

ОБЗОРЫ

УДК 616.24-002-007.17:616-073.756.8

АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ЛЕГОЧНЫЙ ПРОТЕИНОЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, КЛИНИКО-РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ, ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ТЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССА)

А.В.Леншин¹, А.В.Ильин¹, М.Ф.Киняйкин², С.А.Крайнов¹

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ,
690002, г. Владивосток, просп. Острякова, 2

РЕЗЮМЕ

Общепринятые классификации идиопатических интерстициальных заболеваний легких включают в себя, помимо альвеолярного легочного протеиноза (АЛП), саркоидоз, идиопатический пневмофиброз, гистиоцитоз Х, идиопатические интерстициальные альвеолиты – острый интерстициальный альвеолит (острую интерстициальную пневмонию, синдром Хаммана-Рича) и др. АЛП является редким, но потенциально излечимым заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся нарушением метаболизма сурфактанта, что становится причиной накопления в альвеолах белкового материала (поверхностно-активных веществ) и его компонентов, включая фосфолипиды. Особенностью АЛП (а это, безусловно, учитывается в диагностическом процессе), является скудная клиническая картина, не соответствующая обширным легочным поражениям, регистрируемым на рентгенограммах и, особенно, при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с постпроцессинговой обработкой изображений. В данной статье проанализирована отечественная и зарубежная литература последних лет, отражающая процессы диагностики, лечения и реабилитации больных АЛП.

За последние 5 лет мы обследовали, лечили и наблюдали в динамике 6 больных АЛП (объединённый реестр Амурской области и Приморского края). В данном сообщении представлено одно из оригинальных наблюдений, где на разных этапах при неоднократных предварительных обследованиях пациентки с АЛП клиническая и КТ-диагностика были ошибочны. Достаточно сказать, что четыре МСКТ-исследования были сделаны в раз-

личных подразделениях Амурской области и в Приморском крае с доминирующим заключением – идиопатический фиброзирующий альвеолит, и это несмотря на то, что АЛП имеет свои достаточно специфичные диагностические признаки, существенно отличающиеся от клинико-радиологических признаков идиопатического фиброзирующего альвеолита. По причине клинико-радиологических ошибок была неправильно выполнена первая открытая биопсия без специальной окраски биоптатов на наличие белковых компонентов. В результате системных ошибок проведено несколько курсов неадекватной кортикостероидной терапии, что способствовало возникновению осложнений течения заболевания в виде рецидивирующей полисегментарной пневмонии. Окончательное клиническое обследование позволило заподозрить аутоиммунную форму АЛП, и повторная открытая биопсия с окрашиванием биоптата реактивом Шиффа (PAS-реакция) позволила установить достоверный диагноз. При динамическом мониторинге через 6 месяцев, включающем МСКТ, у данной больной зарегистрирована практически полная спонтанная регрессия патологических изменений в легочной ткани.

Ключевые слова: альвеолярный легочный протеиноз, лучевая диагностика, мультиспиральная компьютерная томография, биопсия, PAS-реакция.

SUMMARY

ALVEOLAR PULMONARY PROTEINOSIS
(LITERATURE REVIEW,
CLINICAL-RADIOLOGIC OBSERVANCE,
ASSESSMENT OF THE COURSE DYNAMICS)

A.V.Lenshin¹, A.V.Il'in¹, M.F.Kinyaykin²,
S.A.Kraynov¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Pacific State Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

In standard classifications of interstitial pulmonary diseases alveolar pulmonary proteinosis (APP) by etiologic signs is referred to the group of idiopathic ones, where besides APP there is sarcoidosis, idiopathic pneumofibrosis, Hand-Schuller-Christian disease, idiopathic interstitial alveolitis (acute interstitial pneumonia, Hamman-Rich syndrome) and others. APP is a rare but potentially curable disease of unknown etiology, characterized by the disorder of surfactant metabolism, which leads to accumulation of protein in alveoli (superficially active substances) and its components, including phospholipids. The main feature of APP (and this is definitely taken into account in diagnostics) is its poor clinical picture which does not correspond to large pulmonary damages registered in roentgenograms and at multispiral computer-aided tomography (MSCT) with post processing image processing. This article gives a review of recently published domestic and foreign literature.

During 5 years we examined, treated and observed in dynamics 6 patients with APP. This report presents one research whose feature is the wrong clinical diagnosing of the disease at all preliminary stages of examination of the patient with APP. Because of clinical mistakes open biopsy was done in a wrong way, without special painting of biopsy material upon the presence of protein components. As a result of system mistakes several courses of improper therapy were done, which led to complications of the disease in the form of recurrent pneumonia. Final clinical-radiologic examination allowed to diagnose autoimmune form of APP, and the repeat open biopsy with the painting of biopsy material with Schiff's reagent (PAS-reaction) gave us a chance to make a final diagnose. At dynamic monitoring with the help of MSCT in 6 months this patient had almost complete spontaneous APP remission.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, roentgen diagnostics, computer-aided tomography, biopsy, PAS reaction.

Введение

Альвеолярный легочный протеиноз (АЛП) является редким, но потенциально излечимым заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся нарушением метаболизма сурфактанта, что становится причиной накопления в альвеолах белкового материала (поверхностно активных веществ – ПАВ и его компонентов, включая фосфолипиды), не вызывая при этом воспалительной реакции интерстиция. Синонимы: альвеолярный липопротеиноз, альвеолярный фосфолипидоз [9]. Болезнь была впервые описана S.H.Rosen et al. в 1958 г. [61].

Заполнение альвеол сурфактантом способствует развитию умеренно прогрессирующей одышки, степень выраженности которой не коррелирует с объемом

альвеолярного наполнения и является величиной переменной [21]. По данным авторов [48, 51, 74], при гистохимическом исследовании биопсионного материала белковый альвеолярный субстрат дает положительную PAS-реакцию (*Periodic Acid-Schiff*). Ряд исследователей [18, 72] специфические белковые агрегаты, характерные для АЛП, идентифицируют с помощью сывороточных и фенотипических маркеров.

Мужчины болеют в 3-4 раза чаще женщин, преимущественно в возрасте 30-35 лет. Среди заболевших преобладают курильщики (70%). Болезнь встречается и у детей (в том числе младенцев) и пожилых людей. Ряд авторов [17, 22, 30, 38, 62] обобщают особенности течения АЛП, включая и МСКТ-семиотику, у пациентов в раннем детском или младенческом возрасте. МСКТ-картина практически идентична изменениям, наблюдаемым у взрослых.

При патологоанатомическом исследовании в альвеолах содержится материал, который представляет собой сурфактантоподобное вещество. Это фосфолипиды с ярким пурпурным цветом при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция) [48, 74].

Выделяют следующие формы АЛП: первичную (наследственную, врожденную, генетическую), аутоиммунную (ранее называвшуюся приобретенной или идиопатической) и вторичную (псевдопротеиноз).

Первичные формы АЛП, являются исключительно редкими и вызваны мутациями генов, кодирующих ПАВ (липидов и белков) [4, 23, 62, 74].

Вторичный АЛП также является очень редкой формой данного заболевания и встречается приблизительно у 10% пациентов среди всей популяции приобретенных АЛП [25, 43]. Вторичные формы, как правило, ассоциируются с легочными профзаболеваниями, гематологическими злокачественными процессами, оппортунистическими инфекциями. L.F.Gao et al. [35] изучили воздействие угольной пыли и вредных газов на возникновение АЛП. S.Hisata et al. [40] отмечают возможные закономерности возникновения АЛП после контакта с мелкими частицами пыли, образованными в результате землетрясения в Японии. M.Nakano, K.Omae [56] сообщают о возможном влиянии на возникновение АЛП легкого металла индия у работников предприятий по его добыче и переработке. По данным ряда авторов [54, 70], вторичный АЛП наблюдается у больных с гемобластомами. H.Liu et al. [50] сообщают о нередком сочетании АЛП с онкологическими процессами в различных органах, в том числе и легких. A.D.Punatar et al. [60] провели анализ обширной англоязычной литературы за 60 лет (с 1950 по 2010 гг.) с целью изучения ассоциированных с АЛП, в первую очередь, оппортунистических инфекций. Всего было проанализировано 75 случаев. В перечень инфекций входили: нозокомиальные инфекции (43%), поражения микобактериями (37%), грибковые инфекции (20%).

Аутоиммунные (идиопатические) формы АЛП составляют основную группу данного заболевания (около 90%) [4, 12, 21, 25]. У пациентов с такими формами АЛП обнаруживают повышенные титры антител к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимули-

рующему фактору (ГМКСФ). Среди заболевших преобладают курильщики (70%).

Распространенность

Распространенность АЛП колеблется в больших пределах: от 0,36 случаев до 1 на млн населения [26, 38, 59]. J.J.Presneill et al. [59] приводят следующую статистику: заболеваемость составляет 0,36, а распространенность – 3,7 случаев на млн населения. По данным S.Saras et al. [63], распространенность приобретенного (аутоиммунного) АЛП составляет 0,37 на 100 тыс. человек. По данным отечественных авторов [2, 4, 10, 12], встречаемость АЛП среди населения составляет 1–4 на 1 млн. За последние годы отмечается существенный рост заболеваемости АЛП [76].

Несмотря на редкость АЛП, интерес медицинских работников к данному заболеванию возрастает с каждым годом. Так, O.C.Ioachimescu, M.S.Kavuru [42] сообщают, что к моменту публикации статьи (2006 г.) в литературе было зарегистрировано около 500 описаний клинических случаев АЛП.

