

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный
медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

На тему : «Легочный альвеолярный протеиноз:
диагностика и лечение»

Выполнила: ординатор 1 года
Казмерчук Ольга Витальевна

Проверила: к.м.н., доц.
Мосина Валентина Анатольевна

Оглавление	
Реферат.....	1
Введение.....	3
Этиология.....	3
Эпидемиология.....	4
Патофизиология.....	5
Гистологическая картина	7
Клиническая картина	7
Диагностика	8
Лечение	10
Осложнения.....	12
Список литературы	13

Введение

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) впервые был описан S.H. Rosen et al. в 1958 г. [1]. С тех пор понимание клиницистами этой редкой болезни легких значительно улучшилось. В первых публикациях ЛАП описывали как дыхательную недостаточность вследствие избыточной продукции сурфактантных белков в альвеолах. Считалось, что ЛАП возникает вследствие вдыхания раздражителей окружающей среды или инфекционных агентов, и первоначально его подразделяли на приобретенный и идиопатический [2]. В настоящее время известно, что существует три отдельных пути накопления сурфактанта в альвеолах: врожденный, вторичный и аутоиммунный [3, 4]. При всех вариантах снижается клиренс сурфактанта без увеличения его продукции [5]. Аутоиммунный ЛАП является наиболее частой формой заболевания и составляет более 90% зарегистрированных случаев [6]. Аутоиммунный ЛАП инициируется IgG-антителами (IgG – иммуноглобулины класса G) к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (ГМ-КСФ), что приводит к уменьшению количества функциональных альвеолярных макрофагов [3]. При вторичном ЛАП антитела к ГМ-КСФ не обнаруживаются, хотя нарушение функции альвеолярных макрофагов имеет место при гемобластозах (миелодиспластический синдром, хронический миелолейкоз) и первичных иммунодефицитных состояниях (общий переменный иммунодефицит, синдром Ди Георга) [5, 7]. Врожденный ЛАП является наименее распространенным вариантом, развивается в результате генетических мутаций в белках-рецепторах ГМ-КСФ или сурфактантных белках [5, 8].

Этиология

Этиология ЛАП не установлена. Многими авторами обсуждается ключевая роль мутации генов сурфактантных белков и ГМ-КСФ. Аутоиммунный ЛАП связан с антителами к ГМ-КСФ [9]. Существует предположение, что сигаретный дым или инфекционные агенты стимулируют образование этих аутоантител у пациентов с ЛАП. Однако причинно-следственная связь между сигаретным дымом и аутоиммунным ЛАП не обнаружена. Кроме того, не выявлено связи аутоиммунного ЛАП с инфекциями [2]. Вторичный ЛАП развивается при заболеваниях, при которых снижается популяция функциональных альвеолярных макрофагов [8]. В ретроспективном анализе 34,1% случаев вторичного ЛАП были связаны с миелодиспластическим

злокачественных заболеваниях – раке легкого, мезотелиоме, глиобластоме [5]. Ряд авторов связывают ЛАП с иммунодефицитными состояниями, такими как тяжелый комбинированный иммунодефицит, агаммаглобулинемия, дефицит аденозиндезаминазы, общая вариабельная иммунная недостаточность, синдром Ди Георга, дерматополимиозит, ревматоидный артрит, болезнь Бехчета, СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), дефицит GATA2, трансплантация органов [5, 10]. Также была выявлена связь вторичного ЛАП с воздействием таких факторов окружающей среды, как кремнезем, тальк, цемент, каолин, алюминий, титан, индий и целлюлоза. В эксперименте на животных ЛАП был индуцирован при вдыхании алюминия, стеклопластика, индия, никеля, кварца, кремнезема и титана. Во французском исследовании было установлено, что у 39% пациентов с ЛАП имело место воздействие таких факторов, как цемент, зерновая пыль, медь, эпоксидная смола, краски, поливинилхлорид, диоксид кремния, древесная пыль, цирконий. В японском исследовании у 23% пациентов с ЛАП было отмечено значительное влияние факторов окружающей среды [5]. В корейском исследовании было выявлено, что 53% пациентов с ЛАП были курильщиками, а 48% подвергались воздействию пыли (в том числе металл – 26,5%, камень или песок – 20,6%, химикаты или краски – 17,7%, сельскохозяйственная пыль – 14,7%, дизельное топливо – 14,7%, текстиль – 2,9%, древесина – 2,9%) [11]. Еще в одном исследовании предположили связь между ингаляцией индия и стимуляцией продукции аутоантител к ГМ-КСФ [5]. Наследственная дисфункция белков, ответственных за регуляцию сурфактанта, вызывает врожденный ЛАП. Она включает в себя мутации в α - или β -субъединице рецептора ГМ-КСФ, сурфактантных белках В и С, АТФ-связывающей (АТФ – аденозинтрифосфат) кассете 3, гомеобоксе 1 NK2, лизинурическую непереносимость белка [5, 8].

