

**В. В. Бугерук, Ю. В. Мітасов, О. Ф. Костішин, Т. Д. Носова**  
**ЛЕГЕНЕВИЙ АЛЬВЕОЛЯРНИЙ ПРОТЕЇНОЗ — РІДКІСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**

*Одеський державний медичний університет  
411 центральний клінічний військовий госпіталь, м. Одеса*

Легеневий альвеолярний протеїноз (ЛАП) — порівняно рідкісне, маловідоме дифузне легеневе захворювання нез'ясованої етіології, при якому в альвеолах та інтерстиціальній тканині накопичується сурфактант. ЛАП вперше був описаний Rosen S.H. et al. в 1958 році [13]. Хвороба зустрічається переважно в осіб середнього віку (30—50 років), в 3—4 рази частіше у чоловіків.

Виділяють три клінічні форми захворювання: вроджену, вторинну та набуту. Вроджену форму ЛАП пов'язують з мутацією генів, які кодують білки В та С сурфактанту чи  $\beta$ С ланцюги рецептора до гранулоцитарно-макрофагального колоніє-стимулюючого фактора (ГМКСФ) [2]. Вторинний ЛАП асоціюється із захворюваннями, при яких ушкоджуються альвеолярні макрофаги. Такими станами можуть бути хронічні мієлоїдні лейкемії, лімфоми, інгаляції неорганічних речовин, фармакологічна імуносупресія, деякі інфекції [3].

На сучасному рівні розуміння набутий ЛАП вважається аутоімунним захворюванням, при якому ідентифікована ключова роль ГМКСФ в легеневих альвеолах. При поглибленому імунологічному дослідженні людей, хворих на ЛАП, були знайдені нейтралізуючі антитіла до ГМКСФ. Продукція ГМКСФ-нейтралізуючих антитіл приводить до зниження активності ГМКСФ, а це порушує дозрівання макрофагів. Повноцінна деградація сурфактанту альвеолярними макрофагами стає неможливою і він переповнює легеневі альвеоли [15]. Також виявилось, що в мишей з видаленим геном, який кодує функцію ГМКСФ, розвивається ураження легень подібне до ЛАП [4].

Клінічні прояви захворювання різноманітні та неспецифічні: від розвитку важкої дихальної недостатності до спонтанного одужання. Важливим проявом захворювання вважають вразливість таких хворих до легеневих інфекцій, навіть опортуністична флора може викликати запалення. Задишка і кашель — найбільш часті симптоми захворювання. Періодично описують болі в грудній клітині, кровохаркання, лихоманку, втрату ваги [6]. Також можуть бути виявлені крепітація, ціаноз, нігті у вигляді барабанних паличок.

Надійним, надзвичайно корисним неінвазивним діагностичним тестом є визначення антитіл до ГМКСФ в плазмі крові, оскільки антитіла знайдені у всіх обстежених пацієнтів з ЛАП [10]. Найбільш частим розладом легеневих функцій є рестриктивний дихальний дефект, обмежена дифузійна здатність, гіпоксемія [12], можливий розвиток компенсованого респіраторного алкалозу [6].

Рентгенологічне дослідження залишається основним методом виявлення альвеолярного протеїнозу. Характерним є двостороннє слабкоінтенсивне однорідне затемнення більшої чи меншої площі у вигляді матового скла, яке по формі нагадує географічну карту і зустрічається з частотою від 85 до 100 %. Внаслідок лише часткового заповнення альвеол рідиною при протеїнозі на фоні слабкоінтенсивного затемнення визначається судинний малюнок. Другою за частотою ознакою є фо-

кальне ущільнення легеневих тканин, його частота складає біля 80 % [12]. Рідше (приблизно в 7 % випадків) зустрічається виражений міждольковий та внутрішньодольковий інтерстиціальний фіброз. Характерним для цього захворювання вважають симптом "нерівної каміної брукувкі" ("crazy paving") або симптом "шаленої покресленості".

Відкрита біопсія легень вважається золотим стандартом у діагностиці ЛАП. Показана тенденція до збільшення відсотку випадків, коли діагноз встановлюють трансбронхіальною біопсією [6].

