

ГЛАВА 7. ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ

М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, Н.А. Ходорик

CHAPTER 7. PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS

Mikhail M. Ilkovich, Lyubov N. Novikova, Natal'ya A. Khodorik

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП; синонимы – альвеолярный липопротеиноз, альвеолярный фосфолипидоз, легочный альвеолярный фосфолипидоз) – редкое заболевание, характеризующееся накоплением в альвеолах белков и липидов сурфактанта, нарушением газообмена и прогрессированием дыхательной недостаточности. Болезнь впервые была описана *S.H. Rosen et al.* в 1958 г. [1]. Это редкое заболевание с распространенностью 3,2–6,7 : 1 000 000 населения [2]. Заболеваемость оценивается в 0,2 : 1 000 000 [3]. По результатам современных эпидемиологических исследований распространенность ЛАП в США составляет 6,77–8,1 : 1 000 000 населения. Заболевание диагностируется преимущественно у лиц молодого и среднего возраста (20–50 лет), причем у мужчин вдвое чаще, чем у женщин [4]. Описаны случаи заболевания у детей и лиц пожилого возраста. В США среди 249 пациентов с подтвержденным ЛАП у 228 (91,5%) был выявлен аутоиммунный ЛАП с положительным тестом на аутоантитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (ГМ-КСФ), у 7 (3%) – наследственный ЛАП, вызванный мутациями в *CSF2RA* или *CSF2RB*, у 10 (4%) – вторичный ЛАП и у 4 (1,5%) – врожденный ЛАП [5]. В группе пациентов с ЛАП (87 человек), наблюдавшихся в клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких (далее – НИИ ИиОЗЛ) 1-го СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) в подавляющем большинстве случаев (93,2%) был диагностирован аутоиммунный ЛАП, у 5 больных (5,7%) – вторичный ЛАП, у 1 пациентки (1,1%) – врожденная форма заболевания.

Этиология и факторы риска

Этиологию ЛАП следует рассматривать в зависимости от формы болезни: первичная, вторичная или врожденная. В 90% случаев ЛАП является первичным, или идиопатическим. Этиология его неизвестна. Первичный ЛАП связан с нарушением передачи сигналов ГМ-КСФ и может быть разделен на подгруппы:

- аутоиммунный ЛАП, вызванный аутоантителами к ГМ-КСФ;
- наследственный ЛАП, возникающий вследствие мутаций в генах, кодирующих субъединицы ре-

цептора ГМ-КСФ (например, в генах *CSF2RA* или *CSF2RB*).

Курение, по-видимому, является фактором риска развития аутоиммунного ЛАП. Так, курильщики, в т. ч. бывшие, составляют от 56 до 79% всех пациентов с этим заболеванием [6]. В группе пациентов с ЛАП, наблюдавшихся в НИИ ИиОЗЛ, было 56% курильщиков. Полагают, что более частая встречаемость ЛАП среди лиц мужского пола в значительной степени может быть объяснена большей распространенностью курения среди мужчин [6]. Однако в опубликованных исследованиях только у 1/2 больных в анамнезе было курение или воздействие вредных факторов, следовательно, основная этиология аутоиммунного ЛАП остается невыясненной [7].

Вторичный ЛАП (5–10%) может развиваться вследствие ряда причин, среди которых: гематологические и негематологические злокачественные заболевания; иммунодефицитные состояния, в т. ч. фармакологическая иммуносупрессия; хронические инфекции; иммуновоспалительные ревматические заболевания соединительной ткани (ИВРЗСТ); ингаляционное воздействие экзогенных факторов (кремнезема, талька, цемента, каолина, алюминия, титана, индия, целлюлозы, стекловолокна, никеля, кварца); мутации, сопровождающиеся нарушением числа или функции макрофагов (например, мутации *GATA2*) и др. В гематологической практике вторичный протеиноз часто развивается у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом и миелодиспластическими синдромами [8]. Такие иммунодефицитные состояния, как лимфоплазия тимуса, дефицит иммуноглобулина А, иммуносупрессия после трансплантации паренхиматозных органов и СПИД, нередко приводят к вторичному ЛАП [9, 10]. Перечисленные факторы нарушают функцию альвеолярных макрофагов, вследствие чего происходит избыточное накопление сурфактанта в альвеолах. Среди пациентов ЛАП, наблюдавшихся в НИИ ИиОЗЛ, вторичный ЛАП развился на фоне экзогенного токсического альвеолита, у 59,5% больных имел место контакт с токсическими веществами (профессиональные вредности). Действие экзогенных поллютантов подтверждается в экспериментах на крысах, у которых ингаляции

солей металлов провоцировали изменения в легких, напоминающие ЛАП: приток альвеолярных макрофагов в альвеолярные пространства, пролиферацию альвеолоцитов II типа и заполнение альвеол липопротеиновыми включениями.

Врожденная форма ЛАП обусловлена мутациями различных генов. Чаще всего мутации затрагивают гены *SFTPB* и *SFTPC*, кодирующие структуру белков сурфактанта В и С [11], и нередко возникают в генах *ABCA1* и *ABCA3*, отвечающих за транспорт из клеток разнообразных веществ [7]. Могут возникать мутации гена *NKX2-1*, участвующего в дифференцировке пневмоцитов II типа и синтезе белков сурфактанта (ГМ-КСФ) [12, 13].

Патогенез

В первом описании ЛАП *S.H. Rosen et al.* отметили накопление в альвеолах эозинофильной субстанции, богатой липидами и белками [1]. Сходство этого материала с легочным сурфактантом позволило предположить, что заболевание связано с его аномальным метаболизмом (продукцией, деградацией) и избыточным накоплением. В дальнейшем было определено, что нарушения в большей степени затрагивают клиренс, нежели синтез сурфактанта [14]. Представление о патогенезе ЛАП кардинально изменилось в 1994 г., когда было доказано, что у мышей, нокаутных по гену ГМ-КСФ или его рецептору (у таких животных в результате прицельного разрушения определенного гена не синтезируется соответствующий белковый продукт), нарушен гомеостаз сурфактанта и в легких выявляются изменения, сходные с проявлениями ЛАП [15]. Более того, было установлено, что применение экзогенного ГМ-КСФ у этих животных приводит к нормализации метаболизма сурфактанта и значительно снижает выраженность патологических изменений в легких. Таким образом, было подтверждено, что именно ГМ-КСФ обеспечивает процесс клиренса сурфактанта, играющего важнейшую роль в снижении поверхностного натяжения в альвеолах.

Сурфактант предотвращает спадение альвеол и трансудацию капиллярной жидкости в альвеолярное пространство. Около 90% сурфактанта составляют липиды, 10% – белки, < 1% – углеводы. Липиды представлены полярными фосфолипидами (в основном насыщенный фосфатидилхолин) и нейтральными липидами (в основном свободный холестерин со следовыми количествами триглицеридов и свободных жирных кислот) [16]. Четыре вида белков сурфактанта: SP-A, SP-B, SP-C и SP-D – вносят вклад в его структурные и поверхностно-активные свойства, участвуют в опсонизации микробных патогенов и стимулируют защитные функции альвеолярных макрофагов. Этим белкам соответствуют гены *SFTPA*, *SFTPB*, *SFTPC* и *SFPTD*, мутации в которых приводят к образованию патологического сурфактанта. Он накапливается в альвеолоцитах II типа, вызывая гибель клеток.

Ключевую роль в описанном выше процессе играет ГМ-КСФ – полипептидный цитокин с молекулярным весом 23 кДа, продуцируемый В-лимфоцитами. Он является основным фактором роста и дифференцировки гемопоэтических клеток (гранулоцитов, макрофагов, эозинофилов), взаимодействуя с рецепторами на их поверхности. Рецепторы для ГМ-КСФ имеются также на клеточной стенке альвеолоцитов II типа. Различают 2 типа клеточных рецепторов: 1) низкоаффинный ГМ-КСФ-связывающий рецептор – CDw116; 2) несвязывающий, усиливающий аффинность рецептор – CD131. Роль рецептора CD131 заключается в связывании тирозин-протеинкиназы JAK2, которая участвует в передаче сигналов цитокинов. Взаимодействие ГМ-КСФ с этим рецептором вызывает активацию тирозин-протеинкиназы JAK2 и инициацию передачи сигналов несколькими путями, включая активацию фактора транскрипции PU.1 [14]. Действуя опосредованно через транскрипционный фактор PU.1, ГМ-КСФ обеспечивают процесс катаболизма сурфактанта альвеолярными макрофагами.

Аутоиммунная природа ЛАП была выявлена в 1999 г., когда японские исследователи *T. Kitamura et al.* [17] обнаружили в сыворотке крови, а также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) больных ЛАП антитела (иммуноглобулин (Ig) G) против ГМ-КСФ, отсутствующие как у доноров, так и у пациентов с другими заболеваниями легких. Это в большинстве случаев объясняет механизм нарушения ГМ-КСФ-зависимого клиренса сурфактанта при ЛАП. Накопление сурфактанта, в свою очередь, ингибирует функцию альвеолярных макрофагов, что в дальнейшем еще более подавляет его клиренс. Выявляемые у пациентов с аутоиммунным ЛАП аутоантитела к ГМ-КСФ состоят из поликлональных иммуноглобулинов G. Под их воздействием происходит эффективная блокировка сигналов ГМ-КСФ. Поликлональность аутоантител исключает возможность развития ЛАП при наличии только одного типа антител.

