

©В. В. Ткаліч

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Київська міська клінічна лікарня № 17

ЛІМФАНГІОЛЕЙОМІОМАЗ. ДІАГНОЗ ТА ЛІКУВАННЯ

Мета дослідження – вивчити особливості діагностики та лікування хворих на легеневу форму лімфангіолейоміоматозу (ЛАМ).

Матеріали та методи. Пацієнтка віком 26 років перебувала на лікуванні в КМКЛ № 17 з 07.04.2007 р. по 16.03.2012 р. Їй проводили повний клініко-діагностичний комплекс обстежень та лікування відповідно до діючих протоколів.

Результати дослідження та їх обговорення. У статті представлено огляд літератури з питання ЛАМ та подано опис клінічного випадку, а також узагальнено особливості діагностики та лікування ЛАМ. Сучасні способи обстеження, хірургічних втручань та раціональна консервативна терапія є методом вибору в діагностиці та лікуванні ЛАМ. Всебічне дообстеження є необхідною передумовою для вибору раціональної тактики подальшого лікування.

Висновки. До сьогодні ЛАМ залишається малодослідженим захворюванням, а його поширеність у світовій популяції досягає 100 000. Оптимальні результати лікування досягаються за умови правильно встановленого діагнозу.

Ключові слова: пневмоторакс; рецидивуючий пневмоторакс; лімфангіолейоміоматоз (ЛАМ).

ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАЗ. ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

Цель исследования – изучить особенности диагностики и лечения больных легочной формой лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ).

Материалы и методы. Пациентка в возрасте 26 лет находилась на лечении в КГКБ № 17 с 07.04.2007 г. по 16.03.2012 г. Ей проводили полный клинико-диагностический комплекс обследований и лечения в соответствии с действующими протоколами.

Результаты исследования и их обсуждение. В статье представлен обзор литературы по вопросу ЛАМ и дано описание клинического случая, а также обобщено особенности диагностики и лечения ЛАМ. Современные способы обследования, хирургических вмешательств и рациональная консервативная терапия являются методом выбора в диагностике и лечении ЛАМ. Всестороннее дообследование является необходимым условием для выбора рациональной тактики дальнейшего лечения.

Выводы. До сих пор ЛАМ остается малоисследованным заболеванием, а его распространенность в мировой популяции достигает 100 000. Оптимальные результаты лечения достигаются при условии правильно установленного диагноза.

Ключевые слова: пневмоторакс; рецидивирующий пневмоторакс; лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ).

LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS. DIAGNOSIS AND TREATMENT

The aim of the study – to learn the features of diagnosis and treatment of patients with pulmonary form of lymphangioleiomyomatosis (LAM).

Materials and Methods. A 26 year-old patient was on treatment at Kyiv City Hospital No. 17 from 07.04.2007 to 16.03.2012. She underwent a complete clinical and diagnostic system of examinations and treatment in accordance with the protocols in force.

Results and Discussion. The article presents a review of the literature on LAM and a description of the clinical case, as well as the features of diagnosis and treatment of LAM.

Modern methods of examination, surgical interventions and rational conservative therapy are the method of choice in diagnosing and treating LAM. Comprehensive examination is a prerequisite for choosing a rational tactic for further treatment.

Conclusions. Until now, LAM remains an undiagnosed disease, and its prevalence in the world population reaches 100.000. The optimal treatment results are achieved with a properly established diagnosis.

Key words: pneumothorax; recurrent pneumothorax; lymphangioleiomyomatosis (LAM).

ВСТУП. У 1937 р. було вперше описано клінічну картину ЛАМ Stossel [1], і до сьогодні він залишається малодослідженим захворюванням. Поширеність ЛАМ у світовій популяції досягає 10 000 і зустрічається у 3,3–7,7 жінок на мільйон [2].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити особливості діагностики та лікування хворих на легеневу форму лімфангіолейоміоматозу (ЛАМ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Пацієнтка віком 26 років перебувала на лікуванні в КМКЛ № 17 з 07.04.2007 р. по 16.03.2012 р. Їй проводили повний клініко-діагностичний комплекс обстежень та лікування відповідно до діючих протоколів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Жінка віком 26 років на 25–26 тижні вагітності звернула-

