

Д.Ф.Хабибуллина¹, А.Л.Черняев², И.П.Папышев¹, М.В.Самсонова²

Легочный альвеолярный протеиноз со смертельным исходом

1 – Бюро судебно-медицинской экспертизы ДЗ г. Москвы: 115516, Москва, Тарный проезд, 3;

2 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

D.F.Khabibullina, A.L.Chernyaev, I.P.Papyshev, M.V.Samsonova

Pulmonary alveolar proteinosis leading to death

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, autopsy.

Ключевые слова: легочный альвеолярный протеиноз, аутопсия.

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) (синонимы – легочный альвеолярный липопротеиноз, легочный альвеолярный фосфолипопротеиноз) относится к редким заболеваниям и характеризуется накоплением в просветах альвеол белково-липидного ШИК-положительного материала, что приводит к прогрессирующей дыхательной недостаточности. Заболевание встречается в 1–4 наблюдениях на 1 млн населения [1, 2]. Болеют преимущественно лица в возрасте 20–50 лет, реже заболевание встречается у детей и пожилых пациентов, соотношение мужчин и женщин составляет 2–3 : 1 [3].

ЛАП впервые был описан *S.H.Rosen et al.* в 1958 г. [4]. Выделяют врожденную (семейную) [5], приобретенную формы и вторичный псевдопротеиноз. Врожденная форма болезни обусловлена мутациями генов, кодирующих структуру белков сурфактанта В и С или бета с – цепи рецепторов для гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) [6]. Врожденная форма заболевания встречается в 10 %, приобретенная или идиопатическая – в 90 % наблюдений. Вторичная форма заболевания является следствием цитотоксической терапии, при пересадке костного мозга [7], при иммунодефицитных состояниях (ВИЧ-инфекции), при вирусно-бактериальных инфекциях, пневмоцистной инфекции, кокцидиомикозе, аспергиллезе, нокардиозе [8], при злокачественных солитарных опухолях, лейкозах, лимфомах, при различных пневмокониозах, вызванных действием алюминия, асбеста, индия, кремния, при воздействии токсических паров при производстве пластмасс, озона, двуокиси азота [3, 9–11]. Взрослые больные ЛАП в 65–79 % являются курильщиками [3, 12].

В основе патогенеза ЛАП лежит нарушение обмена сурфактанта, состоящего из 80 % фосфолипидов, 10 % холестерина, 10 % белков SP-A, В, С и D. Белки сурфактанта В и С вместе с фосфолипидами формируют ламиллярные тельца и внутриальвеолярно взаимодействуют с белками А и D, образуя тубулярный миелин. Сурфактант инактивируется в результате перехода в поверхностно-неактивные субстанции,

80 % которых рекрутируется альвеолоцитами 2-го типа. Оставшиеся 20 % субстанции инактивируются альвеолярными макрофагами. Этот процесс регулируется ГМ-КСФ [13, 14]. Нарушение взаимодействия ГМ-КСФ с клеточными рецепторами ведет к тому, что клетки-мишени не получают сигнал для расщепления сурфактанта, в результате чего происходит избыточная его продукция и накопление внутри альвеол, что резко уменьшает поверхность газообмена [3, 15, 16]. Кроме того, у больных ЛАП наблюдается дефицит фагоцитарной способности альвеолярных макрофагов, их миграции и фаголизосомальной функции, что приводит к снижению клиренса сурфактанта. Накопление сурфактанта еще более ингибирует функцию альвеолярных макрофагов. Гомеостаз сурфактанта регулируется также цитокином IL-4. Было показано, что дефицит ГМ-КСФ при ЛАП возникает при ингибировании его синтеза IL-10. Действие экзогенных факторов на возникновение ЛАП было подтверждено в экспериментах на мышах при действии паров металлов. В 90 % наблюдений доказан аутоиммунный механизм возникновения ЛАП, о чем свидетельствует обнаружение в супернатанте жидкости альвеолярного лаважа или в сыворотке крови поликлональных аутоантител против ГМ-КСФ [1, 17].

