

Н.Г.Хмелькова, Е.И.Шмелев, Г.В.Евгушенко, Л.Н.Лепеха, В.С.Котов

СЛУЧАЙ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ПРОТЕИНОЗА

ЦНИИ туберкулеза РАМН, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ МП РФ

Легочный альвеолярный протеиноз — ЛАП (липопротеиноз, фосфолипидоз) — редкое заболевание легких. ЛАП относится к тезауриемозам — болезням накопления, обусловленным нарушением обмена веществ в легком. Впервые заболевание было описано *Rosen* в 1958 г. Чаще встречается у мужчин в возрасте 30—50 лет. Имеются единичные описания ЛАП у новорожденных с летальным исходом и у пожилых людей [2, 13]. Приводим наблюдение ЛАП у подростка.

Больной П., 15 лет, житель Свердловской области, поступил на обследование в отдел легочных гранулематозов ЦНИИТ по поводу диссеминированного поражения легких неясной этиологии.

Мальчик не предъявлял никаких жалоб, хорошо учился в школе, занимался спортом. Среднеочаговая диссеминация в легких была выявлена случайно три года назад, и с тех пор не находила объяснения. Из перенесенных заболеваний отмечает нечастые ОРВИ; аллергических реакций не было. Живет в экологически неблагоприятной местности.

При обследовании больной нормостенического телосложения. Кожные покровы обычной окраски, грудная клетка правильной формы, симметрично участвует в акте дыхания. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. На рентгенограмме легких (рис.1) определяются избыточность и деформация легочного рисунка, интерстициальные изменения в виде перибронхиальных уплотнений, мелко- и среднеочаговая диссеминация. Мокроты больной не отделяет. Гемограмма не изменена. Биохимический анализ крови, уровень электролитов, холестерина в пределах нормы. Функция внешнего дыхания в пределах вариантов нормы: ЖЕЛ и ФЖЕЛ — 89%, ОФВ₁ — 4,0—97%, ПСВ — 120%, МСВ₂₅₋₇₅ > 100%. Газовый состав крови не изменен. Реакция Манту отрицательная. Показатели гуморального и клеточного иммунитета не изменены.

Учитывая длительное благоприятное течение заболевания, вероятность туберкулеза и опухоли легких была мала; в первую очередь предполагалось наличие саркоидоза или, возможно, одного из редких заболеваний легких.

Однако данные клинико-лабораторного обследования не позволили уточнить природу диссеминации. Информация о характере поражения могла быть получена лишь при комплексном бронхологическом исследовании. При фибробронхоскопии патологии в видимых бронхах выявлено не было. Произведены диагностический бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), трансbronхиальная внутрилегочная биопсия (ТБЛБ).

Дифференцированный клеточный состав БАЛ: АМ 90%, Лф 8%, Н 2%. Жизнеспособность АМ 50%.

При цитологическом исследовании материала БАЛ под световым микроскопом были обнаружены аморфные бесструктурные массы серо-голубоватой окраски, составляющие фон препарата. Часто встречались кристаллы холестерина. Большая часть макрофагов была разрушена, часть из них имела вакуолизированную цитоплазму, содержала включения (рис.2), т.е. цитологическая картина БАЛ была характерна для легочного альвеолярного протеиноза. Микобактерии туберкулеза, клетки опухоли не были найдены.

При исследовании материалов ТБЛБ под световым микроскопом — фон препарата составляют аморфные бесструктурные массы, окрашенные в серовато-голубоватый цвет с включением дистрофически измененных клеток бронхиального и альвеолярного эпителия, макрофагов с пенистой цитоплазмой, а также содержащих включения синего цвета, скопления кристаллов холестерина. Картина характерна для альвеолярного протеиноза (рис.3).

При просмотре материала БАЛ под электронным микроскопом были выявлены обширные поля полиморфного материала, включающего фрагменты разрушенных макрофагов и мембранные структуры типа осмиофильных пластинчатых телец, характерные для альвеолярного сурфактанта (рис.4, а). Осмиофильный пластинчатый материал можно было видеть также в составе многочисленных фагосомных вакуолей, часто заполняющих всю цитоплазму макрофага (рис.4, б). При этом большинство фагоцитов имело слабо развитый лизосомальный аппарат, что объясняет избыточное накопление поглощенного материала и преимущественное разрушение у больного клеток макрофагального ряда.

