

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВАСИЛЬЕВА
МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

КОМПЛЕКСНОЕ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЕ И
РАДИОНУКЛИДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ДИНАМИЧЕСКОМ
НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗОМ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Амосов Виктор Иванович

Санкт-Петербург
2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Определение, эпидемиология, этиология, патогенез, лимфангио- лейомиоматоза легких.	15
1.2 Современные методы диагностики, применяемые у пациентов с лимфангиолейомиоматозом легких.	23
1.3 Клинико-лучевая диагностика поражения легких при ЛАМ.	27
1.4 Клинико-лучевая диагностика внеторакальных проявлений при ЛАМ.	30
1.5 Дифференциальная лучевая диагностика кистозных поражений легких.	35
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА, МЕТОДИКА И ТЕХНИКА ИССЛЕДОВАНИЙ.	40
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.....	40
2.2. Методика и техника рентгенологического исследования.....	43
2.3. Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки.	43
2.4. Методика и техника радионуклидного исследования.....	46
2.5. Совмещенная методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ)	47
2.6. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ)	49
2.7. Статистические методы обработки материала и радиационная безопасность.....	51
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ПРОЯВЛЕНИЙ	

ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗА ЛЕГКИХ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ).....	53
3.1. Клинико-лучевые характеристики диффузной формы лимфангио-лейомиоматоза легких.....	53
3.2 Клинико-лучевые характеристики узловой формы лимфангио-лейомиоматоза легких	58
3.3 Клинико-лучевые характеристики смешанной формы лимфангио-лейомиоматоза легких	59
3.4 Клинико-лучевые характеристики осложненного течения лимф-ангиолейомиоматоза легких.....	60
ГЛАВА 4. ГЛАВА 4. ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫХ ПРОЯВ-ЛЕНИЙ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗА ЛЕГКИХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НАБЛЮДЕНИИ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)	75
4.1. Клинико-лучевые характеристики течения заболевания у пациентов первой группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких.....	76
4.2. Клинико-лучевые характеристики течения заболевания у пациентов второй группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких.....	79
4.3. Клинико-лучевые характеристики течения заболевания у пациентов третьей группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких.....	81
4.4 Клинико-лучевые характеристики течения заболевания у пациентов с узловой формой лимфангиолейомиоматоза легких.....	85
4.5 Клинико-лучевые характеристики течения заболевания у пациентов со смешанной формой лимфангиолейомиоматоза легких.....	88
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМОРБИД-НОГО ТЕЧЕНИЯ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗА ЛЕГ-КИХ.....	91
ГЛАВА 6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КИСТ В	

ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ.....	99
ОБСУЖДЕНИЕ, ЗАКЛЮЧЕНИЕ И АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗОМ ЛЕГКИХ.....	104
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	119
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

¹⁸F-ФДГ – [F-18]-fluoro-2 deoxy-D-glucose

SUV – стандартизированного коэффициента накопления РФП

ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография

ВТС – видеоторакоскопия

ГХ – гистиоцитоз Х легких

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

КТ – компьютерная томография

КТ-ангиография – компьютерно-томографическая ангиография

ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз

ЛГ – легочная гипертензия

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОБЛ – открытая биопсия легких

ОФЭКТ – однофотонно-эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РФП – радиофармпрепарат

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФБС – фибробронхоскопия

КИФВД – комплексное исследование функции внешнего дыхания

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ДСЛ – диффузионная способность легких

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ПП – пневмоцистная пневмония

БЛД – бронхо-легочная дисплазия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ) – орфанное заболевание, поражающее женщин преимущественно детородного возраста, характеризующееся опухолеподобным разрастанием гладкомышечных клеток в стенках лимфатических, кровеносных сосудов и альвеол с исходом в кистозную трансформацию легочной паренхимы, а также поражением органов–мишеней (почек, матки, печени, лимфатических узлов) (Johnson J.F., Cordier M., Lazor R. et al. 2010, McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. 2016). Наиболее частым осложнением заболевания является разрыв кист с формированием пневмоторакса (Johnson S.R., 2006, McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. 2016). Для этого заболевания также характерно развитие хилезных выпотов (хилоторакс, хилоперикардит, хилезный асцит) (McCormack F.X., 2008). Известно, что ЛАМ – заболевание, при котором нарушается отток лимфы, что может приводить к возникновению и последующему нарастанию нарушений в микроциркуляторном русле, с развитием тяжелых клинических проявлений (прогрессирующая одышка, кровохарканье) (Илькович М.М., 2016).

Для ЛАМ характерна полисистемность процесса с наличием экстрапульмональных проявлений (внеорганные забрюшинные новообразования, новообразования паренхиматозных органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза) (Wei W. T., 2015). Наличие забрюшинных лейомиом повышает риск развития венозных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии и артериальной эмболии мезентериальных сосудов (Yeoh Z.W., 2014).

Согласно классификации опухолей легких Всемирной организации здравоохранения (2015), ЛАМ относится к опухолям, возникающим из периваскулярных эпителиоидных клеток (Travis W.D., 2013). В отечественной классификации ЛАМ относится к интерстициальным заболеваниям легких и входит в подгруппу легочных диссеминаций опухолевой природы (Илькович

М.М., 2016). По ERS guidelines for the diagnosis and management of Lymphangiomyomatosis (2010, 2016), это заболевание относится к редким опухолевым процессам.

В связи с редкой встречаемостью нозологии истинную заболеваемость определить затруднительно, данные отечественных и зарубежных авторов разнятся. Распространенность ЛАМ, по данным зарубежных авторов, составляет 1 на 400 000 человек (Abbott G.F. et al., 2015), по данным ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Илькович М.М., 2016), в структуре ИЗЛ ЛАМ составляет 1,3 %.

Диагностика ЛАМ осуществляется в соответствии с Международными рекомендациями (ERS 2010, 2016). До 2010 года говорить об определенном ЛАМ возможно было только после выполнения биопсии легочной ткани. Однако широкое внедрение компьютерной томографии, углубление знаний об этом заболевании, а также высокий риск осложнений (пневмоторакс, кровотечение) при выполнении биопсии стали предпосылками для разработки критериев постановки диагноза ЛАМ на основании комплексного клинико-лучевого обследования пациентов.

Выделяют две основные формы ЛАМ: узловая и диффузная. Узловая форма представляет разнокалиберную очаговую диссеминацию в легочной ткани, без признаков поражения других структур легких, морфологическая структура узлов соответствует лейомиомам (Илькович М.М., 2008).

При диффузной форме ЛАМ пролиферация атипичных гладкомышечных клеток приводит к формированию воздухосодержащих кист. Механизм формирования кист в легочной ткани не изучен, однако, ряд авторов (Webb, W.R., 2013, Taveira-DaSilva A.M., 2015) считает, что это возможно за счет клапанного механизма при облитерации просвета мелкого бронха с последующим его перерастяжением, о чем может свидетельствовать наличие в стенке кисты гладкомышечных пролифератов.

В зарубежной литературе к ЛАМ относится только кистозный вариант поражения, однако, наличие смешанной формы предполагает однотипный характер изменений при диффузной и узловой его формах.

Степень разработанности темы

Лучевые проявления ЛАМ описаны в ряде работ (Сперанская А.А., 2013, Леншин А.В., 2014, Yao J., 2012, Webb W.R., 2013), однако, в виду редкости заболевания требует дальнейшего изучения и оценки.

Для оценки динамики торакальных и внеторакальных изменений при ЛАМ используются различные методы как лучевой (компьютерная томография, высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ), КТ-ангиография, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ), так и функциональной диагностики (ОФЭКТ, комплексное исследование функции внешнего дыхания (КИФВД) (Каменева М.Ю., 2007, Амосов В.И., 2015), которые позволяют выявить и оценить в динамике спектр торакальных и внеторакальных изменений при этом заболевании, однако, полностью они не изучены.

Ввиду орфанности заболевания в литературных источниках нет данных о комплексной функционально-лучевой оценке результатов лечения ЛАМ, в том числе препаратами этиопатогенетической терапии (ингибиторы mTOR), что делает изучение этой проблемы крайне важным.

В литературных источниках также полностью не освещены вопросы дифференциальной диагностики кистозных процессов в легочной ткани, которые позволяют рентгенологу предположить характер патологического процесса, что определяет тактику ведения пациента.

Таким образом, актуальность настоящей работы определяется:

- 1) необходимостью изучения особенностей современной лучевой картины лимфангиолейомиоматоза легких;
- 2) необходимостью определения прогностических КТ-признаков неблагоприятного течения различных вариантов лимфангиолейомиоматоза легких;
- 3) необходимостью изучения особенностей современной лучевой картины внеторакальных проявлений лимфангиолейомиоматоза;

4) необходимостью определения лучевой семиотики коморбидного течения лимфангиолейомиоматоза легких;

5) необходимостью построения оптимального алгоритма лучевого обследования пациентов с лимфангиолейомиоматозом легких.

Цель исследования

Совершенствование лучевой диагностики, дифференциальной диагностики, выявление системных проявлений, осложненного течения и коморбидных состояний у пациентов с лимфангиолейомиоматозом легких.

Задачи исследования

1. Определить компьютерно-томографические признаки разных вариантов лимфангиолейомиоматоза легких.

2. Определить значение различных компьютерно-томографических признаков лимфангиолейомиоматоза легких в оценке динамики процесса и прогнозировании его неблагоприятного развития.

3. Определить признаки системного поражения при лимфангиолейомиоматозе, выявляемые современными методами лучевой диагностики (КТ-ангиография, ОФЭКТ, ПЭТ-КТ).

4. Определить признаки осложненного и коморбидного течения лимфангиолейомиоматоза легких, выявляемые современными методами лучевой диагностики (высокоразрешающая компьютерная томография, КТ-ангиография, ОФЭКТ).

5. Разработать алгоритм обследования современными методами лучевой диагностики пациентов с лимфангиолейомиоматозом легких для дифференциальной диагностики и оптимизации тактики ведения этих больных.

Научная новизна исследования

Показаны особенности современных компьютерно-томографических признаков лимфангиолейомиоматоза легких (появление новых КТ-признаков), важных для оценки прогноза течения заболевания и дифференциальной диагностики

Определены прогностические КТ-признаки неблагоприятного течения лимфангиолейомиоматоза легких, важные для оценки прогноза заболевания

Изучена лучевая семиотика разных типов лимфангиолейомиоматоза легких, системных проявлений лимфангиолейомиоматоза, его осложненного и коморбидного течения

Описана лучевая семиотика лимфангиолейомиоматоза легких в динамике и ее соответствие клинико-функциональным проявлениям, определяющим дальнейший алгоритм лучевого обследования и тактику ведения больных

Разработаны алгоритмы оптимального лучевого обследования больных с диффузной, узловой и смешанной формами лимфангиолейомиоматоза легких.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании проведенного исследования определены современные особенности КТ-картины различных типов лимфангиолейомиоматоза легких, знание которых необходимо для правильной трактовки данных КТ-исследования и которые являются основополагающими в дифференциальной диагностике этих процессов, позволяя в ряде случаев отказаться от проведения биопсии, либо указать место и тип оптимального ее проведения.

Разработаны прогностические КТ-признаки неблагоприятного течения процесса, оценивающие агрессивность поражения, возможности терапевтического воздействия на его течение, что имеет решающее значение для тактики ведения пациентов.

Созданы и внедрены алгоритмы лучевого обследования больных диффузной, узловой и смешанной формами лимфангиолейомиоматоза легких, в котором компьютерная томография выступает в качестве экспертного метода первичного выявления процесса, определения его распространенности и контроля за его динамикой, а также при осложненном и коморбидном течении лимфангиолейомиоматоза легких с использованием динамического КТ-наблюдения у пациентов с присоединением воспалительных процессов, КТ-ангиографии и совмещенной ОФЭТ-КТ при присоединении сосудистых нарушений, КТ-ангиографии и ПЭТ-КТ для оценки веторакального компонента и метаболической активности лейомиом.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на научных трудах отечественных и зарубежных авторов в области изучения лимфангиолейомиоматоза легких.

Для решения задач, поставленных перед исследованием, было проведено комплексное клинико-лучевое обследование 83 больных с гистологически верифицированным лимфангиолейомиоматозом легких, наблюдавшихся в ФГБУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова». Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

Современная КТ-картина лимфангиолейомиоматоза легких позволяет выделить три варианта течения заболевания при диффузной форме процесса, характеризующихся разными клинико-функциональными изменениями, знание которых необходимо для оценки агрессивности процесса.

Компьютерная томография является экспертным лучевым методом диагностики, который позволяет оценить признаки неблагоприятного течения лимфангиолейомиоматоза легких, важные для оценки прогноза заболевания и тактики лечения больных.

Компьютерная позволяет выявить атипичные лучевые проявления при лимфангиолейомиоматозе легких, свидетельствующие о наличии коморбидной патологии.

Оценка анатомо-функционального состояния легких, определяющего прогноз течения лимфангиолейомиоматоза легких, требует соблюдения разработанного алгоритма лучевого обследования больных с использованием компьютерной томографии и радионуклидных методов исследования (ОФЭКТ, ПЭТ-КТ).

Личный вклад автора

Лучевые методы диагностики, осуществленные в рамках настоящего исследования у 112 больных (83 больных лимфангиолейомиоматозом легких и 29 больных группы сравнения с другими кистозными поражениями), выполнены лично диссертантом, или при его непосредственном участии.

Диссертантом лично разработаны протоколы проведения лучевых исследований и оптимальный алгоритм лучевого обследования пациентов с разными формами лимфангиолейомиоматоза легких с наличием или без коморбидной патологии.

Автором определены прогностические критерии течения заболевания, влияющие на тактику ведения больных.

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основании многолетних (2011-2018гг.) целенаправленных исследований. Во всех совместных исследованиях по теме диссертации автору принадлежит формирование общей цели и задач конкретной работы, а также анализ полученных данных.

Анализ результатов исследований проведен совместно с пульмонологами, гистологами, специалистами по функциональной диагностике, обсуждены на клинико-рентгенологических конференциях и разборах кафедр пульмонологии, рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается адекватностью примененных автором методов, использованных в исследовании (КТ, сцинтиграфия и ОФЭКТ), а также количеством больных, включенных в исследование. Из 112 больных, направленных с подозрением на ЛАМ, диагноз был верифицирован у 83 пациенток. В ходе статистической обработки данных по решению задач исследования автором использованы адекватные статистические методы. При проведении статистического анализа использовался пакет SPSS – 20.0. с расчетом точного критерия Фишера (p) и анализом результатов исследования по алгоритму «CHAID» с построением «Деревьев решений» и прогнозированием течения процесса при подборе наиболее значимых признаков.

Апробация и внедрение результатов исследования

Результаты научного исследования были доложены и обсуждены на заседаниях Санкт-Петербургского радиологического общества (СПРО) (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017), на Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 2016), на 27 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017), на Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017), на научно-практических конференциях кафедры рентгенологии и радиационной медицины, кафедры пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Разработанные алгоритмы обследования больных с разными формами лимфангиолейомиоматоза легких внедрены в практическую работу НИИ

интерстициальных и орфанных заболеваний и клиник ГОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Результаты работы используются в учебном процессе кафедры рентгенологии и радиационной медицины, кафедры пульмонологии, кафедры общей врачебной практики, кафедры госпитальной терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Публикация материалов

Автором опубликовано 20 печатных работ, по теме диссертации 11, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав (в том числе четырех глав собственных результатов и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 42 рисунками. Список литературы содержит 135 источник, из них 17 отечественных и 118 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение, эпидемиология, этиология, патогенез лимфангиолейомиоматоза легких

Определение

Лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ) – заболевание, возникающее у женщин и характеризующееся инфильтрацией легочной ткани гладкомышечными клетками с формированием кистозной перестройки легочной паренхимы [83]. Зарубежные авторы: J. Moss et al. (2001г.) [88], D.N.Franz et al. (2001г.) [46], L.C.Costello et al. (2000г.) [35], выделяют спорадический ЛАМ (без признаков генетического заболевания) и синдром ЛАМ при tuberозном склерозе Бурневия, при котором кистозная трансформация легочной паренхимы выявляется в 30-40%. Однако, согласно T. Carsillo et al. (2000г.) [29], A.Astrinidis et al. (2005г.) [22] и G.F.Abbott et al (2015) [18], оба варианта лимфангиолейомиоматоза (S-LAM и TSC-LAM) связаны с мутацией в TSC генах, ответственных за контроль над энергетическими потоками и питательными ресурсами в клетках, что делает эти процессы клинически сходными и требующими одинаковой терапевтической тактики.

В зарубежной литературе нет единого подхода к данной нозологии. Европейское респираторное общество в Монографии 54 от декабря 2016г [41] относит ЛАМ к мультикистозным заболеваниям легких. Эта группа включает гетерогенные нозологии имеющие абсолютно разные клинические проявления. По данным G.T. Finlay et al. (2004г.) [44], ЛАМ относится к опухолям, исходящим из периваскулярных эпителиоидных клеток (ПЭКомам). ПЭКомы – редкая группа мезенхимальных опухолей, которые построены из периваскулярных эпителиоидных клеток с двойной мышечной и меланоцитарной дифференцировкой. К группе ПЭКом относятся разные по локализации и клиническому течению опухоли почек, печени, легких, матки, мягких тканей конечностей и кожи. Подавляющая часть ПЭКом доброкачественные опухоли.

По данным М.М. Илькович, (2008, 2016г.) [8, 9] ЛАМ – орфанное заболевание, поражающее женщин детородного возраста, характеризующееся опухолеподобным разрастанием гладкомышечных клеток в стенках альвеол, по ходу лимфатических и кровеносных сосудов с исходом в кистозную трансформацию легочной паренхимы, а также поражением органов – мишеней (почек, матки, печени, лимфатических узлов, относится к интерстициальным заболеваниям легких и входит в подгруппу легочных диссеминаций опухолевой природы (Илькович М.М., 2016) [9] (рисунок. 1).



Рисунок 1. – Классификация интерстициальных заболеваний легких

Эпидемиология

По данным С. McCarthy et al. (2017г.) [81], ЛАМ относится к подгруппе ультра редких заболеваний (помимо гистиоцитоза Х, легочно-альвеолярного протеиноза и др.), которая в свою очередь входит в группу редких заболеваний легких. Редкие заболевания легких охватывают широкий спектр процессов и поражают примерно 1,2-2,5 миллиона человек в Северной Америке и 1,5-3

миллиона человек в Европе [67]. В то время как отдельные редкие заболевания легких затрагивают менее 100 человек, в совокупности они оказывают значительное влияние на население в целом. Истинную встречаемость ЛАМ определить затруднительно в связи с частой ошибочной трактовкой клинических проявлений, данных гистологического исследования и аутопсий.

По данным E.C.Harknett et al. (2011г.) [55], спорадический ЛАМ встречается у 3,3-7,7 / мил женщин. Генетически детерминированный ЛАМ выявляется у 80% больных туберозным склерозом [41], причем, по данным M.E Adriaensen. et al. (2011г.) [19] и P.Curatolo et al. (2008г.), [40] в 13-38% ЛАМ встречается у мужчин, больных туберозным склерозом.

Спорадический ЛАМ это системное заболевание поражающее пост- и пременопаузальных женщин, имеющее тяжелое, прогрессирующее течение. Однако по данным M.M.Cohen et al. (2005г.) [34] и N.Oprescu et al. (2013г.) [93], продолжительность жизни больных ЛАМ с начала заболевания без трансплантации легких составляет достаточно длительный период – около 29 лет, а порог десятилетней выживаемости проходят 86% больных без трансплантации легких.