ся до відділення політравми 07.04.2007 р. зі скаргами на біль у грудній клітці зліва. Після рентгенологічного дослідження грудної клітки встановлено діагноз спонтанного пневмотораксу зліва. Виконано торакоскопію лівої плевральної порожнини та дренивання за Бюлау. На 7 день після рентгенологічного контролю видалено дренаж. 16.04.2007 р. пацієнтка виписана. У подальшому вагітність перебігала без особливостей й завершилася народженням здорової дитини. Вдруге пацієнтка звернулася 01.04.2010 р. із спонтанним пневмотораксом справа. Виконано торакоскопію правої плевральної порожнини та дренивання за Бюлау. За даними КТ, бульозна емфізема легень. 08.04.2010 р. пацієнтка виписана. 23.11.2010 р. пацієнтка звернулася із рецидивом пневмотораксу спра-

ва. Виконано торакоскопію правої плевральної порожнини та дренивання за Бюлау. 23.11.2010 р. виконано VATC справа, коагуляцію бул. Атипова резекція S9. Плевродез. Після операції пацієнтці виконано КТ із внутрішньовенним підсиленням та встановлено діагноз ЛАМ. Після оперативного втручання та видалення дренажів у стаціонарі у пацієнтки стався рецидив 06.12.2010 р., із приводу якого їй задреновано праву плевральну порожнину за Бюлау. 10.12.2010 р. виконано бокову торакотомію справа. Атипова резекція середньої частки. Механічний плевродез. 29.12.2010 р. виписана на амбулаторне лікування. 25.03.2011 р. пацієнтка звернулася із рецидивом пневмотораксу зліва. Виконано торакоскопію лівої плевральної порожнини та дренивання за Бюлау. 31.03.2011 р. виконано VATC зліва, коагуляцію бул. Плевродез. 06.04.2011 р. пацієнтка виписана.

12.03.2012 р. пацієнтка звернулася із рецидивом пневмотораксу зліва, з приводу якого їй виконано торакоскопію лівої плевральної порожнини та дренивання за Бюлау. 16.03.2012 р. виконано бокову торакотомію зліва. Коагуляція бул. Механічний плевродез. 19.03.2012 р. видалено дренаж. 04.04.2012 р. пацієнтка виписана на амбулаторне лікування. Пацієнтка періодично приходиться на профілактичні огляди, проте до сьогодні не було рецидивів пневмотораксу.

На сьогодні ЛАМ вважається повільно прогресуючим мезенхімальним новоутворенням, яке уражає легені, викликаючи кістозне ураження та дихальну недостатність від одного до двох десятиліть [3–6]. В основному хворіють жінки, проте відомі випадки даного захворювання у чоловіків з та без туберозного склерозу [7, 8].

Виділяють 2 форми ЛАМ: спорадичний ЛАМ (с-ЛАМ) та туберозний склерозний комплекс із ЛАМ (ТСК ЛАМ).

У світі нараховується 10 000 хворих із с-ЛАМ [2] та 200 000 із ТСК-ЛАМ [9–11].

Легеневий ЛАМ із ТСК зустрічається в 1,0–2,3 % [9–12].

Патогенез

На сьогодні патогенезом ЛАМ вважається метастатична теорія. ЛАМ виникає внаслідок мутації в генах туберкульозного склерозу 1 або туберкульозного склерозу 2, які кодуєть протеїни гамартин та туберин, що приводить до активації сигнальної мережі комплексу 1 mTOR [13–16]. Маркери ЛАМ клітини є позитивними до HMB-45, прогестеронових рецепторів [17]. Виявлено що у хворих на ЛАМ у крові підвищується концентрація судинного ендотеліального фактора росту D (VEGF-D). Рівень VEGF-D більш ніж 800 пг/мл має високу чутливість і специфічність для діагностики ЛАМ та корелює з тяжкістю захворювання на комп'ютерній томографії [18–20].

Клініка

Є 2 форми початку легеневого ЛАМ: задишка, пневмоторакс [21]. Найчастіші позалегеневі маніфестації ЛАМ включають ретроперитонеальну аденопатію (77 %) і ниркові ангиоміоліпи (60 %), які завжди можна ідентифікувати шляхом КТ-сканування при прогресуванні захворювання [22, 23].

Matsui та інші описали, що у багатьох хворих на позалегеневий ЛАМ легеневий ЛАМ розвивається через 1–2 роки після діагностики [24]. Через 10 років після діагностики ЛАМ близько 55 % хворих відчувають задишку у повсякденному житті, 20 % потребують додаткового кисню, а 10 % вмирають [25].