Таким образом, в результате комплексного обследования диагностирован легочный альвеолярный протеиноз. Учитывая удовлетворительное состояние больного, благоприятное течение процесса, лечение не проводилось. Больной выписан под наблюдение пульмонолога по месту жительства.

Этиология ЛАП неизвестна. Предполагают, что определенную роль в его развитии играют вирусы, грибы, микроорганизмы. Возможны изменения метаболизма легкого под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды. В эксперименте показано, что

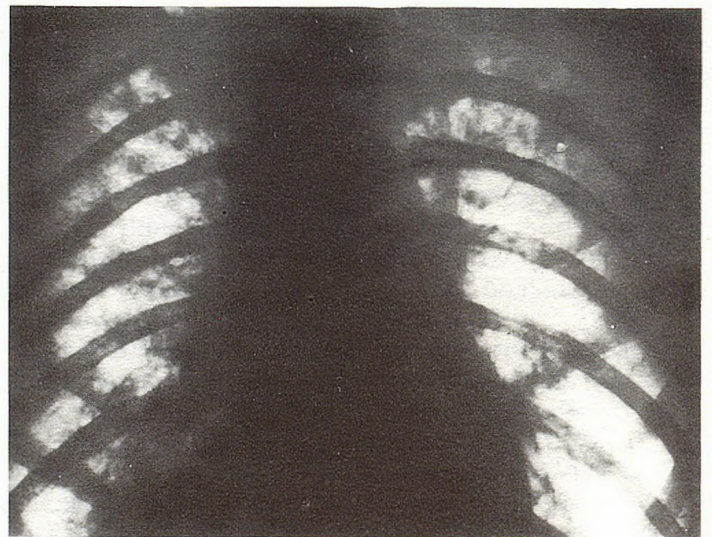


Рис.1. Рентгенограмма легких больного П.

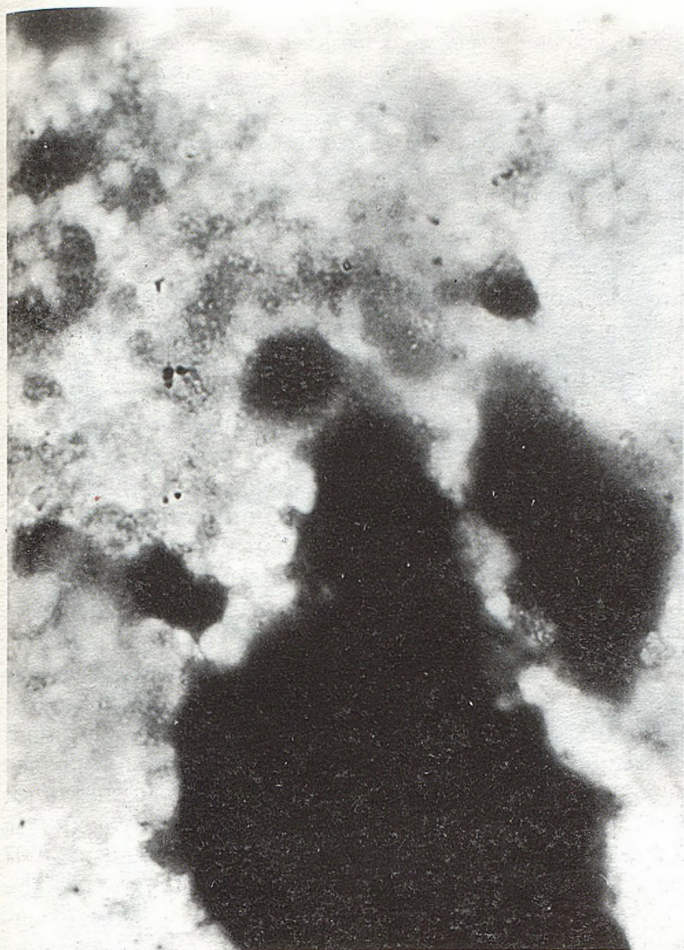


Рис.2. Цитологическая картина материала БАЛ. Увеличение $90 \times 12 \times 30$.

размножение в легких *Pneumocystis carinii*, которым для построения стенки мембраны нужны фосфолипиды, сопровождается гиперсекрецией сурфактанта и дисфункцией макрофагов, что приводит к накоплению в альвеолах полиморфного материала, по структуре напоминающего картину альвеолярного липопроотеиноза [2,5].