Для учета и объективной обработки редко встречаемого клинического материала многие авторы отмечают целесообразность организации национальных реестров, в которых объединяются различные варианты АЛП и другие редко встречающиеся заболевания. M.C.Montero et al. [55] опубликовали обзор испанского медицинского реестра с 1971 г. по июнь 1994 г., в котором зарегистрировано только 9 случаев АЛП. B.Lara Gallego et al. [47] сообщают, что с целью более тщательного изучения редких болезней, планирования и финансирования их лечения в Испании создан Национальный реестр, который обобщает и анализирует целый ряд редких болезней, включающих и АЛП. Z.Xu et al. [76] опубликовали аналитические данные реестра в КНР, где с 1965 по 2006 гг. был зарегистрирован 241 случай АЛП.

В 2012 г. Министерством здравоохранения РФ введено понятие «орфанных» (редких) заболеваний. Редкими (орфанными) называются тяжелые заболевания, которыми страдают менее 10 человек на 100 тыс. населения. Закон «Об основах охраны здоровья» предусматривает составление нескольких федеральных реестров, т.е. полного списка заболеваний, которые признаются редкими в нашей стране, списка «жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих орфанных заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности», а также поименного перечня больных всеми формами этих болезней. В Перечень редких (орфанных) заболеваний, опубликованный 7 мая 2014 г., включено 215 заболеваний. АЛП в этом списке нет, хотя это двустороннее, полисегментарное (субтотальное) диффузное легочное заболевание, по мнению большинства исследователей, встречается 1 на млн населения.

Клинические проявления

Клиническая симптоматика АЛП скудная, а в ряде случаев заболевание протекает и вовсе бессимптомно. Клинические проявления не коррелируются с многообразными и выраженными рентгенологическими (по

данным МСКТ) изменениями в легочной ткани. Несомненно у большей части пациентов клинических проявлений и рентгенологических данных подчеркнуто в ряде работ [7, 12, 18, 33, 44, 52]. Так, A.Khan, R.Agarwal [44] справедливо утверждают, что подострые формы АЛП, вследствие отсутствия каких-либо клинических проявлений, задерживают своевременную диагностику заболевания на месяцы или годы.

Течение болезни, в основном, доброкачественное. Ряд авторов [58, 67] характерным считают волнообразное (рецидивирующее) течение заболевания. A.Chropeou et al. [29] отмечают, что вариабельность течения заболевания может быть обусловлена как спонтанной регрессией, так и летальным исходом вследствие присоединившихся инфекций. Подобное наблюдение описывают Д.Ф.Хабибуллина и соавт. [13].

Трудности диагностики обусловлены отсутствием патогномичных клинических признаков. От начала заболевания до установления диагноза нередко проходит около 3 лет. У 40% больных АЛП первоначально ставят диагноз двусторонней пневмонии, часто диагностируют туберкулез и назначают противотуберкулезную терапию [5]. У большинства больных в период развернутой фазы заболевания ведущими симптомами АЛП являются постепенно нарастающая одышка и кашель. Одышка вначале беспокоит преимущественно при физической нагрузке, а затем и в покое. Кашель непродуктивный или сопровождается отхождением небольшого количества мокроты. Кровохарканье отмечается крайне редко. Больные жалуются также на потливость, похудение, общую слабость, снижение работоспособности. J.Fijolek et al. [33], наблюдавшие за 17 больными АЛП, отмечают, что эти вышеперечисленные клинические симптомы регистрировались только у 10 из 17 пациентов. 7 больных на момент поступления жалоб не предъявляли, и у них наблюдалась спонтанная ремиссия заболевания. R.Tazawa et al. [73] для выяснения факторов риска рецидива АЛП после GM-CSF ингаляции у 35 больных проводили мониторинг каждые 6 месяцев. Клинические, серологические и рентгенологические особенности пациентов после окончания ингаляционной терапии были проанализированы после 30-месячного наблюдения. Результаты: во время наблюдения у 23 пациентов наступила стойкая ремиссия процесса, а у остальных – рецидивирующее течение заболевания.

Прогрессирование одышки с появлением признаков интоксикации организма зачастую связано с присоединением инфекции дыхательных путей [17, 20, 32]. J.W.Antoon et al. [17] отмечают, что у пожилых пациентов, а также умственно отсталых младенцев может быть сочетание АЛП с экзогенной липидной пневмонией (холестериновый пневмонит).

По данным J.J.Presneill et al. [59], прогноз для взрослых пациентов с АЛП в последние годы меняется в лучшую сторону, и пятилетняя выживаемость наблюдается у 80% пациентов. Клиническая ремиссия также может происходить либо спонтанно, либо после терапии, хотя такие случаи могут представлять именно фазу ремиссии, а не полное спонтанное разрешение [8,

58, 67]. Ряд авторов [29, 32], по данным динамической МСКТ, описывают трансформацию зон матового стекла, характерных для АЛП, в полисегментарный легочный фиброз.

Осложнения

Ряд авторов [16, 54, 68] описывают в своих наблюдениях тяжелые осложнения АЛП: легочную эмболию, тяжелые формы пневмонии и др. J.D.Godwin et al. [36] отмечают, что осложнения АЛП необычны, но среди тех, которые регистрируются, имеют место инфекции (чаще всего *Nocardia asteroides*) и фиброз интерстиция. Авторы подчеркивают, что очаговая пневмония, возникающая как осложнение АЛП, на обычных рентгенограммах может не регистрироваться.

Диагностика

По данным Е.И.Шмелева [15], обобщившим информацию об интерстициальных болезнях легких (ИБЛ), куда входит и АЛП, диагностические ошибки отмечаются у 75-80% больных ИБЛ, а адекватная помощь им оказывается обычно лишь через 1,5-2 года после возникновения первых признаков заболевания, что отрицательно влияет на эффективность лечения и прогноз. Следствием диагностических ошибок, по мнению автора, является неправильное лечение, причем с использованием достаточно агрессивных методов: антибиотиков, глюкокортикостероидов, цитостатиков. M.J.McDonnell et al. [52] также солидарны с этой точкой зрения. Авторы подчеркивают, что ошибки диагностики (в большей степени гиподиагностика) часто встречаются в практике врача пульмонолога, особенно в диагностике ИБЛ и, в частности, АЛП.

По мере прогрессирования болезни выявляют тенденцию к формированию рестриктивного синдрома: снижается диффузионная способность легких. Степень гипоксемии зависит от тяжести заболевания.

А.Г.Чучалин и соавт. [14], считая инвазивные методы диагностики ИБЛ в определенной степени агрессивными, рекомендуют назначать превентивную терапию кортикостероидами и иммуносупрессантами и проводить КТ-мониторинг, что позволяет, по их мнению, избежать биопсий легкого.

G.Hunninghake et al. [41] утверждают, что при тщательном клиническом и инструментальном обследовании правильный диагноз можно установить у 80-85% пациентов с идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ). Положительная прогностическая ценность с уверенным (определенным) клиническим диагнозом ИФЛ в разных клинических центрах составляла 80%. При этом положительная прогностическая ценность была выше, когда диагностика осуществлялась в среде пульмонологов (87%) или радиологов (96%). Не отрицая важности диагностической биопсии легких при неопределенном диагнозе ИФЛ, авторы проведенных исследований показывают, что клинические и рентгенологические данные, способствующие надежности и точности диагностики ИФЛ, выполненные опытным пульмонологом или радиологом, достаточны,

чтобы устранить необходимость проведения инвазивной биопсии легких. Тем не менее, большинство специалистов считают, что достоверный диагноз АЛП может быть установлен только с помощью биопсии легких [6, 32, 33, 39, 63, 74]. Авторы предпочитают открытую биопсию легких OLB (распространенная в зарубежной литературе аббревиатура *Open Lung Biopsy*), считая ее золотым стандартом диагностики. Некоторые [37] используют электронную микроскопию осажденной мокроты, другие [40, 64] – трансбронхиальную биопсию легкого или крио-трансбронхиальную биопсию легкого [34], заменяющую травматичную открытую биопсию.

Многие авторы [21, 24, 33] подчеркивают эффективные диагностические возможности исследования бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). F.Bonella et al. [24] за 30 лет проанализировали большую группу (70) больных АЛП. В качестве основного метода диагностики заболевания в 83% случаев использовали БАЛ. Авторы считают, что использование БАЛ для диагностики АЛП может уменьшить необходимость гистологического подтверждения.

Дифференцировать это заболевание следует с другими диссеминированными процессами в легких. В первую очередь нужно иметь в виду ИФЛ, отек легких, неспецифический интерстициальный пневмонит, криптогенную консолидирующую пневмонию, аллергический пневмонит, терминальную (фиброзную) стадию саркоидоза и др. [31, 34, 57, 71].

При исследовании мокроты, как считает ряд авторов [48, 51, 74], может быть выявлено ШИК-положительное вещество. Показатели функции внешнего дыхания могут быть в пределах нормы.

Ряд авторов [19, 49] для уточняющей диагностики АЛП используют различные иммунологические методы, в частности, Y.Q.Li et al. [49] получили положительный результат у 12 пациентов, применив колониестимулирующий фактор (GM-CSF) антител в сыворотке крови.

В последние годы многие исследователи [46, 70, 72] изучали влияние стволовых клеток на патогенез АЛП, использовали их для разработки методов уточняющей диагностики и дифференциальной диагностики заболевания.

