

# Цялостен белодробен лаваж за лечение на белодробна алвеоларна протеиноза

Д-р Йорданка Стенева, д-р Свилен Алексов, д-р Росен Петков,  
доц. Димитър Костадинов, д-р Владимир Станоев, проф. Данаил Петров

СБАЛББ „Св.София“

## Резюме

Белодробната алвеоларна протеиноза (БАП) е рядко заболяване с неизяснена етиология и се характеризира с акумулиране на белодробен сурфактант в алвеолите. Цялостният белодробен лаваж (ЦБЛ) е безопасна и ефективна стратегия за лечение на пациенти с БАП и тежка дихателна недостатъчност. 35-годишен мъж постъпи в клиниката с анамнеза за задълбочаваща се диспнея и се наложи осъществяването на ЦБЛ. Под обща анестезия първо лаважирахме десния бял дроб с 13 l физиологичен разтвор, а след 6 дни – левия с 15 l. Мониторирахме: белодробния кмплайнс, АКР, FEV1, FVC, хемодинамични параметри, серумни електролити. Установихме подобряване на артериалната оксигенация и белодробната функция.

**Ключови думи:** белодробна алвеоларна протеиноза, цялостен белодробен лаваж.

## Whole lung lavage for treatment of pulmonary alveolar proteinosis

Jordanka Steneva, Svilen Alexov, Rosen Petkov, Dimitar Kostadinov, Vladimir Stanoev, Danail Petrov

SBALBB St. Sofia

## Abstract

The pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disease of unknown etiology characterized by intraalveolar accumulation of lipoproteinaceous material. We have described a safe and effective strategy for „two step“ whole lung lavage (WLL) in the patient with PAP and the severe respiratory failure. A 35-years old man was presented with severe dyspnea and required urgent WLL.

Under general anaesthesia we first washed the right lung with 13 l normal saline and 6 days later – the left lung with 15 l. We measured lung compliance, arterial blood gases, FEV1, FVC, several hemodynamic parameters, serum electrolytes. Two days after procedures the arterial oxygenation improved and the pulmonary function became better.

**Key words:** pulmonary alveolar proteinosis, whole lung lavage.

Белодробната алвеоларна протеиноза (БАП) е описана за първи път през 1958 г. БАП е рядко заболяване, характеризиращо се с акумулиране на белодробен сурфактант в алвеолите при ми-

нимално интерстициално възпаление или фиброза. Честота – 0.36–3.70 на 1 милион популация.<sup>2</sup>

Съществуват три форми на заболяването: вродена, идиопатична (първична) при 90% от случаите и вторична. Генезата на идиопатичната БАП е аутоимунна – образуват се anti-GM-CSF антитела (GM-CSF – гранулоцит-макрофаг-колони-стимулиращ фактор). Потискането на GM-CSF нарушава функцията на алвеоларните макрофаги, водещо до дефект в сурфактантната хомеостаза в посока нарушено разграждане на сурфактанта.<sup>8</sup> При вродената форма е налице дефицит на сурфактантен протеин В. Вторичната форма се наблюдава при някои хематологични, злокачествени или имунодефицитни заболявания.

БАП засяга предимно мъже в средна възраст (м:ж 2.6:1). Повечето от болните се оплакват от задълбочаващо се затруднение в дишането при усилие с/без суха кашлица. Те са податливи на инфекции – в това число причинени от микобактерии, *Pneumocystis carinii*, *Nocardia*. Рентгенографски се наблюдават двустранни алвеоларни засенчвания, напობяващи белодробен оток и ангажиращи предимно долните белодробни полета.

Изследването на храчка или бронхоалвеоларна лаважна течност (БАЛТ) показва наличие на хиалинно-еозинофилни материци, които са PAS-позитивни. Трансbronхиалната или отворената белодробна биопсия е златен стандарт при поставянето на диагнозата.