Также было установлено, что аутоантитела к ГМ-КСФ негативно влияют на иммунную систему больных ЛАП. Они вызывают нарушение терминальной дифференцировки альвеолярных макрофагов и приобретение ими нормальных врожденных иммунных функций, включая адгезию, фагоцитоз, экспрессию рецепторов, распознавание патогенов, уничтожение микробов и секрецию хемокинов. Дифференцировка нейтрофилов у больных ЛАП остается сохранной. Отмечается снижение функциональной способности нейтрофилов, включая фагоцитоз, клеточную адгезию, продукцию активных форм кислорода и бактерицидную активность. Снижением ГМ-КСФ-зависимых функций нейтрофилов можно объяснить повышенный риск инфекции у пациентов с аутоиммунным ЛАП [18].

Кроме того, была выяснена роль нарушения гомеостаза холестерина в патогенезе ЛАП [19]. Как

оказалось, при ЛАП снижается экспрессия гена *PPARG* и его мишени *ABCG1* в альвеолярных макрофагах. Гены *PPARG* и *ABCG1* участвуют в метаболизме жиров и углеводов, в т. ч. в выведении холестерина из макрофагов [20]. В результате этих процессов происходит массивное накопление этерифицированного холестерина. Этерификация — это защитный механизм, используемый клетками для секвестрации холестерина внутри альвеолярных макрофагов. Такое накопление приводит к появлению пенистых макрофагов и вторичному снижению поглощения и клиренса сурфактанта [21].

При **вторичном ЛАП** вследствие основного заболевания происходит уменьшение числа альвеолярных макрофагов или функциональные нарушения, возможно из-за дефекта экспрессии рецептора ГМ-КСФ на альвеолярных макрофагах. После успешного лечения основного заболевания экспрессия рецептора ГМ-КСФ нормализуется.

У новорожденных с признаками **врожденного ЛАП** обычно выявляются определенные генетические причины избыточного накопления сурфактанта в легких. Чаще всего это мутации генов, кодирующих структуру белков сурфактанта (SP-B, SP-C), либо ГМ-КСФ или его рецептора (ГМ-КСФ, интерлейкина (IL)-3 и -5) [11]. Однако у взрослых больных ЛАП не получены убедительные доказательства, свидетельствующие о связи развития заболевания с подобными мутациями: структура гена ГМ-КСФ, его рецептора ГМ-КСФ и уровень мРНК ГМ-КСФ не изменены, ответ альвеолярных макрофагов на действие ГМ-КСФ также не нарушен [11]. Таким образом, различные стимулирующие факторы приводят к накоплению липопротеинового вещества в альвеолах из-за нарушения утилизации сурфактанта альвеолярными макрофагами или альвеолоцитами II типа.

Патологическая анатомия

При макроскопическом осмотре на поверхности легких определяются серовато-белые плотные бугорки в виде зерен. Микроскопическое исследование выявляет альвеолярные пространства и респираторные бронхиолы, заполненные гранулярным ацидофильным содержимым; альвеолярные перегородки обычно не изменены. Признаков воспаления или фиброза не обнаруживается, однако отмечается гиперплазия альвеолоцитов II типа. Материал, содержащийся в альвеолах, включает сурфактантоподобное вещество. Это фосфолипиды, которые дают яркий пурпурный цвет при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция) и не окрашиваются альциановым синим [22]. Близлежащие участки легочной ткани поражаются неравномерно: часть альвеол может быть заполнена белково-липоидным материалом, а в соседних участках могут обнаруживаться лишь мелкие вкрапления белкового вещества; встречаются и абсолютно неизменные участки легочной ткани.

Жидкость БАЛ маслянистая, непрозрачная, молочно-белая, иногда желтоватая, при отстаивании образует белый осадок. При ее исследовании обнаруживается значительное количество PAS-положительных, эозинофильных бесклеточных телец и альвеолярных макрофагов, содержащих гранулярный эозинофильный материал в фаголизосомах или цитоплазме. У пациентов с аутоиммунным ЛАП в сыворотке крови и жидкости БАЛ выявляются антитела к ГМ-КСФ [17]. Наличие их является патогномоничным для ЛАП и позволяет установить диагноз, не прибегая к более инвазивным вмешательствам. Кроме того, при помощи иммуногистохимических методов выявляется повышенное содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D. При электронной микроскопии обнаруживаются альвеолярные макрофаги, заполненные фаголизосомами, комплексными включениями, ламеллярными тельцами, каплями холестерина липидов [22]. Концентрические ламеллярные тельца, содержащие фосфолипиды, тубулярный миелин и миелиновые структуры, в альвеолярных пространствах и в ЖБАЛ считаются патогномоничными для ЛАП.

Клиническая картина

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно в течение длительного времени и нередко выявляется случайно при профилактическом флюорографическом исследовании. В клинике НИИ ИиОЗЛ наблюдались 87 первичных больных ЛАП (средний возраст — $38,0 \pm 7,9$ года; мужчин вдвое больше, чем женщин). Приблизительно в $1/4$ случаев заболевание дебютировало бессимптомно, а изменения в легких были выявлены при проведении профилактического флюорографического исследования. Ведущим клиническим признаком болезни была медленно прогрессирующая одышка инспираторного характера (71%), которая в 63% сопровождалась сухим или малопродуктивным кашлем, субфебрильной температурой (16%), болями в груди, похуданием (15%), быстрой утомляемостью (40%), изредка кровохарканьем (3%). При прогрессировании заболевания и нарастании дыхательной недостаточности развивался акро- или диффузный цианоз.

Периодические ухудшения общего самочувствия, сопровождающиеся лихорадкой, усилением кашля и маркерами воспаления, следует рассматривать, вероятно, как присоединение суперинфекции, а не как обострение основного заболевания. У пациентов с ЛАП отмечается высокий риск развития вторичной инфекции, как легочной, так и внелегочной. Респираторные инфекции при ЛАП возникают у 11–16% пациентов. На долю инфекционных осложнений приходится 18–20% смертей, связанных с ЛАП [5]. У пациентов с аутоиммунным ЛАП в 5% случаев респираторные инфекции вызываются различными видами *Aspergillus*. К наиболее распространенным условно-патогенным микроорганизмам можно отнести *Nocardia*, *Mycobacterium* или грибы. Инфекционные

осложнения развиваются в течение 16 мес. после установления диагноза ЛАП и связаны с плохим прогнозом и высокой летальностью [23]. У пациентов, длительно наблюдавшихся в клинике НИИ ИиОЗЛ, в 5 случаях (5,7%) развился туберкулез легких (очаговый, инфильтративный и инфильтративный с распадом), а у 2 больных (3,4%) был диагностирован инвазивный аспергиллез легких.

Течение заболевания, как правило, хроническое, однако описаны и острые формы [24]. По мере прогрессирования хронической формы ЛАП усиливается цианоз, формируются «пальцы Гиппократ», возможно снижение массы тела.

Диагностика

Патогномоничные клинические признаки при ЛАП отсутствуют, вследствие чего срок между началом заболевания и установлением диагноза нередко составляет несколько лет. В клинике НИИ ИиОЗЛ срок установления диагноза ЛАП колебался от 0,5 года до 7 лет, а в среднем составил 2,6 года. При физикальном обследовании больных иногда определяется укорочение перкуторного звука преимущественно над нижними легочными полями. Аускультация выявляет ослабленное везикулярное дыхание, редко — нежные крепитирующие хрипы.

Результаты лабораторных исследований (клинический анализ крови, показатели иммунного и биохимического статуса) неспецифичны. Содержание в сыворотке крови SP-A, SP-B, SP-D, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, белка KL-6, муциноподобного протеина (MUC1) может повышаться и коррелировать со степенью тяжести заболевания, однако эти показатели неспецифичны и могут определяться и при других заболеваниях легких. Степень гипоксемии также зависит от тяжести заболевания. Только обнаружение антител (IgG) к ГМ-КСФ в сыворотке крови и/или жидкости БАЛ (применяется метод иммуноферментного анализа ELISA) в большинстве случаев позволяет установить правильный диагноз, не прибегая к более инвазивным методам диагностики. Уровень антител к ГМ-КСФ $\geq 2,8$ мкг/мл является диагностически значимым для ЛАП [25]. Чувствительность и специфичность этого метода приближаются к 100% [26].

Лучевая диагностика

При ЛАП на рентгенограммах определяются двусторонние интерстициальные изменения (картина «матового стекла»), перестройка легочного рисунка по крупно-петлистому типу и мелкоочаговые затенения, имеющие тенденцию к слиянию. Изменения чаще двусторонние, симметричные, преимущественная их локализация — средние и нижние легочные поля, иногда асимметричные или односторонние.

Рентгенография не позволяет диагностировать ЛАП, но иногда выполнение цифровых рентгенограмм органов грудной клетки является достаточным при динамическом наблюдении пациентов с ЛАП,

предотвращая избыточное облучение. При подозрении на ЛАП обязательным лучевым методом является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), позволяющая детализировать изменения при ЛАП. Варианты рентгенологической картины альвеолярного протеиноза представлены на рис. 1.