Предполагают, что в патогенезе ЛАП ключевую роль играют, с одной стороны, нарушения функции макрофагальных элементов, участвующих в метаболизме легочного сурфактанта, которые приводят к дефекту альвеолярного клиренса [8], с другой стороны, происходит избыточная продукция сурфактанта, который интенсивно выделяется в просвет альвеол, но лишен поверхностно-активных свойств. При этом некротизируется альвеолярный эпителий и нарушается функция мембран. Альвеолы заполняются белково-липидными массами (липопротеиды и гликопротеиды) [2,11].

Подтверждением нарушений метаболизма липопротеидов сурфактантной системы является и обнаружение легочного сурфактантного протеина SP—А, состоящего из IgG и IgM, содержание которого у больных ЛАП превышает норму в несколько раз — 285 ± 23 нг/мл (норма 45 ± 3 нг/мл) [10].

Гистологически — альвеолы заполнены гомогенной эозинофильной массой, дающей положительную PAS-реакцию. В состав ее входят липопротеиды, фосфоли-

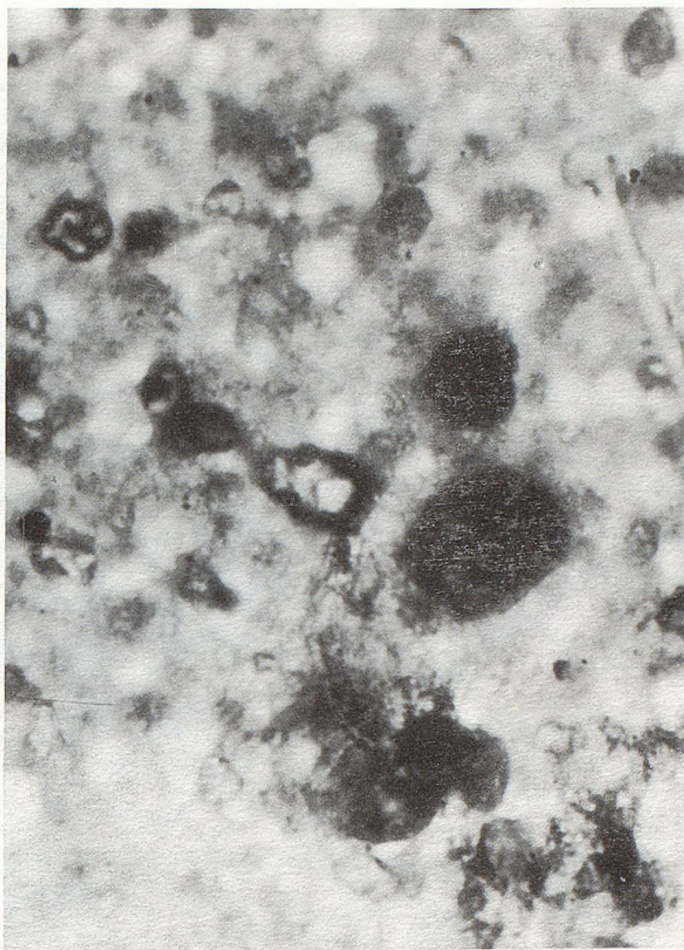


Рис.3. Цитологическая картина материала ТБЛБ. Увеличение $90 \times 12 \times 30$.

пиды, гликопротеиды, не отличающиеся от соответствующих компонентов поверхностно-активного легочного сурфактанта. Определяются длинные тонкие двояко преломляющие кристаллы холестерина. Воспалительных изменений не определяется [2,4,11].

Диагностика заболевания достаточно сложна и ранее осуществлялась только на основании открытой биопсии легких или аутопсии [1,4,6]. В настоящее время диагностика возможна с использованием в первую очередь диагностического БАЛ и ТБЛБ [9].

Клиническая картина проявления легочного альвеолярного протеиноза варьирует в широких пределах. Наиболее постоянными, иногда единственными, симптомами является медленно прогрессирующая одышка, возможны кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, слабость, похудание, реже лихорадка, кровохарканье, боли в грудной клетке.

Различают бессимптомное, хроническое и прогрессирующее течение с летальным исходом.

Постепенно развивается дыхательная недостаточность, присоединение бактериальной неспецифической и грибковой флоры ведет к более быстрому развитию ее, декомпенсации легочного сердца, летальному исходу [2,4].

