

**В. К. Гаврисюк, О. В. Шадріна, О. В. Страфун, О. І. Шпак, А. В. Новицький,
Н. С. Опанасенко, І. В. Лискіна**
**ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ:
БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

**ЛЕГЕНЕВИЙ АЛЬВЕОЛЯРНИЙ ПРОТЕІНОЗ: НАЙБЛИЖЧІ ТА
ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ**

**В. К. Гаврисюк, О. В. Шадріна, О. В. Страфун, О. І. Шпак,
О. В. Новицький, Н. С. Опанасенко, І. В. Лискіна**

Резюме

У статті викладені відомості літератури про захворюваність, можливі причини, патогенез і клінічні прояви рідкісного інтерстиціального захворювання легень — легеневого альвеолярного протеїнозу (ЛАП), сучасні принципи діагностики та лікування. Представлений власний досвід діагностики та терапії ЛАП у 18 пацієнтів з оцінкою віддалених результатів лікування протягом від 1 року до 7 років.

У 15 хворих діагностовано ЛАП, встановлений за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності, був верифікований результатами патогістологічного дослідження біоптатів легень (транс-бронхіальна біопсія — у 13, відкрита — у 2). У 3 випадках підставою для діагнозу ЛАП була високоспецифічна КТ-семіотика, а також відсутність альтернативних діагнозів.

Всім хворим було проведено лікувальний бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ) з використанням фібробронхоскопії під місцевою анестезією.

Після виписки пацієнтів з клініки характер перебігу захворювання оцінювали на основі результатів щорічного обстеження з використанням КТ і функціональних тестів. Тривалість періоду спостереження складала від 1 року до 7 років: від 1 до 3 років — 6 пацієнтів, 3 роки — 3, 4 роки — 4, 5 років — 1, 6 років — 2, 7 років — 2.

У 3 пацієнтів спостерігалось прогресування захворювання в середньому через 2 роки після першої госпіталізації, що вимагало проведення лікувальних БАЛ. У 15 випадках відзначалась регресія процесу, яка при необхідності підтримувалась проведенням додаткових сеансів БАЛ (7 пацієнтів).

Результати показали, що в діагностиці ЛАП комп'ютерна томографія є досить надійним методом, який за точністю конкурує з патогістологічним дослідженням біоптату легень. Ключовою КТ-ознакою ЛАП є присутність «crazy paving»-паттерна з «географічним» розподілом ділянок ураження паренхіми.

На відміну від класичного лікувального лаважу легень, лікувальний лаваж за допомогою фібробронхоскопії є менш обтяжливим і більш безпечним для хворого, оскільки не вимагає загальної анестезії з роздільною інтубацією обох легень, мінімізує можливість розвитку таких ускладнень, як тяжка гіпоксемія, судоми, пневмоторакс, інфекції нижніх дихальних шляхів. Разом з тим лікувальний БАЛ за допомогою фібробронхоскопії дозволяє досягти швидкої регресії ЛАП і впевнено контролювати перебіг хвороби.

Ключові слова: легеневий альвеолярний протеїноз, лікувальний лаваж легень, найближчі і віддалені результати.

Укр. пульмонолог. журнал. 2018, № 2, С. 17–27.

Гаврисюк Владимир Константинович
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Заведующий клинико-функциональным отделением
Член-корр. НАМН Украины
Д. мед. н., профессор
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

**PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS:
EARLY AND LONG-TERM TREATMENT OUTCOMES**

**V. K. Gavrysyuk, O. V. Shadrina, O. V. Strafun, O. I. Shpak,
A. V. Novitskiy, M. S. Opanasenko, I. V. Liskina**

Abstract

The literature data regarding the morbidity, etiology, pathogenesis and clinical symptoms, diagnostics and treatment of rare interstitial lung disease pulmonary alveolar proteinosis (PAP) — are presented in current review. Own experience of diagnosing and management of 18 patients with PAP, including the analysis of long-term (from 1 to 7 years) treatment outcomes is summarized.

In 15 patients the diagnosis of PAP, established using high resolution computed tomography (CT), was verified by pathohistology examination of lung biopates (transbronchial biopsy — 13 cases, open lung biopsy — 2 cases). In 3 cases the diagnosis of PAP was confirmed solely by highly specific CT-semiotics and exclusion of alternative diagnoses.

All patients were treated using broncho-alveolar lavage (BAL) at fiberoptic bronchoscopy, performed under local anesthesia.

Upon discharge the following course of disease was assessed based on annual examination of patients, which included CT scan and functional tests. The duration of follow-up period was from 1 to 7 years: 1–3 years — 6 patients, 3 years — 3 patients, 4 years — 4 patients, 5 years — 1 patient, 6 years — 2 patients, 7 years — 2 patients.

In 3 patients the progression of disease, which required new BAL, has been registered in average 2 years after the first hospitalization. In 15 cases there was a regression of disease, maintained by additional BAL, performed on as needed basis (7 patients).

The results indicate that high resolution CT scan of chest is a reliable method of diagnosing, which competes with histological examination of lung biopate. A key sign of PAP on CT scan is the presence of "crazy paving" pattern with "geographical" distribution of the lesions across lung parenchyma.

To the contrast from classic treatment lavage of lungs, bronchoscopic BAL appears to be safer and better tolerated by the patients, since it requires no general anesthesia with separate intubation of both lungs, minimizing the risk of development of such complications as severe hypoxemia, seizures, pneumothorax, lower respiratory tract infections. At the same time bronchoscopic BAL allows to achieve fast regression of PAP and reliably control the disease.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, treatment pulmonary lavage, early and long-term outcomes.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 2:17–27.

Volodymyr K. Gavrysiuk
National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskiy NAMS of Ukraine
Chief of clinical-functional department
Corresponding member of NAMS of Ukraine
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

© Гаврисюк В. К., Шадріна О. В., Страфун О. В., Шпак О. І., Новицький А. В., Опанасенко Н. С., Лискіна І. В., 2018.

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-17-27

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) — редкое заболевание легких, характеризующееся накоплением в альвеолах сурфактантоподобного липопротеинового вещества. Выделяют три формы заболевания: аутоиммунный (ранее именовался первичным или идиопатическим), вторичный и врожденный ЛАП [1, 2].

Эпидемиология

Впервые легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) был описан Rosen S. H. и соавторами в 1958 году в виде анализа серии 27 случаев, которые были собраны из различных учреждений за пятилетний период [3].

Распространенность ЛАП в разных странах колеблется от 3,7 до 6,2 случаев на 1 млн населения, заболеваемость оценивается на уровне 0,2 на 1 млн [4, 5, 6]. Аутоиммунная форма заболевания наблюдается в 90 % случаев ЛАП [13].

ЛАП встречается у мужчин в 2–2,5 раза чаще, чем у женщин [6]. Длительность периода времени от появления первых симптомов до момента установления диагноза обычно составляет 7–10 мес [4, 5, 7].

В обзоре литературы, включающем описание 410 больных ЛАП, Seymour J. F. и Presneill J. J. установили медиану возраста на момент установления диагноза на уровне 39 лет с манифестацией заболевания в более позднем возрасте у мужчин [6]. Подобное распределение больных по возрасту было получено китайскими учеными при анализе 281 случая [7], а также в ретроспективном исследовании, выполненном во Франции [8]. Однако в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Японии по материалам анализа 223 случаев ЛАП, средний возраст пациентов составил 51 год [4].

