

В. К. Гаврисяк МУЛЬТИКИСТОЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ (ЧАСТЬ I)

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

МУЛЬТИКИСТОЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ЧАСТИНА I)

В. К. Гаврисяк

Резюме

У статті представлені результати аналізу літератури про мультикистозні захворювання легень (МКЗЛ). Ці захворювання визначаються наявністю на комп'ютерних томограмах множинних, округлих, паренхіматозних просвітлень, які мають чіткі розмежування з нормальною паренхімою, і товщиною стінки < 2 мм.

Розрізняють три основні причини МКЗЛ — лимфангіолейоміоматоз (спорадичний або асоційований з комплексом туберозного склерозу), Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень і останнім часом — синдром Берта-Хогга-Дьюбе (Birt-Hogg-Dube), який асоційований з мутаціями гена FLCN. Інші причини МКЗЛ включають лімфоїдні порушення в легенях, особливо при синдромі Шегрена (Sjögren's syndrome), хвороба відкладення безамілоїдного імуноглобуліну; інфекції; малігнізація, особливо метастази сарком; десквамативна інтерстиціальна пневмонія, гіперсенситивний пневмоніт.

Оскільки можливості рентгенографії легень у виявленні тонкостінних кіст малого і середнього розміру досить обмежені, раніше морфологія кіст точно аналізувалася патологоанатомами, найчастіше при аутопсії. Основні зміни відбулися 15–20 років тому, коли КТ (особливо з високою роздільною здатністю) стала широко доступною. В даний час добре відомі високоспецифічні КТ-особливості морфології кіст у хворих ЛАМ і ЛКГ, що дозволяють точно діагностувати ці захворювання в ранніх стадіях без застосування хірургічної біопсії легень. Завдяки можливостям КТ значно збільшився і перелік захворювань, при яких розвиваються мультикистозні зміни в легенях. Але головне досягнення нових КТ-технологій — це не тільки рання діагностика ЛКГ, ЛАМ і інших захворювань, але і можливість об'єктивної оцінки ефективності лікування і темпів прогресування захворювань.

У першій частині огляду представлена характеристика двох основних нозологічних форм — лимфангіолейоміоматозу і Лангерганс-клітинного гістіоцитозу легень.

Ключові слова: мультикистозні захворювання легень, лимфангіолейоміоматоз, Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень.

Укр. пульмонол. журнал. 2019, № 3, С. 58–67.

Гаврисяк Владимир Константинович
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Заведующий клинико-функциональным отделением
Член-корр. НАМН Украины
Д. мед. н., профессор
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03038, Украина
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

MULTIPLE CYSTIC LUNG DISEASES (PART I)

V. K. Gavrysiuk

Abstract

The review presents the analysis of current literature data on multiple cystic lung diseases (MCLD). This group of conditions is defined by the presence on chest CT-scan of the multiple round-shape parenchymal lesions, clearly demarcated from normal parenchyma with < 2 mm thick wall.

There are three major causes of MCLD — lymphangioleiomyomatosis (LAM — sporadic or associated with tuberous sclerosis complex), Langerhans-cell histiocytosis (LCH) of lung and, in last time — Birt-Hogg-Dube syndrome, associated with FLCN gene mutations. Other causes of MCLD may include lymphoid disturbances, especially observed in Sjögren's syndrome, amyloid-free immunoglobulin deposition disease, infections, malignancy, hypersensitivity pneumonitis.

Due to limited role of chest X-ray in detection of thin-wall cysts of small and medium size, previously a morphology of cysts was precisely analyzed by pathologists at autopsy. Breakthrough occurred 15-20 years ago when CT-scan (mainly of high resolution) became available. Currently, highly specific CT features of cysts morphology are well described in LAM and LCH, allowing early diagnosing of these conditions without surgical lung biopsy. Due to a development of CT technique the list of MCLD has expanded significantly. Beside other benefits of emerging lung CT-scan technology in diagnosing of LCH, LAM and other conditions, there is a possibility of objective evaluation of treatment effectiveness and the rate of progression of the disease.

The first part of the review contains a characteristics of two major diseases — lymphangioleiomyomatosis and Langerhans cell histiocytosis of lung.

Key words: multiple cyst lung diseases, lymphangioleiomyomatosis, Langerhans cell histiocytosis.

Ukr. Pulmonol. J. 2019; 3:58–67.

Volodymyr K. Gavrysiuk
National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Chief of clinical-functional department
Corresponding member of NAMS of Ukraine
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59 gavrysyuk@ukr.net

Мультикистозные заболевания легких (МКЗЛ) определяются наличием на компьютерных томограммах множественных, округлых, паренхиматозных просветлений, которые имеют четкие разграничения с нормальной паренхимой, и толщиной стенки < 2 мм. Различают три основные причины МКЗЛ — лимфангиолейомиоматоз (спорадический или ассоциированный с комплексом туберозного склероза), Лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких и в последнее время — синдром Берта-Хогга-Дьюбе (Birt-Hogg-Dube), который ассоциирован с мутациями гена FLCN [1].

Другие причины МКЗЛ включают лимфоидные нарушения в легких, особенно при синдроме Шегрена (Sjögren's syndrome), болезнь отложения безамилоидного иммуноглобулина; инфекции; малигнизации, особенно метастазы сарком; десквамативную интерстициальную пневмонию, гиперсенситивный пневмонит.

МКЗЛ определяются по наличию паренхиматозных кист в легких на компьютерной томографии (КТ). Основной клинической манифестацией МКЗЛ является пневмоторакс, обычно рецидивирующий. КТ-характеристики могут внести свой вклад в идентификацию болезни, однако конкретный диагноз в значительной степени зависит от наличия внелегочных признаков системного и / или наследственного заболевания.

© Гаврисяк В. К., 2019

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2019-105-3-58-67

Лимфангиолейомиоматоз

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — редкое заболевание легких, поражающее женщин, как правило, детородного возраста. ЛАМ характеризуется прогрессирующим инфильтративным ростом гладкомышечно-подобных клеток (ЛАМ-клетки), которые приводят к кистозной деструкции легочной паренхимы, обструкции воздухопроводящих путей, кровеносных и лимфатических сосудов.

В большинстве случаев ЛАМ наблюдается у женщин детородного возраста, обостряется во время беременности и часто проявляется после назначения эстрогенов [2]. Клинические проявления ЛАМ наблюдаются в возрасте $38,9 \pm 0,73$ года, диагноз устанавливается в возрасте $41,0 \pm 0,65$ года.

В 2006 г. в Регистре ЛАМ Национального института сердца, легких и крови США было зарегистрировано 230 случаев этого заболевания [3]. Распространенность легочного ЛАМ оценивается на уровне 1–5 на 1000000 женщин [4]. В настоящее время, в связи с широким внедрением в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения, позволяющей с высокой достоверностью выявлять характерные для ЛАМ изменения в легких, а также с разработкой новых диагностических критериев болезни [5], это заболевание отмечают все чаще и чаще. Можно прогнозировать, что вследствие улучшения диагностики показатели заболеваемости и распространенности ЛАМ в ближайшее время будут возрастать [6].

Различают две основные формы заболевания: ЛАМ, ассоциированный с комплексом туберозного склероза (КТС), и спорадический ЛАМ. КТС — аутосомно-доминантный синдром, который встречается в среднем у 1 из 6000 новорожденных и наблюдается приблизительно у 1,5 млн человек в мире. Этот синдром характеризуется гамартоматозным поражением головного мозга, почек, кожи и глаз и ассоциируется с серьезной умственной отсталостью, эпилепсией и аутизмом. Частота ЛАМ среди женщин с КТС составляет от 26 до 39 %, а КТС диагностируют у 14,8 % пациентов с ЛАМ [4, 7]. Приблизительно 85 % случаев ЛАМ являются спорадическими [3].