Клинически заболевание характеризуется возникновением одышки, сухим кашлем и / или лихорадкой, может возникать кровохарканье. В некоторых случаях болезнь протекает длительное время бессимптомно. При исследовании функции внешнего дыхания имеет место рестриктивный тип нарушения функции [18]. При ЛАП в сыворотке крови увеличивается уровень лактатдегидрогеназы [19]. При рентгенологическом исследовании наблюдается билатеральная инфильтрация без четких границ в средних и нижних долях легких, корни легких не структурированы. При компьютерно-томографическом (КТ) исследовании выявляется 2-стороннее снижение воздушности за счет утолщения междолькового и внутридолькового интерстиция, альвеолы заполнены содержимым низкой плотности ("crazy-paving"),

прослеживаются сегментарные и субсегментарные бронхи, сосудистый рисунок не деформируется [20]. При исследовании бронхо-альвеолярных смывов они имеют молочно-непрозрачный вид, цитологически определяются аморфные массы с макрофагами, имеющими в цитоплазме множественные ШИК-положительные вакуоли. При трансбронхиальной и открытой биопсии легких полости альвеол заполнены ШИК-положительным гранулярным материалом, встречаются игольчатые холестериновые структуры, пенистые макрофаги, более интенсивно окрашенные овальные тельца [6], межальвеолярные перегородки, как правило, тонкие, обычного строения, в некоторых случаях описывают их умеренно выраженный фиброз. Считается, что при первичном (врожденном) ЛАП ШИК-положительный материал имеет более равномерное окрашивание, в то время как при приобретенных формах – гранулярное (очаговое) неравномерное окрашивание.

Приводим собственное аутопсийное исследование.

Больная К. 23 лет поступила 11.01.12 в пульмонологическое отделение Оренбургской ОКБ с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при малейшей физической нагрузке, сухой кашель, общую слабость. Из анамнеза заболевания известно, что в марте 2011 г. после охлаждения появились насморк, сухой кашель, слабость. Лечилась амбулаторно. Ухудшение состояния возникло в июле 2011 г., когда наблюдалось повышение температуры тела до 38 °С, появился кашель с отхождением гнойной мокроты, боли в грудной клетке, общая слабость. При рентгенографии грудной клетки была выявлена пневмония, по поводу которой больная лечилась в участковой больнице. В августе того же года появилась одышка при незначительной физической нагрузке, рентгенологически были обнаружены билатеральные интерстициальные изменения в нижних отделах. Больная была госпитализирована в торакальное отделение ОКБ № 2, где 16.09.11 ей была произведена диагностическая торакотомия с биопсией легкого. При гистологическом исследовании поставлен диагноз фиброзирующий альвеолит. С 03.11.11 по 26.11.11 – повторная госпитализация в ОКБ № 2 в связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Больной были назначены системные глюкокортикостероиды – 30 мг преднизолона в сутки. Наблюдалась гипербилирубинемия. При рентгенологическом исследовании 07.12.11 положительной динамики от проводимой терапии не обнаружено. При последней госпитализации в пульмонологическое отделение ОКБ был проведен 11.01.12 повторный анализ гистологических препаратов биопсии легкого. Описывается наличие в просветах альвеол ШИК-положительных гомогенно-зернистых масс. На основании этого был поставлен гистологический диагноз: внутриальвеолярный белковый отек. Диагноз фиброзирующий альвеолит был снят. При КТ 18.01.12 во всех легочных полях обнаружено снижение воздушности по типу "матового стекла" с чередованием единичных участков нормальной паренхимы, утолщение междольковых перегородок по типу "бульжной мостовой", лимфатические узлы переднего средостения не увеличены. Проводился дифференциальный диагноз между ЛАП и острой интерстициальной пневмонией. В этот же день стала нарастать одышка, сатурация составила 45–66 %, частота дыхательных движений (ЧДД) – 38 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 100 в минуту, артериальное давление (АД) – 90 / 80 мм рт. ст. Проведенный консилиум пришел к выводу, что у больной ЛАП на фоне возможной пневмоцистной пневмонии. Больная была интубирована и переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), которая продолжалась в течение 8 суток. После экстубации – дыхание самостоятельное, сатурация – 35–60 %. Состояние больной расценено как тяжелое из-за выраженной дыхательной недостаточности. При осмотре в отделении: больная повышенного питания, пиодермия на коже передней грудной стенки, лимфатические узлы доступные для пальпации не увеличены. Дыхание в легких везикулярное, в нижних отделах ослаблено, выслушивались единичные крепитирующие хрипы в нижних отделах легких. ЧДД – 34–38 в минуту. Гра-