Несмотря на то, что аутоиммунный ЛАП наблюдается в 90 % случаев, эта форма заболевания редко ассоциируется с другими аутоиммунными болезнями. По данным Seymour J. F. и Presneill J. J. [6], только у 7 (1,7 %) из 410 пациентов были выявлены другие аутоиммунные болезни.

По данным Inoue Y. и соавторов (2008), число курильщиков среди больных ЛАП составляет 57 %, что на момент исследования не отличалось от аналогичного показателя в популяции в целом [4]. Таким образом, курение не играет существенной роли в патогенезе ЛАП [2, 4].

Этиология и патогенез

В развитии заболевания ключевую роль играет нарушение обмена сурфактанта — белково-липоидного комплекса, секретлируемого пневмоцитами II типа. Сурфактант уменьшает поверхностное натяжение альвеол и предотвращает их коллапс в конце выдоха, а также принимает участие в механизмах антиинфекционной защиты [9].

Сурфактант инактивируется путем перехода в поверхностно-неактивные агрегаты, основная часть которых реутилизируется пневмоцитами II типа. Остальная часть сурфактанта катаболизируется альвеолярными макрофагами (АМ). Этот процесс регулируется цитокинами, ключевым из которых является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фак-

тор (GM-CSF). Нарушение взаимодействия GM-CSF с клеточными рецепторами ведет к тому, что клетки-мишени не получают сигнал для расщепления сурфактанта, в связи с чем происходит его избыточное накопление в альвеолах [10].

При аутоиммунной форме ЛАП в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и в сыворотке крови определяются аутоантитела против GM-CSF в высоких концентрациях [11], которые блокируют его активность, в связи с чем АМ не получают сигнала для катаболизма сурфактанта [12]. Аутоиммунный механизм ЛАП был подтвержден в эксперименте: введение обезьянам антител к GM-CSF индуцировало развитие ЛАП, не отличающегося от ЛАП у человека [13, 14].

Вторичный ЛАП встречается у больных с различными миелоидными и лимфоидными расстройствами — при миелодиспластическом синдроме, острой и хронической миелоидной и лимфоидной лейкемии, лимфогранулематозе и неходжкинских лимфомах [15, 16, 17, 18, 19]. Истинная заболеваемость ЛАП, ассоциированного с гематологическими болезнями, неизвестна. В одной ограниченной серии наблюдений было установлено, что ЛАП является причиной 5 % респираторных симптомов у больных лейкемией [15]. В отличие от аутоиммунной формы заболевания, ЛАП при гематологических расстройствах не ассоциирован с аутоантителами к GM-CSF. Ретроспективный анализ 404 случаев в Японии показал, что вторичный ЛАП, ассоциированный с лейкемиями, наблюдался у 40 пациентов (~ 10 %), при этом ни у кого из них не были выявлены антитела к GM-CSF [15]. Предполагается, что причиной ЛАП, ассоциированного с гематологическими заболеваниями, является уменьшение количества АМ и их дисфункция вследствие основного заболевания и/или иммуносупрессивной терапии [15, 18, 19].

Описаны случаи ЛАП при других злокачественных опухолевых процессах — при аденокарциноме легкого, мезотелиоме, меланоме, глиобластоме [20]. Литература содержит сведения о ЛАП, ассоциированном с заболеваниями соединительной ткани [21, 22], пневмоцистной инфекцией у больных СПИД [23]. При всех этих заболеваниях также отмечается уменьшение численности АМ и снижение их функциональной способности к утилизации сурфактанта.

Опубликованы многочисленные сообщения о развитии ЛАП после вдыхания минеральной пыли (кремний, тальк, цемент, каолин), металлических частиц (алюминий, титан) [1]. Получены экспериментальные модели на животных, демонстрирующие развитие ЛАП после ингаляции порошка никеля, кремния, титана, кварца, индия, алюминия [1, 24]. Частицы металлов вызывали приток АМ в альвеолярные пространства, за которым следовала пролиферация пневмоцитов II типа и накопление фосфолипидов. АМ переполнялись фосфолипидным материалом, а альвеолы заполнялись липопротеиновыми включениями.

В исследовании, проведенном Cummings K. J. и соавторами (2010), были выявлены аутоантитела к GM-CSF у больных ЛАП из числа рабочих, контактирующих с пылью индия [25]. По мнению Costabel U. и соавторов

(2010), вдыхание минеральной пыли в отдельных случаях может триггером в механизмах развития аутоиммунной формы ЛАП [26].

Врожденная форма ЛАП обусловлена мутациями генов, кодирующих структуру белков сурфактанта В и С или β_c -цепи рецептора для GM-CSF [1].

Патоморфологическая характеристика

В случаях аутоиммунного ЛАП гистологические срезы демонстрируют альвеолярные пространства и ряд мелких бронхиол, заполненных аморфным, гранулярным эозинофильным материалом. Клеточный детрит, включающий альвеолярные макрофаги в состоянии дегенерации, слущенные пневмоциты и осколки холестерина, можно часто обнаружить в срезах ткани. Возможно наличие гиперплазии пневмоцитов II типа очагового характера. Эозинофильный материал внутри альвеол по своим гистохимическим свойствам обычно является ШИК-позитивным (рис. 1) с использованием диастазы, муцикармин-негативным и оказывает положительную реакцию при иммуногистохимическом исследовании с протеинами А, В и С сурфактанта [27]. Обычно альвеолярная архитектура сохранена, хотя могут присутствовать минимальные проявления воспаления неспецифического характера. Усиление признаков интерстициального воспаления должно вызывать подозрение на присоединение инфекционного процесса.

При длительном течении заболевания может развиться интерстициальный фиброз. Альвеолы, граничащие с очагами внутриальвеолярных скоплений протеина, могут проявлять вторичные эмфизематозные изменения [28].

Клинические проявления

Почти в одной трети случаев отмечается бессимптомное течение ЛАП, а диагноз устанавливают после

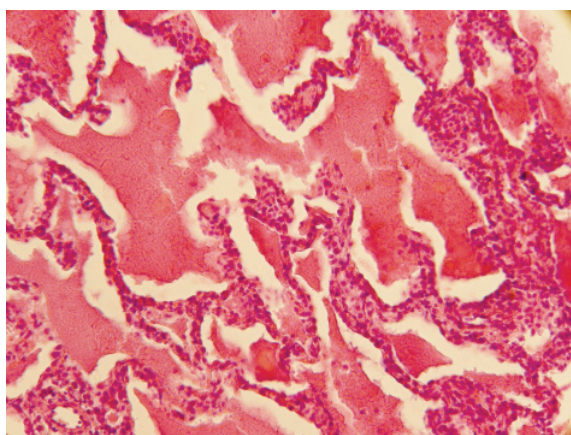


Рис. 1. Пациент П., 31 года, аутоиммунный ЛАП, открытая биопсия легкого. Определяются альвеолы, выполненные гомогенными, с признаками зернистости, массами, интенсивно окрашенными в ярко-розовый цвет и содержащими единичные клетки — альвеолоциты. Отмечается формирование кристаллоподобных структур. Межалвеолярные перегородки мало изменены, незначительно утолщены вследствие их инфильтрации немногочисленными лимфоидными клетками, моноцитами (Шик-реакция, 200 ×).