Ряд авторов предлагают использовать в диагностике АЛП разработанные в последние годы сывороточные маркеры [18, 72].

А.Г.Сотникова и соавт. [12] считают, что инновационным методом, который, возможно, скоро войдет в арсенал врачей для диагностики АЛП, является конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей – новый проводимый при помощи специального зонда бронхоскопический метод, основанный на визуализации внутриальвеолярных структур, обладающих аутофлюоресценцией.

Ранее для верификации диагноза было обязательным проведение биопсии легочной ткани (трансбронхиальной или видеоторакоскопической). В настоящее время в случае наличия 3-х критериев: характерной картины на МСКТ, белкового материала в жидкости

БАЛ и значимого титра антител к ГМКСФ – диагноз АЛП может быть установлен с высокой степенью достоверности [12].

Лучевая диагностика

По мнению Е.И. Шмелева [15], основные компоненты диагностики ИБЛ, включая АЛП, «это изучение анамнеза, оценка клинической симптоматики, рентгенологических, функциональных, лабораторных и биопсионных данных. Каждый из этих компонентов вносит свой вклад в диагностический процесс, при этом не следует игнорировать или переоценивать значимость каждого из них». Этим аргументам трудно что-либо противопоставить. Аналогичной точки зрения придерживается большинство отечественных ученых [1, 3, 11], занимающихся проблемой ИБЛ и, в частности, АЛП. Применение компьютерных томографов последних поколений (МСКТ) раскрывает широкие диагностические возможности, опережающие по информативности результаты клинических обследований в уточняющей диагностике и дифференциальной диагностике АЛП. Нужно подчеркнуть, что более чем у 75% пациентов с этим заболеванием патологические изменения в легких впервые выявляются при профилактическом флюорографическом исследовании. Объясняется это отсутствием каких-либо клинических проявлений в начальных стадиях неосложнённого аутоиммунного АЛП.

Актуальность проблемы лучевой диагностики АЛП подчеркивается в многочисленных публикациях. Так, только за последние 2 года (2013-2014 гг.) в англоязычной литературе (по результатам нашего анализа) было опубликовано 39 научных работ, в которых раскрывается весь спектр МСКТ-рентгеносемиотики (паттернов) различных форм АЛП. Часть из этих работ заслуживает особого внимания [21, 31, 45, 51, 53, 57, 66, 70].

Неосложненные формы АЛП выявляются комплексом радиологических диагностических паттернов. Часть из них обладает достаточно высокой специфичностью, позволяющей даже в амбулаторной практике, при условии применения МСКТ, уверенно диагностировать АЛП, не прибегая к биопсии. Радиологические характеристики основных, наиболее важных паттернов и их клиническое применение отражено в ряде публикаций [22, 28, 57, 66, 70].

Так, L.Berteloot et al. [22] проанализировали клинико-радиологические изменения первичного (генетического) АЛП. Обследовано 24 ребенка (средний возраст – 12 месяцев). У всех пациентов распределение поражений было симметричным. Авторами не отмечено никакой корреляционной связи между радиологическими и клиническими данными. Ими выделены наиболее часто встречаемые паттерны: зоны матового стекла (100%); утолщения междольковых перегородок (100%); симптом булыжной мостовой «*crazy-paving*» (92%), консолидация легочной паренхимы (67%), гиперинфляция (67%), кистозные поражения (8%).

Q.L.Chen et al. [28] у 17 больных с аутоиммунной

формой АЛП изучали корреляционную зависимость между функциональными изменениями в легких при АЛП и имидж-диагностическими результатами, полученными с помощью КТ высокого разрешения (HRCT). Количественные параметры HRCT включали в себя: общий объем легких (ПДК), общую массу легочной ткани (TLM), воздухонаполнение объема легких (AFLV), среднюю плотность легких (ALD) и отношение количества воздухонаполненности легких (AFLV) к ПДК – AFLV/ПДК. Корреляция между функциональными и HRCT-параметрами была достаточно высокой: в пределах ($r=0,469-0,659$). Количественная оценка функциональных параметров, полученных при HRCT, как считают авторы, необходима для объективной оценки как тяжести, так и прогноза заболевания у больных АЛП.

Ряд авторов [27, 44, 53, 75] считают, что симптом булыжной мостовой встречается практически у 100% больных с АЛП, но не является специфическим и может наблюдаться и при ряде других заболеваний: альвеолярном кровотечении, липидной пневмонии, некоторых опухолевых процессах и др. Так, A.Senturk et al. [66] наблюдали паттерн булыжной мостовой у больного с сердечной недостаточностью и другими формами патологии сердца.

Многие специалисты [25, 44, 51, 54, 65] считают, что сочетания диагностических паттернов и «*acid-Schiff-positive material*» являются абсолютными для постановки правильного диагноза АЛП. Следует отметить, что не все авторы паттерн «*crazy-paving*» отмечают у 100% больных АЛП. Так, P.Mehrian et al. [53] фиксировали этот паттерн у 83% пациентов, L.Berteloot et al. [22] – у 92%.

Подавляющее число авторов отмечают, что у больных АЛП визуализируется характерный для этого заболевания паттерн «матовое стекло». В то же время A.H.El-Sherief et al. [31] считают, что снижение пневматизации по типу матового стекла является многоплановым и неспецифическим симптомом и может быть при целом ряде заболеваний. Наиболее распространенные из них: отек легких, альвеолярное кровотечение, неспецифическая интерстициальная пневмония, аллергический пневмонит и АЛП.

Интересные результаты получены P.Mehrian et al. [53]. Авторы обследовали методом HRCT 35 больных аутоиммунным АЛП, диагноз у которых был верифицирован с помощью БАЛ или открытой биопсии. Утолщение междольковых перегородок было отмечено у 100% пациентов, паттерн матового стекла был у 91%, паттерн «*crazy-paving*» (симптом булыжной мостовой) – у 83%, двусторонний симметричный характер поражения – у 97%. У большей части пациентов (80%) общая степень специфического поражения паренхимы (матовое стекло) была от 50 до 75%. Кроме этих традиционных симптомов, у ряда больных были обнаружены дополнительные изменения: консолидированные процессы (63%), легочные узелки (31%), медиастинальная лимфаденопатия (23%), плевральный выпот (8,6%).

Многие исследователи, анализируя типичные для

АЛП радиологические паттерны, заостряют внимание еще на одном важном диагностическом признаке – резком переходе от измененных участков паренхимы лёгких (затемнение) в неизменные (просветление), создающие картину своеобразной ландшафтообразной структуры МСКТ-изображения легких [36, 43, 44, 51, 53, 69]. Эта характерная неравномерность поражения обусловлена тем, что часть альвеол может быть заполнена белково-липидным материалом, а соседние участки могут оставаться интактными. Структура альвеол и межальвеолярных перегородок при этом не нарушена [12].

Таким образом, современные методы имидж-диагностики АЛП с использованием цифровой рентгенофлюорографии, позволяют активно выявлять доклинические формы заболевания, а с помощью МСКТ создается возможность проводить уверенную диагностику и дифференциальную диагностику АЛП в разгар заболевания, прогнозировать и осуществлять динамический мониторинг в процессе его лечения.

Основные диагностические паттерны, характерные для АЛП:

- паттерн «матового стекла»;
- паттерн подчеркнутых, утолщенных междольковых перегородок;
- паттерн «булыжной мостовой»;
- ландшафтообразное изображение участков сниженной пневматизации;
- несоответствие клинических данных объему патологических радиологических изменений.

Далее в статье мы приводим описание клинического наблюдения альвеолярного протеиноза у женщины, выявленного случайно при проведении планового медицинского осмотра.

Здесь следует добавить, что данный информационный материал, отражающий особенности клинического применения высокотехнологических методов диагностики, включающих КТ с современным программным обеспечением и набором инструментальных средств последнего поколения, несомненно, будет востребован в практике онколога, хирурга, патологоанатома и др.

Клиническое наблюдение

За последние 5 лет мы обследовали, лечили и наблюдали в динамике 6 больных АЛП, проживающих в Амурской области (n=3) и Приморском крае (n=3).

Закономерным у всех больных, находившихся под нашим наблюдением, является то, что на предыдущих этапах обследования, в том числе и в стационарах ведущих региональных клинических учреждений, предварительный диагноз был ошибочен. У 3 больных выставлен диагноз фиброзирующего альвеолита, 2 больным в течение года проводилось противотуберкулезное лечение по поводу диссеминированного туберкулеза и 1 пациенту – терапия по поводу двусторонней рецидивирующей полисегментарной пневмонии.

Достоверная диагностика АЛП (до патоморфологической верификации) осуществлялась нами на основании МСКТ с постпроцессинговой обработкой,

включающей 3D и мультипланарную (МПП) реконструкцию. Для окончательной диагностики всем больным выполнялась открытая биопсия легких с обработкой биоптата реактивом Шиффа (PAS-реакция)

У 3 больных осуществлялся лечебный БАЛ с положительным клиническим эффектом. У 1 пациента, с осложнённой формой АЛП (микоплазменная пневмония, отек легких), несмотря на проводимую терапию, был летальный исход. У 2 больных отмечалась спонтанная ремиссия.

При ретроспективном изучении результатов МСКТ-исследований у всех больных регистрировались патогномоничные для АЛП паттерны. Результаты исследований позволяют утверждать, что диагноз АЛП мог быть поставлен или предположен уже на первых этапах обращения больного к врачу.