Еволюцията на заболяването е различна. При по-малко от 1/3 от пациентите настъпва спонтанна ремисия. При малка подгрупа пациенти е налице хронично, но стабилно състояние. При основната част от болните заболяването бавно прогресира до развитие на дихателна недостатъчност.

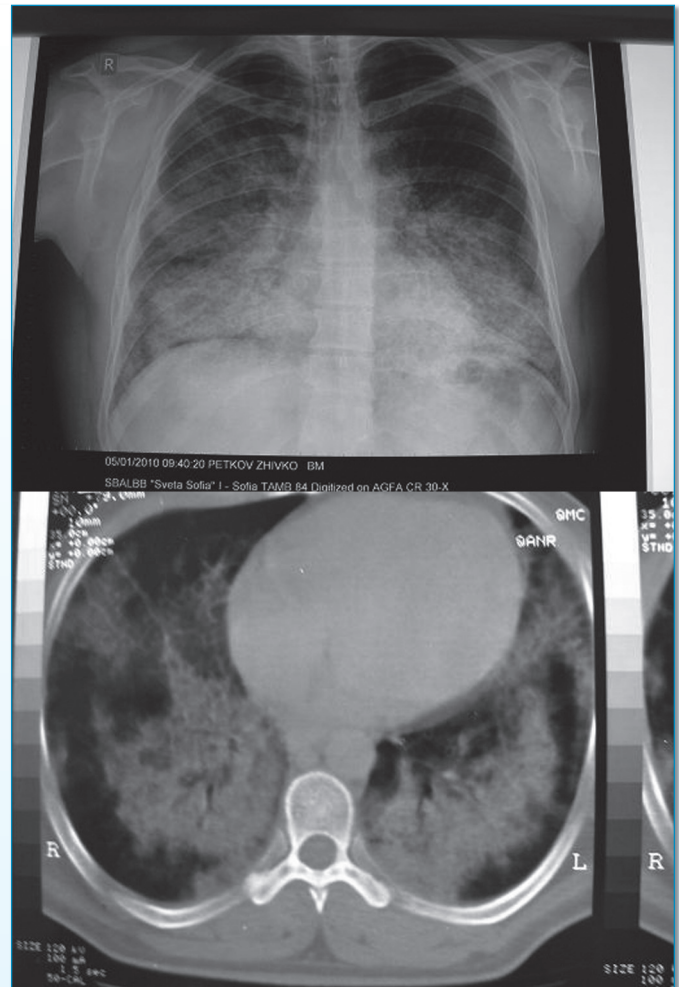
Цялостният белодробен лаваж (ЦБЛ) е въведен от Jose Ramirez-Rivera през 1960 г. и остава основен утвърден метод за лечение на БАП.<sup>7</sup> При ЦБЛ се отмива патологичния материал в алвеолите и се редуцира титъра на на anti-GM-CSF антителата. След 30 mg перорален codeine, без друга анестезия или седация, Ramirez поставя перкутанно на сяпо транстрахеален ендобронхиален катетър с външен диаметър 1.17 mm. През него въвежда 100 ml затоплен физиологичен разтвор със скорост 50–60 капки в минута. През 1964 г. той въвежда 3 l лаважна течност, като към нея добавя heroin или acetylcysteine. През следващите години тази процедура непрекъснато се усъвършенства и започва рутинно да се прилага под обща анестезия, обемите се увеличават, използва се единствено физиологичен разтвор, лаважът се комбинира с перкусия на гръдната стена и успешно се извършват последователно двустранни белодробни лаважи.<sup>1, 5, 9</sup>

Съществуват само няколко публикации, проследяващи повече от 10 пациенти за продължителен период от време. Анализирайки данните от литературата, болните, при които е осъществен ЦБЛ, имат 50-годишна преживяемост  $94\pm 2\%$ , а тези без лаваж –  $85\pm 5\%$  ( $p=0.04$ ). По литературни данни интервалът между диагностицирането на БАП и първият лаваж е от 0 до 210 месеца, като при 79% от болните лаважът се извършва до 12 месец от диагностицирането. 66% от пациентите, които са проследявани повече от 1 година след диагностицирането (средно 37 месеци), се нуждаят от повече от един лаваж.

