

Легочный альвеолярный протеиноз

С.Н.Авдеев¹ ✉, З.М.Мержоева¹, Н.В.Трушенко^{1,2}, З.Г.Берикханов¹, Е.А.Тарабрин¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) — это редкий синдром, при котором происходит аномальное накопление (липо-)протеинового материала в альвеолах, часто обусловленное снижением сигнальной активности гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* — GM-CSF), дисфункцией альвеолярных макрофагов или нарушением метаболизма сурфактанта. Аутоиммунный ЛАП (аЛАП) составляет 90 % всех случаев ЛАП, его распространенность — 7–10 случаев на 1 млн в общей популяции. **Целью** работы являлось обобщение современных подходов к диагностике и лечению ЛАП на основе актуальных клинических рекомендаций. **Заключение.** Неспецифическая клиническая картина, рентгенологические данные и нормальные результаты рутинных лабораторных исследований часто приводят к ошибочной диагностике ЛАП и задержке установления диагноза. Тесты на аутоантитела к GM-CSF в сыворотке крови произвели революцию в диагностике аЛАП и в большинстве случаев сделали биопсию легких ненужной. Терапия ЛАП значительно изменилась за последние годы, в рекомендациях Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS, 2024) впервые предложен четкий иерархический алгоритм лечения. Полный лечебный лаваж, исторически являвшийся методом лечения 1-й линии, теперь следует обсуждать наряду с ингаляционным применением GM-CSF, учитывая результаты многочисленных высококачественных исследований, опубликованных в последние годы. В случае рефрактерного аЛАП в рекомендациях ERS уточняются последовательность лечения, в которой ритуксимаб рассматривается как метод лечения 3-й линии, а плазмаферез — 4-й линии.

Ключевые слова: легочный альвеолярный протеиноз, аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), полный лечебный лаваж, ингаляционная терапия GM-CSF.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2026

Для цитирования: Авдеев С.Н., Мержоева З.М., Трушенко Н.В., Берикханов З.Г., Тарабрин Е.А. Легочный альвеолярный протеиноз. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 247–261. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-247-261

Pulmonary alveolar proteinosis

Sergey N. Avdeev¹ ✉, Zamira M. Merzhoeva¹, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}, Zelimkhan G. Berikkhanov¹, Evgeniy A. Tarabrin¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare syndrome associated with abnormal accumulation of (lipo-)protein material in the alveoli, often due to decreased granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) signaling activity, dysfunction of alveolar macrophages, or abnormal surfactant metabolism. Autoimmune PAP accounts for 90% of all cases of PAP and has a prevalence of 7 – 10 cases per million in the general population. **The aim** of the study is to summarize current approaches to the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis based on recent clinical guidelines. **Conclusion.** Nonspecific clinical presentation, radiographic findings, and normal routine laboratory results often lead to misdiagnosis of PAP and prolonged path to the diagnosis. Serum testing for GM-CSF autoantibodies has revolutionized the diagnosis of autoimmune PAP, making lung biopsy unnecessary in most cases. Therapy for PAP has evolved significantly in recent years, and European Respiratory Society (ERS) guidelines (2024) proposed the first clear, hierarchical treatment algorithm. Whole lung lavage, historically a first-line treatment, should now be considered alongside inhaled GM-CSF, based on numerous high-quality studies published in recent years. The ERS guidelines clarify the treatment sequence for refractory autoimmune PAP, with rituximab considered a third-line treatment and plasmapheresis a fourth-line treatment.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, autoimmune pulmonary alveolar proteinosis, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), whole lung lavage, inhaled GM-CSF therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for this work.

© Avdeev S.N. et al., 2026

For citation: Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Berikkhanov Z.M., Tarabrin E.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 247–261. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-247-261

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) — это редкий синдром, при котором происходит аномальное накопление (липо-)протеинового материала в альвеолах, часто обусловленное снижением сигнальной активности гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* — GM-CSF), дисфункцией альвеолярных макрофагов или нарушением метаболизма сурфактанта [1]. К развитию ЛАП приводят несколько различных заболеваний, в 90 % случаев у взрослых — аутоиммунный ЛАП (аЛАП), а в большинстве оставшихся случаев причиной являются гематологические заболевания и ингаляционные воздействия [2–6]. Накопление (липо-)протеинового материала в альвеолярных пространствах приводит к появлению прогрессирующих респираторных симптомов, включая одышку при физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке и кашель, иногда сопровождающийся выделением белой желеобразной мокроты [7, 8]. Часто у пациентов с ЛАП снижается переносимость физических нагрузок и нарушается газообмен. В тяжелых случаях при дыхательной недостаточности может потребоваться длительная кислородная терапия [9]. Течение ЛАП достаточно вариабельное, иногда требуется трансплантация легких. В редких случаях ЛАП может быть фатальным заболеванием [9]. ЛАП был впервые описан *S.H. Rosen* в 1958 г. [10].

ЛАП достаточно хорошо освещен в отечественной медицинской литературе (представлены описания клинических случаев и обзоры) [11–26]. Однако за последние годы достигнут значительный прогресс в области знаний о механизмах развития ЛАП (особенно аЛАП), определена критическая роль GM-CSF в дифференцировке альвеолярных макрофагов, гомеостазе легочного сурфактанта, функции легких, защите организма, а также разработаны новые методы диагностики и лечения ЛАП.

Классификация легочного альвеолярного протеиноза

К развитию ЛАП приводят нарушения клиренса или продукции сурфактанта [5, 6]. Нарушения клиренса можно далее разделить на те, которые вызваны нарушением сигналинга GM-CSF (первичный ЛАП), или на те, которые обусловлены основным заболеванием, при котором снижается количество и / или нарушаются функции альвеолярных макрофагов (вторичный ЛАП). Нарушения продукции сурфактанта представляют собой группу генетических заболеваний, приводящих либо к недостаточной продукции, либо к дисфункции сурфактанта (врожденный ЛАП или метаболическая дисфункция легочного сурфактанта). ЛАП классифицируется в соответствии с составляющим его основу патогенетическим механизмом (табл. 1) [5, 6].

Эпидемиология легочного альвеолярного протеиноза

Эпидемиология ЛАП остается недостаточно изученной из-за трудностей диагностики данного заболе-

Таблица 1
Типы легочного альвеолярного протеиноза
Table 1
Types of pulmonary alveolar proteinosis

1. Первичный ЛАП – нарушение сигнального пути GM-CSF
• аЛАП – положительные антитела к GM-CSF
• нЛАП – антитела к GM-CSF отрицательные, мутации в генах рецептора GM-CSF – CSF2RA и CSF2RB
2. Вторичный ЛАП:
• I. Гематологические заболевания, включая миелодисплазию, лейкемию, лимфому
• II. Хронические инфекции (вирус иммунодефицита человека, <i>Nocardia</i> , <i>pneumocystis</i>)
• III. Хроническое воспаление
• IV. Иммунодефициты и дисрегуляция, трансплантация легких, трансплантация костного мозга
• V. Лекарственные средства, включая химиотерапию
3. Врожденный ЛАП (нарушение продукции сурфактанта):
• I. Мутация SFTPC (SP-B), SFTPC (SP-C)
• II. Мутация ABCA3
• III. Мутация TTF1
4. Неклассифицированный ЛАП

Примечание: ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз; аЛАП – аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз; нЛАП – наследственный легочный альвеолярный протеиноз; GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*) – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; SFTPB (SP-B) – сурфактантный белок B; SFTPC (SP-C) – сурфактантный белок C; ABCA3 – аденозинтрифосфат-связывающий кассетный белок подсемейства A3; TTF1 – тиреоидный фактор транскрипции-1.

вания. Распространенность ЛАП *C. McCarthy et al.* оценена в 6,9 случая на 1 млн населения [27]. По данным другого исследования, проведенного в Японии, отмечена немногим более низкая распространенность — 6,2 случая на 1 млн населения [28]. Заболеваемость ЛАП оценивается в 0,2 случая на 1 млн [28]. Примерно 90 % случаев ЛАП приходится на аЛАП, 4 % — на вторичный ЛАП, 1 % — на врожденный ЛАП, 5 % — на неустановленное ЛАП-подобное заболевание [27]. Курение отмечено у 53–85 % пациентов с ЛАП. При аЛАП мужчины болеют чаще, чем женщины (2 : 1) [4]. Средний возраст пациентов на момент установления диагноза ЛАП составляет 39–51 в год, хотя возраст установления диагноза варьируется от 1 мес. до 72 лет [9]. Вторичный ЛАП обычно диагностируется несколько раньше — в возрасте 37–45 лет [4].

Патогенез легочного альвеолярного протеиноза

Первичный: аутоиммунный и наследственный легочный альвеолярный протеиноз

Первичный ЛАП включает в себя 2 отдельных заболевания: аЛАП и наследственный ЛАП (нЛАП). Наиболее распространенным типом ЛАП является аЛАП (90 % всех случаев).

У пациентов с аЛАП наблюдается высокая концентрация антител иммуноглобулина (Ig) G против GM-CSF [29, 30] (рис. 1). GM-CSF играет многофакторную