Эпидемиология

Легочный альвеолярный протеиноз является редким заболеванием [12]. В разных странах его распространенность колеблется от 3,7 до 40 случаев на 1 млн. населения [2, 5]. Заболеваемость ЛАП составляет 0,2 случая на 1 млн. населения [5]. Заболевают взрослые и дети всех возрастов, этнических групп и географического положения независимо от социально-экономического статуса. Аутоиммунный ЛАП регистрируется приблизительно в 90% случаев, вторичный – в 4%, врожденный – в 1%, доля неуточненных ЛАП-подобных заболеваний составляет 5% [2, 13]. Среди пациентов с ЛАП 53–85% курильщики [11]. Аутоиммунным ЛАП мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины [13]. Средний возраст на момент установления диагноза

колеблется от 39 до 51 года, хотя возраст больных варьирует от новорожденного до 72 лет [4]. Вторичный ЛАП чаще встречается у пациентов в возрасте 37–45 лет, мужчины болеют в 1,2 раза чаще женщин [7].

Патофизиология

Сурфактант является ключевым компонентом в альвеолах, который предотвращает коллапс в конце выдоха за счет уменьшения поверхностного натяжения альвеол на границе воздух–жидкость. Сурфактант также имеет важное значение при защите организма хозяина на альвеолярном уровне путем опсонизации микробов и передачи сигналов врожденным защитным механизмам [2, 4]. Он синтезируется и секретируется альвеолоцитами II типа. Как альвеолоциты II типа, так и альвеолярные макрофаги участвуют в расщеплении и клиренсе сурфактанта [5, 8]. Сурфактант на 90% состоит из липидов, большую часть которых составляет фосфатидилхолин, на 9% из белков и на 1% из углеводов [4]. Существует 4 основных подтипа сурфактанта, известных как сурфактантные белки А, В, С и D. Каждая из этих молекул соответствует генам SFTPA, SFTPB, SFTPC и SFPTD. Мутации в этих генах приводят к образованию аномального сурфактанта, который накапливается в альвеолоцитах II типа, вызывая неэффективный клиренс сурфактанта из альвеол и гибель клеток [5]. В 1958 г. при первом описании ЛАП сообщалось о наличии эозинофильного материала в альвеолах, которые были заполнены липидами, белками и углеводами [1]. С тех пор подтверждено, что эозинофильный материал представляет аккумуляцию сурфактанта [2]. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор является основным цитокином, участвующим в иммунной защите легких от бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Установлено, что антитела к ГМ-КСФ могут приводить к увеличению частоты оппортунистических инфекций [4]. В 1994 г. в эксперименте на мышах была доказана роль ГМ-КСФ в патофизиологии ЛАП [14]. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор является полипептидным цитокином с молекулярной массой 23 кДа и относится к факторам роста [2]. Он связывается с различными клетками (моноцитами, нейтрофилами, дендритными клетками, макрофагами и альвеолоцитами II типа), индуцируя биологические эффекты дифференцировки, пролиферации и выживания [2, 5]. Антитела к ГМ-КСФ, как и в случае аутоиммунного ЛАП, с высокой аффинностью связываются с ГМ-КСФ и блокируют его биологический потенциал. Это приводит к дисфункции альвеолярных макрофагов, которые оказываются неспособны очищать сурфактант [4]. Вместо этого макрофаги накапливают большие лизосомы, заполненные сурфактантом, и теряют такие

