

Альвеолярный фосфолиппротеиноз легких: трудности диагностики

(Описание клинического случая)

Альвеолярный протеиноз легких, или альвеолярный фосфолиппротеиноз, является редким заболеванием, характеризующимся накоплением в альвеолах и мелких дыхательных путях белковолипидного вещества с последующим нарушением газообмена в легких и развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности. Впервые это заболевание было описано в 1958 году S. H. Rosen [1]. Встречается альвеолярный протеиноз (АП) главным образом у лиц молодого и среднего возраста (20–50 лет), чаще у мужчин. Описаны случаи заболевания в детском и пожилом возрасте.

В патогенезе заболевания большое значение придается дисфункции альвеолярных макрофагов (АМ), которым принадлежит основная роль в клиренсе и катаболизме сурфактанта. Эти процессы зависят от активности колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF). Известно, что ростовые факторы (GM-CSF и M-CSF) влияют на созревание, дифференцировку и активацию альвеолярных макрофагов. В бронхоальвеолярном лаваже (БАЛЖ) больных АП обнаружены нейтрализующие антитела против GM-CSF [2]. Это позволило автору предположить, что идиопатический АП у взрослых людей является аутоиммунным заболеванием, при котором формирующийся дефицит GM-CSF приводит к снижению функциональной активности АМ. Следствием этого является снижение клиренса сурфактанта, накопление в альвеолах белковолипидных масс, лишенных поверхностно-активных свойств. При этом происходит компенсаторная гиперплазия альвеолоцитов II типа и еще большая гиперпродукция сурфактанта.



• **Е. В. Евсюкова¹** •



• **А. Г. Обрезан^{1,4}** •
• **П. К. Яблонский²** •
• **Т. А. Степаненко³** •
• **О. А. Гергес¹** •

¹ Кафедра госпитальной терапии
Медицинского Факультета
Санкт-Петербургского
Государственного Университета

² Кафедра госпитальной хирургии
Медицинского Факультета
Санкт-Петербургского
Государственного Университета

³ Центр интенсивной пульмонологии
и торакальной хирургии ГМПБ №2

⁴Международная клиника MEDEM

Кроме того, в отсутствие GM-CSF происходит увеличение другого ростового фактора (M-CSF), который приводит к альтернативной активации макрофагов и повышению экспрессии матричных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9). Последние участвуют в резорбции ткани и развитии фиброза [3].

Известно также, что в организме человека существует семейство ядерных гормональных рецепторов (peroxisome proliferator-activated receptors — PPAR), которым отводится центральная роль в регуляции гомеостаза липидов и глюкозы, дифференциации клеток, иммунного и воспалительного ответа. В легких PPAR экспрессируются альвеолярными макрофагами, эпителиальными, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Активация рецепторов клеток натуральными и фармакологическими лигандами может приводить к нарушению экспрессии и активации PPAR и к развитию альвеолярного протеиноза [4].

У новорожденных детей развитие АП связывают с дефицитом сурфактантного протеина В (SP-B), вызванным мутацией его кодирующего гена. Дефицит SP-B приводит к внутриальвеолярному накоплению неполноценного протеина С (SP-C), что ингибирует функцию альвеолярных макрофагов и способствует еще большему угнетению клиренса сурфактанта [5].

Кроме генетической предрасположенности к АП отмечается роль инфекционного фактора в развитии этого заболевания у детей, страдающих хроническими заболеваниями легких, при которых выражено нейтрофильное воспаление сопровождается высокой степенью окисления протеинов. Наиболее чувствительными из них оказались сывороточный альбумин, сурфактантный протеин А и

1-антитрипсин. Поэтому избытие высокорактивных радикалов кислорода при хронических инфекционных заболеваниях легких может также вести к нарушению выработки сурфактанта и развитию альвеолярного протеиноза (6).

Выделяют три формы альвеолярного протеиноза: врожденную, приобретенную (идиопатическую) и вторичную. Врожденная форма АП характеризуется острым началом заболевания сразу после рождения с развитием респираторного дистресс-синдрома и быстрым прогрессированием заболевания. При генетическом исследовании обнаруживаются мутации генов, кодирующих сурфактантные протеины В и С (SP-B и SP-C), субъединицы GM-CSF рецептора или ABC-A3.

