

**Н.А. Кароли\*<sup>1</sup>, Е.Е. Архангельская<sup>2</sup>, О.Т. Зарманбетова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

<sup>2</sup> — ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8», Саратов, Россия

<sup>3</sup> — ГУЗ «Саратовская городская поликлиника № 6», Саратов, Россия

## ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**N.A. Karoli\*<sup>1</sup>, E.E. Arhangelskaja<sup>2</sup>, O.T. Zarmanbetova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> — Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

<sup>2</sup> — Saratov City Hospital № 8, Saratov, Russia

<sup>3</sup> — Saratov City Polyclinic № 6, Saratov, Russia

## Pulmonary Alveolar Proteinosis: Case Report

**Резюме**

Легочный альвеолярный протеиноз является редким заболеванием, основу которого составляет нарушение клиренса сурфактанта, и как следствие, накопление в альвеолах белково-липидного вещества. В приведенном клиническом наблюдении продемонстрирована особенность заболевания — скудная клиническая картина, не соответствующая обширным изменениям в легочной ткани, выявляемым на рентгенограмме и компьютерной томографии, что привело к поздней диагностике заболевания. Диагноз легочного альвеолярного протеиноза был подтвержден морфологическим исследованием.

**Ключевые слова:** легочный альвеолярный протеиноз; диагностика

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

**Источники финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 17.03.2020 г.

Принята к публикации 20.05.2020 г.

**Для цитирования:** Кароли Н.А., Архангельская Е.Е., Зарманбетова О.Т. ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 237-242. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-237-242

**Abstract**

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disease of the lungs due to abnormal surfactant metabolism with accumulation of pathological protein lipid substance in the lumen of alveoli.

Presented case of idiopathic alveolar proteinosis is characterized by minimal clinical manifestations of disease at severe changes in pulmonary tissue at radiological investigation of the chest. Diagnosis of AP has been confirmed by results of pulmonary tissue morphology.

**Key words:** pulmonary alveolar proteinosis; diagnostics

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests

**Sources of funding**

The authors declare no funding for this study

Article received on 17.03.2020

Accepted for publication on 20.05.2020

**For citation:** Karoli N.A., Arhangelskaja E.E., Zarmanbetova O.T. Pulmonary Alveolar Proteinosis: Case Report. 2020; 10(3): 237-242. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-237-242

\*Контакты: Нина Анатольевна Кароли, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com

\*Contacts: Nina A. Karoli, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

DLCO — оценка диффузионной способности легких по оксиду углерода (II),  $\text{PaO}_2$  — парциальное давление кислорода,  $\text{SaO}_2$  — сатурация кислорода, ВТС — видеоторакоскопия, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ЖБАЛ — жидкость бронхоальвеолярного лаважа, КТ — компьютерная томография, ЛАП — легочный альвеолярный протеиноз, ОГК — органы грудной клетки, ТБАЛ — тотальный бронхоальвеолярный лаваж, ФВД — функция внешнего дыхания

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) является заболеванием, основу которого составляет нарушение клиренса сурфактанта, и как следствие, накопление в альвеолах белково-липидного вещества, приводящее к нарушению диффузии газов и развитию прогрессирующей дыхательной недостаточности [4]. Заболевание впервые было описано Rosen S.H., et al. (1958). Встречаемость ЛАП 1-4 на 1 млн. населения. Типичный возраст дебюта заболевания 30-50 лет, реже заболевание встречается у детей и пожилых, соотношение мужчин и женщин составляет 2-3:1 [4]. Выделяют три формы ЛАП: врожденная (генетическая), аутоиммунная (идиопатическая) и вторичная. Генетическая форма обусловлена мутациями генов, кодирующих структуру белков сурфактанта В и С или цепи рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Вторичная форма развивается на фоне опухолевых процессов различной локализации, тяжелых иммунодефицитных состояний или вследствие ингаляционного повреждения легочной паренхимы неорганической пылью, токсическими парами. В большинстве случаев (90%) ЛАП имеет аутоиммунную форму и характеризуется образованием антител к ГМ-КСФ.