По данным J.H. Ryu . et al. (2006г.) [104] и M. Schiavina et al. (2007г.) [107], спорадический ЛАМ не встречается у мужчин. Однако кистозные изменения, предполагающие ЛАМ, были выявлены у 13% и 38% мужчин с туберозным склерозом в двух разных ретроспективных исследованиях, проведенных M.E. Adriaensen et al. (2011г.) [19] и J.H. Ryu et al. (2012г.) [103]. При этом, ЛАМ у мужчин с туберозным склерозом протекает более благоприятно по сравнению с женщинами [21].

Данные клинических исследований за последние годы выявили изменение течения процесса с формированием разных клинических фенотипов ЛАМ [86-88]. Разные авторы указывают разные возрастные группы при ЛАМ. Так, F.X. McCormack et al. (2016г.) [86] указывает, что средний возраст пациенток с ЛАМ составляет около 35 лет, в тоже время, S.R. Johnson et al. (2016г.) [70] пишет, что ЛАМ встречается не только у женщин детородного возраста, но также и у

пациенток в постклимактерическом периоде, а продолжительность жизни пациентов может достигать десятилетий.

Обзор, проведенный M.M.Cohen et al. (2005г.) [34], основанный на базах данных ассоциаций ЛАМ в США и Великобритании, также показал, что у достаточного количества женщин ($n = 328$) ЛАМ был диагностирован после 40 лет.

Численность больных ЛАМ, по данным НИИ Пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, приводимая М.М. Илькович (2016г.) [9] в структуре ИЗЛ ЛАМ составляет 1,3 %, в то время как численность больных ЛАМ в мире по обобщенным статистическим сведениям, приводимым S.R. Johnson et al. (2000г.) [66], находится в пределах 25-50 тысяч человек.

Этиология и патогенез

В настоящее время выделяют спорадический ЛАМ без признаков генетического заболевания и синдром ЛАМ при туберозном склерозе (рассматривается рядом авторов, как стертая форма, которую обнаруживают в 30-40 % больных ЛАМ). Туберозный склероз – редкое (1 : 10000 населения) аутосомно-доминантное генетическое заболевание, относящиеся к группе нейроэктодермальных нарушений, характеризуется поражением нервной системы, кожи и наличием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах. Большинство случаев туберозного склероза обусловлено мутациями двух генов – TSC1 (сегмент 9q34) и TSC2 (сегмент 16p13.3). Эти гены кодируют выработку гамартина и туберина, которые регулируют гуанозинтрифосфатазную активность других внутриклеточных белков.

По данным The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors [120], ВОЗ классифицирует ЛАМ как неоплазму с низкой степенью злокачественности, сходную с новообразованиями мягких тканей (ПЕКОмами, ангиомиолипомами и частью сарком). С другой стороны, много доказательств того, что ЛАМ является злокачественным процессом. Так, по мнению I. Bittmann et al. (2003г.) [27] и M. Karbowniczek et al. (2003г.) [71, 72], одно из наиболее

весомых доказательств опухолевой природы ЛАМ – это формирование изменений, характерных для ЛАМ, в трансплантированном легком от мужчины женщине, больной лимфангиолейомиоматозом. По данным ряда авторов: D.M. Crooks et al. (2004г.) [38], K. Mitani et al. (2009г.) [84], X. Cai et al. (2010г.) [28], атипичные гладкомышечные клетки были выявлены в периферической крови, хилезной жидкости и моче пациентов с ЛАМ.

По данным X. Cai et al. (2010г.) [28] у 90% пациентов ЛАМ обнаруживались клетки с потерей гетерозиготности (LOH), что также свидетельствует об опухолевой природе поражения. I. Grzegorek et al. (2015г.) [52] подтвердил, что на мембране ЛАМ-клеток экспрессируются рецепторы к эстрогену и прогестерону, объясняющие гормональную зависимость опухолевого роста. K. Seyama. et al. (2006г.) [110] определил наличие фактора роста эндотелия сосудов, G. Pacheco-Rodriguez et al. (2007г.) [94] выявил регуляторы CD44, а T. Hayashi et al. (2011г.) [57], матриксные металлопротеазы, что также подтверждает опухолевый генез заболевания. По данным K. Seyama et al. (2006г.) [110], фактор роста эндотелия является важным маркером вовлечения лимфатической системы и повышается, в основном, у пациентов с признаками лимфостаза в отличие от пациентов с исключительно кистозным поражением и без наличия экстраторакальных проявлений.

C.G. Glasgow et al. (2009г.) [49] и E. Radzikowska et al. (2015г.) [99] считают, что эндотелиальный фактор роста (VEGF-D) коррелирует со степенью тяжести течения заболевания у пациентов, а также является важным диагностическим инструментом в установление диагноза ЛАМ без наличия экстраторакальных проявлений. L.R. Young et al. (2010г.) [141] полагают, что оценка эндотелиального фактора роста (VEGF-D) позволяет исключить другие мультикистозные процессы легких. По данным L.R. Young. et al. (2013г.) [135], повышение уровня VEGF-D более чем 800 пикограмм/мл является признаком ЛАМ при наличии мультикистозного поражения легочной ткани.

S. Li et al. (2005г.) [77] и G.Pacheco-Rodriguez et al. (2009г.) [95] считают, что хемокиновые рецепторы располагающиеся на мембранах ЛАМ-клеток участвуют

в процессах их метастазирования и поражения органов мишеней. G. Pacheco-Rodriguez et al. (2009г.) [95] было обнаружено, что полиморфизм в гене хемокинового рецептора CCL2 является более частым у пациентов с ЛАМ, чем у здоровых субъектов и коррелирует со снижением ОФВ1.

Важным этапом в развитии заболевания является пролиферация атипичных гладкомышечных клеток (ЛАМ-клетки). D.D. Sarbassov et al. (2004г.) [106] и S. Sengupta et al. (2010г.) [109] считают, что пролиферация ЛАМ-клеток вызвана нарушением механизма передачи рапамицина, гамартина и туберина, белков, кодируемых соответственно генами TSC1 и TSC2, которые регулируют внутриклеточный сигнальный путь мРНК внутрирецептурного серина / треонинкиназы, контролирующего размер, пролиферацию и выживание клеток путем интеграции сигналов от факторов роста, энергии и стресса.

По мнению M. Rosner et al. (2008г.) [101], туберин является регулятором клеточного цикла, клеточного роста и пролиферации, а гамартин играет важную роль в организации актинового цитоскелета. S. Sengupta et al. (2010г.) [109] и D.D. Sarbassov et al. (2004г.) [106] указывают, что имеется два основных комплекса, составляющих mTOR (mammalian target of rapamycin): mTORC1, который включает в себя регуляторный ассоциированный белок mTOR, который чувствителен к ингибиторам mTOR, например, сиролимусу, эверолимусу и mTORC2, который содержит белок не чувствительный к ингибиторам mTORC1 сиролимусу или эверолимусу. (рисунок 2)

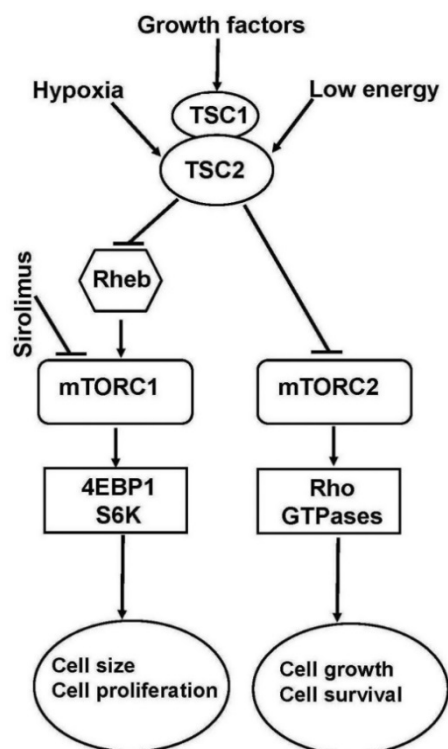


Рисунок 2. –Упрощенная схема сигнальных путей mTOR. TSC1 / 2 объединяет несколько сигналов, таких как факторы роста, энергетическое состояние и гипоксия, для контроля размера и пролиферации клеток. TSC1 / 2 ингибирует mTORC1 посредством своих действий на RHEB (ГТФазный белок). Активация mTORC1 приводит к росту и пролиферации клеток. mTORC2 регулирует актиновый цитоскелет через Rho ГТФаз, которые влияют на миграцию клеток, морфогенез и выживаемость. Отсутствие гамартина и туберина, приводит к опосредованной активации mTORC1, и в конечном этапе к увеличению размера и пролиферации клеток. Ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) блокируют mTORC1, уменьшая размер и пролиферацию клеток.

Несмотря на знание основ патогенеза и клеточной пролиферации ЛАМ-клеток, дискуссионным остается механизм формирования кист при ЛАМ. Так, по мнению Е.Р. Henske et al. (2012г.) [59], механизмы, с помощью которых пролиферация ЛАМ-клеток вызывает образование легочных кист и разрушение паренхимы легкого, слабо изучены. Гипотеза, предложенная McCormack F.X. (2016г.) [83], заключается в том, что за счет пролиферации атипичных гладкомышечных клеток блокируется терминальный отдел бронхиолы с последующим ее расширением и формированием тонкостенной кисты. По мнению Е.Р. Henske et al. (2012г.) [59], дезорганизация эластичных волокон легких, вызванных протеиназами, является еще одной возможной причиной

кистозных поражений. E. Parakonstantinou et al. (2004г.) [97] полагает, что матриксные металлопротеиназы (ММР) играют важную роль в ремоделировании, лимфангиогенезе, ангиогенезе, клеточной миграции. Количество матриксных металлопротеиназ значительно повышается в сыворотке крови у больных ЛАМ в отличие от людей без данной патологии [128]. Эти данные свидетельствуют о том, что чрезмерное производство матриксных металлопротеиназ (ММР) может способствовать разрушению легких [126]. По мнению M.K. Glassberg et al. (2008г.) [50] и K. Matsui et al. (2000г.) [80], сверхэкспрессия ММР, катепсина К, эндотелиального фактора роста, показатели которых повышаются у больных ЛАМ и являются диагностическими инструментами, помогающими установить диагноз, приводят к деградации коллагена, эластичных волокон и легочного матрикса с формирования кистозной перестройки.

Е.Р. Henske et al. (2012г.) [59] полагают, что еще один вариант формирования изменений в легочной ткани – это медленное метастазирование из лейомиом экстраторакальной локализации. Наиболее частым источником являются ангиомиолипомы почек, однако, менее половины пациентов со спорадическим ЛАМ имеют эти опухоли. По мнению T. Hayashi et al. (2011г.) [57], другим источником для клеток ЛАМ, являются лейо- и/или фибромиомы матки и периваскулярные опухоли эпителиоидных клеток (ПЭКомы), которые распространены у пациентов с ЛАМ.

T. Kumasaka U. et al. (2004г.) [76] считают, что у пациентов с лимфангиолейомиомами и лимфаденопатией клетки ЛАМ могут мигрировать из этих структур. K. Mitani et al. (2009г.) [84] и Moir L.M. (2016) [85] полагают, что также важным механизмом развития изменений в легочной ткани является аномальный лимфангиогенез в лейомиомах экстраторакальной локализации, т.к. благодаря аномальным лимфатическим сосудам клетки ЛАМ имеют возможность достичь венозной системы, далее попасть в системный кровоток и в итоге оказаться в легочных капиллярах. N.G. Jaafoura et al. (2015г.) [63] также полагают, что ЛАМ – заболевание при котором нарушается отток лимфы, что приводит к

возникновению выраженных нарушений микроциркуляторного русла и возникновению клинических проявлений (одышка, кровохарканье).

Для ЛАМ характерна полисистемность процесса с вовлечением не только легочной паренхимы, но и наличием экстрапульмональных проявлений (внеорганные забрюшинные образования, поражение паренхиматозных органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза). По мнению N.A.Wani et al. (2010г.) [128], наличие забрюшинных лейомиом повышает риск развития венозных тромбозов и тромбоэмболий. M. Karbowniczek et al. (2003г.) [72], отмечает, что структура лейомиом может быть гетерогенной в зависимости от преобладания клеточного состава.

Однако механизмы распространения ЛАМ и характеристики поражения различных органов полностью не изучены. Применение современных методов диагностики (в том числе лучевой) позволит приблизиться к решению этой проблемы.

1.2 Современные методы диагностики, применяемые у пациентов с лимфангиолейомиоматозом легких

Стандарты диагностики

Диагностика лимфангиолейомиоматоза осуществляется в соответствии с Международным консенсусом (ERS guidelines for the diagnosis and management of Lymphangiomyomatosis, 2016) [41]. До 2010 года говорить об определенном ЛАМ возможно было только после выполнения биопсии легочной ткани, в том числе с проведением иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами HMB45, и обнаружения в биоптате схожей с ЛАМ картиной. Однако широкое внедрение компьютерной томографии, углубление знаний о данном заболевании, а также высокие риски выполнения биопсии, в связи с тяжелым состоянием пациенток, привели к возможности постановки диагноза ЛАМ на основании их комплексного обследования. Согласно данным европейского

респираторного общества (Монография ИЗЛ: D. Clements, W.Y.C. Chang, S.R. Johnson, 2010) [32], говорить об определенном ЛАМ можно при:

- сходной с ЛАМ картиной в биоптате легочной ткани
- характерной картине в легочной ткани на ВРКТ в сочетании с одним

из следующих признаков:

1. Ангиомиолипома в почках
2. Хилезный выпот в плевральной полости или хилезный асцит
3. Поражение ЛАМ лимфатических узлов, определенный или вероятный

туберозный склероз.

О вероятном ЛАМ говорится при:

- характерной картине на ВРКТ и типичном клиническом течение болезни

- сходной с ЛАМ картиной на ВРКТ в сочетании с одним из признаков:

1. Ангиомиолипома в почках
2. Хилезный выпот в плевральной полости или хилезный асцит

При наличии характерных для ЛАМ признаков на КТ, обязательно дополненной ВРКТ – ставится диагноз возможного ЛАМ без проведения опасного для жизни пациента морфологического подтверждения.

ERS guidelines for the diagnosis and management of Lymphangioleiomyomatosis, 2016 [43] не изменила эти положения.

Клинические данные

По мнению ряда авторов: М.М. Илькович с соавт. (2016г.) [9], J.H. Ryu et al. (2006г.) [104], V.J. Ferrans et al. (2000г.) [42], диагноз ЛАМ следует заподозрить у каждой молодой пациентки с прогрессирующей одышкой, хилотораксом и рецидивирующей пневмотороксом. Однако клиническая картина неспецифична поэтому пациентам часто устанавливают «ложные» диагнозы: астма, психосоматические расстройства и так далее.

К. Matsui et al. (2000г.) [78], отмечает, что клинически лимфангиолейомиоматоз проявляется одышкой вначале заболевания,

возникающей при физической нагрузке, а в последующем носящей постоянную форму, в том числе в покое, рецидивирующими пневмотораксами, забрюшинной и внутригрудной лимфаденопатией, а также опухолями паренхиматозных органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (печень, почки, матка) и внеорганными новообразованиями (лимфангиолейомиомами). При ЛАМ преобладают легочные проявления, однако иногда заболевание манифестирует экстраторакальными проявлениями и может быть похожим на лимфому или рак яичника [84].

Для клинических проявлений туберозного склероза характерно [86, 11]:

- кожные знаки: гипопигментные пятна, ангиомиофибромы лица, «Шагреновая кожа», фиброзные бляшки, околоногтевые фибромы;
- неврологическая симптоматика: судорожные пароксизмы, умственная отсталость;
- поражение легочной ткани: тонкостенные воздухосодержащие кисты;
- поражения остальных внутренних органов: гамартумы сетчатки, рабдомиомы сердца, ангиомиолипомы печени и почек.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания (КИФВД)

Исследование функции дыхания является наиболее простым и мало инвазивным методом позволяющим заподозрить интерстициальный процесс. При наличии обструктивных или рестриктивных изменений, выявляемых при КИФВД, необходимо назначение КТ.

Функциональные тесты, по мнению J.H. Ryu et al. (2006г.) [104] и A.M. Taveira-DaSilva et al. (2015г.) [114] являются самыми простыми методами в определении степени тяжести заболевания. Так, S.R. Johnson et al. (1999г.) [68] отмечает, что скорость снижения ОФВ₁ и ЖЕЛ помогают в определении скорости прогрессии заболевания. По мнению A.M. Taveira-DaSilva et al. (2015г.) [114], положительный ответ на бронходилататоры, который возникает у 25-30 % пациентов с ЛАМ, также может быть предиктором тяжести заболевания и скорости прогрессирования.

По данным M. Hayashida et al. (2007г.) [58], пациенты, у которых из клинических проявлений на первое место выходит одышка имеют худший прогноз, чем пациенты, жалующиеся на пневмотораксы. По данным японских авторов [58-60], у пациентов с одышкой показатели ОФВ1 и ЖЕЛ на 40% ниже, чем у пациентов с рецидивирующим пневмотораксом.

J. Huang et al. (2009г.) [61] считает, что также сохраняет свою важность исследование уровня эндотелиального фактора роста в сыворотке крови (VEGF-D), повышение которого коррелирует со снижением ЖЕЛ и ухудшением по данным КТ.

Комплексное функциональное и клинико-лучевое обследование пациентов значительно помогает в оценке прогноза течения заболевания. Так, по данным A.M. Taveira-DaSilva et al. (2004г.) [114] и S.R. Johnson et al. (1999г.) [68], у молодых женщин и женщин в предменопаузальном периоде отмечается более быстрое снижение функциональных легочных показателей по сравнению с пациентками у которых первые симптомы заболевания были обнаружены уже в менопаузу.

По данным J.H. Ryu et al. (2006г.) [104] и F.X. McCormack (2016г.) [83], ЛАМ при туберозном склерозе имеет более благоприятное клиническое течение и менее выраженные изменения функции дыхания, в отличие от спорадического ЛАМ.

Лабораторные данные

C.G. Glasgow et al. (2009г.) [49] и L.R. Young et al. (2010г.) [135] отмечают, что важным является измерение сывороточного VEGF-D, лимфангиогенного фактора роста, которые увеличиваются в сыворотке пациентов с ЛАМ, особенно с лимфатическим поражением, т.к. это может помочь в диагностике заболевания на ранних стадиях. При наличии клинических данных и характерных рентгенологических результатов уровня VEGF-D в сыворотке крови, равного или превышающего 800 пг/мл, возможно говорить о вероятном ЛАМ, т.к. данные изменения крайне редко встречается при других кистозных заболеваниях легких

Морфологические данные

В отечественной литературе М.М. Илькович с соавт. (2016г.) [9], выделяют две основные формы ЛАМ: узловая и диффузная. Узловая форма представляет разнокалиберную (0,5-1,5) диссеминацию очагов в легочной ткани, морфологическая структура которых соответствует лейомиомам. При диффузной форме ЛАМ спектр изменений более разнообразный: участки пролиферации атипичных гладкомышечных клеток могут сливаться друг с другом с формированием кист (за счет дисбаланса синтеза матриксных металлопротеаз). Диаметр кист может быть до 2 см, толщина стенки не более 2 мм и представлена гладкомышечными пролифератами. В плевральной полости может быть хилезный выпот (за счет нарушения гистоархитектоники лимфатических узлов). До конца механизм формирования кист в легочной ткани не изучен, однако ряд авторов: В.И. Амосов с соавт. (2015г.) [4], А.А. Сперанская с соавт. (2013г.) [13, 14, 15] считают, что это возможно за счет клапанного механизма при облитерации просвета мелкого бронха с последующим его перерастяжением.

