

УДК 616.24-001

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-111-115>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕГОЧНОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО ПРОТЕИНОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

^{1,3}С. В. Старевская^{ORCID}, ^{1,2}Н. А. Ильина^{ORCID*}, ¹К. В. Прусакова^{ORCID}¹Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Россия²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) — редкое заболевание, характеризующееся накоплением в альвеолах белково-липидных комплексов вследствие нарушения утилизации сурфактанта альвеолярными макрофагами, чаще всего является идиопатическим и встречается у здоровых мужчин и женщин в возрасте 30–50 лет. Врожденная форма ЛАП встречается крайне редко, диагностика ее затруднена тем, что проведение функциональных легочных проб у новорожденных невозможно, а биопсия легких используется крайне редко. На этом фоне особое значение приобретают данные, полученные при компьютерной томографии (КТ) легких новорожденных. В статье приведен клинический случай лечения новорожденного с дыхательной недостаточностью (ДН) и признаками легочной гипертензии, который поступил в отделение реанимации новорожденных Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий в возрасте первых суток жизни. В статье отражена роль компьютерной томографии в диагностике причин дыхательной недостаточности у новорожденных, а также важность анамнеза и тщательного клинического осмотра пациентов. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике новорожденных с легочным альвеолярным протеинозом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: легочный альвеолярный протеиноз, дефицит белка сурфактанта, интерстициальные заболевания легких у новорожденных, компьютерная томография

*Для корреспонденции: Ильина Наталья Александровна, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

Для цитирования: Старевская С.В., Ильина Н.А., Прусакова К.В. Клинический случай легочного альвеолярного протеиноза у новорожденного ребенка // *Лучевая диагностика и терапия*. 2024. Т. 15, № 1. С. 111–115, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-111-115>.

CLINICAL CASE OF PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS IN A NEWBORN

^{1,3}Svetlana V. Starevskaya^{ORCID}, ^{1,2}Natalia A. Ilyina^{ORCID*}, ²Ksenia V. Prusakova^{ORCID}¹St. Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, St. Petersburg, Russia²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia³St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disease characterized by the accumulation of protein-lipid complexes in the alveoli due to impaired utilization of surfactant by alveolar macrophages; it is most often idiopathic and occurs in healthy men and women aged 30–50 years. The congenital form of PAP is extremely rare, its diagnosis is complicated by the fact that it is impossible to conduct functional lung tests in newborns, and lung biopsy is used extremely rarely. Against this background, data obtained by computed tomography (CT) of the lungs of newborns are of particular importance. The article presents a clinical case of treatment of a newborn with respiratory failure (RF) and signs of pulmonary hypertension, who was admitted to the neonatal intensive care unit of the Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies at the age of the first day of life. The article reflects the role of computed tomography in diagnosing the causes of respiratory failure in newborns, as well as the importance of anamnesis and a thorough clinical examination of patients. The presented clinical case demonstrates the need for a multidisciplinary approach to the diagnosis of newborns with pulmonary alveolar proteinosis.

KEYWORDS: pulmonary alveolar proteinosis, surfactant protein deficiency, interstitial lung disease in newborns, computed tomography

*For correspondence: Natalia A. Ilyina, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

For citation: Starevskaya S.V., Ilyina N.A., Prusakova K.V. Clinical case of pulmonary alveolar proteinosis in a newborn // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024. Vol. 15, No. 1. P. 111–115, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-111-115>.

Введение. Легочный альвеолярный протеиноз — редкое заболевание легких, характеризующееся накоплением в альвеолах белков и липидов сурфактанта и дисфункцией альвеолярных макрофагов [1]. Встречается с распространенностью 0,1 на 100 000 человек [2]. В настоящее время известны три формы ЛАП: врожденный, вторичный и аутоиммунный [3]. Наиболее редким вариантом ЛАП является врожденная форма [4, 5]. При всех вариантах снижается клиренс сурфактанта без увеличения его продукции, тогда как альвеолы и интерстиций легочных долек считается неизменным [4].