В основе патогенеза альвеолярного протеиноза лежит нарушение обмена сурфактанта, который является ключевым компонентом в альвеолах, предотвращая коллапс альвеол в конце выдоха за счет уменьшения поверхностного натяжения. Процесс инактивации сурфактанта путем перехода его в поверхностные неактивные субстанции осуществляется альвеолоцитами II порядка и альвеолярными макрофагами, а контролируется ГМ-КСФ, являющимся полипептидным цитокином. Антитела к ГМ-КСФ связывают и блокируют его биологический потенциал сурфактанта, нарушая взаимодействие ГМ-КСФ с клеточными рецепторами. Это приводит к тому, что клетки-мишени не получают сигнала для расщепления сурфактанта, в результате чего происходит избыточная его продукция и накопление внутри альвеол, что уменьшает поверхность газообмена [4].

Заболевание характеризуется медленным развитием, длительное время возможно бессимптомное течение, случайное выявляющееся при рентгенографии органов грудной клетки. Главный клинический признак ЛАП медленно прогрессирующая одышка, сопровождающаяся кашлем с выделением скудного количества мокроты, болью в области грудной клетки, быстрой утомляемостью, потливостью и похуданием. Большинство пациентов с ЛАП (53–85%) курят, многие из них сообщают о профессиональной вредности [2].

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) в большинстве случаев регистрируется рестриктивный тип вентиляционных расстройств, у 30% больных нарушений ФВД не наблюдается. У всех пациентов отмечаются нарушения диффузионной способности легких, уменьшение показателя DLCO (оценка диффузионной способности легких по оксиду углерода) достигает 40-50% [2].

На рентгенограммах органов грудной клетки (ОГК) у больных ЛАП определяются симметричные билатеральные затемнения, расположенные преимущественно в прикорневых и базальных легочных полях. Отсутствует корреляция между рентгенологическими данными и клиническими проявлениями — выраженные рентгенологические изменения могут сопровождаться скудной клинической симптоматикой [3].

Компьютерная томография (КТ) является основным методом диагностики ЛАП, выявляются зоны «матового стекла» в обоих легких, четко отграниченные от неизменной паренхимы, диффузные затемнения имеют типичное географическое распространение с чередованием здоровой и измененной зон. Утолщение междольковых перегородок в зонах «матового стекла» приводит к виду «булыжной мостовой» («crazy paving»), характерной для ЛАП, но не обладающей высокой специфичностью и чувствительностью. [4].

При исследовании бронхоальвеолярных смывов они имеют молочно-непрозрачный вид, цитологически определяются аморфные массы с макрофагами, имеющими в цитоплазме множественные ШИК-положительные вакуоли [5].

При трансбронхиальной и открытой биопсии легких полости альвеол заполнены ШИК-положительным гранулярным материалом, встречаются игольчатые холестериновые структуры, пенные макрофаги, более интенсивно окрашенные овальные тельца; межальвеолярные перегородки, как правило, тонкие, обычного строения, в некоторых случаях описывают их умеренно выраженный фиброз [5].

Ниже приведен случай клинического наблюдения легочного альвеолярного протеиноза.

## Клинический случай

Больной М., 37 лет в октябре 2019 года обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на кашель с отделением скудного количества мокроты, чувство заложенности, стеснения в грудной клетке, одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость.

Со слов больного с 2016 года периодически беспокоят кашель с отделением мокроты слизистого характера, заложенность в грудной клетке, слабость, субфебрильная температура. Впервые за медицинской помощью обратился с данными жалобами в сентябре 2016 года; при выполнении рентгенографии ОГК установлена внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония. Пациент был госпитализирован, проводилась антибактериальная терапия с положительным клинико-рентгенологическим эффектом (со слов больного и по данным медицинской документации).

В феврале-марте 2017 года жалобы возобновились: появились кашель, чувство заложенности в грудной клетке. По данным рентгенографии ОГК вновь выявлена двусторонняя инфильтрация в нижних отделах легких. Пациент госпитализирован в терапевтическое отделение, проведена антибактериальная терапия. Со слов пациента выписан с положительной клинической и рентгенологической динамикой.

В течение 2017 года пациент чувствовал себя хорошо, периодически беспокоили редкий кашель с отделением слизистой мокроты.

В мае 2018 года пациент обратился к пульмонологу частной клиники с жалобами на одышку при подъеме на 4-5-й этаж, чувство заложенности и стеснения в грудной клетке. Пациенту установлен предварительный диагноз «бронхиальная астма», назначены комбинированные ингаляционные препараты, однако пациент не отметил эффекта от их использования и отменил терапию самостоятельно.