При лечении эффективны только массивные лечебные лаважи (предложены в 1967 г. *Ramires*) с

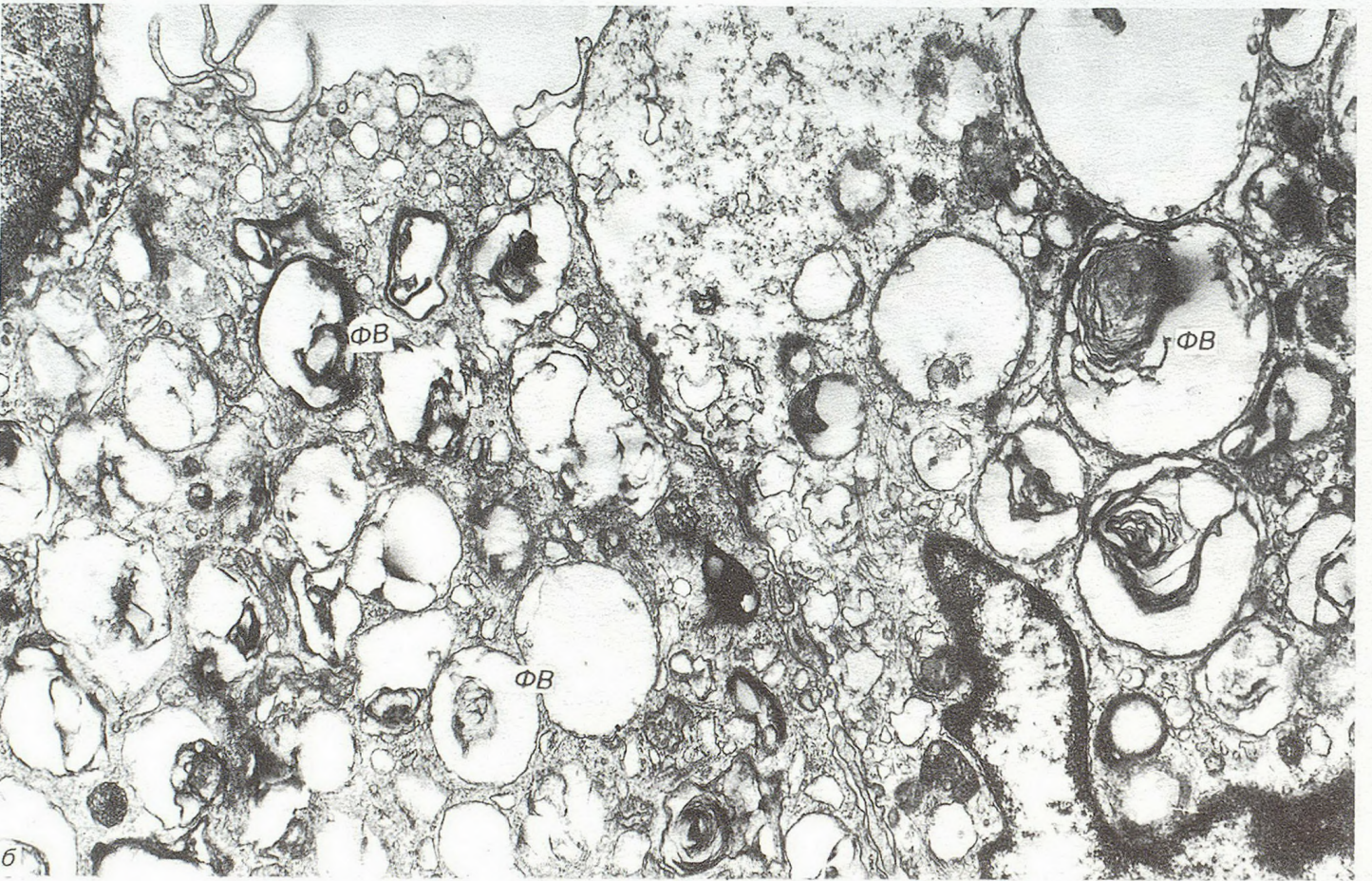
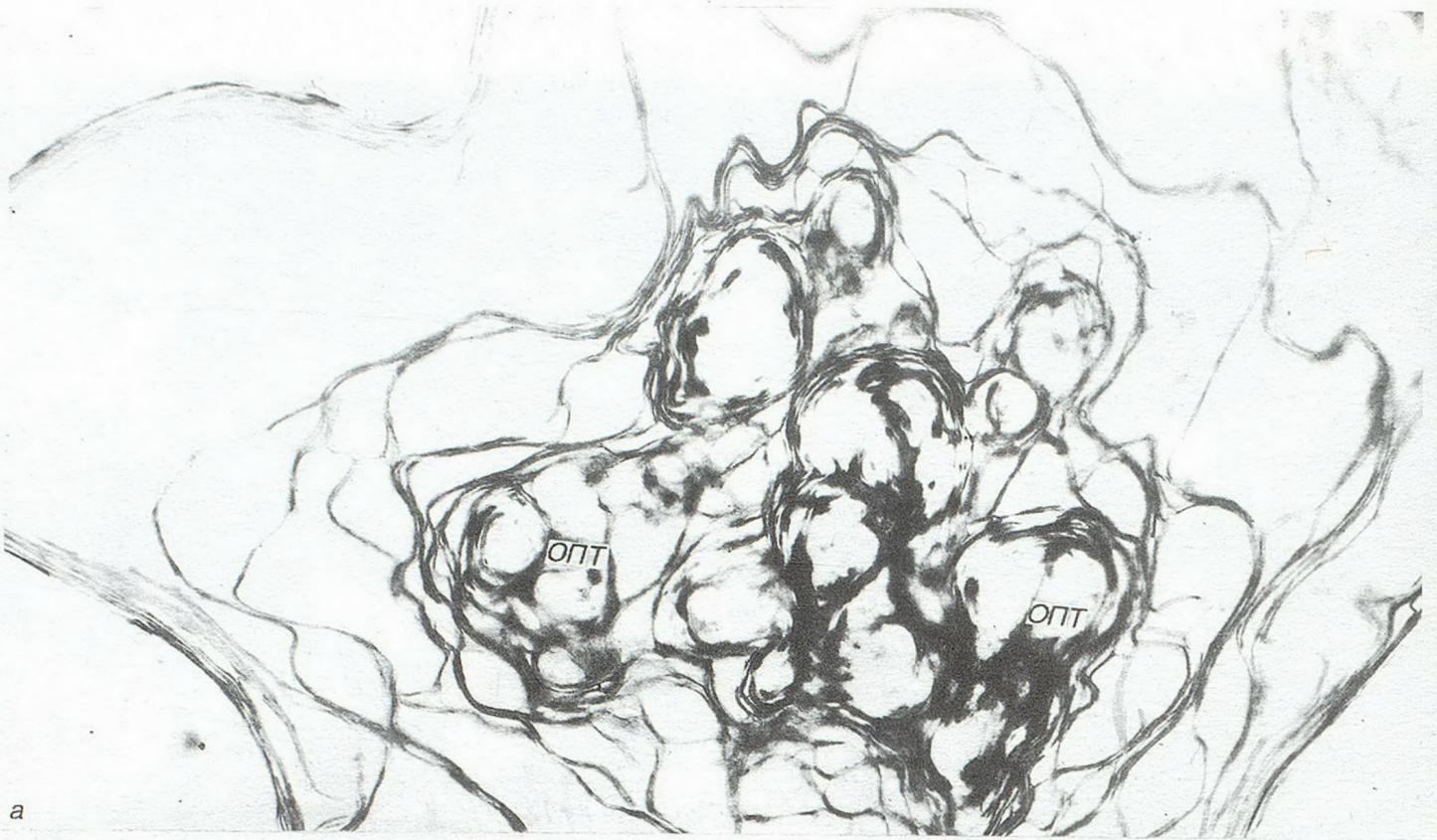