Спорадический ЛАМ протекает, как правило, тяжелее и быстрее приводит к формированию легочной недостаточности и инвалидизации. В связи с этим при верификации ЛАМ принципиально важно своевременно выявить имеющийся у пациента КТС, поскольку это имеет прогностическое значение и определяет тактику ведения пациента.

КТС, или болезнь Бурневилля–Прингла, — системная наследственная дисплазия, обусловленная нарушением закладки эктодермального зародышевого листка, которая характеризуется комбинированным опухолевидным поражением кожи, головного мозга, глазных яблок, сердца, почек и легких [8]. КТС — аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, обусловленное различными мутациями генов TSC1 и/или TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex). В соответствии с существующей на сегодняшний день классификацией наследственных дисплазий КТС относится к факоматозам (phakos — от греч. чечевица, родимое пятно) — нейроэктодермальным заболеваниям, включающим кроме КТС такие редкие нозологические формы, как нейрофиброматоз, синдром Стерджа–Вебера и болезнь Гиппеля–Линдау [6].

КТС верифицируется в соответствии с критериями диагностики этого заболевания, которые подразделяются на «большие» и «малые» [9].

К большим критериям диагноза КТС относятся: ангиофиб-

роматоз лица (щеки, спинка носа); подногтевые фибромы; три пятна гипопигментации и более, полиоз; участки в виде шагрелевых бляшек; множественные гамартомные узелки на сетчатке; бугорки в коре больших полушарий; субэпендимальные узелки; субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома; рабдомиома сердца; почечные ангиомиолипиды или ЛАМ.

Среди малых диагностических критериев КТС можно назвать множественные ямки на эмали зубов; гамартомные полипы прямой кишки; костные кисты; фиброматоз десен; непеченные гамартумы; ахроматические пятна на сетчатке; кожные проявления в виде конфетти (мелкие круглые пятна); множественные кисты почек; миграция белого вещества мозга в виде линий луча.

Диагноз КТС считается неоспоримым при наличии 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых. Вероятный диагноз ставится при наличии 1 большого и 1 малого критерия. Диагноз КТС считается сомнительным при наличии 1 большого критерия.

В отличие от ЛАМ, которым страдают преимущественно женщины, КТС встречается с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Распространенность КТС значительно выше, чем распространенность ЛАМ [9]. Примерно 1/3 взрослых пациентов с КТС имеют рентгенологические признаки ЛАМ [9]. Столь частая распространенность ЛАМ среди лиц, страдающих КТС, естественно, наводит на мысль об этиологическом и/или патогенетическом родстве этих заболеваний [6].

Этиология и патогенез. Этиология ЛАМ пока до конца не изучена, однако установлено, что пациенты, страдающие ЛАМ, имеют мутации в тех же генах, что и лица с КТС, — в генах TSC1 и TSC2 [10]. Следует отметить, что мутации в генах ТС обнаруживаются не только при ЛАМ, ассоциированном с КТС, но и при спорадическом его варианте, то есть при отсутствии болезни Бурневилля–Прингла. Наличие генных мутаций, безусловно, свидетельствует в пользу генетической детерминированности ЛАМ. Однако в отличие от КТС, передающегося по наследству, передача ЛАМ от матери к дочери не описана [6]. Все эти факты позволяют сделать вывод о том, что обе эти нозологические формы являются генетическими заболеваниями, поскольку обусловлены мутациями в одних и тех же генах ТС (TSC1 и TSC2), но при КТС мутации в этих генах являются гаметическими, т.е. возникают в гаметах и, следовательно, передаются по наследству, а при ЛАМ мутации в тех же генах являются соматическими (то есть возникают не в гаметах, а в клетках тканей организма), вследствие чего и не передаются последующим поколениям. Таким образом, хотя ЛАМ, как и КТС, является генетической нозологией, в отличие от последнего он не является наследственным заболеванием.

Наличие дефекта гена TSC2 предположительно является причиной аномального ответа (роста) ЛАМ-клеток (атипичных гладкомышечных и эпителиоидных) на женские половые гормоны [9]. Эстрогены регулируют транскрипцию многих генов, кроме этого, они могут играть роль стимула в пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в другие органы и ткани. У больных ЛАМ выявляются как точечные мутации гена TSC2, так и мутации, связанные с утратой гетерозиготности локуса TSC2, приводящие к потере функции подавления опухолевого роста и, следовательно, бесконтрольной пролиферации клеток.

Несмотря на выявленные мутации в генах TSC1 и TSC2, патогенез ЛАМ до конца не известен. Суммируя накопленные на сегодняшний день данные об этом заболевании, с патогене-

нетической точки зрения ЛАМ можно рассматривать как многофокусный гамартонный (опухолеподобный) процесс, обусловленный генетическим дефектом, который определяет аномальный ответ мышечных клеток на женские половые гормоны, возможно, играющие важную роль в прогрессировании заболевания. В действительности об опухолеподобном характере ЛАМ свидетельствуют некоторые характерные для злокачественных новообразований черты, присущие этому заболеванию. Классическими признаками злокачественности служат: 1) автономно пролиферирующий бессмертный клон клеток, непрерывно эволюционирующий в сторону независимости от контроля организма; 2) инвазия и 3) метастазирование [6].

Морфологический субстрат ЛАМ — это до некоторой степени бесконтрольный опухолеподобный рост ЛАМ-клеток в интерстиции легких, лимфатических сосудах и узлах. ЛАМ-клетки представляют собой неупорядоченно пролиферирующие клетки двух типов — эпителиоидные (внешне напоминающие эпителиальные) и гладкомышечные клетки. Видовая принадлежность этих клеток пока не установлена, поскольку, с одной стороны, они дают, как и полагается гладкомышечным клеткам, положительную реакцию на актин, виментин и десмин, а с другой — экспрессируют белок премеланоцита. Отсутствие фигур митоза исключает подозрение на злокачественный характер этой пролиферации [6].

Пролиферация ЛАМ-клеток преимущественно имеет место в легких и в лимфатической системе, что и определяет проявления этого заболевания, которые можно разделить на легочные и внелегочные соответственно.

В легких пролиферация ЛАМ-клеток выявляется вокруг бронхиол, артерий, вен, в лимфатических сосудах, а также в межальвеолярных перегородках и плевре [2]. Сужение просвета мелких бронхиол, вероятно, за счет формирования «воздушных ловушек» приводит к гиперинфляции с последующим образованием мелких кист, что и объясняет макроскопическую картину микрокистозной перестройки паренхимы. При разрыве кист, расположенных подплеврально, развиваются пневмотораксы, часто рецидивирующие. В финале такой перестройки легочной паренхимы развивается респираторная недостаточность, клинически проявляющаяся прогрессирующей одышкой. Разрастание ЛАМ-клеток в сосудах малого круга также играет значимую роль в патогенезе и клинической картине этого заболевания. Сужение просвета артериол приводит к значительному росту сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения и, следовательно, к легочной гипертензии с последующим закономерным формированием легочного сердца. Разрастание ЛАМ-клеток вокруг венул приводит к их компрессии с сужением просвета и повышением давления внутри сосудов, к нарушению целостности сосудистой стенки, геморрагиям, гемосидерозу, а клинически проявляется кровохарканьем. При сдавлении лимфатических сосудов легких и плевры узелками пролиферирующих ЛАМ-клеток с их последующей обтурацией и разрывами развиваются хилоторакс и хилоптоз. Хилоторакс имеет место у 28 % больных ЛАМ [2], в то время как в общей структуре плевральных выпотов по частоте встречаемости он занимает одно из последних мест. При подобном поражении лимфатических сосудов брюшной полости, таза и ретроперитонеального пространства развивается хилезный асцит. Специфическое для ЛАМ поражение лимфатической системы — развитие лимфан-

гиолейомиом — скопление увеличенных и кистозно-расширенных лимфатических сосудов, за счет инфильтрации ЛАМ-клетками. Поражение лимфатической системы при ЛАМ может проявляться лимфаденопатией. Кроме того, внелегочными проявлениями ЛАМ являются ангиомиолипомы почек и менингиомы.