обследования по результатам профилактической рентгенографии. Клинические симптомы ЛАП неспецифичны: одышка наблюдается в среднем в 39 % случаев, сухой или со скудной мокротой кашель — в 21 % [8, 29–33]. Боль в груди, уменьшение массы тела, слабость и лихорадка являются относительно редкими проявлениями ЛАП. Кровохарканье отмечается только в случаях инфекционных осложнений [8]. Цианоз и утолщение ногтевых фаланг пальцев встречаются примерно у 30 % больных. Данные физического обследования легких обычно соответствуют норме.

Радиологические признаки

Рентгенография органов грудной полости

На рентгенограммах у больных ЛАП определяются симметричные, билатеральные тени, расположенные преимущественно в прикорневых и базальных легочных полях (рис. 2). Ассиметричные или односторонние изменения с преимущественным распределением в верхних отделах встречаются в 15–20 % случаев [9].



Рис. 2. РГ ОГП больного Б., 64 лет, ЛАП: двухсторонние диффузные тени в прикорневых и базальных отделах.

Корреляция между клиническими и рентгенологическими данными отсутствует: выраженные рентгенологические изменения могут сопровождаться скудной клинической симптоматикой [4].

Компьютерная томография высокого разрешения

Компьютерная томография (КТ) высокого разрешения является основным инструментом в диагностике ЛАП. КТ-признаки позволяют уверенно предположить наличие ЛАП, хотя и не являются патогномичными. Преобладают изменения по типу «матового стекла», септальная ретикулярность и паренхимальные уплотнения. Ретикулярность часто накладывается на зоны «матового стекла», формируя паттерн, напоминающий беспорядочное покрытие мостовой («crazy paving»-паттерн), характерное для ЛАП (рис. 3).

Патологические изменения паренхимы чаще локализируются в прикорневых и центральных зонах легких, однако могут располагаться и преимущественно в периферических отделах.

Затенения также напоминают географическую карту, на которой пораженные области непосредственно граничат со здоровой тканью.

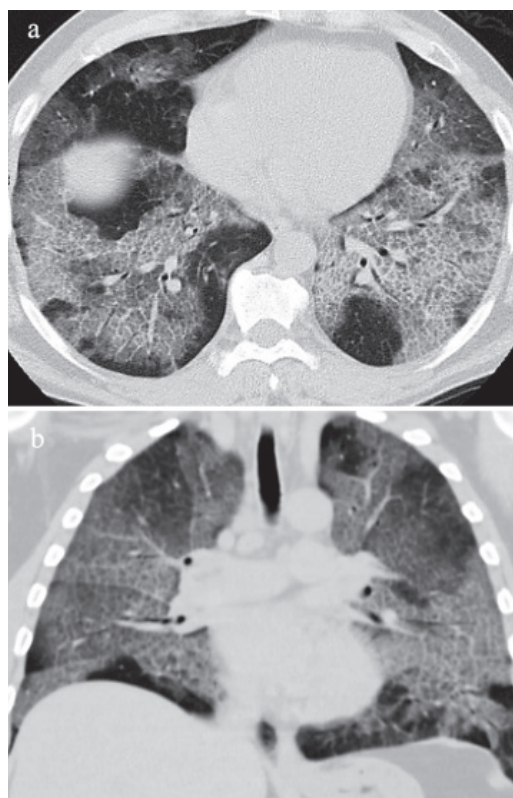


Рис. 3. КТ больного Б., 51 года, ЛАП: ретикулярность на фоне «матового стекла», формирующая «crazy paving»-паттерн; а) аксиальный срез и б) продольная реконструкция.

Необходимо отметить, что «crazy paving»-паттерн встречается и при других патологических состояниях — отеке легких, кровоизлияния в паренхиме, инфекциях (микоплазменной и пневмоцистной) и бронхиолоальвеолярном раке [15].

Значительные уплотнения паренхимы обычно ассоциированы с инфекцией и наблюдаются редко. Внутригрудные лимфоузлы, как правило, не увеличены.

Бронхоальвеолярный лаваж

Важное значение в диагностике ЛАП имеет исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) [34]. Типичным для ЛАП является молочный цвет ЖБАЛ при условии, что лаваж выполнен в пораженном участке легкого с высоким содержанием липопротеинового материала [1].

Положительная реакция содержимого лаважа при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция) является достаточно специфичной для ЛАП. Клеточный состав ЖБАЛ характеризуется увеличением общего количества клеток (свыше 300000 кл.х мл⁻¹) с преобладанием лимфоцитов (в среднем — 57 %) и высоким содержанием пенистых макрофагов с включением эозинофильных гранул [35].

Антитела к GM-CSF

Наличие антител к GM-CSF является специфичным для аутоиммунной формы ЛАП. Применяются два метода их определения — метод ELISA (золотой стандарт) и функциональный тест, основанный на способности сыворотки, содержащей антитела к GM-CSF, ингибиро-

вать пролиферацию клеток TF1-линии, очень чувствительной к активности GM-CSF [14].

Антитела к GM-CSF в низких концентрациях могут определяться у здоровых лиц и у больных острой миелоидной лейкемией. Концентрация антител > 19 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ является специфичной для аутоиммунного ЛАП, а концентрация < 10 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ позволяет уверенно исключить этот диагноз [36].

Функция внешнего дыхания и газовый состав крови

У 10–30 % больных ЛАП нарушений функции внешнего дыхания при спирометрии не наблюдается [1]. В большинстве случаев регистрируется рестриктивный тип вентиляционных расстройств. Характерным для ЛАП является нарушение структуры общей емкости легких (TLC) с резким (до 30–50 % от должных величин) уменьшением остаточного объема легких (RV) вследствие заполнения альвеолярного пространства липопротеиновым субстратом (рис. 4). Уменьшение TLC и жизненной емкости легких (VC) выражено в меньшей степени (до 60–70 %). Как правило, индекс Генслера (FEV_1/FVC) значительно увеличен, что указывает на исключительно рестриктивные нарушения легочной вентиляции.

У всех пациентов отмечаются нарушения диффузионной способности легких — уменьшение показателя DLCO достигает 40–50 % [8, 37]. В большинстве случаев наблюдается гипоксемия.

Хирургическая биопсия легкого

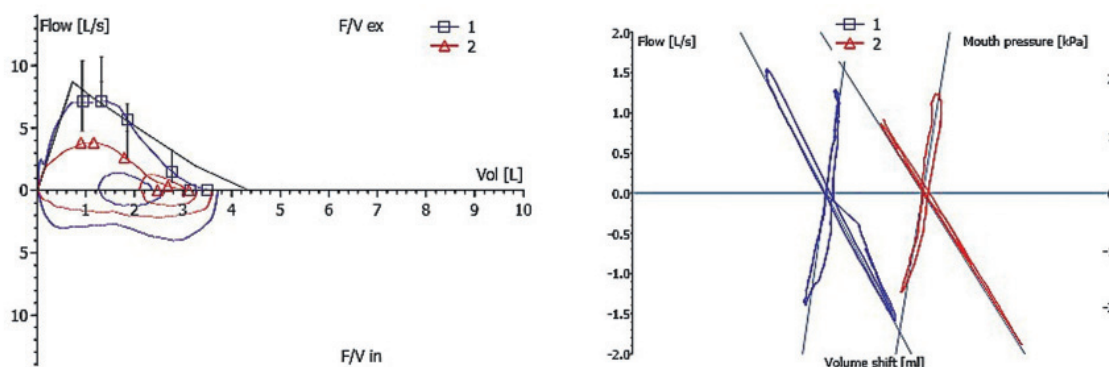
Для диагноза обычно достаточно наличия характерных изменений ЖБАЛ в сочетании с типичными КТ-признаками [37]. Необходимость проведения биопсии легкого возникает в случаях присутствия типичного «crazy paving»-паттерна при выполнении КТ в сочетании с неуверительными результатами ЖБАЛ. Достаточно информативным методом является трансbronхиальная биопсия легкого. По сведениям Inoue Y. и соавт. [4], из 203 больных аутоиммунным ЛАП окончательный диагноз был установлен на основании результатов открытой биопсии легкого в 8 % случаев, трансbronхиальной биопсии — в 42 %.