Данный клинический пример демонстрирует случай диагностики легочного альвеолярного протеиноза у новорожденного с признаками дыхательной недостаточности и легочной гипертензией, в последующем подтвержденный при анализе мокроты, полученной при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ). Также из семейного анамнеза известно, что у данного ребенка есть сиблинги с отягощенным пульмонологическим анамнезом.

Клинический случай. Доношенная новорожденная девочка, массой 3020 г, с рождения состояние удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Через 1 час после рождения ухудшение состояния за счет нарастания дыхательной недостаточности, апноэ, нарушение механики дыхания, ребенок интубирован, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Новорожденная переведена в отделение реанимации. При санации трахеобронхиального дерева (ТБД) санировалась жидкая мокрота в умеренном количестве, сатурация 92–94%, кислородозависимость 100%. Проводилась антибактериальная терапия в родильном доме, затем продолжена в отделении реанимации.

По данным рентгенограммы, выполненной в отделении реанимации в первые сутки жизни новорожденной (рис. 1), отмечалось умеренное диффузное усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента, инфильтративных изменений не выявлено.

В динамике состояние ребенка было крайне тяжелым. Кризовое течение легочной гипертензии, колебания оксигенации на фоне проводимой терапии, ингаляции оксида азота и 100% кислорода. Была выполнена смена антибактериальной терапии. При проведении ЭхоКГ данных, свидетельствующих о пороках сердца, не получено, таким образом, исключена кардиогенная причина легочной гипертензии.

Для исключения врожденной патологии сосудов легких, легочной ткани, ребенку выполнена компьютерная томография с контрастным усилением (МСКТ-АГ), в возрасте 3 суток жизни. По данным МСКТ-АГ выявлены двусторонние полисегментар-

ные интерстициальные изменения по типу «матового стекла», с некоторым отграничением от неизменной паренхимы, ретикулярные изменения в виде утолщения междольковых перегородок, с преимущественным расположением в дорзальных отделах от верхушки до диафрагмы с двух сторон (рис. 2).

Ребенок консультирован пульмонологом, при дополнительном сборе анамнеза выяснилось, что в семье есть старшая сестра 6 лет с аналогичным респираторным анамнезом в младенчестве (дыхательная недостаточность в периоде новорожденности), отягощенным пульмонологическим анамнезом: часто болеет бронхитом, неоднократно перенесла пневмонию, умеренно отстает в физическом развитии. Пульмонологом заподозрено течение у новорожденной легочного альвеолярного протеиноза. Выполнена процедура бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с санационной и диагностической целью, при окраске полученной мокроты по методу Шиффа, получена резко положительная ШИК-реакция. При неоднократных посевах мокроты, посевах мочи и посевах крови, высева патологической микрофлоры не получено. При цитоморфологии бронхоальвеолярного лаважа обнаружен цилиндрический эпителий в умеренном количестве, нейтрофилы 64%, гистиоциты и альвеолярные макрофаги 35%. В результате скрининга на первичные иммунодефи-



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной полости, 1-е сутки жизни: умеренное диффузное усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента

Fig. 1. Chest X-ray, 1 day of life: moderate diffuse enhancement of the pulmonary pattern due to the vascular component

ры не получено. При цитоморфологии бронхоальвеолярного лаважа обнаружен цилиндрический эпителий в умеренном количестве, нейтрофилы 64%, гистиоциты и альвеолярные макрофаги 35%. В результате скрининга на первичные иммунодефи-

циты, количество ДНК эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) составило 76, что может свидетельствовать о высоком риске первичного иммунодефицита у ребенка.

Врожденный ЛАП является наименее распространенным вариантом [1, 4].

