

**В. К. Гаврисюк, Я. О. Дзюблик, Н. А. Власова, В. Б. Бичковський,
Н. В. Пендальчук, Н. М. Мусієнко, І. В. Ліскіна
ЛЕГЕНЕВИЙ АЛЬВЕОЛЯРНИЙ ПРОТЕЇНОЗ:
ВИПАДОК СУБТОТАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПАРЕНХИМИ ЛЕГЕНЬ**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

**ЛЕГЕНЕВИЙ АЛЬВЕОЛЯРНИЙ ПРОТЕЇНОЗ:
ВИПАДОК СУБТОТАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ
ПАРЕНХИМИ ЛЕГЕНЬ**

**В. К. Гаврисюк, Я. О. Дзюблик, Н. А. Власова, В. Б. Бичковський,
Н. В. Пендальчук, Н. М. Мусієнко, І. В. Ліскіна**

Резюме

Легеневий альвеолярний протеїноз (ЛАП) — рідкісне захворювання легень, що характеризується накопиченням в альвеолах сурфактантоподібної ліпопротеїнової речовини. Виділяють три форми захворювання: аутоімунний (раніше іменувався первинним або ідіопатичним), вторинний та вроджений ЛАП.

У розвитку захворювання ключову роль грає порушення обміну сурфактанту — білково-ліпідного комплексу, що секретується пневмоцитами II типу. Сурфактант зменшує поверхневий натяг альвеол та запобігає їх колапсу в кінці видиху, а також бере участь у механізмах антиінфекційного захисту.

Сурфактант інактивується шляхом переходу в поверхневонеактивні агрегати, основна частина яких реутилізується пневмоцитами типу II. Решта сурфактанту катаболізується альвеолярними макрофагами. Цей процес регулюється цитокінами, ключовим з яких є гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). Порушення взаємодії GM-CSF з клітинними рецепторами веде до того, що клітини-мішені не отримують сигналу для розщеплення сурфактанту, у зв'язку з чим відбувається його надмірне накопичення в альвеолах.

Стандартним методом симптоматичного лікування хворих на ЛАП є загальний лаваж легень. Сучасне патогенетичне лікування проводиться за двома напрямками — підвищення кліренсу сурфактанту шляхом введення екзогенного GM-CSF та зниження рівня антитіл до GM-CSF за допомогою препарату ритуксимаб та плазмаферезу.

У зв'язку з широким застосуванням методу лікувального бронхоальвеолярного лаважу легень (БАЛ) п'ятирічне виживання у хворих на аутоімунний ЛАП досягає майже 95 %. Показник смертності пацієнтів безпосередньо залежить не тільки від своєчасності встановлення діагнозу та призначення адекватного лікування, а й від площі ураження легеневої паренхіми.

У статті описано випадок субтотального ураження легеневої тканини з розвитком тяжкої респіраторної недостатності у пацієнта 46 років. З використанням методу фібробронхоскопії проведено 3 серії (по 5 кожна з інтервалом в один та два місяці) лікувального БАЛ з обмеженням, враховуючи тяжкий стан хворого, об'ємом розчину для лаважу. В результаті було досягнуто значного покращення клінічного стану хворого зі зникненням клінічно значущої респіраторної недостатності, значним зменшенням площі ураження, підвищенням прозорості паренхіми при комп'ютерній томографії, відновленням дифузійної здатності та загальної ємності легень.

Висновок. Лікувальний бронхоальвеолярний лаваж є ефективним методом лікування хворих на ЛАП. Результати даного клінічного спостереження, а також багаторічний досвід авторів статті свідчать про ефективність не тільки класичного методу лікувального БАЛ, але й ефективність та безпеку фібробронхоскопії з використанням обмеженого об'єму розчину, особливо при субтотальному ураженні паренхіми легень.

Ключові слова: легеневий альвеолярний протеїноз, субтотальне ураження, лікувальний бронхоальвеолярний лаваж легень, ефективність.

**PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS:
THE CASE OF SUBTOTAL PULMONARY
PARENCHYMA INVOLVEMENT**

**V. K. Gavrysyuk, Y. O. Dziublyk, N. A. Vlasova, V. B. Bychkovsky,
N. V. Pendalchuk, N. M. Musienko, I. V. Liskina**

Abstract

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare pulmonary disease, characterized by the intraalveolar accumulation of surfactant-like lipoprotein substance. There are three forms of the disease: autoimmune (formerly known as idiopathic), secondary and congenital PAP.

The disturbances of surfactant metabolism (protein-lipoid complex secreted by type II pneumocytes) play the crucial role in the development of the disease. Surfactant decreases a surface tension of alveoli and prevents its collapse at the end of the expiration and takes part in protection against infections as well.

Surfactant is inactivated through the transformation into the surface-inactive aggregates, which are mainly absorbed by type II pneumocytes. The rest of surfactant are catabolized by alveolar macrophages (AM). This process is regulated by cytokines, especially granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) being the most important of them. Disturbances of interrelation between GM-CSF and cellular receptors blocks the signals to effector cells for surfactant deactivation. This is resulted in excessive accumulation of surfactant in alveoli.

General lavage of the lung is a standard method of symptomatic management of PAP. Contemporary pathogenesis treatment uses two approaches — increasing the clearance of surfactant by means of exogenous GM-CSF administration and decreasing the level of GM-CSF antibodies using the rituximab and plasmapheresis.

Due to the use of broncho-alveolar lavage (BAL) 5-year survival rate of the patients reaches 95 %. The mortality depends on the area of lung lesion and reversely correlated with the timely diagnosis and treatment.

We report the case of subtotal lung parenchyma lesion associated with severe respiratory failure in 46 years old patient. Three series of BAL (5 procedures in each with 1-2 months interval) were performed using the limited volume of lavage fluid due to the severity of the patient's condition. The results was an improvement of clinical condition, resolution of respiratory failure, significant reduction of the size of the lesions, improved lung transparency on CT scan, restoration of lung diffusion and total lung capacity.

Conclusion. Therapeutic BAL is an effective method of PAP management. The outcome of clinical case presented and our many years experience confirm not only the effectiveness of conventional BAL with reduced lavage volume application but also a safety of fiberoptic bronchoscopy, especially in patients with subtotal involvement of lung parenchyma.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, subtotal pulmonary parenchyma involvement, pulmonary bronchoalveolar lavage, efficiency.