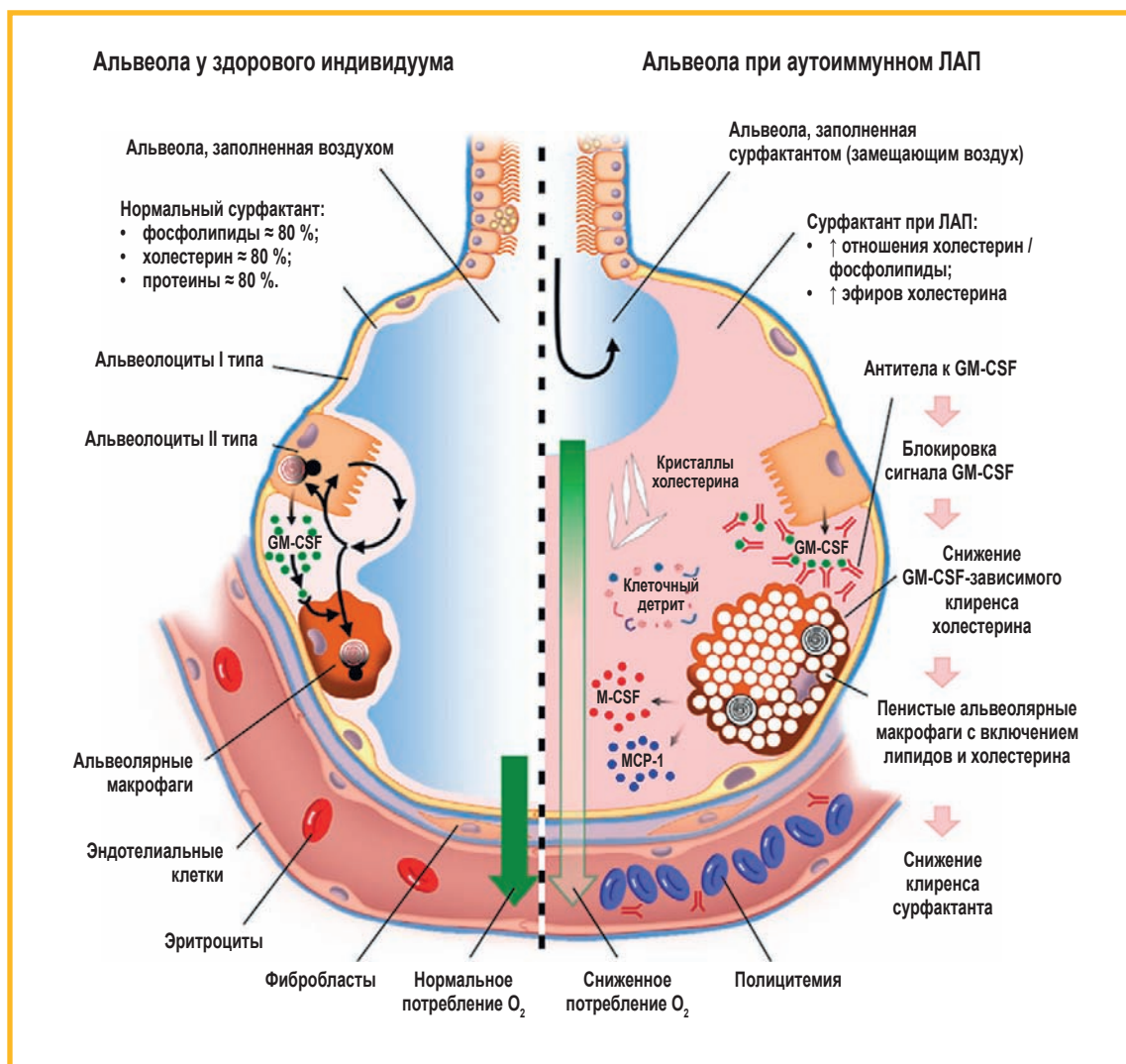


Рис. 1. Схематическое изображение анатомии и биологии альвеол в здоровом состоянии (слева) и при аутоиммунном легочном альвеолярном протеинозе (справа). В норме структура и функция альвеол поддерживаются слоем сурфактанта достаточной толщины (примерно 1–3 молекулы), чтобы снизить поверхностное натяжение и обеспечить адекватную диффузию кислорода через альвеолярную стенку. Гомеостаз поддерживается сбалансированной секрецией сурфактанта альвеолярными клетками II типа и его клиренсом клетками II типа и альвеолярными макрофагами, которым необходим гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) для нормального экспорта холестерина. При аутоиммунном легочном альвеолярном протеинозе аутоантитела связываются с GM-CSF и блокируют его активацию рецепторов на альвеолярных макрофагах (и других клетках, например, нейтрофилах). Поскольку поглощение сурфактанта альвеолярными макрофагами не зависит от GM-CSF, а экспорт холестерина, полученного из сурфактанта, зависит от GM-CSF, холестерин накапливается в цитоплазме [5]

Примечание: ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз; GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*) – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; M-CSF – фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов.

Figure 1. Schematic image of the anatomy and biology of the alveolus in a healthy lung (left) and in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (right). Normally, alveolar structure and function are maintained by a surfactant layer sufficiently thick (about 1 – 3 molecules) to reduce surface tension and thin enough to permit adequate diffusion of oxygen across the alveolar wall. Homeostasis is maintained by balanced secretion of surfactant by alveolar type II cells and clearance by type II cells and by alveolar macrophages, which require GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) to export cholesterol normally. In autoimmune PAP, autoantibodies bind and block GM-CSF from activating receptors on alveolar macrophages (and other cells, e.g., neutrophils). As surfactant uptake by alveolar macrophages is GM-CSF independent and export of surfactant-derived cholesterol is GM-CSF dependent, cholesterol accumulates within the cytoplasm [5]

Note: MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor.

роль в гомеостазе сурфактанта. В частности, он имеет ключевое значение для созревания и терминальной дифференциации макрофагов, присутствующих в альвеолах. Кроме того, GM-CSF имеет большое значение для иммунной функции альвеолярных макрофагов, а также миелоидных клеток [3]. Аутоантитела к GM-CSF атакуют сигнализацию GM-CSF и препятствуют его способности стимулировать созревание альвеолярных макрофагов. Дисфункциональный альвео-

лярный макрофаг не способен утилизировать сурфактант и имеет нарушенную фагоцитарную функцию. В совокупности эти факторы вызывают накопление неразрушенного сурфактанта и увеличивают предрасположенность пациента к инфекциям [3]. Помимо аутоантител, возможно, существуют и другие пути, которые способствуют этому явлению. Также интересно отметить, что аЛАП редко ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями [31].

нЛАП обусловлен генетической мутацией субъединиц рецептора GM-CSF в генах *CSF2RA* или *CSF2RB*, составляет всего 3 % всех синдромов ЛАП. При этом антитела к GM-CSF у этих пациентов отрицательны. Это приводит к дисфункции рецепторов альвеолярных макрофагов, которые взаимодействуют с GM-CSF, что нарушает способность GM-CSF стимулировать альвеолярные макрофаги. В остальном нЛАП и аЛАП клинически и гистологически идентичны.

Вторичный легочный альвеолярный протеиноз

Вторичный ЛАП составляет 4 % всех синдромов ЛАП [27], наиболее часто обусловлен гематологическими заболеваниями, включая миелодиспластические синдромы и злокачественные новообразования. Другими причинами вторичного ЛАП являются прием лекарств, химиотерапия, иммунодефициты, хронические инфекции, включая вирус иммунодефицита человека, хронические воспалительные синдромы и вдыхание неорганической пыли (титана, кремния, алюминия и др.) [26, 32–34]. Фактически любое клиническое состояние, которое может потенциально вызвать количественную или качественную дисфункцию альвеолярных макрофагов, может нарушить гомеостаз сурфактанта и привести к вторичному ЛАП.

Врожденный легочный альвеолярный протеиноз

Врожденный ЛАП составляет 1,5 % всех случаев ЛАП [27]. Это заболевание новорожденных и у взрослых встречается очень редко. Оно вызвано мутациями, которые нарушают выработку и функцию сурфактанта. Известны следующие мутации, связанные с врожденным ЛАП:

- *SFTPB* (SP-B);
- *SFTPC* (SP-C);
- *ABCA3*;
- *TTF18*.

Неклассифицированный легочный альвеолярный протеиноз

Некоторые пациенты с ЛАП не соответствуют ни одному из критериев, которые упомянуты выше. У них нет антител к GM-CSF, не определяются какие-либо известные вторичные причины и мутации [4] (см. рис. 1).

Морфология легочного альвеолярного протеиноза

Основные морфологические признаки ЛАП: альвеолы, заполненные зернистым эозинофильным материалом, и хорошо сохранившиеся альвеолярные перегородки, внеклеточный детрит, увеличенные, пенистые на вид альвеолярные макрофаги, кристаллы холестерина и интерстициальная лимфоидная гиперплазия [10, 21] (рис. 2). При гистопатологическом исследовании легких не выявляются различия между аЛАП или любым другим заболеванием, вызывающим ЛАП. Более того, из-за неравномерного поражения легких при аЛАП биопсия легких не может выявить наличие ЛАП в значительном числе случаев (до 29 %) [4].

Клиническая картина

Начало ЛАП чаще всего бывает незаметным. Поскольку (липо-)протеиновое вещество накапливается в альвеолах в течение достаточно длительного времени, заболевание часто имеет вялотекущий характер [3]. По данным японского реестра, симптомы на момент установления диагноза отмечены только у $\frac{2}{3}$ пациентов [9]. Наиболее распространенным симптомом была изолированная одышка, наблюдавшаяся у 39 % пациентов, у 11 % отмечены одышка и кашель, у 10 % — только кашель. Другие редкие симптомы включают в себя лихорадку и потерю массы тела [9]. Среди пациентов с ЛАП достаточно высока доля курильщиков (56–80 %) и лиц, подвергающихся про-

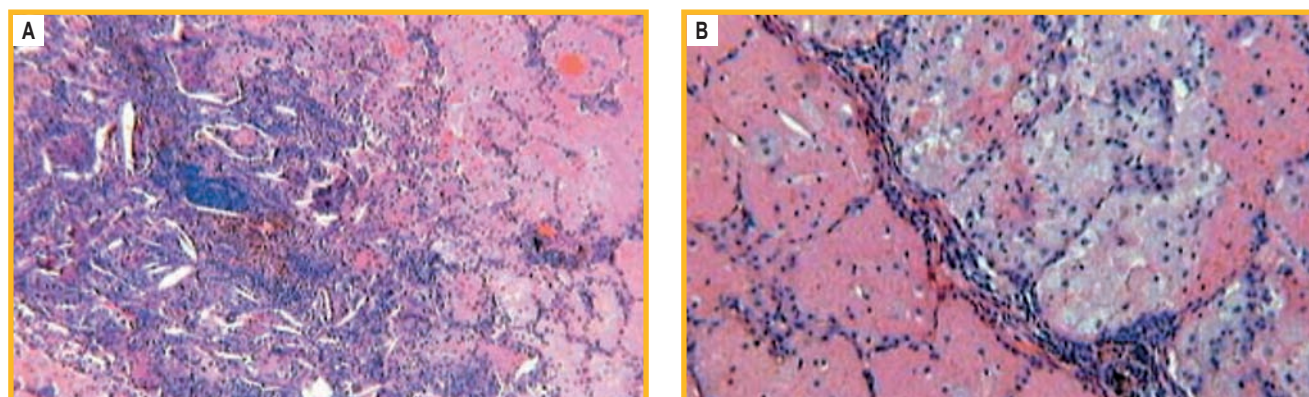


Рис. 2. Морфологическая картина легких при аутоиммунном легочном альвеолярном протеинозе: А — утолщение междольковой соединительной ткани с лимфоидной инфильтрацией и множественными игольчатыми структурами, в полостях альвеол — эозинофильный гомогенный материал. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; В — заполнение просветов альвеол эозинофильным гомогенным материалом и альвеолярными макрофагами, междольковые перегородки тонкие, обычного строения. Умеренная лимфоидная инфильтрация междольковой соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ [21]

Figure 2. Lung morphology in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: A, Thickening of the interlobular connective tissue with lymphoid infiltration and multiple needle-like structures; eosinophilic homogeneous material in the alveoli. Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$; B, Filling of the alveolar lumens with homogeneous eosinophilic material and alveolar macrophages, interalveolar septa. Moderate lymphoid infiltration of the interlobular connective tissue. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$ [21]

фессиональному воздействию пылевыми частицами (23–39 %), особенно при вторичном ЛАП [3]. Из-за роли, которую играет GM-CSF в иммуопосредованных функциях альвеолярных макрофагов, пациенты с ЛАП также подвержены более высокому риску системных инфекций.