Патоморфологическая характеристика. Визуально в развернутой стадии заболевания можно обнаружить дефекты висцеральной плевры в местах разрывов субплеврально расположенных кист. Такие дефекты усиливают «бугристость» поверхности легкого. Характерным признаком является относительная сохранность нормальной паренхимы легкого с внешней стороны кист. У пациентов с выраженным поликистозом легкого паренхима практически полностью замещена сформированными кистами. Кисты имеют различную конфигурацию: округлые, полигональные и овоидной формы. У пациенток с умеренным проявлением поликистоза легких преобладают округлые кисты, с минимальной вариацией их по форме. У пациенток с выраженным поликистозом отмечается формирование кист более крупного размера и более вариабельных форм — обнаруживаются округлые, полигональные, овоидные, иногда неправильной, «причудливой» формы [11].

В ранней стадии заболевания инфильтраты из ЛАМ-клеток могут быть не замечены патологом, и биопсия может быть ошибочно интерпретирована как таковая, которая демонстрирует либо эмфизематозные изменения, либо вариант здорового легкого. Для ЛАМ-клеток характерным является их локализация в мелких кластерах или по типу гнезд по краям кист и вдоль стенок альвеол, вокруг кровеносных и лимфатических сосудов легкого, вокруг бронхиол.

Инфильтрация ЛАМ-клетками стенок дистальных отделов воздухоносных путей и сосудов может приводить к обструкции воздушных просветов, формированию «воздушных ловушек», формированию булл, фокусам гемосидероза в ткани легкого. Утрата альвеол связана с кистообразованием. Стенки кист содержат ЛАМ-клетки и обычно покрыты альвеолярным и фрагментарными «кусочками» бронхиолярного эпителия. Пролиферирующие ЛАМ-клетки являются морфологически гетерогенными и могут быть классифицированы в 2 типа: веретенообразные и эпителиоидные клетки. Обычно веретенообразные клетки расположены в центре, тогда как эпителиоидные клетки обнаруживают в периферических участках узлов из ЛАМ-клеток. Предполагается, что две субпопуляции ЛАМ-клеток могут представлять последовательные стадии раздифференцирования исходных (первичных) ЛАМ-клеток. Альтернативная гипотеза заключается в том, что 2 типа клеток представляют разные фенотипы и что дифференцировка в один или другой фенотип осуществляется под контролем неизвестного стимула.

Лимфангиолейомиоматозные клетки (ЛАМ-клетки) характеризуются одновременной экспрессией (ко-экспрессией) гладкомышечных маркеров (таких как гладкомышечный актин и десмин) и меланоцитарных маркеров (таких как HMB-45, Melan-A/MART-1, и фактор микрофальтической транскрипции) при иммуногистохимическом исследовании ткани легкого, пораженного ЛАМ.

Клинические проявления. Пневмоторакс, прогрессирующая одышка и хилезный плевральный выпот являются основными клиническими проявлениями ЛАМ [2, 12]. Одышка — наиболее частый симптом ЛАМ (более 70 % пациентов), возни-

кает в результате обструкции воздухопроводящих путей и кистозной деструкции легочной паренхимы (табл. 1).

Таблиця 1

Симптомы и клинические проявления ЛАМ [2]

Симптомы и клинические проявления	Больные, %
Одышка	87
Кашель	51
Боль в груди	34
Кровохарканье	22
Пневмоторакс	65
Хилезный выпот	28

Более 50 % больных имеют в анамнезе пневмоторакс, который часто является первой манифестацией болезни и нередко имеет рецидивирующий характер [12]. Реже встречается хилезный плевральный выпот, также имеющий тенденцию к рецидивированию [13]. К другим респираторным симптомам относятся кашель, кровохарканье, выделение хилезной мокроты (chyloptysis). Кровохарканье и chyloptysis могут быть результатом обструкции ЛАМ-клетками легочных кровеносных и лимфатических сосудов [2].

Внелегочными проявлениями ЛАМ являются ангиомиолипомы, которые наблюдаются в основном в почках; хилезный асцит, абдоминальные лимфангиолейомиомы. Ангиомиолипомы относятся к доброкачественным опухолям, наблюдаются в среднем у 80 % больных КТС-ЛАМ и у 40 % больных спорадическим ЛАМ [3]. Размеры этих опухолей варьируют от 1 мм до более чем 20 см в диаметре. В большинстве случаев ангиомиолипомы протекают бессимптомно, однако множественные и крупные опухоли могут быть причиной кровотечений, болей и гематурии [14].

Лимфангиолейомиомы наблюдаются примерно у 10 % больных ЛАМ, представляют собой крупные кистозные опухоли, локализованные в основном в брюшной полости, ретроперитонеальном пространстве и полости таза. Хилезный асцит как результат обструкции лимфатических сосудов выявляется в 10 % случаев, преимущественно у больных с высокими темпами прогрессирования болезни [15].

Рентгенологические симптомы. Рентгенологические признаки ЛАМ достаточно подробно описаны в литературе [11, 16, 17]. В ранней стадии заболевания рентгенологические изменения могут отсутствовать. В последующем развиваются ретикулярные или ретикулярно-узелковые инфильтраты.

Часто наблюдается плевральная патология, включая плевральный выпот и пневмоторакс. F. Abbott и соавт. [11] провели ретроспективный анализ данных рентгенологического обследования 33 женщин с гистологически подтвержденным диагнозом ЛАМ. В результате у 21 пациентки (66 %) выявлены ретикулярные затенения, у 17 (53 %) — увеличение легочных объемов, у 14 (44 %) — плевральный выпот, у 13 (41 %) — пневмоторакс. В 5 случаях патологических изменений на рентгенограммах не отмечалось.

В отличие от рентгенографии (РГ), компьютерная томография высокого разрешения (КТ) почти всегда позволяет выявить изменения в легких на этапе установления диагноза у больных с нормальной рентгенограммой легких. В исследовании F. Abbott и соавт. [11] многочисленные тонкостенные кисты при КТ были выявлены у всех пациенток. Наиболее характерным для ЛАМ является присутствие многочисленных тонкостенных кист различных размеров — от нескольких мил-

лиметров до нескольких сантиметров (рис. 1). Количество этих кист также варьирует от нескольких рассеянных кист до полного замещения легочной паренхимы кистозными образованиями (рис. 2).



Рис. 1. ЛАМ у 34-летней женщины с одышкой. КТ демонстрирует билатеральные диффузные кисты.

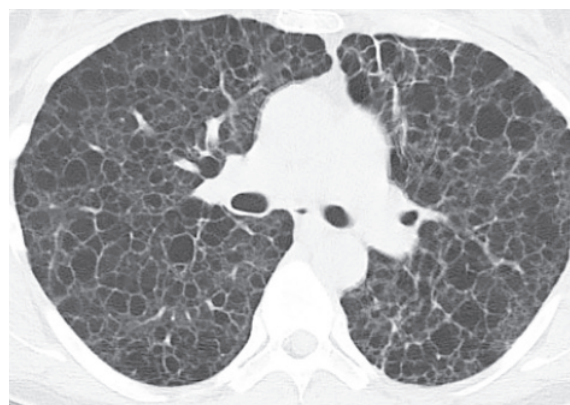


Рис. 2. ЛАМ у 42-летней женщины с прогрессирующей одышкой. На КТ отмечается тяжелое поражение легких с образованием тонкостенных кист. Некоторые кисты — малых размеров (2–5 мм), но большинство — достигают размеров 10–12 мм. Отмечается различный характер контуров кист, включая полигональный.