В феврале 2019 года усилились кашель с отделением мокроты, одышка и заложенность в грудной клетке, появились слабость, недомогание. При выполнении рентгенографии вновь выявлены двусторонние изменения по типу инфильтрации в легочной ткани. Находился на лечении в частной клинике по поводу внебольничной пневмонии. Ввиду отсутствия значимой клинической и рентгенологической динамики пациенту впервые выполнено КТ ОГК, при которой отмечено утолщение междольковых перегородок легких с обеих сторон, множественные участки консолидации легочной ткани по типу «матового стекла». Пациенту при выписке была рекомендована консультация пульмонолога, однако рекомендации выполнены не были.

Из анамнеза жизни: пациент курит в течение 15 лет по 15-18 сигарет в день, индекс курения 12 пачка/лет, работает 18 лет на подшипниковом заводе, присутствуют профессиональные вредности в виде контакта с углеводородами. Аллергологический анамнез не отягощен.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розовой окраски, чистые. Грудная клетка гиперстенической формы, симметричная, обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. Частота дыхания 18 в минуту. Грудная клетка безболезненная при пальпации, резистентная, голосовое дрожание одинаково прово-

дится над всей поверхностью легких. Перкуторный звук над легкими не изменен, при аускультации дыхание ослабленное везикулярное, хрипов нет. Ритм сердца правильный, тоны ясные. Пульс 78 ударов в мин. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках. Исследование эндокринной системы, систем пищеварения и мочевыделения без особенностей. В общем анализе крови, мочи, биохимическом анализе крови патологии не выявлено. При обследовании данных за ВИЧ-инфекцию, туберкулез, аутоиммунные заболевания, неопластические процессы не получено.

На рентгенограмме ОГК (рис. 1) на фоне усиленного легочного рисунка с обеих сторон отмечались участки инфильтрации легочной ткани. При КТ ОГК, выполненной в ноябре 2019 года (рис. 2), во всех долях легких отмечены интерстициальные изменения в виде диффузного уплотнения по типу «матового стекла», утолщенные междольковые септы, изменения расположены по типу рисунка «географической карты». Лимфатические узлы средостения и корней легких не увеличены, отмечается отрицательная динамика по сравнению со снимками, выполненными в марте 2019 года.

Динамика ФВД, сатурации кислорода ( $\text{SaO}_2$ ) указана в табл. 1. При проведении фибробронхоскопии патологии не выявлено.