функции, как фагоцитоз, хемотаксис, продукция супер оксида, экспрессия рецептора распознавания патогенов, высвобождение цитокинов и клеточная адгезия [2]. Кроме того, лимфоциты и нейтрофилы становятся менее функциональными, что приводит к возрастанию числа оппортунистических инфекций [5]. У мышей, пораженных ГМ-КСФ, РНК белков сурфактанта не увеличивалась. Это указывает на то, что повышение продукции сурфактанта не приводит к развитию ЛАП. Вместо этого была продемонстрирована модель снижения клиренса сурфактанта, о чем свидетельствует накопление липопротеидов в макрофагах и эозинофилах. При ультрамикроскопических исследованиях было выявлено, что липопротеидный материал в эозинофилах и макрофагах состоит из тубулярного миеллина, пластинчатых тел, поверхностно-активных фосфолипидов и сурфактантных белков [2]. При аутоиммунном ЛАП уровень ГМ-КСФ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) нормальный. Тем не менее повышенные уровни IgG-антител к ГМ-КСФ обнаруживаются в ЖБАЛ и сыворотке у пациентов с аутоиммунным ЛАП. При других заболеваниях легких повышения их уровня не наблюдается [4]. Считается, что при вторичном ЛАП лежащее в его основе гематологическое заболевание вызывает либо уменьшение количества альвеолярных макрофагов, либо снижение их функциональных характеристик. Как минимум у 3 пациентов с острым миелолейкозом был обнаружен дефект экспрессии рецепторов ГМ-КСФ на альвеолярных макрофагах. После успешного лечения миелолейкоза экспрессия рецепторов у пациентов нормализовалась [5]. При врожденном ЛАП накопление сурфактанта является следствием генетической мутации, приводящей к нарушению функции активации рецептора ГМ-КСФ. У людей рецептор ГМ-КСФ состоит из α - и β -субъединиц, каждая из которых соответствует генам CSF2RA и CSF2RB. Мутации в CSF2RA были выявлены у новорожденных и детей в возрасте до 9 лет с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания. Мутации в CSF2RB встречаются реже, они были зарегистрированы у новорожденных и лиц в возрасте до 36 лет. Любая мутация приводит к повышению уровня ГМ-КСФ в ЖБАЛ и сыворотке крови. Врожденный ЛАП также был описан при лизинурической непереносимости белка – аутосомно-рецессивном заболевании, вызванном мутацией в SLC7A7 и приводящем к нарушению транспорта аминокислот к эпителиальной мембране. Это заболевание проявляется в раннем возрасте желудочно-кишечными, почечными и реже легочными симптомами [5]. Мутация в SLC7A7 приводит к нарушению функции транспорта аргинина и альвеолярных макрофагов. Хотя SLC7A7 является мишенью для ГМ-КСФ, который усиливает экспрессию этого гена, при данном заболевании путь ГМ-

КСФ не изменяется и не приводит к ЛАП [15]. Мутации в сурфактантных белках В и С, АТФ-связывающей кассете 3 или гомеобоксе 1 NK2 могут приводить к нарушению продукции сурфактанта из альвеолоцитов II типа и клиренса из альвеол [16]. Вне зависимости от природы стимулирующего фактора все эти пути приводят к накоплению липопротеидного материала в альвеолах.