Проведение КТВР позволяет выявить более тонкие изменения. По данным *D.M. Hansell et al.*, изменения, описываемые при КТВР у пациентов с ЛАП, включают участки «матового стекла», утолщение как междольковых перегородок, так и внутридольковых структур, что формирует неравномерное заполнение отдельных вторичных легочных долек [27]. Утолщенные междольковые перегородки при ЛАП имеют полигональную форму, что дало название симптому «булыжная мостовая» (англ. *crazy paving*). Участки «матового стекла» обычно отграничены от неизменных областей, поэтому изменения называют «географическими». Симптомы «географической карты» и «булыжной мостовой» являются патогномоничными для ЛАП. По мере прогрессирования заболевания наблюдается распространение областей уплотнения легочной ткани, расширение просвета мелких бронхов. На далеко зашедших стадиях заболевания могут выявляться фиброзные изменения и формирование участков «сотового легкого». Совокупность этих изменений приводит к нарушению архитектоники легочной ткани. *J.M. Holbert et al.* отметили необходимость оценки изменений при КТ двумя независимыми рентгенологами экспертного уровня для оценки зонального распределения изменений, протяженности КТ-картины «матового стекла», фиброза, степени и распространенности утолщения внутри- и междольковых структур [28]. По наблюдениям *J.D. Newell et al.*, ни у одного пациента не было признаков аденопатии, плеврального выпота или кардиомегалии (это подтверждается и результатами нашими исследованиями) [29]. Нередко отсутствует корреляция между клиническими и рентгенологическими данными: выраженные рентгенологические изменения могут сопровождаться лишь скудной клинической симптоматикой. По нашим данным, изменения могли сочетать обратимые интерстициальные затенения и формирование фиброза (рис. 2).

Наблюдая больных ЛАП на протяжении длительного времени, *B.D. Nam et al.* достоверно оценили с помощью КТВР как регресс, так и прогрессирование заболевания [30]. В работе *M. Akira et al.*, где анализировались лучевые симптомы формирования фиброза при ЛАП, изменения по типу «булыжной мостовой» были более частой находкой при КТВР у пациентов с аутоиммунной формой заболевания, чем со вторичной [31]. Тракционные бронхоэктазы были обнаружены у 4 пациентов (9%) при начальной КТВР и у 10 пациентов (23%) при последующем. На снимках в начале заболевания не было «сот». «Сотовое легкое» развилось у 2 пациентов (5%): оно было обнаружено при 2-летнем наблюдении в 1 слу-

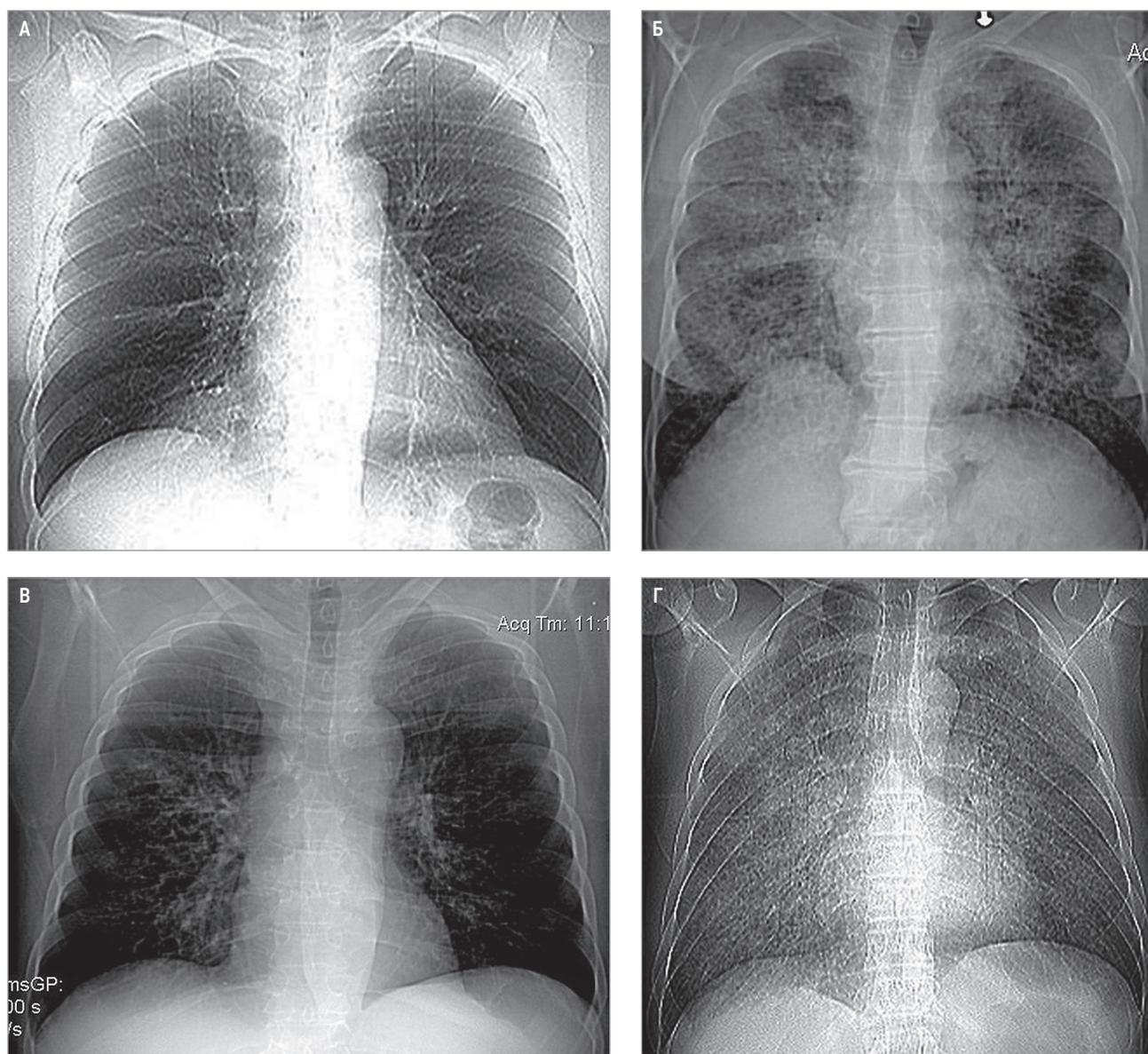


Рис. 1. Варианты рентгенологической картины легочного альвеолярного протеиноза: А – отсутствие изменений на рентгенограммах; Б – двусторонние мелкоочаговые затенения, имеющие тенденцию к слиянию и локализованные преимущественно в средних легочных полях; В – прикорневая крупноочаговая деформация легочного рисунка в результате суммации уплотнения внутри- и междолькового интерстиция; Г – равномерное двустороннее снижение пневматизации легочной ткани в результате поражения преимущественно внутридолькового интерстиция
Примечание: А – при КТ изменения уже визуализируются в виде поражения отдельных вторичных легочных долек.

чае и при 6-летнем наблюдении у другого пациента. При аутоиммунном ЛАП у пациентов с фиброзными изменениями в легких на КТВР наблюдался менее благоприятный прогноз ($p = 0,041$). Таким образом, фиброз развивался примерно у 20% пациентов с ЛАП и свидетельствовал о плохом исходе. По мнению *P.P. Agarwal et al.*, развитие выраженного фиброза у больных ЛАП отмечается крайне редко [32]. В нашем исследовании оценивалась динамика основных лучевых симптомов заболевания, так же как и *B.D. Nam et al.*, мы не отмечали формирования «сотового легкого» (рис. 3).

Также КТ позволяет дифференцировать лучевые симптомы ЛАП от проявлений других заболеваний, в первую очередь тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с развитием инфарктов легкого. В отсутствие

данных в пользу ТЭЛА при нативном исследовании, но при высокой ее вероятности необходимо проведение КТ-ангиографии или перфузионной сцинтиграфии (рис. 4) [4].

По данным *J.D. Godwin et al.*, при ЛАП осложнения проявляются атипичной КТ-картиной [33]. Часто встречающимися коморбидными процессами являются инфекции (особенно *Nocardia asteroides*), причем в 2 случаях КТ показала очаговую пневмонию, которая не была видна на рентгенограммах. В нашем исследовании у 2 пациентов при КТ была выявлена неспецифическая воспалительная инфильтрация (пневмония), у 1 больной – инфильтративный туберкулез легких (рис. 5).

Вторичный ЛАП сочетал симптомы основного патологического процесса (гематологические заболева-

