма промываемого участка (сегмент, доля, лёгкое) и составляет от 1 до 10 и более литров. В результате эффективно проведённого лечебного ТБАЛ получают мутную жидкость, в которой после отстаивания образуется осадок (рис. 4).



Рис. 4. Осадок в жидкости, полученной при проведении лечебного бронхоальвеолярного лаважа у больного альвеолярным протеинозом (из архива проф. В.А. Герасина и проф. Г.Ф. Паламарчук)

В дальнейшем белково-липоидное вещество может накапливаться в лёгких вновь с разной скоростью. Описаны случаи повторного проведения процедуры до 22 раз [2]. Длительная ремиссия после однократного лечебного БАЛ, по данным литературы, отмечается в 20–50% случаев [2, 4].

После установления диагноза определялась лечебная тактика ведения пациентов. В редких случаях, при весьма умеренных изменениях в легких и отсутствии функциональных нарушений по данным КИФВД, а также при недлительном анамнезе заболевания ограничивались рекомендациями по отказу от курения и назначением N-ацетилцистеина. По данным литературы известно, что спонтанная ремиссия может возникнуть в первые два года от выявления симптомов заболевания, частота ее колеблется от 10 до 30%. Шансы на спонтанную ремиссию велики у пациентов с минимальной

выраженностью изменений в легких. В нашей серии случаев спонтанная ремиссия была зафиксирована у двух пациентов: полное исчезновение изменений в легких на контрольной КТВР было отмечено через 9–12 мес. после установления диагноза. Большинству же пациентов выполнялась процедура лечебного ТБАЛ (табл.). В отличие от тактики европейских коллег, которые выполняют за время одной процедуры последовательный лаваж обоих легких, в нашей клинике за время одного вмешательства промывалось одно легкое. При необходимости проведения двусторонней процедуры ее выполнение во втором легком осуществлялось не ранее, чем через 7 дней. В наших наблюдениях после лечебного БАЛ клиническое, функциональное и рентгенологическое улучшение было достигнуто у 79% больных. Интересно отметить, что нередко после одностороннего ТБАЛ улучшение, по данным КТВР, отмечалось в обоих легких (рис. 5).

Течение АП у пациентов с длительностью заболевания более одного года

Течение альвеолярного протеиноза	Число случаев (N = 58)
Спонтанная ремиссия	2
Сегментарный БАЛ	4
Однократный ТБАЛ с отсутствием последующего наблюдения	10
Длительная ремиссия после однократного ТБАЛ	19
Медленно прогрессирующее течение	19
Быстрое прогрессирование	8
Осложнения:	
– пневмония;	3
– туберкулез;	3
– аспергиллез	1

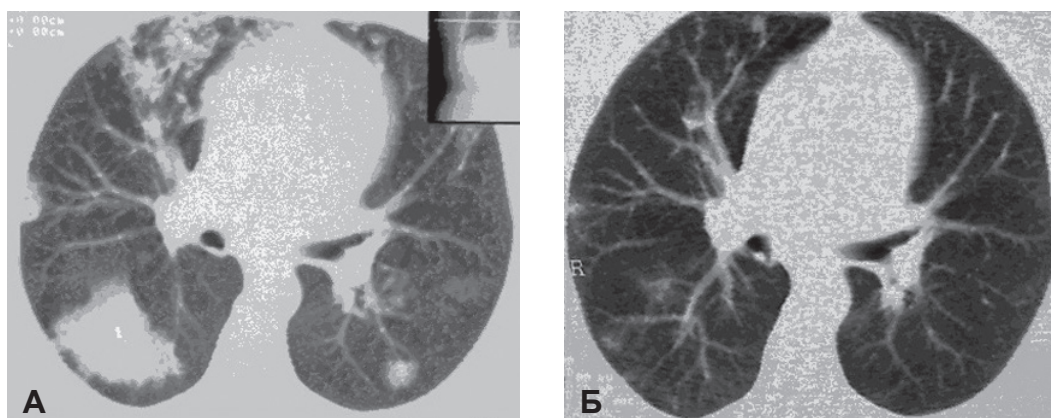


Рис. 5. Динамика изменений в лёгких пациента с альвеолярным протеинозом в результате лечебного тотального бронхоальвеолярного лаважа правого легкого.

Фрагменты КТ: А — до процедуры; Б — после
(архив кафедры пульмонологии ФПО СПбГМУ)

Длительная ремиссия после однократного лечебного БАЛ в наших наблюдениях была зафиксирована в 40% случаев. В среднем, каждому пациенту выполнялось 1,9 процедур. В случаях выраженной дыхательной недостаточности, наличия противопоказаний к проведению вмешательства под общим наркозом вместо процедуры лечебного ТБАЛ выполнялась процедура санационной бронхоскопии с проведением сегментарного БАЛ (3%). По данным контрольных лучевых исследований эффективность процедуры также была достаточно высока. Аналогичная процедура сегментарного БАЛ выполнялась и в случаях, когда изменения в легких были локальными и не носили интенсивный характер (3%). Процедура сегментарного лаважа при необходимости может повторяться 1 раз в 2–4 дня.