Гистологическая картина

При первых аутопсиях пациентов с ЛАП были выявлены множественные желто-серые узелки размером от нескольких миллиметров до 2 см по всему легкому, которые были твердыми, но при вскрытии из них вытекала густая молочная субстанция. При световой микроскопии образцов, окрашенных гематоксилином и эозином, были выявлены сохраненные межалвеолярные перегородки с липопротеидным материалом, заполняющим альвеолы и некоторые бронхиолы. Эпителиальные клетки, выстилающие альвеолы и бронхиолы, были повреждены и отслоились, при этом присутствовали крупные мононуклеарные клетки [1]. В недавно проведенном исследовании биоптатов была продемонстрирована измененная паренхима легкого с перибронхиальной лимфоцитарной инфильтрацией и альвеолами, заполненными макрофагами и аморфным эозинофильным материалом, который окрашивался реактивом Шиффа (ШИК) в красный цвет [2, 8]. Иммуногистохимическая окраска подтверждает наличие сурфактантного белка [4]. Редко при врожденном ЛАП обнаруживаются ремоделирование интерстиция и гиперплазия альвеолоцитов II типа [5, 16].

Клиническая картина

Клиническое течение ЛАП варьирует от бессимптомного до быстро прогрессирующего, и симптомы часто неспецифичны. Одышка является наиболее распространенной жалобой и наблюдается у 39% пациентов, кашель – у 21%. Кровохарканье, лихорадка и боль в груди – редкие симптомы при аутоиммунном ЛАП, при их наличии необходимо исключение другого диагноза. Лихорадка бывает у 24% пациентов с вторичным ЛАП из-за сопутствующих гемобластозов или оппортунистических инфекций [5]. У 10–33% пациентов при постановке диагноза нет симптомов. Острое и быстрое прогрессирование болезни наблюдается при инфекциях [3, 6]. Большинство пациентов с ЛАП (53–85%) курят [5]. Многие из них (39–48%) сообщают о профессиональных вредностях [11]. Несмотря на то что в 90% случаев ЛАП является аутоиммунным, только у 1,7% пациентов имеются другие диагностированные аутоиммунные заболевания [4]. Данные физикального обследования часто нормальные, хотя могут отмечаться

цианоз (25–30%), утолщение концевых фаланг пальцев по типу “барабанных палочек” (30%), влажные хрипы (50%) [2, 5]. Пневмоторакс и легочное сердце встречаются редко [6].

Диагностика

Учитывая, что клинические проявления ЛАП неспецифичны, для установления диагноза требуется проведение серологического, рентгенологического и бронхоскопического исследований. Рентгенография органов грудной клетки. При рентгенографии органов грудной клетки выявляются симметричные двусторонние альвеолярные затемнения в прикорневых и базиллярных отделах без “воздушной бронхограммы” с гомогенным и базальным распределением [5]. Редко затемнения асимметричны или имеют преимущественную локализацию в верхушках легких. Рентгенологическая картина по форме напоминает “крылья летучей мыши” или отек легких, однако кардиомегалия и плевральный выпот отсутствуют. Степень альвеолярных затемнений и выраженность клинических симптомов часто не совпадают [3, 4]. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки является основным методом диагностики ЛАП. МСКТ-картина в первую очередь может навести на мысль о ЛАП, хотя не является патогномоничной, и должна подтолкнуть к специфическому исследованию ЖБАЛ. Выявляются диффузные затемнения по типу “матового стекла”, ретикулярные изменения и уплотнение паренхимы [5]. Ретикулярные изменения часто накладываются на затемнения по типу “матового стекла”, формируя паттерн “сумасшедшей исчерченности”, характерный для ЛАП, но не обладающий высокой специфичностью и чувствительностью [3, 17]. Затемнение имеет типичное географическое распространение с чередованием здоровой и измененной зон. Распределение по зонам обычно не является специфичным, однако в 22% случаев преобладало вовлечение нижней доли [5]. Крупноочаговая консолидация паренхимы встречается редко и указывает на оппортунистическую инфекцию. При ЛАП легочные узелки, лимфаденопатия средостения и очаговые уплотнения паренхимы отсутствуют, и следует заподозрить другой диагноз [5, 10]. При вторичном ЛАП утолщение междольковых перегородок встречается в 33,3% случаев [7, 17]. При врожденном ЛАП реже имеет место утолщение междольковых перегородок, и кроме того, оно может наблюдаться при кистах легких [4]. Биомаркеры. При ЛАП было изучено несколько биомаркеров, в том числе сурфактантные белки А, В и D, цитокератин 19, раковый эмбриональный антиген (РЭА), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки, а также уровень ГМ-