При проведении иммуногистохимического исследования на мембранах атипичных гладкомышечных клеток определяются рецепторы к эстрогенам и прогестерону, что подтверждает важную роль гормональных факторов в развитии и течении заболевания.

1.3 Клинико-лучевая диагностика поражения легких при ЛАМ

Лучевые проявления ЛАМ описаны в ряде руководств отечественных [1, 2, 5, 16, 17] и зарубежных [23, 25-27, 29, 45, 72, 112] авторов, однако, в виду редкости заболевания требует дальнейшего изучения и оценки.

Компьютерная томография является основным методом диагностики легочных изменений при ЛАМ [112]. При проведении традиционного рентгенологического исследования картина может быть нормальной, могут обнаруживаться интерстициальные изменения в виде сетчато-ячеистой деформации легочного рисунка, возможны признаки увеличения легочного

объема, плевральный выпот (одно- или двусторонний, массивный или умеренный), однако эти проявления по данным J. Kirchner et al. (1997г.) [74] не являются патогномоничными и требуют проведения дополнительных лучевых исследований.

Авторы: N.A. Avila et al. (2001г.) [24], T. Moua et al. (2012г.) [90] отмечают, что при ВРКТ у пациентов с диффузной формой ЛАМ определяются четко очерченные, разнокалиберные кисты во всех отделах легочной паренхимы.

В. Trotman-Dickenson (2014г.) [121], отмечает, что в отличие от других кистозных процессов в легочной ткани, у 70% пациентов с ЛАМ кисты не имеют тенденции к слиянию друг с другом и увеличению размеров. Е. Pallisa et al. (2002г.) [96] полагает, что возможно, это может быть объяснено инфильтрацией ЛАМ-клетками лимфатических и кровеносных сосудов с развитием застоя лимфы и вследствие этого развития отека.

По данным N. Gupta и R. Vassallo (2015г.) [53], при проведении ВРКТ кисты диффузно распределены на протяжении всех легочных полей. М. Tanaka et al. (2016г.) [113] пишет, что размеры кист могут варьировать от нескольких миллиметров до крупных кист (до 5см).

Ряд авторов: V.J.Schmithorst et al. (2009г.) [108], J. Yao et al. (2012г.) [132] отмечают, что у пациентов с преимущественным поражением лимфатической системы может быть хилезная инфильтрация центрального и периферического интерстиция, которая при КТ выглядит, как утолщение центрального (пенрибронховаскулярные муфты) и периферического (утолщенные стенки вторичных легочных долек, участки понижения прозрачности по типу «матового стекла» за счет уплотнения внутридолькового интерстиция), что очень похоже на проявления лимфогенного канцероматоза. А.М. Taveira-DaSilva et al. (2015г.) [116] и N.Gupta, R. Vassallo (2015г.) [53] полагают, что это в свою очередь является подтверждением того, что ЛАМ – неоплазма.

По данным S.C. Chu et al. (1999г.) [31], J.H. Ryu et al. (2003г.) [102], примерно у половины пациентов с ЛАМ встречается хилезный выпот за счет поражения лимфатических коллекторов, что требует проведения плевродеза

(механического, химического, с применением талька), после которого при ЛАМ, по данным N.A. Avila et al. (2011г.) [23], в плевральной полости могут формироваться обызвествления (в 14%) и патологические мягкотканые массы (в 23%), похожие на злокачественное новообразование. По данным T.Moua et al. (2012г.) [90], субплевральные массы могут быть однородными или неравномерно накапливать контрастный препарат, с наличием кальцинатов в строме и в периферических отделах (псевдокапсула), что вызывает многочисленные ошибки при трактовке поражения, листки плевры на этом уровне утолщены, иногда может быть небольшое количество осумкованной жидкости. При обнаружении выше описанных изменений у пациентов с ЛАМ необходимо изучение анамнеза для установления факта плевродеза, если плевродеза не было – КТ-контроль, в случае увеличения размеров при динамическом наблюдении – биопсия.

По данным W.K. Steagall. et al. (2007г.) [111], пневмоторакс возникает примерно у 55% пациентов с ЛАМ, причем по данным Verma A.K. et al. (2018г.) [126], у 80% пациентов с ЛАМ пневмоторакс носит рецидивирующий характер.

Kenny J.-E. et al. (2013г.) [73] и Jackson E. et al. (2017г.) [64], отмечают, что изменение внутригрудного давления, возникающее при выполнении функциональных легочных тестов в условиях стационара, при перелетах, спирографии может увеличить риск развития пневмоторакса в два раза.

По данным B.G.Baldi et al. (2011г.) [25], V. Cottin et al. (2012г.) [36], A.M. Taveira-DaSilva et al. (2015г.) [116], из наиболее часто упоминаемых в литературе сосудистых осложнений при ЛАМ легочная гипертензия стоит на первом месте. Выделяют несколько патофизиологических механизмов развития легочной гипертензии (ЛГ) при ЛАМ: эндотелиальная дисфункция, инфильтрация ЛАМ-клетками стенок сосудов малого круга кровообращения с увеличением сопротивления в легочных капиллярах, гипоксимическая вазоконстрикция.

По данным исследования C. Freitas et al. (2017г.) [47], на 105 пациентах с гистологически верифицированным диагнозом ЛАМ с применением функциональных, эхокардиографических методик, и катетеризаций правых камер сердца, были выведены следующие закономерности, характерные для ЛГ при

ЛАМ: распространенность ЛГ при ЛАМ низкая (7,6%), ЛГ имеет незначительную степень тяжести и может быть пре- или посткапиллярной, повышение давления в системе легочной артерии связано с нарастанием дезорганизации легочной паренхимы, пациенты с ЛГ имеют более низкую толерантность к физической нагрузке, большую интенсивность одышки и десатурацию в течение шести минутного теста.

Ряд авторов: К. Matsui et al. (2001г.) [79], А.М. Taveira-DaSilva et al. (2003г.) [117] отмечает, что пациенты с диффузной формой ЛАМ имеют более неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами с узловой формой.

Диагноз ЛАМ трудно подтверждается так, по данным М.М. Cohen et al. (2005г.) [34] среднее время от появления симптомов, связанных с ЛАМ, до установки окончательного диагноза заболевания колеблется от 2 до 6 лет.

1.4 Клинико-лучевая диагностика внеторакальных проявлений при лимфангиолейомиоматозе легких

Внеторакальные изменения при ЛАМ проявляются образованием как органических (матка, почки, печень), так и внеорганных лейомиом [11, 13, 129, 131, 134 137], которые могут вносить существенный вклад в клиническую картину и влиять на прогноз заболевания [26, 137].

По данным N.A. Avila et al. (2001г.) [24] к наиболее частым внеторакальными проявлениями ЛАМ относятся лимфангиомы, которые могут протекать бессимптомно, в то же время Y.Y. Wong et al. (2003г.) [131] отмечает, что заболевание может манифестировать остро и сопровождаться тошнотой, болями в животе, периферическими отеками, или вызывать картину острого живота при осложненном течении.

Ангиомиолипомы — доброкачественные опухоли, которые встречаются преимущественно в почках. Данные последних исследований [102, 107, 122] показывают, что ангиомиолипомы встречаются у 100% пациентов с TSC-ЛАМ и до 50% пациентов со спорадическим ЛАМ. Пациенты с TSC обычно имеют

множественные и большие ангиомиолипомы, ангиомиолипомы часто бессимптомны, но большие опухоли могут вызывать кровотечение, которое требует экстренных оперативных вмешательств – селективной эмболизации почечной артерии, резекции или нефрэктомии [137]. Предыдущие исследования показали, что ангиомиолипомы у пациентов с туберозным склерозом растут быстрее и более подвержены осложнениям, чем ангиомиолипомы у пациентов со sporadическим ЛАМ [131]. Согласно Международному консенсусу по туберкулезному склерозу (International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference) [37], у пациентов с TSC, изменение размеров ангиомиолипом следует оценивать каждые 1-3 года с помощью магнитно-резонансной томографии живота, а оперативная тактика рекомендуется для бессимптомных опухолей более 3 см. Рекомендации ERS по sporadическому (определенному или вероятному) ЛАМ говорят о том, что бессимптомные почечные ангиомиолипомы размером менее 4 см подлежат ежегодному ультразвуковому исследованию, а при опухоли размером более 4 см УЗИ-контроль должен проводиться дважды в год для решения вопроса об оперативном лечении из-за более высокого риска осложнений (European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis, 2016) [41].

Недавнее исследование Z.W. Yeoh et al. (2014) [133] в большой когорте пациентов со sporadическим ЛАМ ($n = 53$) показало отсутствие связи между увеличением размеров ангиомиолипом почек, их осложненным течением, возрастом и функциональными данными пациентов. Также не было обнаружено существенной разницы в частоте кровотечения между пациентами с туберозным склерозом и без него. Средняя скорость роста ангиомиолипомы при sporadическом ЛАМ составляла 1,8 мм в год. Хотя общая связь между размером опухоли и ростом не была показана, наблюдалась тенденция к более быстрому росту опухолей больших размеров [129]. Несмотря на некоторые ограничения, из-за ретроспективного анализа данных, исследование Yeoh et al. (2014) [133]

показало, что ангиомиолипомы при спорадическом ЛАМ имеют одинаковый риск кровотечения, как и при ЛАМ ассоциированном с туберозным склерозом, и требуют более тщательного наблюдения, чем ранее предлагалось в рекомендациях ERS. Авторы рекомендуют контроль каждые 12 месяцев для опухолей диаметром от 11 до 30 мм и каждые 6 месяцев для опухолей, размером более 30 мм.

Эти данные подтверждают C.P. Nelson et al. (2002г.) [91], S.R. Johnson et al. (2010) [66] и D.A. Krueger et al. (2013г.) [75], считая, что независимо от размера опухоли, кровотечение или подозрение на злокачественность, требуют проведения оперативного вмешательства.

Рядом авторов S.R. Johnson et al. (2010г.) [66], D.A. Krueger et al. (2013г.) [75] отмечается, что эмболизация или щадящая резекция почки могут выполняться при симптоматических или кровоточащих опухолях, отмечая, что следует избегать нефрэктомии из-за большого числа осложнений и повышенного риска будущей почечной недостаточности. Эти же авторы отмечают, что биопсия и, в конечном счете, хирургическое вмешательство необходимы при подозрении на злокачественное поражение.

По данным N.A. Avila et al. (2001г.) [24], S.R. Johnson et al. (2010г.) [66], при заподозренном ЛАМ необходимо выполнение КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза для выявления ангиомиолипом почек, увеличения забрюшинных лимфатических узлов, наличия внеорганных забрюшинных новообразований для планирования хирургической тактики, а также оценки динамики процесса на фоне лечения.

L.V. Tümay et al. (2017г.) [123] отмечает, что почечная ангиомиолипома – доброкачественная опухоль, которая содержит жир, кровеносные сосуды и мышцы присутствуют у 27% пациентов с лимфангиолейомиоматозом.

По данным A.S. Flum et al. (2015г.) [45], типичные ангиомиолипомы, лишенные жировой ткани, содержат преимущественно эпителиоидные ЛАМ-клетки, но могут также представлять собой почечно-клеточную карциному.

Сложности дифференциальной диагностики, по данным J. Champagnac et al. (2016г.) [30], могут быть связаны также с тем, что главным осложнением для ангиомиолипом больших размеров является кровоизлияние, которое может проявляться болями в животе или шоком. При КТ или сонографии кровоизлияние в ангиомиолипому может проявляться как появление гиперденсных включений (более +60 HU) в структуре мягкотканного новообразования, которое может быть ошибочно диагностировано как геморрагический рак почек. Y.S. Tan et al. (2010г.) [112] описал случай осложненного течения больших размеров ангиомиолипмы почки с развитием тромбоза почечной вены и как следствие – развитие тромбоэмболии ветвей легочной артерии. Y. Akcali et al. (2006г.) [20] и N.G. Jaafoura et al. (2015г.) [63] отмечают, что при КТ такие изменения проявляются внутрисветовыми и пристеночными дефектами контрастирования почечной вены и сегментарных ветвей легочной артерии.

По данным A.T. Trout et al. (2018г.) [122] у 29% пациентов с ЛАМ определяются внеорганные забрюшинные новообразования – лимфангиолейомиомы. S.T. Gokaslan et al. (2017г.) [51] пишут, что при увеличении до значительных размеров они могут компримировать смежные органы, вызывать боль и отеки нижних конечностей. По данным N.A. Avila et al. (2001г.) [24] и Pickhardt P.J. et al. (2006г.) [98], при КТ лимфангиолейомиомы выглядят, как новообразования округлой формы жидкостной плотности, накапливающие контрастный препарат по тонкостенной капсуле. Однако N.A. Avila et al. (2011г.) [24], полагает, что при наличии накопления контрастного препарата в строме образований, они приобретают черты характерные для лимфом, что требует дальнейшей верификации и выполнения биопсии.

Также Avila N.A. et al. (2001г.) [24] отмечает, что трудности в диагностике возникают при локализации лимфангиомиолипом в малом тазу, они могут мимикрировать под рак яичника, вызывая болевой синдром. При этом на КТ определяются гетерогенные (жидкостные и мягкотканые) массы, локализующиеся в малом тазу, неравномерно накапливающие контрастный препарат по капсуле и в строме.

F.X. McCormack et al. (2016г.) в Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis [83] доказали, что размеры лимфангиолейомиом могут колебаться в течение суток: с увеличением размеров днем и уменьшением в ночное время.

Ряд авторов: N.A. Avila et al. (2001г.) [24], L.M. Moir et al. (2016г.) [85], A.M. Taveira-DaSilva et al. (2015г.) [114] предполагают, что суточное изменение размеров лейомиом может быть связано с притоком лимфы из кишки после приема пищи и от нижних конечностей вследствие двигательной активности.

По мнению Y.Y. Wong et al. (2003г.) [131] и S. Harari et al. (2015г.) [54], наиболее грозным осложнением лимфангиолейомиом является их разрыв с излитием хилезной жидкости в полость брюшины с развитием химического перитонита и клиникой острого живота, которая может быть похожа на клиническую картину острого аппендицита. По данным N.A. Avila et al. (2011г.), C. Iruloh et al. (2013г.) [24] и [62], для КТ-семиотики разрывов лимфангиолейомиом характерно уменьшение размеров лимфангиолейомиомы, появление свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу.

Для оценки динамики торакальных и внеторакальных изменений при ЛАМ используются различные методы как лучевой (компьютерной томографии, ВРКТ, КТ-ангиография, ОФЭКТ, ПЭТ-КТ) [3, 4, 6, 9, 18, 50, 62, 91-93, 112, 127, 135, 136] так и функциональной (КИФВД, эхокардиография) [12, 71, 121] диагностики, которые позволяют выявить и оценить в динамике спектр торакальных и внеторакальных изменений при этом заболевании, однако полностью они не изучены.

Описаны случаи сочетания ЛАМ с раком молочной железы: по данным исследования O. Nuñez et al. (2016г.) [92], с 2004-2014гг., проведенного у пациенток с ЛАМ из Испании, Великобритании, Японии, риск развития инвазивного рака молочной железы у женщин в предклимактерическом периоде с ЛАМ выше, чем у женщин из общего числа, что может быть связано с гормональными нарушениями.

В отечественных и зарубежных источниках данные об осложненном течении и коморбидной патологии при ЛАМ: сосудистых нарушениях, воспалительных процессах, а также опухолевом поражении, крайне скудны, что делает эту проблему актуальной.

Нет единого мнения об алгоритме лучевого исследования у этих пациентов.

Ввиду орфанности заболевания в литературных источниках нет полной оценки результатов лечения ЛАМ, в том числе препаратами этиопатогенетической терапии (ингибиторы mTOR - сиралимус, эвералимус), что делает изучение этой проблемы крайне важным.

1.5 Дифференциальная лучевая диагностика кистозных поражений легких

В литературных источниках скудно освещены вопросы дифференциальной диагностики кистозных процессов в легочной ткани. В связи с широким внедрением в практику высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ), стали выявляться кистозные изменения в легких, не определяемые при проведении традиционной рентгенографии и даже при компьютерной томографии (КТ) с использованием большой толщины среза.

Вопросы дифференциальной диагностики кистозного поражения легких сложны. Причины появления кист в легочной ткани разнообразны: последствия перенесенной бронхолегочной дисплазии (как классической формы – синдром «утечки воздуха» при агрессивной ИВЛ, так и новой формы – связанной с незрелостью легочной ткани при глубокой степени недоношенности плода), орфанные заболевания с кистозной трансформацией легочной ткани (лимфангиолейомиоматоз, гистиоцитоз Х легких), последствия перенесенных инфекций при иммуносупрессии (в первую очередь пневмоцистной пневмонии). Остальные причины (лимфоцитарная интерстициальная пневмония, кистозные метастазы, суперредкие болезни – Хьюга-Дуббе, эндметриоз легких и т.д.) встречаются редко и заподозрить их крайне сложно [11, 17, 67, 76, 104, 133].

Воздухосодержащая киста в легочной ткани представляет собой тонкостенную воздухосодержащую полость, толщина стенки которой не превышает 2мм. Строение стенки может быть различным (соответствовать бронхиальной стенке при ЛАМ и ГХ, иметь вновь сформированную стенку при последствиях перенесенных воспалительных процессов, ложную стенку при формировании пневматоцеле) [14, 15]. Рентгенолог не может оценить строение стенки, однако видит ее наличие, что позволяет провести дифференциальную диагностику с буллезной эмфиземой (при которой стенка на ВРКТ не визуализируется) [5].

Единичные воздухосодержащие кисты могут выявляться при исходах деструктивных воспалительных процессов (абсцесс, микоз, туберкулез), имеют неправильную форму и сопровождаются фиброзными изменениями в окружающей легочной ткани) [17]. Множественные кисты могут формироваться при процессах диффузного фиброзирования легочной ткани (проявления идиопатического легочного фиброза), однако наличие проявлений «сотового легкого», формирование тракционных бронхоэктазов и другие признаки уменьшения объема легочной ткани не предоставят рентгенологу возможность проводить дифференциальную диагностику с другими кистозными процессами [15]. Наличие нескольких кист в легких заставляет искать системную причину их возникновения [11, 127].

Выявляемые при ВРКТ характеристики кист (расположение, размеры, возможность их слияния, толщина стенки, наличие в них содержимого – жидкость, кровь, солидные массы), наличие других изменений в легочной ткани (очаги, узлы, инфильтративные, интерстициальные изменения), лимфаденопатия внутригрудных и подмышечных групп, сопутствующие плевральные изменения (пневмоторакс, хилоторакс, гидроторакс, плеврит), внеторакальные изменения (патология печени, селезенки, почек частично входящих в область сканирования при исследовании грудной клетки) позволяют рентгенологу предположить характер патологического процесса, что определяет тактику ведения пациента [15, 85, 112].

Особенно сложным дифференциальный диагноз становится у молодых пациенток, имеющих клинические проявления характерные для ЛАМ – одышка и рецидивирующие пневмотораксы.