Лечение

Стандартным методом симптоматического лечения больных ЛАП является общий лаваж легкого. Современное патогенетическое лечение проводится по двум направлениям — повышение клиренса сурфактанта путем введения экзогенного GM-CSF и снижение уровня антител к GM-CSF с помощью препарата ритуксимаб и плазмафереза.

Общий лаваж легкого

Классический лечебный бронхоальвеолярный лаваж выполняется под общей анестезией в операционной или специальном помещении, оснащенном оборудованием для интенсивной терапии. Проводится раздельная интубация обоих легких, при этом одно легкое подвергается лаважу, а другое подключается к аппарату искусственной вентиляции. Лаваж осуществляется путем введения и последующего отсасывания 1 л тепло-



		Pred	Act1	% (Act1/Pre)
Date			01.02.10	
Time			10:31:32	
ITGV	[L]	3.36	1.86	55.3
RV	[L]	2.06	0.54	26.2
TLC	[L]	6.66	4.24	63.6
RV % TLC	[%]	32.29	12.72	39.4
VC	[L]	4.53	3.70	81.7
ERV	[L]	1.30	1.32	101.3
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.25	81.9
SR tot	[kPa*s]	1.18	0.60	50.6
SR eff	[kPa*s]	1.18	0.45	38.3
IC	[L]	3.23	2.38	73.8
VC MAX	[L]	4.53	3.70	81.7
FVC	[L]	4.35	3.49	80.2
FEV 1	[L]	3.54	3.14	88.6
MEF 75	[L/s]	7.56	7.16	94.8
MEF 50	[L/s]	4.71	5.67	120.4
MEF 25	[L/s]	1.93	1.50	77.8
PEF	[L/s]	8.69	7.16	82.4
MMEF 75/25	[L/s]	4.02	4.12	102.5
FIV1	[L]		2.88	
MIF	[L/s]		0.82	
FEV 1 % FVC	[%]		90.06	
SG tot	[1/(kPa*s)]	0.85	1.68	197.5

Рис. 4. Больной Б., 35 лет, ЛАП. Бодиплетизмография и спирометрия: резкое уменьшение остаточного объема (RV), умеренное снижение общей емкости легких (TLC) при неизменной жизненной емкости (VC), увеличение индекса Генслера (FEV₁/FVC).

го (37°C) физиологического раствора. Процесс повторяется до тех пор, пока жидкость не становится менее мутной. Обычно требуется до 15 л раствора. Лаваж второго легкого может быть выполнен через 24–48 ч [8].

Наиболее частыми осложнениями являются снижение сатурации крови кислородом, судороги, пневмоторакс, плевральный выпот и лихорадка, связанные с присоединением инфекции.

Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что лечебный лаваж легких существенно улучшает выживаемость больных. В 85 % случаев после проведения общего лаваж легких пациенты демонстрируют клиническое улучшение, положительную динамику рентгенологических и функциональных данных. В частности, уже через несколько дней после проведения лечебного БАЛ наблюдается значительное увеличение RV, TLC, DLCO и PaO₂.

Примерно в 50 % случаев достаточно проведения одной процедуры, остальные пациенты нуждаются в повторном лечебном БАЛ [28].

Опубликованы положительные результаты применения лечебного лаваж одной доли легкого с помощью фибробронхоскопии под местной анестезией [8, 38, 39].

GM-CSF-заместительная терапия

Препарат, содержащий GM-CSF (Sargramostim, Bayer AG), применяют ингаляторно или путем подкожных инъекций [40, 41]. В открытом исследовании эффективности GM-CSF-заместительной терапии [42] установлено, что применение препарата путем подкожного введения было эффективным у 12 из 25 больных ЛАП (48 %). При этом улучшение наступало медленнее по сравнению с темпами положительной динамики клинических и функциональных данных после проведения лечебного БАЛ.

Более эффективным является ингаляционное применение GM-CSF — положительный эффект достигается в 68–91 % случаев [43, 44].

Ритуксимаб и плазмаферез

Иммunosupрессивная терапия, особенно кортикостероидами, не только неэффективна при ЛАП, но и может представлять риск возникновения инфекционных осложнений. Теоретически плазмаферез может быть эффективным в отношении концентрации антител к GM-CSF и улучшать течение заболевания, как при синдроме Гудпасчера. Однако учитывая то, что аутоиммунный механизм наиболее распространенной формы

ЛАП был установлен сравнительно недавно, сведения об успешном применении плазмафереза у больных ЛАП представлены в литературе в единичных сообщениях [45, 46].

Ритуксимаб, представляющий собой комплекс моноклональных антител к CD20 антигену В-лимфоцитов, способен улучшать течение ЛАП за счет снижения концентрации антител к GM-CSF. Положительный эффект препарата наблюдается примерно у 80 % больных [47, 48, 49].

GM-CSF-заместительная терапия и лечение ритуксимабом являются методами, альтернативными общему лаважу легких, и применяются в случаях неэффективности БАЛ или наличия противопоказаний к его проведению.

Течение и прогноз

В работе Inoue Y. и соавт. [4] представлены данные о естественном течении ЛАП без клинических проявлений у 39 пациентов, которым не проводилось лечение. У 11 больных (28 %) наблюдалось спонтанное улучшение, у 3 (7 %) — ухудшение и у 25 (64 %) — стабильное течение. Однако, по наблюдениям Tazawa R. и соавт. [43], у 9 из 11 больных со спонтанной ремиссией через короткое время развилось ухудшение течения ЛАП.

В связи с широким применением метода лечебного лаважа легких пятилетняя выживаемость у больных аутоиммунным ЛАП достигает почти 95 % [4].

Собственные наблюдения

За период с 2010 по 2017 годы в отделении интерстициальных заболеваний легких Национального института фтизиатрии и пульмонологии (НИФП) им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины диагноз легочного альвеолярного протеиноза был установлен у 18 пациентов (мужчин — 12, женщин — 6) в возрасте от 19 до 64 лет. 4 больных были в возрасте от 19 до 29 лет, 5 — от 30 до 39 лет, 4 — от 40 до 49 лет, 4 — от 50 до 59 лет и 1 — старше 60 лет. Таким образом, заболевание наблюдалось с одинаковой частотой во всех возрастных группах, за исключением категории лиц пожилого возраста, к которой относился всего 1 пациент.

Основным субъективным проявлением болезни была одышка: при выполнении привычной физической нагрузки — у 9 пациентов (MRC1 — 5, MRC2 — 4), при незначительной нагрузке — у 3 (MRC3), в состоянии покоя — у 1 (MRC4). У 10 больных наблюдался редкий сухой кашель, 4 пациента отмечали потерю массы тела на 4–6 кг за последние 6 мес.