Укр. пульмонолог. журнал. 2024;32(1):49–58.

Гаврисюк Володимир Костянтинович
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Завідувач відділенням інтерстиціальних захворювань легень
Член-кор. НАМН України
Д. мед. н., професор
10, вул. Н. Амосова, Київ, 03038, Україна
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(1):49–58.

Volodymyr K. Gavrysyuk
National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Chief of Department of Interstitial Lung Diseases
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

Легеневий альвеолярний протеїноз (ЛАП) — рідкісне захворювання легень, що характеризується накопиченням в альвеолах сурфактантоподібної ліпопротеїнової речовини. Виділяють три форми захворювання: аутоімунний (раніше іменувався первинним або ідіопатичним), вторинний та вроджений ЛАП [1, 2].

Легеневий альвеолярний протеїноз (pulmonary alveolar proteinosis) відноситься до групи рідкісних інтерстиціальних захворювань легень (rare interstitial lung diseases), що об'єднує нозологічні форми з показником захворюваності до 10 випадків на 1 млн населення на рік (менше 1 на 100 тис.), а також відсутністю спільності механізмів патогенезу та семіотики з іншими нозологічними групами.

Епідеміологія

Вперше легеневий альвеолярний протеїноз (ЛАП) був описаний Rosen S. H. та співавторами у 1958 році у вигляді аналізу серії 27 випадків, які були зібрані з різних установ за п'ятирічний період [3].

Поширеність ЛАП у різних країнах коливається від 3,7 до 6,2 випадків на 1 млн. населення, захворюваність оцінюється на рівні 0,2 на 1 млн. [4, 5, 6]. Аутоімунна форма захворювання спостерігається у 90 % випадків ЛАП [13].

ЛАП зустрічається у чоловіків у 2–2,5 разів частіше, ніж у жінок [6]. Тривалість періоду часу від появи перших симптомів до встановлення діагнозу зазвичай становить 7–10 міс [4, 5, 7, 8].

В огляді літератури, що включає опис 410 хворих на ЛАП, Seymour J. F. і Presneill J. J. встановили медіану віку на момент встановлення діагнозу на рівні 39 років з маніфестацією захворювання в пізнішому віці у чоловіків [6].

Незважаючи на те, що аутоімунний ЛАП спостерігається у 90 % випадків, ця форма захворювання рідко асоціюється з іншими аутоімунними хворобами. За даними Seymour JF і Presneill JJ [6], тільки у 7 (1,7 %) з 410 пацієнтів були виявлені інші аутоімунні хвороби.

Етіологія та патогенез

У розвитку захворювання ключову роль грає порушення обміну сурфактанту — білково-ліпоїдного комплексу, що секретується пневмоцитами II типу. Сурфактант зменшує поверхневий натяг альвеол та запобігає їх колапсу в кінці видиху, а також бере участь у механізмах антиінфекційного захисту [9].

Сурфактант інактивується шляхом переходу в поверхнево-неактивні агрегати, основна частина яких реутилізується пневмоцитами типу II. Решта сурфактанту катаболізується альвеолярними макрофагами (АМ). Цей процес регулюється цитокінами, ключовим з яких є гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). Порушення взаємодії GM-CSF з клітинними рецепторами веде до того, що клітини-мішені не отримують сигналу для розщеплення сурфактанту, у зв'язку з чим відбувається його надмірне накопичення в альвеолах [10].

При аутоімунній формі ЛАП у рідині бронхо-альвеолярного лаважу (БАЛ) та у сироватці крові визначаються аутоантитіла проти GM-CSF у високих концентраціях [11], які блокують його активність, у зв'язку з чим АМ не отримують сигналу для катаболізму сурфактанту [12]. Аутоімунний механізм ЛАП був підтверджений в експерименті: введення мавпам антитіл до GM-CSF індукувало розвиток ЛАП, що не відрізняється від ЛАП у людини [13, 14].

Вторинний ЛАП зустрічається у хворих з різними мієлоїдними та лімфоїдними розладами — при мієлодиспластичному синдромі, гострій та хронічній мієлоїдній та лімфоїдній лейкемії, лімфогранулематозі та неходжкінських лімфомах [14–18]. Справжня захворюваність на ЛАП, асоційованого з гематологічними хворобами, невідома. В одній обмеженій серії спостережень було встановлено, що ЛАП є причиною 5 % респіраторних симптомів у хворих на лейкемію [14]. На відміну від аутоімунної форми захворювання, ЛАП при гематологічних розладах не асоційовано з аутоантитілами до GM-CSF. Ретроспективний аналіз 404 випадків у Японії показав, що вторинний ЛАП, асоційований з лейкеміями, спостерігався у 40 пацієнтів (~10 %), при цьому ні в кого не були виявлені антитіла до GM-CSF [14]. Передбачається, що причиною ЛАП, асоційованого з гематологічними захворюваннями, є зменшення кількості АМ та їх дисфункція внаслідок основного захворювання та/або імуносупресивної терапії [14, 17, 18].

Описано випадки ЛАП при інших злоякісних пухлинних процесах — при аденокарциномі легені, мезотеліомі, меланомі, гліобластомі [19]. Література містить відомості про ЛАП, асоційоване із захворюваннями сполучної тканини [20, 21], пневмоцистною інфекцією у хворих на СНІД [22]. При всіх цих захворюваннях також відзначається зменшення чисельності АМ та зниження їхньої функціональної здатності до утилізації сурфактанту.

Опубліковано численні повідомлення про розвиток ЛАП після вдихання мінерального пилу (кремній, тальк, цемент, каолін), металевих частинок (алюміній, титан) [1]. Отримано експериментальні моделі на тваринах, що демонструють розвиток ЛАП після інгаляції порошку нікелю, кремнію, титану, кварцу, індію, алюмінію [1, 23]. Частинки металів викликали приплив АМ в альвеолярні простори, за яким слідувала проліферація пневмоцитів II типу та накопичення фосфоліпідів. АМ переповнювалися фосфоліпідним матеріалом, а альвеоли заповнювалися ліпопротеїновими включеннями.

У дослідженні, проведеному Cummings KJ і співавторами (2010), були виявлені аутоантитіла до GM-CSF у хворих ЛАП з числа робітників, що контактують з пилом індію [24]. На думку Costabel U. та співавторів (2010), вдихання мінерального пилу в окремих випадках може тригером у механізмах розвитку аутоімунної форми ЛАП [25].