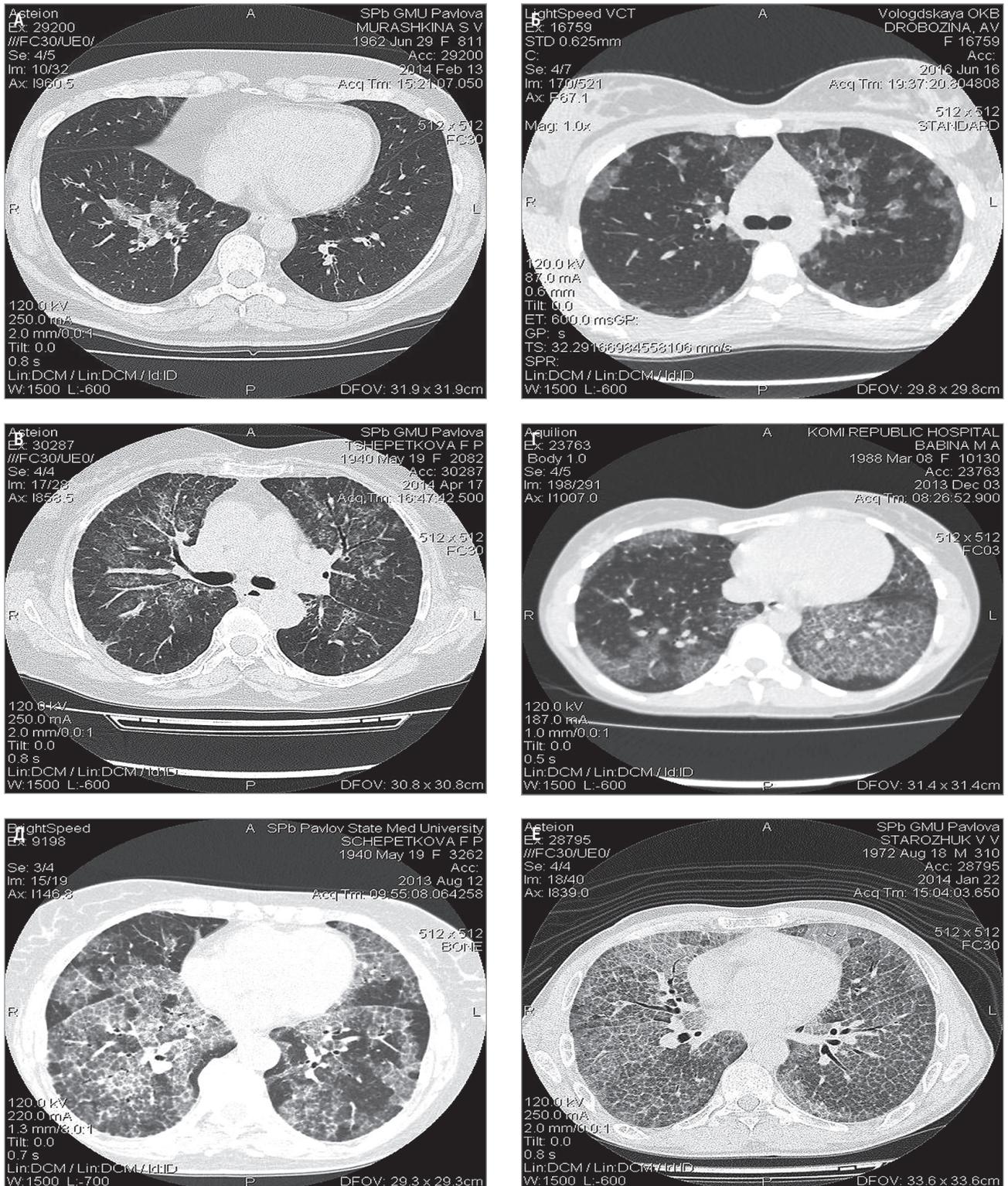


Рис. 2. Компьютерная томография легких у больных альвеолярным протеинозом: А – локальные изменения в S8 нижней доли правого легкого; Б – заполнение отдельных вторичных легочных долек; В–Д – отграниченные участки «матового стекла» (симптом «географической карты»), неравномерно утолщенные междольковые перегородки и ацинарные стенки (симптом «булыжной мостовой»), неравномерность поражения, сохранение обширных по протяженности участков здоровой легочной ткани; Е – тотальное поражение

ния, рак легкого, профессиональная патология и др.) с типичными для ЛАП лучевыми симптомами (рис. 6).

Необходимо отметить, что рентгенологический симптом «булыжной мостовой» может встречаться и при других заболеваниях, в т. ч. при респираторном дистресс-синдроме взрослых, острой интерстици-

альной пневмонии, диффузном альвеолярном повреждении, обострении интерстициальной пневмонии и пневмоните, вызванном лекарственными средствами [34].

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) при ЛАП оставались в пределах нормы в 30% случа-

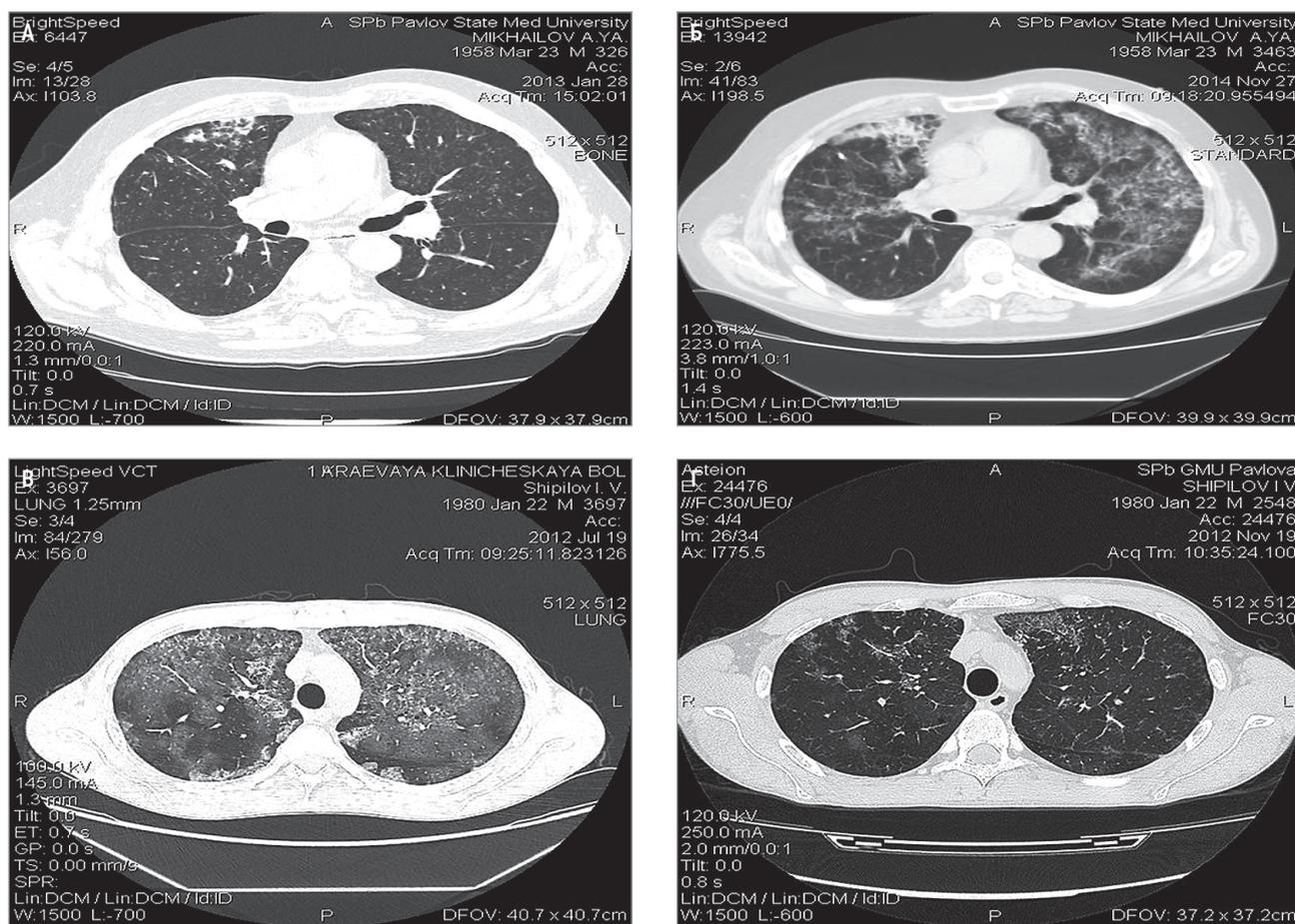


Рис. 3. Прогрессирование легочного альвеолярного протеиноза с нарастанием протяженности и интенсивности изменений: А – компьютерная томография от 28.01.2013; Б – от 27.11.2014; субтотальный регресс изменений после проведения двустороннего бронхоальвеолярного лаважа; В – компьютерная томография от 19.07.2012; Г – от 19.11.2012

ев, но по мере прогрессирования болезни появлялась тенденция к формированию рестриктивного синдрома: снижалась диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO} ; $65,2 \pm 16,3\%$); равномерно уменьшались легочные объемы, составляющие общую емкость легких; усиливалась гипоксемия; увеличивалось значение альвеолярно-артериального градиента. У 27% больных повышалось систолическое давление в легочной артерии [4].

Фибробронхоскопия является диагностически не информативной, так как не выявляет каких-либо признаков, характерных для ЛАП, однако исследование жидкости БАЛ часто (до 75%) помогает поставить правильный диагноз. Лаважная жидкость обычно опалесцирующая, непрозрачная, молочно-желтоватого цвета. Патогномоничным является многократное (в 10–100 раз) увеличение содержания белка. При цитологическом исследовании жидкости БАЛ выявляются крупные пенистые макрофаги с аморфным PAS-положительным содержимым. Почти у всех больных (98%), наблюдавшихся в клинике НИИ ИиОЗЛ диагноз был верифицирован гистологически. При исследовании биоптата легочной ткани в альвеолах выявлялся субстрат, дающий пурпурный или лилово-красный цвет при окраске его реактивом Шиффа. При электронной микроскопии

патогномоничным для ЛАП является обнаружение в альвеолах и альвеолярных макрофагах сурфактанта в виде пластинчатых (ламеллярных) телец, однако этот метод исследования в настоящее время редко используется для подтверждения диагноза.

Формулировка диагноза

Диагноз может быть описан следующим образом: «ЛАП (аутоиммунный, вторичный, врожденный), хроническое (острое) течение. Дыхательная недостаточность (степень). Вторичная легочная гипертензия (степень). Легочное сердце (течение, компенсация)».

Дифференциальная диагностика

Следует проводить дифференциальную диагностику прежде всего со вторичным протеинозом, являющимся осложнением других заболеваний. Помимо наличия основного (гематологического, онкологического) заболевания при вторичном ЛАП, в отличие от первичного, выявляется гранулярное (очаговое) окрашивание содержащегося в альвеолах PAS-положительного вещества, в то время как для первичного протеиноза характерно равномерное окрашивание.