В 3 случаях заболевание началось остро: внезапно повысилась температура тела до 39°С, появилась сильная одышка, кашель с выделением скудной мокроты. Лечились в терапевтическом стационаре по месту жительства с диагнозом негоспитальной двусторонней пневмонии. После проведения антибактериальной терапии состояние больных улучшилось, однако одышка и изменения на рентгенограммах сохранялись, в связи с чем пациенты были направлены в НИФП для уточнения диагноза и лечения.

У 10 пациентов первые проявления болезни в виде

незначительной одышки при физической нагрузке появились в среднем 3–4 года назад. Одышка медленно прогрессировала, что в результате явилось причиной обращения к врачу. Как правило, после рентгенологического обследования ошибочно диагностировали пневмонию, в связи с чем пациенты безуспешно лечились антибиотиками. В НИФП были направлены с подозрением на интерстициальное заболевание легких для уточнения диагноза.

В 5 случаях клинических проявлений ЛАП не было — пациенты были направлены в Институт в связи с наличием патологических изменений в легких, выявленных при профилактическом рентгенологическом обследовании.

6 больных до последнего времени работали в неблагоприятных условиях: один пациент на протяжении 7 лет работал пайщиком в контакте с испарениями олова и кислот, второй — бульдозерист по добыче глины, три пациента работали в контакте со строительной пылью, один пациент — с пылью металлов. 6 пациентов — курильщики со стажем от 4 до 20 пачко-лет. Хронических сопутствующих заболеваний в анамнезе нет.

При поступлении в клинику у одного больного общее состояние было средней тяжести: одышка при разговоре, диффузный цианоз кожи и слизистых оболочек. У остальных пациентов — состояние удовлетворительное. Физическое состояние 4 пациентов характеризовалось умеренным уменьшением массы тела. Изменения ногтевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» отмечались в одном случае, изменения ногтей в виде «часовых стекол» — у 2 пациентов.

При аускультации легких дыхание везикулярное, у 5 больных — ослабленное в нижних отделах.

По данным анализа крови, у 6 больных отмечался эритроцитоз с повышением уровня гемоглобина.

Результаты рентгенологического обследования были однотипными у всех пациентов. На обзорных рентгенограммах определялись симметричные билатеральные тени, расположенные преимущественно в прикорневых и базальных легочных полях. При компьютерной томографии легких у всех больных присутствовал типичный «crazy paving»-паттерн.

При бодиплетизмографии отмечались характерные изменения структуры TLC — резкое уменьшение RV, умеренное снижение TLC, незначительное уменьшение и даже нормальная величина VC. Спирометрические показатели бронхиальной проходимости соответствовали норме.

У всех пациентов наблюдались умеренные и резко выраженные нарушения диффузионной способности легких (от 60 до 27 % от должной величины).

В 3 случаях наблюдалась умеренная и резко выраженная гипоксемия в состоянии покоя: PaO₂ — 58, 48 и 40 мм рт. ст. У 7 пациентов снижение напряжения кислорода в крови было незначительным.

У 15 больных проведена биопсия легкого: трансбронхиальная — у 13 и открытая — у 2. Результаты патогистологического исследования биоптатов подтвердили клинический и радиологический диагноз ЛАП во всех случаях, что подчеркивает надежность

Date		Pred	Act1 % (Act1/Pred)		Act2 % (Act2/Pred) % (Act2/Act1)		
			20.11.17	30.11.17	30.11.17		
ITGV	[L]	3.28	2.99	91.2	2.91	88.9	97.5
RV	[L]	1.86	0.68	36.7	1.63	87.6	238.9
TLC	[L]	6.66	4.24	63.6	5.22	78.4	123.3
RV % TLC	[%]	28.78	16.10	55.9	31.19	108.4	193.7
VC	[L]	4.78	3.55	74.4	3.59	75.2	101.1
ERV	[L]	1.42	2.31	162.7	1.28	90.6	55.7
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.22	72.2	0.25	82.6	114.4
SR tot	[kPa*s]	1.18	0.74	63.0	0.83	70.8	112.4
SR eff	[kPa*s]	1.18	0.62	52.8	0.74	63.2	119.7
IC	[L]	3.36	1.25	37.1	2.31	68.7	185.0
VC MAX	[L]	4.78	3.55	74.4	3.59	75.2	101.1
FVC	[L]	4.58	3.55	77.6	3.59	78.3	100.9
FEV1	[L]	3.80	3.08	80.9	3.04	80.0	98.8
MEF 75	[L/s]	7.82	7.80	99.7	7.27	93.0	93.3
MEF 50	[L/s]	4.99	5.32	106.5	5.40	108.2	101.6
MEF 25	[L/s]	2.16	1.56	72.1	1.62	75.1	104.2
PEF	[L/s]	9.08	8.78	96.7	7.44	82.0	84.7
MMEF 75/25	[L/s]	4.40	4.08	92.7	4.03	91.5	98.8
FIV1	[L]		3.36		3.58		106.4
MIF	[L/s]		0.68		0.69		101.9
SG tot	[1/(kPa*s)]	0.85	1.35	158.8	1.20	141.3	89.0
FEV.1 % FVC	[%]		86.61		84.86		98.0

Рис. 5. Динамика показателей структуры общей емкости легких и параметров кривой поток-объем форсированного выдоха после проведения лечебного БАЛ больного П., 33 лет, ЛАП, фаза прогрессирования: значительное увеличение остаточного объема и общей емкости легких при незначительном изменении жизненной емкости легких.

КТ-диагностики заболевания. У 3 пациентов основанием для диагноза ЛАП была высокоспецифичная КТ-семиотика, а также отсутствие альтернативных диагнозов.

Всем больным были проведены лечебные бронхоальвеолярные лаважи с использованием фибробронхоскопии под местной анестезией (канд. мед. наук О. И. Шпак, А. В. Новицкий) — от 2 до 5 процедур в зависимости от объемов поражения паренхимы.

Уже в первые дни после проведения БАЛ у 13 пациентов, имеющих клинические проявления респираторной недостаточности, наблюдалось значительное улучшение состояния — уменьшение одышки, цианоза, степени артериальной гипоксемии. Исследование функции внешнего дыхания, проведенное перед выпиской из клиники, показа-

ло существенное улучшение структуры TLC (увеличение RV и VC) и диффузионной способности легких.

Рис. 5 демонстрирует динамику показателей бодиплетизмографии и спирометрии больного П. до и после проведения БАЛ. Несмотря на то, что временной интервал между исследованиями составил всего 10 дней, остаточный объем легких увеличился в 2,5 раза, а общая емкость легких возросла на 23 %. Значительно улучшилась и диффузионная способность легких (рис. 6).

Повторное обследование с использованием КТ и функциональных тестов было проведено в среднем через 6 мес после выписки из отделения. У 17 из 18 больных наблюдалась регрессия заболевания — значительное уменьшение площади поражения паренхимы, а у 2 пациентов — почти полная нормализация КТ-картины (рис. 7, 8).