Вроджена форма ЛАП обумовлена мутаціями генів, що кодують структуру білків сурфактанту В і С або β -ланцюга рецептора для GM-CSF [1].

Патоморфологічна характеристика

У випадках аутоімунного ЛАП гістологічні зрізи демонструють альвеолярні простори та ряд дрібних бронхіол, заповнених аморфним, гранулярним еозинофільним матеріалом (рис. 1, 2; тут і далі — випадки з архіву клініки інтерстиційних захворювань легень Інституту). Клітинний детрит, що включає альвеолярні макрофаги у стані дегенерації, зрушені пневмоцити та уламки холестеролу, можна часто виявити у зрізах тканини. Можлива наявність гіперплазії пневмоцитів II типу осередкового характеру. Еозинофільний матеріал у середині альвеол за своїми гістохімічними властивостями зазвичай є ШИК-позитивним з використанням діастазу, муцикармін-негативним і виявляє позитивну реакцію при імуногістохімічному дослідженні з протеїнами А, В і С сурфактанту [26]. Зазвичай альвеолярна архітектоніка збережена, хоча можуть бути мінімальні прояви запалення неспецифічного характеру.

При тривалому перебігу захворювання може розвинути інтерстиційний фіброз. Альвеоли, що межують із осередками внутрішньоальвеолярних скупчень протеїну, можуть виявляти вторинні емфізематозні зміни [27].

У випадках вродженого ЛАП внутрішньоальвеолярний матеріал зустрічається не часто і при імуногістохімічному дослідженні негативний щодо протеїну сурфактанту (у випадках, обумовлених генетичною дефіцитом протеїну сурфактанту). Крім того, у таких випадках бувають прояви порушеної альвеолярної структури, зокрема у вигляді потовщених міжальвеолярних перегородок, примітивного типу будови альвеол та змін пневмоцитів за типом регенеративної гіперплазії. Слід зазначити, що в деяких випадках вродженого ЛАП можуть виявлятися явища десквамативної інтерстиційної пневмонії за даними трансбронхіальної біопсії легень, тоді як типові морфологічні прояви для ЛАП можуть бути присутніми тільки в субплевральних ділянках легень [28].

У випадках вторинного ЛАП, внаслідок впливів довкілля, у гістопрепаратах можуть бути гістологічні докази частинок, що спричинили цю патологію.

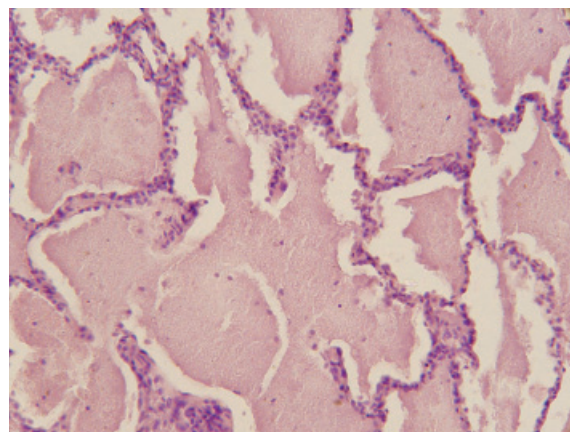


Рис. 1. Пацієнт П., 31 року, аутоімунний ЛАП, відкрита біопсія легень. Визначаються альвеоли, практично повністю заповнені слабо зернистими еозинофільними масами, що містять поодинокі клітини — альвеолоцити. Межальвеолярні перегородки мало змінені, трохи потовщені внаслідок їх інфільтрації нечисленними лімфоїдними клітинами, моноцитами (гематоксилін-еозин, $\times 200$).

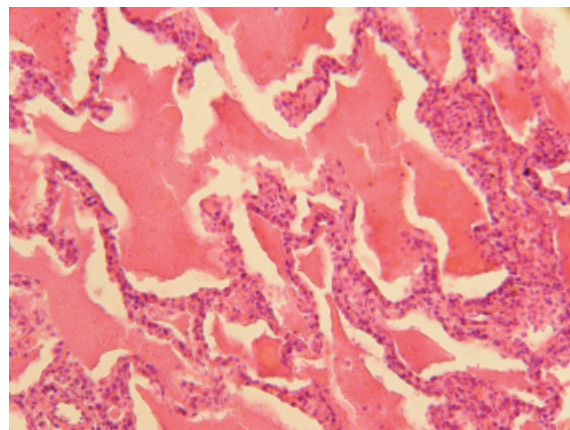


Рис. 2. Пацієнт П., 31 року, аутоімунний ЛАП, відкрита біопсія легень. Визначаються альвеоли, заповнені гомогенними, з ознаками зернистості, масами, що інтенсивно забарвлені в яскраво-рожевий колір і містять поодинокі клітини — альвеолоцити. Зазначається формування кристалоподібних структур. Межальвеолярні перегородки мало змінені, трохи потовщені внаслідок їх інфільтрації нечисленними лімфоїдними клітинами, моноцитами (Шик-реакція, $\times 200$).

Клінічні прояви

Майже в одній третині випадків спостерігається безсимптомний перебіг ЛАП, а діагноз встановлюють після обстеження за результатами профілактичної рентгенографії. Клінічні симптоми ЛАП неспецифічні: задишка спостерігається в середньому в 39 % випадків, сухий або зі бідним мокротинням кашель — у 21 % [8, 29–33]. Біль у грудях, зменшення маси тіла, слабкість та лихоманка є відносно рідкісними проявами ЛАП. Кровохаркання відзначається лише у випадках інфекційних ускладнень [8]. Ціаноз та потовщення нігтьових фаланг пальців зустрічаються приблизно у 30 % хворих. Дані фізикального обстеження легень зазвичай відповідають нормі.

Радіологічні ознаки

Рентгенографія органів грудної порожнини

На рентгенограмах у хворих на ЛАП визначаються симетричні, білатеральні затінення, розташовані переважно у прикореневих та базальних легеневиx полях. Асиметричні чи односторонні зміни з переважним розподілом у верхніх відділах трапляються у 15–20 % випадків [8]. Кореляція між клінічними та рентгенологічними даними відсутня: виражені рентгенологічні зміни можуть супроводжуватися мізерною клінічною симптоматикою [4].

Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності

Комп'ютерна томографія (КТ) високої роздільної здатності є основним інструментом у діагностиці ЛАП. КТ-ознаки дозволяють впевнено припустити наявність ЛАП, хоч і не є патогномонічними. Переважають зміни на кшталт «матового скла», септальна ретикулярність і паренхімальні ущільнення. Ретикулярність часто накладається на зони «матового скла», формуючи патерн, що нагадує безладне покриття бруківки («crazy paving»-патерн), характерний для ЛАП (рис. 3).

Патологічні зміни паренхіми частіше локалізуються у прикореневих та центральних зонах легень, проте можуть розташовуватися і переважно у периферичних відділах. Затінення також нагадують географічну карту, де уражені області безпосередньо межують зі здоровою тканиною (рис. 4).

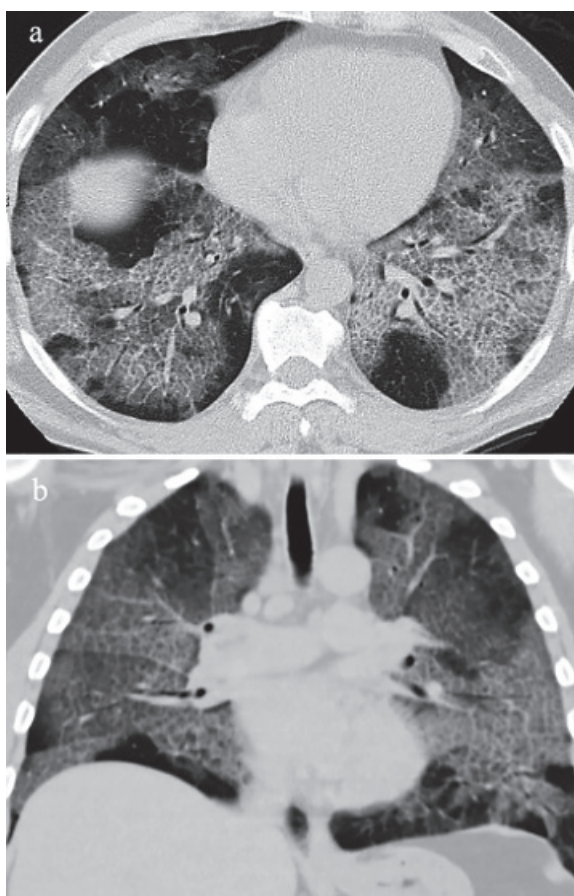


Рис. 3. КТ хворого Б., 51 року, ЛАП: ретикулярність на фоні «матового скла», що формує «crazy paving»-патерн; а) аксіальний зріз та б) поздовжня фронтальна реконструкція.



Рис. 4. КТ хворого на ЛАП С., 30 років, ЛАП: зміни паренхіми межують зі здоровою тканиною; а) аксіальний зріз та б) поздовжня фронтальна реконструкція.

Необхідно відзначити, що «crazy paving»-патерн зустрічається і при інших патологічних станах — набряку легень, крововиливу в паренхімі, інфекціях (мікоплазмовій та пневмоцистній) та бронхіолоальвеолярному раку [1]. Значні ущільнення паренхіми зазвичай асоційовані з інфекцією та спостерігаються рідко. Внутрішньогрудні лімфовузли, як правило, не збільшені.



Рис. 5. Легеневий альвеолярний протеїноз: молочний колір РБАЛ (b) у порівнянні з нормальною рідиною (a) [1].

Бронхоальвеолярний лаваж

Важливе значення у діагностиці ЛАП має дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу (РБАЛ) [34]. Типовим для ЛАП є молочний колір РБАЛ (рис. 5) за умови, що лаваж виконаний в ураженій ділянці легені з високим вмістом ліпопротеїнового матеріалу [1].

Позитивна реакція вмісту лаважа при фарбуванні реактивом Шиффа (PAS-реакція) є досить специфічною для ЛАП. Клітинний склад РБАЛ характеризується збільшенням загальної кількості клітин (понад 300000 кл. $\times$ мл⁻¹) з переважанням лімфоцитів (у середньому — 57 %) і високим вмістом пінистих макрофагів з включенням еозинофільних гранул [35].

Антитіла до GM-CSF

Наявність антитіл до GM-CSF є специфічним для аутоімунної форми ЛАП. Застосовуються два методи їх визначення — метод ELISA (золотий стандарт) та функціональний тест, що ґрунтується на здатності сироватки, що містить антитіла до GM-CSF, інгібувати проліферацію клітин TF1-лінії, дуже чутливої до активності GM-CSF [13].

Антитіла до GM-CSF у низьких концентраціях можуть визначатися у здорових осіб та у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. Концентрація антитіл $> 19 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ є специфічною для аутоімунного ЛАП, а концентрація $< 10 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ дозволяє упевнено виключити цей діагноз [36].

Функція зовнішнього дихання та газовий склад крові

У 10–30 % хворих на ЛАП порушень функції зовнішнього дихання при спірометрії не спостерігається [1]. Найчастіше реєструється рестриктивний тип вентиляційних розладів. Характерним для ЛАП є порушення структури загальної ємності легень (TLC) із різким (до 30–50 % від належних величин) зменшенням залишкового об'єму легень (RV) внаслідок заповнення альвеолярного простору ліпопротеїновим субстратом. Зменшення TLC та життєвої ємності легень (VC) виражено меншою мірою (до 60–70 %). Як правило, індекс Генслера (FEV_1/FVC) значно збільшено, що вказує на виключно рестриктивні порушення легеневої вентиляції.

У всіх пацієнтів спостерігаються порушення дифузійної здатності легень — зменшення показника DLCO сягає 40–50 % [37]. Найчастіше спостерігається гіпоксемія.

Хірургічна біопсія легені

Для діагнозу зазвичай достатньо характерних змін РБАЛ у поєднанні з типовими КТ-ознаками [37]. Необхідність проведення біопсії легені виникає у випадках присутності типового «crazy paving»-патерну при виконанні КТ у поєднанні з непереколивими результатами РБАЛ. Досить інформативним методом є трансbronхіальна біопсія легені.