Приобретенная (идиопатическая) форма АП характеризуется кашлем, одышкой и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Для нее характерно наличие аутоантител к GM-CSF в сыворотке крови и БАЛЖ.

Вторичный АП встречается редко и включает случаи развития заболевания у лиц с иммунодефицитными расстройствами в результате хронической инфекции, у лиц со злокачественными новообразованиями и гемопатическими расстройствами, а также при воздействии неорганической пыли (острый силикоз), токсических паров и др. [7].

Клиническая картина АП аналогична многим интерстициальным заболеваниям легких, поскольку основным симптомом является медленно прогрессирующая одышка, которая может сопровождаться сухим или со скудной мокротой кашлем, болями в груди, быстрой утомляемостью, похуданием и субфебрильной температурой. Кровохарканье наблюдается редко. При прогрессировании заболевания наблюдаются признаки дыхательной недостаточности: цианоз, одышка, формирование «пальцев Гиппократова». Ухудшение течения АП во многом обусловлено присоединением бактериальной или грибковой суперинфекции и постепенно ведет к развитию легочной гипертензии и формированию легочного сердца [8].

Ранняя диагностика АП затруднена в связи с отсутствием патогномичных клинических симптомов этого заболевания. Объективные лабораторные данные и результаты функциональных исследований неспецифичны. Так, при физикальном обследовании больного АП может определяться укорочение перкуторного тона, в основном над нижними легочными полями. При аускультации выявляется ослабленное везикулярное дыхание, иногда нежная крепитация. При исследовании функции внешнего дыхания — рестриктивные нарушения вентиляционной способности легких, снижение диффузионной способности легких. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выявляет двусторонние мелкоочаговые затенения, имеющие тенденцию к слиянию, расположенные в основном в средних и нижних легочных полях. На компьютерной томограмме легких можно выявить мелкоочаговые затенения и синдром «матового стекла».

Верификация диагноза основана на исследовании лаважной жидкости, в которой определяется многократное увеличение содержа-

ния белка. При изучении материала биопсии легочной ткани в альвеолах и бронхиолах выявляется ШИК — положительное вещество. Окрашивание реактивом Шиффа (или PAS-реакция) позволяет выявить гликоген, гликолипиды, нейтральные мукопротеиды и гликопротеиды, сиаломукопротеиды. Более специфичной считается реакция с иммунопероксидазой. Она всегда положительна при исследовании биопсийного материала легочной паренхимы и лаважной жидкости у больных первичным АП.

Диагноз альвеолярного протеиноза, как правило, ставится больным поздно. Выявление диссеминированного процесса в легких на рентгенограммах является поводом для госпитализации в противотуберкулезный диспансер, где больным проводится противотуберкулезная терапия без какого-либо эффекта. Все это задерживает раннюю диагностику заболевания и проведение патогенетической терапии.

«Золотым стандартом» в терапии АП в настоящее время считается лечебный бронхоальвеолярный лаваж, проведение которого возможно лишь в специализированных пульмонологических центрах. В свете последних данных о выявлении антител к GM-CSF в настоящее время больным АП рекомендуется проведение плазмофереза [2, 9].

Приводим описание случая, который демонстрирует трудности диагностики АП.

Пациент П., 22 лет, студент, житель Петербурга, поступил в пульмонологическое отделение Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГМПБ №2 18.08.2005 г. с жалобами на одышку инспираторного характера.

Из анамнеза известно, что до октября 2004 года пациент чувствовал себя практически здоровым человеком. Во время учебы в институте вел активный образ жизни и находился в постоянном психоэмоциональном напряжении. На этом фоне в конце октября внезапно повысилась температура тела до 40°, наблюдались озноб, покашливание, головная боль, онемение левой руки, боли в суставах и мышцах конечностей, общая слабость, снижение аппетита и похудание. На фоне приема жаропонижающих средств состояние в течение пяти дней нормализовалось. Пациент приступил к учебе и в течение последующих пяти месяцев чувствовал себя удовлетворительно.

Через пять месяцев у него внезапно возник приступ инспираторной одышки, длящийся около 15 минут, не связанный с какой-либо физической нагрузкой. Через месяц одышка повторилась, но при этом приобрела постоянный характер, усиливаясь к вечеру. Данное состояние продолжалось в течение недели. При этом больной не обращался к врачу и не принимал лекарственных средств.