Диагностические критерии и дифференциальный диагноз. В соответствии с руководством Европейского респираторного общества по диагностике и ведению ЛАМ [5], диагноз по степени достоверности обозначается как определенный, вероятный (близкий к определенному) и возможный. Определенный диагноз ЛАМ может быть установлен без применения биопсии легкого в случаях, если присутствуют какие-либо из следующих экстрапульмональных проявлений болезни: ангиомиолипома, грудной или абдоминальный выпот, лимфангиолейомиома или гистологически доказанное поражение лимфатических узлов, определенный или вероятный диагноз КТС. КТ рекомендована в качестве основного диагностического метода. Диагноз ЛАМ считается вероятным, если характерные (типичные) КТ-симптомы сочетаются с совместимыми (не противоречащими диагнозу) клиническими данными, или когда совместимые КТ-признаки присутствуют у больных с ангиомиолипомой или хилезным выпотом. К характерным КТ-признакам относятся множественные (более чем 10) тонкостенные круглые воздушные кисты при отсутствии других значительных изменений в паренхиме. Когда присутствует малое количество типичных кист (более 2, но менее 10), КТ-признаки считаются совместимы-

ми с ЛАМ. Диагноз ЛАМ считается возможным, если при наличии характерных и совместимых КТ-признаков отсутствуют соответствующие клинические данные.

Бронхоскопия, исследование бронхо-альвеолярного лаважа, показатели функции внешнего дыхания, газового состава и кислотно-основного состояния крови не имеют диагностической значимости у больных ЛАМ. У пациентов отмечаются умеренно и резко выраженные нарушения вентиляционной функции легких по рестриктивному или смешанному типу, умеренные и тяжелые нарушения диффузионной способности легких; гипоксемия. Вместе с тем, оценка нарушений легочной вентиляции, диффузионных расстройств и гипоксемии позволяет лишь оценить степень тяжести ЛАМ, темпы прогрессирования болезни и эффективность проводимой терапии.

Дифференциальную диагностику следует проводить с Лангерганс-клеточным гистиоцитозом легких, при котором рецидивирующий пневмоторакс также является одним из характерных признаков болезни. В некоторых случаях ЛАМ необходимо дифференцировать с буллезной эмфиземой легких, лимфоцитарной интерстициальной пневмонией, гиперчувствительным пневмонитом, амилоидозом и другими заболеваниями, ассоциированными с легочными кистами и пневмотораксом.

Лечение. Учитывая то, что ЛАМ поражает только женщин преимущественно детородного возраста, обостряется в период беременности и после назначения эстрогенов, в лечении больных применялись различные гормональные стратегии. Эффекты билатеральной овариэктомии оказались противоречивыми. Нет объективных доказательств улучшения течения ЛАМ и при использовании антиэстрогенной терапии, аналога гонадотропин-рилизинг гормона.

С 80-х годов применение прогестерона считалось стандартом в лечении больных ЛАМ. Результаты одного из ретроспективных исследований свидетельствуют о небольшом замедлении темпов снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1) и значительном замедлении темпов снижения диффузионной способности легких (DLCO) под влиянием терапии прогестероном [18]. Результаты другого ретроспективного исследования (275 больных ЛАМ) показали, что средние ежегодные темпы снижения FEV_1 и DLCO у пациентов, получавших прогестерон, не отличались значительно от аналогичных в группе больных, не принимавших препарат [19].

Вместе с тем, учитывая неблагоприятный прогноз естественного течения ЛАМ, большинство специалистов считает целесообразным эмпирическое применение прогестерона [20], особенно в случаях быстро прогрессирующего течения болезни [2].

Потеря TSC2 и активация у больных ЛАМ комплекса мишени рапамицина млекопитающих (mTOR — белок, играющий центральную роль в контроле клеточного роста) привело к клиническим испытаниям ингибиторов mTOR, в частности рапамицина (сиролимус), у пациентов с ЛАМ. Два открытых исследования были опубликованы с использованием сокращения объема ангиомиолипом в качестве первичной конечной точки [21, 22]. Исследования показали, что у всех пациентов, которые получали рапамицин, было отмечено уменьшение размеров большинства опухолей почек, кроме того, одно исследование показало улучшение функции легких при лечении рапамицином течение 1 года. [21]. Рандомизированное

плацебо-контролируемое исследование рапамицина было проведено у 89 пациентов с ЛАМ [23]. Исследование было прекращено, когда было показано, что рапамицин-терапия замедляла снижение FEV_1 и форсированной жизненной емкости легких (FVC) по сравнению с плацебо [23]. Несмотря на то, что у большинства пациентов в группе лечения проявились побочные эффекты, они в основном были умеренными и хорошо переносились. Хотя роль ингибитора mTOR при ЛАМ не была полностью определена, существующие данные свидетельствуют, что рапамицин может быть применен у пациентов с прогрессирующим снижением функции легких, с хилезными и лимфатическими осложнениями [24].

Очень сложной проблемой является лечение рецидивирующего пневмоторакса и, особенно, хилоторакса. В случаях хилезного выпота первичными мерами являются терапевтический торакоцентез и применение диеты с низким содержанием жиров. При неэффективности этих мероприятий необходимо выполнение плевродеза.

Лечение бронходилататорами показано примерно 20 % больных, которые дают положительный ответ в ингаляционном тесте. Эффективность глюкокортикостероидов у больных ЛАМ не доказана.

Оксигенотерапия у больных ЛАМ применяется согласно стандартным показаниям.

Терапевтический прогноз и прогноз для жизни неблагоприятен, летальный исход наступает в сроки от 3–5 до 15 лет.

Лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких

Лангерганс-клеточный гистиоцитоз (ЛКГ) представляет собой группу заболеваний неизвестного происхождения с разнообразными клиническими проявлениями и исходами, характеризуется инфильтрацией пораженных тканей большим количеством клеток Лангерганса, часто организующихся в гранулемы [25].

Классификация клинических синдромов при ЛКГ, разработанная Histiocyte Society [26], основывается главным образом на количестве вовлеченных органов. Острый диссеминированный ЛКГ (болезнь Леттерера-Сиве) является тяжелым мультисистемным заболеванием, которое встречается, как правило, у детей в возрасте до 3 лет и, как исключение, у взрослых; характеризуется острым (злокачественным) течением и неблагоприятным прогнозом [27]. Мультифокальный ЛКГ наблюдается главным образом у детей более старшего возраста и подростков (синдром Хенда-Шюллера-Крисчена или мультифокальная эозинофильная гранулема) и обычно характеризуется более благоприятным течением [28].

Моносистемная форма заболевания (эозинофильная гранулема и первичный легочный гистиоцитоз) характеризуется вовлечением одиночного органа (кости, легкие или кожа) обычно имеет благоприятный характер течения с возможностью спонтанной регрессии [27]. Поражение легких у пациентов с мультисистемной формой заболевания редко занимает передний план в клинической картине, тем не менее, может иметь негативное прогностическое значение [29].

Изолированное легочное или преимущественно легочное поражение у взрослых, с которым сталкиваются пульмонологи, имеет специфические эпидемиологические и клинические особенности, что дает основание рассматривать его как отдельную форму Лангерганс-клеточного гистиоцитоза [25, 30].

Эпидемиология. Точных эпидемиологических данных о ЛКГ легких в литературе нет. Известно, что заболевание встречается преимущественно у курильщиков [25, 31]. В одном из ранних исследований [32] приведены данные о результатах хирургической биопсии 502 больных диффузными заболеваниями легких, среди которых ЛКГ легких составил менее 5 %. Более позднее 5-летнее проспективное исследование, проведенное в 20 пульмонологических центрах Бельгии, показало, что среди 360 обследованных больных с интерстициальной пневмонией ЛКГ легких был идентифицирован в 3 % случаев [33]. По сведениям Watanabe R. et al. [34], анализ диагнозов при выписке, проведенный на протяжении одного года в больницах на 200 и более коек в Японии, позволил выявить ЛКГ легких в 160 случаях. При этом расчетный показатель распространенности заболевания составил 0,27 и 0,07 на 100000 населения у мужчин и женщин, соответственно.