КСФ и антител к ГМ-КСФ [8, 18, 19]. Уровень ЛДГ сыворотки по Выявление IgG-антител к ГМ-КСФ – единственный клинически значимый биомаркер на сегодняшний день [14]. Их обнаруживают с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), который является общепринятым стандартным методом [14, 20]. Уровень сывороточных антител также можно определить с помощью реакции латекс-агглютинации (чувствительность 100%, специфичность 98%) [2]. При ЛАП содержание антител к ГМ-КСФ составляет более 2,8 мкг/мл. Исследование функции легких Оценка легочной функции не является обязательным методом диагностики ЛАП. Наиболее часто при спирометрии у пациентов с ЛАП встречается рестриктивный паттерн. Данные спирометрии могут быть нормальными в 30% случаев, у курящих пациентов выявляются нарушения легочной вентиляции по смешанному типу. Наиболее частые находки при исследовании функции легких у пациентов с ЛАП – значимое снижение диффузионной способности легких и увеличение альвеолярно-артериального градиента [5]. Бронхоскопия При подозрении на ЛАП бронхоскопия с взятием ЖБАЛ является “золотым стандартом” диагностики [2, 3, 5, 8]. Примерно у 75% пациентов с подозрением на ЛАП исследование ЖБАЛ позволяет подтвердить диагноз [2]. Взятая из пораженной области легкого ЖБАЛ имеет характерные внешние и микроскопические особенности. Это маслянистая, молочно-белая, непрозрачная субстанция, которая при отстаивании образует белый осадок [5, 8]. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа может выглядеть малоизмененной или нормальной, если она забрана из здоровой зоны с низким содержанием липопротеидного материала. Цитологическое исследование и окраска ШИК являются обязательными для постановки диагноза. Продемонстрировано, что клеточность ЖБАЛ была увеличена (330 000 клеток/мл) преимущественно за счет повышения доли лимфоцитов (в среднем 57%). При цитологическом исследовании ЖБАЛ выявляются крупные пенистые макрофаги, содержащие эозинофильные гранулы и внеклеточный глобулярный гиалиновый материал, который окрашивается ШИК в лилово-пурпурный цвет (положительная ШИК-реакция) (рис. 4) и не окрашивается алциановым синим (отрицательная реакция) [2, 5]. При микроскопическом исследовании ЖБАЛ выявляются ламеллярные тельца, напоминающие миелин [4]. Вторичный ЛАП может быть связан с оппортунистической инфекцией, которая приводит к смешанной цитограмме, бактериальной обсемененности и гиподиагностике. При бронхоскопии вторичный ЛАП диагностируется в 62% случаев [5, 7]. Биопсия легких Для диагностики ЛАП биопсия не обязательна, но может оказаться полезной [5]. Открытая или видеоторакоскопическая биопсия легкого выполняется редко,

но при ее проведении обнаруживается ШИК-положительный липопротеидный материал [4, 8]. В одном из исследований при проведении трансбронхиальной биопсии ЛАП был выявлен в 42% случаев [5]. В другом исследовании было продемонстрировано, что бронхоскопическая криобиопсия позволяет диагностировать ЛАП у пациентов с неизменной ЖБАЛ и отрицательными аутоантителами к ГМ-КСФ.