Резкое ухудшение самочувствия наступило через два месяца (13.04.2005 г.), когда на фоне эмоциональной нагрузки появились одышка смешанного характера, сухой приступообразный кашель при контакте с холодным воздухом, выраженная слабость, сухость во рту, отсутствие аппетита, головокружение и дизартрия в виде «тягучей речи». Данные симптомы усилились на следующий день на

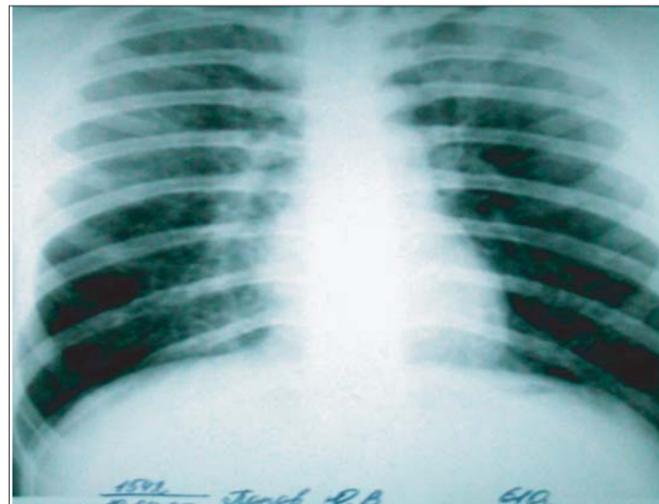


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки (19.04.05 г.).

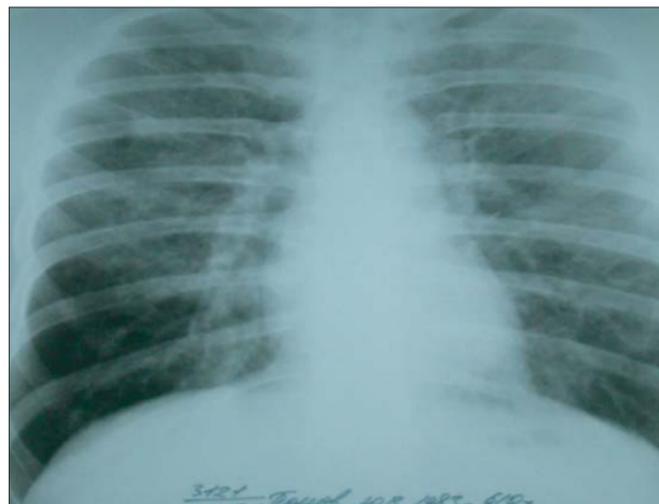


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки (03.08.05 г.). По обоим легочным полям — деформация легочного рисунка по типу интерстициального отека. Корни структурные, увеличенных лимфоузлов в корнях не определяется.

фоне физического напряжения. Больной был осмотрен терапевтом и после проведения флюорографического исследования органов грудной клетки с подозрением на диссеминированный туберкулез легких и туберкулезный менингит 15.04.2005 г. госпитализирован в противотуберкулезный диспансер. При поступлении в стационар состояние больного было расценено как удовлетворительное. При объективном осмотре отмечался умеренно положительный симптом Кернига с обеих сторон, со стороны органов дыхания — равномерное ослабление везикулярного дыхания. Изменений со стороны других органов и систем обнаружено не было.

При обследовании в стационаре убедительных данных в пользу туберкулезной этиологии заболевания получено не было, хотя отмечен положительный (21.04.2005 г.) ИФА с туберкулезным антигеном и сомнительная реакция Манту с 2ТЕ -11мм (6.05.2005 г.).

Рентгенологическое исследование легких

(19.04.2005 г.) (рис. 1) выявило двусторонние малоинтенсивные очаговые и инфильтративные тени в верхних долях обоих легких, изменения интерстициальной ткани: периацинусную и междольковую инфильтрацию и за счет этого — снижение пневматизации легочной ткани. Корни структурны, синусы свободны.

Фибробронхоскопия (17.06.2005 г.): двусторонний, более выраженный справа, катаральный эндобронхит.