В 84% от публикуваните случаи след първия лаваж е установено значително подобрене, отчетено по клинични, физиологични и радиологични показатели. При търсенето на предразполагащи фактори с отношение към това дали ЦБЛ ще доведе до подобрене или не при съответния болен, изследователите не установяват значение да има пола, местоживеенето, тютюнопушенето, времето от диагнозата до първия лаваж, алвеоло-артериалната кислородна разлика, серумната LDH (за всяко  $p\geq 0.3$ ). Пациентите, при които лаважът няма или има малък терапевтичен ефект, са в по-млада възраст ( $p=0.1$ ).

### Клиничен случай

Към десния канал на двупросветната тръба включихме затворена система за осъществяване на БАЛ със затоплен в термостат ( $37^{\circ}\text{C}$ ) 0.9% NaCl. Направихме 7 цикъла на лаваж. При



Фиг. 1а, б. Двустранни петнисти засенчвания перихилерно и в голните белодробни полета

всеки от тях пасивно в десния бял гроб въведохме 1000 ml физиологичен разтвор и пасивно отделихме лаважната течност, като пациента позиционирахме в различни положения (по гръб, странично ляво и дясно, Тренделенбург, Фовлер) и извършихме при всеки цикъл перкусионен масаж. Бяха въведени 13000 ml 0.9% NaCl и бяха отделени 12200 ml бронхоалвеоларна лаважна течност (БАЛТ). Оксигенацията се влошаваше по време на източването на течността в резултат на понижаване на налягането в дихателните пътища и шънтиране към невентилирания бял гроб. Мониторирахме сърдечната честота, артериалното налягане, пиково и плато налягане, белодробен камплайнс,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH, сатурацията. Не установихме усложнения по време на и след процедурата (хипоксемия, хемодинамична нестабилност, хидропневмоторакс, ендотрахеален гранулом). Продължителността на анестезията беше 4 часа.

След приключване на лаважа, реинтубирахме болния с ендотрахеална тръба N°9 и осъществихме фибробронхоскопска аспирация на

лаважирания бял гроб. Болния оставихме за 20 часа на изкуствена белодробна вентилация със следните параметри: ДО 700 ml (9 ml/kg), ДЧ 12 вг/мин. РЕЕР 7 cmH<sub>2</sub>O (след 4 часа намален на 5), FiO<sub>2</sub>=50%, седиран с пропофол 200 mg/h и релаксиран с аргуан 1 mg/h. Наложи се включването на K<sup>+</sup> интравенозно поради установена хипокалиемия и преливането на плазма и 1 флакон Нитмана alb. 20% 100 ml. На следващия ден екстубирахме болния и подавахме 24 ч кислород назално 2 l/min. На 2 ден след БАЛ направихме ФИД и КГА (табл. 2).

На 6 ден след лаважа на десния бял гроб по същия протокол осъществихме лаваж и на левия бял гроб с 15000 ml 0.9% NaCl. На втория ден след лаважа болният клинично се чувстваше добре. Резултатите от направените изследвания

	Двубелодробна вентилация	Еднобелодробна вентилация		
		Дишащ ляв бял гроб	Дишащ десен бял гроб	Дишащ ляв бял гроб след лаважа
Ppeak	24 cmH <sub>2</sub> O	32 cmH <sub>2</sub> O	37 cmH <sub>2</sub> O	32 cmH <sub>2</sub> O
Pplat	21 cmH <sub>2</sub> O	28 cmH <sub>2</sub> O	30 cmH <sub>2</sub> O	26 cmH <sub>2</sub> O
Compl	38-40 cmH <sub>2</sub> O	38 cmH <sub>2</sub> O	33 cmH <sub>2</sub> O	37 cmH <sub>2</sub> O