Физикальные находки включают в себя скудную инспираторную крепитацию примерно у 50 % пациентов, цианоз присутствует у 25 % пациентов и в редких случаях возможно утолщение концевых фаланг пальцев [6].

Имидж-диагностика

Результаты рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК) у пациентов с ЛАП неспецифичны. РГ-картина по внешнему виду напоминает отек легких с диффузными симметричными двусторонними альвеолярными затемнениями с хиларным и базальным распределением. Однако в отличие от отека легких, другие признаки сердечных заболеваний, включая кардиомегалию и плевральный выпот, обычно отсутствуют.

Компьютерная томография (КТ) ОГК, особенно высокого разрешения (КТВР), играет важную роль в диагностике ЛАП [35]. Наиболее типичными КТВР-изменениями у пациентов с ЛАП являются затемнения по типу «матового стекла» (100 %) и утолщение междольковых перегородок (85 %), комбинация которых описывается как паттерн «булыжной мостовой» (*crazy paving pattern*) (рис. 3) [36]. Также возможно наличие консолидатов, особенно в нижних отделах легких. Междольковые уплотнения также более выражены в основаниях легких. Реже выявляется легочный фиброз (7 % случаев). Характерный рисунок «булыжной мостовой», широко приписываемый ЛАП, не является патогномоничным для этого заболевания. У одного и того же пациента паттерн изменений по КТВР часто меняется с течением времени, при



Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента с легочным альвеолярным протеинозом: затемнения по типу «матового стекла» и утолщение междольковых перегородок по типу «булыжной мостовой» (снимок из личного архива автора)
Figure 3. Chest computed tomography scan of a patient with pulmonary alveolar proteinosis reveals ground-glass opacities and cobblestone-like thickening of the interlobular septa (an image from the author's personal archive)

этом предполагается, что ЛАП может разрешиться спонтанно или неуклонно прогрессировать, иногда несмотря на терапию [35].

Нетипичным для ЛАП признаком является массивная лимфаденопатия, что должно вызывать беспокойство по поводу альтернативного диагноза, включая инфекции и опухоли [4]. Степень тяжести по данным КТ хорошо коррелирует с тяжестью заболевания и нарушением функции легких.

Функция легких

Изменения легочной функции при ЛАП неспецифичны, при выраженных заболеваниях обычно находят рестриктивные изменения, особенно при развитии фиброза [37]. Тяжесть заболевания с точки зрения наличия симптомов и степени гипоксемии хорошо коррелирует со снижением диффузионной способности легких (DL_{CO}). Для оценки тяжести заболевания у пациентов с ЛАП были разработаны различные системы оценки, такие как Оценка тяжести и прогноза ЛАП (*Severity and Prognosis Score of PAP – SPSP*) и Шкала тяжести заболевания (*Disease Severity Score – DSS*), включающие симптомы, газы артериальной крови, параметры функции легких, статус курения и РГ-признаки [28, 38]. Обе шкалы, SPSP и DSS, достаточно надежны для оценки тяжести заболевания, но бесполезны для прогноза прогрессирования заболевания или рецидива [28, 38].

Лабораторная диагностика

Подозрение на диагноз ЛАП обычно возникает из-за вялотекущего прогрессирования «пневмонии». В большинстве случаев результаты рутинных анализов крови при ЛАП не изменены. Уровни воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и лактатдегидрогеназу (ЛДГ), могут быть повышены [9]. ЛДГ повышена у 80 % пациентов, однако ЛДГ имеет ограниченную ценность в диагностике из-за своей низкой специфичности [31]. У пациентов с ЛАП было изучено значение нескольких других биомаркеров (SP-A, SP-D, KL-6, CYFRA 21–1, YKL-40 и СЕА), но они также малоспецифичны и малодоступны для рутинного клинического использования [6].

Характерными признаками ЛАП являются гипоксемия без изменений рН или парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) и увеличение альвеолярно-артериального градиента по кислороду ($P[A-a]O_2$), который возрастает при физической нагрузке [39]. Эти нарушения возникают из-за внутрилегочного шунтирования крови через плоховентилируемые альвеолы, заполненные (липо-)белковым материалом [39].

Наличие циркулирующих антител к GM-CSF специфично для аЛАП и помогает отличить его от других типов ЛАП [40]. По уровню циркулирующих антител к GM-CSF также можно предсказывать ответ на лечение [41]. Однако следует отметить, что антитела к GM-CSF могут быть обнаружены и у здоровых людей.

Концентрация < 10 мкг / мл в сыворотке имеет отрицательное прогностическое значение для исключения заболевания, тогда как концентрация > 19 мкг / мл специфична для аЛАП [42]. Тест латексной агглютинации, используемый для обнаружения антител к GM-CSF, имеет диагностическую чувствительность 100 % и специфичность 98 % [30]. Пациенты с диагнозом ЛАП без аутоантител к GM-CSF или вторичной причины ЛАП должны пройти тест на концентрацию GM-CSF, а также генетическое обследование.

Рекомендации Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS; 2024) по диагностике и лечению легочного альвеолярного протеиноза настоятельно требуют проводить тестирование на антитела к GM-CSF у всех пациентов с подозрением или подтвержденным синдромом ЛАП [7, 8]. Несмотря на данные рекомендации, путь к диагностике остается сложным из-за редкости заболевания, неспецифических клинических симптомов и недоступности тестирования. Сегодня лишь в немногих странах мира имеется возможность проводить тестирование на антитела к GM-CSF. Это приводит к значительным задержкам в диагностике — в среднем 18 мес. между появлением симптомов и установлением диагноза и назначением надлежащего лечения [5].

Недавно *C. Narita et al.* описан новый способ быстрого обнаружения GM-CSF с помощью иммунохроматографического теста [43]. Разработаны полоски для иммунохроматографического теста с использованием меченных коллоидным золотом антител против человеческого IgG в качестве захватывающих антител. Если антитела к GM-CSF присутствуют в сыворотке, они захватываются рекомбинантным человеческим GM-CSF, иммобилизованным на тест-полоске, и на линии тестового положения появляется красновато-фиолетовая линия [43]. Появление таких наборов для экспресс-анализа антител к GM-CSF позволит значительно улучшить и ускорить диагностику ЛАП.

Бронхоальвеолярный лаваж и биопсия

В большинстве случаев диагноз подтверждается исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с ее

характерным молочным и непрозрачным внешним видом ((липо-)протеиновый материал). БАЛ разделяется на мутный слой осадка и полупрозрачный супернатант [2–6] (рис. 4). В некоторых случаях БАЛ может выглядеть нормально, если исследование проводится в зоне легких, не затронутой патологическим процессом. При микроскопии БАЛ выявляются пенистые крупные макрофаги, содержащие эозинофильные гранулы, в присутствии внеклеточного гиалинового материала, который дает положительный результат при окраске периодической кислотой Шиффа и отрицательный — при окраске альтиановым синим [5]. При электронной микроскопии выявляются пластинчатые тельца, которые в изобилии присутствуют в концентрически-слоистых структурах. Этими результатами подтверждается синдром ЛАП, но не устанавливается тип ЛАП [44]. Кроме того, по данным бронхоскопии можно также исключить сопутствующие инфекции, имитаторы ЛАП и вторичные причины ЛАП.

Результаты БАЛ в правильном клиническом контексте и последовательные результаты КТ часто достаточны для диагностики ЛАП. Если внешний вид БАЛ нетипичен, установить диагноз поможет получение ткани легких с помощью бронхоскопии. Для диагностики ЛАП хирургическая биопсия легких сегодня требуется редко [5]. В когорте из 203 пациентов с ЛАП открытая биопсия легких была проведена для диагностики в 8 % случаев, а трансбронхиальная биопсия — в 42 % случаев [9]. В табл. 2 обобщены критерии диагностики аЛАП [5].

Течение и прогноз легочного альвеолярного протеиноза

Течение ЛАП значительно варьируется и прогноз часто непредсказуем. Клиническое течение легочного заболевания при аЛАП следует одному из 3 сценариев [3]:

- прогрессирующее ухудшение;
- стабильное течение;
- спонтанное разрешение.

В крупном японском исследовании с участием 223 пациентов с аЛАП длительность заболевания су-



Рис. 4. Характерный молочный или опалесцирующий вид жидкости с плотным осадком, возвращающейся после промывания всего легкого у пациента с аутоиммунным легочным альвеолярным протеинозом

Figure 4. Characteristic milky or opalescent fluid with a dense sediment obtained by whole lung lavage in a patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis

Таблица 2
Критерии диагностики аутоиммунного легочного альвеолярного протеиноза*

Table 2
Diagnostic criteria for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis*

Основной критерий:
• повышение титра аутоантител к GM-CSF в сыворотке крови**
Вспомогательные критерии:
• КТВР ОГК: диффузное затемнение по типу «матового стекла» и утолщение междольковых перегородок (признак «булыжной мостовой»)**
• цитопатология БАЛ: обширные, в основном внеклеточные, аморфные PAS-положительные клеточные фрагменты / обломки, «призрачные» клетки и / или большие пенистые (PAS-положительные) макрофаги*
• гистопатология биопсии легкого: альвеолы, заполненные эозинофильным (PAS-положительным) зернистым осадком, увеличенные пенистые альвеолярные макрофаги и / или кристаллы холестерина**

Примечание: GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор; КТ – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; PAS (*periodic acid-Schiff*) – периодическая кислота Шиффа; * – диагноз требует наличия основного критерия и любого из вспомогательных критериев; ** – обычно определяется количественно с помощью ELISA, пороговое (лабораторно-специфическое) значение для аномального результата теста зависит от природы эталонного стандарта аутоантител GM-CSF и протокола анализа; *** – изменения по типу матового стекла при легкой форме заболевания могут быть без наложенных утолщений перегородок и обычно, но не всегда, поражают несколько долей легкого, с сохранением субплеврального пространства или без него; # – жидкость бронхоальвеолярного лаважа обычно выглядит опалесцирующей и молочно-белой (или коричневой у курильщиков) и содержит восковой осадок, который быстро появляется при хранении при комнатной температуре или на холоде; ## – в биопсии легкого часто нет необходимости, ее следует выполнять только по клиническим показаниям.