Лікування

Стандартним методом симптоматичного лікування хворих на ЛАП є загальний лаваж легені. Сучасне патогенетичне лікування проводиться за двома напрямками — підвищення кліренсу сурфактанту шляхом введення екзогенного GM-CSF та зниження рівня антитіл до

GM-CSF за допомогою препарату ритуксимаб та плазмаферезу.

Загальний лаваж легені

Класичний лікувальний бронхоальвеолярний лаваж виконується під загальною анестезією в операційній або спеціальному приміщенні, яке оснащено обладнанням для інтенсивної терапії. Проводиться роздільна інтубація обох легень, при цьому одна легеня піддається лаважу, а інше підключається до апарату штучної вентиляції. Лаваж здійснюється шляхом введення та подальшого відсмоктування 1 л теплого (37° C) фізіологічного розчину. Процес повторюється до того часу, поки рідина стає менш каламутною. Зазвичай потрібно до 15 л розчину. Лаваж другої легені може бути виконаний через 24–48 год [8].

Найбільш частими ускладненнями є зниження сатурації крові киснем, судоми, пневмоторакс, плевральний випіт та лихоманка, пов'язані з приєднанням інфекції.

Ретроспективні дані свідчать про те, що лікувальний лаваж легень суттєво покращує виживання хворих. У 85 % випадків після проведення загального лаважу легень пацієнти демонструють клінічне покращення, позитивну динаміку рентгенологічних та функціональних даних. Зокрема, вже за кілька днів після проведення лікувального БАЛ спостерігається значне збільшення RV, TLC, DLCO та PaO_2 . Приблизно в 50 % випадків достатньо проведення однієї процедури, решта пацієнтів потребує повторного лікувального БАЛ [27].

Опубліковано позитивні результати застосування лікувального лаважу однієї частки легені за допомогою фібробронхоскопії під місцевою анестезією [38, 39].

GM-CSF-замісна терапія

Препарат, що містить GM-CSF (Sargramostim, Bayer AG) застосовують інгаляторно або шляхом підшкірних ін'єкцій [40, 41]. У відкритому дослідженні ефективності GM-CSF-замісної терапії [42] встановлено, що застосування препарату шляхом підшкірного введення було ефективним у 12 із 25 хворих на ЛАП (48 %). У цьому поліпшення наступало повільніше проти темпами позитивної динаміки клінічних і функціональних даних після проведення лікувального БАЛ.

Більш ефективним є інгаляційне застосування GM-CSF — позитивний ефект досягається у 68–91 % випадків [43, 44].

Ритуксимаб та плазмаферез

Імуносупресивна терапія, особливо кортикостероїдами, не тільки неефективна при ЛАП, а й може становити ризик виникнення інфекційних ускладнень. Теоретично плазмаферез може бути ефективним щодо концентрації антитіл до GM-CSF та покращувати перебіг захворювання, як при синдромі Гудпасчера. Однак з огляду на те, що аутоімунний механізм найбільш поширеної форми ЛАП був встановлений порівняно недавно, відомості про успішне застосування плазмаферезу у хворих на ЛАП представлені в літературі в поодиноких повідомленнях [45, 46].

Ритуксимаб, що є комплексом моноклональних антитіл до CD20 антигену В-лімфоцитів, здатний покращувати перебіг ЛАП за рахунок зниження концентрації антитіл до GM-CSF. Позитивний ефект препарату спостерігається приблизно у 80 % хворих [47, 48, 49].

GM-CSF-замісна терапія та лікування ритуксимабом є методами, альтернативними загальному лаважу легень, та застосовуються у випадках неефективності БАЛ або наявності протипоказань до його проведення.

Перебіг та прогноз

У роботі Inoue Y. та співавт. [4] представлені дані про перебіг ЛАП без клінічних проявів у 39 пацієнтів, яким не проводилося лікування. У 11 хворих (28 %) спостерігалося спонтанне поліпшення, у 3 (7 %) — погіршення та у 25 (64 %) — стабільний перебіг. Однак, за спостереженнями Tazawa R. та співавт. [43], у 9 з 11 хворих зі спонтанною ремісією через короткий час розвинулося погіршення перебігу ЛАП.

У зв'язку з широким застосуванням методу лікувального лаважу легень п'ятирічне виживання у хворих на аутоімунний ЛАП досягає майже 95 % [4].

Показник смертності пацієнтів безпосередньо залежить не тільки від своєчасності встановлення діагнозу та відсутності адекватного лікування, а й від площі ураження легеневої паренхіми. Нижче описано випадок субтотального ураження легеневої тканини з розвитком тяжкої респіраторної недостатності.

Клінічний випадок

Пацієнт С., 46 років, 27.06.2023 був проконсультований у режимі он-лайн з аналізом клініко-анамнестичних даних та результатів комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної порожнини (ОГП) провідним науковим співробітником відділення інтерстиційних захворювань легень (НІФП) доктором мед. наук Я. О. Дзюбликом, встановлений попередній діагноз легеневого альвеолярного протеїнозу.

03.07.2023 пацієнт був доставлений до Інституту спеціалізованим медичним транспортом, оснащеним апаратурою для кисневої терапії у тяжкому стані, зумовленим різко вираженою респіраторною недостатністю (SaO_2 — 60–68 у стані спокою без кисневої підтримки).

При вступі до Інституту скарги на задишку в спокої та при мінімальному фізичному навантаженні, кашель з виділенням слизового мокротиння білого кольору.

Анамнез захворювання. У вересні 2022 році пацієнт відчув виражену стомлюваність, потім доєдналась задишка. 22.09.2022 року вперше проведено рентгенологічне обстеження, виявлена двобічна пневмонія. З 22.09.2022 по 23.01.2023 року отримувал декілька курсів антибіотикотерапії та короткий курс глюкокортикостероїдної терапії. В січні 2023 року стан пацієнта почав погіршуватись, що також супроводжувалось прогресуванням змін в легенях згідно даних рентгенологічного обстеження. Вперше КТ ОГП була проведена в квітні 2023 року. В травні 2023 року пацієнт був госпіталізований зі місцем проживання в Чернівецьку обласну лікарню, отримав курс лікування (антибіотик + дексаметазон), стан стрімко погіршувався, встановили діагноз легеневого фіброзу.