Лечение

Тотальный БАЛ В настоящее время стандартным методом терапии аутоиммунного ЛАП является проведение лечебного тотального БАЛ (ТБАЛ) [2, 5]. Тотальный БАЛ показан при наличии признаков плохого газообмена и симптомов дыхательной недостаточности [3]. Пациенты с легкой одышкой или без симптомов могут получать поддерживающую терапию с мониторингом легочной функции и проведением МСКТ органов грудной клетки [19]. Назначение ТБАЛ следует рассматривать у пациентов с одышкой в покое, РаО₂ менее 65 мм рт. ст., альвеолярно-артериальным градиентом более 40 мм рт. ст. или десатурацией кислорода при выполнении теста с 6-минутной ходьбой [3, 5]. Впервые ТБАЛ был выполнен в 1961 г. [2]. В настоящее время процедура проводится под общим наркозом с использованием двухпросветной эндотрахеальной трубки [2, 3, 5]. Одно легкое вентилируется, в то время как контралатеральное легкое промывается теплым физиологическим раствором (37°C). Этот процесс продолжается до тех пор, пока возвращаемая жидкость не станет чистой. В среднем требуется 15 л физиологического раствора. Процедуру повторяют на контралатеральном легком через ≥ 48 ч [5]. При глобальном анализе терапии с помощью ТБАЛ было отмечено, что в разных центрах имеются различия в методике проведения процедуры: по периоду до промывания контралатерального легкого (в 50% центров процедуру повторяют через 1–2 нед), выбору легкого для начала лечения, позиции пациента (в 50% центров процедуру проводят в положении лежа на спине, в 50% – в положении лежа на боку), применению перкуссии грудной клетки во время процедуры, объему используемого физиологического раствора (5–40 л). В ретроспективных исследованиях ТБАЛ было установлено, что после терапии улучшается большая часть клинико-рентгенологических показателей. Улучшение симптомов наступает в 85% случаев. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду увеличивается на 0,26 л, форсированная жизненная емкость – на 0,5 л, диффузионная способность легких – на 4,4 мл, альвеолярно-артериальный градиент – на 30 мм рт. ст. Ретроспективные данные также свидетельствуют о снижении летальности (выживаемость через 5 лет 94% в группе с ТБАЛ по сравнению с 85% в группе без ТБАЛ) [2,

5]. Лечебный БАЛ не оценивался в рандомизированных проспективных исследованиях. Примерно 50% пациентов нуждаются в повторном проведении ТБАЛ [7]. Эффективность ТБАЛ сохраняется в среднем на протяжении 15 мес [2]. По данным обзора, 70% пациентов в течение 5 лет после постановки диагноза был проведен ТБАЛ и в среднем потребовалось 2 процедуры [15]. Заместительная терапия ГМ-КСФ Клинические исследования по заместительной терапии ГМ-КСФ были проведены в конце 1990-х годов [2]. Подкожные инъекции ГМ-КСФ оказались эффективными у 48% пациентов. Улучшение после инъекций ГМ-КСФ наступало намного медленнее, чем после стандартного ТБАЛ, и, следовательно, эта терапия потеряла популярность. В небольшом исследовании М.Е. Wylam et al., включавшем 12 пациентов, которые получали ингаляционную терапию ГМ-КСФ, у 11 (91%) из них наблюдалось улучшение [5]. В проведенном позднее исследовании R. Tazawa et al. улучшение состояния наблюдалось у 68% из 35 пациентов [5]. Терапия ГМ-КСФ была безопасной и вызывала некоторое улучшение при аутоиммунном ЛАП; при врожденном ЛАП она была неэффективна и уступала ТБАЛ [2, 8]. В настоящее время эта терапия считается альтернативой ТБАЛ [4]. Иммуномодулирующая терапия Использование системных глюкокортикостероидов изучалось при аутоиммунном ЛАП, но эти препараты не продемонстрировали эффективности, причем увеличивали риск легочных инфекций. Сообщалось, что плазмаферез способствовал значимому снижению уровня циркулирующих антител к ГМ-КСФ в 2 случаях, причем у 1 пациента было достигнуто значительное клиническое улучшение. Ритуксимаб – анти-CD20-моноклональные антитела – изучали в 2010 г. У 8 из 10 пациентов наблюдалось значительное клиническое улучшение, несмотря на отсутствие изменения уровня анти-ГМ-КСФ в сыворотке. Как применение ритуксимаба, так и плазмаферез считаются альтернативными методами лечения пациентов с ЛАП, невосприимчивых к ТБАЛ [5]. В описанных клинических случаях продемонстрировано восстановление функций альвеолярных макрофагов после лечения лейкемии. Лечебный БАЛ оказался неэффективным у этой популяции, только у 2 из 14 пациентов отмечалось клиническое улучшение [5]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является потенциальным вариантом лечения с двумя зарегистрированными случаями полного разрешения вторичного ЛАП после трансплантации [10]. Врожденный ЛАП Тотальный БАЛ может улучшать состояние пациентов с врожденным ЛАП, однако в незначительной степени. Заместительная терапия ГМ-КСФ также не была эффективной. В экспериментах на животных были получены многообещающие результаты при проведении генной