ницы сердца – в пределах нормы, тоны сердца ритмичные, ЧСС – 116 в минуту, АД – 120 / 70 мм рт.ст. В общем анализе крови: гемоглобин – 126 г / л, лейкоциты – $16,7 \times 10^9$ / л, миелоциты – 1 %, метамиелоциты – 2 %, палочкоядерные лейкоциты – 16 %, сегментоядерные лейкоциты – 72 %, лимфоциты – 5 %, моноциты – 4 %, тромбоциты – 270×10^9 / л, СОЭ – 24 мм / ч. Сахар крови – 4,2 ммоль / л, общий белок – 75 г / л, лактатдегидрогеназа – 776 ед. / л, С-реактивный белок не определялся, иммуноферментный анализ на ВИЧ-инфекцию отрицательный. При цитологическом исследовании бронхиального смыва преобладали макрофаги, атипичные клетки не обнаружены. На электрокардиограмме от 26.01.12 – гипертрофия обоих желудочков сердца, признаки субэндокардиального повреждения передне-боковой стенки и верхушки левого желудочка. Рентгенологически поставлен диагноз отек легких. Больная получала симптоматическую терапию. Выписана из стационара в относительно удовлетворительном состоянии. Была достигнута договоренность о консультации и проведении лечебного бронхо-альвеолярного лаважа в одной из пульмонологических клиник г. Москвы. 28.02.12 больная самостоятельно самолетом вылетела в Москву. Во время полета в 11:40 по московскому времени на борту самолета развилась острая дыхательная недостаточность и больная умерла.

На аутопсии: труп молодой женщины правильного телосложения, повышенного питания, кожные покровы и видимые слизистые синюшного вида. Легкие занимают всю грудную полость, плотные на ощупь, на поверхности серовато-красные, на разрезе красные с выраженной сетью белесоватой ткани, бронхи пустые, с тонкими стенками, над поверхностями разрезов не выступают, слизистая оболочка трахеи и крупных бронхов серовато-красноватого цвета, с поверхностей разрезов стекает умеренное количество жидкой крови (рис. 1). В полостях сердца и просветах крупных сосудов – жидкая темно-красная кровь. Макроскопически печень, сердце, почки, селезенка и другие внутренние органы обычного строения, полнокровные, без видимой патологии. Срезы с кусочков обоих легких были окрашены гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином, была проведена ШИК-реакция. При патогистологическом исследовании значительная часть просветов альвеол и отдельных бронхиол заполнена ШИК-положительными гомогенно-зернистым массами, здесь же встречаются игольчатые холестериновые структуры и небольшое число макрофагов (рис. 2, 3), капилляры межальвеолярных перегородок расширены, полнокровны. Отдельные межальвеолярные перегородки утолщены за счет разрастаний коллагеновых волокон при окраске пикрофуксином и фукселином (рис. 4), в просветах отдельных альвеол – скопления десквамированного эпителия и / или макрофагов. На основании макро- и микроскопического исследования был сформулирован патологоанатомический диагноз: ЛАП, очаговый фиброз межальвеолярных перегородок. Острое венозное полнокровие внутренних органов является отражением острого наступления смерти вследствие дыхательной недостаточности (острой на фоне хронической).

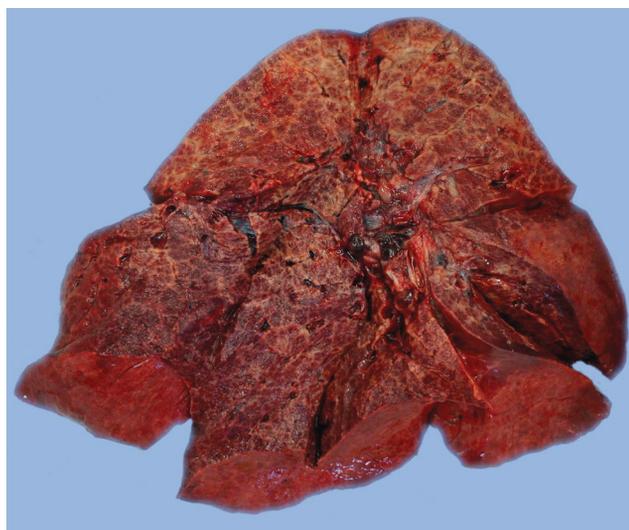


Рис. 1. Макропрепарат. Уплотнение легочной ткани с умеренно выраженным диффузным интерстициальным фиброзом