ЛАП следует дифференцировать с другими ИЗЛ, проявляющимися субклинически (саркоидоз орга-

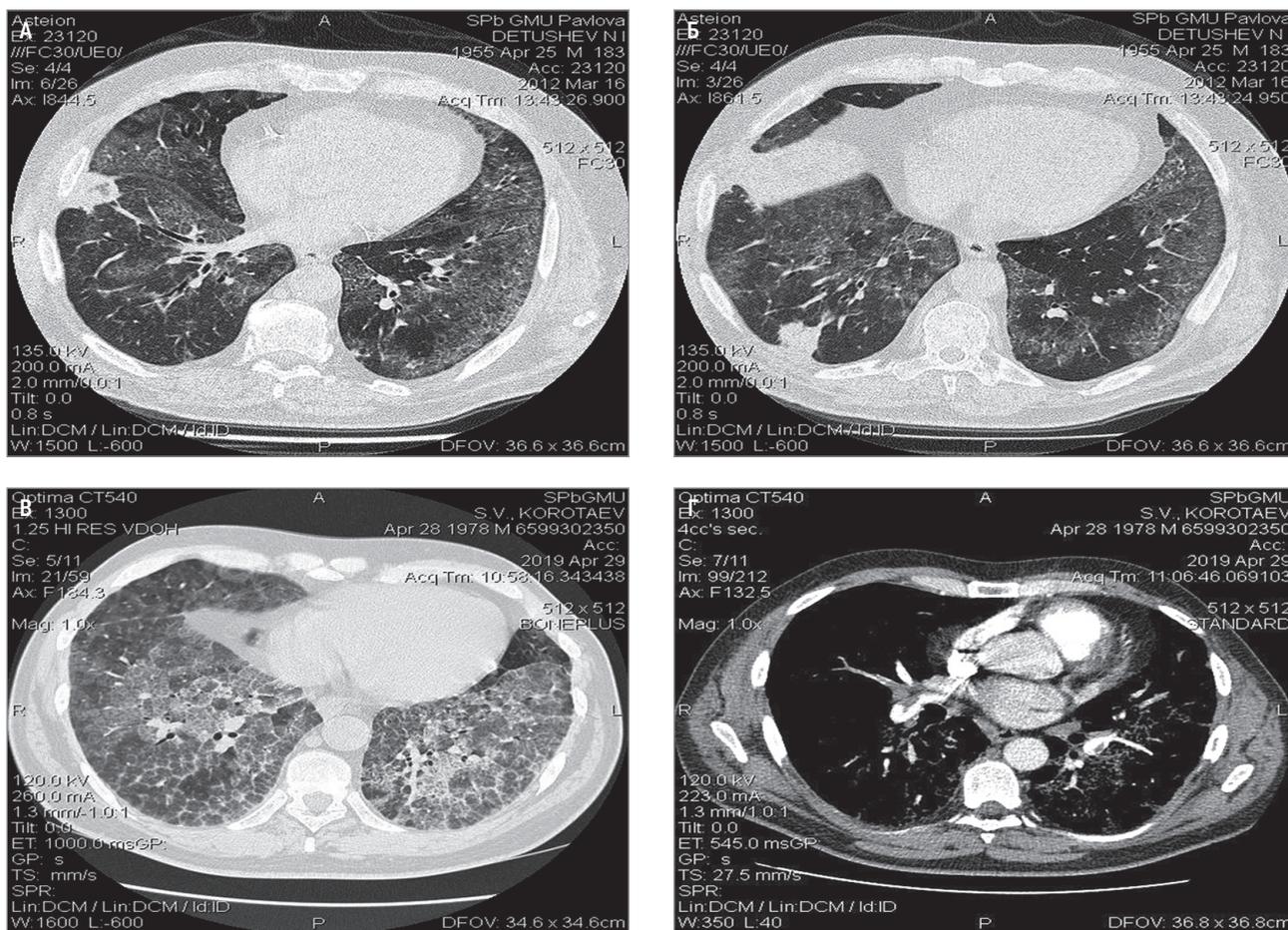


Рис. 4. Дифференцирование лучевых симптомов ЛАП: А – появление участков уплотнения легочной ткани альвеолярного характера, неправильной треугольной формы в S8 и S9 справа, широким основанием прилежащих к плевре, типичное для КТ-картины инфарктов легкого, а также двусторонние интерстициальные изменения, характерные для проявлений ЛАП («бульжная мостовая») у больного 57 лет; Б – появление нехарактерного для ЛАП кровохарканья у больного 41 года; В – у того же пациента типичные для ЛАП изменения в легких без признаков инфаркта; Г – множественные дефекты контрастирования ветвей легочной артерии при КТ-ангиографии
Примечание: ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз.

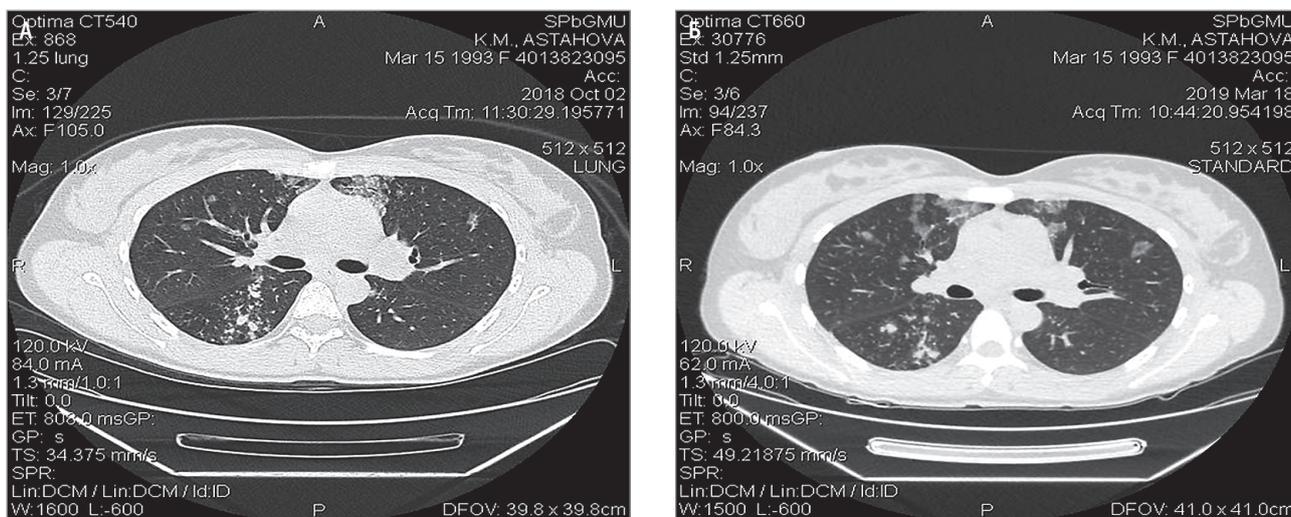


Рис. 5. Картина легочного альвеолярного протеиноза у больной 26 лет: уплотнения интерстиция отдельных вторичных легочных долек («географическая карта»), нехарактерные для ЛАП бронхогенного типа сгруппированные плотные очаги, диаметром до 10 мм в S6 нижней доли правого легкого (проявления очагового туберкулеза) при компьютерной томографии от 02.10.2018; Б – частичный регресс очагов после проведения противотуберкулезной терапии при контрольном исследовании 18.03.2019

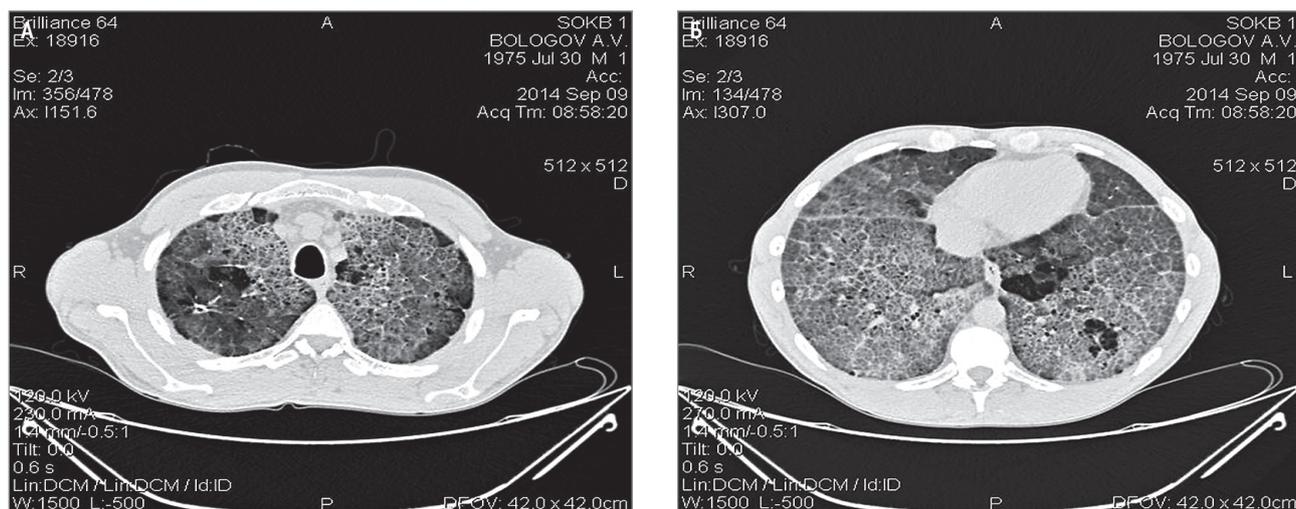


Рис. 6. Вторичный легочный альвеолярный протеиноз у больного 39 лет с профессиональной патологией из-за длительной работы в литейном цехе: А – утолщение стенок вторичных легочных долек и ацинарных перегородок («бульжная мостовая»); Б – проявления распространенной центриацинарной, панлобулярной и буллезной эмфиземы, единичные плотные, хаотически расположенные очаги в легочной ткани

нов дыхания, диссеминированный туберкулез легких и др.). Выявление лимфаденопатии средостения при изучении рентгенологического и КТ-архива позволяет исключить ЛАП, для которого увеличение лимфатических узлов средостения не характерно. Для исключения или подтверждения туберкулезного процесса необходим целый ряд исследований (микробиологических, серологических, ПЦР, эндоскопических, цитологических, лучевых), которых, однако, недостаточно для верификации диагноза ЛАП.