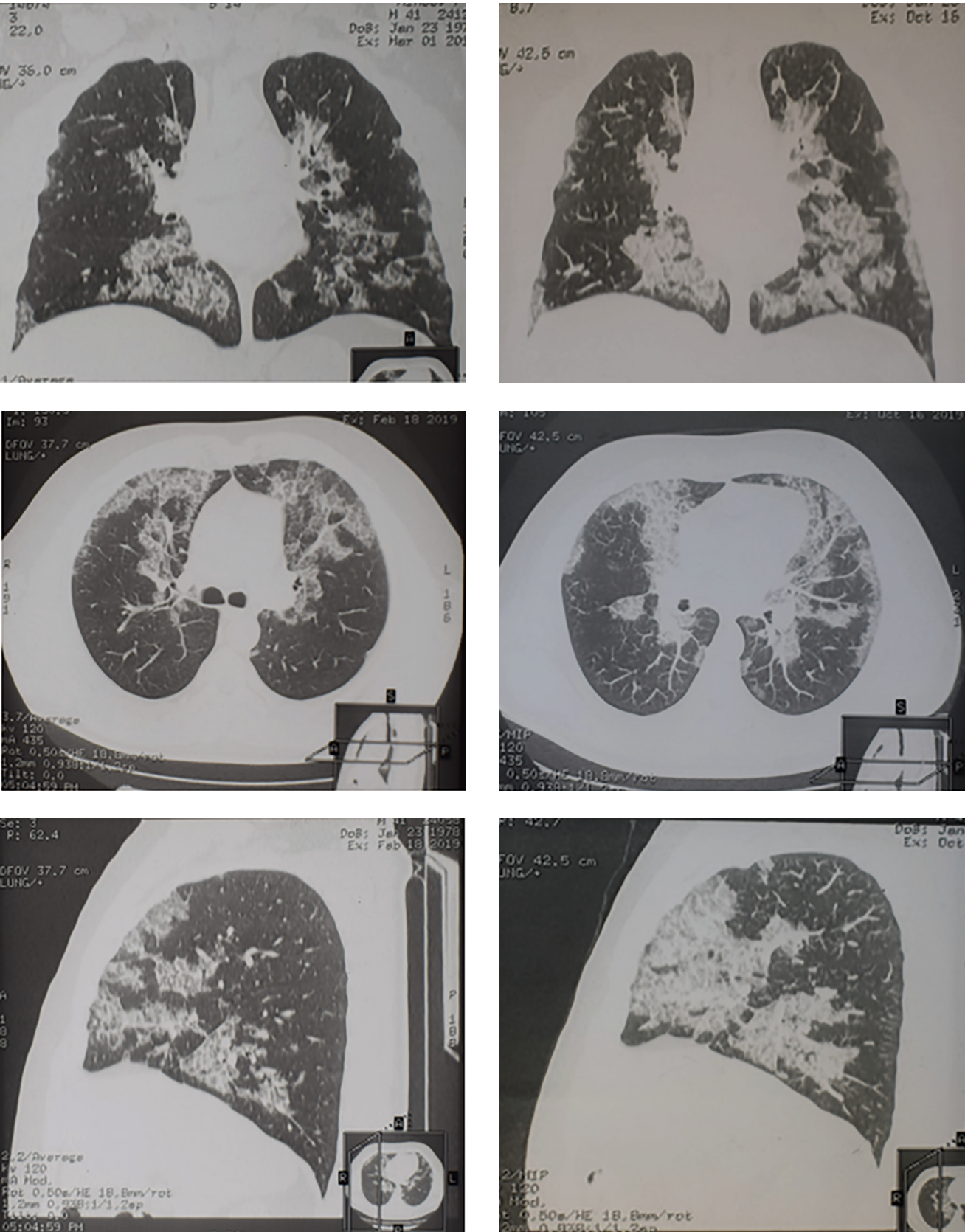
При совместном осмотре с торакальным хирургом, принято решение о проведении видеоторакоскопии (ВТС). В ноябре 2019 года проведена ВТС с атипичной резекцией верхней доли левого легкого, биопсией лимфатического узла средостения. Результаты гистологического исследования: «участок легкого с очаговым скоплением в просвете альвеол эозинофильного грануляционного вещества»; по данным цитологического исследования — «в соскобе массы бесструктурного вещества, макрофаги».



**Рисунок 1.** На рентгенограмме ОГК определяются симметричные билатеральные затемнения, расположенные преимущественно в прикорневых и базальных легочных полях

**Figure 1.** Chest radiograph show bilateral air-space opacities at the base of the right and left lower lobe





A

Б

**Рисунок 2.** Компьютерная томография ОГК, март, февраль 2019 (А), октябрь 2019 (Б). Во всех долях легких интерстициальные изменения в виде диффузного уплотнения по типу «матового стекла» по типу рисунка «географической карты»

**Figure 2.** Computed tomography sections of the chest: a-march, February of 2019, b-October of 2019. In the right and left lungs interstitial diffuse ground glass changes in the form of pattern “geographical map”

Таблица 1. Динамика клинических и инструментальных данных  
Table 1. Dynamics of clinical and instrumental data

	Сентябрь/ September 2016	Март/ March 2017	Май/ May 2018	Февраль/ February 2019	Октябрь/ October 2019	Январь/ January 2020
Температура тела, °C / Temperature, °C	37,3	37,5	36,8	37,2	37,1	36,7
ЧДД, мин/ Respiratory move- ments in min.					18	20
SaO <sub>2</sub> , %					95	93
ФВД/ Respiratory function test, %	ФЖЕЛ 96% ОФВ <sub>1</sub> 98%				ФЖЕЛ 89% ОФВ <sub>1</sub> 88%	ФЖЕЛ 79% ОФВ <sub>1</sub> 83%
Диагноз/ Diagnosis	Внебольничная двусторонняя полисегментар- ная пневмония	Внебольничная двусторонняя полисегментар- ная пневмония	Бронхиальная астма	Внебольничная двусторонняя полисегментар- ная пневмония	Интерстициаль- ное заболевание легких	Легочный аль- веолярный про- теиноз

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений, SaO<sub>2</sub> — сатурация кислорода, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 сек.