Терапевтичні підходи до ведення хворих на ЛАП залежать від причини, яка викликає захворювання. Лікування вроджених форм включає підтримуючу терапію [2], є повідомлення про успішну трансплантацію легень [7]. Терапія вторинного ЛАП направлена на лікування основного захворювання; наприклад, коли ЛАП асоціюється з лейкемією, успішна хімотерапія або трансплантація кісткового мозку поліпшує перебіг супутніх легеневих порушень [11].

Численні терапевтичні підходи були випробувані для лікування хворих на ЛАП протягом багатьох років. Використовувались антибіотики, кортикостероїди, постуральний дренаж, інтермітуючий додатковий тиск при вдиханні аерозолу амброксолу, гепарину, фізіологічного розчину, аерозолу ацетилцистеїну, аерозолу трипсину. Але успішно лікується набутий ЛАП тільки з 1960 року проведенням повного легеневого лаважу, який залишається і сьогодні стандартом ведення таких хворих [5]. Також використовується лікування ЛАП проведенням ізольованого лаважу легеневих частки через волоконно-оптичний бронхоскоп.

Недавні досягнення в розумінні патогенезу ЛАП привели до розробки альтернативної терапевтичної стратегії. В центрі уваги знаходиться лікування, направлене на корекцію відносного дефіциту ГМКСФ його заміщенням або супресією аутоантитіл до ГМКСФ. Проведені два проспективних досліджень 2 фази з вивченням можливостей ГМКСФ терапії у хворих набутим ЛАП мали обнадійливі результати [8, 14]. Перспективною може бути терапія анти-IL-10 антитілами, які в умовах *in vitro* ефективно підвищують продукцію ГМКСФ.

Гематологічна природа захворювання та повідомлення про рецидиви ЛАП після трансплантації легень дозволяють зробити припущення, що може бути корисним у таких хворих трансплантація кісткового мозку. Суперечні результати отримані поки що у моделях на мишах [1].

Прикладом рідкісної патології може бути випадок, який пропонується Вашій увазі. Хворий С., 1976 року народження, захворів у січні 2005 року після переохолодження. Спочатку підвищилась до 38,5°C температура, потім з'явився кашель з виділенням гнійного мокротиння до 100 мл на добу, болі в лівій половині грудної клітини, які посилювались при диханні. За рекомендацією фельдшера приймав антибіотики. За тиждень температура нормалізувалась, продовжувався кашель з виділенням помірної кількості мокротиння. В квітні 2005 року лікувався в тера-



Рис. 1. Комп'ютерна томографія на рівні верхніх часток легень хворого С.

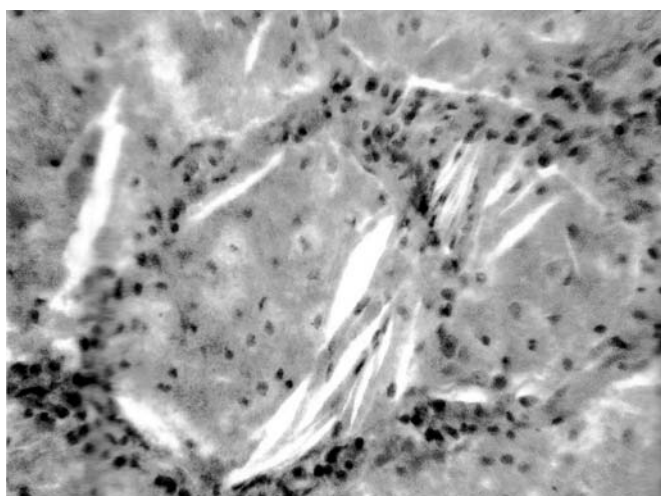


Рис. 2. Гістологічне дослідження легеневого біоптату хворого С. (гематоксилін-еозин,  $\times 150$ ).