Анамнез життя. Тютюнопаління — більше 15 років по 40 цигарок/добу. Робота з шкідливими чинниками біля 5 років (пил, ремонт твердопаливних котлів, зварювальні роботи). В жовтні 2021 року хворів на COVID-19, перебіг захворювання легкий. Іншої супутньої патології немає. За медичною допомогою звертався вкрай рідко.

Пацієнт поступив у відділення диференційної діагностики 03.07.2023 у важкому стані, доставлений в інститут КШД на кисневому концентраторі.

Об'єктивно: стан важкий — задишка в спокої до 40 в 1 хв., Постійно користується кисневим концентратором.

Тахікардія до 120 за 1 хв., АТ — 115/80, у легенях при аускультатії дихання ослаблене, розсіяна крепітація.

Дані діагностичного обстеження:

Загальний аналіз крові 04.07.2023: Лейкоцити — $9,67 \times 10^9/\text{л}$ (норма: 4,0–9,0); Еритроцити — $4,93 \times 10^{12}/\text{л}$ (3,5–5,0); Гемоглобін — 147 г/л (110–160); Гематокрит — 43,8 % (36–48); Тромбоцити — $365 \times 10^9/\text{л}$ (140–350); Лімфоцити — 38,8 % (19–37); Моноцити — 6,7 % (3–11); Нейтрофіли — 54,1 % (45–72); Еозинофіли — 0,3 % (0,5–5); Базофіли — 0,1 % (0,0–1,0) ШОЕ — 19 мм/год.

Біохімічне стандартне дослідження 04.07.2023: Загальний білок — 67,6 г/л (65–85); Загальний білірубін — 11,2 мкмоль/л (3,4–20,5); Сечовина — 5,28 (2,1–7,1); Креатинін — 87,4 (62–115); Глюкоза — 4,5 ммоль/л (3,6–6,2); АЛТ — 145,6 Од/л (0–40); АСТ — 60,4 (0–40); ГГТ — 63,5 Од/л (10–71); Лужна фосфатаза — 168,4 Од/л (Дорослі (100–290)).

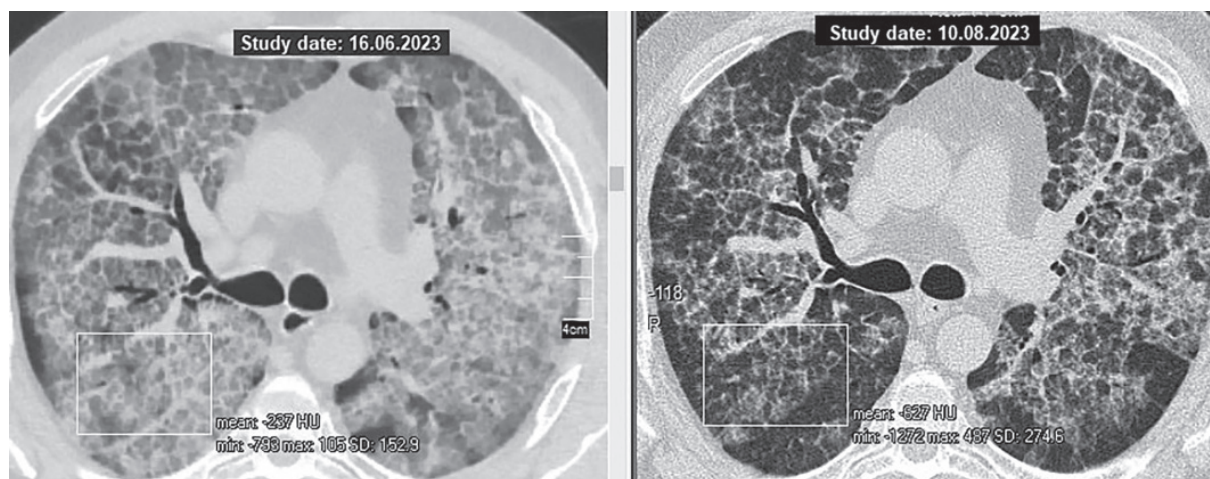


Рис. 6. КТ легень пацієнта С. від 16.06.2023 (ліворуч), аксіальний зріз на рівні біфуркації трахеї: crazy paving-патерн з різко вираженим ущільненням паренхіми (щільність — -237 HU).

	Unit	Pred.	Pre	%Pred.
TLco (Hb)	mmol/kPa/min ⁽¹⁾	11,27	5,62	50%
Kco (Hb)	mmol/kPa/min/l ⁽¹⁾	1,49	0,88	59%
Tdiff	s		12,18	
TLC	l ⁽¹⁾	7,54	6,64	88%
VA	l ⁽¹⁾	7,32	6,42	88%
FRC	l ⁽¹⁾	3,61	2,82	78%
RV	l ⁽¹⁾	2,18	1,39	64%
VI	l ⁽¹⁾	5,23	5,24	100%
ERV	l ⁽¹⁾	1,43	1,43	100%
RV/TLC	% ⁽¹⁾	32	21	67%
FRC/TLC	% ⁽¹⁾	53	42	79%

(1): ECCS 1993

Tested: 11.07.2023

Рис. 7. Результати дослідження TLco, TLC та її структури після першої серії лікувальних ФБС.

Загальний аналіз сечі без особливостей.

КТ ОГП від 16.06.2023 на рівні біфуркації трахеї представлено на рис. 6, ліворуч.

Вимірювання дифузійної здатності легень (TLco) з визначенням загальної ємності легень (TLC) та її структури не проводилося через неможливість виконання хворим необхідних маневрів із затримкою дихання.

Фібробронхоскопія (ФБС) 03.07.2023: Трахея та доступні огляду бронхи обох легень прохідні, слизова дифузно гіперемована. З бронхів вимивається мутноватий секрет. Промито н/д, с/д та в/д бронхи правої легені. Введено розчин лазолвану з дексаметазоном. Двобічний бронхіт II ст. запалення. Ознаки альвеолярного протейнозу легень.