Note: *, diagnosis requires the presence of the major criterion and any of the minor criteria; **, usually quantified by ELISA, the cutoff (laboratory-specific) value for an abnormal test result depends on the nature of the GM-CSF autoantibody reference standard and the assay procedure; ***, ground-glass opacities may be without superimposed septal thickening in mild disease and usually, but not always, involve multiple lobes with or without subpleural sparing; #, bronchoalveolar lavage fluid usually appears opalescent and milky-white (or brown in smokers) and contains a waxy sediment that quickly appears when stored at room temperature or in the cold; ##, lung biopsy is often unnecessary and should only be performed when clinically indicated.

шественно влияла на его прогрессирование [9]. Среди лиц с недавно диагностированным ЛАП (< 1 года с момента начала заболевания) 2/3 пациентов сообщали, что их симптомы оставались неизменными с момента установления диагноза до момента регистрации. У пациентов со средней длительностью ЛАП (1–10 лет) в 42,5 % случаев наблюдалось улучшение, в 29,8 % – ухудшение симптомов, а у 27,7 % пациентов состояние оставалось стабильным. Почти 2/3 пациентов с длительным течением ЛАП (> 10 лет) испытывали ухудшение состояния [9]. Спонтанное улучшение ЛАП может наблюдаться в 8–25 % случаев [9, 31, 45]. Полное разрешение ЛАП после прекращения воздействия (пыли или курения) было описано у 2,7–10 % пациентов [9, 45, 46].

Показано, что ЛАП может прогрессировать в сторону легочного фиброза [47, 48]. В недавней публикации с участием французской когорты лиц с аЛАП признаки легочного фиброза (главным образом, тракционные бронхоэктазы) были обнаружены в 26 % случаев после периода наблюдения 3,6 года в среднем [49]. Риск развития легочного фиброза был выше в случаях воздействия пыли и был связан со снижением выживаемости.

Пациенты с ЛАП предрасположены к развитию бактериальных инфекций и поиск инфекционных осложнений необходим в случае лихорадки и необъяснимого ухудшения по данным клинических показателей или РГ ОГК, таким как появление консолидатов и очагов в легких [9, 31]. У 50 % пациентов с ЛАП во время инфекционных эпизодов лихорадка отсутствует [50]. Инфекционные осложнения при ЛАП могут быть связаны с распространенными микроорганизмами, такими как стрептококки, *Haemophilus spp.* или энтеробактерии, но они также могут быть вызваны и условно-патогенными микроорганизмами, такими

как микобактерии, *Nocardia spp.*, *Actinomyces spp.*, *Aspergillus spp.* или криптококки [31, 46, 50, 51].

При условии использования современных методов лечения 5-летняя выживаемость при аЛАП составляет 95 %. По данным ретроспективного анализа смертности пациентов с ЛАП 72 % смертей были вызваны дыхательной недостаточностью, а 20 % – вторичными инфекциями. Прогноз при вторичном ЛАП хуже: медиана времени выживания составляет < 15 мес. Причинами смерти у пациентов со вторичным ЛАП являются основное гематологическое заболевание (33 %), инфекции (25 %), дыхательная недостаточность (25 %) и осложнения, связанные с легочным кровотечением (13 %) [4].

Терапия легочного альвеолярного протеиноза

Для всех пациентов с ЛАП крайне важны отказ от курения и избегание воздействия воздушных поллютантов. Полный легочный лаваж (ПЛЛ) остается терапией 1-й линии для пациентов с ЛАП с ухудшением симптомов или функции легких [52]. Недавно появилось несколько новых вариантов терапии ЛАП, нацеленных на альвеолярные макрофаги и снижение антител к GM-CSF. Для пациентов, которые не реагируют ни на терапию GM-CSF, ни на ПЛЛ, были опробованы новые методы лечения, нацеленные на антитела к GM-CSF или липидный метаболизм [52]. Для вторичного ЛАП лечение основной причины имеет первостепенное значение, хотя этого бывает трудно достичь. Например, эффективное лечение основных злокачественных новообразований, инфекций или устранение ингаляционного воздействия в некоторых случаях может привести к разрешению ЛАП [4].

В рекомендациях ERS (2024) впервые предложен четкий иерархический алгоритм лечения

ЛАП (рис. 5) [7, 8]. У пациентов с легкой формой заболевания может быть достаточно регулярного мониторинга, поскольку у 25 % пациентов с ЛАП может наблюдаться спонтанное улучшение. Полный лечебный лаваж, исторически являвшийся методом лечения 1-й линии ЛАП, теперь следует обсуждать наряду с ингаляционным применением GM-CSF, учитывая многочисленные высококачественные исследования, опубликованные в последние годы [7]. В случае рефрактерного аЛАП в рекомендациях ERS уточняется последовательность лечения, в которой ритуксимаб рассматривается как метод лечения 3-й линии, а плазмаферез — 4-й линии [7]. Однако исходя из предпочтений пациента, местных ресурсов, стоимости и доступности лечения, последовательность лечения может быть скорректирована для обеспечения оптимального ведения пациентов с ЛАП.

Полный легочный лаваж

ПЛЛ в настоящее время является терапией 1-й линии при ЛАП [7]. Хотя это наиболее широко используемый метод лечения ЛАП, нет никаких конкретных рекомендаций по самой процедуре или стандартизированных показаний для ПЛЛ [53]. Основным показанием для ПЛЛ является ограничение повседневной активности пациента из-за одышки и прогресси-

рования заболевания. Предполагается, что у пациентов с гипоксемией с парциальным давлением кислорода (PaO_2) < 70 мм рт. ст. или при повышении $P[A-a]O_2$ > 40 мм рт. ст. с большей вероятностью наблюдается прогрессирование заболевания, поэтому ПЛЛ может принести им пользу [54, 55]. Другими показаниями для ПЛЛ являются респираторные симптомы, снижение оксигенации, ухудшение заболевания по данным КТВР и снижение функции легких, включая газообмен или форсированную жизненную емкость легких [4].

ПЛЛ — это инвазивная процедура, выполняемая с помощью двухпросветной эндобронхиальной трубки для удаления (липо)-протеинового материала из альвеол. При ПЛЛ требуется однологочная вентиляция (рис. 6). У пациентов, которые не могут переносить однологочную вентиляцию, для процедуры может потребоваться поддержка экстракорпоральной мембранной оксигенации [54]. В большинстве центров процедуры ПЛЛ проводятся отдельными сеансами для каждого легкого, лечат в первую очередь наиболее пораженное легкое [56]. Промывание второго легкого обычно безопаснее, поскольку заболевание улучшается после лечения больного легкого с помощью первого ПЛЛ. Несколько порций теплого физиологического раствора вводятся общим объемом 5–40 л на одно легкое для эмульгирования и удаления осадка ЛАП [57]

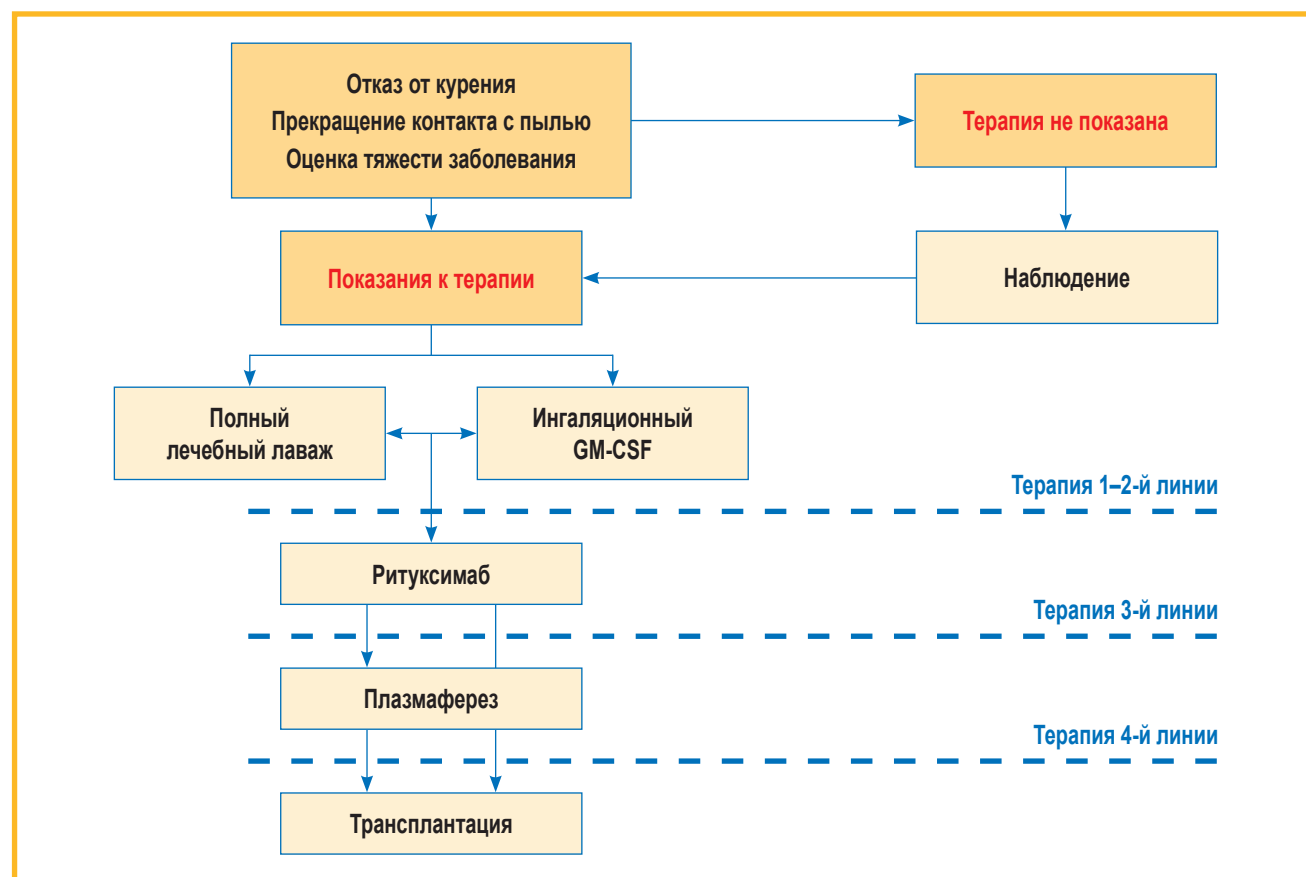


Рис. 5. Алгоритм ведения пациентов с аутоиммунным легочным альвеолярным протеинозом (адаптировано из рекомендаций Европейского респираторного общества по диагностике и лечению легочного альвеолярного протеиноза) [7]