В данной статье мы приводим описание клинического наблюдения АЛП у женщины 55 лет, выявленного при проведении планового медицинского осмотра, включающего рентгенографию грудной клетки. При анализе рентгенограммы заподозрены диффузные интерстициальные изменения в обоих легких. Жалоб пациентка практически не проявляла (умеренная одышка при подъеме по лестнице, сухой кашель). Из анамнеза: в 2012 г. дважды лечилась в стационаре по месту жительства по поводу острой пневмонии.

При плановом рентгенологическом исследовании заподозрены диффузные интерстициальные изменения в обоих легких (при отсутствии выраженных клинических проявлений). Для уточнения диагноза в апреле 2013 г. в консультативной поликлинике г. Благовещенска выполнена КТ, результатом которой стало заключение: «МСКТ-картина характерна для идиопатического фиброзирующего альвеолита». С диагнозом идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) больная госпитализирована в специализированное пульмонологическое отделение. Назначен курс терапии преднизолоном, ежедневно по 40 мг. После проведенного двухнедельного курса кортикостероидной терапии выполнена контрольная МСКТ. Отмечена отрицательная динамика, проявляющаяся появлением полисегментарных участков пневмонической инфильтрации. К проводимой гормонотерапии добавлено внутривенное введение антибиотиков.

После улучшения самочувствия переведена в торакальное отделение, где была сделана диагностическая торакоскопия. Гистология: биоптаты ткани легкого с выраженным хроническим воспалением, гиалиноз. Больная была повторно переведена в пульмонологическое отделение. Доза преднизолона увеличена до 60 мг/сутки и, кроме того, выполнены две инфузии циклофосфана по 600 мг. На момент выписки из стационара клинически и томографически без динамики. Рекомендовано продолжить прием преднизолона со снижением дозы с 60 до 5 мг. После окончания приема преднизолона через 4 месяца проведено контрольное (№3) МСКТ-исследование. Динамики процесса не зарегистрировано, диагноз остается прежним – ИФА.

Результаты МСКТ-исследований в динамике представлены на серии рисунков (рис 1, 2, 3).

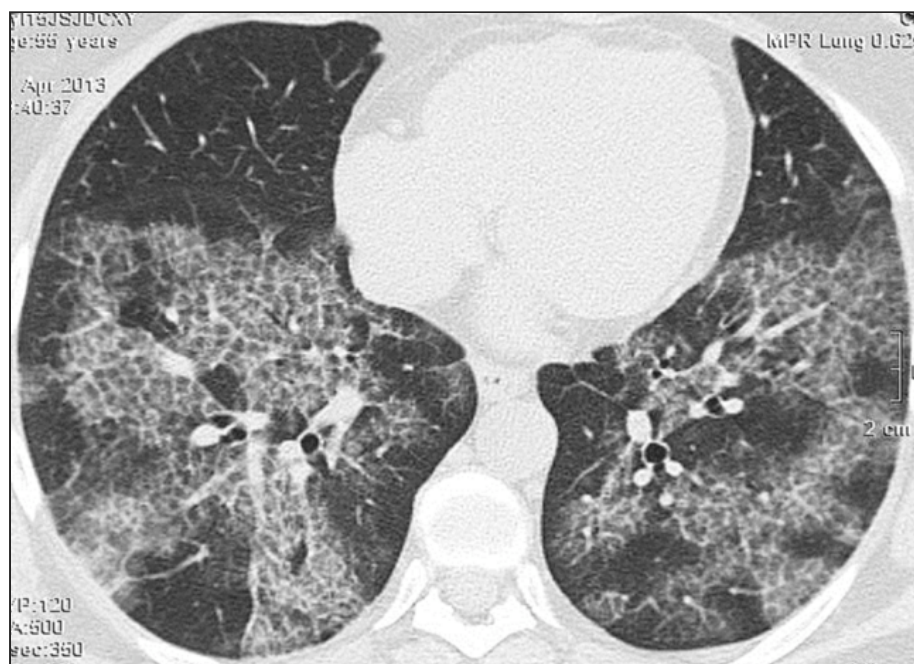


Рис. 1. Больная Б., 55 лет, альвеолярный легочный протеиноз. Первое МСКТ органов грудной клетки в консультативной поликлинике от 01.04.2003. Аксиальная проекция. Томографический срез на уровне нижней зоны легких.

Специфические для АЛП паттерны: зоны снижения пневматизации по типу матового стекла; подчеркнутость и уплотнение междольковых перегородок; булыжная мостовая («crazy-paving»); четкие границы перехода в неизмененные участки легочной ткани; ландшафтообразная архитектура паренхимы легких.

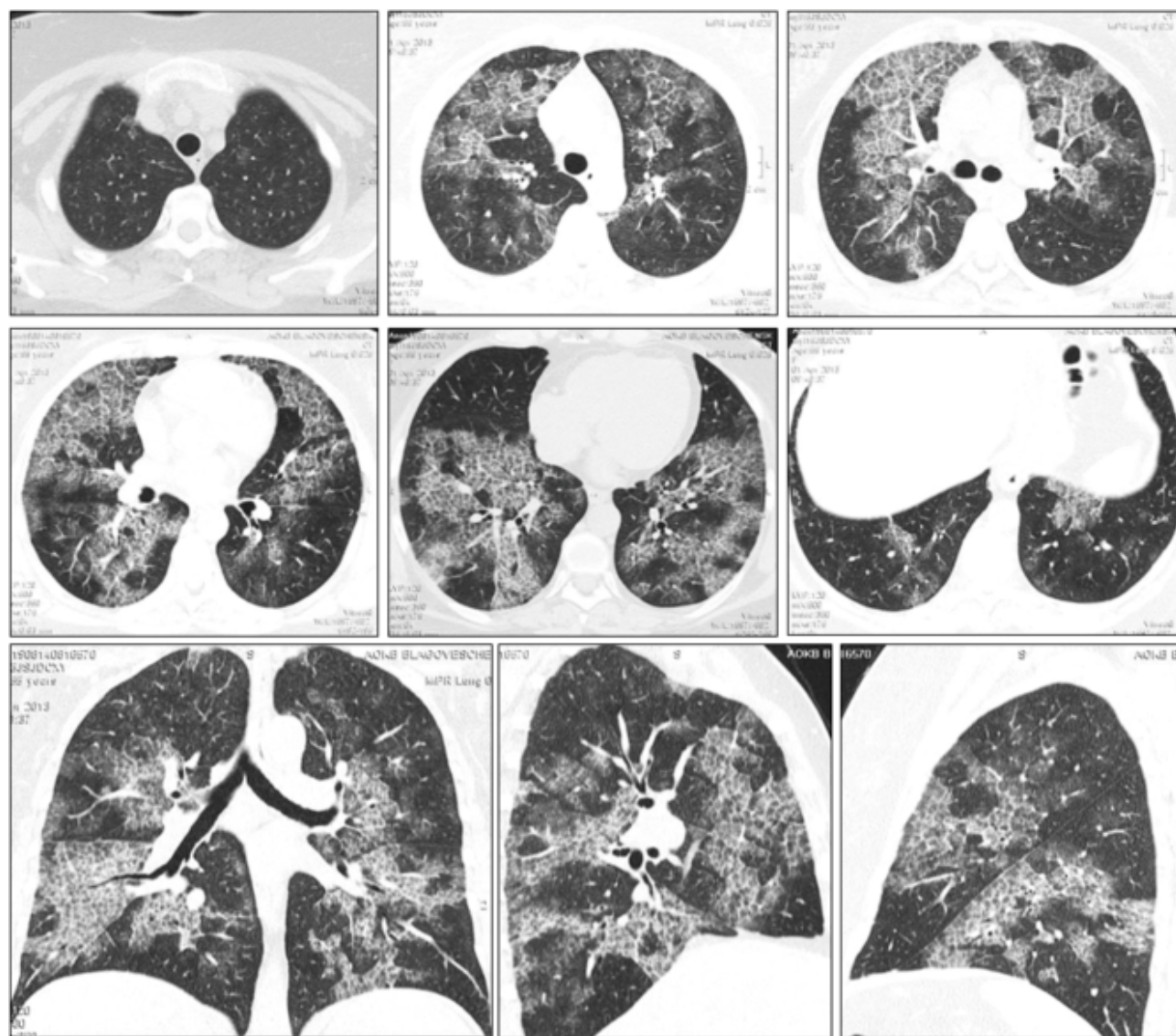


Рис. 2. Больная Б., 55 лет, альвеолярный легочный протеиноз. МСКТ органов грудной клетки. Верхние 2 ряда снимков – последовательные апикально-каудальные снимки в аксиальной проекции. Нижний ряд – МПР в краниальной, правой боковой и левой боковой проекциях. Описание изображений в тексте.