Гистиоцитоз легких Х (гранулематоз Лангерганса) характеризуется пролиферацией атипичных гистиоцитов (клеток Х) и образованием в легких, а также в других органах и тканях гистиоцитарных гранул, в легких – с последующей их кистозной трансформацией. Встречается в 1-5 случаев на 1 млн населения, в группе ИЗЛ – 4% [2, 5, 8, 11]. Заболеванием страдают преимущественно мужчины, наблюдаются единичные случаи заболевания среди женского населения. Для ГХ характерна системность заболевания - поражение костей, гипофиза (аденома, микроаденома, с проявлениями несахарного диабета). Манифестирует заболевание пневмотораксом.

Последние годы отмечается значительный рост пневмоцистной пневмонии, что связано с массовым переходом ВИЧ-инфицирования в развернутую стадию заболевания, ухудшением эпидемиологической обстановки в стране и Санкт-Петербурге]. Диагностика пневмоцистной пневмонии осуществляется на основе данных анамнеза (подтвержденное ВИЧ-носительство), клинической картины (лихорадка гектического типа, похудание), а также данных уровня CD4 (<250/мкл) и выявления пневмоцисты при проведении микроскопии мокроты [12].

По классификации ВИЧ-инфекции (приложение к Инструкции по заполнению годовой формы государственного федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. № 166), развитие пневмоцистной пневмонии возможно при 4В стадии заболевания, характеризующейся наличием кахексии, генерализованными вирусными, бактериальными, микобактериальными, грибковыми, протозойными инфекциями, паразитарными заболеваниями, кандидозом пищевода, бронхов, трахеи, лёгких; злокачественными опухолями и поражением центральной нервной системы.

Казалось бы, пропустить процесс на далеко зашедшей стадии невозможно, однако часть пациентов, зная о своем заболевании, скрывают эту информацию от

лечащего врача, другая часть больных не знает о своей патологии, что приводит к тому, что пациенты с оппортунистическими инфекциями оказываются в многопрофильной клинике или на приеме у врача-пульмонолога и врача-рентгенолога с другими предполагаемыми диагнозами.

Стадии пневмоцистной пневмонии характеризуются степенью микробного насыщения, выраженность отека и клеточной инфильтрации, что определяет клиническую и рентгенологическую картину [12, 14, 130].

Отечная стадия развивается в течение 7-10 дней, характеризуется прогрессирующей одышкой (до выраженной одышки в покое), наличием сухого непродуктивного кашля, субфебрильной температурой, слабостью. При аускультативном исследовании хрипы не выслушиваются, дыхание, как правило, ослабленное. Рентгенологическая картина в начале заболевания не ясна, чаще всего ее описывают как вариант нормы, реже выявляется прикорневое снижение пневматизации легочной ткани и усиление интерстициального компонента.

Ателектатическая стадия длится около 4 недель, проявляется выраженной одышкой в покое, наличием малопродуктивного кашля с выделением вязкой мокроты. Температура тела фебрильная/субфебрильная, при аускультации - жесткое и/или ослабленное дыхание, сухие хрипы. Рентгенологическая картина характеризуется билатеральными облаковидными инфильтратами – симптом «бабочки», при развитии респираторного дистресс-синдрома - обильными очаговыми и инфильтративными затенениями – рентгенологическая картина «ватного» легкого.

Эмфизематозная стадия является результатом частичного восстановления анатомии и функции легочной ткани и характеризуется наличием эмфизематозных лобулярных вздутий и в результате разрушения альвеолярных перегородок, может сопровождаться формированием воздухосодержащих кист (пневматоцеле), развитием пневмоторакса. Клинически сопровождается некоторым улучшением состояния больных и уменьшением одышки. Если рентгенолог встречается с пациентом на этой стадии заболевания не зная его анамнеза (что в связи со

своевременным началом лечения ПП происходит все чаще), он видит картину кистозно-эмфизематозного поражения.

Отдельную группу больных составляют молодые пациенты с последствиями перенесенной бронхолегочной дисплазии (БЛД). Выделяют новую (связанную с диффузным уменьшением альвеолярного развития и клинически значимой потерей поверхности газообмена у глубоко недоношенных детей) и классическую (связанную с использованием жестких параметров искусственной вентиляции легких в период новорожденности) формы БЛД [7, 36]. В раннем периоде БЛД характеризуется значительными нарушениями вентиляционной способности легких и яркими клиническими симптомами. В дальнейшем, согласно существующему представлению, происходит «перерастание болезни», уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания или даже нормализация функции внешнего дыхания (ФВД) по мере роста ребенка. В отдельных работах отмечалось, что и у подростков, и у взрослых с БЛД в анамнезе хронические респираторные симптомы могут сохраняться с периода новорожденности с различной (10–60 %) частотой [1, 7, 17]. Эти пациенты имеют выраженные анатомические изменения в легочной ткани с формированием эмфиземы, пневмофиброза и воздухосодержащих кист, выявляемые при ВРКТ, о которых должен иметь представление рентгенолог и пульмонолог.

Таким образом, возможность выявления кистозного поражения легких при более частом использовании ВРКТ в повседневной практике, требует оценки дифференциально-диагностических признаков разных типов кист, что важно для тактики ведения больных и нуждается в изучении.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА. МЕТОДИКА И ТЕХНИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

С 2005 по 2017 г. в НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова наблюдались 83 больных ЛАМ, имеющих гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение заболевания. Средний возраст больных составлял $42,2 \pm 6,3$ года (ж/м – 83/0) (таблица 1).

Таблица 1. – Формы заболевания у пациентов с лимфангиолейомиоматозм легких

Форма заболевания ЛАМ	Число больных	
	Абс. ч.	%
Диффузная	64	77,1
Первая группа - единичные кисты	11	13,3
Вторая группа - множественные крупные кисты	14	16,8
Третья группа - множественные мелкие кисты	39	47,0
Смешанная	4	4,8
Узловая	15	18,1
Всего	83	100%

Таким образом, наиболее часто встречалась диффузная форма ЛАМ, что соответствует литературным данным.

Комплексное обследование больных включало клинические и лучевые методы исследования: рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, КТ, высокоразрешающая КТ, ОФЭКТ. При необходимости выполнялись: КТ-ангиография у 43 больных, ПЭТ-КТ – у 7 пациентов. Пациентам также было выполнено комплексное исследование функции внешнего дыхания и эхокардиография. Все пациенты наблюдались в динамике (длительность наблюдения $6,1 \pm 4,2$ года) (таблмца 2).

Таблица 2. – Методы лучевых исследований у пациентов с лимфангио-лейомиоматозм легких

Метод лучевых исследований	Число больных	%	Кратность выполнения	Число выполненных исследований
РГ	83	100	4,7	390
КТ	83	100	5,6	464
ВРКТ	83	100	5,6	464
Функциональная ВРКТ	67	80, 7	3,2	214
КТ-ангиография	43	48, 2	2,5	107
ОФЭКТ	24	28,9	3,3	79
ПЭТ	4	4,8	1	4

Таким образом, большинство исследований было выполнено у пациентов по несколько раз, что было обусловлено волнообразным течением процесса, обострениями и необходимостью исключения коморбидной патологии.

Всем пациенткам из первой группы проводилось КТ, дополненная ВРКТ, в том числе КТ в динамике, 5 пациенткам функциональное КТ-исследование, ОФЭКТ – 3 пациенткам. Всем больным второй группы проводилось КТ исследование, ВРКТ и КТ-контроль в динамике, функциональное КТ-исследование выполнялось 10 пациенткам, КТ-ангиография – 9 больным, ОФЭКТ – 7 пациенткам. Пациенткам из третьей группы в 100% случаев выполнялось КТ-исследование, ВРКТ, КТ-контроль в динамике, КТ-ангиография – 22 больным, ОФЭКТ – 14 пациенткам. Всем пациенткам с узловой формой выполнялось КТ, дополненное ВРКТ при первом визите, при повторном визите ВРКТ выполнялось 9 пациенткам, КТ с функциональными пробами выполнялось 5 пациенткам, КТ-ангиография - 8 больным. Всем пациенткам со смешанной формой было проведено КТ, ВРКТ, двум больным выполнена КТ-ангиография. ПЭТ-КТ выполнялось больным с узловой и смешанной формами заболевания.

В группу дифференциальной диагностики было включено 29 больных молодых женщины, у которых патологический процесс манифестировал

пневмотораксом, плевральным выпотом, одышкой. При проведении КТ у этих пациенток выявлялись кисты, интерстициальные изменения в легких, пневмоторакс, плеврит, что требовало проведения дифференциальной диагностики с ЛАМ.

Основную часть пациентов составляли женщины с буллезной эмфиземой (у 11 больных), гистиоцитоз Х легких (ГХ) был выявлен у 8 больных, последствия перенесенной бронхолегочной дисплазии (БЛД) – у 2 пациенток, последствия перенесенной пневмоцистной пневмонии (ПП) – у 3 больных, редкие поражения были подтверждены у 8 пациентов (кистозные метастазы – у 2 больных, лимфоцитарная интерстициальная пневмония – у 2 пациентов, плевропаренхимальный фиброэластоз – у 1 больной) (таблица 3). Средний возраст больных составлял $34,2 \pm 10,3$ года (ж/м – 29/0).

Таблица 3. – Кистозные процессы в легких другой этиологии

Нозология	Число больных	%
Буллезная эмфизема	11	37,9
Гистиоцитоз Х легких	8	27,5
Бронхолегочная дисплазия	2	6,8
Пневмоцистная пневмония	3	10,3
Лимфоцитарная пневмония	2	6,8
Плевропаренхимальный фиброэластоз	1	3,4
Кистозная форма метастазов	2	6,8
Всего	29	100%

Таким образом, наиболее частые группы дифференциальной диагностики представляли пациенты с буллезной эмфиземой и гистиоцитозом Х, имеющие схожие клинико-рентгенологические проявления.

2.2 Методика и техника рентгенологического исследования

При выполнении рентгенографии у пациентов с интерстициальными заболеваниями возможно выявить патологические изменения, оценить их распространенность и в ряде случаев заподозрить характер патологического процесса.

Однако классическое рентгенологическое исследование не дает полного представления о распространенности процесса, присоединении коморбидной патологии, развитии осложнений, а также не позволяет уверенно провести дифференциальную диагностику с другими диссеминированными заболеваниями легких.

Стандартное рентгенологическое исследование (рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях) выполняли на аппаратах “Diagnost-56”, “Optimus” (Германия) фирмы “Phillips” в высоковольтном режиме при напряжении 100 - 130 кВ, силе тока 400 мА, экспозиции - 0,04 - 0,10 сек, при фокусном расстоянии 150 см. Такие условия позволяли повысить качество рентгенограмм и выявить интерстициальные изменения в легочной ткани. При этом лучевая нагрузка, получаемая больным, составляла $0,9 \pm 0,05$ мЗв.

2.3 Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки

Компьютерная томография является экспертным методом для диагностики, дифференциальной диагностики, определения распространенности процесса, выявления осложнений основного заболевания и присоединения коморбидной патологии. Применение высокоразрешающей компьютерной томографии, которая позволяет исследовать структурные изменения на уровне вторичной лёгочной доли, обязательно при подозрении на мультикистозный процесс в легочной ткани. Выполнение функциональной КТ показано при наличии крупных кист в легочной паренхиме (диаметром более 1 см) для

выявления КТ-признаков их парадоксальной вентиляции, что повышает риск развития пневмотораксов у пациентов.

Для определения распространенности процесса (выявления внеорганных забрюшинных новообразований, абдоминальной и тазовой лимфаденопатии, поражения паренхиматозных органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза) необходимо выполнение КТ-исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза в условиях внутривенного контрастирования.

При подозрении на присоединение коморбидных процессов сосудистой этиологии (ТЭЛА, тромбоз *in situ*, легочное кровотечение) проводилась КТ ангиографии, для выявления внутрипросветных и пристеночных тромбов, эктравазации контрастного препарата, и ОФЭКТ, для оценки поражения микроциркуляторного русла.

Компьютерно-томографическое исследование больных осуществлялось на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах: Asteion фирмы «Toshiba» (Япония), Bright Speed фирмы «General Electric» (США), Optima 660 «General Electric» (США).

Стандартное исследование выполнялось в положении больного лёжа на спине при задержке дыхания на глубоком вдохе, что позволяло достоверно оценить элементы лёгочного рисунка и воздушность лёгочной ткани. При нативном исследовании грудной клетки параметры сканирования: толщина среза 5мм, с возможностью реконструирования тонких срезов (0,625мм, 1,25мм), время вращения трубки 0,8 сек, соотношение шаг/скорость 0,984:1 мм/об (pitch 39,37).

Для анализа изображения использовались легочное электронное окно (уровень/ширина) –600/1200 HU, костное электронное окно +200/2500 HU, для изучения средостения – мягкотканое электронное окно (уровень/ширина) +40/350 HU. Выполнялось сканирование от верхушек легких до задних отделов реберно-диафрагмальных синусов.

Исследование органов грудной клетки на современном спиральном компьютерном томографе – это быстрая процедура, во время которой возможна

визуализация изменений даже у пациентов, находящихся в тяжёлом состоянии и плохо задерживающих дыхание. Быстрота сканирования позволяет использовать небольшую толщину среза (2 - 5 мм), исследуя интересующую область за 5-10 секунд. В последующем возможно выполнение постпроцессинговой обработки «сырых» данных с получением тонкосрезовых реконструкций с анализом изображения в легочном, мягкотканом и костном электронных окнах, что снижает лучевую нагрузку на пациента.

При исследовании органов грудной полости у пациентов с подозрением, или верифицированным диагнозом ЛАМ, КТ-исследование проводилось по стандартному алгоритму от верхушек лёгких до диафрагмы с дополнительным применением методики ВРКТ на уровнях наибольшей выраженности патологического процесса. Параметры сканирования для ВРКТ: тип сканирования – пошаговое, время вращения трубки – 1 сек, сила тока 380 mА, шаг – 10 мм.

Функциональная КТ выполнялась при полном выдохе. Параметры сканирования при проведении функциональной КТ были аналогичными ВРКТ.

Проведении КТ-ангиографии позволяло визуализировать сосуды большого и малого круга кровообращения. При подозрении на поражение системы легочной артерии сканирование при КТ-ангиографическом исследовании проводилось в каудокраниальном направлении для уменьшения артефактов от движения грудной клетки (при тяжелом состоянии пациента) и от интенсивно контрастирующейся верхней полой вены. Зона исследования включала область от верхушек легких до реберно-диафрагмальных синусов. Параметры сканирования: толщина среза 1,25 мм, время вращения трубки 0,5 сек, соотношение шаг/скорость 0,984:1мм/об (pitch 39,37).

Во время сканирования через венозный доступ вводилось контрастное вещество (неионные йодосодержащие контрастные препараты в объеме 100мл со скоростью введения 3,5-4,0 мл/сек). При этом, время задержки сканирования (время от начала введения контрастного препарата до начала сканирования, когда болюс контрастного вещества проходил по интересующего исследователя сосудам) могло рассчитываться эмпирически, либо с помощью программы «Sure-

start» (для аппарата Toshiba) и «Bolus tracking» (для GE), с автоматическим началом сканирования при достижении необходимой степени контрастирования интересующего сосуда (+100HU).

Разработанный диагностический алгоритм способствовал выявлению кист в легочной паренхиме, определению признаков системности процесса с экстраторакальным распространением, визуализации плевральных и абдоминальных осложнений основного заболевания, изменений при динамическом наблюдении пациентов, в том числе на фоне этиопатогенетической терапии, а также присоединение коморбидной патологии (специфических и неспецифических воспалительных и сосудистых процессов).

2. Методика и техника радионуклидного исследования

Определение вовлечения в процесс микроциркуляторного русла осуществлялось методом перфузионной сцинтиграфии с Tc-99m-микросферами (Макротех, Россия) на гамма-камере «Sigma – 410 S», сопряженной с ЭВМ (США, Германия) и на двухдетекторной гамма-камере «Phillips – Forte 2005» (США).

Суть методики заключается во внутривенном введении эмболизирующего радиофармпрепарата в виде макроагрегатов, меченных гамма-излучающим радионуклидом. При этом визуализировалось микроциркуляторное русло легких за счет временной эмболизации капилляров малого круга кровообращения.

Радионуклидное исследование легких осуществлялось по специальным методикам, разработанным на кафедре рентгенологии и радиационной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного университета имени академика И.П. Павлова, которые защищены охраноспособной документацией (авторское свидетельство № 1425894, рацпредложение № 903).

РФП вводился в дозе 1,0-1,5 мБк на 1 кг веса исследуемого, после чего осуществляли полипозиционную сцинтиграфию с набором 300 000 - 500 000 импульсов на каждую сцинтиграмму.

Анализ сцинтиграмм производился визуально, путём оценки распределения радиофармпрепарата и с помощью компьютерной обработки с использованием специальных программ с получением числовых значений перфузии в исследуемых зонах. Степень тяжести диффузных расстройств перфузии оценивалась в процентах, при норме, принятой за 100%.

При перфузионных нарушениях в пределах 70-90% от должной нормы ставилась легкая степень нарушений, расстройства, составлявшие 50-70 % от нормы – средняя степень тяжести, 50 % и меньше от должной нормы – тяжелая степень расстройства перфузии.

Таким образом, применение сцинтиграфии позволило получить количественные показатели поражения микроциркуляторного русла легочной ткани, а также оценить динамику процесса при длительном наблюдении пациентов. Также применение сцинтиграфии помогло в оценке прогноза течения заболевания у пациентов с различными группами диффузной формы ЛАМ.

2.5 Совмещенная методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и компьютерной томографии

Методика основана на изобретении: заявка № 2007147312, от 18.12.07 на изобретение «Способ совмещения срезов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) легких», авторы: Амосов Виктор Иванович и др., решение о выдаче патента на изобретение от 07.10.2008г.

Сущность изобретения заключается в совмещение срезов мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких.

Исследование выполнялось в два этапа: один из них – на гамма-камере, другой – на спиральном компьютерном томографе. Разница в последовательности выполнения этапов не принципиальна. Это является важным преимуществом

предлагаемого способа так как иногда для решения диагностической задачи достаточно выполнения одного из исследований.

На первом этапе больному выполняли ОФЭКТ на двухдетекторной гамма-камере «Phillips Forte 2005» (США). Внутривенно вводили РФП, представляющий собой крупные белковые частицы, меченные радионуклидом (гамма-излучателем), которые вызывали временную эмболизацию артериоло-капиллярного русла легких в дозе 1,0-1,5 МБк на 1 кг веса тела исследуемого. Для последующей синхронизации изображения ОФЭКТ и МСКТ на область средней трети ключицы устанавливали (2 МБк Тс-99m) радиоактивную метку.

Исследование начинали сразу после инъекции РФП. Пациента обследовали в положении лежа в режиме Total Body (непрерывное сканирование части тела или всего тела) в течение 10-12 минут по программе Lung Spect в положении детекторов 180 градусов, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 секунд на угол. Обработка исследования была возможна с произвольным размещением слоев от 0,5 до 2, 0см, с использованием высокочастотного фильтра Furse трансформации по методу Henning или Butterworth. Двухдетекторное сканирование позволяло получить послойное полипозиционное изображение легких на продольных, боковых и поперечных срезах с последующей реконструкцией трехмерного изображения.