По обобщенным статистическим данным, частота ЛКГ легких составляет в среднем 1–5 на 1 млн жителей, а в группе интерстициальных заболеваний легких — примерно 4 % [35]. Вместе с тем, распространенность ЛКГ легких является недооцененной в связи с тем, что нередко заболевание протекает бессимптомно, у части больных имеют место спонтанные ремиссии. Ожидается, что широкое применение компьютерной томографии высокого разрешения приведет к увеличению числа выявленных больных ЛКГ легких [25].

Описано несколько семейных случаев ЛКГ легких [36]. Хотя заболевание встречается почти исключительно у лиц белой расы, точных эпидемиологических данных относительно расовой принадлежности ЛКГ легких не существует.

ЛКГ легких наблюдается главным образом у взрослых молодого возраста, обычно в период от 20 до 40 лет [27, 34, 35]. В ранних сообщениях отмечалось, что мужчины болеют чаще, однако в настоящее время считается, что заболевание встречается у мужчин и женщин примерно с одинаковой частотой [35], что обусловлено, по-видимому, уменьшением в последнее время различий обоих полов по частоте привычки курения [25]. Необходимо подчеркнуть, что наиболее весомой эпидемиологической характеристикой ЛКГ легких является тот факт, что 90–100 % больных являются курильщиками, большинство из которых потребляют более 20 сигарет в день [27, 37].

Этиология и патогенез. Вопросы этиологии и патогенеза ЛКГ остаются неясными. До настоящего времени нет экспериментальной модели болезни на животных. В классификации опухолей гемопозитической и лимфоидной ткани ЛКГ определяется как неопластическая пролиферация клеток Лангерганса (КЛ) — дендритных антиген-презентирующих клеток моноцитарного происхождения. Несмотря на это, по-прежнему рассматриваются также воспалительная и иммунопатологическая теории развития ЛКГ [25].

Применительно к ЛКГ легких патогенетические гипотезы должны учитывать по крайней мере три аспекта: 1) селективное повреждение бронхиол с первоначальным накоплением в них КЛ; 2) способность Лангерганс-клеточных гранул разрушать бронхиолы с образованием инфильтратов; 3) очень сильная эпидемиологическая связь с курением, так же, как и низкий уровень заболеваемости ЛКГ легких по сравнению с распространенностью курения в общей популяции [25].

Патоморфологическая характеристика. Аккумуляция активированных клеток Лангерганса приводит к формирова-

нию рыхлых, плохо контурированных гранул, которые в своем развитии повреждают стенки дистальных бронхиол. Этот процесс является основным патоморфологическим признаком ЛКГ легких. Также характерными клеточными элементами являются лимфоциты и клетки воспалительного ряда, включая эозинофилы и макрофаги. Во многих отношениях морфология КЛ при ЛКГ подобна таковой, которую наблюдают в нормальных тканях [38]. При изучении методом световой микроскопии КЛ имеют средний размер (15 мкм), извилистые неправильной формы ядра и бледную слабо-эозинофильную цитоплазму, в которой могут содержаться фагоцитированные частички.

Проявления ЛКГ-поражений варьируют в зависимости от стадии заболевания и от типа вовлеченных тканей. В легких поражения несут очаговый характер, плохо ограничены от окружающих тканей, и разделены между собой внешне нормальной легочной паренхимой. Центром поражений, как правило, являются терминальные и респираторные бронхиолы, с разрушением их стенок [25, 30]. Учитывая последнюю особенность, ЛКГ легких скорее напоминает бронхиолит, чем диффузное инфильтративное заболевание легких.

Гранулемы плохо ограничены, с нечеткими контурами и часто распространяются на соседние альвеолярные структуры. К тому же, в альвеолах часто присутствуют значительные скопления пигментированных макрофагов, что производит впечатление изменений в легочной ткани по типу респираторного бронхиолита, ассоциированного с интерстициальным заболеванием легких, или изменений типа десквамативной интерстициальной пневмонии. В непораженных участках легочная архитектура выглядит нормальной, несмотря на обычное присутствие неспецифических изменений, обусловленных курением (респираторный бронхиолит, внутриальвеолярная аккумуляция пигментированных макрофагов и инфильтрация альвеолярных перегородок очаговыми скоплениями лимфоцитов). Патологические признаки меняются с течением времени, и поражения различной давности часто наблюдаются в одних и тех же образцах биопсии легких.

Именно ранние поражения несут ответственность за эксцентрическую клеточную инфильтрацию стенок терминальных и респираторных бронхиол, которые при этом подвергаются постепенному разрушению с течением заболевания.

Благодаря тесной анатомической связи с бронхиолами, характерно распространение процесса на соседние артериолы, хотя по своей природе заболевание не является первичным васкулитом. В ранней стадии отмечается многочисленность КЛ, которые формируют компактную центральную гранулему со значительным количеством лимфоцитов, расположенных между КЛ и по периферии поражения. Клетки воспалительного ряда, особенно эозинофилы и макрофаги, также присутствуют в различных количествах.

Деструкция бронхиолярного эпителия возникает в ранней стадии развития заболевания, но такое центробронхиолярное развитие поражения иногда сложно подтвердить по одному срезу (гистопрепарату).

Трехмерная реконструкция поражения по ряду серийных срезов демонстрирует гранулематозное муфтообразное распространение вдоль стенок дистальных воздухоносных путей. Хотя ранние поражения часто выглядят «кавитированными» (кистоподобными), на самом деле киста, полость в участке

поражения, по сути, является остаточным пространством разрушенной бронхиолы вследствие гранулематозной реакции и не является результатом некроза легочной ткани [25].

В более поздних стадиях развития процесса количество КЛ уменьшается, они формируют небольшие кластеры (скопления), окруженные лимфоцитами и клетками воспалительного ряда, включая эозинофилы, макрофаги и небольшое количество нейтрофилов. Скопления лимфоцитов часто наблюдаются по периферии, на границе с появляющейся фиброзной реакцией. В конце концов, в развернутой, поздней, стадии заболевания КЛ могут быть единичными или вообще отсутствовать, а в ткани легкого обнаруживаются только макрофаги, содержащие пигмент или липидные включения. Клеточный компонент поражения замещается звездчатыми фиброзными рубцами и прилегающими кистозными полостями, окруженными фиброзным кольцом. При слиянии множества таких остаточных проявлений формируется так называемое сотовое легкое. Сопутствующая эмфизема легких вносит свой вклад в кистозные появления длительно существующих развитых поражений [25].

Нюо Jin Kim et al. [39] на основании последовательной гистологической оценки наличия перибронхиолярных неправильной формы гранулем, гранулем с полостями, фиброзно-кистозных поражений или окологрубовой эмфиземы, предложили дифференцировать *три гистопатологические фазы процесса, а именно — раннюю, промежуточную и позднюю*. Заболевание находится в ранней фазе развития в случаях, когда бронхиолярная стенка и ее слизистая (эпителиальный слой) инфильтрированы КЛ и различным количеством лимфоцитов, фибробластов, эозинофилов, нейтрофилов, плазматических клеток и пигментированных макрофагов с формированием узелков — гранулем неправильной формы.

В поздней фазе развития заболевания специфические КЛ отсутствуют, сохраняются только фиброзные, звездчатой формы рубцы в сопровождении окологрубовых увеличений воздушного пространства. В случаях, когда образцы ткани нельзя точно отнести к ранней или поздней стадиям, устанавливается промежуточная фаза патологического процесса.