Альвеолы заполнены бесклеточным липопротеиновым ШИК-положительным сурфактантом. Кроме того,

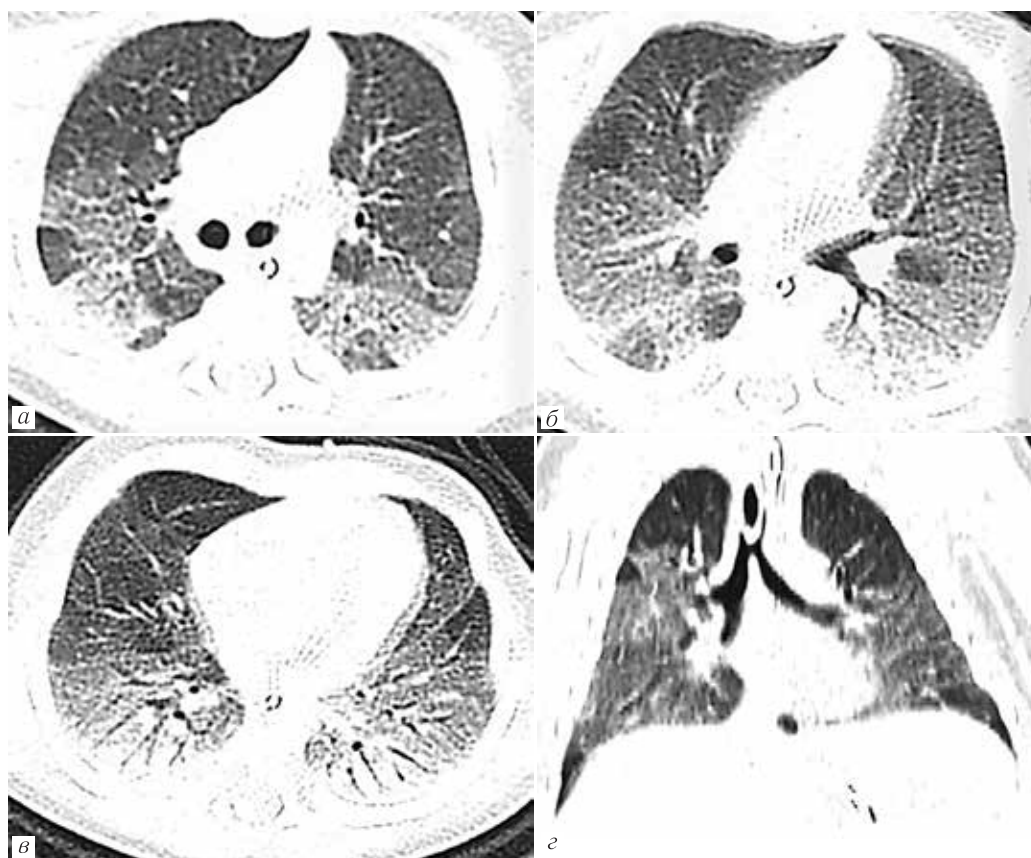


Рис. 2. МСКТ органов грудной полости, 3-и сутки жизни, аксиальные (а, б, в) и корональный (г) срезы, легочное окно: полисегментарные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» с отграничением от неизменной паренхимы и ретикулярные изменения

Fig. 2. Chest MDCT, 3 day of life, axial (a, б, в) and coronal (г) sections, pulmonary window: polysegmental interstitial ground-glass changes with separation from the unchanged parenchyma and reticular changes

Таким образом, учитывая клинические и лабораторные данные, данные анамнеза, бронхоскопии и результаты, полученные лучевыми методами исследования, ребенок трактуется, как имеющий фоновое заболевание легких — легочный альвеолярный протеиноз.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика, снижение кислородозависимости до 35%, параметры ВИВЛ снижены, ребенок экстубирован на 10-е сутки жизни.

На контрольной компьютерной томографии, выполненной через 1 месяц, отмечается положительная динамика: пневматизация паренхимы легких умеренная равномерная, симметричная, очаговых и инфильтративных изменений не выявлено (рис. 3).

В течение 6 месяцев девочка продолжает наблюдаться детским пульмонологом: физическое развитие соответствует возрасту; отмечается умеренное тахипноэ и непостоянные влажные хрипы в базальных отделах легких, больше слева; Sat O₂ 96–98%.

Обсуждение. Легочный альвеолярный протеиноз был впервые описан S. H. Rosen и соавт. в 1958 г.