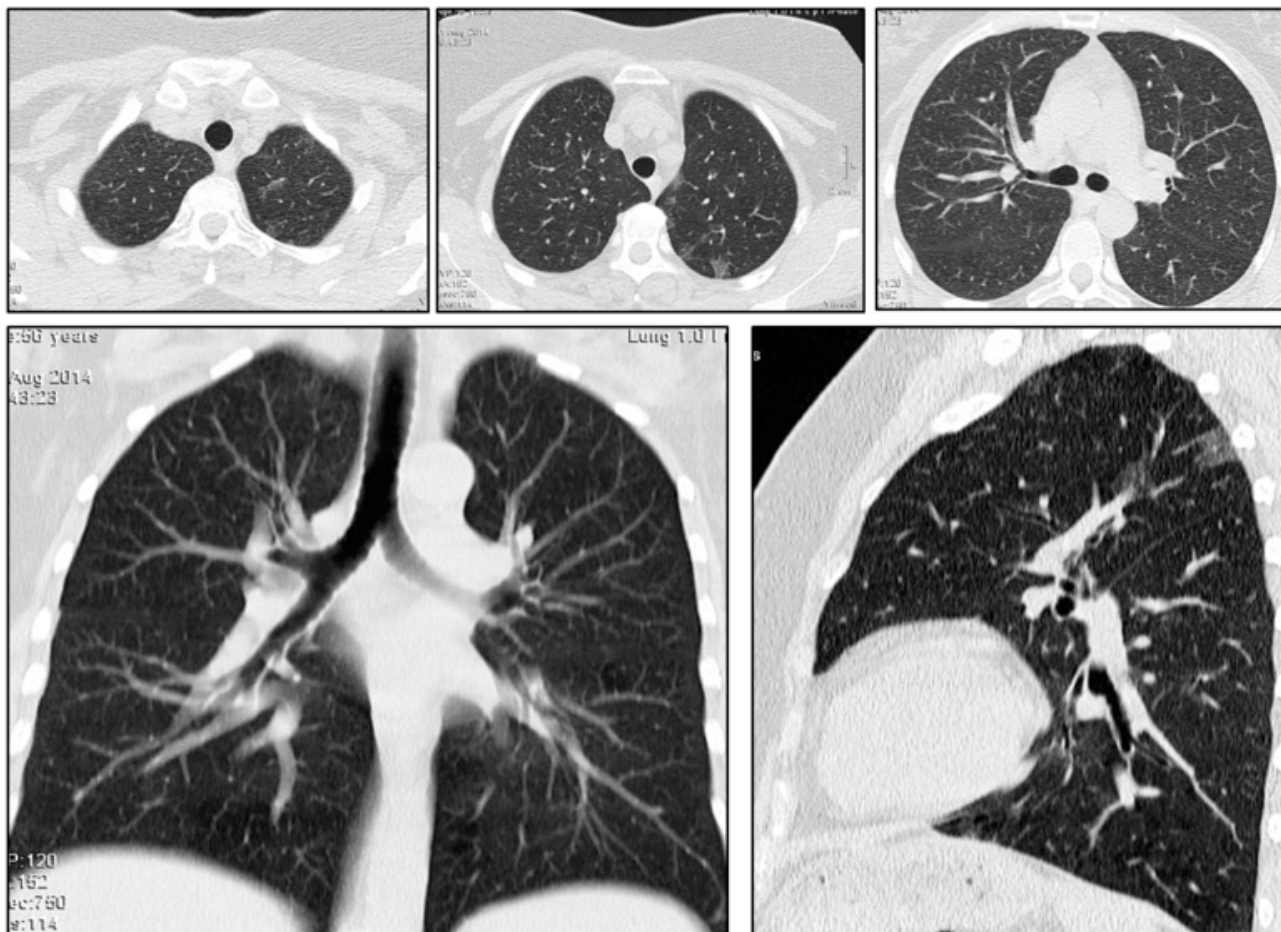


Рис. 3. Больная Б., 55 лет, альвеолярный легочный протеиноз, стадия спонтанной практически полной ремиссии. МСКТ органов грудной клетки. Верхний ряд снимков – последовательные апикально-каудальные томографические срезы в аксиальной проекции. Нижний ряд – МПР в краниальной и левой боковой проекциях. Описание изображений в тексте.

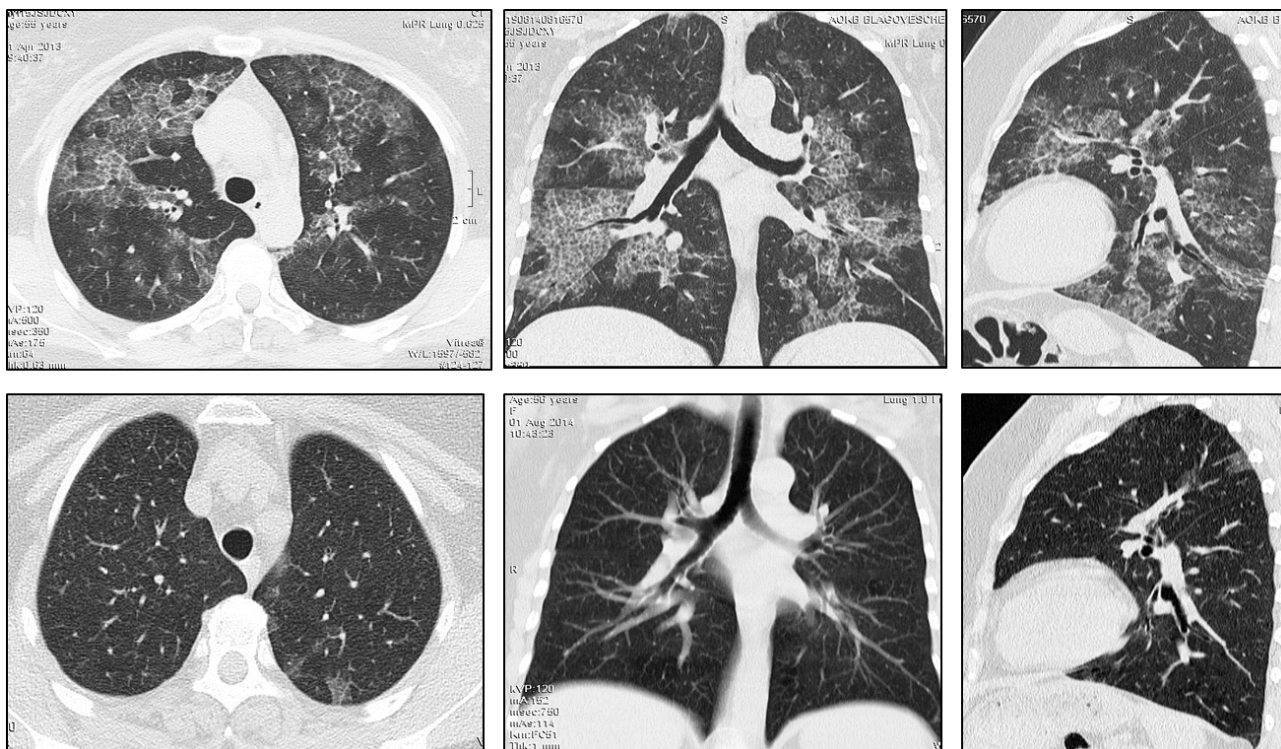


Рис. 4. Больная Б., 55 лет, альвеолярный легочный протеиноз, стадия спонтанной практически полной ремиссии. Аксиальные и МПР изображения в динамике (первая строка – начало заболевания; вторая строка – ремиссия).

Переехала на жительство в Приморский край. При самообращении госпитализирована в пульмонологическое отделение для уточнения диагноза и лечения. При поступлении дыхания везикулярное, выраженная крепитация в нижних долях с обеих сторон, по результатам предыдущих МСКТ-исследований заподозрен АЛП. Проводилось обследование: МСКТ, биопсия легкого на PAS-реакцию, гистохимическое исследование. Результаты МСКТ-исследования: определяется выраженная регрессия ранее определяемого распространенного уплотнения структур междолькового и межацинного интерстиция до умеренного остаточного в наддиафрагмальных субсегментах. Заключение: фиброзирующий альвеолит, муральный вариант со значительным уменьшением степени активности.

Результаты гистологического исследования: «Обнаружение PAS-положительных масс. Не исключается возможность альвеолярного протеиноза».

Таким образом, в данной работе проиллюстрировано одно из наших шести наблюдений больных АЛП. Его отличительная особенность заключается в том, что ошибочные томографические заключения («КТ-картина характерна для идиопатического фиброзирующего альвеолита») в разное время и в различных клиниках были сделаны четырьмя независимыми специалистами КТ при наличии типичных для АЛП диагностических паттернов.

Анализ литературы и наши собственные данные позволили выделить наиболее важные и диагностически значимые паттерны АЛП. Они настолько характерны для данного заболевания, что при выполнении КТ высокого разрешения, особенно МСКТ с постпроцессинговой обработкой изображений, позволяют уверенно диагностировать и проводить дифференциальную диагностику заболевания уже на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Отличительной особенностью данной демонстрации явилась спонтанная, практически полная регрессия патологических легочных изменений. Проведенные в результате ошибочной диагностики курсы неадекватной кортикостероидной терапии привели к незначительному ухудшению общего состояния пациентки, но не препятствовали спонтанной ремиссии заболевания.