Примечание: GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Figure 5. Algorithm for the management of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (adapted from the European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis) [7]

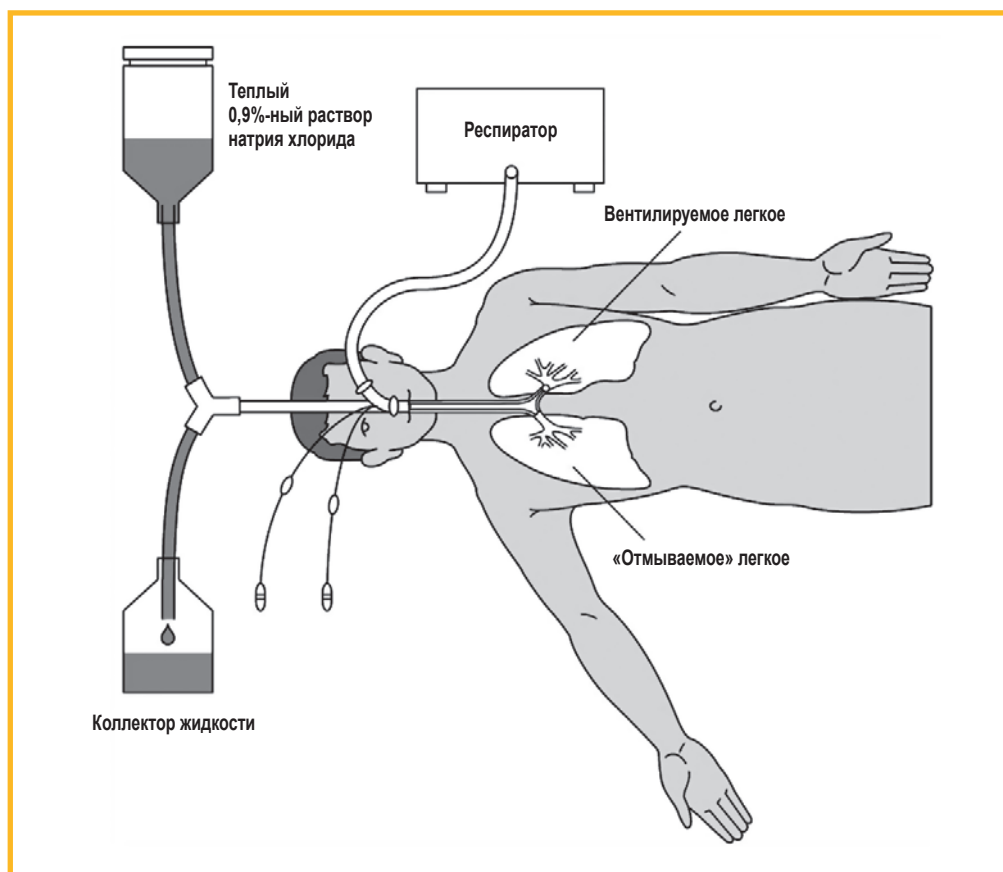


Рис. 6. Схема процедуры полного легочного лаважа (инвазивная процедура, практически всегда выполняемая под общей анестезией): пациент лежит на боку; селективная вентиляция обеспечивается двухпросветной эндобронхиальной интубацией. Верхнее легкое подвергается лаважу, а другое — селективной вентиляции; аликвота теплого физиологического раствора вводится в неинфицированное легкое, трубка для сбора жидкости пережимается. Затем аликвота дренируется из промытого легкого и под действием силы тяжести поступает в сборник жидкости. Эти процедуры повторяются до тех пор, пока собранная жидкость не станет прозрачной или пока не будет достигнут запрограммированный общий объем инфузии для каждого легкого

Figure 6. Schematic diagram of the whole lung lavage (WLL) procedure. WLL is an invasive procedure that is almost always performed under general anesthesia. In this example, the patient is in the lateral decubitus position; selective ventilation is provided via double-lumen endobronchial intubation. The upper lung is lavaged, while the other is selectively ventilated; an aliquot of warm saline is infused into the non-ventilated lung, and the fluid collection tube is clamped. The aliquot is then drained from the lavaged lung and flows by gravity into the fluid collection system. These procedures are repeated until the collected fluid is clear or until the programmed total infusion volume for each lung is reached

(см. рис. 6). При помощи устройства для перкуссии грудной клетки, используемой во время процедуры лаважа, может увеличиться выход объема жидкости лаважа. По данным глобального исследования с участием различных центров (1 110 процедур ПЛЛ) наиболее частыми осложнениями были лихорадка (18 %), гипоксемия (14 %), хрипы (6 %), пневмония (5 %), утечка жидкости (4 %), плевральный выпот (3,1 %) и пневмоторакс (0,8 %) [56].

ПЛЛ ассоциируется с уменьшением одышки, улучшением показателей 6-минутного шагового теста, параметров PaO_2 , $P[A-a]O_2$, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), жизненной емкости легких и DL_{CO} [53, 58]. Показатели форсированной жизненной емкости легких обычно улучшаются сразу после первого ПЛЛ и продолжают улучшаться с течением времени. Однако DL_{CO} улучшается медленно и показывает неполное восстановление в большинстве исследований [4].

Сроки последующих процедур ПЛЛ изменчивы и обычно определяются симптомами пациента и тяжестью заболевания на основе легочной функции

и КТВР легких. Существует значительная вариабельность в реакции пациента на ПЛЛ и времени между различными видами лечения. Например, по данным одного из исследований показано, что около 70 % пациентов не имели рецидивов ЛАП в течение 7 лет [59]. В другом исследовании сообщалось о средней продолжительности периода до повторного ПЛЛ примерно 15 мес. [31]. При глобальном опросе 368 пациентов с ЛАП показано, что среднее число процедур на 1 пациента составило 2,5 за 5-летний период [56].

Терапия гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором

У пациентов с аЛАП были опробованы 2 способа лечения рекомбинантным GM-CSF (молграмостим и сарграмостим) — ингаляционный и подкожный [52]. Использование рекомбинантного GM-CSF основано на предпосылке, что у пациентов с нейтрализующими антителами к GM-CSF снижена биодоступность GM-CSF. GM-CSF можно развести в физиологическом

растворе и вводить ингаляционно через небулайзер (ингаляционный GM-CSF) [60].

В Японии проведено первое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование применения ингаляционного GM-CSF III фазы PAGE с участием пациентов ($n = 64$) с аЛАП легкой и средней степени тяжести (определяемой как PaO_2 50–75 мм рт. ст.) [61]. Пациенты получали GM-CSF (сарграмостим) 125 мкг ингаляционно дважды в день или плацебо дважды в день (1 нед. — терапия, 1 нед. — перерыв) в течение 24 нед. [61]. Показано значительное снижение P[A-a]O_2 в группе лечения по сравнению с плацебо (24,50–69,03 мм рт. ст. vs 0,176–10,50 мм рт. ст. соответственно; $p = 0,02$), показателей КТ-денситометрии легких (указывающих на снижение накопления легочного сурфактанта) и биомаркеров ЛАП, однако значительного улучшения клинических показателей не выявлено. Ингаляционный GM-CSF хорошо переносился и не был связан с увеличением числа серьезных нежелательных явлений.

По данным второго (глобального) рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования III фазы IMPALA I ($n = 138$) сравнивались 3 режима терапии у пациентов с аЛАП:

- непрерывное применение GM-CSF (молграмостим 300 мкг 1 раз в день);
- прерывистое применение GM-CSF (300 мкг 1 раз в день каждые 2 нед.);
- плацебо.

Все виды терапии проводились в течение 24 нед. («слепое» лечение), за которым следовал период открытого продления лечения, в течение которого пациенты получали прерывистое применение GM-CSF в течение 48 или 72 нед. [62]. Показано значительное улучшение показателей P[A-a]O_2 , DL_{CO} , степени затемнения по типу «матового стекла» по данным КТВР ОГК, общей оценки по респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ) и биомаркеров ЛАП в группе непрерывного применения GM-CSF по сравнению с плацебо. Ингаляционный GM-CSF хорошо переносился и не был связан с увеличением числа серьезных нежелательных явлений. Важным результатом стало доказательство того, что непрерывное ежедневное введение GM-CSF приводило к большей клинической пользе, чем прерывистое ежедневное введение GM-CSF [62].

В 3-м двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (исследование IMPALA II) пациенты с ЛАП случайным образом распределялись для ежедневного приема молграмостима в дозе 300 мкг или плацебо 1 раз в день в течение 48 нед. [63]. Рандомизацию в общей сложности прошли 164 пациента:

- в группу приема молграмостима был включен 81 пациент;
- в группу плацебо — 83.

Среднее изменение DL_{CO} от исходного уровня до 24-й недели составило 9,8 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 7,3–12,3 %) при приеме молграмостима и 3,8 % (95%-ный ДИ — 1,4–6,3 %) — при приеме плацебо ($p < 0,001$). Изменение показа-

теля SGRQ-T на 24-й неделе составило –11,5 балла (95%-ный ДИ — (–15,0–8,0)) и –4,9 балла (95%-ный ДИ — (–8,3–1,5)) соответственно ($p = 0,007$) [65–63]. Доля пациентов, у которых наблюдалось хотя бы 1 нежелательное явление и 1 серьезное нежелательное явление, были схожи в обеих группах.

Таким образом, ингаляционный GM-CSF представляет собой многообещающий фармакотерапевтический подход к лечению аЛАП, что подтверждается многочисленными небольшими исследованиями, а также 3 завершенными крупными рандомизированными плацебо-контролируемыми двойными слепыми исследованиями III фазы. Положительный ответ на ингаляционный GM-CSF наблюдался у $1/2$ – $2/3$ пациентов при выборе дозы 250–300 мкг в сутки. По данным отдельных наблюдений указывается на существование дозозависимого терапевтического ответа на GM-CSF, но эта взаимосвязь еще четко не определена [64]. Важно отметить, что по результатам ни одного из проведенных исследований не выявлено проблем с безопасностью, связанных с приемом препарата.

Глюкокортикостероиды

Аутоиммунные заболевания часто лечатся глюкокортикостероидами (ГКС), поэтому данные препараты также использовались при лечении ЛАП. Однако системные ГКС оказались неэффективными у пациентов с ЛАП [65]. Более того, терапия ГКС была связана с появлением новых инфекций и повышением риска смерти у этих пациентов [65]. Хотя точная причина, по которой ГКС причиняют вред, неясна, в настоящее время их использование не рекомендуется при ЛАП.