Материалы были пересмотрены в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) профессором, д.м.н. Черняевым А.А., д.м.н. Самсоновой М.В. Получено следующее описание: в просветах альвеол зернистый, эозинофильный материал, межальвеолярные перегородки тонкие, обычного строения, встречаются крахмальные тельца; заключение: легочный альвеолярный протеиноз. В январе 2020 года пациент госпитализирован в пульмонологическое отделение с целью дообследования: по данным эхокардиографии сердца патологии не выявлено; в динамике снизились показатели ФВД (табл. 1). Проведен тест с 6-минутный ходьбой: до нагрузки пульс составлял 72 удара в минуту, SaO<sub>2</sub> 95%; после нагрузки — 82 ударов в минуту, SaO<sub>2</sub> 92%, пройденная дистанция 356 метров. Учитывая выраженную одышку, ограничение физической активности пациенту показано выполнение лечебного тотального бронхоальвеолярного лаважа (ТБАЛ), для чего он направлен в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

Обсуждение

Альвеолярный протеиноз является редким интерстициальным заболеванием легких, по данным Ioachimescu O.C., et al. (2006) в литературе описаны около 500 случаев заболевания. Заболевание в основном выявляют у мужчин в возрасте 30-50 лет (в представленном клиническом случае — мужчина 37 лет). Клиническая картина весьма варьирует: от бессимптомного до быстро прогрессирующего течения. Часто заболевание описывают как самостоятельную нозологическую форму, в некоторых случаях

оно обусловлено генетической мутацией в сурфактантных белках, что приводит к нарушению продукции сурфактанта альвеолоцитами II порядка. Вторичный ЛАП возникает в результате воздействия нескольких повреждающих факторов, приводящих к дисфункции и снижению числа альвеолярных макрофагов. К этиологическим факторам вторичного ЛАП относят вирусные и бактериальные инфекции (микобактерии, грибы, пневмоцисты), лейкозы, лимфомы, иммуносупрессивные состояния, в том числе лекарственно обусловленные и др. По данным литературы 39-48% пациентов с ЛАП имеют профессиональные вредности, описаны случаи развития вторичного ЛАП у работников предприятий по добыче и переработке металла индия, угольной пыли и вредных газов [4]. В приведенном клиническом случае пациент также имел профессиональные вредности (контакт с углеводородами). В 70% случаев альвеолярный протеиноз обнаруживают у курильщиков (описанный пациент является активным курильщиком). Особенностью данного клинического наблюдения явилось волнообразное течение заболевания со скудной клинической симптоматикой в виде кашля, недомогания, слабости, одышки и чувства заложенности в грудной клетке. Выявляемые неоднократно двусторонние инфильтрации на рентгенографии ОГК совместно с вышеизложенными жалобами расценивались как двусторонняя пневмония, в результате чего пациент трижды был госпитализирован в стационар, где проводилась антибактериальная терапия. Впервые КТ ОГК была выполнена через 3 года от появления первых респираторных симптомов — в феврале 2019 года. В результате исследования описаны двусторонние интерстициальные изменения, однако пациент не был дообследован и был допущен к работе, где имелись профессиональные вредности.

При выполнении КТ ОГК в ноябре 2019 года описаны изменения, характерные для ЛАП: ретикулярные изменения, затемнения по типу «матового стекла», географическое распределение зон затемнения и здоровых зон, однако, учитывая скудную клиническую картину, отсутствие возможности исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), пациенту выполнена ВТС с биопсией. По данным литературы при исследовании гистологического материала в 20-30% выдается ошибочное заключение [4]. В нашем наблюдении патоморфолог заподозрил альвеолярный протеиноз, а при консультировании материала в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России диагноз был подтвержден.