может обнаруживаться гиперплазия пневмоцитов 2-го типа, ксантоматозных макрофагов и нейтрофилов, что часто коррелирует с длительностью заболевания. Интерстиций обычно без особенностей, иногда может обнаруживаться небольшая воспалительная инфильтрация. Диагноз часто ставят уже во время БАЛ, отмечая характерные свойства полученной жидкости. Если ЛАП присутствует в перинатальном периоде, преобладают генетические изменения SFTPB, SFTPC, ABCA3 или TTF1 [6]. Напротив, ЛАП у детей старшего возраста вызывается CSF2RA (рецептор GM-CSF α), CSF2RB (рецептор GM-CSF β) или мутации OAS1 (2'-5'-олигоаденилатсинтетаза 1), гематологическая неоплазия, метаболические нарушения (например, SLC7A7, непереносимость лизинурического белка), инфекции (цитомегаловирус, респираторно-синцитиальный вирус), аутоантитела к GM-CSF (как и у большинства взрослых форм) и вдыхание неорганической пыли [7]. При этих формах ЛАП внутриальвеолярный экссудат более гомогенный и менее зернистый; кроме того, менее выражена гиперплазия пневмоцитов и альвеолярное ремоделирование [8].

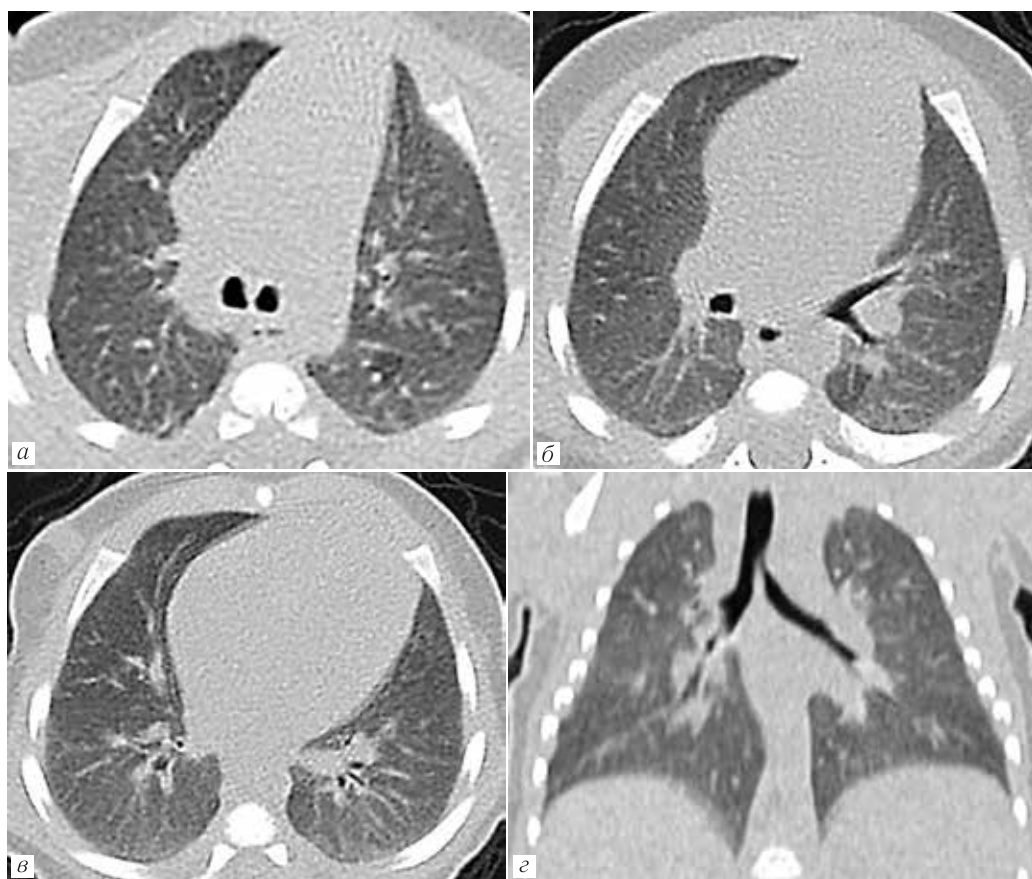


Рис. 3. Контрольная МСКТ органов грудной полости в возрасте 33 дней жизни, аксиальные (а–в) и корональный (г) срезы, легочное окно: положительная динамика в виде регресса интерстициальных изменений