Date	Pred	Act1 % (Act1/Pred)		Act2 % (Act2/Pred) % (Act2/Act1)		
		20.11.17	30.11.17	30.11.17		
DLCOSB _v	10.57	4.61	43.7	5.39	50.9	116.7
Hb		14.60		14.60		100.0
DLCOc	10.57	4.61	43.7	5.39	50.9	116.7
VA	6.51	5.15	79.1	4.21	64.7	81.8
KCOc	1.59	0.90	56.5	1.28	80.5	142.7
RV-SB	1.86	3.17	170.5	1.97	106.2	62.3
RV%TLC	28.78	59.61	207.1	45.08	156.6	75.6
TLC-SB	6.66	5.32	79.8	4.38	65.7	82.4
VIN	4.78	2.15	44.9	2.40	50.3	112.0
TA		11.10		11.50		103.6
FI He		9.66		9.66		100.0
FA He		3.25		4.60		141.4
FI CO		0.257		0.257		100.0
FA CO		0.057		0.065		115.4

Рис. 6. Динамика показателя диффузионной способности легких после проведения лечебного БАЛ больного П., 33 лет, ЛАП, фаза прогрессирования: увеличение DLCO на 17 %.

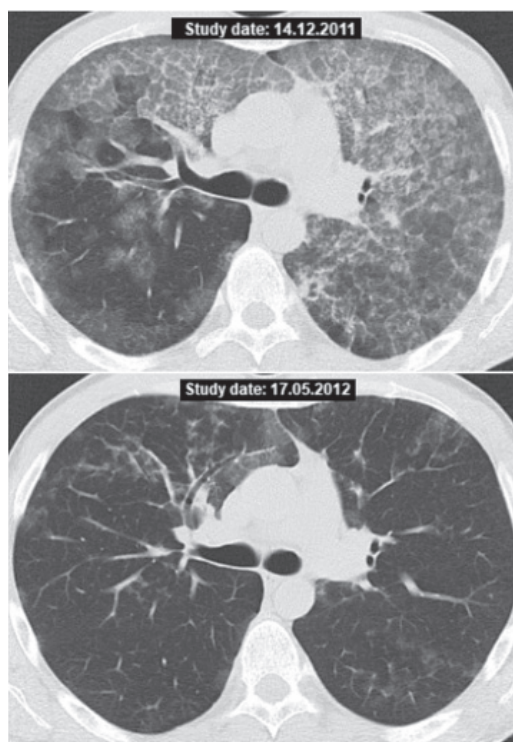


Рис. 7. КТ больного М., 30 лет, ЛАП: а) при поступлении в клинику, б) через 6 мес после проведения лечебного БАЛ.

У одной пациентки положительной динамики клинической и радиологической семиотики не наблюдалось. После повторной серии БАЛ пациентке были проведены сеансы плазмафереза, в результате через 12 мес отмечена регрессия ЛАП.

У 15 больных на фоне выраженной регрессии процесса участки «матового стекла» в паренхиме с «crazy paving»-паттерном сохранялись, в связи с чем была проведена повторная серия БАЛ (от 2 до 5 процедур в зависимости от площади поражения).

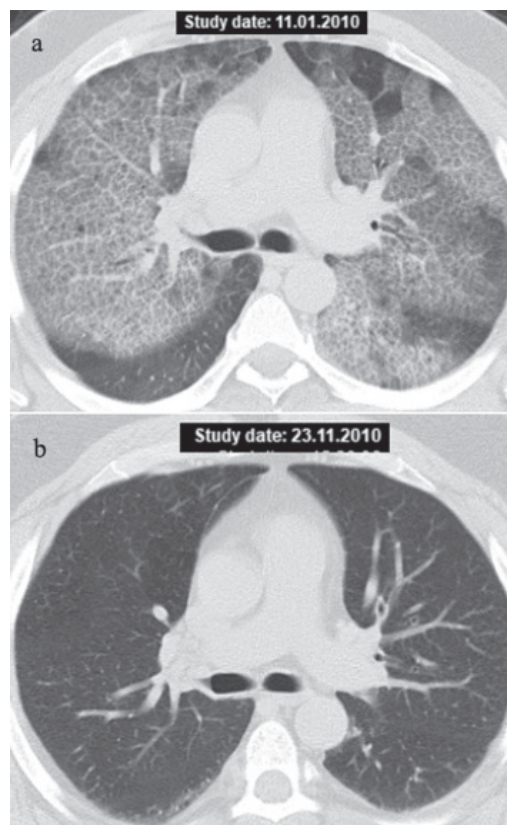


Рис. 8. КТ больного Б., 46 лет, ЛАП: а) при поступлении в клинику, б) через 9 мес после проведения лечебного БАЛ.

Наряду с положительной динамикой КТ-данных наблюдалось и значительное улучшение показателей ФВД (рис. 9).

Необходимо подчеркнуть, что начальной точкой отсчета в данном случае является момент выписки больного из отделения, в последующие 6 мес никакая терапия пациенту не проводилась. То есть после проведения лечебного БАЛ легких на протяжении нескольких меся-

Date		Pred	Act1	% (Act1/Pre	Act2	% (Act2/Pr	% (Act2/Act1)
			30.11.17		16.05.18		
ITGV	[L]	3.28	2.91	88.9	3.85	117.6	132.2
RV	[L]	1.86	1.63	87.6	2.30	123.8	141.3
TLC	[L]	6.66	5.22	78.4	6.47	97.0	123.8
RV % TLC	[%]	28.78	31.19	108.4	35.59	123.6	114.1
VC	[L]	4.78	3.59	75.2	4.16	87.2	115.9
ERV	[L]	1.42	1.28	90.6	1.55	109.5	120.8
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.25	82.6	0.25	81.7	98.9
SR tot	[kPa*s]	1.18	0.83	70.8	1.05	88.9	125.6
SR eff	[kPa*s]	1.18	0.74	63.2	0.95	81.0	128.3
IC	[L]	3.36	2.31	68.7	2.61	77.8	113.2
VC MAX	[L]	4.78	3.59	75.2	4.16	87.2	115.9
FVC	[L]	4.58	3.59	78.3	4.16	91.0	116.2
FEV1	[L]	3.80	3.04	80.0	3.37	88.5	110.7
MEF 75	[L/s]	7.82	7.27	93.0	8.14	104.1	112.0
MEF 50	[L/s]	4.99	5.40	108.2	4.52	90.5	83.7
MEF 25	[L/s]	2.16	1.62	75.1	1.18	54.7	72.8
PEF	[L/s]	9.08	7.44	82.0	9.06	99.8	121.8
MMEF 75/25	[L/s]	4.40	4.03	91.5	3.33	75.7	82.7
FIV1	[L]		3.58		3.92		109.7
MIF	[L/s]		0.69		0.75		107.6
SG tot	[1/(kPa*s)]	0.85	1.20	141.3	0.96	112.4	79.6
FEV 1 % FVC	[%]		84.86		80.85		95.3

Рис. 9. Динамика показателей бодиплетизмографии и спирометрии через 6 мес после проведения лечебного БАЛ больного П., 33 лет, ЛАП, фаза прогрессирования: нормализация структуры общей емкости легких с увеличением жизненной емкости на 16 %.

Date	Pred	Act1	%Act1/Pred	Act2	%Act2/Pred	%Act2/1
		30.11.17		16.05.18		
DLCOSB ₁	10.57	5.39	50.9	7.90	74.8	146.7
Hb		14.60		14.60		100.0
DLCOc	10.57	5.39	50.9	7.90	74.8	146.7
VA	6.51	4.21	64.7	5.64	86.5	133.7
KCOc	1.59	1.28	80.5	1.40	88.4	109.7
RV-SB	1.86	1.97	106.2	2.28	122.8	115.6
RV%TLC	28.78	45.08	156.6	39.29	136.5	87.2
TLC-SB	6.66	4.38	65.7	5.81	87.2	132.7
VIN	4.78	2.40	50.3	3.53	73.8	146.7
TA		11.50		11.60		100.9
FI He		9.66		9.67		100.1
FA He		4.60		5.35		116.3
FI CO		0.257		0.262		101.9
FA CO		0.065		0.072		110.7

Рис. 10. Динамика показателей диффузионной способности легких через 6 мес после проведения лечебного БАЛ больного П., 33 лет, ЛАП, фаза прогрессирования: увеличение увеличился на 47 %.