Нормальні показники спірометрії можуть спостерігатися у 31 % пацієнтів із с-ЛАМ, у 53 % пацієнтів із ТСК-ЛАМ [26–28].

У середньому пацієнти з ЛАМ протягом життя мають 3,5 епізоди пневмотораксу [29].

Пневмоторакс трапляється у 40–80 % пацієнтів із ЛАМ і часто є рецидивуючим (близько 70 %) [4, 30]. У цілому 80 % пацієнтів мають свій перший пневмоторакс до встановлення діагнозу ЛАМ і мають два або більше пневмотораксів перед підтвердженням діагнозу. Частота рецидивів пневмотораксу при ЛАМ є найбільшою серед хронічних захворювань легень.

Рецидиви пневмотораксу при ЛАМ у 71 % є іпсилатеральними, у 74 % – контрлатеральними, у 4 % – білатеральними. В середньому частота рецидивів пневмотораксу 4,5 епізоди. Після хімічного плевродезу рецидив виникає у 27 %, хірургічного плевродезу – у 32 % [29].

DaSilva та співробітники виявили, що пацієнти з ЛАМ мають ризик пневмотораксу 2–4 %; 1,1 на кожні 100 польотів.

Перед польотом необхідно виконувати аналіз газів крові при диханні кімнатним повітрям для вирішення питання можливості перельоту без допоміжного кисню [31–33].

Вагітність

353 вагітності, зареєстровані в реєстрі ЛАМ: 67 % закінчилися народженням живої дитини і лише близько 17 % мали спонтанний аборт [26].

За даними Cohen, більшість інших пацієнток (178 з 205) мали вагітність до встановлення діагнозу ЛАМ і мали загалом хороші результати вагітності [26, 34].

Діагностика

На сьогодні є чіткі рекомендації щодо діагностики ЛАМ (American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society) [35, 36]. КТ є одним із найважливіших методів для встановлення діагнозу ЛАМ.

Лікування

На сьогодні існують 2 методи лікування легеневої форми ЛАМ: mTOR інгібітори, трансплантація легень.

mTOR інгібітори (сіролімус, еверолімус) стабілізують зниження функції легень [37–39]. Доведено відсутність ефективності при лікуванні прогестероном [28]. 5-річна виживаність після пересадки легень 69 % [40–43].

ВИСНОВКИ. При легеневій формі ЛАМ у багатьох жінок вагітність закінчується народженням здорової дитини. Діагноз ЛАМ встановлюється за даними КТ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ полягають у своєчасній верифікації етіології пневмотораксу та вибору раціональної тактики подальшого лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. von Stossel E. Uber muskulare Cirrhose der Lunge (Muscular cirrhosis of the lung) / E. von Stossel // Beitr. Klin. Tuberk. – 1937. – Vol. 90. – P. 432–442.

2. Harknett E. C. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis / E. C. Harknett // QJM. – 2011. – Vol. 104 (11). – P. 971–979.

3. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors / M. Kitaichi, K. Nishimura, H. Itoh, T. Izumi // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151 (2 pt. 1). – P. 527–533.
4. McCormack F. X. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update / F. X. McCormack // *Chest.* – 2008. – Vol. 133 (2). – P. 507–516.
5. Johnson S. R. Lymphangioleiomyomatosis / S. R. Johnson // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27 (5). – P. 1056–1065.
6. Taveira-DaSilva A. M. Lymphangioleiomyomatosis / A. M. Taveira-DaSilva, W. K. Steagall, J. Moss // *Cancer Control.* – 2006. – Vol. 13 (4). – P. 276–285.
7. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a male patient with tuberous sclerosis complex / M. Miyake, U. Tateishi, T. Maeda [et al.] // *Radiat. Med.* – 2005. – Vol. 23 (7). – P. 525–527.
8. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a male / H. W. Kang, C. J. Kim, S. K. Kang [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 1991. – Vol. 6 (1). – P. 83–85.
9. Franz D. N. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis / D. N. Franz // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164 (4). – P. 661–668.
10. Costello L. C. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex / L. C. Costello, T. E. Hartman, J. H. Ryu // *Mayo Clin. Proc.* – 2000. – Vol. 75 (6). – P. 591–594.
11. Moss J. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex / J. Moss // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164 (4). – P. 669–671.
12. Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2 / H. Maruyama, C. Ohbayashi, O. Hino [et al.] // *Pathol. Int.* – 2001. – Vol. 51. – P. 585–594.
13. Elizabeth Henske P. Lymphangioleiomyomatosis – a wolf in sheep's clothing / Elizabeth P. Henske, Francis X. McCormack // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2012. – Vol. 122. – Available at : <http://www.jci.org>.
14. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis / T. A. Smolarek, L. L. Wessner, F. X. McCormack [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1998. – Vol. 62. – P. 810–815.
15. Carsillo T. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis / T. Carsillo, A. Astrinidis, E. P. Henske // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 6085–6090.
16. Yu J. Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis / J. Yu, A. Astrinidis, E. P. Henske // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1537–1540.
17. Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis / F. Bonetti, P. L. Chioldera, M. Pea [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1993. – Vol. 17. – P. 1092–1102.
18. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases / L. R. Young, R. Vandyke, P. M. Gulleman [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138 (3). – P. 674–681.
19. The role of vascular endothelial growth factor-D in diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM) / K. F. Xu, P. Zhang, X. Tian [et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107 (2). – P. 263–268.
20. Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis reflect lymphatic involvement / C. G. Glasgow, N. A. Avila, J. P. Lin [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 135 (5). – P. 1293–1300.
21. Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors / M. Hayashida, K. Seyama, Y. Inoue [et al.] // *Respirology.* – 2007. – Vol. 12. – P. 523–530. [PubMed: 17587419] This is an important study defining prognostic factors in a large LAM population from Japan.
22. Steagall W. K. Clinical and molecular insights into lymphangioleiomyomatosis / W. K. Steagall, A. M. Taveira-DaSilva, J. Moss // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2005. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 49–66.
23. Lymphangioleiomyomatosis initially presenting with abdominal pain: a case report / H. C. Lu, J. Wang, Y. M. Tsang [et al.] // *Clin. Imaging.* – 2003. – Vol. 27 (3). – P. 166–170.
24. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases / K. Matsui, A. Tatsuguchi, J. Valencia [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2000. – Vol. 31 (10). – P. 1242–1248.
25. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis / S. R. Johnson, C. I. Whale, R. B. Hubbard [et al.] // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59 (9). – P. 800–803.
26. The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry. Characteristics of 230 Patients at Enrollment / J. H. Ryu, J. Moss, G. J. Beck [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 105–111. [PubMed: 16210669] This article reports the results from the LAM Registry study.
27. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex / A. M. Taveira-DaSilva, A. M. Jones, P. Julien-Williams [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 45. – P. 171–180. [PubMed: 25537563].
28. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone / A. M. Taveira-DaSilva, M. P. Stylianou, C. J. Hedin [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 1867–1874. [PubMed: 15596686] This study reports changes in lung function over time in a large cohort of LAM patients showing that rates of lung function decline are highly variable.
29. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effect on recurrence and lung transplantation complications / K. F. Almoosa, J. H. Ryu, J. Mendez [et al.] // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 1274–1281.
30. Hohman D. W. Lymphangioleiomyomatosis: a review / D. W. Hohman, D. Nogrehkar, S. Ratnayake // *Eur. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 19. – P. 319–324.
31. Pneumothorax after air travel in lymphangioleiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis / A. M. Taveira-DaSilva, D. Burstein, O. M. Hathaway [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 136. – P. 665–670.
32. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 289–304.
33. Air travel and pneumothorax / X. Hu, C. T. Cowl, M. Baqir, J. H. Ryu // *Chest.* – 2014. – Vol. 145. – P. 688–694.
34. Cohen M. M. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis / M. M. Cohen, A. M. Freyer, S. R. Johnson // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103. – P. 766–772.
35. AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management An Official American

Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline / Nishant Gupta, Geraldine A. Finlay, Robert M. Kotloff [et al.] on behalf of the ATS Assembly on Clinical Problems.

36. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis / S. R. Johnson, J. F. Cordier, R. Lazor [et al.] // *Kingswood European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 35. – P. 14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.

37. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis / F. X. McCormack, Y. Inoue, J. Moss [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1595–1606.

38. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus / A. M. Taveira-DaSilva, O. Hathaway, M. Stylianou, J. Moss // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 154. – P. 797–805, W-292-3.

39. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis / J. J. Bissler,

F. X. McCormack, L. R. Young [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 140–151.

40. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis / T. T. Pechet, B. F. Meyers, T. J. Guthrie [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2004. – Vol. 23. – P. 301–308.

41. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis / J. Kpodonu, M. G. Massad, R. A. Chaer [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2005. – Vol. 24. – P. 1247–1253.

42. Lung transplantation in the management of patients with lymphangioleiomyomatosis: baseline data from the NHLBI LAM Registry / J. R. Maurer, J. Ryu, G. Beck [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2007. – Vol. 26. – P. 1293–1299.

43. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience / M. Reynaud-Gaubert, J. Mornex, H. Mal [et al.] // *Transplantation.* – 2008. – Vol. 86. – P. 515–520.

REFERENCES

1. von Stossel, E. (1937). Über muskulare Cirrhose der Lunge (Muscular cirrhosis of the lung). *Beitr. Klin. Tuberk.*, 90, 432-442.

2. Harknett, E.C., Chang, W.Y.C., Byrnes, S., Johnson, J., Lazor, R., Cohen, M.M., B. Gray, ... Johnson, S.R. (2011). Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM.*, 104 (11), 971-979.

3. Kitaichi, M., Nishimura, K., Itoh, H., & Izumi, T. (1995). Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151 (2 Pt 1), 527-533.

4. McCormack, F.X. (2008). Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest*, 133 (2), 507-516.

5. Johnson, S.R. (2006). Lymphangioleiomyomatosis. *Eur. Respir. J.*, 27 (5), 1056-1065.

6. Taveira-DaSilva, A.M., Steagall, W.K., & Moss, J. (2006). Lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Control.*, 13 (4), 276-285.

7. Miyake, M., Tateishi, U., Maeda, T., Kusumoto, M., Satake, M., & Arai, Y. (2005). Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a male patient with tuberous sclerosis complex. *Radiat. Med.*, 23 (7), 525-527.

8. Kang, H.W., Kim, C.J., Kang, S.K., Lee, K.S., Lee, C.S., & Kim, Y.H. (1991). Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a male. *J. Korean. Med. Sci.*, 6 (1), 83-85.

9. Franz, D.N., Brody, A., Meyer, C., Leonard, J., Chuck, G., Dabora, S., ... Colby, T.V. (2001). Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164 (4), 661-668.

10. Costello, L.C., Hartman, T.E., & Ryu, J.H. (2000). High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin. Proc.*, 75 (6), 591-594.

11. Moss, J, Avila, N.A., Barnes, P.M., Litzenberger, R.A., Bechtel, J., Brooks, P.G., & Hedin, C.J. (2001). Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164 (4), 669-671.

12. Maruyama, H., Ohbayashi, C., Hino, O., Tsutsumi, M., Konishi, Y. (2001). Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2. *Pathol. Int.*, 51, 585-594.

13. Henske, E.P., & McCormack, F.X. (2012). Lymphangio-

leiomyomatosis – a wolf in sheep's clothing. *The Journal of Clinical Investigation*, 122 (11). <http://www.jci.org>

14. Smolarek, T.A., Wessner, L.L., McCormack, F.X., Mylet, J.C., Menon, A.G., & Henske, E.P. (1998). Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am. J. Hum. Genet.*, 62, 810-815.

15. Carsillo, T., Astrinidis, A., & Henske, E.P. (2000). Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 6085-6090.

16. Yu, J., Astrinidis, A., & Henske, E.P. (2001). Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164, 1537-1540.

17. Bonetti, F., Chiodera, P.L., Pea, M., & Martignoni, G. (1993). Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 17, 1092-1102.

18. Young, L.R., Vandyke, R., Gulleman, P.M., Inoue, Y., Brown, K.K., Schmidt, L.S., ... Linehan, W.M. (2010). Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest.*, 138 (3), 674-681.

19. Xu, K.F., Zhang, P., Tian, X., Ma, A., Li, X., Zhou, J., ... Zeng, N. (2013). The role of vascular endothelial growth factor-D in diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Respir. Med.*, 107 (2), 263-268.

20. Glasgow, C.G., Avila, N.A., Lin, J.P., Stylianou, M.P., & Moss, J. (2009). Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis reflect lymphatic involvement. *Chest.*, 135 (5), 1293-1300.

21. Hayashida, M., Seyama, K., Inoue, Y., Fujimoto, K., & Kubo, K. (2007). Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology*, 12, 523-530.