терапии и прямой трансплантации легочных макрофагов, что способствовало полному разрешению ЛАП [8]. По крайней мере, у 1 пациента после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток было достигнуто полное излечение, хотя эта терапия несет потенциальный риск развития реакции "трансплантат против хозяина" и оппортунистических инфекций [9]

Осложнения

Пациенты с ЛАП подвержены повышенному риску развития оппортунистической инфекции, причем она развивается примерно в 5% случаев. Наиболее часто наблюдаются бронхолегочные инфекции, 32% составляют внелегочные оппортунистические инфекции, самые частые из которых *Mycobacterium tuberculosis* и *Nocardia*. Типичные бактериальные пневмонии возможны, но редко возникают у пациентов с ЛАП. Имеются данные о грибковых инфекциях, вызываемых гистоплазмой, аспергиллами, криптококком и бластомицетами. Также зарегистрированы инфекции *Acinetobacter*, *Coccidioides*, *Mucorales* и *Streptomyces*. Причины смерти у пациентов с вторичным ЛАП включают основное гематологическое заболевание (33%), инфекцию (25%), дыхательную недостаточность (25%) и кровотечения (13%) [5].

Список литературы

1. Rosen SH, Castlemán B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. The New England Journal of Medicine 1958 Jun;258(23):1123-42.
2. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. The New England Journal of Medicine 2003 Dec;349(26):2527-39.
3. Kamboj A, Lause M, Duggirala V. Severe pulmonary alveolar proteinosis in a young adult. The American Journal of Medicine 2018 May;131(5):e199-200.
4. Trapnell BC, Luisetti M. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. In: Murray and Nadel's textbook of pulmonary medicine. Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lasarus SC, editors. 6th ed. V. 2. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: 1260-74.
5. Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, Epaud R, Crestani B. Pulmonary alveolar proteinosis. European Respiratory Review 2011 Jun;20(120):98-107.
6. Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. Respiratory Care 2011 Jul;56(7):1016-28.
7. Zhang D, Tian X, Feng R, Guo X, Wang P, Situ Y, Xiao Y, Xu KF. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a single-center retrospective study (a case series and literature review). BMC Pulmonary Medicine 2018 Jan;18(1):15.
8. McElvaney OJ, Horan D, Franciosi AN, Gunaratnam C, McElvaney NG. Pulmonary alveolar proteinosis. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians 2018 Mar;111(3):185-6.
9. Frémond ML, Hadchouel A, Schweitzer C, Berteloot L, Bruneau J, Bonnet C, Cros G, Briand C, Magnani A, Pochon C, Delacourt C, Cavazzana M, Moshous D, Fischer A, Blanche S, Blic J, Neven B. Successful haematopoietic stem cell transplantation in a case of pulmonary alveolar proteinosis due to GM-CSF receptor deficiency. Thorax 2018 Jun;73(6):590-2.
10. Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T. Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. International Journal of Hematology 2018 May;107(5):610-4.
11. Hwang JA, Song JH, Kim JH, Chung MP, Kim DS, Song JW, Kim YW, Choi SM, Cha SI, Uh ST, Park CS, Jeong SH, Park YB, Lee HL, Shin JW, Lee EJ, Jegal Y, Lee HK, Park JS, Park MS. Clinical significance of cigarette smoking and dust exposure in pulmonary alveolar proteinosis: a Korean national survey. BMC Pulmonary Medicine 2017 Nov;17(1):147.
12. McCarthy C, Lara Gallego B, Trapnell BC, McCormack FX. Epidemiology of rare lung diseases: the challenges and opportunities to improve research