Табл. 1. Пиково и плато налягане в дихателните пътища, белодробен кмплаанс по време на апаратната вентилация

PaCO <sub>2</sub>	39.3 mmHg
PaO <sub>2</sub>	55 mmHg
Sat	90%
FEV <sub>1</sub>	65% (2.58l)
FVC	60% (2.86l)
FEV <sub>1</sub> /FVC	111%

Табл. 2. Проследявани параметри от КГА и функционалното изследване на дишането след лаважа на десен бял гроб

PaCO <sub>2</sub>	34 mmHg
PaO <sub>2</sub>	61.3 mmHg
Sat	93.1%
FEV <sub>1</sub>	77% (3.06l)
FVC	73% (3.48l)
FEV <sub>1</sub> /FVC	109%

Табл. 3. Проследявани параметри от КГА и функционалното изследване на дишането след лаважа и на левия бял гроб

PaCO <sub>2</sub>	36.5 mmHg
PaO <sub>2</sub>	74.8 mmHg
Sat	95.8%
FEV <sub>1</sub>	85% (3.43l)
FVC	86% (4.14l)
FEV <sub>1</sub> /FVC	102

Табл. 4. Проследявани параметри от КГА и функционалното изследване на дишането на 2 месец след лаважа

са показани в табл. 3.

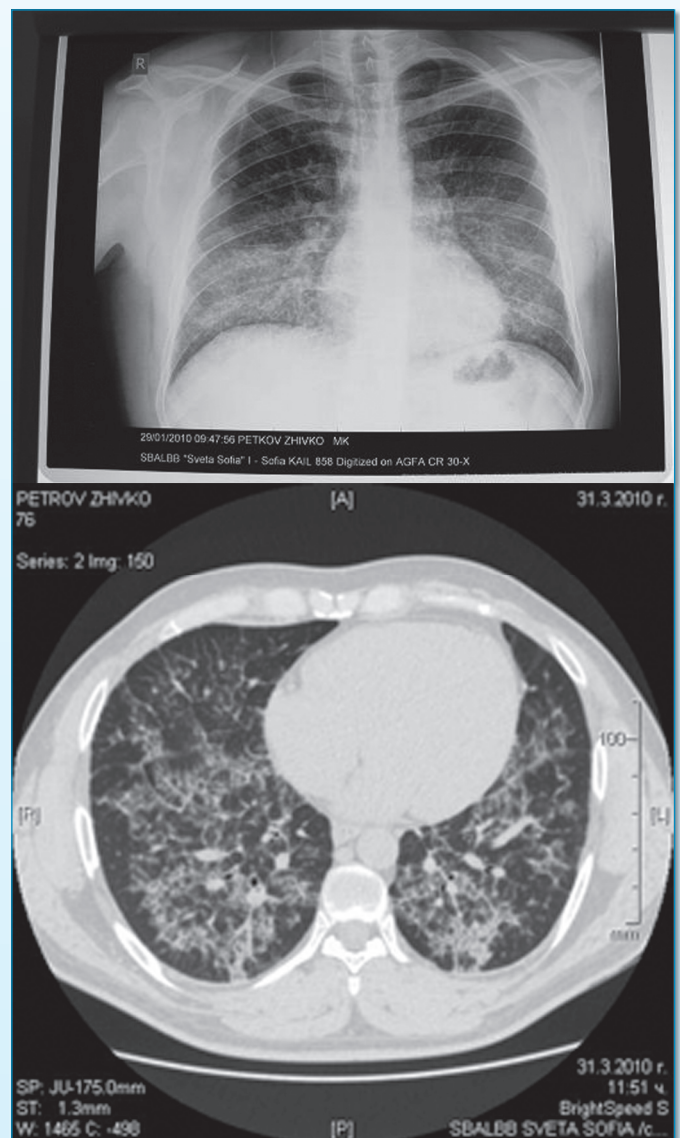
Отчетохме и подобрение в рентгеновата и КАТ находка (фиг. 2а, 2б).