На втором этапе выполняли МСКТ на компьютерном 4-х срезовом томографе «Asteion» фирмы «Toshiba» (Япония). Пациента исследовали в положении лежа с руками за головой без наклона Гентри в краниокаудальном направлении с задержкой дыхания на спокойном вдохе. Напряжение составляло 120 кВт, экспозиция одного среза 90 мАс, шаг спирали (pitch) 3,5, толщина среза 0,5 см, инкремент реконструкции 3 мм.

На третьем этапе выполняли совмещение компьютерно-томографических сканов МСКТ и ОФЭКТ на рабочей станции гамма-камеры. Для того, чтобы наиболее точно совместить полученные матрицы срезов при проведении двух разных методов (рентгенологического – МСКТ и радиологического – ОФЭКТ) их необходимо было привести к одинаковой размерности 256 x 256, обусловленной

программным обеспечением гамма-камеры. Двухмерные матрицы срезов, получаемые в корональной и сагиттальной проекциях, совмещали друг с другом относительно расположения радиоактивной метки на срезе средней трети ключицы на компьютерном томографе. При совмещении корональных и сагиттальных срезов аксиальные срезы автоматически совмещались. Уровень полученных срезов определялся совмещением радиоактивной метки на ОФЭКТ и средней трети ключицы на МСКТ. В дальнейшем, из полученных матриц срезов как на МСКТ, так и на ОФЭКТ строится трехмерное изображение легких. Полученные трехмерные изображения легких на ОФЭКТ и МСКТ совмещались. На совмещенном изображении корональных, сагиттальных и аксиальных срезов легких получали изображение зон с нарушенным кровотоком в сопоставлении с изменениями легочной паренхимы.

2.6 Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография

Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) проводилась на комбинированном медицинском ПЭТ-КТ Discovery ST 16 фирмы «GE» (США). Исследования выполнялись только пациентам, у которых возникали проблемы дифференциальной диагностики узловой формы ЛАМ с онкологическими процессами. Исследование назначалось после прохождения отборочной комиссии так, как получаемая при исследовании лучевая нагрузка была значительной и составляла $14,4 \pm 2,4$ мЗв.

Позитронно-эмиссионная и компьютерная томография проводилась натощак, в условиях повышенной гидратации (водная нагрузка составляла 500 мл физиологического раствора, введенного внутривенно перед исследованием). Эти меры способствовали исключению ложноположительных результатов метаболизма глюкозы при проведении исследования.

За 60- 90 минут до проведения сканирования (в зависимости от возраста больного) пациенту внутривенно вводился РФП (18-фтордезоксиглюкоза – 18F-ФДГ), доза которого рассчитывалась исходя из площади поверхности тела

пациента (122 МВк на 1 м²). При этом доза вводимого препарата колебалась от 370 до 400 МВк.

Исследования выполнялись последовательно: сначала компьютерно-томографическая часть исследования, потом позитронно-эмиссионная томография. Параметры сканирования при КТ были стандартными: толщина среза 5мм с возможностью выполнения постпроцессинговой обработки, pitch 0,984 : 1 (39,37), при силе тока 100-350 мА, времени ротации трубки 0,8 сек.

Позитронно-эмиссионная томография также выполнялось по стандартной методике: сканирование осуществлялось в режиме «Whole body». Использовалось стандартное время проведения исследования 1 зоны (bed), которое занимало 3 минуты. При исследовании в режиме «Whole body» выполнялось от 7 до 10 «bed» (21-30 минут). Исследование выполнялось у пациентов при горизонтальном положении на спине, без задержки дыхания. Использовался протокол реконструкции изображения 3D (позволяющий провести более чувствительный анализ количества импульсов).

Анализ полученных данных проводился рентгенологом (для интерпритации результатов рентгеновской компьютерной томографии) и радиологом (для оценки результатов позитронно-эмиссионной компьютерной томографии). В первом случае просматривались изображение в трех электронных окнах (мягкотканом, легочном, костном) с последующим построением реформаций изображения (MPR, MIP, VRT). Во втором случае, оценивался качественный и количественный метаболизм РФП. При этом использовался стандартный коэффициент накопления РФП (SUV), который отражает интенсивность накопления в зонах интереса.

Поскольку исследование выполнялось, не меняя положения пациента, было возможно выполнение точного сопоставления данных рентгеновской компьютерной томографии и позитронной эмиссионной томографии с использованием программы «Fusion».

2.7 Статистические методы обработки материала и радиационная безопасность

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Вычисления выполнялись с использованием персонального компьютера и стандартных пакетов прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0, Statgraphics v. 7.0 и др.). Использовалась описательная статистика, качественный корреляционный анализ по Пирсону, многофакторный анализ с использованием пакета SPSS – 20.0., расчетом точного критерия Фишера (p) и применением статистики Менделя-Хэнзеля с расчетом отношения шансов (OR). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Все показатели суммированы в таблицах, а также отражены на схемах.

При проведении лучевых исследований различным группам больных всегда необходимо учитывать вопросы радиационной безопасности. Используемые методы лучевой диагностики имеют значительную лучевую нагрузку на больных и выполнение их требует обоснования.

Анализ результатов осуществляется не путем выполнения дополнительных рентгеновских снимков или введения доз РФП, а в результате углубленной апостериорной обработке сцинтиграмм и компьютерных томограмм.

В соответствии с существующими нормами радиационной безопасности пациента и персонала (НРБ-96, Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.1192-03) и методическими рекомендациями “Контроль и ограничение доз облучения пациентов при рентгенологических исследованиях” (1998) все обследованные больные подписывали информированное согласие на проведение лучевых методов исследования.

Направление пациента на медицинские рентгенологические процедуры осуществлялось лечащим врачом по обоснованным клиническим показаниям. По

требованию пациента ему предоставлялась полная клиническая информация об ожидаемой или о полученной им дозе облучения и о возможных последствиях. Право на принятие решения о применении рентгенологических процедур в целях диагностики предоставлялось пациенту или его представителю.

Значение индивидуальной дозы пациента фиксировалось в листе учета дозовых нагрузок при проведении рентгенологических исследований и в журнале учета ежедневных рентгенологических исследований, при этом годовая эффективная доза не должна при проведении профилактических лучевых исследований превышать 1 мЗв (0,001 Зиверта).

Использованная в процессе работы экспертная система в лучевой диагностике позволяет врачу точно скорректировать дальнейший порядок диагностических процедур. Это даёт возможность решить вопрос о целесообразности выполнения специальных лучевых исследований, рекомендовав при этом конкретную диагностическую методику, наиболее предпочтительную в каждой клинической ситуации.

Это положение мы считаем особенно важным, учитывая научные доклады ВОЗ, отечественные и зарубежные публикации, где подчеркивается порой чрезмерное увлечение диагностическими лучевыми исследованиями, небезразличными для последующей судьбы больного (т.к. существует вероятность возникновения вторичных онкологических процессов, связанных с превышением дозы диагностического облучения). В этой связи, клинически и научно обоснованное формулирование показаний к лучевым методам исследования является одной из основ лучевой безопасности.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ПРОЯВЛЕНИЙ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗА ЛЕГКИХ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Анализ результатов исследования выявил следующие варианты легочных проявлений лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ): узловая форма верифицирована у 15 больных, диффузная – у 64 и смешанная у 4 пациенток.

3.1 Клинико-лучевые характеристики диффузной формы лимфангио-лейомиоматоза легких

Для всех пациенток с диффузной формой ЛАМ, выявленной у 64 больных, было характерно наличие кист в легочной паренхиме, однако, по их количеству, форме и локализации возможно было разделить пациенток на три типа поражения. У части больных кисты были единичными (первая группа – 11 пациенток), у других – множественными крупными, диаметром более 1,0 см (вторая группа – 14 больных), у остальных множественными мелкими, диаметром до 1,0 см, с преобладанием кист размером 0,2 - 0,5 см (третья группа – 39 пациенток). Следует отметить, что в каждой группе, характерная КТ картина коррелировала с функциональными проявлениями, разной степенью поражения микроциркуляторного русла, определяемого при проведении ОФЭКТ, динамикой течения заболевания, а следовательно и его прогнозом. При изолированном кистозном поражении легочной ткани (без признаков системности процесса и наличия экстраторакальных проявлений) переход пациенток из одной группы в другую не наблюдался.

Для пациенток первой группы было характерно наличие единичных (до 10 в каждом легком) кист с тонкими стенками (толщина стенки не более 2 мм), округлой формы. Диаметр кист у пациенток этой группы не превышал 10 мм. Кисты локализовались хаотично, преимущественно в ядерных отделах легких. У части пациенток (10 больных) выявлялись односторонние (4 больных) и

двусторонние (7 больных) участки плевропневмофиброза, как последствия перенесенных пневмотораксов. При проведении ОФЭКТ у пациенток первой группы не было выявлено значимых перфузионных нарушений, мелкие участки аперфузии соответствовали компьютерно-томографической локализации фокусов плевропневмофиброза (рисунок 3).

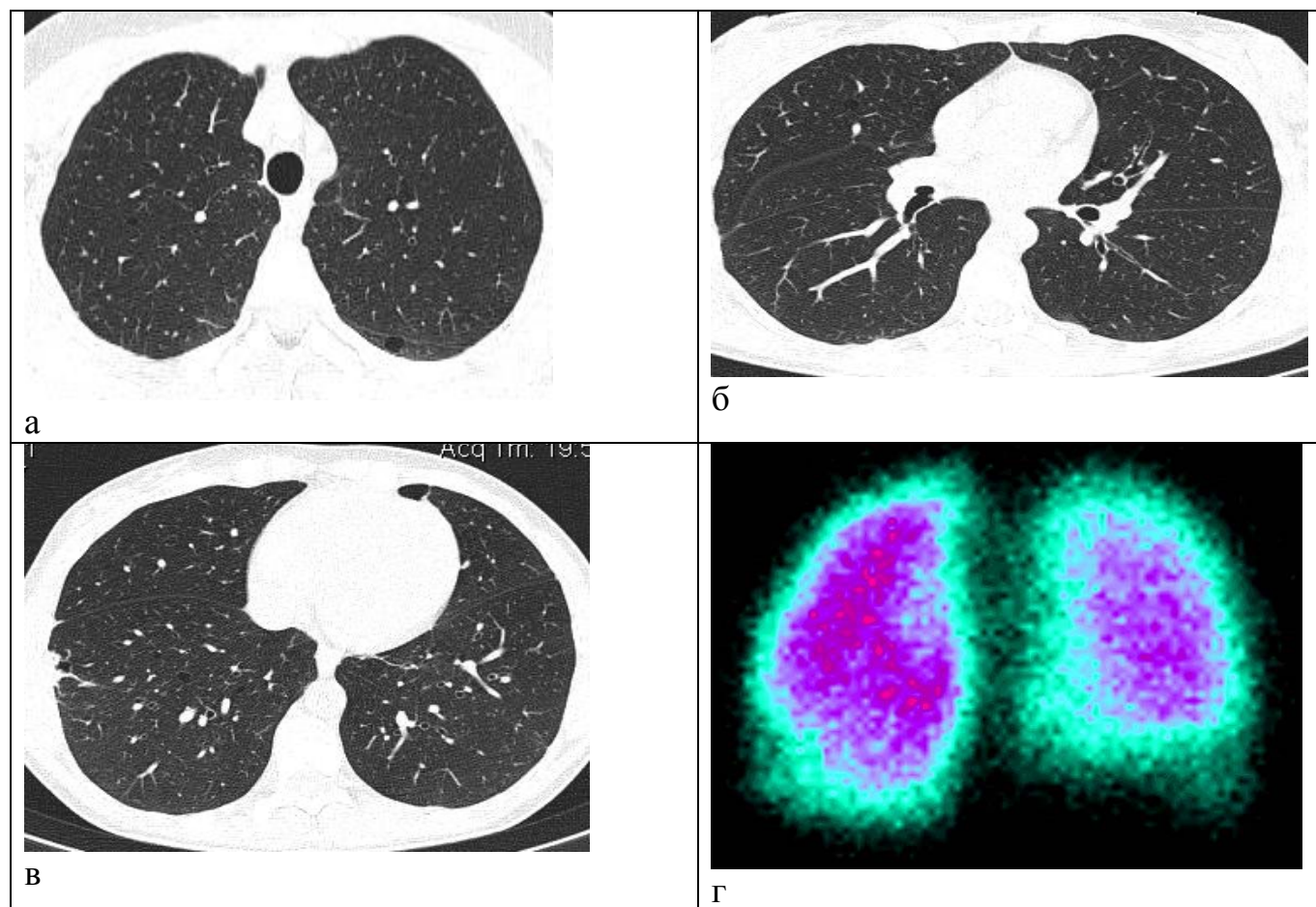


Рисунок 3.— Пациентка Б., 42 г. (И/Б 49226\С2016). Первая группа диффузной формой лимфангиолейомиоматоза легких

На КТ в ядерных отделах легочных полей с обеих сторон выявляются единичные воздухосодержащие кисты, диаметром 2-7 мм, округлой формы, с тонкими ровными стенками (а, б, в). В субплевральных отделах нижней доли правого легкого — участок плевропневмофиброза вследствие перенесенного пневмоторакса (в), в области которого отмечается аперфузия на ОФЭКТ (г)

При проведении комплексного исследования функции внешнего дыхания у 2 больных этой группы выявлялись минимальные изменения в виде уменьшения

диффузионной способности легких (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – $116 \pm 3,8$ % от должной величины, объем форсированного выдоха за 1 минуту (ОФВ1) – $104 \pm 7,5$ % от должной величины, остаточный объем легких (ООЛ) – $99,7 \pm 8,2$ % от должной величины, диффузионная способность легких (ДСЛ) – $79,3 \pm 9,4$ % от должной величины).

Для больных этой группы не были характерны проявления системности процесса с наличием экстраторакальных изменений. Только у 2 пациенток выявлялись односторонние лейомиомы почек, диаметром до 1,5 см.

Для пациенток второй группы диффузной формой ЛАМ было характерно наличие множественных кист в легочной ткани крупного диаметра (в среднем более 10 мм). При этом наряду с крупными кистами выявлялись и немногочисленные более мелкие, диаметром 2-7 мм. Кисты локализовались как субплеврально, так и в ядерных отделах легких, в том числе с вовлечением реберно-диафрагмальных синусов. Стенки кист были тонкие (в ряде случаев плохо визуализирующиеся даже при ВРКТ). При проведении функционального КТ-исследования «на выдохе» у 4 пациенток определялись признаки парадоксальной вентиляции кист. При проведении ОФЭКТ для пациенток из второй группы было характерно наличие, преимущественно в прикорневых отделах, участков аперфузии, соответствующих анатомической локализации кист (рисунок 4).

При проведении комплексного исследования функции внешнего дыхания у этой группы больных выявлялись резко выраженные обструктивные нарушения в сочетании с резким ухудшением условий газообмена (ЖЕЛ – $78,5 \pm 8,4$ % от должной величины, ОФВ1 – $40,5 \pm 5,9$ % от должной величины, ООЛ – $229 \pm 23,3$ % от должной величины, ДСЛ – $42,5 \pm 7,8$ % от должной величины).

Для пациенток из третьей группы диффузной формы ЛАМ было характерно наличие множественных мелких кист в обоих легких. Размеры кист были меньше 1,0 см, преобладали (65,7 %) кисты диаметром 0,2 - 0,5 см.

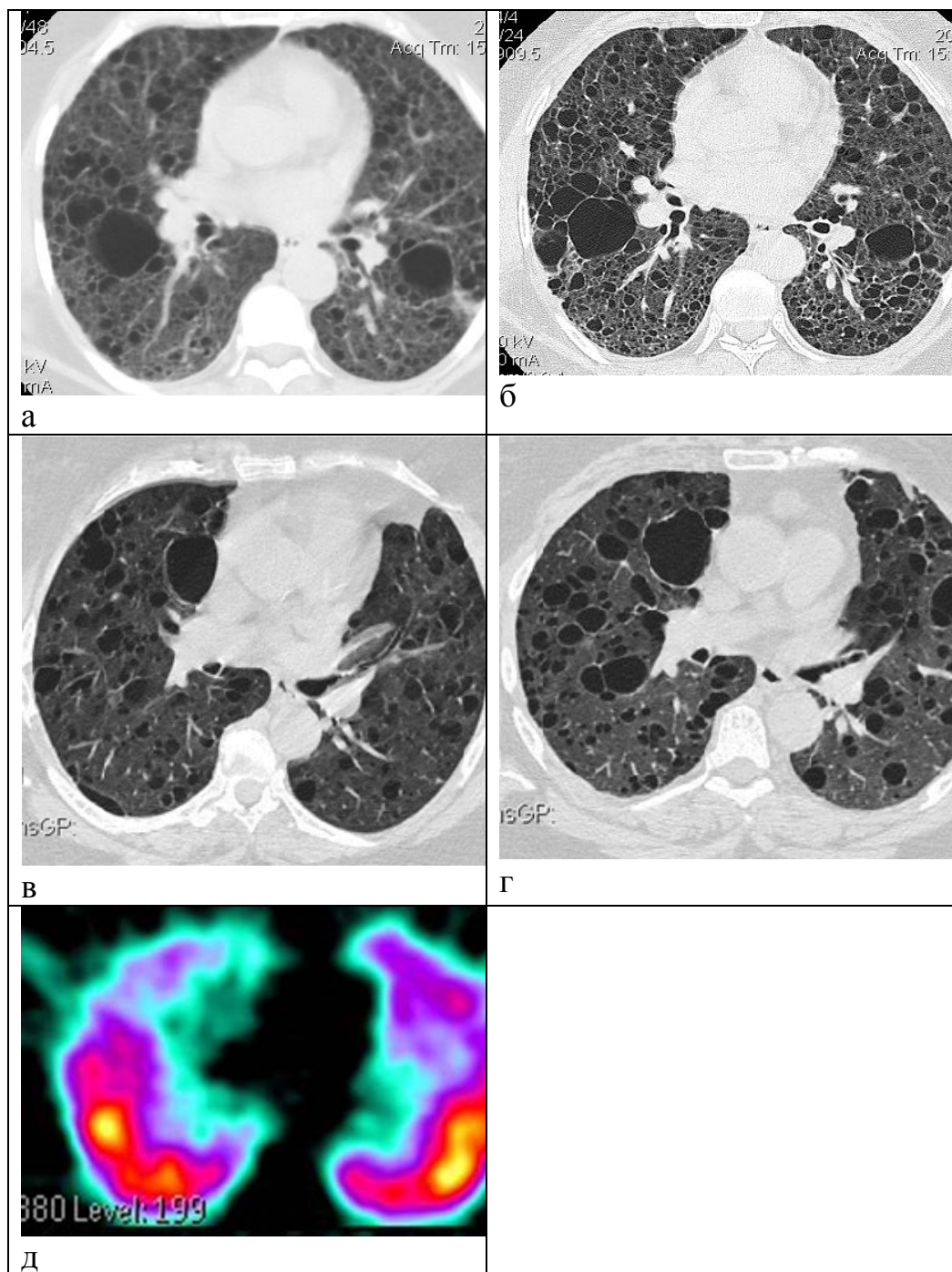


Рисунок 4. Рис. 4. Больная П., 55л. (амбулаторная карта № 3354/A10). Пациентка Б. 59л. (И/Б 37679/C2017). Вторая группа диффузной формы ЛАМ. Больная П., 55л. (амбулаторная карта № 3354/A10)

Пациентка Б. 59л. (И/Б 37679/C2017). Вторая группа диффузной формы ЛАМ. Больная П., 55л. (амбулаторная карта № 3354/A10). При нативном КТ-исследовании (а) во всех отделах легких определяются многочисленные тонкостенные воздухосодержащие кисты, диаметром до 30мм. При проведении ВРКТ (б) лучше визуализируется структура кист, их стенка, отсутствие признаков слияния кист с образованием кист неправильной формы (что характерно для гистиоцитоза Х), частичное коллабирование ими прилежащей легочной ткани с формированием участков картины «матового стекла». Пациентка Б. 59л. (И/Б

37679/C2017). Функциональная ВРКТ: при исследовании на вдохе (в) и выдохе (г) отмечается увеличение размеров кист парамедиастинально в верхней доле справа (парадоксальная вентиляция). На ОФЭКТ (д) в прикорневых отделах выявляются участки аперфузии, соответствующих анатомической локализации кист

Как и во второй группе, для них было характерно диффузное, симметричное, двустороннее распространение, с локализацией преимущественно в ядерных отделах, включая нижние доли и реберно-диафрагмальные синусы. Кисты были однообразными, не имели тенденции к слиянию, в динамике отмечалось нарастание их количества и размеров. При проведении ОФЭКТ у этой группы больных отмечались выраженные перфузионные нарушения: протяженные зоны гипоперфузии в обоих легких, участки аперфузии в субплевральных отделах с двух сторон (рисунок 5).