22. Steagall, W.K., Taveira-DaSilva, A.M., & Moss, J. (2005). Clinical and molecular insights into lymphangioleiomyomatosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 22 (Suppl. 1), S49-66.

23. Lu, H.C., Wang, J., Tsang, Y.M., Lin, M.C., & Li, Y.W. (2003). Lymphangioleiomyomatosis initially presenting with abdominal pain: a case report. *Clin. Imaging*, 27 (3), 166-170.

24. Matsui, K., Tatsuguchi, A., Valencia, J., Yu, Z., Bechtle, J., & Beasley, M.B. (2000). Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum. Pathol.*, 31 (10), 1242-1248.
25. Johnson, S.R., Whale, C.I., Hubbard, R.B., Lewis, S.A., & Tattersfield, A.E. (2004). Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax*, 59 (9), 800-803.
26. Ryu, J.H., Moss, J., Beck, G.J., Lee, J.C., Brown, K.K., & Chapman, J.T. (2006). The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry. Characteristics of 230 Patients at Enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 173, 105-111.
27. Taveira-DaSilva, A.M., Jones, A.M., Julien-Williams, P., Yao, J., Stylianou, M., Moss, J. (2015). Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur. Respir. J.*, 45, 171-180.
28. Taveira-DaSilva, A.M., Stylianou, M.P., Hedin, C.J., Hathaway, O., & Moss, J. (2004). Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest*, 126, 1867-1874.
29. Almoosa, K.F., Ryu, J.H., Mendez, J., Huggins, J.T., Young, L.R., Sullivan, E.J., ... Sahn, S.A. (2006). Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effect on recurrence and lung transplantation complications. *Chest*, 129, 1274-1281.
30. Hohman, D.W., Noghrehkar, D., & Ratnayake, S. (2008). Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Eur. J. Intern. Med.*, 19, 319-324.
31. Taveira-DaSilva, A.M., Burstein, D., Hathaway, O.M., Fontana, J.R., Gochuico, B.R., Avila, N.A., & Moss, J. (2009). Pneumothorax after air travel in lymphangioleiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. *Chest*, 136, 665-670.
32. (2002). Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax*, 57, 289-304.
33. Hu, X., Cowl, C.T., Baqir, M., & Ryu, J.H. (2014). Air travel and pneumothorax. *Chest*, 145, 688-694.
34. Cohen, M.M., Freyer, A.M., & Johnson, S.R. (2009). Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Med.*, 103, 766-772.
35. Nishant Gupta, Geraldine A. Finlay, Robert M. Kotloff, Charlie Strange, Kevin C. Wilson, Lisa R. Young, et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline on behalf of the ATS Assembly on Clinical Problems.
36. Johnson, S.R., Cordier, J.F., Lazor, R., Cottin, V., Costabel, U.S., Harari, M., ... Kingswood, C. (2010). European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *European Respiratory Journal*, 35, 14-26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
37. McCormack, F.X., Inoue, Y., Moss, J., Singer, L.G., Strange, C., Nakata, K., ... Trapnell, B.C. (2011). Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.*, 364, 1595-1606.
38. Taveira-DaSilva, A.M., Hathaway, O., Stylianou, M., & Moss, J. (2011). Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann. Intern. Med.*, 154, 797-805, W-292-3.
39. Bissler, J.J., McCormack, F.X., Young, L.R., Elwing, J.M., Chuck, G., Leonard, J.M., ... Franz, D.N. (2008). Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.*, 358, 140-151.
40. Pechet, T.T., Meyers, B.F., Guthrie, T.J., Battafarano, R.J., Trulock, E.P., Cooper, J.D., & Patterson, G.A. (2004). Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J. Heart Lung Transplant.*, 23, 301-308.
41. Kpodonu, J., Massad, M.G., Chaer, R.A., Caines, A., Evans, A., Snow, N.J., & Geha, A.S. (2005). The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J. Heart Lung Transplant.*, 24, 1247-1253.
42. Maurer, J.R., Ryu, J., Beck, G., Moss, J., Lee, J., Finlay, G., ... Sherer, S. (2007). Lung transplantation in the management of patients with lymphangioleiomyomatosis: baseline data from the NHLBI LAM Registry. *J. Heart Lung Transplant.*, 26, 1293-1299.
43. Reynaud-Gaubert, M., Mornex, J., Mal, H., Treilhaud, M., Dromer, C., Quétant, S., ... Stern, M. (2008). Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation*, 86, 515-520.

Отримано 21.02.18