Враховуючи відсутність будь-якого альтернативного методу лікування, було вирішено провести серію лікувальних лаважів у щадному, щодо об'єму розчину для БАЛ, режимі. З лікувальною метою всього проведено 4

	Unit	Pred.	Pre	%Pred.
TLco (Hb)	mmol/kPa/min ⁽¹⁾	11,27	6,02	53%
Kco (Hb)	mmol/kPa/min/l ⁽¹⁾	1,49	1,05	70%
Tdiff	s		10,93	
TLC	l ⁽¹⁾	7,54	5,98	79%
VA	l ⁽¹⁾	7,32	5,76	79%
FRC	l ⁽¹⁾	3,61	2,31	64%
RV	l ⁽¹⁾	2,18	1,24	57%
VI	l ⁽¹⁾	5,23	4,73	91%
ERV	l ⁽¹⁾	1,43	1,07	75%
RV/TLC	% ⁽¹⁾	32	21	66%
FRC/TLC	% ⁽¹⁾	53	39	72%

(1): ECCS 1993

Tested: 10.08.2023

Рис. 8. Результати дослідження TLco, TLC та її структури у день повторної госпіталізації.

ФБС із введенням 200,0 мл фізіологічного розчину з лазолваном та дексаметазоном, у всіх випадках вимивався каламутний секрет, характерний для ЛАП.

На фоні проведення ФБС відзначалася позитивна клінічна динаміка зі зменшенням ступеня респіраторної недостатності — на момент виписки з клініки через 10 днів пацієнт практично не користувався кисневим концентратором при виконанні незначних навантажень. Додому пацієнт добирався вже самостійно з незначною кисневою підтримкою.

Рис. 6, праворуч, демонструє виражену позитивну динаміку даних КТ — зменшення площі ураження та підвищення прозорості паренхіми (щільність — -637 HU) через 1 місяць після першої серії лікувальних бронхоскопій.

На рис. 7 представлені результати дослідження TLco, TLC та її структури перед випискою пацієнта з клініки — відзначалося помірне зниження TLco, TLC та залишкового об'єму (RV) легень.

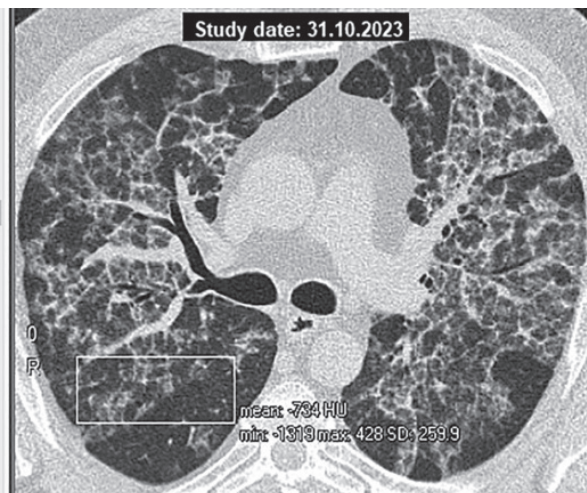
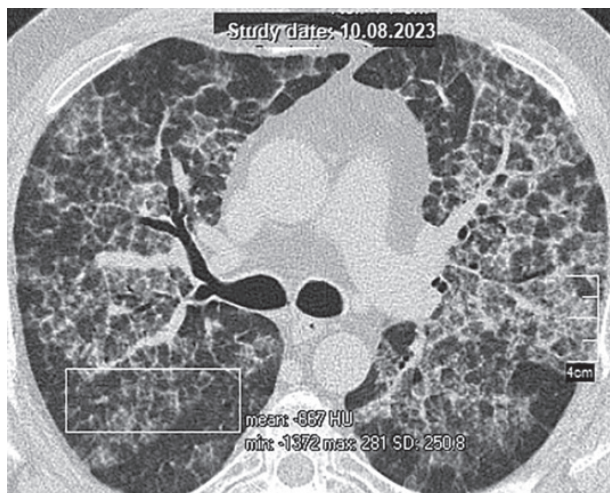


Рис. 9. КТ легень пацієнта С. від 10.08.2023 (ліворуч), аксіальний зріз на рівні біфуркації трахеї.

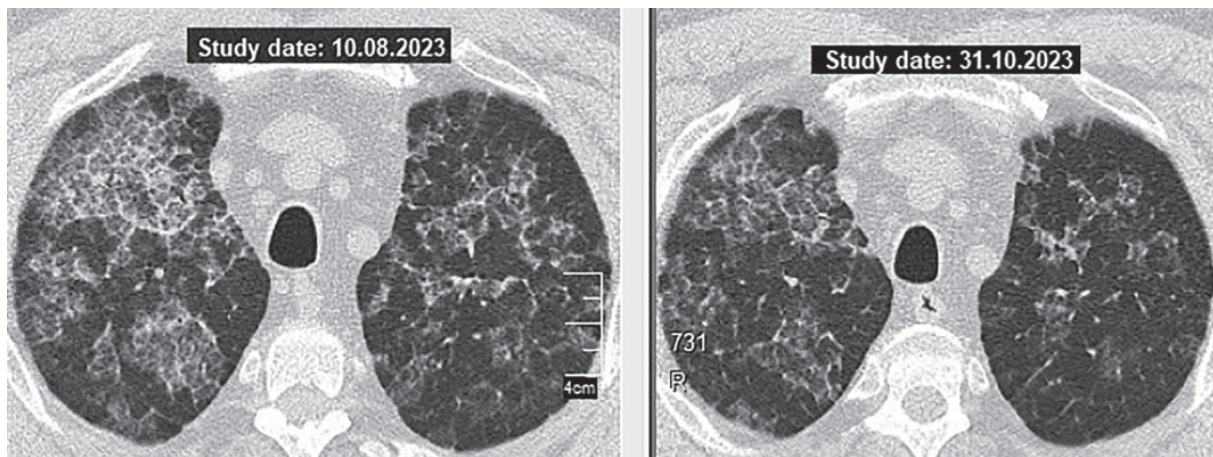


Рис. 10. КТ легень пацієнта С. від 10.08.2023 (ліворуч), аксіальний зріз на рівні рукоятки грудни.

	Unit	Pred.	Pre	%Pred.
TLco (Hb)	mmol/kPa/min ⁽¹⁾	11,27	7,74	69%
Kco (Hb)	mmol/kPa/min/l ⁽¹⁾	1,49	1,22	82%
Tdiff	s		9,92	
TLC	l	7,54	6,56	87%
VA	l	7,32	6,34	87%
FRC	l	3,61	2,43	68%
RV	l	2,18	1,62	74%
VI	l	5,23	4,94	95%
ERV	l	1,43	0,82	57%
RV/TLC	%	32	25	78%
FRC/TLC	%	53	37	69%

(1): ECCS 1993

Tested 31.10.2023

Рис. 11. Результати дослідження TLco, TLC та її структури у день третьої госпіталізації.