Трудности диагностики нередко являются причиной ошибочной лечебной тактики. Нередки случаи, когда выявляемые при профилактическом флюорографическом исследовании мелкоочаговые (мелкоточечные) затенения (иногда сливающиеся и создающие картину инфильтрации) с обеих сторон расцениваются врачом как двусторонняя пневмония. И это несмотря на отсутствие каких-либо жалоб, хотя бы отдаленно напоминающих пневмонию, нормальные показатели клинического анализа крови, нормальную температуру тела. Нередко после длительного безуспешного применения антибиотиков диагноз пересматривается в пользу специфического процесса, что влечет за собой назначение длительной противотуберкулезной химиотерапии [4]. В ряде случаев приходится дифференцировать ЛАП с микоплазменной пневмонией, пневмоцистной пневмонией, с кардиогенным отеком легких, острым респираторным дистресс-синдромом. В ряду ошибочных диагнозов можно отметить также фиброзирующие заболевания легких, причем этот диагноз зачастую ставится лицам со случайно выявленными изменениями в легких, не жалующимся на одышку, и влечет за собой необоснованное назначение пероральных глюкокортикостероидов (ГКС). Несомненно, длительное ошибочное лечение негативно отражается на состоянии пациентов: часто отмечаются нежелательные явления от необоснованной лекарственной

терапии (аллергические реакции, гепатотоксичность, синдром Кушинга и др.), усиливается выраженность изменений в легких при контрольных лучевых исследованиях, прогрессирует дыхательная недостаточность (ДН).

Осложнения

Наиболее частыми осложнениями ЛАП являются ДН, легочная гипертензия, формирование легочного сердца, неспецифические и специфические инфекционные процессы: бактериальные пневмонии, атипичные пневмонии, микозы (гистоплазмоз, аспергиллез, криптококкоз), туберкулез, нетуберкулезный микобактериоз и др.

Лечение

До недавнего времени единственным эффективным методом лечения больных протеинозом был лечебный тотальный бронхоальвеолярный лаваж (ТБАЛ). Впервые он был предложен в 1965 г. [35] и до недавних времен являлся терапией 1-й линии при ЛАП. В настоящее время этот метод лечения также широко распространен, однако разрабатываются и апробируются новые варианты медикаментозной терапии.

Процедура ТБАЛ проводится под общим обезболиванием. Одно легкое вентилируется кислородной смесью через двухпросветную трубку, а второе (доля, сегменты) – промывается теплым, температуры тела, стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Возможно добавление к раствору ацетилцистеина (N-ацетилцистеина). Общий объем жидкости зависит от объема промываемого участка (сегмент, доля, легкое) и составляет от 1 до ≥ 10 л. Средняя длительность процедуры – 3–5 ч [22]. В результате эффективно проведенного ТБАЛ получают мутную жидкость, после отстаивания которой образуется осадок беловатого цвета. Лечебный ТБАЛ – процедура высокоэффективная, после которой у 75–95%

больных отмечается клиническое, функциональное и рентгенологическое улучшение [22]. Уменьшается одышка, улучшаются показатели ФВД и газового состава крови, наблюдается положительная динамика КТ-изменений. Как показывает опыт, процедура ТБАЛ в достаточной мере безопасна. Возможны такие осложнения, как пневмоторакс, отек легких, бронхоспазм, утяжеление ДН, аспирационная пневмония. Дать конкретные рекомендации о частоте ТБАЛ трудно, так как у некоторых пациентов после 1-й процедуры отмечается длительное улучшение и даже выздоровление, у других белково-липидное вещество накапливается вновь, однако с разной скоростью. Длительная ремиссия после однократного лечебного ТБАЛ, по данным различных источников, достигается в 20–50% случаев. Наряду с тотальным лаважем 1 легкого может быть использована методика двустороннего последовательного лаважа [36].

При выраженной ДН и противопоказаниях к проведению вмешательства под общим наркозом вместо процедуры лечебного ТБАЛ может выполняться процедура санационной бронхоскопии с проведением сегментарного БАЛ. При этом также применяется теплый изотонический раствор с добавлением ацетилцистеина (N-ацетилцистеина). Эффективность процедуры достаточно высока (79%) по данным контрольных лучевых исследований. Аналогичная процедура сегментарного БАЛ выполняется и в случаях, когда изменения в легких локальны. Процедура сегментарного лаважа при необходимости может повторяться 1 раз в 2–4 дня на протяжении 7–10 дней. Длительная ремиссия после применения этой методики была достигнута в наших наблюдениях у 40% больных [4].

В последние десятилетия активно разрабатываются новые, менее инвазивные подходы к терапии ЛАП. В частности, было проведено клиническое исследование по эффективности и безопасности рекомбинантного ГМ-КСФ для лечения аутоиммунного (идиопатического) ЛАП. Подкожное введение

ГМ-КСФ выполнялось 25 пациентам и оказалось эффективным в 48% случаев [14]. Результаты ингаляционного применения ГМ-КСФ оказались еще более обнадеживающими. Однако отмена препарата с большой вероятностью (29,7%) приводила к рецидиву заболевания [37].

Недавно завершилось крупное многоцентровое клиническое исследование IMPALA, в котором изучались эффективность и безопасность длительного ингаляционного применения ГМ-КСФ у больных аутоиммунным ЛАП. Это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали 138 пациентов с аутоиммунным ЛАП. При оценке эффективности молграмости-ма было выявлено значимое улучшение показателей альвеолярно-артериального градиента кислорода у пациентов, получавших этот препарат, по сравнению с группой плацебо ($-12,8$ vs. $-6,6$ мм рт. ст.; $p = 0,03$). Процент пациентов с нежелательными явлениями и серьезными нежелательными явлениями была одинаковой во всех 3 группах испытуемых [38]. Эффективность ингаляционного молграмости-ма подтверждается результатами КТ исследования в динамике (рис. 8).

Применение ГМ-КСФ при врожденном ЛАП оказалось неэффективным.

Кроме того, поскольку основным патогенетическим механизмом развития заболевания считают выработку аутоантител против ГМ-КСФ, также возлагают надежды на экстракорпоральные методы лечения. Проведение до 10 сеансов мембранного плазмафереза способствовало улучшению состояния пациентов, снижению титра аутоантител против ГМ-КСФ и увеличению промежутка времени до проведения следующего ТБАЛ [39].

Имеется ограниченный опыт применения ритуксимаба – препарата, содержащего синтетические моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов. Его применение в дозе 1 000 мг 1 раз в 14 дней привело к улучшению клинико-функцио-

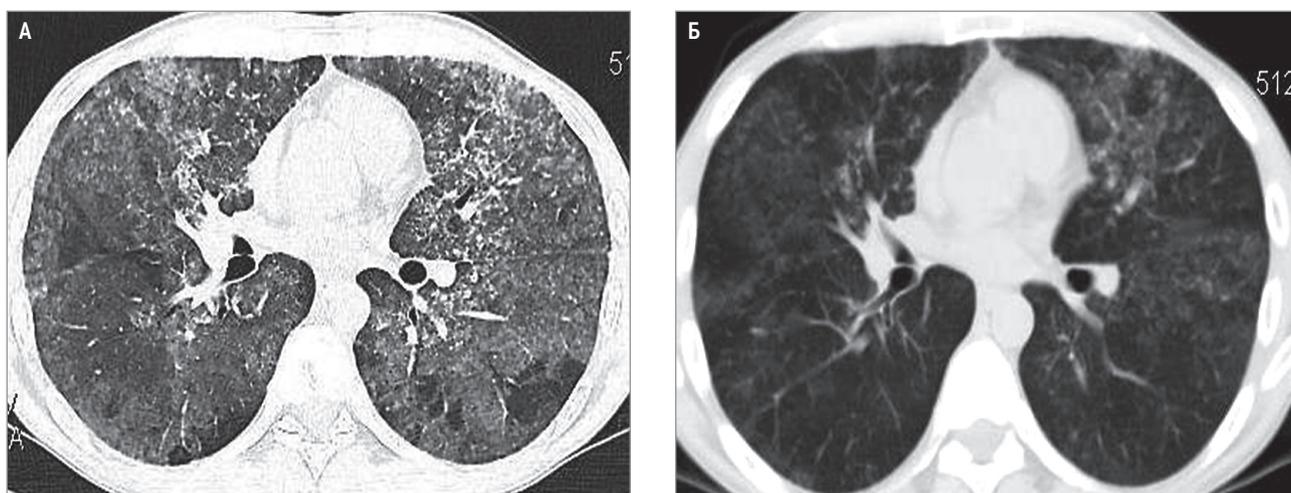


Рис. 7. Динамика изменений при компьютерной томографии после выполнения лечебного лаважа у больного легочным альвеолярным протеинозом: А – до процедуры; Б – после процедуры