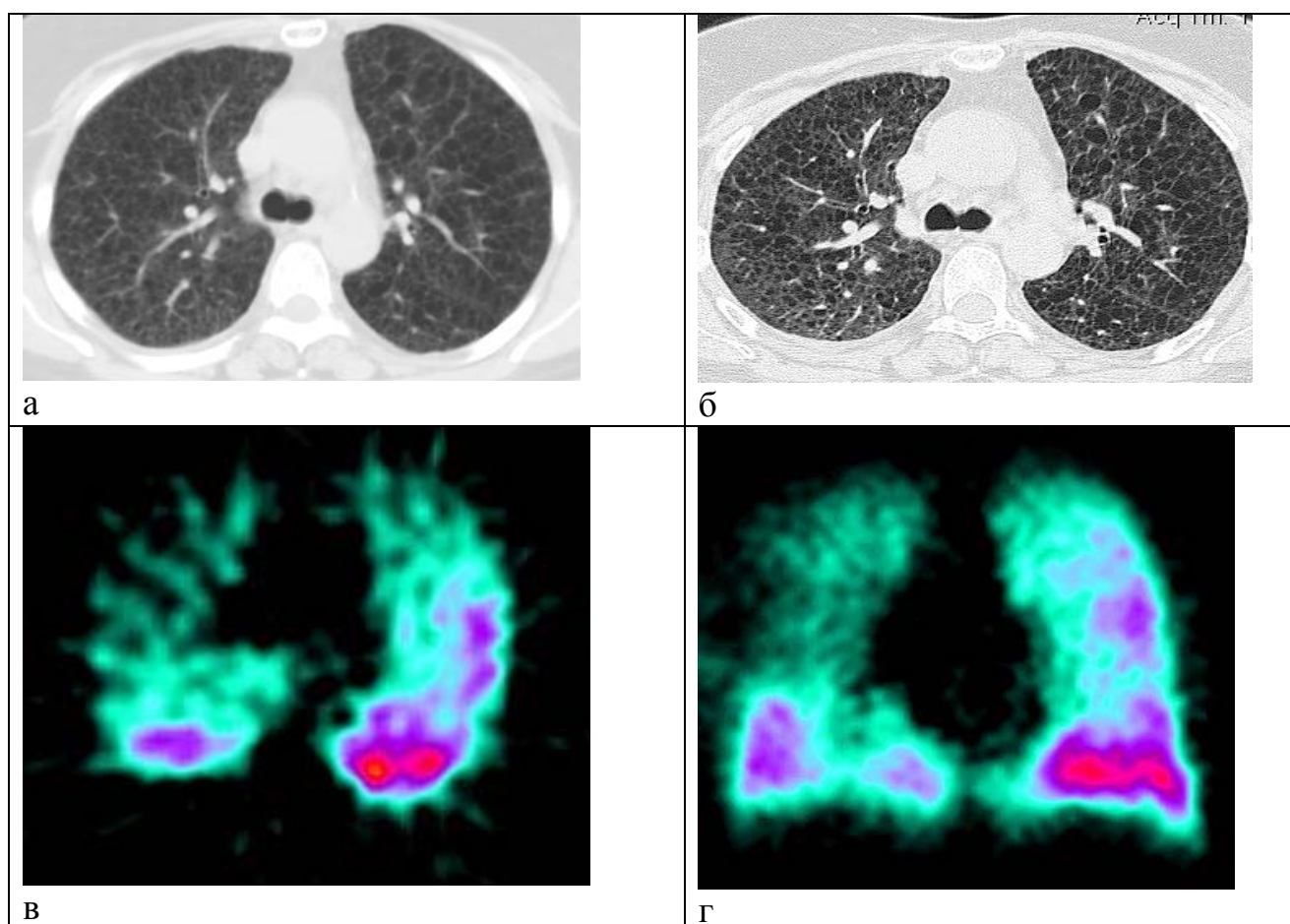


Рисунок 5. – Пациентка С., 57л. (И/Б 33787/C2017). Третья группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

При нативном КТ-исследовании (а) выявляется двустороннее усиление периферического легочного интерстиция (КТ-картина «матового стекла»), как в

субплевральных, так и в ядерных отделах с обеих сторон, оценить характер изменений не представляется возможным. При проведении ВРКТ (б) изменения объясняются наличием множественных мелких (до 5мм) воздухосодержащих тонкостенных кист. При проведении ОФЭКТ (в, г) отмечаются выраженные перфузионные нарушения: протяженные зоны гипоперфузии в обоих легких, участки аперфузии в субплевральных отделах с двух сторон

По данным КИФВД, у этой группы пациенток выявлялись наиболее тяжелые функциональные нарушения смешанного характера: сочетание рестрикции и обструкции и резкое ухудшение условий газообмена (ЖЕЛ — $63,0 \pm 8,9$ % от должной величины, ОФВ1 - $44,0 \pm 21,2$ % от должной величины, ООЛ — $140,0 \pm 21,2$ % от должной величины, ДСЛ — $24,7 \pm 4,2$ % от должной величины).

3.2 Клинико-лучевые характеристики узловой формы лимфангиолейомиоматоза легких

Для узловой формы ЛАМ, выявленной у 15 пациенток, было характерно наличие в легочной ткани разнокалиберной гематогенной (с хаотичным типом распределения) диссеминации. В отличие от гематогенных метастазов (для которых такой лучевой паттерн наиболее характерен) не отмечалось существенного нарастания диссеминации при длительном наблюдении больных. Очаги были округлой формы, с четкими ровными контурами. Размеры очагов варьировали от милиарных (0,1-0,3см), до крупных мягкотканых узлов (5,0см). Структура узлов у всех пациенток была однородная, мягкотканой плотности (до +30НУ). При проведении КТ-исследования в условиях внутривенного болюсного контрастного усиления, в них отмечалось накопление контрастного вещества, характерное для лейомиом, им же соответствовал характер метаболизма РФП (18-ФДГ) при проведении ПЭТ-КТ (рисунок 6).

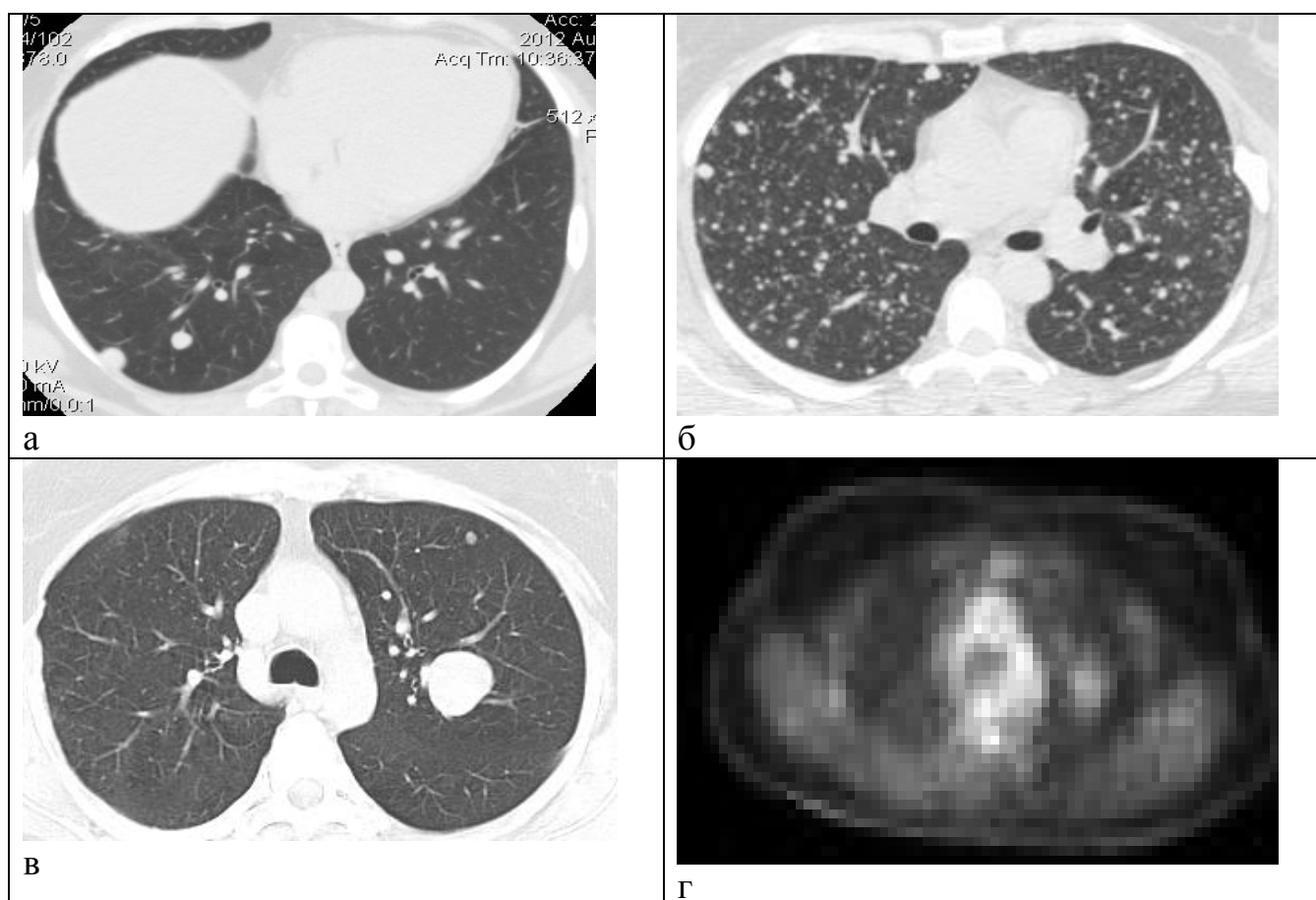


Рис. 6. Пациентки: А., 48л. (И/Б 37613\С2014) (а), К., 44г. (амбулаторная карта № 66938/А12) (б), В., 60л. (И/Б 12324/С2014) (в, г). Узловая форма лимфангиолейомиоматоза легких

Разнообразие очагов в легочной ткани при очаговой форме ЛАМ. Единичные (а), множественные (б). Отсутствие злокачественного метаболизма в них при проведении ПЭТ-КТ (в, г)

При проведении комплексного исследования функции внешнего дыхания у этой группы больных выявлялись умеренные проявления бронхиальной обструкции без нарушения диффузионной способности легких.

3.3. Клинико-лучевые характеристики смешанной формы лимфангиолейомиоматоза легких

При смешанной форме ЛАМ, выявленной у 4 больных, на КТ определялись признаки как диффузной, так и узловой форм (рисунок 7).

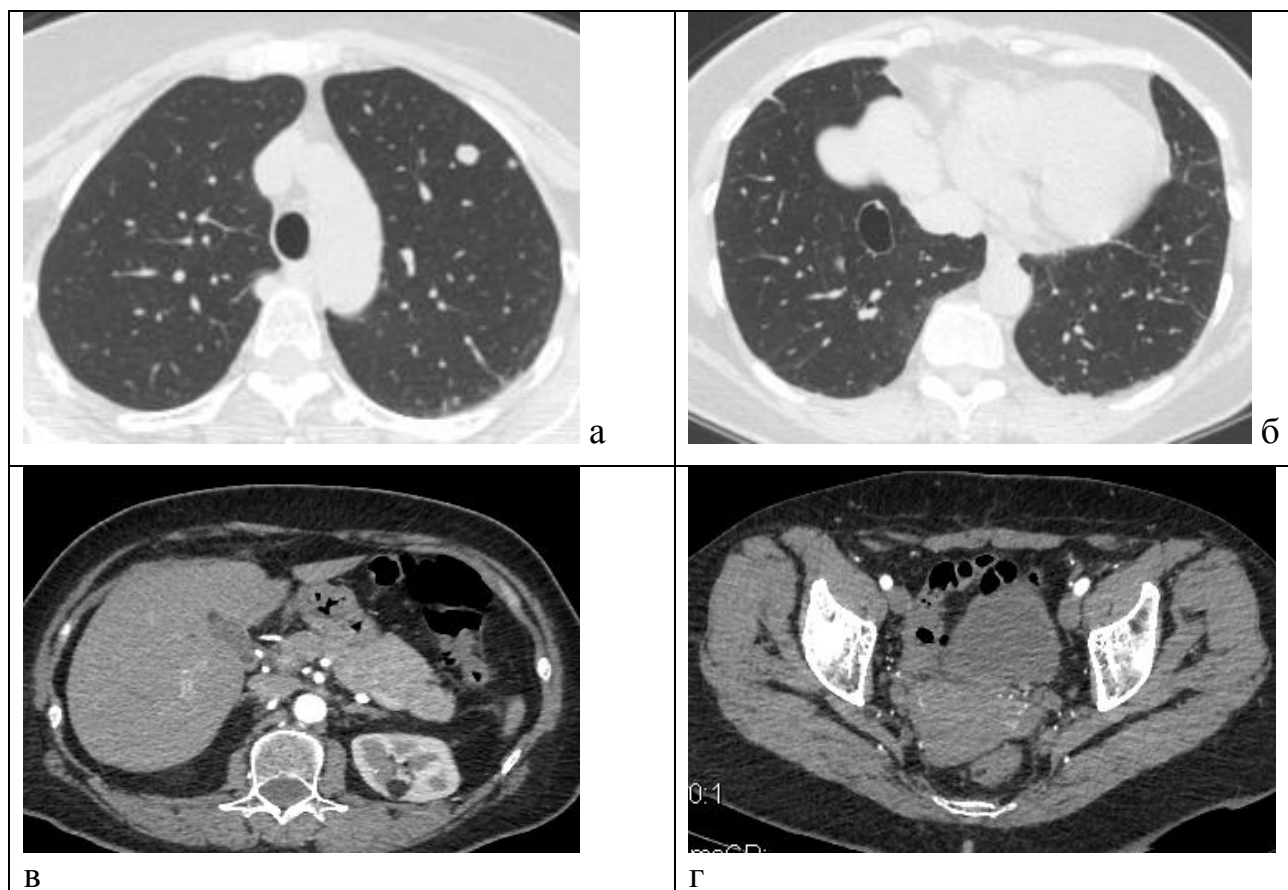


Рисунок 7. Рис 7. Пациентка Н., 58л. (И/Б 44083/Д2017). Смешанная форма ЛАМ. – Пациентка Н., 58л. (И/Б 44083/Д2017). Смешанная форма лимфангиолейомиоматоза легких

Гистологически верифицированная смешанная форма ЛАМ. Очаги (а), кисты (б) в легочной ткани, состояние после экстирпации матки в анамнезе, новообразование в культе матки (г), новообразование в заднем сегменте левой почки (ангиомиолипома) (в)

При проведении ОФЭКТ существенного изменения микроциркуляции выявлено не было. При проведении комплексного исследования функции внешнего дыхания у этой группы больных выявлялись проявления бронхиальной обструкции.

3.4 Клинико-лучевые характеристики осложненного течения лимфангиолейомиоматоза легких

Осложненное течение заболевания характеризовалось наличием пневмоторакса (41 больной), хилоторакса (26 больных), лимфостаза в

клетчаточных пространствах и в легочной ткани (27 больных), легочной гипертензии (22 больных), хилезным перикардитом (5 пациентов) и хилезным асцитом (5 больных) (таблица. 6).

Таблица 6. – Осложненное течение лимфангиолейомиоматоза легких

Форма	Число больных		Осложнения		Пневмоторакс	Хилоторакс	Хилопневмоторакс	ЛГ	Лимфостаз	Хилезный перикардит	Хилезный асцит	Легочное кровотечение
	Абс.	%	Абс.	%								
Диффузная	64	77,1	52	81,3	39	25	6	19	18	4	4	2
Узловая	15	18,1	3	20	-	-	-	2	1	-	-	-
Смешанная	4	4,8	2	50	2	1	1	1	-	1	1	-
Всего	83	100	57	68,7	41	26	7	22	19	5	5	2

Таким образом, осложненное течение ЛАМ определялось у большей части больных (68,7%), наибольшее число осложнений было выявлено у пациентов с диффузной формой ЛАМ (81,3%), некоторые из осложнений сочетались

Таблица 7. Осложненное течение при диффузной форме лимфангиолейомиоматоза легких

Форма	Число больных	Осложнения	Пневмоторакс	Хилоторакс	Хилопневмоторакс	ЛГ	Лимфостаз	Хилезный перикардит	Хилезный асцит	Легочное кровотечение
Диффузная	64	52	39	25	6	19	18	4	4	2
Первая группа (единичные кисты)	11	10	10	-	-	2	-	-	-	-

Вторая группа (множественные крупные кисты)	14	10	10	4	3	5	1	1	1	1
Третья группа (множественные мелкие кисты)	39	32	19	21	3	12	17	3	3	1

Наиболее частыми осложнениями у пациентов с диффузной формой ЛАМ явились пневмоторакс – 39 (60,9%) больных, хилоторакс – 25(39%), легочная гипертензия – 19 (29,6%), наличие лимфостаза в клетчаточных пространствах средостеня и легочной ткани 18 (28,1%) пациентов. Наибольшее число осложнений выявлялось у пациентов третьей группы диффузной формы ЛАМ

Пневмоторакс был выявлен у большей части пациенток (с диффузной формой у 39 больных, со смешанной – у 2 пациенток). Для него был характерен рецидивирующий характер, сложности расправления легочной ткани, двухстороннее поражение (рисунок 8).