В практической работе, безусловно, необходимо учитывать анамнестические и клинические данные, характерные для этого заболевания. Здесь следует особо подчеркнуть отсутствие корреляции между распространенными двусторонними патологическими изменениями в паренхиме легких и скудными клиническими проявлениями. Особенно характерным МСКТ-признаком АЛП является ланкартообразная структура изображения, которая особенно отчетливо выявляется при полипозиционной МПР. Специалист-рентгенолог, владеющий этими высокотехнологичными методами лучевой диагностики, без особого труда отличит АЛП от фиброзирующих легочных процессов и, в первую очередь – ИФА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Самсонова М.В., Черняев А.Л. Двусторонняя легочная диссеминация в отсутствие жалоб у курящего мужчины 37 лет // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2006. №2. С.62–63.
2. Власов П.В., Нуднов Н.В., Шейх Ж.В. Компьютерно-томографическая семиотика в пульмонологии // Мед. визуализация. 2010. №6. С.75–83.
3. Давыдова В.М. Интерстициальные болезни легких у детей // Практическая медицина. 2010. №6. С.22–28.
4. Альвеолярный протеиноз легких: ошибки диагностики и лечения (данные литературы и собственный опыт) / Ю.М.Илькович [и др.] // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И.Мечникова. 2013. Т.5, №2. С.95–101.
5. Альвеолярный протеиноз лёгких в противотуберкулезном диспансере / С.И.Кельманская [и др.] // Вестник неотлож и восстановит. мед. 2009. Т.10, № 2. С.216–218
6. Инвазивные методы диагностики в противотуберкулезном диспансере / С.И.Кельманская [и др.] // Вестник неотлож. и восстановит. мед. 2010. Т.11, №2. С.191–193.
7. Идиопатический альвеолярный протеиноз: клинический случай / А.В.Лисица [и др.] // Рос. мед. вести. 2010. Т.15, №4. С.46–50.
8. Щадящий лечебный лаваж при альвеолярном протеинозе / О.В.Ловачева [и др.] // Эндоскопия. 2013. №2. С.7–10.
9. Лощилов Ю.А. Липопротеиноз при действии промышленных аэрозолей как отражение повреждения сурфактантной системы // Пульмонология. 2007. №5. С.111–114.
10. Легочный альвеолярный протеиноз / Т.И.Мустафин [и др.] // Мед. вестник Башкортостана. 2012. Т.7, №2. С.108–112.
11. Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практического врача / Д.В.Петров [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2014. №1. С.34–38.
12. Сотникова А.Г., Аверьянов А.В., Турусина Т.А. Современные технологии диагностики и лечения пациента с альвеолярным протеинозом // Клин. практика. 2012. №2. С.20–25.
13. Легочный альвеолярный протеиноз со смертельным исходом / Д.Ф.Хабибуллина // Пульмонология. 2013. №1. С.112–115.
14. Чучалин А.Г., Котляров П.М., Георгици С.Г. Рентгенография и компьютерная томография в диагностике различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний // Пульмонология. 2003. №1. С.89–95.
15. Шмелев Е.И. Что должен знать врач об интерстициальных болезнях легких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2003. №3. С.3–6.
16. A rare occurrence of pulmonary alveolar proteinosis after lung transplantation / J.Albores [et al.] // Semin. Respir. Crit. Care. Med. 2013. Vol.34, №3. P.431–438.
17. Endogenous lipid pneumonia preceding diagnosis

- of pulmonary alveolar proteinosis / J.W.Antoon [et al.] // *Clin. Respir. J.* 2014. doi: 10.1111/crj.12197.
18. CYFRA 21–1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis / T.Arai [et al.] // *Respirology*. 2014. Vol.19, №2. P.246–252.
19. Biochemical index and immunological function in the peripheral blood of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis / J.Bai [et al.] // *Biomed. Rep.* 2013. Vol.1, №3. P.405–409.
20. Serial lobar lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis / M.M.Baldi [et al.] // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2013. Vol.20, №4. P.333–337.
21. Ben-Dov I., Segel M.J. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: clinical course and diagnostic criteria // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol.13, №4–5. P.513–517.
22. Primary pulmonary alveolar proteinosis: computed tomography features at diagnosis / L.Berteloot [et al.] // *Pediatr. Radiol.* 2014. Vol.44, №7. P.795–802.
23. Primary alveolar proteinosis – a report of two cases / D.Bhattacharyya [et al.] // *Med. J. Armed Forces India.* 2013. Vol.69, №1. P.90–93.
24. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients / F.Bonella [et al.] // *Respir. Med.* 2011. Vol.105, №12. P.1908–1916.
25. Pulmonary alveolar proteinosis / R.Borie [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* 2011. Vol.20, №120. P.98–107.
26. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostic and therapeutic challenges / I. Campo [et al.] // *Multidiscip. Respir. Med.* 2012. Vol.7, №1. P.4–9.
27. Lung affection in an adult patient with Niemann-Pick disease, type B / R.Castañón Martínez // *Arch. Bronconeumol.* 2012. Vol.48, №6. P.213–215.
28. Evaluation of correlation between pulmonary function testing and high resolution computed tomography in pulmonary alveolar proteinosis / Q.L.Chen [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2008. Vol.31, №7. P.505–508.
29. A case of uncomplicated pulmonary alveolar proteinosis evolving to pulmonary fibrosis / A.Chroneou [et al.] // *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2007. Vol.67, №4. P.234–237.
30. DiFusco L.A., Verma R.K. Whole-lung lavage for pediatric patients with pulmonary alveolar proteinosis // *AORN J.* 2013. Vol.98, №1. P.50–67.
31. Clear vision through the haze: a practical approach to ground-glass opacity / A.H.El-Sherief [et al.] // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2014. Vol.43, №3. P.140–158.
32. Ferreira P.G., Carvalho L., Gamboa F. A novel immunodeficiency syndrome as a rare cause of secondary pulmonary alveolar proteinosis: A diagnosis after 5 decades // *Rev. Port. Pneumol.* 2014. Vol.20, №5. P.273–278.
33. Pulmonary alveolar proteinosis during a 30-year observation. Diagnosis and treatment / J.Fijolek [et al.] // *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014. Vol.82, №3. P.206–217.
34. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy / O.Fruchter [et al.] // *Respirology*. 2014. Vol.19, №5. P.683–688.
35. A case history of exposure to coal dust and harmful gas of pulmonary alveolar proteinosis / L.F.Gao [et al.] // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2013. Vol.31, №11. P.863–864.
36. Godwin J.D., Müller N.L., Takasugi J.E. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings // *Radiology*. 1988. Vol.169. P.609–613.
37. A noninvasive examination for the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis: induced sputum in conjunction with transmission electron microscopy / P.Gu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014. Vol.7, №3. P.1200–1205.
38. Congenital pulmonary alveolar proteinosis / S.Hammami [et al.] // *Case Rep. Pediatr.* 2013. doi: 10.1155/2013/764216.
39. Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease / T.Handa [et al.] // *Respir. Investig.* 2014. Vol.52, №1. P.75–79.
40. Development of pulmonary alveolar proteinosis following exposure to dust after the Great East Japan Earthquake / S.Hisata [et al.] // *Respir. Investig.* 2013. Vol.51, №4. P.212–216.
41. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis / G.W.Hunninghake [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164, №2. P.193–196.
42. Ioachimescu O.C. Kavuru M.S. Pulmonary alveolar proteinosis // *Chron. Resp. Dis.* 2006. Vol.3, №3. P.149–159.
43. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan / H.Ishii [et al.] // *BMC Pulm. Med.* 2014. №14. P.37.
44. Khan A., Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis // *Respir. Care.* 2011. Vol.56, №7. P.1016–1028.
45. A case of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis appearing as a localized ground-glass opacity / K.Kojima [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* 2014. Vol.32, №11. P.657–660.
46. Gene correction of human induced pluripotent stem cells repairs the cellular phenotype in pulmonary alveolar proteinosis / N.Lachmann [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol.189, №2. P.167–182.
47. Respiratory Diseases Registries in the National Registry of Rare Diseases / B.Lara Gallego [et al.] // *Arch. Bronconeumol.* 2014. Vol.50, №9. P.397–403.
48. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013 / S.Leth [et al.] // *Respirology*. 2013. Vol.18, №1. P.82–91.
49. Diagnostic investigation of the detection of granulocyte-macrophage colony stimulating factor antibody in serum for pulmonary alveolar proteinosis / Y.Q.Li [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* Vol.36, №5. P.351–356.
50. Lung squamous cell carcinoma in pulmonary alveolar proteinosis / H.Liu [et al.] // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014. Vol.20. P.650–653.
51. Characteristic CT findings and pathologic basis of ground glass opacity caused by pulmonary alveolar proteinosis / J.Luo [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012. Vol.37, №7. P.743–747.
52. Pulmonary alveolar proteinosis: report of two cases

in the West of Ireland with review of current literature / M.J.McDonnell [et al.] // Ir. J. Med. Sci. 2014. Vol.183, №1. P.123–127.

53. Features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in high resolution computed tomography / P.Mehrian [et al.] // Pol. J. Radiol. 2014. Vol.79. P.65–69.

54. Pulmonary alveolar proteinosis requiring "hybrid" extracorporeal life support, and complicated by acute necrotizing pneumonia / M.Moisan [et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2013. Vol.32, №4. P.71–75.

55. Alveolar lipoproteinosis treated by bronchopulmonary lavage / M.C.Montero [et al.] // Arch. Bronconeumol. 1995. Vol.31, №10. P.537–539.

56. Nakano M., Omae K. Indium lung disease // Nihon Rinsho. 2014. Vol.72, №2. P.317–322.

57. Oikonomou A., Prassopoulos P. Mimics in chest disease: interstitial opacities // Insights Imaging. 2013. Vol.4, №1. P.9–27.

58. Long-term inhaled granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: effectiveness, safety, and lowest effective dose / S.A.Papiris [et al.] // Clin. Drug Investig. 2014. Vol.34, №8. P.553–564.

