

Ответ на задачу № 1

Answer to the challenge No.1

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) впервые описан *S.H. Rosen et al.* в 1958 г. [1]. Причиной заболевания является накопление липидов и протеинов сурфактанта в альвеолах с последующим нарушением газообмена, а также возможным присоединением вторичных инфекций. В норме сурфактант выстилает поверхность альвеол, уменьшает поверхностное натяжение и предупреждает спадение альвеолярных стенок во время выдоха. Сурфактант синтезируется альвеолоцитами II типа, метаболизируется альвеолярными макрофагами и альвеолоцитами II типа. Он на 80 % состоит из заряженных фосфолипидов, на 10 % — из нейтральных липидов (преимущественно холестерина) и на 10 % — из протеинов [2].

К накоплению сурфактанта в альвеолах могут приводить как нарушения его клиренса макрофагами, так и нарушения синтеза. Нарушения клиренса сурфактанта наблюдаются при первичном и вторичном ЛАП. Первичный ЛАП опосредован нарушением взаимодействия гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ КСФ) с макрофагами, что приводит к дисфункции последних. Выделяются два варианта ЛАП: первичный (наиболее частый — 90% случаев) и наследственный (встречается гораздо реже). Патогенез аутоиммунного ЛАП связан с формированием антител к ГМ КСФ из-за чего макрофаги утрачивают способность к выведению холестерина. При накоплении в цитоплазме макрофагов гранул эстерифицированного холестерина образуются пенистые макрофаги, неспособные поддерживать нормальный клиренс сурфактанта [2].

Первичный наследственный ЛАП связан с ауто-сомно-рецессивными мутациями генов *CSF2RA* и *CSF2RB*, также ведущими к нарушению функционирования ГМ КСФ [2].

Вторичный ЛАП вызывается состояниями, приводящими к нарушению функции или уменьшению числа альвеолярных макрофагов. К вторичным причинам ЛАП относят гематологические, онкологические, генетические заболевания, хронические инфекции и воспалительные синдромы, некоторые иммунодефициты. Наиболее частыми причинами данного варианта ЛАП являются хронический миелолейкоз и миелодиспластический синдром [2].

Существует также врожденный ЛАП, связанный с мутациями генов *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3*, ведущими к нарушению синтеза и функции сурфактанта. Клинические проявления зависят от вида мутации, но чаще данные варианты манифестируют в неонатальном периоде, хотя возможен дебют в более старшем детском, а иногда даже во взрослом возрасте. Врожденный ЛАП обычно ассоциирован с формированием легочного фиброза [2].

ЛАП относится к редким заболеваниям, его распространенность — 4–40 случаев на 1 млн населения [3]. Аутоиммунным ЛАП чаще болеют мужчины (средний возраст — 50 лет). Около 60 % пациентов с аутоиммунным ЛАП — курильщики, употребляющие табак [3].

Примерно у $1/3$ пациентов с ЛАП выраженные клинические проявления отсутствуют и диагноз устанавливается в ходе профилактического рентгеновского исследования [3]. Возможен резкий диссонанс между скудными жалобами и массивным поражением легочной паренхимы, выявленным посредством компьютерной томографии (КТ). Обычно больных беспокоят одышка при нагрузке, кашель, отделение мокроты. Лихорадка, боль в груди и кровохарканье, как правило, свидетельствуют о присоединении вторичной инфекции. При физикальном обследовании у половины пациентов обнаруживается крепитация, у 20 % — утолщение концевых фаланг пальцев («барабанные палочки») и деформация ногтевых пластин («часовые стекла») [3].

Характерным, но не патогномоничным КТ-изменением является двусторонний симптом «булыжной мостовой». Этот паттерн характеризуется сочетанием уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений в виде утолщения внутридольковых и междольковых перегородок [2–4].

Диагноз устанавливается на основании изучения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и гистологического исследования ткани легкого. Диагностическое значение имеет сам внешний вид БАЛ. Это маслянистая, непрозрачная, молочно-белая, иногда желтоватая жидкость, которая образует белый остаток при отстаивании. В жидкости БАЛ обнаруживается значительное количество PAS-положительных эозинофильных бесклеточных телец и пенистых альвеолярных макрофагов. При гистологическом исследовании выявляют альвеолы с неизмененными стенками, заполненные зернистыми эозинофильными массами, дающими пурпурную окраску при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция). Аутоиммунную природу ЛАП подтверждает наличие антител к ГМ КСФ в сыворотке крови и БАЛ [2–4].