Клинические проявления. Несмотря на диффузный характер повреждения легких, клинические симптомы могут быть выражены незначительно или даже отсутствовать. Пациенты часто связывают признаки болезни с привычкой курения. Интервал времени от момента появления симптомов до момента установления диагноза составляет в среднем 6 месяцев. Диагноз обычно устанавливают в одном из следующих обстоятельств [25].

1. Примерно в 25 % случаев патологические изменения в легких определяются во время проведения рутинной рентгенографии легких при отсутствии клинических симптомов заболевания.

2. Респираторные симптомы, главным образом сухой кашель и, в меньшей мере, одышка при нагрузке, наблюдаются в среднем в 2/3 случаев и могут быть ассоциированы с астенией, повышением температуры тела, потливостью в ночное время и потерей массы тела.

3. Спонтанный пневмоторакс приводит к диагнозу ЛКГ легких в 10–20 % случаев. Пневмоторакс наблюдается в основном у молодых мужчин, может происходить в любой момент течения болезни [40, 41]. Пневмоторакс необходимо всегда предполагать в случаях, если пациент жалуется на увеличение одышки [25].

Кровохарканье, являясь редким симптомом, может быть ассоциировано с ЛКГ легких, если другие причины (прежде всего рак легкого) исключены [41, 42].

ЛКГ легких у взрослых — обычно моносистемная болезнь, экстрапульмональные симптомы отмечаются редко: поражение костей наблюдается в менее чем 20 % случаев, несахарный диабет с полиурией как результат инфильтрации в области турецкого седла регистрируется у 5 % пациентов, поражение кожи отмечается в единичных случаях [27, 35, 41].

Результаты физикального исследования легких обычно соответствуют норме, исключение составляют больные с пневмотораксом и тяжелым прогрессирующим течением болезни с признаками легочного сердца. Хрипы выслушиваются редко.

Радиологические признаки

Рентгенография органов грудной полости

Результаты стандартной грудной рентгенографии (РГ), выполненной в порядке рутинного обследования, в значительной части случаев приводят к диагнозу ЛКГ легких [43], и только у 10 % больных с легким течением заболевания изменения на рентгенограммах отсутствуют [25].

Наиболее частым паттерном рентгенологических изменений является ретикулоузловая инфильтрация [30]. На фоне инфильтратов могут определяться кисты, которые симметрично распространены в обоих легких, преимущественно в средних и верхних легочных полях и в меньшей мере — в реберно-диафрагмальных углах [25]. Инфильтраты часто значительно выражены, при этом клинические проявления заболевания могут быть скудными. В отличие от других инфильтративных заболеваний легких, за исключением лимфангиолойомиоматоза, легочные объемы увеличены или соответствуют норме. Наличие признаков пневмоторакса и, что более редко, остеолитического поражения ребер также свидетельствует в пользу диагноза ЛКГ легких. Плевральный выпот, медиастинальная пневмопатия не характерны для ЛКГ легких. В случаях тяжелого, прогрессирующего течения заболевания признаки очаговых поражений могут отсутствовать, основными рентгенологическими изменениями являются множественные кисты.

Компьютерная томография высокого разрешения

КТ имеет важнейшее значение в диагностике ЛКГ легких. КТ обеспечивает дополнительной информацией об элементах паренхимального повреждения, таких как образование полостей в узелках, которые не обнаруживаются при стандартной рентгенографии [44]. КТ также позволяет выявить изменения в паренхиме легких в тех редких случаях, когда данные рентгенографии интерпретируются как нормальные.

Типичный КТ-паттерн составляют небольшие узелки с нечеткими границами, полости в узелках, толстостенные и тонкостенные кисты (рис. 3). Эти изменения равномерно распределены в периферических и центральных областях легочных полей. Повреждения имеют очаговый характер, отделены друг от друга участками нормальной паренхимы, отмечаются преимущественно в верхних и средних легочных полях. Распределение узелков центрилобулярное, что отражает развитие ЛКГ-повреждения в центральной бронхиоле. По мере прогрессирования заболевания в паренхиме легких начинают преобладать кистозные изменения. Кисты могут быть различных размеров, но обычно менее 1 см в диаметре; встречаются изолированные кисты и сливающиеся друг с другом, иногда имитируя центрилобулярную эмфизему [25].

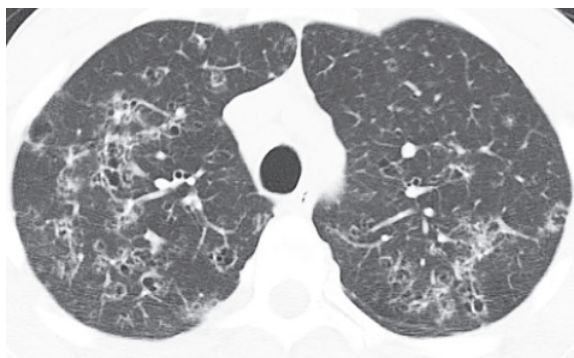


Рис. 3. ЛКГ легких в ранней стадии у 30-летнего мужчины. КТ демонстрирует узелки различной величины в сочетании с толстостенными мелкими кистами.

Мониторинг КТ-данных в процессе течения болезни показывает, что прогрессирование изменений от образования узелков, полостей в узелках к формированию толстостенных кист и в поздних стадиях — тонкостенных кист [45]. При этом узелки и узелки с полостями могут разрешаться, в отличие от кист, которые сохраняются или увеличиваются со временем (рис. 4).

Другие КТ-изменения при ЛКГ легких могут включать снижение прозрачности по типу матового стекла, тяжесть линейного характера или эмфизематозные буллы как результат хронического обструктивного заболевания легких вследствие курения [45]. Плевральный выпот, медиастинальная аденопатия наблюдаются редко.

Показатели легочной вентиляции и диффузии. Характер и степень нарушений легочной вентиляции и диффузии зависят от продолжительности болезни и от того, какой тип анатомического повреждения преобладает у больного. Примерно у 10–15 % больных показатели вентиляционной функции легких в покое соответствуют норме [34, 35, 41]. Вместе с тем, в большинстве случаев регистрируются обструктивные расстройства легочной вентиляции. Как правило, изменена структура общей емкости легких (TLC) с уменьшением жизненной емкости (VC) и увеличением остаточного объема (RV) и показателя RV/TLC. Хотя большинство больных относятся к категории курильщиков, что способствует развитию бронхиальной обструкции, степень бронхообструктивных расстройств не соответствует общему объему потребления сигарет и, с наибольшей вероятностью, отражает бронхиальную локализацию ЛКГ-повреждений [25].

Соотношение объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1) к VC снижен примерно у 30 % больных ЛКГ легких с коротким клиническим периодом болезни, по мере прогрессирования заболевания количество больных с уменьшением показателя FEV_1/VC значительно возрастает [34, 35].

По мнению Tazi A. [25], обструктивный паттерн нарушений легочной вентиляции у больных с диффузными легочными инфильтратами должен всегда предполагать наличие ЛКГ легких. Незначительно выраженные рестриктивные нарушения легочной вентиляции наблюдаются сравнительно редко.

Расстройства диффузионной способности легких являются наиболее ранними проявлениями ЛКГ легких и наблюдаются у 70–90 % больных [34, 45].