Другие подходы к терапии

Из многочисленных других подходов к лечению, протестированных при аЛАП, несколько заслуживают краткого упоминания. Теоретически плазмаферез для удаления аутоантител, нейтрализующих GM-CSF, является обоснованным подходом для ведения пациентов с ЛАП [66]. Однако процедуру необходимо часто повторять (ежедневно в течение 2 нед.), чтобы снизить очень высокие концентрации аутоантител. Таким образом, этот подход представляется нам непрактичным и нежизнеспособным.

Терапия антителами, вызывающими деплецию В-лимфоцитов, — ритуксимабом — также теоретически привлекательна. Были опубликованы результаты нескольких клинических случаев, небольшого исследования II фазы и более позднего ретроспективного исследования терапии ритуксимабом при аЛАП [67–69]. Результаты исследований не являются особенно убедительными, и ни один конкретный подход к лечению не был признан эффективным. Таким образом, роль ритуксимаба при аЛАП следует ограничить пациентами, резистентными к другим методам лечения.

Применение розувастатина у нескольких пациентов с аЛАП было связано со значительным клиническим улучшением течения заболевания [70], но име-

ющихся результатов недостаточно, чтобы широко рекомендовать этот подход в настоящее время.

Трансплантация легких

Трансплантация легких возможна у пациентов с прогрессирующим течением ЛАП, у которых наблюдается минимальный или нулевой ответ на указанные методы терапии [71]. Это в основном касается пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом.

Поддерживающая терапия

Показано, что с учетом дисфункции макрофагов пациенты с ЛАП подвержены высокому риску инфекционных осложнений и им следует рекомендовать вакцинацию, включая ежегодную вакцину против гриппа, а при необходимости — против пневмококка и COVID-19. Следует подчеркнуть необходимость избегания любого потенциального ингаляционного воздействия, как профессионального, так и бытового характера. Было обнаружено, что курение сигарет является не только возможным триггером, но при этом увеличивается число сеансов ПЛЛ, необходимых пациентам с ЛАП [72]. Таким образом, всем пациентам следует рекомендовать отказ от курения. Пациентам с нарушением газообмена и сниженным PaO_2 необходима длительная кислородная терапия. Легочная реабилитация также должна рассматриваться в каждом конкретном случае у пациентов с ЛАП.

Заключение

За последние годы понимание механизмов развития ЛАП значительно продвинулось. Идиопатический ЛАП теперь рассматривается как аутоиммунное заболевание, опосредованное аутоантителами к GM-CSF, которые блокируют передачу сигналов GM-CSF. Согласно результатам проведенных исследований, GM-CSF является регуляторной молекулой, критически важной для гомеостаза сурфактанта, структурной целостности альвеол, функции легких и защиты легких от болезней. При этом аЛАП составляет 90 % всех случаев ЛАП, его распространенность составляет около 7 случаев на 1 млн в общей популяции. Неспецифическая клиническая картина, данные РГ ОГК и нормальные результаты рутинных лабораторных исследований часто приводят к ошибочной диагностике аЛАП и задержке установления диагноза. Тесты на аутоантитела к GM-CSF в сыворотке крови произвели революцию в диагностике аЛАП и в большинстве случаев сделали биопсию легких ненужной. Фармакотерапия ЛАП значительно эволюционировала за последние годы, в рекомендациях ERS (2024) впервые предложен четкий иерархический алгоритм лечения. Применение ПЛЛ, исторически являвшегося методом лечения 1-й линии, теперь следует обсуждать наряду с ингаляционным применением GM-CSF, учитывая многочисленные высококачественные исследования, опубликованные в последние годы. В случае рефрактерного аЛАП в рекоменда-

циях ERS уточняется последовательность лечения, при этом ритуксимаб рассматривается как метод лечения 3-й линии, а плазмаферез — 4-й линии.

В настоящее время проводятся исследования новых методов лечения, при этом вполне вероятно, что диагностика и терапевтическое ведение пациентов с ЛАП будут продолжать развиваться в будущем.

Литература

1. Ryerson C.J., Bankier A., Beasley M.B. et al. Standardized clinical terms and definitions for interstitial lung disease: a consensus statement from the Fleischner society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (10): 1756–1774. DOI: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
2. Kumar A., Abdelmalak B., Inoue Y. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 554–565. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30043-2.
3. Trapnell B.C., Nakata K., Bonella F. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5 (1): 16. DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.
4. Iftikhar H., Nair G.B., Kumar A. Update on diagnosis and treatment of adult pulmonary alveolar proteinosis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2021; 17: 701–710. DOI: 10.2147/TCRM.S193884.
5. McCarthy C., Carey B.C., Trapnell B.C. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205: 1016–1035. DOI: 10.1164/rccm.202112-2742so.
6. Bendstrup E., Lynn E., O'Callaghan M. Recent advances in the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2025; 19 (12): 1247–1261. DOI: 10.1080/17476348.2025.2538274.
7. McCarthy C., Bonella F., Callaghan M. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (5): 2400725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2024.
8. Alfaro T., McCarthy C., Bonella F. et al. Summary for clinicians: ERS guidelines on pulmonary alveolar proteinosis. *Breathe (Sheff.)* 2025; 21 (2): 240224. DOI: 10.1183/20734735.0224-2024.
9. Inoue Y., Trapnell B.C., Tazawa R. et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (7): 752–762. DOI: 10.1164/rccm.200708-1271OC.
10. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258 (23): 1123–1142. DOI: 10.1056/nejm195806052582301.
11. Хмелькова Н.Г., Шмелев Е.И., Евгушенко Г.В. и др. Случай альвеолярного протеиноза. *Пульмонология*. 1995; (4): 86–89. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3702?ysclid=mmnsczlr679663120>
12. Илькович М.М. Альвеолярный протеиноз. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 731–738. Доступно на: <https://djvu.online/file/DwpZju3KpB9pv?ysclid=mmt6lcfifh624210901>
13. Мустафин Т.И., Шекин С.В., Кудояров Р.Р., Фархутдинов У.Р. Легочный альвеолярный протеиноз. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012; (2): 108–112. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/legochnyy-alveolyarnyy-proteinoz?ysclid=mmoo-12jbq6971126742>
14. Илькович Ю.М., Новикова Л.Н., Баранова О.П. Альвеолярный протеиноз легких: ошибки диагностики и лечения (данные литературы и собственный опыт). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова*. 2013; 5 (2): 95–101.
15. Леншин А.В., Ильин А.В., Киняйкин М.Ф., Крайнов С.А. Альвеолярный легочный протеиноз (обзор литературы, клинико-радиологические наблюдения, оценка динамики течения процесса). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015; (55): 118–131. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/687>
16. Илькович М.М. Альвеолярный протеиноз. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Т. 3: 89–94. Доступно на: https://library.mededtech.ru/rest/documents/4047-4830ef-325837/?anchor=R15_7#R15_7

17. Бримкулов Н.Н., Степанян И.Э., Тарабрин Е.А. и др. Легочный альвеолярный протеиноз: клинический случай и обзор литературы. *Медицина Кыргызстана*. 2017; (4): 7–14. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/legochnyy-alveolyarnyy-protetinoz-klinicheskiy-sluchay-i-obzor-literatury>
18. Бакенова Р.А., Тусуббекова М.М., Байтурлин Ж.Г. Альвеолярный протеиноз легких: вопросы диагностики и лечения. *Медицина и экология*. 2017; (2): 80–85. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/alveolyarnyy-protetinoz-legkih-voprosy-diagnostics-i-lecheniya/viewer>
19. Наумова И.В., Хаирзаманова Т.А. Альвеолярный протеиноз: диагностика, роль бронхиоальвеолярного лаважа в терапии заболевания. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; (4): 90–93. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.90-93.
20. Анаев Э.Х. Легочный альвеолярный протеиноз: диагностика и лечение. *Практическая пульмонология*. 2019; (2): 34–42. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_34.pdf
21. 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): 62–63. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2006_62.pdf
22. Цветкова О.А., Коган Е.А., Абдуллаева Г.Б., Воронкова О.О. Случай идиопатического альвеолярного протеиноза. *Русский медицинский журнал*. 2008; (17): 1147–1151. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sluchay_idiopatcheskogo_alveolyarnogo_protetinoza/?ysclid=mmordep3tz772898903#
23. Кароли Н.А., Архангельская Е.Е., Зарманбетова О.Т. Легочный альвеолярный протеиноз: клинический случай. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10 (3): 237–242. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-237-242.
24. Кинтана В., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е. Вероятный аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (3): 61–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.20.0008.
25. Шаповалова Т.Г., Рябова А.Ю., Шашина М.М., Межидова З.В. Легочный альвеолярный протеиноз (клинический случай). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17 (4): 738–741. Доступно на: https://ssmj.ru/system/files/archive/2022/2021_04_738-741.pdf?ysclid=mmorajx0sq978150697
26. Коган Е.А., Демур Т.А., Щелокова Е.Е. и др. Легочный альвеолярный протеиноз, ассоциированный с персистенцией вируса SARS-CoV2. *Архив патологии*. 2024; 86 (3): 46–51. DOI: 10.17116/patol20248603146.
27. McCarthy C., Avetisyan R., Carey B.C. et al. Prevalence and health-care burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2018; 13 (1): 129. DOI: 10.1186/s13023-018-0846-y.
28. Inoue Y., Nakata K., Arai T. et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology*. 2006; (11, Suppl.): S55–S60. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00810.x.
29. Tanaka N., Watanabe J., Kitamura T. et al. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett*. 1999; 442 (2-3): 246–250. DOI: 10.1016/S0014-5793(98)01668-8.
30. Kitamura T., Uchida K., Tanaka N. et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162 (2, Pt 1): 658–662. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9910032.
31. Seymour J.F., Presneill J.J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (2): 215–235. DOI: 10.1164/rccm.2109105.
32. Borie R., Danel C., Debray M.P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. Rev*. 2011; 20 (120): 98–107. DOI: 10.1183/09059180.00001311.
33. Лощилов Ю.А. Липопротеиноз при действии промышленных аэрозолей как отражение повреждения сурфактантной системы. *Пульмонология*. 2007; (5): 111–114. DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-5-111-113.
34. Ильенкова Н.А., Коноплева О.С., Жигунова О.С. Клинический случай легочного альвеолярного протеиноза у ребенка с первичным иммунодефицитом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022; 17 (1): 81–83. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17023.
35. Godwin J.D., Müller N.L., Takasugi J.E. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology*. 1988; 169 (3): 609–613. DOI: 10.1148/radiology.169.3.3186983.
36. Holbert J.M., Costello P., Li W. et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2001; 176 (5): 1287–1294. DOI: 10.2214/ajr.176.5.1761287.
37. Sui X., Du Q., Xu K.F. et al. Quantitative assessment of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) with ultra-dose CT and correlation with Pulmonary Function Tests (PFTs). *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0172958. DOI: 10.1371/journal.pone.0172958.
38. Bai J., Xu J., Yang W. et al. A new scale to assess the severity and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis. *Can. Respir. J*. 2016; 2016: 3412836. DOI: 10.1155/2016/3412836.
39. Khan A., Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Care*. 2011; 56 (7): 1016–1028. DOI: 10.4187/respcare.01125.
40. Lee E. A new, rapid way to test for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2026; 31 (2): 122–123. DOI: 10.1002/resp.70172.
41. Bonfield T.L., Kavuru M.S., Thomassen M.J. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin. Immunol*. 2002; 105 (3): 342–350. DOI: 10.1006/clim.2002.5301.
42. Sakagami T., Beck D., Uchida K. et al. Patient-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in nonhuman primates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (1): 49–61. DOI: 10.1164/rccm.201001-0008OC.
43. Narita C., Shima K., Sekiguchi J.I. et al. Rapid serological detection of Anti-GM-CSF autoantibodies in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis using a novel immunochromatographic test. *Respirology*. 2026; 31 (2): 184–192. DOI: 10.1002/resp.70137.
44. Costello J.F., Moriarty D.C., Branthwaite M.A. et al. Diagnosis and management of alveolar proteinosis: the role of electron microscopy. *Thorax*. 1975; 30 (2): 121–132. DOI: 10.1136/thx.30.2.314.
45. Briens E., Delaval P., Mairesse M.P. et al. [Pulmonary alveolar proteinosis]. *Rev. Mal. Respir*. 2002; 19 (2, Pt 1): 166–182. Available at: <https://europepmc.org/article/med/12040317> (in French).
46. Huang J., Xie S., Gao Y. et al. Phenotypic heterogeneity in mortality and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis: a large-scale, global pooled analysis of individual level data. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2025; 20 (1): 102. DOI: 10.1186/s13023-025-03617-3.
47. Akira M., Inoue Y., Arai T. et al. Pulmonary fibrosis on high-resolution CT of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2016; 207 (3): 544–551. DOI: 10.2214/ajr.15.14982.
48. Da Nam B., Kim T.J., Chung M.P. et al. CT findings in pulmonary alveolar proteinosis: serial changes and prognostic implications. *J. Thorac. Dis*. 2018; 10 (10): 5774–5783. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.86.
49. Guirriec Y., Luque-Paz D., Bernard G. et al. Pulmonary fibrosis in patients with auto-immune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective nationwide cohort study. *ERJ Open Res*. 2024; 10 (6): 00314–2024. DOI: 10.1183/23120541.00314-2024.
50. Punatar A.D., Kusne S., Blair J.E. et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J. Infect*. 2012; 65 (2): 173–179. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.020.
51. Mabo A., Borie R., Wemeau-Stervinou L. et al. Infections in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a large retrospective cohort. *Thorax*. 2023; 79 (1): 68–74. DOI: 10.1136/thorax-2023-220040.
52. Jouneau S., Chauvin P., Lederlin M. et al. Pharmacotherapy for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Drugs*. 2025; 85 (10): 1193–1206. DOI: 10.1007/s40265-025-02228-3.
53. Beccaria M., Luisetti M., Rodi G. et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J*. 2004; 23 (4): 526–531. DOI: 10.1183/09031936.04.00102704.
54. Cooper J.D., Duffin J., Glynn M.F. et al. Combination of membrane oxygenator support and pulmonary lavage for acute respiratory failure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1976; 71 (2): 304–308. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)40247-X.
55. Shah P.L., Hansell D., Lawson P.R. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax*. 2000; 55 (1): 67–77. DOI: 10.1136/thorax.55.1.67.
56. Campo I., Luisetti M., Griese M. et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2016; 11 (1): 115. DOI: 10.1186/s13023-016-0497-9.