Род *Nocardia* представлен аэробными грамположительными бактериями, достаточно широко распространенными в окружающей среде. Они обнаруживаются в почве, разлагающихся растениях, воде. Выделение *Nocardia* из респираторного тракта человека практически всегда следует расценивать как патологию. Обычно нокардиоз относят к оппортунистическим инфекциям. У $1/3$ пациентов с данным заболеванием отсутствует иммунодефицит. К развитию нокардиоза предрасполагают нарушения клеточного иммунитета

вследствие лимфом, трансплантации солидных органов и костного мозга, массивной терапии системными глюкокортикостероидами. Легкие — наиболее частая локализация нокардиоза. Возможны бактериемия, вовлечение нервной системы и кожи. Симптомы поражения легких неспецифичны: кашель, продукция мокроты, лихорадка, кровохарканье. При проведении КТ могут обнаруживаться участки консолидации, рассеянные очаги, полости, выпот в плевральной полости [5].

Нокардиоз — одна из самых частых вторичных инфекций, сопровождающих ЛАП. Так, в исследовании *A. Punatar et al.* бактерии рода *Nocardia* обнаружены у 32 (43 %) из 75 обследованных пациентов [6]. Хотя вторичный ЛАП может развиваться на фоне инфекционного процесса, наиболее вероятным сценарием считается присоединение нокардиоза вследствие иммунодефицита, вызванного нарушением функционирования альвеолярных макрофагов [2, 3, 6].

Для лечения нокардиоза применяются антибактериальные препараты и сульфаниламиды длительными курсами [5]. Терапия ЛАП включает в себя лечебный тотальный БАЛ, имеются публикации об эффективности парентерального и ингаляционного введения ГМ КСФ при аутоиммунном ЛАП, а также о положительном влиянии ритуксимаба, плазмафереза, статинов [2–4]. Прогноз при данном заболевании в целом благоприятный: в 10–30 % случаев наблюдается спонтанная ремиссия; 5-летняя выживаемость, по разным данным, варьируется от 75 до 100 % [4]. В 20% случаев к летальному исходу приводят вторичные инфекции [2, 3].

В представленной клинической задаче при подтвержденном SARS-CoV-2 в декабре 2020 г. отмечалось несоответствие массивного поражения легочной паренхимы и относительно скудной клинической картины. Кроме того, на томограмме преобладали изменения по типу «булыжной мостовой», что, безусловно, наблюдается и при коронавирусной пневмонии, но редко является единственным паттерном КТ-изменений. Таким образом, уже в декабре 2020 г. КТ-картина была обусловлена в большей степени ЛАП, чем пневмонией при COVID-19. Далее положительная рентгенологическая динамика отсутствовала, несмотря на относительно удовлетворительное состояние пациентки к февралю 2021 г. Наступившее к августу 2021 г. ухудшение (субфебрилитет, нарастание одышки, увеличение количества мокроты), очевидно, обусловлено присоединением нокардиоза. О том же свидетельствует изменение КТ-картины: увеличение площади поражения, появление участков консолидации и распада.

Диагноз ЛАП подтвержден визуальными особенностями БАЛ, цитологическим и биохимическим исследованием БАЛ, а также гистологическим

исследованием легочной ткани, полученной при трансбронхиальной биопсии. О наличии нокардиоза свидетельствовали результаты микробиологического исследования БАЛ. Вероятнее всего, пациентка страдает первичным аутоиммунным ЛАП. К сожалению, наличие антител к ГМ КСФ не выявлено. К факторам риска ЛАП у пациентки можно отнести табакокурение. Инфицирование SARS-CoV-2 могло стать триггером усиления аутоиммунного процесса. В дальнейшем течение заболевания осложнилось повторным COVID-19.

Комплексная терапия и проведение тотального лечебного БАЛ позволили достичь улучшения. Лечение проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения Департамента здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

Литература

1. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258 (23): 1123–1142. DOI: 10.1056/NEJM195806052582301.
2. Trapnell B.C., Nakata K., Bonella F. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5 (1): 16. DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.
3. Jouneau S., Ménard C., Lederlin M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2020; 25 (8): 816–826. DOI: 10.1111/resp.13831.
4. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Ананьева Л.П. и др. Респираторная медицина: руководство. 2-е изд. М.: Литтерра; 2017.
5. Wilson J.W. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87 (4): 403–407. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.11.016.
6. Punatar A.D., Kusne S., Blair J.E. et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J. Infect.* 2012; 65 (2): 173–179. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.020.

Поступила: 01.08.2022

Принята к печати: 29.08.2022

References

1. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258 (23): 1123–1142. DOI: 10.1056/NEJM195806052582301.
2. Trapnell B.C., Nakata K., Bonella F. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5 (1): 16. DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.
3. Jouneau S., Ménard C., Lederlin M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2020; 25 (8): 816–826. DOI: 10.1111/resp.13831.
4. Avdeev S.N., Anaev E.Kh., Anan'eva L.P. et al. [Respiratory medicine: guide]. 2nd ed. Moscow: Litterra, 2017 (in Russian).
5. Wilson J.W. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87 (4): 403–407. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.11.016.
6. Punatar A.D., Kusne S., Blair J.E. et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J. Infect.* 2012; 65 (2): 173–179. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.020.

Received: August 01, 2022

Accepted for publication: August 29, 2022