Газовый состав крови в состоянии покоя длительное время сохраняется на нормальном уровне [25], вместе с тем физическая нагрузка приводит к снижению альвеолярно-арте-

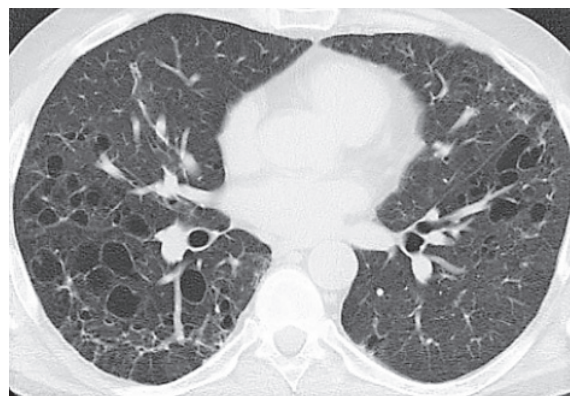


Рис. 4. ЛКГ легких в поздней стадии у 41-летнего мужчины. КТ: крупные, сливающиеся друг с другом тонкостенные кисты.

риального градиента, уменьшению скорости диффузии кислорода и развитию гипоксемии [46].

Бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж. При бронхоскопии у большинства больных бронхиальное дерево соответствует норме, в части случаев выявляется неспецифическое воспаление, связанное с курением. Исследование бронхиальной слизи также малоинформативно для диагностики ЛКГ легких, но в ряде случаев может быть полезным для исключения других диагнозов [25].

Трансбронхиальная биопсия обычно позволяет выявить ЛКГ легких только в тех случаях, когда она проводится в нескольких участках. Учитывая очаговое распределение ЛКГ-повреждений в легких, результативность трансбронхиальной биопсии не превышает 10–40 % [41, 47]. Вместе с тем, у больных с легочными кистами этот метод сопряжен с риском развития пневмоторакса.

Количество клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) увеличено и обычно составляет $> 1 \times 10^6$ кл.хмл⁻¹, при этом в клеточном составе преобладают альвеолярные макрофаги. Это отражает влияние курения, так как количество макрофагов обнаруживает сильную корреляцию с ежедневным потреблением сигарет [37]. У тех пациентов, кто не курит, количество альвеолярных макрофагов в БАЛ обычно соответствует норме.

Ранее предполагалось, что в идентификации КЛ среди клеток, полученных из БАЛ, важное значение имеет иммуногистохимическая реакция с использованием моноклональных антител к CD1a [48]. Исследования последних лет не подтвердили надежность этого метода в связи с низкой чувствительностью [25]. Концентрация КЛ в жидкости БАЛ до 3 % наблюдается у курильщиков, не имеющих диффузного заболевания легких. Повышение содержания КЛ до 4 % часто наблюдается у пациентов с диффузными интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированными с альвеолярной гиперплазией [49]. И только 5 % порог содержания КЛ может быть использован для диагноза ЛКГ легких. Этот тест достаточно специфичен, не имеет весьма низкую чувствительность (< 25 %) [25].

Практически, результаты исследования жидкости БАЛ редко составляют основу диагноза ЛКГ легких, но могут быть полезными в случаях, когда отсутствуют типичные рентгенологические симптомы; в дифференциальной диагностике с заболеваниями, которые имеют более типичные характеристики БАЛ; при исключении легочных инфекций, таких как *Pneumocystis carini* [25].

Рутинные лабораторные тесты. Стандартные лабораторные тесты неинформативны. Незначительное увеличение содержания нейтрофилов в периферической крови обычно связано с курением; уровень эозинофилов, как правило, нормальный. Признаков системной воспалительной реакции в большинстве случаев не наблюдается; уровень сывороточного иммуноглобулина обычно нормальный. Различные аутоантитела и циркулирующие комплексы у части больных могут быть выявлены, но их уровень не имеет диагностической значимости.

Диагноз. Для установления диагноза обычно достаточно присутствия совместимых с ЛКГ легких клинических симптомов в сочетании с характерными КТ-признаками. Узелковый и кистозный паттерн преимущественно в верхней половине легочных полей у молодых курильщиков, имеющих повышенный уровень содержания макрофагов в жидкости БАЛ, как правило, не оставляет сомнений в диагнозе ЛКГ легких. Напротив, длинный перечень дифференциальных диагнозов, включая микобактериальную и другие инфекции, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, легочные метастазы с признаками кавитации, бронхиоло-альвеолярный рак, пневмоцистную пневмонию, несомненно, требует проведения дополнительных исследований, в том числе и хирургическую биопсию легкого. Биопсия также необходима при дифференциальной диагностике ЛКГ легких и лимфангиолейомиоматоза [45]. Следует также отметить, что любое хирургическое вмешательство в случаях рецидивирующего или персистирующего пневмоторакса должно включать взятие фрагмента легочной ткани для гистологического исследования [25].

Лечение. Очень тесная связь между ЛКГ легких и курением предполагает важное значение курения в патогенезе заболевания. Кроме того, у больных ЛКГ легких отмечен высокий риск развития первичного рака легких [27, 30], у большинства из них наблюдается бронхиальная обструкция. В связи с этим отказ больного от курения является наиболее важным шагом в ведении ЛКГ легких.

Несмотря на отсутствие доказательно-основанных данных об эффективности глюкокортикостероидов (ГКС) при ЛКГ легких, большинство ученых считает, что ГКС необходимо применять у больных с узелковым и узелково-кистозным паттерном, то есть в ранней и промежуточной стадии заболевания. ГКС назначают в начальной дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки в расчете на преднизолон [25, 30] с последующим снижением дозы

до поддерживающей (от 2,5 до 10 мг/сут.). Общая продолжительность ГКС-терапии составляет в среднем 12–18 мес. ГКС-терапия обуславливает существенное ускорение разрешения воспалительных гранулематозных повреждений. Вместе с тем, существенного улучшения состояния легочной вентиляции и диффузии в результате применения ГКС не отмечается [25].

Цитотоксические средства (винбластин, метотрексат) обычно назначаются в комбинации с ГКС-терапией в случаях тяжелого мультисистемного ЛКГ.

Мониторинг течения болезни следует проводить с интервалами в 3–6 месяцев с использованием физикального обследования, рентгенографии органов грудной полости и функциональных легочных тестов. Изменения на рентгенограмме являются основанием для проведения КТ.

Течение и прогноз. Естественное течение болезни вариabельно и непредсказуемо в каждом отдельном случае [43]. Приблизительно у 50 % больных спонтанно или под воздействием ГКС-терапии наблюдается благоприятный исход — частичное или полное разрешение рентгенологических изменений и клинических проявлений. Однако признаки бронхиальной обструкции при выполнении легочных функциональных тестов могут сохраняться. Примерно 10–20 % больных демонстрируют умеренно тяжелые проявления — рецидивирующий пневмоторакс или прогрессирование респираторной недостаточности с формированием хронического легочного сердца. Наконец, у 30–40 % больных на протяжении многих лет наблюдаются клинические проявления различной тяжести с постепенной конверсией узелков на КТ в толстостенные, а затем в тонкостенные кисты. Периоды относительно стабильного течения болезни чередуются с периодами обострения респираторной дисфункции [25].

Факторами риска неблагоприятных исходов заболевания являются: манифестация болезни в пожилом возрасте, рецидивирующий пневмоторакс, экстраторакальные поражения (за исключением поражения костей, которое не оказывает влияние на прогноз), диффузные кистозные изменения в легких и тяжелые нарушения легочной вентиляции и диффузии [35, 41]. Высокая легочная гипертензия также является неблагоприятным прогностическим фактором [50].

Беременность не оказывает влияния на течение болезни. Таким образом, за исключением случаев тяжелой респираторной недостаточности, ЛКГ легких не является противопоказанием к беременности.