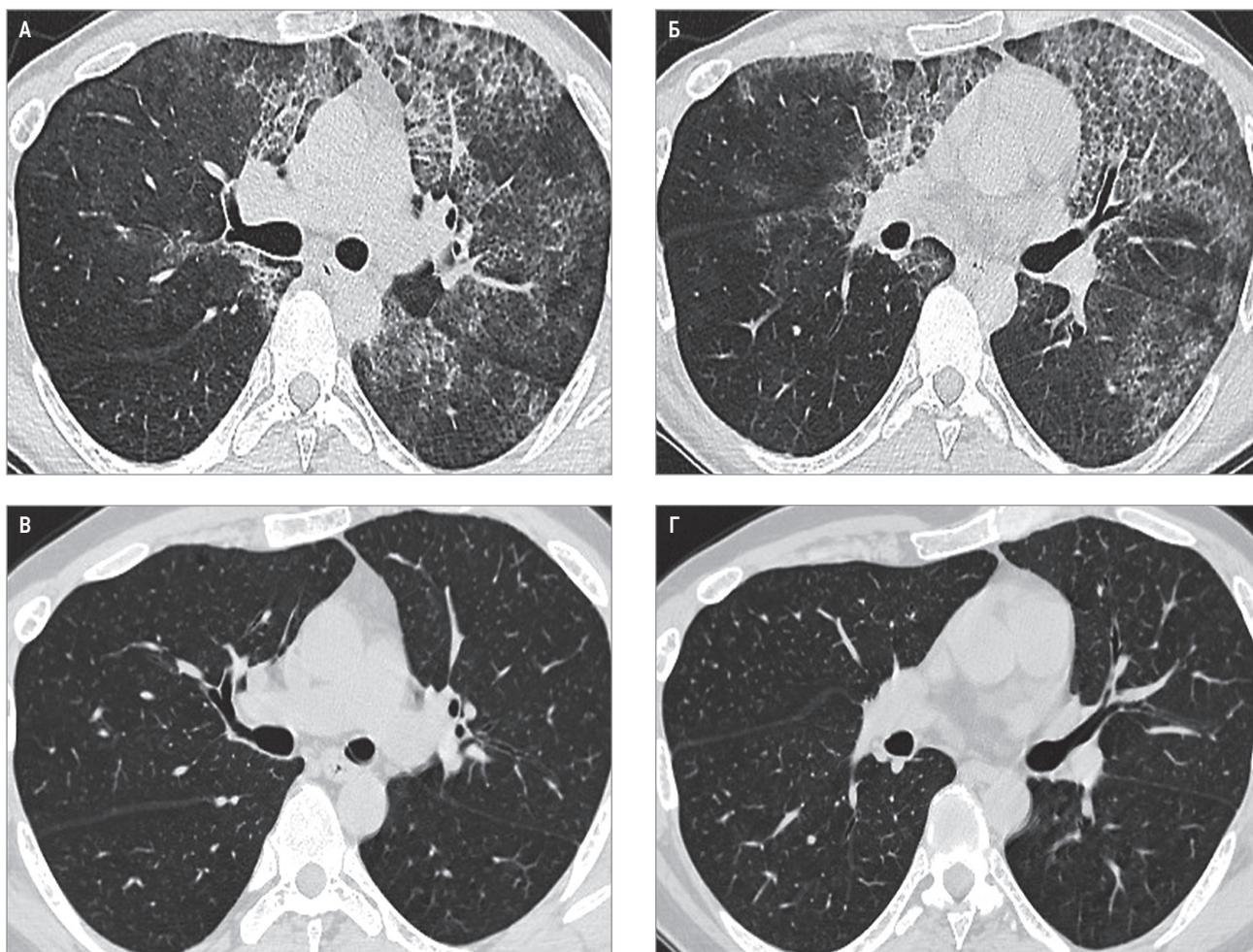


Рис. 8. Динамика изменений при компьютерной томографии на фоне ингаляционного применения молграмостима у больного альвеолярным протеинозом: А, Б – исходно; В, Г – через год применения препарата

нальных показателей у 7 из 9 больных ЛАП при удовлетворительной переносимости терапии [40]. Ритуксимаб и плазмаферез считаются альтернативными методами лечения ЛАП при неэффективности ТБАЛ.

Попытки использовать в качестве лекарственных средств ГКС, азатиоприн и др. оказались безуспешными. Системные ГКС не только неэффективны при первичном ЛАП, но и повышают риск возникновения легочных инфекций.

Кроме того, имеются отдельные сообщения об успешной терапии амброксолом [41]. Этот препарат применялся у больных ЛАП старческого возраста, когда другие методы лечения были противопоказаны из-за возможных побочных эффектов. Амброксол использовался в суточной дозе 45 мг на протяжении длительного периода времени (> 1 года) и приводил к улучшению состояния и положительной динамике изменений, отмечаемой посредством лучевых исследований.

Таким образом, в настоящее время лечение врожденных форм ЛАП поддерживающее, хотя имеются отдельные сообщения об успешной трансплантации легких [42]. В условиях эксперимента получены многообещающие результаты генной терапии и прямой трансплантации легочных макрофагов [43].

Терапия вторичного ЛАП подразумевает лечение основного заболевания. В этих случаях выполнение лечебного ТБАЛ представляется нецелесообразным. Так, при ЛАП, развившемся на фоне гематологического заболевания, результативная химиотерапия последнего или трансплантация костного мозга значительно уменьшают выраженность изменений в легких. В единичных случаях оказалась эффективной аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [44].

Ориентация на легочный гомеостаз холестерина может стать новым подходом к лечению пациентов с ЛАП. В экспериментальных исследованиях было показано, что терапия пероральными статинами увеличивает отток холестерина в альвеолярных макрофагах и уменьшает его накопление, а также снижает тяжесть заболевания. У пациентов с аутоиммунным ЛАП терапия статинами приводила к разрешению заболевания. Это выражалось в улучшении количественной КТ-денситометрии (для оценки аномально накопленного сурфактанта), оксигенации и симптомов. Результаты этих исследований подтверждают возможность использования статинов в качестве новых терапевтических подходов для всех типов ЛАП [45].

Прогноз

В подавляющем большинстве случаев прогноз при ЛАП благоприятный: течение болезни доброкачественное, рецидивирующее или прогрессирует очень медленно [46]. Если ранее спонтанная ремиссия наблюдалась в ~ 50% случаев, то в настоящее время ее частота $\leq 10\%$ [47]. Среди пациентов, наблюдавшихся в клинике НИИ ИиОЗЛ, спонтанная ремиссия наблюдалась лишь в 1 случае (рис. 9).

Шансы на спонтанную ремиссию повышаются у пациентов с недавно возникшими изменениями в легких (до 2 лет) при условии быстрого установления правильного диагноза и отказе от курения или контакта с токсическими факторами. Летальный исход может наступить вследствие присоединения бактериальной или грибковой инфекции, чему в немалой степени способствует дефект хемотаксиса, имеющий место у больных ЛАП, а также неправильное лечение. Анализ отдаленных результатов лечения 343 пациентов показал, что 5-летняя выживаемость составляет ~ 75% [2]. В группе 87 пациентов с ЛАП, наблюдавшихся в клинике НИИ ИиОЗЛ, 5-летняя выживаемость составила 97,7%. За весь период наблюдения таких больных летальные исходы были обусловлены прогрессирующей ДН (2 случая), при-

соединением вторичной инфекции – туберкулеза (у 2 больных) и аспергиллеза (у 1 пациента). При применении ТБАЛ 5-летняя выживаемость больных первичным ЛАП составила 95%. Летальные исходы в 72% были обусловлены ДН, развившейся вследствие основного заболевания, а в 20% – в результате присоединения инфекции.

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. Seymour J.F., Presneill J.J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 215–235. doi: 10.1164/rccm.2109105.
3. Borie R., Danel C., Debray M.P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev.* 2011; 20(120): 98–107. doi: 10.1183/09059180.00001311.
4. Диффузные паренхиматозные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: Гэотар-Медиа, 2021.
5. McCarthy C., Avetisyan R., Carey B. C. et al. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13(1): 129. doi: 10.1186/s13023-018-0846-y.