- 2017;1031:419-42.
13. Campo I, Mariani F, Rodi G, Paracchini E, Tsana E, Piloni D, Nobil i I, Kadija Z, Corsico A, Cerveri I, Chalk C, Trapnell BC, Braschi A, Tinelli C, Luisetti M. Assessment and management of pulmonary alveolar proteinosis in a reference center. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013 Mar;8:40.
14. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, Maher DW, Cebon J, Sinickas V, Dunn AR. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1994 Jun;91(12):5592-6.
15. Barilli A, Rotoli BM, Visigalli R, Bussolati O, Gazzola GC, Kadija Z, Rodi G, Mariani F, Ruzza ML, Luisetti M, Dall'Asta V. In lysinuric protein intolerance system y+L activity is defective in monocytes and in GM-CSF-differentiated macrophages. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010 Nov;5:32.
16. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annual Review of Medicine* 2010;61:105-19.
17. Wang T, Lazar CA, Fishbein MC, Lynch JP 3rd. Pulmonary alveolar proteinosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2012 Oct;33(5):498-508.
18. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clinics in Chest Medicine* 2016 Sep;37(3):431-40.
19. Griese M. Pulmonary alveolar proteinosis: a comprehensive clinical perspective. *Pediatrics* 2017;140(2). pii: e20170610. doi: 10.1542/peds.2017-0610.
20. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Journal of Immunological Methods* 2014 Jan;402(1-2):57-70.

14. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, Maher DW, Cebon J, Sinickas V, Dunn AR. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1994 Jun;91(12):5592-6.

15. Barilli A, Rotoli BM, Visigalli R, Bussolati O, Gazzola GC, Kadija Z, Rodi G, Mariani F, Ruzza ML, Luisetti M, Dall'Asta V. In lysinuric protein intolerance system y+L activity is defective in monocytes and in GM-CSF-differentiated macrophages. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010 Nov;5:32.

16. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annual Review of Medicine* 2010;61:105-19.

17. Wang T, Lazar CA, Fishbein MC, Lynch JP 3rd. Pulmonary alveolar proteinosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2012 Oct;33(5):498-508.

18. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. Clinics in Chest Medicine 2016 Sep;37(3):431-40.

19. Griese M. Pulmonary alveolar proteinosis: a comprehensive clinical perspective. *Pediatrics* 2017;140(2). pii: e20170610. doi: 10.1542/peds.2017-0610.

20. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Journal of Immunological Methods* 2014 Jan;402(1-2):57-70.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия к.м.н. доцента кафедры госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО, Мамаевой Марины Геннадьевны на
реферат ординатора первого года обучения специальности
«Терапия» Казмерчук Ольги Витальевны по теме: «Легочный
альвеолярный протенноз: диагностика и лечение».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной
работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения,
включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление
возможных недочётов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом,
преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом,
умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку
зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор
должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию.
Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества
работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный /отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка:
положительная /
отрицательная

Комментарий рецензента:

хот. (нахожусь в больнице)
очень хорошо написан
реферат, терминология

Дата: 2.11.21

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

М.Г. Мамаева
О.В. Казмерчук