певтичному відділенні з приводу рентгенологічно підтвердженого двохстороннього запалення легень. Отримав пеніцилін, цефтриаксон, бромгексин. Клінічний стан хворого покращився, однак була відсутня рентгенологічна динаміка. Для подальшого лікування 14.05.05 був направлений до пульмонологічної клініки 411 ЦВКГ. Скаржився на епізодичний сухий кашель, помірно виражену загальну слабкість.

Об'єктивно: загальний стан задовільний, правильної статури, задовільного харчування. Шкіра чиста. Передня грудна стінка впала. Пальпуються дрібні (0,5–1,0 см), рухливі, щільноеластичні, безболісні лімфатичні вузли в пахвинних областях. Перкуторний звук над легеньми ясний, легеневий. Дихання везикулярне; над верхніми частками вислуховується непостійна крепітація. Межі серця нормальні. Тони серця звучні, ритмічні. ЧСС — 62 за хвилину. АТ 115/80 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені. Периферичних набряків немає.

Дані інструментальних досліджень. При комп'ютерній томографії легень (рис. 1) в області верхніх часток обох легень в  $S_4$ ,  $S_5$ ,  $S_6$  з обох сторін,  $S_8$  справа по периферії, субплеврально переважно в передніх відділах визначаються неправильної форми фокуси розмірами 4–10 мм, там же визначаються плевральні накладення, плевро-

пульмональні спайки. В обох легнях знайдені ділянки затемнення за типом "матового скла". Костальна плевра середньо-задніх відділів зліва потовщена. Трахея, головні бронхи прохідні, не зміщені. Біфуркаційні та паратрахеальні лімфовузли 4–5 мм в діаметрі.

При бронхоскопії слизова оболонка бронхів помірно гіперемована, пухка з крапчастими білими плямами. У верхньо-часткових бронхах — в'язкий слизовий секрет у вигляді пробок, який при браш-біопсії тягнеться струнами, при цитологічному дослідженні містить клітини в'язкого епітелію, поодинокі багатоядерні епітеліоїдні клітини. Гістологічне дослідження слизової оболонки бронха виявило у власному шарі скупчення клітин з вузьким обідком мілкозернистої, іноді вакуолізованої еозинофільної цитоплазми та округлим гіперхромним ядром. Скупчення клітин мають тенденцію до альвеолярності та формування розеткоподібних структур, до накопичення оксифільного секрету.

УЗД органів черевної порожнини патології не виявило.

Дослідження функції зовнішнього дихання: вентиляційна здатність легень не порушена. FVC — 86 %,  $FEV_1$  — 104 %, PEF — 82 %.

Дані лабораторних досліджень. Загальний аналіз крові: Нв — 140 г/л; еритроцити — 4,43 Т/л; лейкоцити — 9,6 Г/л; п — 11, С — 48, Е — 1, Лф — 26, М — 14; ШЗЕ — 10 мм/год. Імуноферментне дослідження крові — антитіла до ВІЛ, Анти HCV, HBsAg не виявлені. Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 76,3 г/л; сечовина — 5,5 ммоль/л, АСТ — 36 U/l, АЛТ — 39 U/l, глюкоза — 4,4 ммоль/л, загальний білірубін — 18 мкмоль/л, сіалові кислоти — 230 Од., сіркомукоїд — 0,22 Од., протромбінний індекс — 100 %. Імунологічне дослідження крові: CD3 — 33 %; CD4 — 30 %, CD8 — 3 %; CD16 — 21 %, CD4/CD8 = 9,92

При загальному аналізі мокротиння напів'язке, слизове. Плоскі епітеліальні клітини — 5–15 в полі зору, лейкоцити — 10–20 в полі зору, Грам "+" і "-" поліморфна флора. Мікобактерії туберкульозу не виявлені. При культуральному дослідженні мокротиння виділені гриби *Candida albicans*. Загальний аналіз сечі без патології.

Отримував лікування: лефлосаксин в/в, лазольван, кальцію глюконат, йодистий калій, ібупрофен, преднізолон, омепразол. Загальний стан хворого покращився, кашель припинився. Температура не підвищувалась. Однак контрольне КТ сканування через місяць від початку лікування показало відсутність позитивної динаміки, зберегались фокуси інфільтрації в обох легнях.