57. Awab A., Khan M.S., Youness H.A. Whole lung lavage-technical details, challenges and management of complications. *J. Thorac Dis.* 2017; 9 (6): 1697–1706. DOI: 10.21037/jtd.2017.04.10.
58. Rogers R.M., Levin D.C., Gray B.A., Moseley L.W. Jr. Physiologic effects of bronchopulmonary lavage in alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118 (2): 255–264. DOI: 10.1164/arrd.1978.118.2.255.
59. Seymour J.F., Dunn A.R., Vincent J.M. et al. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (25): 1924–1925. DOI: 10.1056/nejm199612193352513.
60. Ohashi K., Sato A., Takada T. et al. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 284–293. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.019.
61. Tazawa R., Ueda T., Abe M. et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (10): 923–932. DOI: 10.1056/nejmoa1816216.
62. Trapnell B.C., Inoue Y., Bonella F. et al. Inhaled mogrostenim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (17): 1635–1644. DOI: 10.1056/nejmoa1913590.
63. Trapnell B.C., Inoue Y., Bonella F. et al. Phase 3 trial of inhaled mogrostenim in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (8): 764–773. DOI: 10.1056/NEJMoa2410542.
64. Munsif M., Sweeney D., Leong T.L., Stirling R.G. Nebulised granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (170): 230080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2023.
65. Akasaka K., Tanaka T., Kitamura N. et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15 (1): 88. DOI: 10.1186/s12890-015-0085-0.
66. Kavuru M.S., Bonfield T.L., Thomassen M.J. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1036. DOI: 10.1164/ajrccm.167.7.950.
67. Kavuru M.S., Malur A., Marshall I. et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1361–1367. DOI: 10.1183/09031936.00197710.
68. Soye B., Borie R., Menard C. et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 74. DOI: 10.1186/s12931-018-0780-5.
69. Borie R., Debray M.P., Laine C. et al. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (6): 1503–1506. DOI: 10.1183/09031936.00160908.
70. McCarthy C., Lee E., Bridges J.P. et al. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Commun.* 2018; 9 (1): 3127. DOI: 10.1038/s41467-018-05491-z.
71. Gaine S.P., O'Maricaigh A.S. Pulmonary alveolar proteinosis: lung transplant or bone marrow transplant? *Chest.* 1998; 113 (2): 563–564. DOI: 10.1378/chest.113.2.563-a.
72. Suzuki T., Trapnell B.C. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 431–440. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.006.
73. Bendstrup E., Lynn E., O'Callaghan M. Recent advances in the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2025; 19 (12): 1247–1261. DOI: 10.1080/17476348.2025.2538274.
74. McCarthy C., Bonella F., Callaghan M. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (5): 2400725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2024.
75. Alfaro T., McCarthy C., Bonella F. et al. Summary for clinicians: ERS guidelines on pulmonary alveolar proteinosis. *Breathe (Sheff.).* 2025; 21 (2): 240224. DOI: 10.1183/20734735.0224-2024.
76. Inoue Y., Trapnell B.C., Tazawa R. et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (7): 752–762. DOI: 10.1164/rccm.200708-1271OC.
77. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258 (23): 1123–1142. DOI: 10.1056/nejm195806052582301.
78. Khmelkova N.G., Shmelev E.I., Evgushenko G.V. et al. [An alveolar proteinosis case]. *Pul'monologiya.* 1995; (4): 86–89. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3702?ysclid=mmnsczlr679663120> (in Russian).
79. Ilkovich M.M. [Alveolar proteinosis]. In: Chuchalin A.G., ed. [Pulmonology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 731–738. Available at: <https://djvu.online/file/DwpZju3KpB9pv?ysclid=mmt61cfjfh624210901> (in Russian).
80. Mustafin T.I., Shchekin S.V., Kudoyarov R.R., Farkhutdinov U.R. [Pulmonary alveolar proteinosis]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2012; (2): 108–112. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/legochnyy-alveolyarnyy-proteinoz?ysclid=mmoo12jbq6971126742> (in Russian).
81. Ilkovich Yu.M., Novikova L.N., Baranova O.P. [Alveolar proteinosis of the lungs: errors in diagnosis and treatment (literature data and extensive experience)]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I.I. Mechnikova.* 2013; 5 (2): 95–101 (in Russian).
82. Lenshin A.V., Ilyin A.V., Kinyaykin M.F., Kraynov S.A. [Alveolar pulmonary proteinosis (literature review, clinical and radiological observations, dynamics)]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2015; (55): 118–131. Available at: <https://efpd.elpub.ru/jour/article/view/687> (in Russian).
83. Ilkovich M.M. [Alveolar proteosis]. In: Chuchalin A.G., ed. Respiratory Medicine. 2nd Edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Vol. 3: 89–94. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/4047-4830cf-325837/?anchor=R15_7#R15_7 (in Russian).
84. Brimkulov N.N., Stepanyan I.E., Tarabrin E.A. et al. [Pulmonary alveolar proteinosis: a fatal case and a literature review]. *Meditsina Kirgystana.* 2017; (4): 7–14. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/legochnyy-alveolyarnyy-proteinoz-klinicheskii-sluchay-i-obzor-literatury> (in Russian).
85. Bakenova R.A., Tusupbekova M.M., Baiturlin Zh.G. [Alveolar proteinosis of the lungs: diagnostic and treatment issues]. *Klinicheskaya meditsina.* 2017; (2): 80–85. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/alveolyarnyy-proteinoz-legkih-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya/viewer> (in Russian).
86. Naumova I.V., Khairzamanova T.A. [Alveolar proteinosis: diagnosis, role of bronchioloalveolar lavage in disease therapy]. *Tikhookeanskii meditsinskiy zhurnal.* 2017; (4): 90–93. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.90-93 (in Russian).
87. Anaev E.Kh. [Pulmonary alveolar proteinosis: diagnosis and treatment]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2019; (2): 34–42. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_34.pdf (in Russian).
88. Avdeev S.N., Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Bilateral pulmonary dissemination without complaints in a 37-year-old smoking man. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2006; (2): 62–63. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2006_62.pdf (in Russian).
89. Tsvetkova O.A., Kogan E.A., Abdullaeva G.B., Voronkova O.O. [A case of idiopathic alveolar proteinosis]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; (17): 1147–1151. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sluchay_idiopatcheskogo_alveolyarnogo_proteinoza/?ysclid=mmordep3tz72898903# (in Russian).

Поступила: 15.01.26
Принята к печати: 10.03.26

References

1. Ryerson C.J., Bankier A., Beasley M.B. et al. Standardized clinical terms and definitions for interstitial lung disease: a consensus statement from the Fleischner society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (10): 1756–1774. DOI: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
2. Kumar A., Abdelmalak B., Inoue Y. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 554–565. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30043-2.
3. Trapnell B.C., Nakata K., Bonella F. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5 (1): 16. DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.
4. Ifikhar H., Nair G.B., Kumar A. Update on diagnosis and treatment of adult pulmonary alveolar proteinosis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2021; 17: 701–710. DOI: 10.2147/TCRM.S193884.
5. McCarthy C., Carey B.C., Trapnell B.C. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205: 1016–1035. DOI: 10.1164/rccm.202112-2742so.