59. Pulmonary alveolar proteinosis / J.J.Presneill [et al.] // Clin. Chest Med. 2004. Vol.25, №3. P.593–613.

60. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis / A.D.Punatar [et al.] // J. Infect. 2012. Vol.65, №2. P.173–179.

61. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A., Pulmonary alveolar proteinosis // N. Engl. J. Med. 1958. Vol.258, №23. P.1123–1143.

62. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis. Could it be triggered by Mycoplasma pneumoniae pneumonia? / M.Santiago-Burruchaga [et al.] // Respir. Med. 2013. Vol.107, №1. P.134–138.

63. Primary pulmonary alveolar proteinosis / M.Santiago-Burruchaga [et al.] // Vojnosanit Pregl. 2012. Vol.69, №11. P.1005–1008.

64. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis co-existing with breast cancer: a case report / T.Sawai [et al.] // J. Med. Case Rep. 2014. Vol.8. P.279.

65. Scordino D., Regan L. Crazy paving on computed tomography after marijuana use // Emerg. Med. 2014. Vol.46, №4. P.e127–e129.

66. A rare cause of crazy-paving and mediastinal lymphadenopathy: congestive heart failure / A.Senturk [et al.] // J. Clin. Imaging Sci. 2013. Vol.29. P.30–33.

67. Granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for pulmonary alveolar proteinosis / R.P.Shende [et al.] // J. Assoc. Physicians India. 2013. Vol.61, №3. P.209–211.

68. CT findings of late-onset noninfectious pulmonary complications in patients with pathologically proven graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplant / I.Song [et al.] // Am. J. Roentgenol. 2012. Vol.199, №3. P.581–587.

69. Comparative study of clinical, pathological and HRCT findings of primary alveolar proteinosis and silico-proteinosis / C.A.Souza [et al.] // Eur. J. Radiol. 2012. Vol.81, №2. P.371–378.

70. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with hematological malignancies: HRCT patterns of pulmonary involvement and disease course / D.Spira [et al.] // Clin. Imaging. 2013. Vol.37, №4. P.680–686.

71. Interstitial lung diseases: an observational study in patients admitted in "Marius Nasta" Institute of Pulmonology Bucharest, Romania, in 2011 / I.Strâmbu [et al.] // Pneumologia. 2013. Vol.62, №4. P.206–211.

72. Use of induced pluripotent stem cells to recapitulate pulmonary alveolar proteinosis pathogenesis / T.Suzuki [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014. Vol.189, №2. P.183–193.

73. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy / R.Tazawa [et al.] // Chest. 2014. Vol.145, №4. P.729–737.

74. Pulmonary alveolar proteinosis / T.Wang [et al.] // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol.33, №5. P.498–508.

75. The crazy-paving pattern: a radiological-pathological correlation / W.Weaver De [et al.] // Insights Imaging. 2011. Vol.2, №2. P.117–132.

76. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases / Z.Xu [et al.] // Respirology. 2009. Vol.14, №5. P.761–766.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Samsonova M.V., Chernyaev A.L. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2006; 2:62–63.
2. Vlasov P.V., Nudnov N.V., Sheykh Zh.V. *Meditsinskaya vizualizatsiya* 2010; 6:75–83.
3. Davydova V.M. *Prakticheskaya meditsina* 2010; 6(45):22–28.
4. Il'kovich Yu.M., Novikova L.N., Baranova O.P., Bazhanov A.A., Dvorakovskaya I.V., Il'kovich M.M. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I.Mechnikova* 2013; 5(2):95–101.
5. Kel'manskaya S.I., Gurenko E.G., Miroshnichenko D.S., Lavrenyuk A.S., Litvin D.O., Linnik V.I. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny* 2009; 10(2):216–218.
6. Kel'manskaya S.I., Lepshina S.M., Miroshnichenko D.S., Lavrenyuk A.S., Litvin D.O., Linnik A.V. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny* 2010; 11(2):191–193.
7. Lisitsa A.V., Mikhaylov S.E., Spozito D.S., Efimov A.V. *Rossiyskie meditsinskie vesti* 2010; 15(4):46–50.
8. Lovacheva O.V., Shumskaya I.Yu., Evgushchenko G.V., Cheremushkin S.V. *Endoskopiya* 2013; 2:7–10.
9. Loshchilov Yu.A. *Pul'monologiya* 2007; 5:111–114.
10. Mustafin T.I., Shchekin S.V., Kudoyarov R.R., Farkhutdinov U.R. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2012; 7(2):108–112.
11. Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Kapralov E.A., Kapust'yan O.V. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2014; 1:34–38.
12. Sotnikova A.G., Averb'yanov A.V., Turusina T.A. *Klinicheskaya praktika* 2012; 2:20–25.
13. Habibullina D.F., Chernyaev A.L., Papyshv I.P., Samsonova M.V. *Pul'monologiya* 2013; 1:112–115.

14. Chuchalin A.G., Kotlyarov P.M., Georgidi S.G. *Pul'monologiya* 2003; 1:89–95.
15. Shmelev E.I. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2003; 3:3–6.
16. Albores J., Seki A., Fishbein M.C., Abtin F., Lynch J.P. 3rd, Wang T., Weigt S.S. A rare occurrence of pulmonary alveolar proteinosis after lung transplantation. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34(3):431–438.
17. Antoon J.W., Hernandez M.L., Roehrs P.A., Noah T.L., Leigh M.W., Byerley J.S. Endogenous lipoid pneumonia preceding diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin. Respir. J.* 2014. doi: 10.1111/crj.12197.
18. Arai T., Inoue Y., Sugimoto C., Inoue Y., Nakao K., Takeuchi N., Matsumuro A., Hirose M., Nakata K., Hayashi S. CYFRA 21–1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology* 2014; 19(2):246–252.
19. Bai J., Li H., Shi J., Xu J., Li X., Cao W., Chu H., Liu J., Gao B. Biochemical index and immunological function in the peripheral blood of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Biomed. Rep.* 2013; 1(3):405–409.
20. Baldi M.M., Nair J., Athavale A., Gavali V., Sarkar M., Divate S., Shah U. Serial lobar lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2013; 20(4):333–337.
21. Ben-Dov I., Segel M.J. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: clinical course and diagnostic criteria. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(4-5):513–517.
22. Berteloot L., Taam R.A., Emond-Gonsard S., Mamou-Mani T., Lambot K., Grévent D., Elie C., Le Bourgeois M., Delacourt C., Brunelle F., de Blic J. Primary pulmonary alveolar proteinosis: computed tomography features at diagnosis. *Pediatr. Radiol.* 2014; 44(7):795–802.
23. Bhattacharyya D., Barthwal M.S., Katoch C.D., Rohatgi M.G., Hasnain S., Rai S.P., Arora A. Primary alveolar proteinosis – a report of two cases. *Med. J. Armed Forces India.* 2013; 69(1):90–93.
24. Bonella F., Bauer P.C., Griese M., Ohshimo S., Guzman J., Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med.* 2011; 105(12):1908–1916.
25. Borie R., Danel C., Debray M.P., Taille C., Dombret M.C., Aubier M., Epaud R., Crestani B. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20(120):98–107.
26. Campo I., Kadija Z., Mariani F., Paracchini E., Rodi G., Mojoli F., Braschi A., Luisetti M. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostic and therapeutic challenges. *Multi-discip. Respir. Med.* 2012; 7(1):4–9.
27. Castañón Martínez R., Fernández-Velilla Peña M., González Montaña M.V., Gómez Carrera L., Torres Sánchez M.I. Lung affection in an adult patient with Niemann-Pick disease, type B. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48(6):213–215.
28. Chen Q.L., Shen J., Gao Y., Guan Y.B., An J.Y., Zheng J.P. Evaluation of correlation between pulmonary function testing and high resolution computed tomography in pulmonary alveolar proteinosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2008; 31(7):505–508.
29. Chroneou A., Zias N., Tronic B.S., Gonzalez A.V., Beamis J.F. Jr. A case of uncomplicated pulmonary alveolar proteinosis evolving to pulmonary fibrosis. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2007; 67(4):234–237.
30. DiFusco L.A., Verma R.K. Whole-lung lavage for pediatric patients with pulmonary alveolar proteinosis. *AORN J.* 2013; 98(1):50–67.
31. El-Sherief A.H., Gilman M.D., Healey T.T., Tambouret R.H., Shepard J.A., Abbott G.F., Wu C.C. Clear vision through the haze: a practical approach to ground-glass opacity. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2014; 43(3):140–158.
32. Ferreira P.G., Carvalho L., Gamboa F. A novel immunodeficiency syndrome as a rare cause of secondary pulmonary alveolar proteinosis: a diagnosis after 5 decades. *Rev. Port. Pneumol.* 2014; 20(5):273–278.
33. Fijolek J., Wiatr E., Radzikowska E., Bestry I., Langfort R., Polubiec-Kownacka M., Prokopowicz J., Roszkowski-Sliż K. Pulmonary alveolar proteinosis during a 30-year observation. Diagnosis and treatment. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82(3):206–217.
34. Fruchter O., Fridel L., El Raouf B.A., Abdel-Rahman N., Rosengarten D., Kramer M.R. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology* 2014; 19(5):683–688.
35. Gao L.F., Su X.H., Zhao J.T., Wang J.S., Xing A.G., Zhao T.J., Zhao J.H., Zhu Y.L., Zhang Z.H. A case history of exposure to coal dust and harmful gas of pulmonary alveolar proteinosis. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2013; 31(11):863–864.
36. Godwin J.D., Müller N.L., Takasugi J.E. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology* 1988; 169:609–613.
37. Gu P., Fang X., Luo B., Chen H., Zeng Y., Lv H., Zhang L., Yi X. A noninvasive examination for the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis: induced sputum in conjunction with transmission electron microscopy. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7(3):1200–1205.
38. Hammami S., Harrathi K., Lajmi K., Hadded S., Ben Meriem C., Guédiche M.N. Congenital pulmonary alveolar proteinosis. *Case Rep. Pediatr.* 2013. doi: 10.1155/2013/764216.
39. Handa T., Nakatsue T., Baba M., Takada T., Nakata K., Ishii H. Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease. *Respir. Investig.* 2014; 52(1):75–79.
40. Hisata S., Moriyama H., Tazawa R., Ohkouchi S., Ichinose M., Ebina M. Development of pulmonary alveolar proteinosis following exposure to dust after the Great East Japan Earthquake. *Respir. Investig.* 2013; 51(4):212–216.
41. Hunninghake G.W., Zimmerman M.B., Schwartz D.A., King T.E. Jr, Lynch J., Hegele R., Waldron J., Colby T., Müller N., Lynch D., Galvin J., Gross B., Hogg J., Toews G., Helmers R., Cooper J.A. Jr, Baughman R., Strange C., Millard M. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(2):193–196.
42. Ioachimescu O.C., Kavuru M.S. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron. Resp. Dis.* 2006; 3(3):149–159.
43. Ishii H., Seymour J.F., Tazawa R., Inoue Y., Uchida