Для уточнення характеру патологічного процесу 29.06.05. була проведена діагностична правостороння торакотомія та атипова резекція  $S_1$  справа. Гістохімічне дослідження тканини легені (рис. 2) показало, що в більшості полів зору альвеоли в стані ателектазу, субателектазу та хронічної альвеолярної емфіземи. Міжальвеолярні перетинки в ателектатичних ділянках потовщені за рахунок фіброзу та фокального хронічного запалення, виявлялась макрофагальна клітинна реакція. Субплевральні відділи значно фіброзовані. В просвіті альвеол знайдені щільні гомогенні оксифільні гіаліноподібні мілкозернисті маси з великою кількістю оптичних проміжків, можливо з вмістом ліпідів. Також в білковій рідині візуалізуються одиничні дистрофізовані зернисті пневмоцити та щілоподібні гострокінцеві вільні оптичні щілини — тріщини від розчинених кристалів холестерину. Морфологічна картина визнана характерною для ЛАП.

Встановлений клінічний діагноз: легеневий альвеолярний протеїноз.

При контрольних диспансерних оглядах через 3 та 6 місяців стан хворого стабільний, без погіршення клінічної та рентгенологічної симптоматики.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Cooke K. R., Nishinakamura R., Martin T. R.* Persistence of pulmonary pathology and abnormal lung function in IL-3/GM-CSF/IL-5 common beta receptor-deficient mice despite correction of alveolar proteinosis after BMT // *Bone Marrow Transplant.* — 1997. — Vol. 20. — P. 657–662.
2. *deMello D. E., Lin Z.* Pulmonary alveolar proteinosis: a review // *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* — 2001. — Vol. 20. — P. 413–432.
3. *Dirksen U., Hattenhorst U., Schneider P.* Defective expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 receptor common beta chain in children with acute myeloid leukemia associated with respiratory failure // *Blood.* — 1998. — Vol. 92. — P. 1097–1103.
4. *Dranoff G., Crawford A. D., Sadelain M., Ream B., Mulligan R. C.* Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis // *Science.* — 1994. — Vol. 264. — P. 713–716.
5. *Du Bois R. M., McAllister W. A., Branthwaite M. A.* Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10-year period // *Thorax.* — 1983. — Vol. 38. — P. 360–363.
6. *Goldstein L. S., Kavuru M. S., Curtis-McCarthy.* Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes // *Chest.* — 1998. — Vol. 114. — P. 1357–1362.
7. *Hamvas A., Noguee L. M., Mallory G. B. Jr.* Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 130. — P. 231–239.
8. *Kavuru M. S., Sullivan E. J., Piccin R., Thomassen M. J., Stoller J. K.* Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161. — P. 1143–1148.
9. *Keller C. A., Frost A., Cagle P. T., Abraham J. L.* Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium // *Chest.* — 1995. — Vol. 108. — P. 277–280.
10. *Kitamura T., Tanaka N., Watanabe J.* Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor // *J. Exp. Med.* — 1999. — Vol. 190. — P. 875–80.
11. *Ladeb S., Fleury-Feith J., Escudier E., Tran Van Nhieu J., Bernaudin J. F., Cordonnier C.* Secondary alveolar proteinosis in cancer patients // *Support Care Cancer.* — 1996. — Vol. 4. — P. 420–426.
12. *Lee K., Levin D. L., Webb W. R.* Pulmonary alveolar proteinosis: high resolution, CT, chest radiographic, and functional correlations // *Chest.* — 1997. — Vol. 111. — P. 989–995.
13. *Rosen S.H., Castleman B., Liebow A. A.* Pulmonary alveolar proteinosis // *N. Engl. J. Med.* — 1958. — Vol. 258. — P. 1123–1142.
14. *Seymour J. F., Presneill J. J., Schoch O. D.* Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163. — P. 524–531.
15. *Thomassen M. J., Yi T., Raychaudhuri B., Malur A., Kavuru M. S.* Pulmonary alveolar proteinosis is a disease of decreased availability of GM-CSF rather than an intrinsic cellular defect // *Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 85–92.