Через 1 місяць (10.08.2023) пацієнт був госпіталізований для проведення повторної серії (по 5) лікувальних ФБС. У день госпіталізації було проведено функціональне дослідження легень із визначенням TLC та її складових.

вих, відмічено покращення показника TLco, проте TLC та RV зберігалися ще на низькому рівні (рис. 8).

КТ легень у день госпіталізації демонструють рисунки 9 та 10, ліворуч. Відзначається значне зменшення площі ураження та збільшення прозорості паренхіми.

Через 2 місяця (30.10.2023) пацієнт був госпіталізований для проведення третьої серії (по 5) лікувальних ФБС. У день госпіталізації було проведено функціональне дослідження легень із визначенням TLC та її складових, відмічено покращення показника TLco, проте TLC та RV зберігалися ще на низькому рівні (рис. 11).

Необхідно відзначити, що за минулі 2 місяці у хворого значно покращилися показники легенево-капілярної дифузії (69 %) з покращенням TLC та її структури. Значно покращилися і результати КТ легень (рис. 9 та 10, праворуч).

Пацієнта виписано в задовільному стані під нагляд пульмонолога із рекомендаціями контрольного обстеження в Інституті через 6 місяців.

Висновок

Лікувальний бронхо-альвеолярний лаваж є ефективним методом лікування хворих на ЛАП. Результати даного клінічного спостереження, а також багаторічний досвід авторів статті свідчать про ефективність не тільки класичного методу лікувального БАЛ, але й ефективність та безпеку фіброbronхоскопії з використанням обмеженого об'єму розчину, особливо при субтотальному ураженні паренхіми легень.

ЛІТЕРАТУРА

- Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur. Respir. J. 2011;20:98–107.
- 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;177:752–762.
- Ben-Dov I, Kishinevsky 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.
- Trapnell BC, Witsett JA. Gm-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defence. Annu. Rev. Physiol. 2002;64:775–802.

REFERENCES

- Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur. Respir. J. 2011;20:98–107.
- 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;177:752–762.
- Ben-Dov I, Kishinevsky 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.
- Trapnell BC, Witsett JA. Gm-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defence. Annu. Rev. Physiol. 2002;64:775–802.

9. Gonzalez-Rothi RJ, Harris JO. Pulmonary alveolar proteinosis. Further evaluation of abnormal alveolar macrophages. *Chest*. 1986;90(5):656–661.
10. 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;190:875–880.
11. Greenhill SR, Kotton DN. Pulmonary alveolar proteinosis: a bench-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction. *Chest*. 2009;136:571–577.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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;24:115–118.
17. 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.
18. Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol. Oncol. Cell Ther.* 2014;7(4):127–135.
19. 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.
20. Samuels MP. Pulmonary alveolar lipoproteinosis complicating juvenile dermatomyositis. *Thorax*. 1988;43:939–940.
21. Wardwell NRJ, Miller R, Ware LB. Pulmonary alveolar proteinosis associated with a disease-modifying antirheumatoid arthritis drug. *Respirology*. 2006;11:663–665.
22. Tran Van Nhieu J, Vojtek AM, Bernaudin JF, et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with *Pneumocystis carinii*. Ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immunocompromised non-AIDS patients. *Chest*. 1990;98:801–805.
23. Lison D, Laloy D, Corazzari I, et al. Sintered indium-tin-oxide (ITO) particles: a new pneumotoxic entity. *Toxicol. Sci.* 2009;108:472–481.
24. 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.
25. Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181:427–428.
26. Gordon IO, Cipriani N, Arif Q, et al. Nonneoplastic Lung Diseases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009;133:1096–1105.
27. Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *RadioGraphics*. 2008;28:883–899.
28. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016;37:431–440.
29. 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.
30. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest*. 1998;114:1357–1362.
31. 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.
32. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:215–235.
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 autoantibodies 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;61:186–192.
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;122:1480–1485.
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. Seymour 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;27:585–593.
45. Kavuru MS, Bonfield TL, Thomassen MJ, et al. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167:1036.
9. Gonzalez-Rothi RJ, Harris JO. Pulmonary alveolar proteinosis. Further evaluation of abnormal alveolar macrophages. *Chest*. 1986;90(5):656–661.
10. 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;190:875–880.
11. Greenhill SR, Kotton DN. Pulmonary alveolar proteinosis: a bench-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction. *Chest*. 2009;136:571–577.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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;24:115–118.
17. 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.
18. Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol. Oncol. Cell Ther.* 2014;7(4):127–135.
19. 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.
20. Samuels MP. Pulmonary alveolar lipoproteinosis complicating juvenile dermatomyositis. *Thorax*. 1988;43:939–940.
21. Wardwell NRJ, Miller R, Ware LB. Pulmonary alveolar proteinosis associated with a disease-modifying antirheumatoid arthritis drug. *Respirology*. 2006;11:663–665.
22. Tran Van Nhieu J, Vojtek AM, Bernaudin JF, et al. Pulmonary alveolar proteinosis associated with *Pneumocystis carinii*. Ultrastructural identification in bronchoalveolar lavage in AIDS and immunocompromised non-AIDS patients. *Chest*. 1990;98:801–805.
23. Lison D, Laloy D, Corazzari I, et al. Sintered indium-tin-oxide (ITO) particles: a new pneumotoxic entity. *Toxicol. Sci.* 2009;108:472–481.
24. 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.
25. Costabel U, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181:427–428.
26. Gordon IO, Cipriani N, Arif Q, et al. Nonneoplastic Lung Diseases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009;133:1096–1105.
27. Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *RadioGraphics*. 2008;28:883–899.
28. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016;37:431–440.
29. 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.
30. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest*. 1998;114:1357–1362.
31. 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.
32. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:215–235.
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 autoantibodies 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;61:186–192.
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;122:1480–1485.
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. Seymour 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;27:585–593.
45. Kavuru MS, Bonfield TL, Thomassen MJ, et al. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167:1036.

-
46. Luisetti M, Rodi G, Peroti C, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009;33:1220–1222.
 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;33:1503–1506.
 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.
 46. Luisetti M, Rodi G, Peroti C, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009;33:1220–1222.
 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;33:1503–1506.
 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.
-