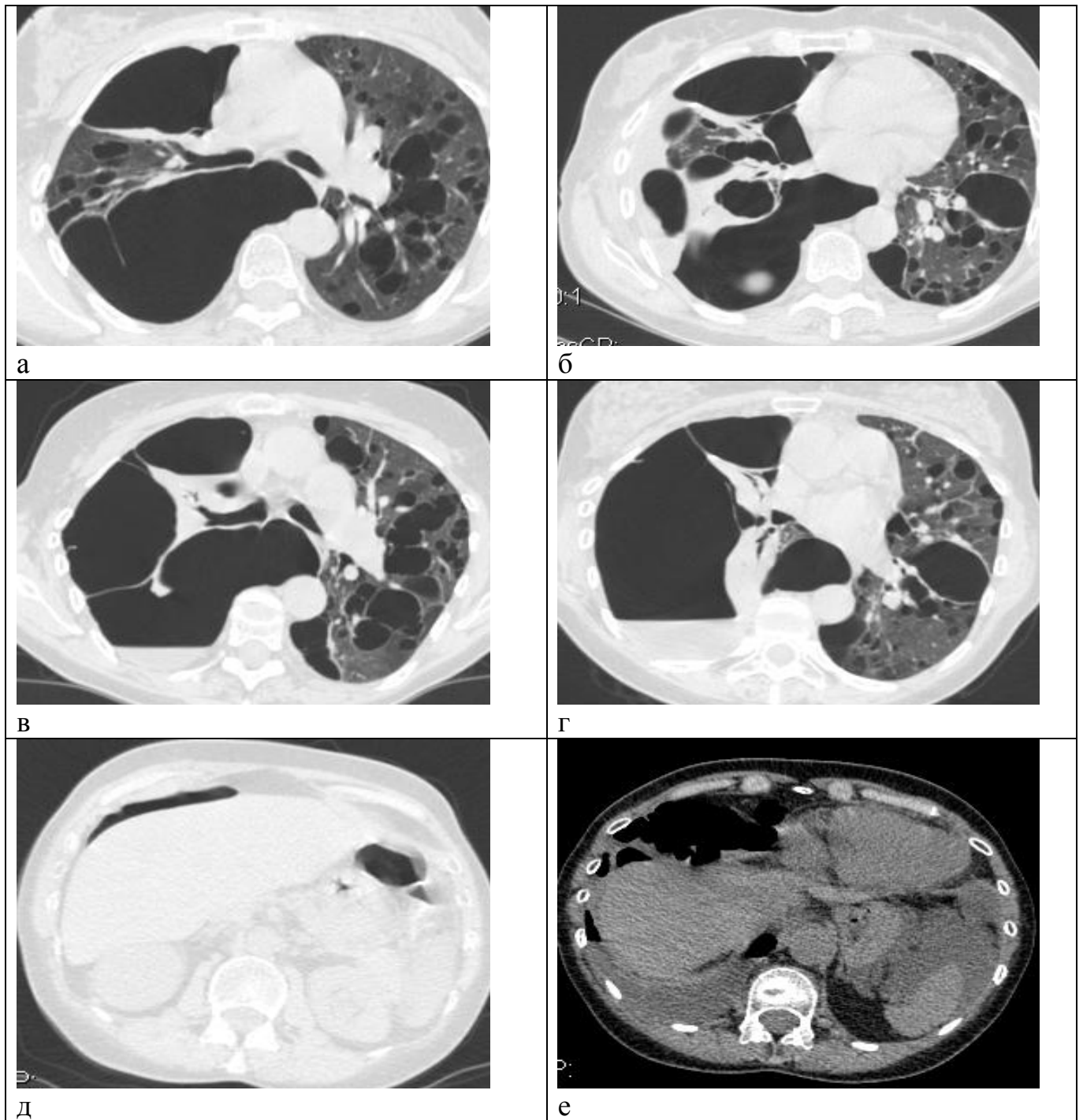


Рисунок 8.– Пациентка К., 48л. (И/Б 42853/С2017). Вторая группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

На КТ от 14.02.2017г. (а, б) выявляется двусторонний пневмоторакс с признаками частичного осумкования. На КТ от 03.11.2017г (в, г) - отрицательная динамика к в виде увеличения количества воздуха в обеих плевральных полостях, нарастания коллабирования правого легкого, появления правостороннего гидропневмоторакса, появления свободного газа и жидкости в полости брюшины (д, е). Механизм формирования асцита и появления воздуха в полости брюшины – просачивание через щели Ларрея в диафрагме

У 9 пациенток хилоторакс был односторонний, у 16 двусторонний. У 7 пациенток при КТ выявлялось значительное количество жидкости (более 1 литра), у 19 небольшое (300-500мл). У 13 больных хилоторакс имел рецидивирующий характер несмотря на проводимые лечебные манипуляции (плевродез тальковый и химический) (рисунок 9).

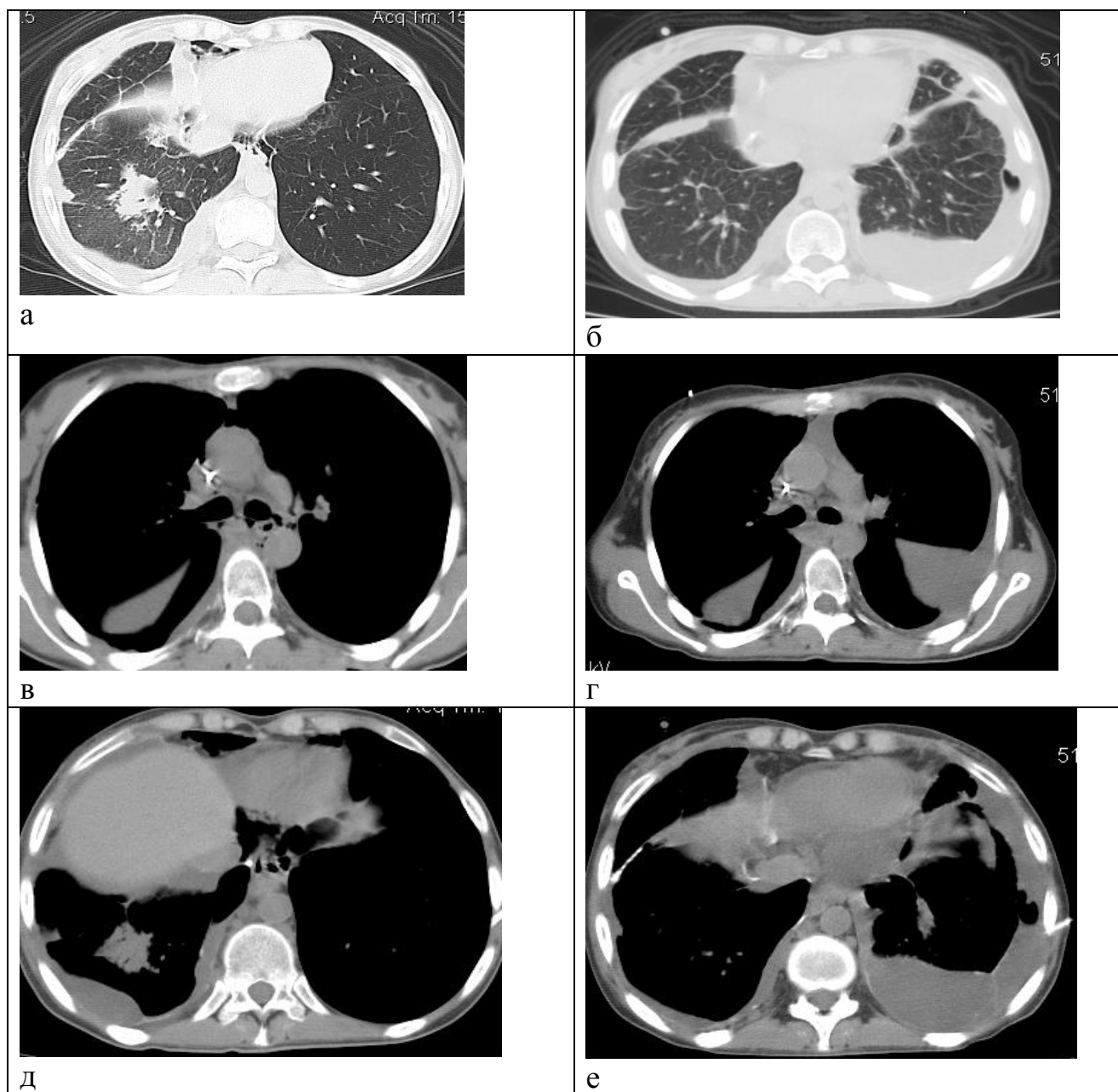


Рисунок 9. – Больная Л. 27л. (И/Б 37066/С2017). Третья группа диффузной формы лимфангиолеиомиоматоза легких

КТ-исследования от 30.10.2012г. (а, в, д) и от 15.11.2012г. (б, г, е). КТ-картина двустороннего рецидивирующего хилоторакса, субплевральный инфильтрат в нижней доле правого легкого (а) – «thrombosis in situ»,

осложнивший плевродез, с его полным регрессом к следующему КТ-исследованию

У одной пациентки хилоторакс сочетался с хилезным асцитом и хилезным перикардитом (рисунок 10).

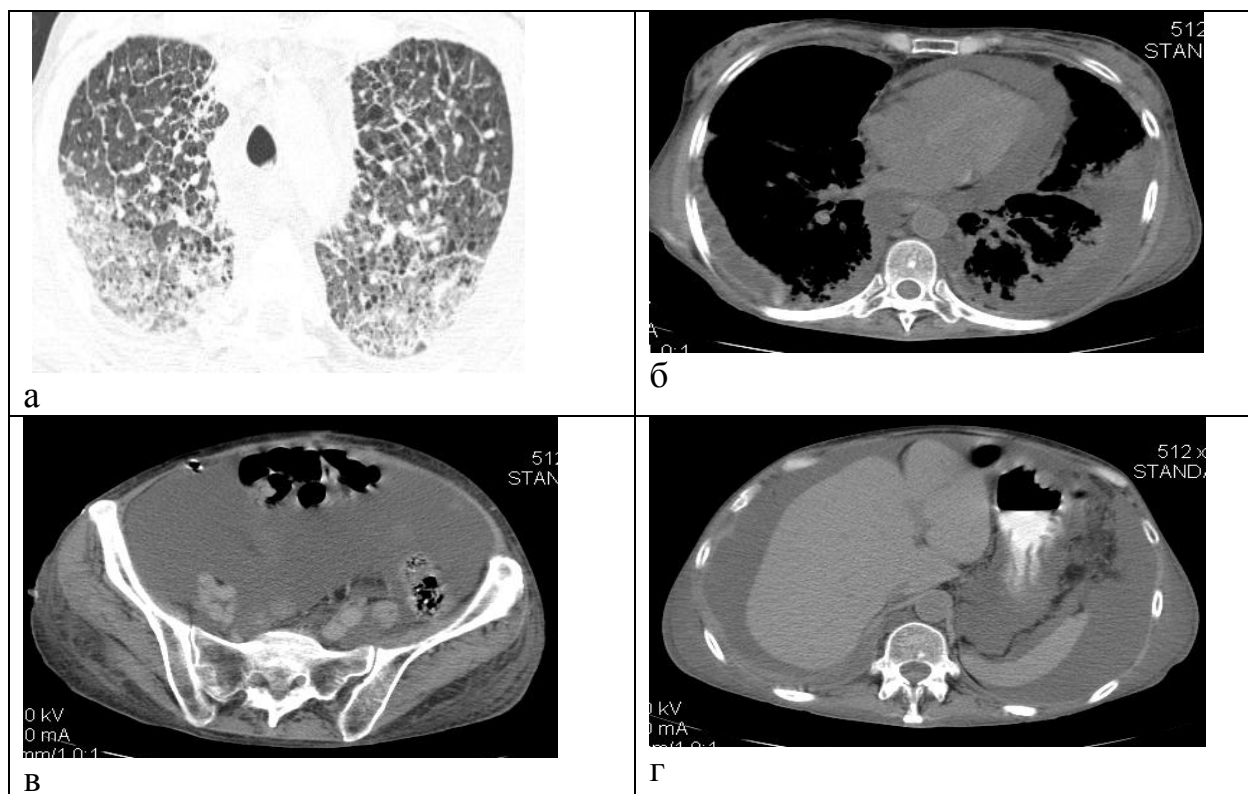


Рисунок 10. – Пациентка А., 48л. (И/Б 23755\С2017). Третья группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

На КТ определяется значительное количество жидкости в полости перикарда с сепарацией его листков до 20мм, в плевральных полостях с обеих сторон, в полости брюшины (б, в, г). В легочной ткани типичные проявления ЛАМ: многочисленные мелкие тонкостенные воздухосодержащие кисты, расположенные преимущественно в ядерных отделах обоих легких, двусторонние интерстициальные изменения в результате лимфостаза (а)

Проявления хилоторакса у 3 пациенток сопровождалось проявлениями лимфостаза в средостении и легочной ткани, которые регрессировали на фоне приема ингибиторов mTOR (рисунок 11).

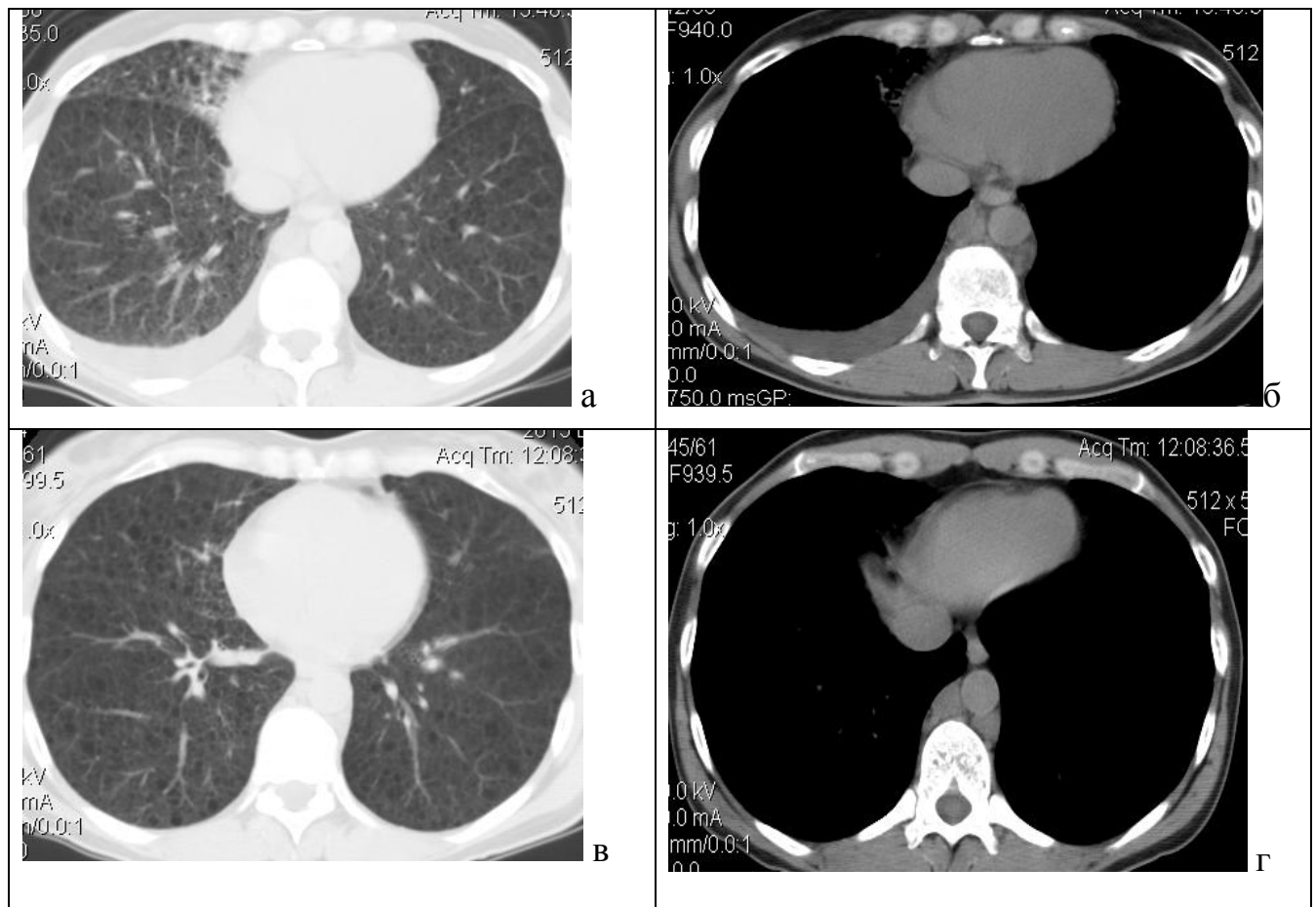


Рисунок 11. – Пациентка В., 40л. (И/Б 33787\С2017). Третья группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

Уменьшение проявлений лимфостаза и регресс правостороннего хилоторакса на фоне приема ингибиторов mTOR (сиралимус). КТ от 17.12.2015 (а, б), КТ от 05.02.2016г (в, г)

Наиболее тяжелым жизнеугрожающим сосудистым осложнением ЛАМ являлось легочное кровотечение, выявленное у двух пациенток (рисунок 12).

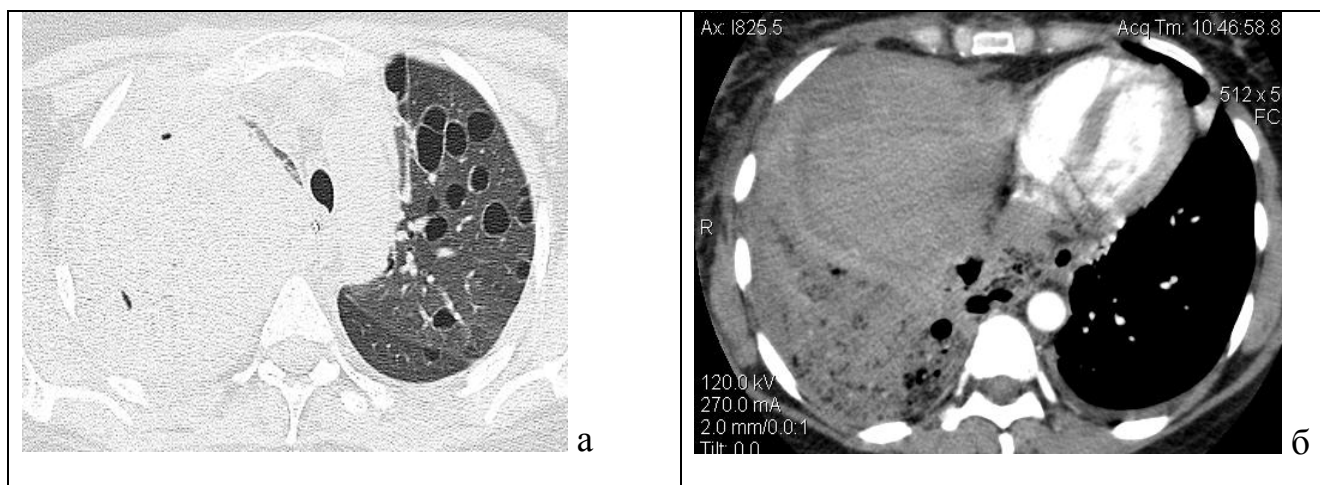


Рисунок 12. –Пациентка Х. 32г. Вторая группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

На КТ множественные крупные кисты в легочной ткани (а), гиперденное содержимое (более +60НУ) с перерастяжением кисты в средних отделах правого легкого (б), обширная зона альвеолярно-интерстициальной инфильтрации в базальных отделах правого легкого – имбибиция кровью (б)

Внеторакальные изменения, выявленные у пациенток представлены в таблица 8.