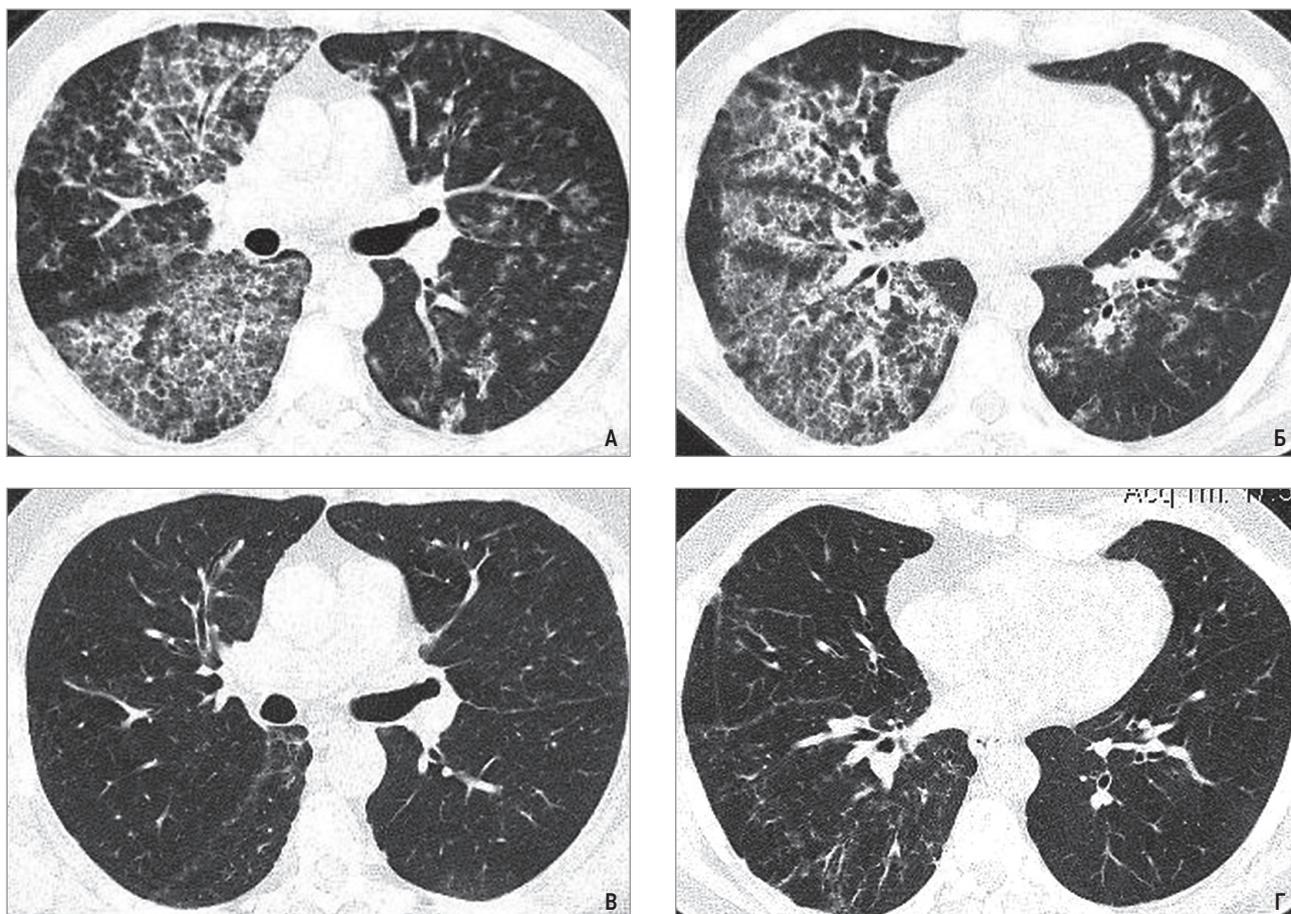


Рис. 9. Динамика изменений при компьютерной томографии у больного легочным альвеолярным протеинозом со спонтанной ремиссией: А – исходная картина, типичная для ЛАП, в 2009 г.; Б – отсутствие существенной динамики в 2018 г.; В, Г – выраженная положительная динамика вследствие спонтанного регресса изменений в 2023 г.

6. Hagemeyer L., Randerath W. Smoking-related interstitial lung disease. *Dtsch Arztebl. Int.* 2015; 112(4): 43–50. doi: 10.3238/arztebl.2015.0043.
7. Inoue Y., Trapnell B., Tazawa R. et al. 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. doi: 10.1164/rccm.200708-1271OC.
8. Ohnishi, T. Yamada G, Shijuboet N. al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Intern.* 2003; 42(2): 187–190. doi: 10.2169/internalmedicine.42.187.
9. Tejwani D, Delacruz AE, Niazi M et al. Unsuspected pulmonary alveolar proteinosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2011; 5: 46. doi: 10.1186/1752-1947-5-46.
10. Patiroglu T., Akyildiz B., Patiroglu T. E. et al. Recurrent pulmonary alveolar proteinosis secondary to agammaglobulinemia. *Pediatr. Pulmonol.* 2008; 43(7): 710–713. doi: 10.1002/ppul.20818.
11. Trapnell B.C., Nakata K., Bonella F. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Disease primers.* 2019; 5(16): 1–17. doi: 10.1038/s41572-019-0066-3.
12. Bullard J. E., Wert S. E., Whitsett J. A. et al. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172(8): 1026–31. doi: 10.1164/rccm.200503-504OC.
13. Hamvas A., Lawrence M Noguee L.M. et al. Progressive lung disease and surfactant dysfunction with a deletion in surfactant protein C gene. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004; 30(6): 771–776. doi: 10.1165/rccb.2003-0323OC.
14. Trapnell B.C, Whitsett J.A., Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(26): 2527–2539. doi: 10.1056/NEJMra023226.
15. Stanley E., Lieschke G.J., Grail D. et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91(12): 5592–5596. doi: 10.1073/pnas.91.12.5592.
16. Griese M., Bonella F., Costabel U. et al. Quantitative Lipidomics in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(7): 881–887. doi: 10.1164/rccm.201901-0086OC.
17. 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. doi: 10.1084/jem.190.6.875.
18. Uchida, K. Beck D.C., Takashi Yamamoto T. et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(6): 567–579. doi: 10.1056/NEJMoa062505.
19. Baker A.D., Malur A., Barnaet B.P. et al. PPAR-gamma regulates the expression of cholesterol metabolism genes in alveolar macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393(4): 682–687. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.056.
20. Kennedy, M. A., Barrera G.C., Nakamura K. et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab.* 2005; 1(2): 121–131. doi: 10.1016/j.cmet.2005.01.002.
21. Sallèse A., Suzuki T., McCarthy C. et al. Targeting cholesterol homeostasis in lung diseases. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 10211. doi: 10.1038/s41598-017-10879-w.
22. Shah P.L., Hansell D., Lawson P.R. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax.* 2000; 55(1): 67–77. doi: 10.1136/thorax.55.1.67.
23. 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.
24. Thind G S. Acute pulmonary alveolar proteinosis due to exposure to cotton dust. *Lung India.* 2009; 26(4): 152–154. doi: 10.4103/0970-2113.56355.
25. Nishimura M., Yamaguchi E., Takahashi A. et al. Clinical significance of serum anti-GM-CSF autoantibody levels in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Biomark Med.* 2018; 12(2): 151–159. doi: 10.2217/bmm-2017-0362.
26. Carey B., Uchida K., Nakata K. et al. A multi-center, international evaluation of blood testing for the diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 183: 1624. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1.
27. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246(3): 697–722. doi: 10.1148/radiol.2462070712.
28. Holbert J.M., Costello P., Li W. et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(5): 1287–1294. doi: 10.2214/ajr.176.5.1761287.
29. Newell J.D., Underwood G.H. Jr., Russo D.J. et al. Computed tomographic appearance of pulmonary alveolar proteinosis in adults. *J Comput Tomogr* 1984; 8(1): 21–9. doi: 10.1016/0149-936x(84)90006-7.
30. Nam B.D., Kim T.J., Chung M.P. et al. CT findings in pulmonary alveolar proteinosis: serial changes and prognostic implications. *J Thorac Dis.* 2018; 10(10): 5774–5783. doi: 10.21037/jtd.2018.09.86
31. Akira M., Inoue Y., Arai T. et al. Pulmonary Fibrosis on High-Resolution CT of Patients With Pulmonary Alveolar Proteinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207: 544–551. doi: 10.2214/AJR.15.14982.
32. Agarwal P.P., Seely J.M., Perkins D.G. et al. Pulmonary alveolar proteinosis and end-stage pulmonary fibrosis: a rare association. *J Thorac Imaging* 2005; 20: 242–244. doi: 10.1097/01.rti.0000160733.74997.2d.
33. Godwin J.D., Muller N.L., Takasugi J.E. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology* 1988; 169(3): 609–613. doi: 10.1148/radiology.169.3.3186983.
34. Johkoh T., Itoh H., Muller N.L. et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology* 1999; 211(1): 155–160. doi: 10.1148/radiology.211.1.r99ap10155.

35. Ramirez J., Campbell G.D. Pulmonary alveolar proteinosis. Endobronchial treatment. *Ann Intern Med.* 1965; 63: 429–441. doi: 10.7326/0003-4819-63-3-429.

36. Diaz-Mendoza J., Celis Valdiviezo E., Patel N.M. et al. One-session bilateral sequential whole lung lavage (OSBSWLL) for the management of pulmonary alveolar proteinosis. *BMC Pulm Med* 2021; 21(1): 358. doi: 10.1186/s12890-021-01734-w.

37. Khan A., Agarwal R., Aggarwal A. Effectiveness of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a metaanalysis of observational studies. *Chest.* 2012; 141(5): 1273–1283. doi: 10.1378/chest.11-0951.

38. Trapnell B.C., Inoue Y., Bonella F. et al. IMPALA Trial Investigators. Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2020; 383(17): 1635–1644. doi: 10.1056/NEJMoa1913590.

39. Luisetti M., Rodi G., Perotti C. et al. Plasma-pheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(5): 1220–1222. doi: 10.1183/09031936.00097508.

40. Kavuru M.S., Malur A., Marshall I. et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(6): 1361–1367. doi: 10.1183/09031936.00197710.

41. Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Int. Med.* 2002; 41(12): 1175–1178. doi: 10.2169/internalmedicine.41.1175.

42. Jouneau S., Ménard C., Lederlin M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2020; 25: 816–826. doi: 10.1111/resp.13831.

43. McElvaney O.J., Horan D., Franciosi A.N. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *QJM.* 2018; 111(3): 185–186. doi: 10.1093/qjmed/hcx235.

44. Tanaka-Kubota M., Shinozaki K., Miyamoto S. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. *Int. J. Hematol.* 2018; 107(5): 610–614. doi: 10.1007/s12185-017-2375-1.

45. McCarthy C., Lee E., Bridgeset J.P. et al. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 3127. doi: 10.1038/s41467-018-05491-z.

46. McCarthy C., Carey B.C., Trapnell B.C. Auto-immune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205(9): 1016–1035. doi: 10.1164/rccm.202112-2742SO.

47. Campo I., Luisetti M., Griese M. et al. WLL International Study Group. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1): 115. doi: 10.1186/s13023-016-0497-9.

Информация об авторах

Илькович Михаил Михайлович – д. м. н., профессор, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, зав. кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-48-67; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru (SPIN-код: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

Новикова Любовь Николаевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-61; e-mail: novikovaL06@mail.ru

Ходорик Наталья Анатольевна – д. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-66-25; e-mail: natalia@khodorik.ru