От деня на първия лаваж до изписването на болния (на 3 ден след втория лаваж) към терапията включихме Sulperasone 2x2.0 i.v.

На втория месец след лаважа при направения контролен презлед пациентът клинично се чувстваше значително по-добре. Резултатите от направените изследвания са показани в табл. 4.

### Обсъждане

БАП е хронично белодробно заболяване, водещо при основната част от болните до развитие на прогресираща дихателна недостатъчност. Според някои проучвания няма регистрирани пациенти със спонтанно подобрение в месеците преди ЦБЛ.<sup>3</sup> След въвеждането му от Jose Ramirez-Rivera през 1960 г., ЦБЛ е ос-



Фиг. 2а, б. Подобрение в рентгеновата и КАТ находку



новен метод за лечение на БАП. Според Beccaria et al. след провеждане на ЦБЛ над 70% от пациентите с БАП са без оплаквания през периода на проследяване от 7 години.<sup>1</sup> Други автори (Seymour and Pressneill) съобщават за средна продължителност на клиничното подобрене от 15 месеца.<sup>4</sup> Представеният от нас пациент в последните 6 месеца преди процедурата е с прогресиращ ход на заболяването, задълбочаване на клиниката на дихателна недостатъчност, без насложени бронхопулмонални инфекции. Показателно е, че дори при тежка дихателна недостатъчност (случая с нашия пациент), ЦБЛ е безопасна процедура с отличен терапевтичен ефект. Подобряването на спирометричните показатели,  $PaO_2$  и  $PaCO_2$  веднага след лаважа се дължи на ефикасното почистване на алвеолите от липопротеинните материали.

Други автори съобщават за бавно и непълно възстановяване на дифузионния капацитет и за персистирането на абнормалитети в газовата обмяна, което обясняват с набъбването на лимфните съдове в интерлобарните септи.<sup>6</sup> На рентгенографията персистира ретикуларна непрозрачност и задебеляването на интерлобарните септи. Клинично остава и пониженият толеранс към физическо усилие.

### Заключение

Въз основа на литературните данни и нашия опит считаме, че ЦБЛ е надежден метод за ле-

чение на пациентите с БАП, включително и при тези с тежка дихателна недостатъчност. При изпълняване на изискванията, методиката е безопасна и осигурява продължителна клинична ремисия.

### Литература

1. Beccaria M, M.Luisetti et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23:536–531.
2. Ben Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, Soliman A, Bishara H, Zelligson E, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999; 1:75–8.
3. Bingisser R, Kaplan V, Zollinger A, Russi EW. Whole lung lavage in alveolar proteinosis by a modified lavage technique. *Chest* 1998; 113:1718–1719.
4. John F. Seymour, Jefferey J. Presneill. Pulmonary alveolar proteinosis. Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; Vol 166. pp 215–235.
5. K.S. Kumari Indira,<sup>1</sup> V. Rajesh,<sup>1</sup> V. Darsana,<sup>1</sup> U. Ranjit,<sup>1</sup> Jiju John, S.P. Vengadakrishnaraj<sup>1</sup> and Shubhada Amol Dharmadhikari Whole Lung Lavage: The Salvage Therapy for Pulmonary Alveolar Proteinosis. 2007; Vol. 49 *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences* 2007; Vol. 49.
6. Lee KN, Levin DL, Webb RW, Chen D, Storto ML, Golden JA. Pulmonary alveolar proteinosis. High-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* 1997; 111:989–995.
7. Ramirez RJ. Bronchopulmonary lavage: new techniques and observations. *Dis Chest* 1966; 50:581–588.
8. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:524–531.
9. Webb ST, Evans AJR, Varley AJ, Klein A. Anaesthesia for serial whole lung lavage in a patient with severe pulmonary alveolar proteinosis: a case report. *J of Med Case Reports* 2008; 2:360, <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>.