цев продолжается спонтанный процесс восстановления структуры и функции легких.

На рис. 10 представлены показатели диффузионной способности легких — через 6 мес после выписки пациента из клиники показатель DLCO увеличился на 47 % и достиг нормы.

Далее характер течения заболевания оценивали на основе результатов ежегодного обследования с использованием КТ и функциональных тестов. Продолжительность периода наблюдения составила от 1 года до 7 лет: от 1 до 3 лет — 6 пациентов, 3 года — 3, 4 года — 4, 5 лет — 1, 6 лет — 2, 7 лет — 2.

У 3 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания в среднем через 2 года после первой госпитализации, что потребовало проведения лечебных лаважей. В 15 случаях отмечалась регрессия процесса, которая при необходимости поддерживалась проведением дополнительных сеансов БАЛ (7 пациентов).

Суммируя результаты клинических наблюдений, можно сделать следующие выводы.

Практически все пациенты с патологическими процессами в легких неясного генеза и неуспешными результатами лечения направляются из областей в НИФП. В связи с этим нам представилось возможным приблизительно определить показатель заболеваемости ЛАП в Украине. Этот показатель составил 0,3 на 1 млн населения в год, что несколько превышает уровень заболеваемости ЛАП в Европе (0,2 на 1 млн).

Заболевание наблюдалось с одинаковой частотой во всех возрастных группах, за исключением категории лиц старше 60 лет, к которой относился всего 1 пациент. Среди больных преобладали мужчины (12 из 18).

6 пациентов работали в условиях запыленности и загазованности окружающего воздуха, что не исключает вторичную природу ЛАП. Большинство пациентов (12 из 18) не относились к разряду курильщиков, что не позволяет предполагать значение этого фактора в развитии ЛАП.

Основным субъективным проявлением болезни была одышка, у 10 пациентов наблюдался редкий сухой кашель.

В 3 случаях к диагнозу ЛАП привело инфекционное осложнение болезни, у 10 пациентов поводом для обращения к врачу была одышка. В 5 случаях клинических проявлений ЛАП не было — пациенты были направлены в Институт в связи с наличием патологических изменений в легких, выявленных при профилактическом рентгенологическом обследовании.

По данным опроса, период от появления первых симптомов ЛАП до момента установления диагноза составляет в среднем 3–4 года.

Клинические симптомы, результаты анализа крови не патогномичны для ЛАП, они являются отражением респираторной недостаточности (одышка, цианоз, симптомы «барабанных палочек» и «часовых стекол», компенсаторный эритроцитоз и повышение уровня гемоглобина, гипоксемия).

Результаты обзорной рентгенографии органов грудной полости и компьютерной томографии были односторонними у всех больных (симметричные билатеральные тени преимущественно в прикорневых и базальных легочных полях, «crazy paving»-паттерн на КТ).

Отличительным признаком ЛАП является характер изменений структуры общей емкости легких — умеренное снижение TLC за счет резкого уменьшения RV, при этом VC уменьшается незначительно. У всех пациентов значительно нарушена диффузионная функция легких.

Лечебный лаваж легких с помощью фибробронхоскопии был эффективным у 17 из 18 пациентов, в одном случае регрессия процесса была достигнута после проведения сеансов плазмафереза. Анализ отдаленных результатов лечения в период наблюдения от 1 года до 7 лет с проведением при необходимости дополнительных БАЛ показал высокую эффективность лечебного лаважа легкого — прогрессирование заболевания наблюдалось у 3 из 18 пациентов в среднем через 2 года после первой госпитализации.

Заключение

Суммируя сведения современной литературы и собственный опыт ведения больных легочным альвеолярным протеинозом, можно заключить, что в диагностике

ЛАП компьютерная томография высокого разрешения является достаточно надежным методом, который по точности конкурирует с патогистологическим исследованием биоптата легкого. Ключевым КТ-признаком ЛАП является присутствие «crazy paving»-паттерна с «географическим» распределением участков поражения паренхимы.

В отличие от классического общего лаважа легких, лечебный лаваж с помощью фибробронхоскопии явля-

ется менее обременительным и более безопасным для больного, поскольку не требует общей анестезии с раздельной интубацией обоих легких, минимизирует возможность развития таких осложнений, как тяжелая гипоксемия, судороги, пневмоторакс, инфекции нижних дыхательных путей. Вместе с тем лечебный БАЛ с помощью фибробронхоскопии позволяет достичь быстрой регрессии ЛАП и уверенно контролировать течение болезни.

ЛИТЕРАТУРА

- Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2011;20(120):98–107.
- Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respiratory Care.* 2011;56(7):1016–1028.
- Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958;258(23):1123–1142.
- Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177(7):752–762.
- Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr. Med. Assoc. J.* 1999;1(2):75–78.
- Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am. Rev. Respir. Dis.* 2002;166:215–235.
- Xu Z, Wang H, Xu F, Wang J. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases. *Respirology.* 2009;14(5):761–766.
- Briens E, Delaval P, Mairesse MP, et al. Lipoproteinose alveolaire pulmonaire [Pulmonary alveolar proteinosis]. *Rev. Mal. Respir.* 2002;19(2 Pt1):166–182.
- Trapnell BC, Witsett JA. GM-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defence. *Annu. Rev. Physiol.* 2002;64:775–802.
- Gonzalez-Rothi RJ, Harris JO. Pulmonary alveolar proteinosis. Further evaluation of abnormal alveolar macrophages. *Chest.* 1986;90(5):656–661.
- Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J. Exp. Med.* 1999;190(6):875–880.
- Greenhill SR, Kotton DN. Pulmonary alveolar proteinosis: a bench-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction. *Chest.* 2009;136:571–577.
- Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, et al. Human GM-CSF autoantibodies find reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(27):2679–2681.
- Sakagami T, Beck D, Uchida K, et al. Patient-derived GM-CSF autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in non-human primates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 2010;182:49–61.
- Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur. Respir. J.* 2011;37:465–468.
- Pamuk GE, Turgut B, Vural O. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with acute lymphoid leukemia regression after GM-CSF therapy. *Leuk. Lymphoma.* 2003;44:871–874.
- Chung JH, Pipavath SJ, Myerson DH, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a confusing and potentially serious complication of hematologic malignancy. *J. Thorac. Imaging.* 2009;24(2):115–118.
- Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;149(3):788–794.
- Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol. Oncol. Cell Ther.* 2014;7(4):127–135.
- Su KC, Lay SL, Perng RP, et al. Lung cancer may develop subsequently or coincidentally with pulmonary alveolar proteinosis. *Lung Cancer.* 2007;58:144–148.
- Samuels MP. Pulmonary alveolar lipoproteinosis complicating juvenile dermatomyositis. *Thorax.* 1988;43:939–940.
- Wardwell NR Jr, Miller R, Ware LB. Pulmonary alveolar proteinosis associated with a disease-modifying antirheumatoid arthritis drug. *Respirology.* 2006;11(5):663–665.
- Tran Van Nhieu J, Vojtek AM, Bernaudin JF, et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with *Pneumocystis carini*. Ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immunocompromised non-AIDS patients. *Chest.* 1990;98(4):801–805.
- Lison D, Laloy D, Corazzari I, et al. Sintered indium-tin-oxide (ITO) particles: a new pneumotoxic entity. *Toxicol. Sci.* 2009;108:472–481.
- Cummings KJ, Donat WE, Ettensohn DB, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181:458–464.
- Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181(5):427–428.
- Gordon IO, Cipriani N, Arif Q, et al. Nonneoplastic Lung Diseases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009;133:1096–1105.
- Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *RadioGraphics.* 2008;28:883–899.
- Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177:752–762.
- Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest.* 1998;114(5):1357–1362.
- Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, Dines DE, Marsh HM. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin. Proc.* 1987;62:499–518.
- Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:215–235.
- Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Primary pulmonary alveolar proteinosis