Fig. 3. Chest CT, 33 day of life, axial (a–в) and coronal (г) sections, pulmonary window: positive dynamics in the form of regression of interstitial changes

Мутации в *SLC7A7* приводят к непереносимости лизинурического белка, аутосомно-рецессивному наследственному заболеванию. Частыми проявлениями являются почечная и панкреатическая недостаточность, а также различные легочные проявления, такие как ЛАП [9].

В данном клиническом примере обращает на себя внимание то, что ребенок родился доношенным, в первые часы его состояние было стабильным с хорошими данными при оценке по шкале Апгар, резкое ухудшение состояние развилось через 1 час от рождения, за счет дыхательной недостаточности. Подобное течение часто описывается при синдроме ИЗЛ младенцев.

Семейный анамнез с аналогичными проявлениями у брата или сестры предполагает аутосомно-рецессивную передачу ЛАП. В подавляющем большинстве случаев для постановки диагноза достаточно сочетания данных, полученных при МСКТ с результатами БАЛ. Иногда может потребоваться трансбронхиальная биопсия, в то время как хирургическая биопсия легкого обычно не требуется [9].

Промывная жидкость при БАЛ молочного цвета или мутная и окрашивается положительно при окрашивании кислотой по Шиффу (ШИК-реакция). Промывные воды характеризуются наличием макрофагов, перегруженных сурфактантом, увеличени-

ем количества Т-клеток и высокой концентрацией апопротеина-А сурфактанта.

МСКТ органов грудной клетки является основным методом диагностики ЛАП. МСКТ-картина не является патогномоничной, однако в сочетании с остальными данными может предположить наличие ЛАП. При МСКТ определяются диффузные затемнения по типу «матового стекла», утолщение внутримальковиковых и межмалковиковых перегородок с географическим распределением по типу «сумасшедшей исчерченности» (crazy paving). Распределение по зонам обычно не является специфичным, однако в 22% случаев преобладало вовлечение нижней доли [1, 4].

Дифференциальная диагностика ЛАП включает заболевания, при которых выявляются диффузные интерстициальные изменения при МСКТ. Хотя паттерн «сумасшедшей исчерченности» наводит на мысль о ЛАП, он также может быть связан с кардиогенным отеком легких, острым респираторным дистресс-синдромом, альвеолярным кровоизлиянием, легочной инфекцией (микоплазма, пневмоциста), лекарственным пневмонитом и неспецифической интерстициальной пневмонией [1, 4, 8].

Без лечения легочный альвеолярный протеиноз разрешается самостоятельно у 10% пациентов. 40% пациентов выздоравливают после одной про-

цедуры бронхоальвеолярного лаважа; другим пациентам требуется проведение лаважа каждые 6–12 месяцев в течение многих лет. Вторичные инфекции легких, вызванные бактериями (*Mycobacteria*, *Nocardia*) и другим организмами (например, *Aspergillus*, *Cryptococcus* и другими оппортунистическими грибами), развиваются часто и обусловлены нарушением функции макрофагов [4, 10].

Заключение. МСКТ грудной полости у новорожденных с ДН в ряде случаев позволяет выявить редкие интерстициальные заболевания легких. Легочный альвеолярный протеиноз требует мультидисциплинарного подхода, тщательного сопоставления клинико-anamnestических данных с результатами МСКТ, его необходимо включать в дифференциальный диагноз при синдроме ИЗЛ младенцев.

Сведения об авторах:

Старевская Светлана Валерьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления детской пульмонологии федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 193036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: svetlanastarevskaya@yandex.ru; ORCID 0000–0002–5778–2213;

Ильина Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»; 198205, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 14; e-mail: ilyina-natal@mail.ru; ORCID 0000–0003–2657–8778;

Прусакова Ксения Владимировна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»; 198205, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 14; ORCID 0000–0002–3934–6290.