- N., Nishida A., Kogure Y., Saraya T., Tomii K., Takada T., Itoh Y., Hojo M., Ichiwata T., Goto H., Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14:37.
44. Khan A., Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Care* 2011; 56(7):1016–1028.
45. Kojima K., Kato K., Fukazawa T., Morita I., Takigawa N., Monobe Y., Shibamoto K., Soda Y., Mimura H. A case of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis appearing as a localized ground-glass opacity. *Jpn. J. Radiol.* 2014; 32(11):657–660.
46. Lachmann N., Happel C., Ackermann M., Lüttge D., Wetzke M., Merkert S., Hetzel M., Kensah G., Jara-Avaca M., Mucci A., Skuljec J., Dittrich A.M., Pfaff N., Brenning S., Schambach A., Steinemann D., Göhring G., Cantz T., Martin U., Schwerk N., Hansen G., Moritz T. Gene correction of human induced pluripotent stem cells repairs the cellular phenotype in pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189(2):167–182.
47. Lara Gallego B., Abaitua Borda I., Galán Gil G., Castillo Villegas D., Casanova Espinosa A., Cano Jiménez E., Ojanguren Arranz I., Posada de la Paz M. Respiratory diseases registries in the national registry of rare diseases. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50(9):397–403.
48. Leth S., Bendstrup E., Vestergaard H., Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. *Respirology* 2013; 18(1):82–91.
49. Li Y.Q., Chen Y.S., Li H.R., Shang Y., Gao Z.C. Diagnostic investigation of the detection of granulocyte-macrophage colony stimulating factor antibody in serum for pulmonary alveolar proteinosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013; 36(5):351–356.
50. Liu H., Wang Y., He W., Xu Q. Lung squamous cell carcinoma in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 20:650–653.
51. Luo J., Yang D., Fan S., Xiao E., Chen P., Zhou S., Li Y. Characteristic CT findings and pathologic basis of ground glass opacity caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2012; 37(7):743–747.
52. McDonnell M.J., Reynolds C., Tormey V., Gilmartin J.J., Rutherford R.M. Pulmonary alveolar proteinosis: report of two cases in the West of Ireland with review of current literature. *Ir. J. Med. Sci.* 2014; 183(1):123–127.
53. Mehrian P., Homayounfar N., Karimi M.A., Jafarzadeh H. Features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in high resolution computed tomography. *Pol. J. Radiol.* 2014; 79:65–69.
54. Moisan M., Lafargue M., Calderon J., Oses P., Ouattara A. Pulmonary alveolar proteinosis requiring "hybrid" extracorporeal life support, and complicated by acute necrotizing pneumonia. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2013; 32(4):71–75.
55. Montero M.C., Pombo F., García E., Vázquez A., Blanco M., Vereá H. Alveolar lipoproteinosis treated by bronchopulmonary lavage. *Arch. Bronconeumol.* 1995; 31(10):537–539.
56. Nakano M., Omae K. Indium lung disease. *Nihon Rinsho* 2014; 72(2):317–322.
57. Oikonomou A., Prassopoulos P. Mimics in chest disease: interstitial opacities. *Insights Imaging* 2013; 4(1):9–27.
58. Papiris S.A., Tsirigotis P., Kolilekas L., Papadaki G., Papaioannou A.I., Triantafyllidou C., Papaporfyriou A., Karakatsani A., Kagouridis K., Griese M., Manali E.D. Long-term inhaled granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: effectiveness, safety, and lowest effective dose. *Clin. Drug Investig.* 2014; 34(8):553–564.
59. Presneill J.J., Nakata K., Inoue Y., Seymour J.F. Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin. Chest Med.* 2004; 25(3):593–613.
60. Punatar A.D., Kusne S., Blair J.E., Seville M.T., Vikram H.R. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J. Infect.* 2012; 65(2):173–179.
61. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258(23):1123–1143.
62. Santiago-Burruchaga M., Zalacain-Jorge R., Alvarez-Martinez J., Arguinoniz-Marzana J.M., Pocheville-Guruzeta I., Vazquez-Ronco M.A., Gozalo-García A., Vazquez-Cordero C. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis. Could it be triggered by *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia? *Respir Med.* 2013; 107(1):134–138.
63. Sarac S., Milić R., Zolotarevski L., Acimović S., Tomić I., Plavec G. Primary pulmonary alveolar proteinosis. *Vojnosanit Pregl.* 2012; 69(11):1005–1008.
64. Sawai T., Umeyama Y., Yoshioka S., Matsuo N., Suyama N., Kohno S. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis co-existing with breast cancer: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2014; 8:279.
65. Scordino D., Regan L. Crazy paving on computed tomography after marijuana use. *Emerg. Med.* 2014; 46(4):e127–e129.
66. Senturk A., Karalezli A., Soyuturk A.N., Hasanoglu H.C. A rare cause of crazy-paving and mediastinal lymphadenopathy: congestive heart failure. *J. Clin. Imaging Sci.* 2013; 29:30–33.
67. Shende R.P., Sampat B.K., Prabhudesai P., Kulkarni S. Granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *J. Assoc. Physicians India* 2013; 61(3):209–211.
68. Song I., Yi C.A., Han J., Kim D.H., Lee K.S., Kim T.S., Chung M.J. CT findings of late-onset noninfectious pulmonary complications in patients with pathologically proven graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplant. *Am. J. Roentgenol.* 2012; 199(3):581–587.
69. Souza C.A., Marchiori E., Gonçalves L.P., Meirelles G.S., Zanetti G., Escuissato D.L., Capobianco J., Souza A.S. Jr. Comparative study of clinical, pathological and HRCT findings of primary alveolar proteinosis and silico-proteinosis. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81(2):371–378.
70. Spira D., Wirths S., Skowronski F., Pintoff J., Kaufmann S., Brodoefel H., Horger M. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with hematological malignancies:

HRCT patterns of pulmonary involvement and disease course. *Clin. Imaging*. 2013; 37(4):680–686.

71. Strâmbu I., Belaconi I., Stoicescu I., Ioniță D., Cojocaru F., Niță C., Dospinoiu D., Bumbăcea R. Interstitial lung diseases: an observational study in patients admitted in "Marius Nasta" Institute of Pulmonology Bucharest, Romania, in 2011. *Pneumologia* 2013; 62(4):206–211.

72. Suzuki T., Mayhew C., Sallese A., Chalk C., Carey B.C., Malik P., Wood R.E., Trapnell B.C. Use of induced pluripotent stem cells to recapitulate pulmonary alveolar proteinosis pathogenesis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189(2):183–193.

73. Tazawa R., Inoue Y., Arai T., Takada T., Kasahara Y., Hojo M., Ohkouchi S., Tsuchihashi Y., Yokoba M., Eda R., Nakayama H., Ishii H., Nei T., Morimoto K., Nasuhara

Y., Ebina M., Akira M., Ichiwata T., Tatsumi K., Yamaguchi E., Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest* 2014; 145(4):729–737.

74. Wang T., Lazar C.A., Fishbein M.C., Lynch J.P. 3rd. Pulmonary alveolar proteinosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33(5):498–508.

75. de Wever W., Meersschaert J., Coolen J., Verbeken E., Verschakelen J.A. The crazy-paving pattern: a radiological-pathological correlation. *Insights Imaging*. 2011; 2(2):117–132.

76. Xu Z., Jing J., Wang H., Xu F., Wang J. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases. *Respirology* 2009; 14(5):761–766.

Поступила 11.11.2014

Контактная информация

Анатолий Васильевич Ленишин,

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, заведующий отделением лучевой диагностики,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: lenshin42@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anatoliy V. Lenshin,

MD, PhD, Professor, Leading staff scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System,

Head of Department of X-Ray Diagnostics,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: lenshin42@mail.ru