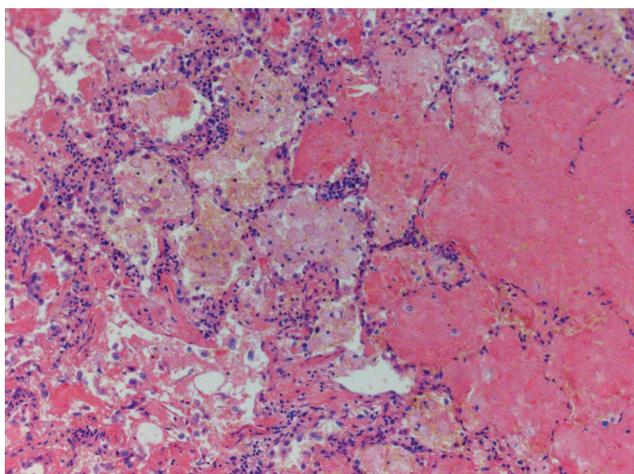


Рис. 2. Скопление гомогенных зернистых эозинофильных масс и пенистых альвеолярных макрофагов в просветах альвеол. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

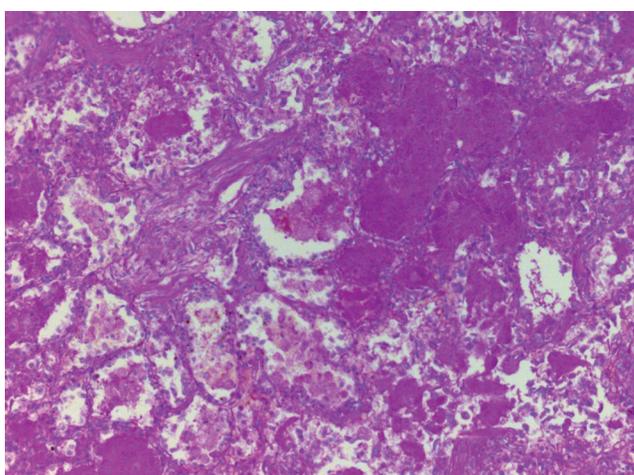


Рис. 3. ШИК-положительные зернистые массы в просветах альвеол. ШИК-реакция; $\times 100$.

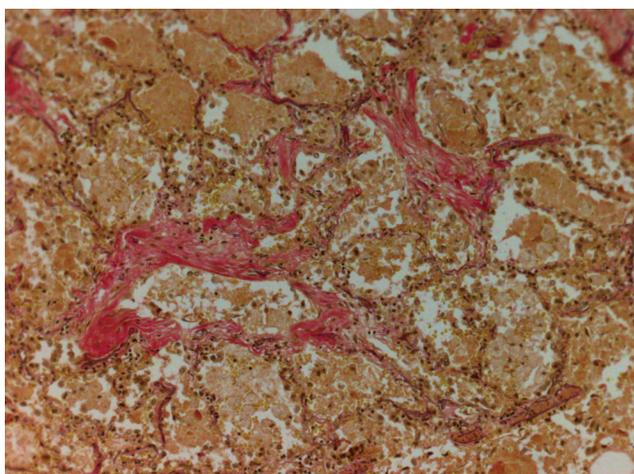


Рис. 4. Очаговый фиброз межальвеолярных перегородок. Окраска по Ван-Гизону с докраской на эластику; $\times 100$

Заключение

Особенностью представленного наблюдения является то, что в данном случае ЛАП носит вторичный характер и, скорее всего, связан с перенесенной вирусно-бактериальной инфекцией, приведшей к повреждению альвеолоцитов 2-го типа и нарушению

их функции. Диагноз ЛАП в течение длительного времени не был поставлен. Сначала — из-за неправильной трактовки рентгенологической картины и нарастающей одышки, в последствии — из-за неправильного патогистологического заключения по открытой биопсии легких (фиброзирующий альвеолит, внутриальвеолярный отек легких), хотя была проведена ШИК-реакция. Во время аутопсийного исследования диагноз ЛАП не вызвал сомнений, но особенностью наблюдения является очаговый фиброз легких с капиллярным гемангиоматозом межальвеолярных перегородок, что встречается крайне редко.