REFERENCES

- Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2011;20(120):98–107.
- Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respiratory Care.* 2011;56(7):1016–1028.
- Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958;258(23):1123–1142.
- Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177(7):752–762.
- Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr. Med. Assoc. J.* 1999;1(2):75–78.
- Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am. Rev. Respir. Dis.* 2002;166:215–235.
- Xu Z, Wang H, Xu F, Wang J. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases. *Respirology.* 2009;14(5):761–766.
- Briens E, Delaval P, Mairesse MP, et al. Lipoproteinose alveolaire pulmonaire [Pulmonary alveolar proteinosis]. *Rev. Mal. Respir.* 2002;19(2 Pt1):166–182.
- Trapnell BC, Witsett JA. GM-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defence. *Annu. Rev. Physiol.* 2002;64:775–802.
- Gonzalez-Rothi RJ, Harris JO. Pulmonary alveolar proteinosis. Further evaluation of abnormal alveolar macrophages. *Chest.* 1986;90(5):656–661.
- Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J. Exp. Med.* 1999;190(6):875–880.
- Greenhill SR, Kotton DN. Pulmonary alveolar proteinosis: a bench-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction. *Chest.* 2009;136:571–577.
- Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, et al. Human GM-CSF autoantibodies find reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(27):2679–2681.
- Sakagami T, Beck D, Uchida K, et al. Patient-derived GM-CSF autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in non-human primates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 2010;182:49–61.
- Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur. Respir. J.* 2011;37:465–468.
- Pamuk GE, Turgut B, Vural O. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with acute lymphoid leukemia regression after GM-CSF therapy. *Leuk. Lymphoma.* 2003;44:871–874.
- Chung JH, Pipavath SJ, Myerson DH, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a confusing and potentially serious complication of hematologic malignancy. *J. Thorac. Imaging.* 2009;24(2):115–118.
- Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;149(3):788–794.
- Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol. Oncol. Cell Ther.* 2014;7(4):127–135.
- Su KC, Lay SL, Perng RP, et al. Lung cancer may develop subsequently or coincidentally with pulmonary alveolar proteinosis. *Lung Cancer.* 2007;58:144–148.
- Samuels MP. Pulmonary alveolar lipoproteinosis complicating juvenile dermatomyositis. *Thorax.* 1988;43:939–940.
- Wardwell NR Jr, Miller R, Ware LB. Pulmonary alveolar proteinosis associated with a disease-modifying antirheumatoid arthritis drug. *Respirology.* 2006;11(5):663–665.
- Tran Van Nhieu J, Vojtek AM, Bernaudin JF, et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with *Pneumocystis carini*. Ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immunocompromised non-AIDS patients. *Chest.* 1990;98(4):801–805.
- Lison D, Laloy D, Corazzari I, et al. Sintered indium-tin-oxide (ITO) particles: a new pneumotoxic entity. *Toxicol. Sci.* 2009;108:472–481.
- Cummings KJ, Donat WE, Ettensohn DB, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181:458–464.
- Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181(5):427–428.
- Gordon IO, Cipriani N, Arif Q, et al. Nonneoplastic Lung Diseases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009;133:1096–1105.
- Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *RadioGraphics.* 2008;28:883–899.
- Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177:752–762.
- Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest.* 1998;114(5):1357–1362.
- Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, Dines DE, Marsh HM. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin. Proc.* 1987;62:499–518.
- Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:215–235.

- clinical observation of 68 patients in Japan. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995;33:835–845.
34. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2010;19:237–241.
35. Milleron BJ, Costabel U, Teshler H, et al. Bronchoalveolar lavage cell data in alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;144:1330–1332.
36. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor auto-antibodies and myeloid cell immune functions in healthy individuals. *Blood*. 2009;113:2547–2556.
37. Delaval P, Brinchault G, Corre R, et al. Lipoproteinose alveolaire pulmonaire [Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2005;61(3):186–192.
38. Brach BB, Harrell JH, Moser KM, et al. Alveolar proteinosis. Lobar lavage by fiberoptic bronchoscopic technique. *Chest*. 1976;69:224–227.
39. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest*. 2002;122(4):1480–1485.
40. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, et al. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:1143–1148.
41. Seymours JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 2001;163:524–531.
42. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte-macrophage-colony stimulating factor for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2006;130:227–237.
43. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue I, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 2010;181:1345–1354.
44. Wylam ME, Ten R, Prakash UB, et al. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2006;27(3):585–593.
45. Kavuru MS, Bonfield TL, Thomassen MJ, et al. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167(7):1036.
46. Luisetti M, Rodi G, Peroti C, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009;33(5):1220–1222.
47. Amital A, Dux S, Shitrit D, et al. Therapeutic effectiveness of rituximab in patient with unresponsive autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax*. 2010;65:1025–1026.
48. Borie R, Debray MP, Laine C, et al. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009;33(6):1503–1506.
49. Marshall I, Malur A, Aree S, et al. Rituximab and pulmonary alveolar proteinosis: what have we learned so far? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181:A3994.
33. Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Primary pulmonary alveolar proteinosis — clinical observation of 68 patients in Japan. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995;33:835–845.
34. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2010;19:237–241.
35. Milleron BJ, Costabel U, Teshler H, et al. Bronchoalveolar lavage cell data in alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;144:1330–1332.
36. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor auto-antibodies and myeloid cell immune functions in healthy individuals. *Blood*. 2009;113:2547–2556.
37. Delaval P, Brinchault G, Corre R, et al. Lipoproteinose alveolaire pulmonaire [Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2005;61(3):186–192.
38. Brach BB, Harrell JH, Moser KM, et al. Alveolar proteinosis. Lobar lavage by fiberoptic bronchoscopic technique. *Chest*. 1976;69:224–227.
39. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest*. 2002;122(4):1480–1485.
40. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, et al. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:1143–1148.
41. Seymours JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 2001;163:524–531.
42. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte-macrophage-colony stimulating factor for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2006;130:227–237.
43. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue I, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 2010;181:1345–1354.
44. Wylam ME, Ten R, Prakash UB, et al. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2006;27(3):585–593.
45. Kavuru MS, Bonfield TL, Thomassen MJ, et al. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167(7):1036.
46. Luisetti M, Rodi G, Peroti C, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009;33(5):1220–1222.
47. Amital A, Dux S, Shitrit D, et al. Therapeutic effectiveness of rituximab in patient with unresponsive autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax*. 2010;65:1025–1026.
48. Borie R, Debray MP, Laine C, et al. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009;33(6):1503–1506.
49. Marshall I, Malur A, Aree S, et al. Rituximab and pulmonary alveolar proteinosis: what have we learned so far? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181:A3994.