Information about authors:

Svetlana V. Starevskaya — Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation; 193036, Ligovsky prospect 2–4, St. Petersburg, Russian Federation; Associate Professor of Paediatrics and Paediatric Cardiology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; 191015, Kirochnaya street, 41, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID 0000–0002–5778–2213;

Natalia A. Ilyina — Dr. of Sci. (Med.), Professor of Radiology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, Kirochnaya street, 41, St. Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology; 198205, Avangardnaya street, 14, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID 0000–0003–2657–8778.

Ksenya V. Prusakova — Radiologist of the Department of Diagnostic Radiology, St. Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology; 198205, Avangardnaya street, 14, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID 0000–0002–3934–6290.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *Н. А. Ильина; С. В. Старевская*; сбор и математический анализ данных — *К. В. Прусакова, С. В. Старевская*; подготовка рукописи — *Н. А. Ильина, С. В. Старевская, К. В. Прусакова*.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: aided in the concept and plan of the study — *NAI, SVS*; provided collection and mathematical analysis of data — *KVP, SVS*; preparation of the manuscript — *NAI, SVS, KVP*.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

Соблюдение принципов этики: получено информированное согласие пациента.

Adherence to ethical standards: informed consent is obtained of the patient.

Поступила/Received: 15.01.2024.

Принята к печати/Accepted: 29.02.2024.

Опубликована/Published: 29.03.2024.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Анаев Э.Х. Легочный альвеолярный протеиноз: диагностика и лечение // *Практическая пульмонология*. 2019. № 2. С. 34–42. [Anaev E.Kh. Pulmonary Alveolar Proteinosis: Diagnosis and Treatment. *Practical Pulmonology*, 2019, No. 2, pp. 34–42 (In Russ.).]
2. Bush A., Pabary R. Pulmonary alveolar proteinosis in children // *Breathe Jun*. 2020. Vol. 16, No. 2. 200001; doi: 10.1183/20734735.0001-2020.
3. Kamboj A, Lause M, Duggirala V. Severe pulmonary alveolar proteinosis in a young adult // *The American Journal of Medicine*. 2018. Vol. 131, No. 5, pp. 199–200.
4. Borie R., Danel C., Debray M.P., et al. Pulmonary alveolar proteinosis // *Europ. Respir. Rev*. 2011. Vol. 20, No. 120. P. 98–107.
5. McElvaney O.J, Horan D., Franciosi A.N., Gunaratnam C., McElvaney N.G. Pulmonary alveolar proteinosis // *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2018. Mar; Vol. 111, No. 3. P. 185–186.
6. Cunningham S, Jaffe A, Young LR. Children's interstitial and diffuse lung disease // *Lancet Child Adolesc Health*. 2019. Vol. 3. P. 568–577. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30117-8.
7. McCarthy C., Kokosi M., Bonella F. Shaping the future of an ultra-rare disease: unmet needs in the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis // *Curr Opin Pulm Med*. 2019. Vol. 25. P. 450–458. doi: 10.1097/MCP.0000000000000601
8. Laenger F.P., Schwerk N., Dingemann J., Welte T., Auber B., Verleden S., Ackermann M., Mentzer S.J., Griese M., Jonigk D. Interstitial lung disease in infancy and early childhood: a clinicopathological primer // *Eur. Respir. Rev*. 2022. Vol. 31, No. 163. P. 210–251. doi: 10.1183/16000617.0251-2021. PMID: 35264412; PMCID: PMC9488843.
9. Buschulte K., Cottin V., Wijsenbeek M., Kreuter M., Diesler R. The world of rare interstitial lung diseases // *Eur. Respir. Rev*. 2023. Feb 7; Vol. 32, No. 167. P. 220161. doi: 10.1183/16000617.0161-2022. PMID: 36754433; PMCID: PMC9910344.
10. Matsuura H., Yamaji Y. Pulmonary alveolar proteinosis: crazing-paving appearance // *The American Journal of Medicine*. 2018. Apr; 131, No. 4. P. 153–154.