Рис.4. Ультраструктурные признаки альвеолярного липопроотеиноза в материале БАЛ.

а — скопление мембранных структур сурфактанта в виде осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ) и их фрагментов. Увел. $\times 29\ 000$. *б* — фрагменты цитоплазмы макрофагов: значительное количество фагосомных вакуолей (ФВ) сочетается с небольшим числом первичных и вторичных лизосом. Фагосомные вакуоли содержат осмиофильный пластинчатый материал сурфактанта. Увел. $\times 18\ 000$.

использованием физиологического раствора, ацетилцистеина, мукосольвина, которые позволяют достигнуть многолетней клинической ремиссии [3,7,9,12].

Кортикостероиды неэффективны и таят в себе угрозу присоединения инфекции. Антибиотики, противогрибковые, симптоматические средства применяют по показаниям. Прогноз сравнительно благоприятен. Характерно медленное прогрессирование болезни.

Представленное наблюдение демонстрирует редкий случай альвеолярного протеиноза легких, развившегося у подростка в возрасте 12—15 лет, что в литературе описано не было. Диагноз был поставлен с помощью диагностического БАЛ, затем подтвержден гистологическими и электронно-микроскопическим исследованием ТБЛБ. Течение заболевания в настоящее время благоприятное, бессимптомное, что подтверждает отсутствие одышки, сохранность вентиляционной функции легких, отсутствие отделяемого в бронхах, наличие 50% жизнеспособных АМ. Благоприятное течение можно объяснить тем, что в подростковом возрасте еще продолжается развитие альвеол и, возможно, вновь появляющиеся альвеолы берут на себя функ-

цию пострадавших. Однако, учитывая данные электронно-микроскопического исследования, выявившие функциональные дефекты сурфактанта и альвеолярных макрофагов, интенсивное разрушение последних, можно предполагать неблагоприятный прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артишевская Н.И., Новиков Р.А., Павлович О.В. и др. // *Здравоохранение Белоруссии*.— 1992.— № 12.— С.54—55.
2. *Болезни органов дыхания: Руководство* / Под ред. Н.Р.Палева.— Т.4.— М., 1990.
3. Герасин В.А., Паламарчук Г.Ф., Красногоров В.А. и др. // *Тер. арх.*— 1986.— № 12.— С.8—19.
4. Казак Т.И., Соколов В.А., Гринберг Л.М. и др. // *Пробл. туб.*— 1981.— № 2.— С.47—50.
5. Лепеха Л.Н., Чижков В.В. // *Система сурфактанта легких в норме и патологии*.— Ялта, 1993.— С.76—77.
6. Подлубная Л.С., Поляков Н.Ф., Василенко Е.П., Василенко С.Л. // *Клин. мед.*— 1991.— № 12.— С.86—88.
7. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Саидова О.К., Ловачева О.В. // *Тер. арх.*— 1984.— № 11.— С.126—127.
8. Bury T., Corhay J., Saint-Remy P. // *Rev. Mal. Respir.*— 1989.— Vol.6, № 4.— P.373—375.
9. Capparos D., Steenhomver F., Marquette C. // *Ibid.*— 1994.— Vol.11.— P.63—66.
10. Kuroki Y., Tsutahara S., Shijabo N. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147, № 3.— P.723—729.
11. Moravetz F. // *Internist Prax.*— 1979.— Bd 19, № 1.— S.31—32.
12. Ramirez P.J. // *Arch. Intern. Med.*— 1967.— Vol.119.— P.147—156.
13. Rosen S.H., Castelman B., Liebow A. // *N. Engl. J. Med.*— 1958.— Vol.258.— P.1123—1142.

Поступила 04.10.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.249—085.23

Дрынов Г.И., Даниляк И.Г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

В настоящее время установлено, что в патогенезе бронхиальной астмы ведущую роль играют хронические воспалительные изменения слизистой оболочки дыхательных путей, ведущие к нарушению бронхиальной реактивности и обструкции бронхов [1,2,6]. В связи с этим расширилось применение глюкокортикоидных гормонов при бронхиальной астме [4]. Использование пероральных глюкокортикоидов ведет к возникновению ряда тяжелых побочных реакций, поэтому особое внимание в последние годы уделяется применению их ингаляционных форм [8,11]. Ингаляционные кортикостероиды обладают выраженным противовоспалительным действием и в отличие от пероральных форм дают наименьшее количество побоч-

ных эффектов [7,12]. Ингаляционные стероиды дают возможность у большинства больных контролировать течение бронхиальной астмы в случае неадекватности другой терапии, предотвращают развитие тяжелой обструкции дыхательных путей, позволяют у ряда больных избежать перорального применения глюкокортикоидов или снизить их дозу вплоть до полной отмены [3,12,13]. Эндоназальные ингаляции этих препаратов нашли также широкое применение у больных с аллергическим ринитом, обусловленным различными видами сенсibilизации [10]. Во всем мире широко используется беклометазон дипропионат (беклометазон), который обладает местной противовоспалительной активностью за счет селективного действия на слизистую