Посев мочи и мокроты на БК от 20.04.2005 г. — отрицательный.

Клинический анализ крови (18.04.2005 г.): эритроциты — 4,5 10¹²/л, гемоглобин — 142 г/л, лейкоциты — 12,8 10⁹/л, палочкоядерных — 2%, сегментоядерных — 59%, лимфоцитов — 33%, моноцитов — 6%, СОЭ — 10 мм/час.

Исследование спинномозговой жидкости от 25.04.2005 г.: реакция Панди (+), белок — 0,23 г/л (норма 0,15–0,33 г/л), цитоз — 1 10⁶/л (норма до 5 10⁶/л), содержание глюкозы — 3,0 ммоль/л (норма 2–3 ммоль/л).

УЗИ органов брюшной полости 28.06.05 г.: патологических изменений не выявлено, лимфатические узлы не увеличены.

ЭКГ (20.04.05 г.): ритм синусовый, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

С учетом выявленных изменений был поставлен диагноз «диссеминированный туберкулез легких» и проведено лечение, включающее рифампицин, этамбутол, пиразинамид, тубазид, офлоксацин, канамицин, глюкокортикоиды и витамины.

На фоне проводившейся в течение 3,5 месяцев массивной противотуберкулезной и дезинтоксикационной терапии исчезли явления дизартрии, однако усилились симптомы дыхательной недостаточности, развилась тугоухость и периодически возникало онемение левой руки.

При повторном рентгенологическом исследовании (03.08.2005 г.) обнаружено нарастающее интерстициальных изменений в легких (рис. 2).

Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки (10.08.2005 г.) показали картину диссеминированного процесса в легких без увеличения лимфатических узлов в корнях легких и средостении (рис. 3).

Больной был выписан с диагнозом «Интерстициальный пневмофиброз неясной этиологии. Диссеминированный туберкулез легких, ВК(-)» и госпитализирован 16.08.2005 г. в Центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГМПБ №2 для дальнейшего обследования и лечения. При поступлении пациент жаловался на одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке (подъем на второй этаж).

Детальное изучение анамнеза жизни больного позволило выявить, что его внутриутробное развитие протекало в неблагоприятных условиях. При рождении ребенок перенес родовую травму, а в возрасте 1,5 года двустороннюю пневмонию тяжелого течения, по поводу которой получал массивную антибактериальную терапию. В возрасте 12 лет больного беспокоили частые головные боли с рецидивирующими носовыми кровотечениями, при обследовании был поставлен диагноз

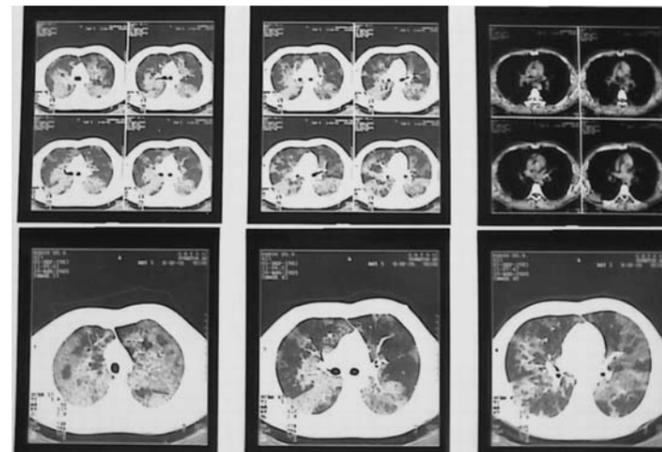


Рис. 3. Компьютерная томография легких. Усиление и мелкоочаговая деформация легочного рисунка со снижением прозрачности легочных полей по типу «матового стекла».

«вегетососудистая дистония».

Из хронических интоксикаций пациент отмечает курение в течение последних шести лет по одной пачке сигарет в день. Наследственность неотягощена.

При объективном осмотре состояние было расценено как удовлетворительное. Обращали на себя внимание коробочный оттенок перкуторного тона над нижними отделами легких и ослабленное везикулярное дыхание над всеми легочными полями. Со стороны других органов и систем отклонений от нормы не отмечено.