23. Karoli N.A., Arkhangel'skaya E.E., Zarmanbetova O.T. [Pulmonary alveolar proteinosis: case report]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2020; 10 (3): 237–242. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-237-242 (in Russian).
24. Quintana V., Rachina S.A., Avdeev S.N., Tyurin I.E. [Possible autoimmune pulmonary alveolar proteinosis]. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (3): 61–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200008 (in Russian).
25. Shapovalova T.G., Ryabova A.Yu., Shashina M.M., Mezhdidova Z.V. [Pulmonary alveolar proteinosis (a clinical case)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2021; 17 (4): 738–741. Available at: https://ssmj.ru/system/files/archive/2022/2021_04_738-741.pdf?ysclid=m-morox0sq978150697 (in Russian).
26. Kogan E.A., Demura T.A., Shchelokova E.E. et al. [Pulmonary alveolar proteinosis associated with the persistence of the SARS-CoV2 virus]. *Arkhiv patologii*. 2024; 86 (3): 46–51. DOI: 10.17116/patol20248603146 (in Russian).
27. McCarthy C., Avetisyan R., Carey B.C. et al. Prevalence and health-care burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2018; 13 (1): 129. DOI: 10.1186/s13023-018-0846-y.
28. Inoue Y., Nakata K., Arai T. et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology*. 2006; (11, Suppl.): S55–S60. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00810.x.
29. Tanaka N., Watanabe J., Kitamura T. et al. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett*. 1999; 442 (2-3): 246–250. DOI: 10.1016/s0014-5793(98)01668-8.
30. Kitamura T., Uchida K., Tanaka N. et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162 (2, Pt 1): 658–662. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9910032.
31. Seymour J.F., Presneill J.J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (2): 215–235. DOI: 10.1164/rccm.2109105.
32. Borie R., Danel C., Debray M.P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. Rev*. 2011; 20 (120): 98–107. DOI: 10.1183/09059180.00001311.
33. Loshchilov Yu. A. [Lipoproteinosis under the influence of industrial aerosols as a reflection of damage to the surfactant system]. *Pul'monologiya*. 2007; (5): 111–114. DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-5-111-113 (in Russian).
34. Ilyenkova N.A., Konopleva O.S., Zhigunova O.S. [Clinical case of pulmonary alveolar proteinosis in a child with primary immunodeficiency]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2022; 17 (1): 81–83. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17023 (in Russian).
35. Godwin J.D., Müller N.L., Takasugi J.E. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology*. 1988; 169 (3): 609–613. DOI: 10.1148/radiology.169.3.3186983.
36. Holbert J.M., Costello P., Li W. et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2001; 176 (5): 1287–1294. DOI: 10.2214/ajr.176.5.1761287.
37. Sui X., Du Q., Xu K.F. et al. Quantitative assessment of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) with ultra-dose CT and correlation with Pulmonary Function Tests (PFTs). *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0172958. DOI: 10.1371/journal.pone.0172958.
38. Bai J., Xu J., Yang W. et al. A new scale to assess the severity and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis. *Can. Respir. J*. 2016; 2016: 3412836. DOI: 10.1155/2016/3412836.
39. Khan A., Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Care*. 2011; 56 (7): 1016–1028. DOI: 10.4187/respcare.01125.
40. Lee E. A new, rapid way to test for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2026; 31 (2): 122–123. DOI: 10.1002/resp.70172.
41. Bonfield T.L., Kavuru M.S., Thomassen M.J. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin. Immunol*. 2002; 105 (3): 342–350. DOI: 10.1006/clim.2002.5301.
42. Sakagami T., Beck D., Uchida K. et al. Patient-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in nonhuman primates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (1): 49–61. DOI: 10.1164/rccm.201001-0008OC.
43. Narita C., Shima K., Sekiguchi J.I. et al. Rapid serological detection of Anti-GM-CSF autoantibodies in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis using a novel immunochromatographic test. *Respirology*. 2026; 31 (2): 184–192. DOI: 10.1002/resp.70137.
44. Costello J.F., Moriarty D.C., Branthwaite M.A. et al. Diagnosis and management of alveolar proteinosis: the role of electron microscopy. *Thorax*. 1975; 30 (2): 121–132. DOI: 10.1136/thx.30.2.314.
45. Briens E., Delaval P., Mairesse M.P. et al. [Pulmonary alveolar proteinosis]. *Rev. Mal. Respir*. 2002; 19 (2, Pt 1): 166–182. Available at: <https://europepmc.org/article/med/12040317> (in French).
46. Huang J., Xie S., Gao Y. et al. Phenotypic heterogeneity in mortality and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis: a large-scale, global pooled analysis of individual level data. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2025; 20 (1): 102. DOI: 10.1186/s13023-025-03617-3.
47. Akira M., Inoue Y., Arai T. et al. Pulmonary fibrosis on high-resolution CT of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2016; 207 (3): 544–551. DOI: 10.2214/ajr.15.14982.
48. Da Nam B., Kim T.J., Chung M.P. et al. CT findings in pulmonary alveolar proteinosis: serial changes and prognostic implications. *J. Thorac. Dis*. 2018; 10 (10): 5774–5783. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.86.
49. Guirriec Y., Luque-Paz D., Bernard G. et al. Pulmonary fibrosis in patients with auto-immune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective nationwide cohort study. *ERJ Open Res*. 2024; 10 (6): 00314–2024. DOI: 10.1183/23120541.00314-2024.
50. Punatar A.D., Kusne S., Blair J.E. et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J. Infect*. 2012; 65 (2): 173–179. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.020.
51. Mabo A., Borie R., Wemeau-Stervinou L. et al. Infections in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a large retrospective cohort. *Thorax*. 2023; 79 (1): 68–74. DOI: 10.1136/thorax-2023-220040.
52. Jouneau S., Chauvin P., Lederlin M. et al. Pharmacotherapy for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Drugs*. 2025; 85 (10): 1193–1206. DOI: 10.1007/s40265-025-02228-3.
53. Beccaria M., Luisetti M., Rodi G. et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J*. 2004; 23 (4): 526–531. DOI: 10.1183/09031936.04.00102704.
54. Cooper J.D., Duffin J., Glynn M.F. et al. Combination of membrane oxygenator support and pulmonary lavage for acute respiratory failure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1976; 71 (2): 304–308. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)40247-X.
55. Shah P.L., Hansell D., Lawson P.R. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax*. 2000; 55 (1): 67–77. DOI: 10.1136/thorax.55.1.67.
56. Campo I., Luisetti M., Griese M. et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2016; 11 (1): 115. DOI: 10.1186/s13023-016-0497-9.
57. Awab A., Khan M.S., Youness H.A. Whole lung lavage-technical details, challenges and management of complications. *J. Thorac Dis*. 2017; 9 (6): 1697–1706. DOI: 10.21037/jtd.2017.04.10.
58. Rogers R.M., Levin D.C., Gray B.A., Moseley L.W. Jr. Physiologic effects of bronchopulmonary lavage in alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1978; 118 (2): 255–264. DOI: 10.1164/arrd.1978.118.2.255.
59. Seymour J.F., Dunn A.R., Vincent J.M. et al. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med*. 1996; 335 (25): 1924–1925. DOI: 10.1056/nejm199612193352513.
60. Ohashi K., Sato A., Takada T. et al. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Med*. 2012; 106 (2): 284–293. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.019.
61. Tazawa R., Ueda T., Abe M. et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (10): 923–932. DOI: 10.1056/nejmoa1816216.
62. Trapnell B.C., Inoue Y., Bonella F. et al. Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383 (17): 1635–1644. DOI: 10.1056/nejmoa1913590.
63. Trapnell B.C., Inoue Y., Bonella F. et al. Phase 3 trial of inhaled molgramostim in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med*. 2025; 393 (8): 764–773. DOI: 10.1056/NEJMoa2410542.
64. Munsif M., Sweeney D., Leong T.L., Stirling R.G. Nebulised granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev*. 2023; 32 (170): 230080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2023.

65. Akasaka K., Tanaka T., Kitamura N. et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15 (1): 88. DOI: 10.1186/s12890-015-0085-0.
66. Kavuru M.S., Bonfield T.L., Thomassen M.J. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1036. DOI: 10.1164/ajrccm.167.7.950.
67. Kavuru M.S., Malur A., Marshall I. et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1361–1367. DOI: 10.1183/09031936.00197710.
68. Soyez B., Borie R., Menard C. et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 74. DOI: 10.1186/s12931-018-0780-5.
69. Borie R., Debray M.P., Laine C. et al. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (6): 1503–1506. DOI: 10.1183/09031936.00160908.
70. McCarthy C., Lee E., Bridges J.P. et al. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Commun.* 2018; 9 (1): 3127. DOI: 10.1038/s41467-018-05491-z.
71. Gaine S.P., O'Marcaigh A.S. Pulmonary alveolar proteinosis: lung transplant or bone marrow transplant? *Chest.* 1998; 113 (2): 563–564. DOI: 10.1378/chest.113.2.563-a.
72. Suzuki T., Trapnell B.C. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 431–440. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.006.

Received: January 15, 2026

Accepted for publication: March 10, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Мержоева Замира Магомедовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского, заведующая пульмонологическим отделением Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 6009-6619; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Zamira M. Merzhoeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 6009-6619; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля

болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-код: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-code: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Тарабрин Евгений Александрович — д. м. н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 268-23-48; e-mail: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 9626-2486; Scopus Author ID: 929139; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, Head of the Department of Hospital Surgery No.2, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 268-23-48; e-mail: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 9626-2486; Scopus Author ID: 929139; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>)

Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич — к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (925) 122-61-81; e-mail: berikhanov_z_g@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 5506-9748; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>)

Zelimkhan G. Berikhanov, Candidate of Medicine, Assistant Professor, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (925) 122-61-81; e-mail: berikhanov_z_g@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 5506-9748; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — концепция статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Мержоева З.М. — сбор и обработка материала, написание текста

Трушенко Н.В., Берикханов З.Г., Тарабрин Е.А. — написание и редактирование текста

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors Contribution

Avdeev S.N. — concept of the article, approval of the final version of the article

Merzhoeva Z.M. — collection and processing of material, writing of text

Trushenko N.V., Berikhanov Z.M., Tarabrin E.A. — text writing and editing

All authors confirm compliance of their authorship with the ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data, drafting and revising the manuscript, read and approved the final version to be published).