В настоящее время стандартным методом терапии ЛАП является проведение лечебного тотального бронхоальвеолярного лаважа, который показан пациентам с одышкой в покое, с парциальным давлением кислорода ( $PaO_2$ ) менее 65 мм рт.ст., десатурацией кислорода при выполнении теста с 6-минутной ходьбой [4]. После проведенного ТБАЛ улучшение симптомов наступает в 85% случаев. Результаты ретроспективного анализа данных свидетельствуют об улучшении прогноза пациентов: выживаемость через 5 лет составляет 94% в группе с проведением ТБАЛ по сравнению с 85% в группе без ТБАЛ [4]. Прогноз при ЛАП не предсказуем, спонтанная ремиссия возникает менее чем у 10% пациентов. По данным исследования, включавшем 39 бессимптомных пациентов с ЛАП, у 64% больных состояние оставалось стабильным, в то время как в 7% случаев болезнь прогрессировала [5]. Для улучшения прогноза важна ранняя диагностика заболевания и своевременное направление на ТБАЛ.

## Заключение

В практике врача ЛАП встречается редко и представляет значительные трудности в диагностике вследствие отсутствия патогномичных клинических проявлений. При диагностическом поиске необходимо учитывать множество этиологических факторов, неспецифическую симптоматику при отсутствии значимых патогномичных проявлений болезни. В этих условиях важным представляется детальное изучение анамнеза, лабораторно-инструментального, морфологического, рентгенологического методов исследования, в том числе своевременное проведение компьютерной томографии органов грудной клетки с целью дифференциальной диагностики с пневмоцистной пневмонией, туберкулезом легких, фиброзирующим альвеолитом, злокачественными новообразованиями и др. В приведенном клиническом наблюдении от начала заболевания до установления диагноза прошло около 3-х лет, неоднократно выставлялся диагноз «двусторонняя полисегментарная пневмония» с назначением антибактериальной терапии. Клинические проявления

заболевания были неспецифичны, однако волнообразное течение заболевания, несоответствие минимальных клинических проявлений выраженным рентгенологическим изменениям в легочной ткани, могли бы насторожить клиницистов и избежать диагностических ошибок.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. **Н.А. Кароли** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>): концепция статьи, анализ, интерпретация данных, написание рукописи, проверка интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Е.Е. Архангельская**: анализ, интерпретация данных, написание рукописи.

**О.Т. Зарманбетова** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0201-7757>): сбор, анализ данных, интерпретация результатов.

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

**N.A. Karoli** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>): article concept, analysis, data interpretation, manuscript writing, intellectual content verification, manuscript approval for publication.

**E.E. Arhangelskaja**: analysis, data interpretation, manuscript writing.

**O.T. Zarmanbetova** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0201-7757>): data collection, analysis, interpretation of results.

### Список литературы / References:

1. Анаев Э.Х. Легочный альвеолярный протеиноз: диагностика и лечение. Практическая пульмонология. 2019;(2):34-42. Анаев Е.Н. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostics and treatment. Prakticheskaya pulmonologiya. 2019; (2): 34-42. [in Russian].
2. Хабибуллина Д.Ф., Черняев А.Л., Папышев И.П. и др. Легочный альвеолярный протеиноз со смертельным исходом. Пульмонология. 2013; (1): 110-2. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-112-115 Khabibullina D.F., Chernyaev A.L., Palyshev I.P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis leading to death. Russian Pulmonology. 2013; (1): 110-2. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-112-115 [in Russian].
3. Ильинский В.И., Шамсутдинова Н.Г., Нуруллина Г.И. и др. Альвеолярный протеиноз как редкий случай в практике врача-пульмонолога. Практическая медицина. 2018; 16(7): 133-5. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-8-133-135 Ilinskiy V.I., Shamsutdinova N.G., Nurullina G.I. et al. Alveolar proteinosis as a rare case of in the practice of a pulmonologist. Practical Medicine. 2018; 16(7): 133-5. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-8-133-135 [in Russian].
4. Леншин А.В., Ильин А.В., Киняйкин М.Ф. и др. Альвеолярный легочный протеиноз (обзор литературы, клинико-рентгенологические наблюдения, оценка динамики течения процесса). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015; 55: 118-31. Lenshin A.V., Il'in A.V., Kinyaykin M.F. et al. Alveolar pulmonary proteinosis (literature review, clinical-radiologic observance, assessment of the course dynamics). Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya. 2015; 55: 118-31. [in Russian].
5. Suzuki T., Trapnell B.C. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. Clin Chest. 2016; 37(3): 431-40. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.006.