Обследование выявило снижение напряжения кислорода в артериальной крови (PaO₂ 58,5 мм рт. ст.). Клинический и биохимический анализы крови соответствовали норме. Бодиплетизмография (18.08.2005 г.) показала отсутствие нарушений бронхиальной проходимости (ОФВ₁ 88,7% Д, ОЕЛ — 93,1% Д, ЖЕЛ 85,6% Д, ООЛ 112% Д). Вместе с тем отмечалось умеренное снижение диффузионной способности легких: TLCO SB (mmol/min/kPa 6,88 (62% Д), TLCO/VA (mmol/min/kPa/1 1,27 (57,6% Д).

Таким образом, данные обследования свидетельствовали в пользу диссеминированного поражения легких. С целью более точной диагностики заболевания была произведена видеоторакоскопия с биопсией легкого и лимфатических узлов средостения, при которой получена картина альвеолярного протеиноза: альвеолы заполнены плотным мелкозернистым PAS-положительным веществом. Отмечены явления эмфиземы легких. Лимфатические узлы без изменений. На основании полученных данных был поставлен диагноз «Альвеолярный протеиноз легких. Острое течение. Дыхательная недостаточность II степени».

Данное заболевание явилось показанием к проведению тотального лаважа правого и левого легких с введением 5% раствора ацетилцистеина. После данной процедуры самочувствие больного значительно улучшилось, исчезла одышка. Показатели спирометрии (14.12.2005 г.) в пределах нормы: ЖЕЛ — 100,2% Д, ОФВ₁ — 96,8% Д, ПОСвд —

107,0% Д, МОС25 — 109,5% Д, МОС50 — 88,6% Д, МОС75 — 84,9% Д. Больной выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, представленный случай демонстрирует нетипичное течение альвеолярного протеиноза у молодого человека, поскольку диссеминированный процесс в легких сопровождался развитием менингеального синдрома, что при наличии положительного результата ИФА с туберкулезным антигеном и пробы Манту привело к ошибочной постановке первичного диагноза: «диссеминированный туберкулез легких, туберкулезный менингит». Длительная противотуберкулезная терапия не имела положительного эффекта и значительно отсрочила своевременную диагностику альвеолярного протеиноза, оказавшуюся возможной только в специализированном центре, где верифицирована данная патология и проведена адекватная терапия.

Детальный анализ настоящего заболевания показывает, что первые неврологические симптомы появились у пациента за полгода до клинических проявлений диссеминированного поражения легких и сопровождалась развитием интоксикационного и суставного синдромов. Можно предположить, что причиной этому послужила инфекция (хламидийная, герпетическая и др.), развившаяся на фоне иммунологической недостаточности у пациента с длительным эмоциональным напряжением в анамнезе. Известно, что хроническая персистирующая инфекция (например, вызванная *S. pneumoniae*) ведет к поражению эндотелия сосудов головного мозга, сердца и других жизненно важных органов. Характер течения инфекционного процесса определяется внутриклеточным паразитированием микроба в эпителиальных клетках и альвеолярных макрофагах в персистентной или цитотоксической формах [10]. Персистенция возбудителей в организме может приводить к формированию аутоиммунного процесса. Можно предположить, что в данном случае имела место персистенция возбудителей в альвеолярных макрофагах и эндотелии сосудов мозга, что способствовало нарушению кровообращения и появлению транзиторных неврологических расстройств. Дисфункция альвеолярных макрофагов могла способствовать в дальнейшем развитию АП. В то же время длительная персистенция внутриклеточного возбудителя способна послужить причиной образования аутоантител к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору и, следовательно, альвеолярного протеиноза.

Для решения вопроса о форме АП — вторичной, в результате хронической инфекции или идиопатической, связанной с наличием аутоантител к GM-CSF — пациенту рекомендовано провести иммунологическое исследование для выявления персистенции возбудителя (*S. pneumoniae*, *S. trachomatis*, *Herpes simplex*) и выявления антител к GM-CSF. Результаты исследований позволят определить дальнейшую тактику лечения больного. Так, при выявлении персистенции инфекционного возбудителя возможно применение иммуномодуляторов, а в случае подтверждения ау-

тоиммунного процесса — плазмафереза. Базисной терапией альвеолярного протеиноза в настоящее время остается проведение лечебного бронхоальвеолярного лаважа с целью удаления накапливающегося в альвеолах белково-липидного вещества.

Литература:

1. Rosen S. H., Castleman B., Liebow A. A. Pulmonary alveolar proteinosis // N.Engl.J.Med, 1998, V.258, p.1123–1142.
2. Mazzone P. J., Jane Thomassen M., Kavuru M. S. Pulmonary Alveolar Proteinosis: recent advances // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2002, v. 23, N2, p. 115–126.
3. Bonfield T. L., Swaisgood C. M., Barna B. P., Farver C. F., Kavuru M. S., Thomassen M. J. Elevated gelatinase activity in pulmonary alveolar proteinosis: role of macrophage-colony stimulating factor // J. Leukoc. Biol, 2006, V.79, N1, p. 133–139.
4. Denning G. M., Stoll L. L., Peroxisome Proliferator — Activated Receptors: Potential Therapeutic Targets

in LUNG Disease // Pediatr. Pulmonol, 2006, v.41, №1, p.23–24.

5. Kattan A. K., Bulagannawar P. S., Malik I. H. Congenital alveolar proteinosis // Saudi Med. J, 2004, v.25, N.10, p.1474–1477.
6. Starosta V., Griese M., Protein Oxidation by Chronic Pulmonary Disease in Children // Pediatr. Pulmonol, 2006, V.41, N 1, p.67–73.
7. Paschen Ch., Reiter K., Stanzel F., Teschler H., Griese M. Therapeutic lung lavages in children and adults // Respir. Research, 2005, V.3, N.138, p.1186–1465.
8. Venkateshiah S. B., Thomassen M. G., Kavuru M. S. Pulmonary alveolar proteinosis. Clinical manifestations and optimal treatment strategies // Treat. Respir. Med, 2004, V.3, N.4, p.217–227.
9. Интерстициальные заболевания легких // Руководство для врачей. Под ред. М. М. Ильковича и А. Н. Кокосова. Нордмед-Издат, Санкт-Петербург, 2005, с. 560.
10. Лобзин Ю. В., Ляшенко Ю. И., Позняк А. Л. Хламидийные инфекции (Руководство для врачей) // СПб., Фолиант, 2003, с.396.

Метод трехмерной пломбировки каналов термопластифицированной гуттаперчей с использованием «SYSTEM B»

РЕЗЮМЕ

В статье авторы представили оригинальную практическую методику трехмерной obturации каналов с использованием прибора «System B» фирмы «SybronEndo», имеющую исключительно прикладное значение. Именно в этой связи материал подан в виде пошаговых инструкций по проведению процесса реконструкции. Описанный метод дает возможность быстро, качественно и очень надежно пломбировать каналы и получать превосходные отдаленные результаты.

В данной статье нам хотелось бы представить методику трехмерной obturации каналов с использованием прибора «System B» фирмы «SybronEndo». Данный метод дает возможность быстро, качественно и очень надежно пломбировать каналы и получать превосходные отдаленные результаты.



Рис. 1. Внешний вид прибора «System B» фирмы «SybronEndo».

История клинического успеха «System B» насчитывает около 10 лет. «System B» — это компактный прибор для разогрева гуттаперчевого штифта в канале с помощью наконечника со специальным плаггером.



• Т. А. Шпак •



• М. А. Дубова •

Кафедра стоматологии
Медицинского Факультета
Санкт-Петербургского
Государственного Университета

Ключевые слова: трехмерная obturация каналов

Прибор работает от аккумулятора. Процесс разогрева активируется касанием пружины на наконечнике. Нагревающие плаггеры сконструированы следующим образом: изначально нагревается кончик инструмента, что сводит к минимуму риск перегрева тканей зуба. В этом и заключается отличие метода «System B» от классического метода Шильдера.

Техника работы «System B» сложна на первый взгляд — как, например, научиться водить машину: нужно выучить правила, позаниматься с хорошим инструктором и «накатать часы» для получения опыта и практических навыков.

Техника пломбировки каналов с помощью «System B» осуществляется в несколько шагов.

1 шаг. В «System B» содержится 4 варианта конусности плаггеров 06, 08, 10, 12. (рис. 2).



Рис. 2. Варианты конусности плаггеров «System B».