Терапевтический прогноз при АП, как правило, благоприятный: течение болезни доброкачественное, очень медленно прогрессирующее. Анализ отдаленных результатов лечения 343 больных АП показал, что пятилетняя выживаемость составляет около 75% [2]. По нашим данным, пятилетняя выживаемость составила 100%. По мере прогрессирования дыхательной недостаточности усиливается цианоз, формируются «пальцы Гиппократата». Из осложнений следует отметить присоединение бактериальной или грибковой инфекции, развитие вторичной легочной гипертензии и формирование «легочного сердца» [2]. Летальные исходы были обусловлены присоединением вторичной инфекции: туберкулеза (3%), аспергиллеза (2%) а также прогрессированием дыхательной недостаточности (2%). Прогноз ухудшают поздняя диагностика, а также длительное безуспешное лечение больных антибактериальными и туберкулостатическими препаратами, кортикостероидами, физиотерапевтическими процедурами.

Процедура ТБАЛ остается методом выбора в лечении АП, но в последнее десятилетие активно разрабатываются и новые, менее инвазивные подходы к терапии этого заболевания. В частности, в лечении аутоиммунного (идиопатического) АП проходит клинические исследования рекомбинантный ГМ-КСФ. Предварительные результаты его подкожного и ингаляционного применения можно считать обнадеживающими: препарат применялся у 94 больных АП с положительным эффектом в 58,6% случаев. Однако отмена препарата с большой вероятностью (29,7%) приводит к рецидиву заболевания [5]. Имеется ограниченный опыт применения ритуксимаба – препарата, содержащего синтети-

ческие моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов. Его применение в дозе 1000 мг 1 раз в 14 дней у 10 больных АПЛ привело к улучшению клинико-функциональных показателей в 7 из 9 случаев при удовлетворительной переносимости терапии [6]. Кроме того, поскольку основным патогенетическим механизмом развития заболевания считают выработку аутоантител против ГМ-КСФ, надежды возлагают также на экстракорпоральные методы лечения. Проведение 10 сеансов мембранного плазмафереза может улучшить состояние пациента, снизить титр аутоантител против ГМ-КСФ, увеличить промежуток времени до проведения следующего ТБАЛ [7].

Заключение

Альвеолярный протеиноз – редкое заболевание легких, при котором клинические симптомы могут быть неспецифичны. Несмотря на это, можно выделить некоторые характерные для этого заболевания особенности, которые помогут избежать диагностических ошибок. Необходимо помнить, что это заболевание встречается чаще у лиц среднего возраста, мужского пола, нередко – у курильщиков. Жалобы пациента обычно неспецифичны, при объективном осмотре можно не выявить отклонений от нормы, и несоответствие минимальных клинических проявлений и выраженных изменений при лучевых исследованиях могут быть характерной чертой заболевания.

Патогномоничными особенностями можно считать симптомы «географической карты» и «булыжной мостовой», определяемые при компьютерной томографии высокого разрешения. Наличие этих симптомов служит основанием для выполнения фибробронхоскопии с цитологическим исследованием ЖБАЛ. Даже макроскопически ЖБАЛ имеет свои характерные особенности – она мутная, белая, при отстаивании образует осадок. Микроскопия промывных вод, а также положительная PAS-реакция помогают установить диагноз АП не прибегая к более инвазивным процедурам. Однако в сомнительных случаях рекомендуется гистологическая верификация диагноза. Ацидофильное содержимое, заполняющее альвеолярные пространства и респираторные бронхиолы, а также положительная PAS-реакция – патогномоничные признаки АП. В случаях, когда диагноз ставится достаточно быстро, велики шансы как на спонтанную ремиссию, так и на высокую эффективность однократной процедуры ТБАЛ.

Помня этот диагностический алгоритм, можно избежать множества ошибочных диагнозов и применения необоснованных лечебных мероприятий, ухудшающих состояние пациентов и ведущих к прогрессированию дыхательной недостаточности.

Литература

1. *Rosen, S.H.* Pulmonary alveolar proteinosis / S.H. Rosen, B. Castleman, A. Liebow. // N Engl J Med. – 1958. – Vol. 258. – P. 1123–1142.
2. *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. – Vol. 166. – P. 215–235
3. *Trapnell, B.C.* Pulmonary alveolar proteinosis / B.C. Trapnell, K. Uchida. // Eur Respir Mon. – 2009. – Vol. 46. – P. 208–224.
4. *Илькович, М.М.* Диссеминированные заболевания легких / М.М. Илькович [и др.] – М. : Гэотар, 2011. – С. 367–377.
5. *Khan, A.* Effectiveness of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a meta-analysis of observational studies / A. Khan, R. Agarwal, A. Aggarwal // Chest. – 2012. – Vol. 141. – P. 1273–1283.
6. *Kavuru, M.S.* An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis / M.S. Kavuru, A. Malur, I. Marshall [et al.] // Eur Respir J. – 2011. – Vol.38. – P.1361–1367.
7. *Luisetti, M.* Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis / M. Luisetti, G. Rodi, C. Perotti. // Eur Respir J. – 2009. – Vol. 33. – P. 1220–1222.

М.М. Илькович

e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru