

«Боткинские четверги»

Уважаемый коллега!

Перед вами очередная публикация в рамках рубрики «Боткинские четверги», основу которой составляют регулярно проводимые на базе Городской клинической больницы им. С.П. Боткина клиничко-рентгенологические консилиумы, в которых наряду с врачами больницы принимают участие сотрудники и слушатели кафедр рентгенологии и радиологии (заведующий кафедрой – профессор И.Е. Тюрин) и пульмонологии (заведующий кафедрой – профессор А.И. Синопальников) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России^{1,2}. Свидетельством известности и востребованности подобных консилиумов является и участие в них врачей других больниц, госпиталей, поликлиник и сотрудников высших медицинских образовательных учреждений столицы. Так, обсуждаемый ниже клинический случай представлен сотрудниками ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.



СИНОПАЛЬНИКОВ Александр Игоревич



ТЮРИН Игорь Евгеньевич

Клинический случай

Вероятный аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз

В. Кинтана¹, С.А. Рачина^{✉1}, С.Н. Авдеев², И.Е. Тюрин³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

Аннотация

Легочный альвеолярный протеиноз – редкий пульмонологический синдром, характеризующийся накоплением в альвеолах белково-липидных комплексов вследствие нарушения утилизации сурфактанта альвеолярными макрофагами. Отсутствие патогномоничных симптомов и признаков, а также патологических изменений при рутинных методах исследования является одной из причин его несвоевременной диагностики. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 51 года с прогрессирующей одышкой и инфильтратами в легких, которые изначально трактовались как проявление двусторонней пневмонии. При компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки выявлен характерный для синдрома паттерн crazy raving (участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с видимыми в них ретикулярными структурами). Типичные для легочного альвеолярного протеиноза изменения обнаружены также при исследовании бронхоальвеолярного лаважа и оценке диффузионной способности легких.

Ключевые слова: легочный альвеолярный протеиноз, симптом crazy raving, дифференциальная диагностика одышки.

Для цитирования: Кинтана В., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е. Клинический случай. Вероятный аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 61–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200008

Clinical Case

Possible autoimmune pulmonary alveolar proteinosis

Vendi E.T. Kintana¹, Svetlana A. Ratchina^{✉1}, Sergei N. Avdeev², Igor E. Tiurin³

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

Abstract

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare pulmonary syndrome characterized with accumulation of lipoprotein complexes in alveoli as a result of disturbance of utilization of surfactant by alveolar macrophages. Lack of pathognomonic symptoms and signs as well as pathological changes in routine examination methods is one of the reasons of its untimely diagnosis. The article presents a clinical case of a 51-year-old patient with progressive shortness of breath and lung infiltrates that were interpreted as a sign of bilateral pneumonia. High-resolution computer tomography of chest organs showed a typical pattern for this syndrome, so-

¹Первую статью, открывшую рубрику, читайте в №11 2019 г. на портале <https://con-med.ru/>

²Информацию о времени и месте проведения очередных консилиумов вы сможете узнать у доцента кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Анны Геннадьевны Романовских, телефон 8(903)575-05-13.

called crazy paving (segments of pulmonary tissue induration, ground-glass opacity, with visualized reticular structures). Changes typical to alveolar proteinosis were also found when bronchoalveolar lavage was studied and lung diffusion capacity was evaluated.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, crazy paving symptom, shortness of breath differential diagnosis.

For citation: Kintana V., Rachina S.A., Avdeev S.N., Tiurin I.E. Possible autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 61–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200008

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) – редкий пульмонологический синдром, характеризующийся накоплением в альвеолах белково-липидных комплексов вследствие нарушения утилизации сурфактанта альвеолярными макрофагами [1]. Распространенность ЛАП варьируется от 2 до 7 случаев на 1 млн взрослого населения [1–3].

Выделяют разные формы ЛАП: врожденная (генетическая), аутоиммунная (идиопатическая) и вторичная. Аутоиммунная форма обусловлена образованием антител к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (ГМ-КСФ), что приводит к нарушению регуляции работы альвеолярных макрофагов, утилизирующих сурфактант [4]. На нее приходится около 90% всех случаев ЛАП.

Необходимо отметить, что жалобы и результаты рутинных лабораторных исследований при ЛАП неспецифичны, что нередко является причиной его несвоевременной диагностики. Наиболее частой жалобой у больных ЛАП является прогрессирующая одышка, реже встречается кашель (сухой или со скудной мокротой) [5, 6]. При физическом обследовании патологических изменений у большинства пациентов с ЛАП также не обнаруживается. Наличие и степень выраженности гипоксемии зависят от тяжести заболевания.

При спирометрии патологические изменения у пациентов с ЛАП обычно выражены незначительно или отсутствуют вообще [1].

Важную роль в первичной диагностике ЛАП играют рентгенологические методы исследования, в частности компьютерная томография высокого разрешения (КТВР). При ЛАП выявляется паттерн crazy paving, или «булыжной мо-

стовой», для которого характерно наличие зон снижения прозрачности легочной паренхимы по типу матового стекла с утолщенными междольковыми перегородками [1, 7, 8]. Данные участки резко отграничены от нормальной легочной ткани, что придает изображению вид географической карты.

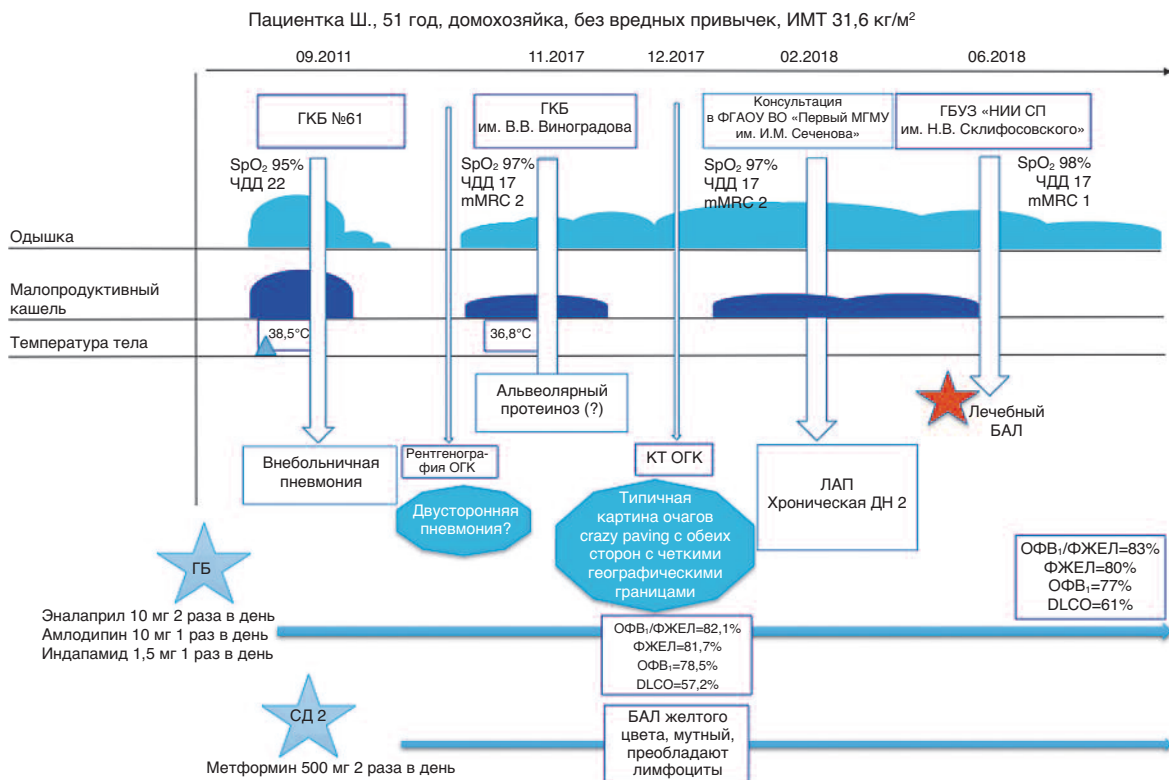
Важное диагностическое значение имеет исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) – при ЛАП он является мутным, молочно-белого или желтоватого цвета, образует белый осадок. При цитологическом исследовании характерно увеличение общего количества клеток с преобладанием лимфоцитов и высоким содержанием пенящихся макрофагов с включением эозинофильных гранул. Для аутоиммунной формы ЛАП достаточно специфичной является положительная реакция содержимого БАЛ при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция) [5, 8].

Для диагностики аутоиммунного ЛАП также используется определение уровня антител в сыворотке крови и БАЛ к ГМ-КСФ, однако данный метод исследования недоступен в Российской Федерации.

ЛАП необходимо дифференцировать с несколькими заболеваниями, протекающим со сходными симптомами и рентгенологическими изменениями, в частности аденокарциномой легкого, гиперсенситивным пневмонитом, пневмоцистной пневмонией, липоидной пневмонией [5, 8].

В лечении ЛАП применяется несколько методов, одним из наиболее эффективных остается лечебный БАЛ [9, 10]. В 85% случаев после проведения общего лаважа легких пациенты демонстрируют клиническое улучшение, положи-

Рис. 1. Схема истории болезни пациентки Ш.



Примечание. ИМТ – индекс массы тела, SpO₂ – сатурация крови кислородом, ДН 2 – дыхательная недостаточность 2-й степени, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

тельную динамику рентгенологических и функциональных данных. Необходимо отметить, что примерно в 50% случаев достаточно проведения одной процедуры, остальные пациенты нуждаются в повторном лечебном БАЛ.

В данном клиническом наблюдении представлен случай вероятного аутоиммунного ЛАП, диагностированного у пациентки с прогрессирующей одышкой.

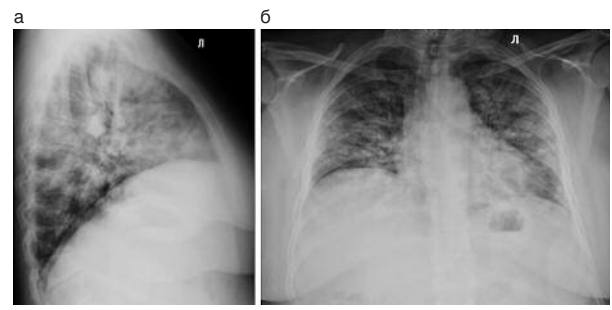
Больная Ш., 51 год, без вредных привычек, с длительным анамнезом гипертонической болезни – ГБ (постоянный прием комбинированной антигипертензивной терапии) и сахарного диабета 2-го типа – СД 2 (получает метформин), в **ноябре 2017 г.** отметила появление одышки при физической нагрузке, интенсивность которой прогрессивно нарастала. Это послужило поводом для обращения в поликлинику по месту жительства, где при рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлены инфильтративные изменения в легких, с направительным диагнозом «двусторонняя пневмония» пациентка госпитализирована в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы (рис. 1).

Данные физического обследования при поступлении не выявили каких-либо значимых изменений. Частота дыхательных движений (ЧДД) 19 в минуту, SpO₂ 97% (при дыхании комнатным воздухом). Одышка при оценке по шкале выраженности одышки (mMRC) умеренная.

Результаты дополнительного обследования: в общем анализе крови выявлены микроцитарная гипохромная анемия – гемоглобин 112 г/л (норма 120–140), незначительное снижение лейкоцитов $3,7 \times 10^9/\text{л}$ (норма 4–9) за счет фракции нейтрофилов. В биохимическом анализе крови – без значимых изменений, уровень С-реактивного белка – 2 мг/л (норма 0–5).

На рентгенограмме ОГК в прямой и правой боковой проекции (рис. 2) в обоих легких выявлены множественные

Рис. 2. Обзорные рентгенограммы грудной клетки в прямой передней (а) и правой боковой (б) проекциях пациентки Ш., первичное исследование. В обоих легких множественные участки затенения легочной ткани низкой интенсивности (матовое стекло) без четких контуров, преобладающие в нижних легочных полях.



участки затенения разной величины низкой интенсивности (матовое стекло), число и размер которых нарастают от верхушек к диафрагме.

Учитывая отсутствие лихорадки и лабораторно-воспалительного синдрома, диагноз пневмонии расценен как маловероятный, для уточнения характера изменений в легочной паренхиме пациентке выполнена **КТВР ОГК**, обнаружены участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с видимыми в них ретикулярными структурами (симптом crazy paving), преобладающими в кортикальных отделах и нижних долях легких (рис. 3).

При бронхоскопии выявлен распространенный катаральный эндобронхит, жидкость БАЛ – желтая, мутная, с образованием осадка белого цвета; при цитологическом исследовании – с преобладанием лимфоцитов, без атипичных клеток. Результаты исследования функции внешнего дыхания (форсированная спирометрия, бодиплетизмография)

Рис. 3. Компьютерные томограммы грудной клетки (а, б) и реформации во фронтальной плоскости (в) пациентки Ш., 2017 г. Участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с видимыми в них ретикулярными структурами (симптом crazy paving), преобладающие в кортикальных отделах и нижних долях легких.

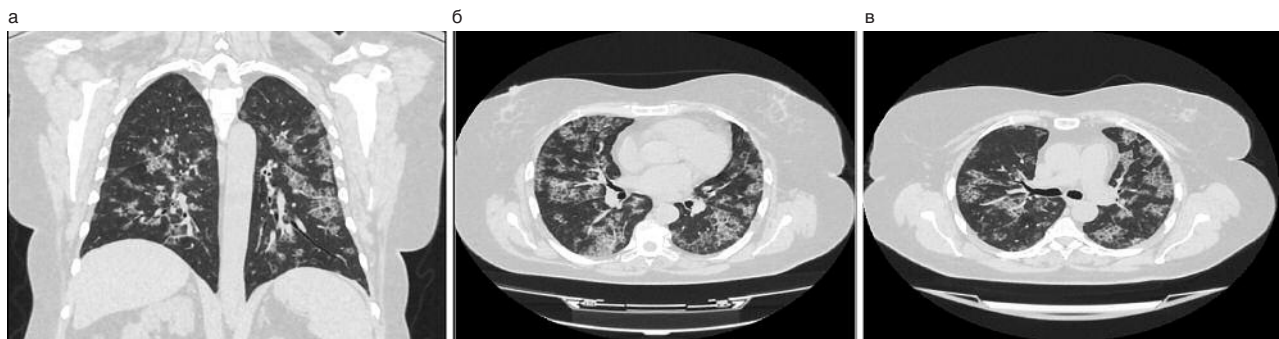
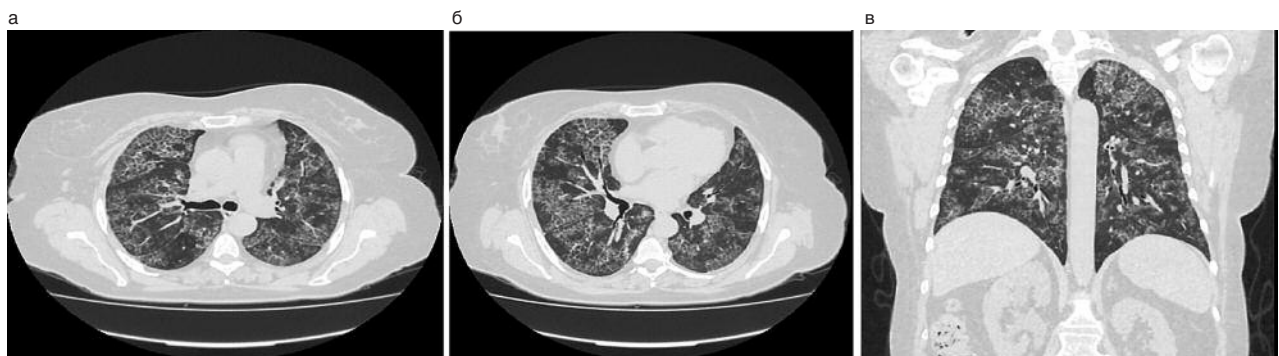


Рис. 4. Компьютерные томограммы грудной клетки (а, б) и реформации во фронтальной плоскости (в). Исследование пациентки Ш. в динамике через 2 года. Участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла увеличились в размерах, более отчетливо стали видны септальные линии на фоне матового стекла (симптом crazy paving, наблюдающийся у большинства больных с альвеолярным протеинозом).



не выявили значимых изменений (см. рис. 1), однако отмечено умеренное снижение диффузионной способности легких (диффузионная способность легких по монооксиду углерода – DLCO 57% от должного).

Таким образом, на основании анамнеза, жалоб, результатов физического обследования, лабораторных и инструментальных исследований у пациентки **предположено наличие ЛАП**. Учитывая отсутствие заболеваний и известных факторов риска, которые могут приводить к нарушению функциональной активности и/или снижению количества альвеолярных макрофагов, заболевание расценено как проявление аутоиммунного ЛАП (определение уровня антител в сыворотке крови и БАЛ к ГМ-КСФ не проводилось ввиду недоступности данного исследования в РФ).

В феврале 2018 г. пациентке выполнен лечебный БАЛ. После процедуры пациентка отметила значительное уменьшение одышки и увеличение переносимости физической нагрузки, в динамике также отмечался небольшой прирост DLCO с 57 до 61% (см. рис. 1).

При **КТ ОГК**, выполненной в динамике через 1,5 года, отмечается отрицательная динамика в виде увеличения в размерах участков уплотнения легочной ткани на фоне более отчетливо видимых септальных линий (рис. 4), что, учитывая прогрессирующую одышку, значительное снижение толерантности к физической нагрузке, может рассматриваться как показание к повторному лечебному БАЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кинтана Эрмоса Венди Татiana – клинический ординатор, каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН

Рачина Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф., каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), главный внештатный пульмонолог Минздрава России

Тюрин Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Borie R, Danien C, Debray MP et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev 2011; 20: 98–107.
2. Rosen S, Castleman B, Liebow A. Pulmonary alveolar proteinosis. New Eng J Med 1958; 258: 1123–42.
3. McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC et al. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. Orphanet J Rare Dis 2018; 13 (1): 129.
4. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis mechanisms of disease. N Engl J Med 2003; 349 (26): 2527–39.
5. Редкие заболевания легких. Диагностика и лечение. Под ред. А.В.Аверьянова. М.: МИА, 2016. [Rare lung diseases. Diagnosis and treatment. Ed. A.V.Averyanov. Moscow: MIA, 2016. (in Russian).]
6. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752–62.
7. Akira M, Inoue Y, Arai T et al. Pulmonary Fibrosis on High-Resolution CT of Patients With Pulmonary Alveolar Proteinosis. Am J Roentgenol 2016; 207 (3): 544–51.
8. Илькович М.М. Альвеолярный протеиноз. В кн.: Респираторная медицина. 2 изд., переработанное и дополненное. Под ред. А.Г.Чучалина. Т. 3. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 89–94. [Ilkovich M.M. Alveolar proteinosis. In: Respiratory Medicine. 2 ed., Revised and supplemented. Ed. A.G.Chuchalin. V. 3. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 89–94. (in Russian).]
9. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. Respirology 2013; 18: 82–91.
10. Ra SW, Park SE, Lee HK et al. Whole lung lavage using a rapid infusion system to treat a patient with pulmonary alveolar proteinosis. Yeungnam Univ J Med 2019. DOI: 10.12701/yujm.2019.00360

Vendi E.T. Kintana – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia

Svetlana A. Ratchina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia.
E-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>

Sergei N. Avdeev – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Igor E. Tiurin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020