По всей видимости, в данной ситуации было недооценено состояние больной перед ее отправкой на консультацию и лечение. Перевозить больную воздушным транспортом без кислородной поддержки и сопровождения медицинского персонала не следовало.

Литература

1. Borie R., Danel C., Debray M.P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (120): 98–107.
2. Morbini P., Guddo F., Contini P. et al. Rare diffuse diseases of lung. Pulmonary alveolar proteinosis, lymphangiomyomatosis, amyloidosis. *Pathologica* 2010, 102 (6): 547–556.
3. Илькович М.М. Альвеолярный протеиноз. В кн. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2: 311–317.
4. Rosen S.H., Castleman B., Leibow A.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258 (23): 1123–1142.
5. Teja K., Cooper P., Squires J., Schnatterly P. Pulmonary alveolar proteinosis in four siblings. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1390–1397.
6. Griese M., Ripper J., Sibbersen A. et al. Long-term follow-up and treatment of congenital alveolar proteinosis. *BMC Pediatr.* 2011; 11: 72–81.
7. Ansari M., Rougemont A.L., Le Deist F. et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis after unrelated cord blood hematopoietic cell transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2011. doi 10.1111/j. 1399–3046. 2011.01487.x.
8. Yamaguchi S., Takayanagi N., Tokunaga D. et al. A case pulmonary alveolar proteinosis which initially deteriorated rapidly with exacerbation of pulmonary nocardiosis, responded promptly to treatment of the pulmonary nocardiosis. *Nihon Kogyaku Gakkai Zasshi* 2010; 48 (8): 580–583.
9. Huang H., Lu Z.W., Xu Z.J. A clinical analysis of 9 cases of pulmonary alveolar proteinosis with secondary infection. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2011; 50 (3): 216–220.
10. Shimizu Y., Matsuzaki S., Dobashi K. et al. Elemental analysis of lung tissue particles and intracellular iron content of alveolar macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Res.* 2011; 12: 88–99.
11. Cummings K.J., Nacano M., Omae K. et al. Indium lung disease. *Chest* 2012; 141 (6): 1512–1521.
12. Bonella F., Bauer P.C., Griese M. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1908–1916.
13. Carey B., Trapnell B.C. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin. Immunol.* 2010, 135 (2): 223–235.
14. Luisetti M., Bruno P., Kadija Z. et al. Relationship between diffuse pulmonary fibrosis, alveolar proteinosis, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor autoantibodies. *Respir. Care.* 2011, 56 (10): 1608–1610.

15. *Nei T., Urano S., Motoi N. et al.* IgM-type GM-CSF autoantibody is etiologically a bystander but associated with IgG-type autoantibodyproduction in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012, 302 (9): 959–964.
16. *Khan A., Agarwal R.* Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Care* 2011, 56 (7): 1016–1028.
17. *Stokfosa A., Radzikowska E., Baranska I. et. al.* Autolimmunological pulmonary alveolar proteinosis-case report. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012, 80 (1): 82–86.
18. *Rubinstein I., Mullen J.M.B., Hoffstein V.* Morphologic diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar lipoproteinosis-revisited. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 813–819.
19. *Hoffman R.R., Rogers R.M.* Serum and lavage lactatdehydrogenase isoenzymes in pulmonary alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 42–53.
20. *Труфанов Г.Е., Ментусова Г.М.* Лучевая диагностика заболеваний и повреждений органов грудной полости: Атлас рентгено-компьютерно-томографических изображений: Руководство для врачей. СПб.: Изд-во "ЭЛ-БИ-СПб"; 2008. 197–256.

Информация об авторах

Хабибуллина Диана Фаридовна – судебно-медицинский эксперт танатологического отделения № 1 Бюро судебно-медицинской экспертизы ДЗ г. Москвы; тел.: (495) 779-81-47; e-mail: pip0703@yandex.ru
Черняев Андрей Львович – д. м. н., проф., зав. отделом патологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com
Папышев Игорь Петрович – зав. 10-м танатологическим отделением Бюро судебно-медицинской экспертизы ДЗ г. Москвы; тел.: (495) 779-81-76; e-mail: pip0703@yandex.ru
Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Поступила 19.06.12
© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.24-008.939.6