ЛИТЕРАТУРА

- Cordier J-F, Johnson SR. Multiple cystic lung diseases. *Orphan Lung Diseases. European Respiratory Monograph.* 2011;54:46–83.
- Harari S, Torre O, Moss J, et al. Lymphangioleiomyomatosis: What do we know and what we looking for? *Eur. Respir. Rev.* 2011;20(119):34–44.
- Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: Characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(1):105–111.
- Zhang X, Travis WD. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010;134:1823–1828.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010;35(1):14–26.
- Овчаренко СИ, Сон ЕА. Лимфангиолейомиоматоз — болезнь, поражающая женщин. Режим доступа: <http://con-med.ru/magazines/cm/pylmo/article/19972>
- Chorianopoulos D, Stratakos G. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung.* 2008;186(4):197–207.
- Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH. *Tuberous sclerosis complex.* Oxford: Oxford University Press, 1999.
- John RW. *Tuberous sclerosis.* *Eur. J. Hum. Gen.* 2006;14(10):1065–1073.
- Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP, et al. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97(11):6085–6095.
- Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, et al. Lymphangioleiomyomatosis: Radiologic–Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2005;25(3):803–828.

REFERENCES

- Cordier J-F, Johnson SR. Multiple cystic lung diseases. *Orphan Lung Diseases. European Respiratory Monograph.* 2011;54:46–83.
- Harari S, Torre O, Moss J, et al. Lymphangioleiomyomatosis: What do we know and what we looking for? *Eur. Respir. Rev.* 2011;20(119):34–44.
- Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: Characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(1):105–111.
- Zhang X, Travis WD. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010;134:1823–1828.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010;35(1):14–26.
- Ovcharenko SI, Son YeA. *Limfangioleiomyomatoz — bolezn, porazhayushchaya zhenshchin* (Lymphangioleiomyomatosis is a disease that affects women). Available at: <http://con-med.ru/magazines/cm/pylmo/article/19972>
- Chorianopoulos D, Stratakos G. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung.* 2008;186(4):197–207.
- Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH. *Tuberous sclerosis complex.* Oxford: Oxford University Press, 1999.
- John RW. *Tuberous sclerosis.* *Eur. J. Hum. Gen.* 2006;14(10):1065–1073.
- Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP, et al. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97(11):6085–6095.
- Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, et al. Lymphangioleiomyomatosis: Radiologic–Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2005;25(3):803–828.

12. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax*. 2000;55:1052–1057.
13. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, et al. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2003;123(2):623–627.
14. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum. Pathol.* 2000;31:1242–1248.
15. Avila NA, Kelly JA, Chu SC. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology*. 2000;216(1):147–153.
16. Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Med. Sci.* 2001;321(1):17–25.
17. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest*. 2008;133(2):507–516.
18. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160:628–633.
19. Taveira-Dasilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest*. 2004;126:1867–1874.
20. Илькович ММ, Кокосов АН. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Нордмедиздат. 2005;560 с.
21. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:140–151.
22. Davies DM, Johnson SR, Tatterfield AE, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:200–203.
23. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:1595–1606.
24. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, et al. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann. Intern. Med.* 2011;154:797–892.
25. Tazi A. Adult Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur. Respir. J.* 2006;27:1272–1285.
26. Favara BE, Feller AC, M, et al. Pauli Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic. Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997;29:157–166.
27. Howarth DM, Gilchrist GS, MullanBP, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer*. 1999;85:2278–2290.
28. Lieberman PH, Jones CR, Steinman RM, et al. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. Clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996;20:519–552.
29. Arico M, Egeler RM. Clinical Aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1998;12(2):247–258.
30. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:1969–1978.
31. Hidalgo A, Franguet T, Gimenez A, et al. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur. Radiol.* 2006;16(11):2463–2470.
32. Gaensler E, Carrington C. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1980;30:411–426.
33. Thomeer M, Demedts M, Vandeursen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin. Belg.* 2001;56(3):163–172.
34. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, et al. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis. *Intern. Med.* 2001;40:998–1003.
35. Vassallo R, Ryu JH, SchroederDR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:484–490.
36. Arico M, Haupt R, Rusotto VS, et al. Langerhans cell histiocytosis in two generations: a new family and review of the literature. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001;36:314–316.
37. Hance AJ, Basset F, Saumon G, et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1986;465:643–656.
38. Neselof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine*. 1973;18(5):365–371.
39. Kim HJ, Lee KS, Joncon T, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: high resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur. Radiol.* 2011;21:1406–1415.
40. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, et al. Pneumothorax in Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest*. 2004;125:1028–1032.
41. Travis WD, Borok Z, Roum JH, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993;17:971–986.
42. Knight RK. Haemoptysis in eosinophilic granuloma. *Br. J. Dis. Chest*. 1979;73:181–186.
43. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest*. 2003;123(5):1673–1683.
44. Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM, et al. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with High-resolution CT. *Radiology*. 1989;172:255–258.
45. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evaluation of lesions on CT scans. *Radiology*. 1997;204(2):497–502.
46. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:426–435.
47. Houssini I, Tomashefski J, Cohen A. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994;118:523–530.
48. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung*. 1991;169:305–309.
49. Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, et al. Accumulation of Langerhans' cell on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;137:406–411.
50. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161(1):216–223.
12. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax*. 2000;55:1052–1057.
13. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, et al. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2003;123(2):623–627.
14. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum. Pathol.* 2000;31:1242–1248.
15. Avila NA, Kelly JA, Chu SC. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology*. 2000;216(1):147–153.
16. Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Med. Sci.* 2001;321(1):17–25.
17. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest*. 2008;133(2):507–516.
18. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160:628–633.
19. Taveira-Dasilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest*. 2004;126:1867–1874.
20. Ilkovich MM, Kokosov AN. *Interstitsialnyye zabolevaniya legkikh. Rukovodstvo dlya vrachey* (Interstitial lung disease. A guidelines for doctors). Sankt-Peterburg: Nordmedizdat. 2005; 560 p.
21. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:140–151.
22. Davies DM, Johnson SR, Tatterfield AE, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:200–203.
23. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:1595–1606.
24. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, et al. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann. Intern. Med.* 2011;154:797–892.
25. Tazi A. Adult Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur. Respir. J.* 2006;27:1272–1285.
26. Favara BE, Feller AC, M, et al. Pauli Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic. Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997;29:157–166.
27. Howarth DM, Gilchrist GS, MullanBP, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer*. 1999;85:2278–2290.
28. Lieberman PH, Jones CR, Steinman RM, et al. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. Clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996;20:519–552.
29. Arico M, Egeler RM. Clinical Aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1998;12(2):247–258.
30. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:1969–1978.
31. Hidalgo A, Franguet T, Gimenez A, et al. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur. Radiol.* 2006;16(11):2463–2470.
32. Gaensler E, Carrington C. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1980;30:411–426.
33. Thomeer M, Demedts M, Vandeursen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin. Belg.* 2001;56(3):163–172.
34. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, et al. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis. *Intern. Med.* 2001;40:998–1003.
35. Vassallo R, Ryu JH, SchroederDR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:484–490.
36. Arico M, Haupt R, Rusotto VS, et al. Langerhans cell histiocytosis in two generations: a new family and review of the literature. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001;36:314–316.
37. Hance AJ, Basset F, Saumon G, et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1986;465:643–656.
38. Neselof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine*. 1973;18(5):365–371.
39. Kim HJ, Lee KS, Joncon T, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: high resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur. Radiol.* 2011;21:1406–1415.
40. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, et al. Pneumothorax in Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest*. 2004;125:1028–1032.
41. Travis WD, Borok Z, Roum JH, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993;17:971–986.
42. Knight RK. Haemoptysis in eosinophilic granuloma. *Br. J. Dis. Chest*. 1979;73:181–186.
43. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest*. 2003;123(5):1673–1683.
44. Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM, et al. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with High-resolution CT. *Radiology*. 1989;172:255–258.
45. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evaluation of lesions on CT scans. *Radiology*. 1997;204(2):497–502.
46. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:426–435.
47. Houssini I, Tomashefski J, Cohen A. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994;118:523–530.
48. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung*. 1991;169:305–309.
49. Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, et al. Accumulation of Langerhans' cell on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;137:406–411.
50. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161(1):216–223.