Таблица 8. Внеторакальные лейомиомы при различных формах ЛАМ

Форма	Число больных		Число больных с лейомиомами		Печени		Почек		Матки		Забрюшинные		Средостения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Диффузная	64	77,1	58	90,6	4	4,8	13	15,7	17	20,5	17	20,5	7	8,4
Узловая	15	18,1	12	80,0	1	1,2	1	1,2	10	12,0	-	-	-	-
Смешанная	4	4,8	2	50	2	2,4	2	2,4	2	2,4	-	-	-	-
Всего	83	100	72	86,7	7	8,4	16	19,3	29	34,9	17	20,5	7	8,4

Таким образом, наиболее часто внеторакальные изменения выявлялись у больных диффузной формой ЛАМ, у трети пациенток это были лейомиомы

матки. Внеторакальные изменения, выявленные у пациенток с диффузной формой ЛАМ представлены в таблице 9.

Таблица. 9. Внеторакальные изменения у пациенток с диффузной формой лимфангиолейомиоматоза легких

Форма	Число больных	Лейомиомы				
		Печени	Почек	Матки	Забрюшинные внеорганные	Средостения
Диффузная	64	4	13	17	17	7
1 группа - единичные кисты	11	0	2	1	0	0
2 группа - множественные крупные кисты	14	1	3	2	4	1
3 группа - множественные мелкие кисты	39	3	8	14	13	6

Таким образом, у пациенток первой группы преобладало поражение почек (у двух пациенток, при этом лейомиомы были двусторонние) и матки (у 1 больной).

У пациенток второй группы наиболее часто встречались внеорганные забрюшинные образования (у 4 больных), поражение почек (у 3 пациенток: у 1 больной процесс носил односторонний характер, у 2 – двусторонний) и матки (у 2 больных), и с одинаковой частотой выявлялись образования средостения (у 1 пациентки) и печени (у 1 больной).

У пациенток из третьей группы преобладали лейофибромиомы матки (у 14 больных), забрюшинные лейомиомы (у 13 пациенток), поражение почек (у 8 пациенток: у 2 – односторонние, у 6 – двусторонние), наиболее редким экстраторакальным проявлением ЛАМ у пациенток из третьей группы было поражение печени (у 3 больных).

У больных со смешанной формой ЛАМ с одинаковой частотой встречалось поражение печени (у 2 больных), почек (у двух больных) и матки (у двух пациенток).

Наиболее частым экстраторакальным проявлением ЛАМ у пациенток с узловой формой было поражение матки (у 10 пациенток), лейомиомы печени и почек встречались с равным количеством (по 1 больной).

У 7 пациенток с диффузной формой ЛАМ определялись лейомиомы заднего средостения (рисунок 13).

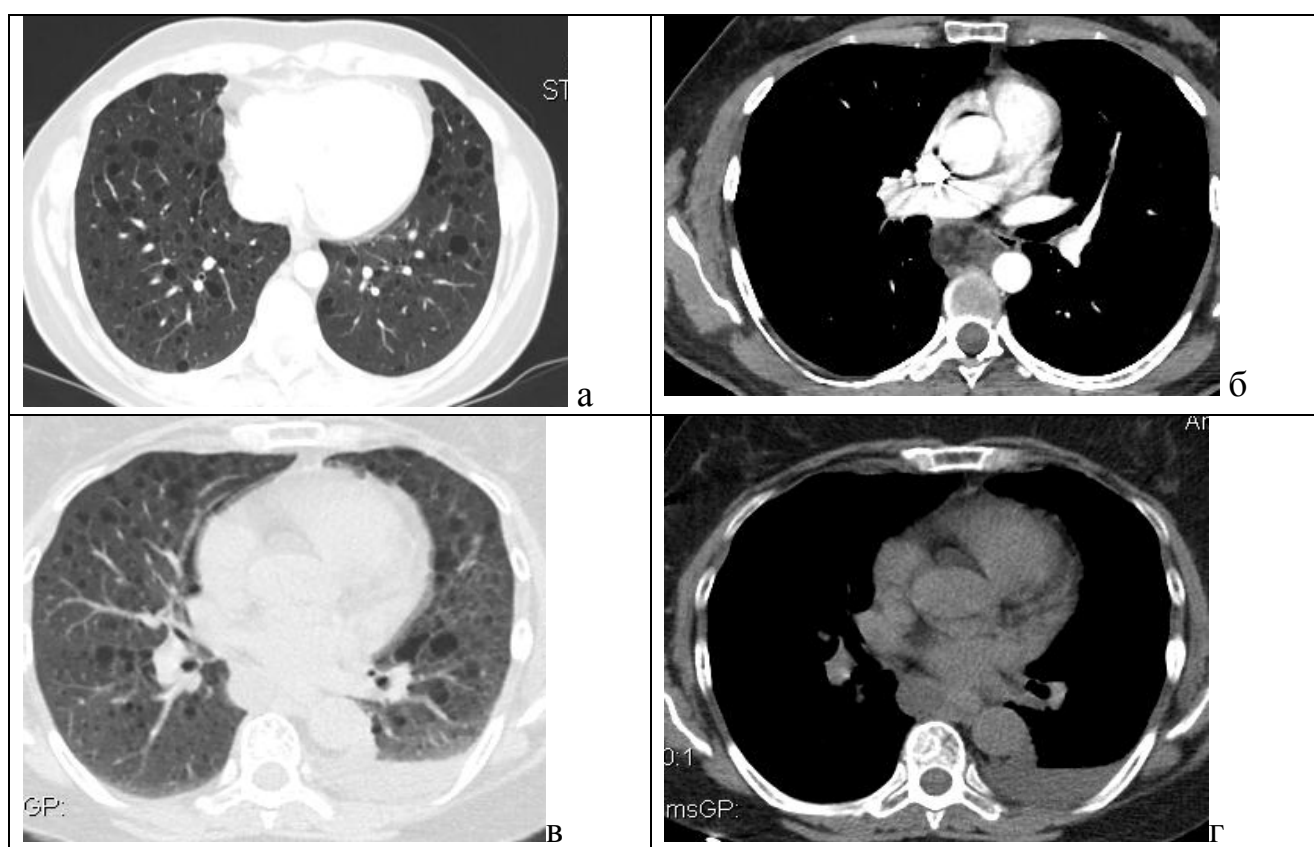


Рисунок 13.– Варианты образований заднего средостения у пациенток с лимфангиолейомиоматоза легких

Больная П. 42г (а, б). На КТ органов грудной полости, выполненных в условиях внутривенного болюсного контрастирования определяются КТ-признаки диффузной формы ЛАМ третьей группы (а), в заднем средостении гетерогенное по структуре и характеру накопления контрастного препарата новообразование (б). Пациентка Ю., 51г. На КТ органов грудной полости, выполненных в условиях внутривенного болюсного контрастирования определяются множественные мелкие кисты (в). В заднем средостении гиподенсное образование с четкими ровными контурами, в левой плевральной полости хилоторакс ~ 500мл (г)

Поражение паренхиматозных органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза выявлялось у 69 пациенток (83,1%). Лейомиомы печени – у 7 больных, лейомиомы почек – у 16 пациенток, лейо- и фибромиомы матки – у 29 больных, внеорганные леймиомы – у 17 больных.

У большинства пациенток лейомиомы почек протекали без осложнений. У 11 пациенток были двусторонними, у 5 больных односторонними (рисунок 14).

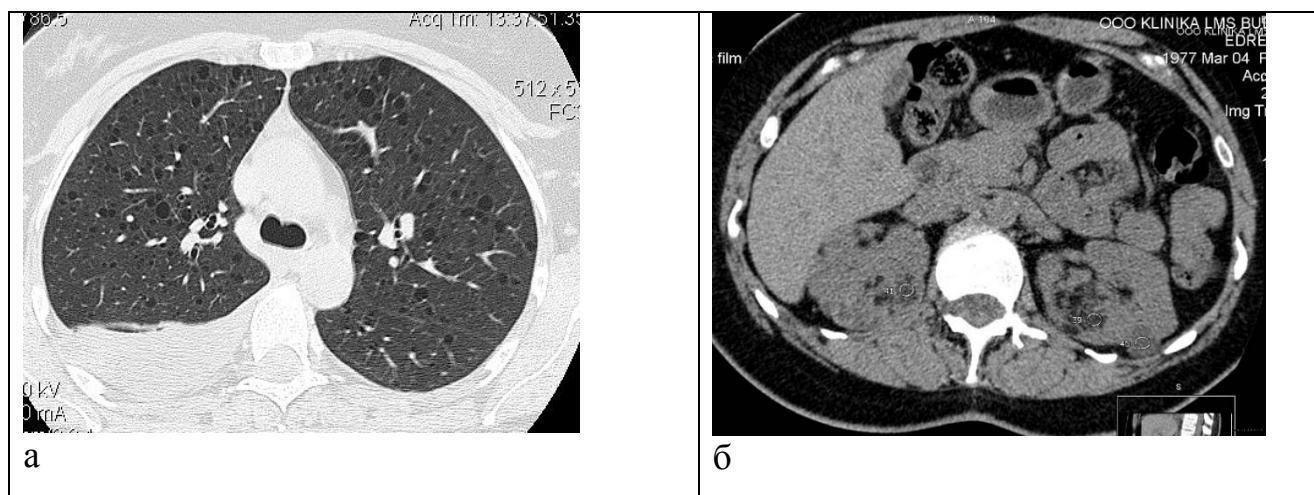


Рисунок 14. – Пациентка Е., 37л. (И/Б 5645/Д2014). Синдром ЛАМ при генетически верифицированном туберозном склерозе

На КТ множественные мелкие кисты в легочной паренхиме, правосторонний хилоторакс (а), гетерогенные по плотности, различные по размерам образования в паренхиме обеих почек – лейомиомы (б)

Размеры и количество лейомиом в почках коррелировало с частотой осложнений, наиболее грозным из которых было кровотечение, выявленное у 1 пациентки (рисунок 15).

Динамика внебрюшинных изменений характеризовалась: нарастанием количества и размеров лейомиом (у 8 больных), уменьшением их размеров на фоне лечения (у 6 больных), появлением у них кровоизлияний и кровотечением в брюшную полость (у 3 больных).

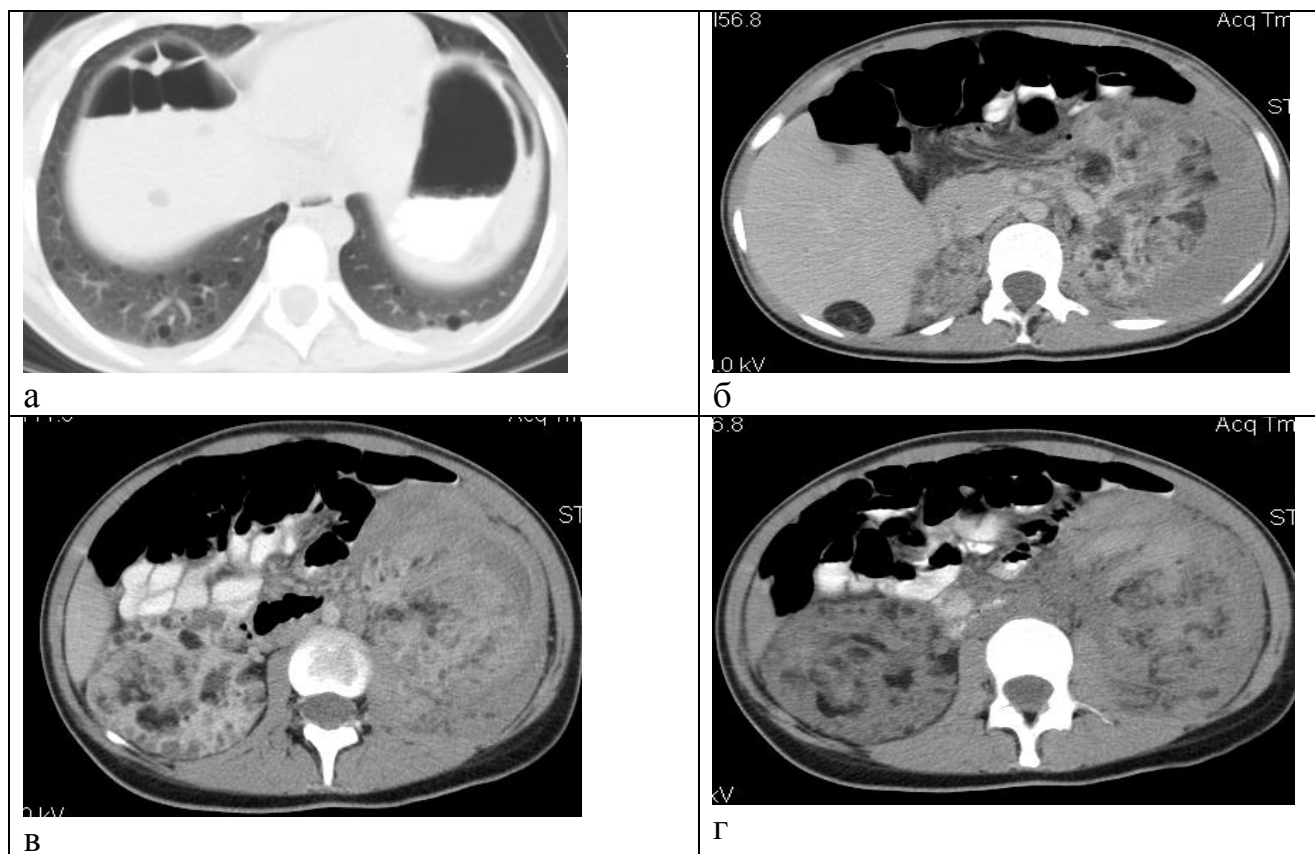


Рисунок 15. – Больная С., 27л. (И/Б 42377/Д2015). Синдром ЛАМ при генетически верифицированном туберозном склерозе

На КТ множественные мелкие кисты в легочной паренхиме (а), множественные лейомиомы в печени и в почках - разнокалиберные образования гетерогенной структуры, с включениями, имеющими плотностные показатели жира (б). Субкапсулярно в левой почке участок лентовидной формы, гетерогенной структуры (с включениями повышенной - более +60НУ и пониженной плотности) - субкапсулярная гематома (в, г)

По данным КТ, для внеорганных забрюшинных лейомиом были характерны низкие плотностные показатели (+15 - +20НУ), отсутствие накопления в них контрастного препарата (за исключением 1 пациентки, у которой определялись участки накопления контрастного препарата в паренхиме лейомиом, наличие гипervasкулярной капсулы (шириной до 2-3мм), имеющей четкие ровные контуры. Оценить увеличение забрюшинных лейомиом было затруднительно, так как размеры их могли варьировать даже в течение дня, не говоря уже о более длительных интервалах, что соответствует данным зарубежных авторов (рисунок. 16).

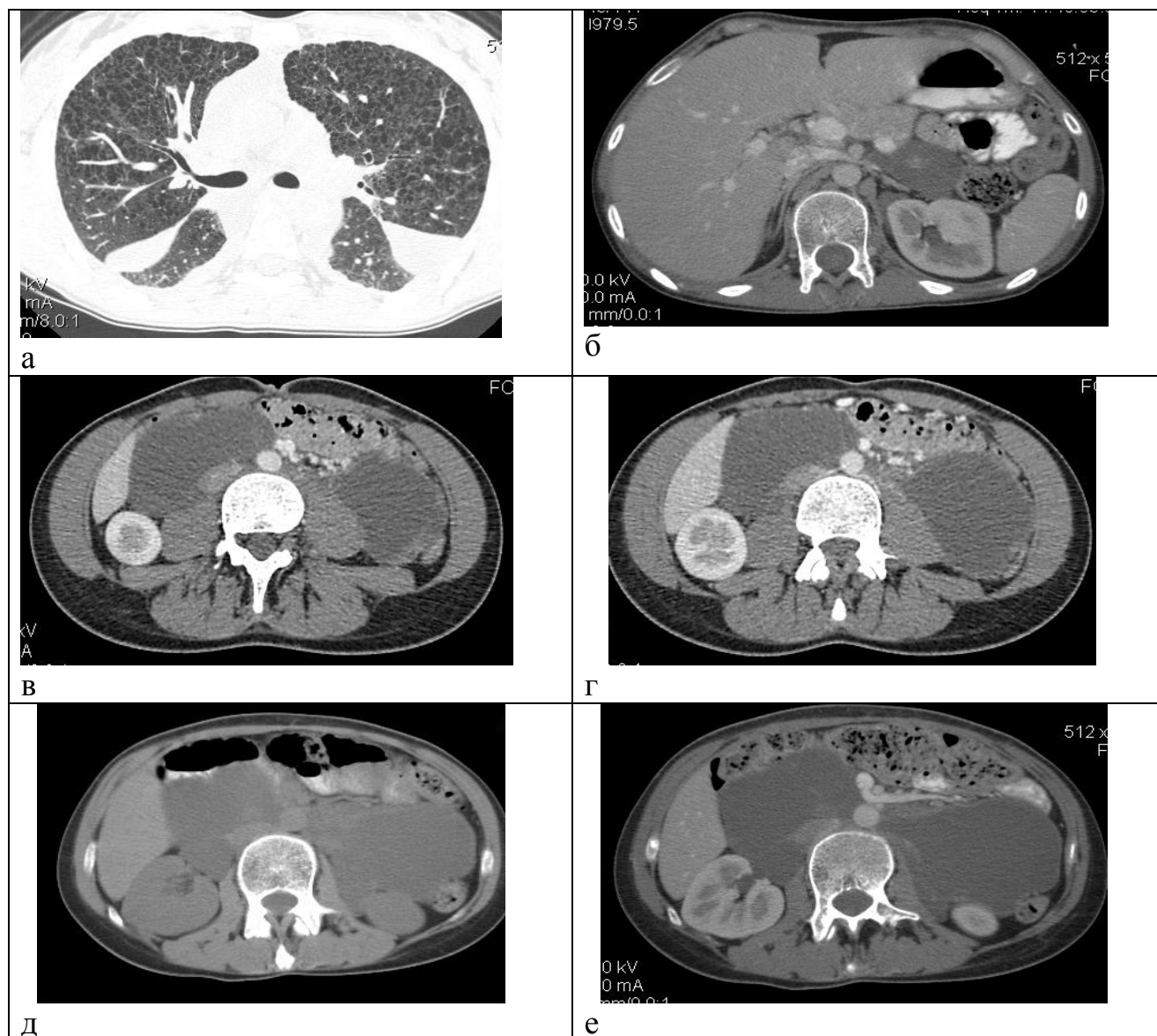


Рисунок 16.– Пациентка Л., 30л. (И/Б 37066/С2017). Третья группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

На КТ органов грудной клетки (а) от 21.09.2012г. выявляются множественные мелкие кисты в обоих легких, двусторонний хилоторакс, хилезное содержимое в средостении. НА КТ живота от 21.09.2012г. (б, в, г) в забрюшинном пространстве выявляется многокамерное образование пониженной плотности, имеющее форму песочных часов с перетяжкой на уровне нижней трети супраренального отдела брюшной аорты, неравномерное накопления контрастного препарата в нем (в строме и по капсуле). Увеличение размеров новообразования на КТ от 15.11.2012г. (д, е)

При кровоизлиянии (у 3 больных) по данным КТ в структуре забрюшинных лейомиом определялись гиперденсные включения (более +60НУ), сопровождающиеся уплотнением прилежащей забрюшинной жировой клетчатки,

изменением размеров самого забрюшинного образования, появлением свободной жидкости в полости брюшины (рисунок 17).

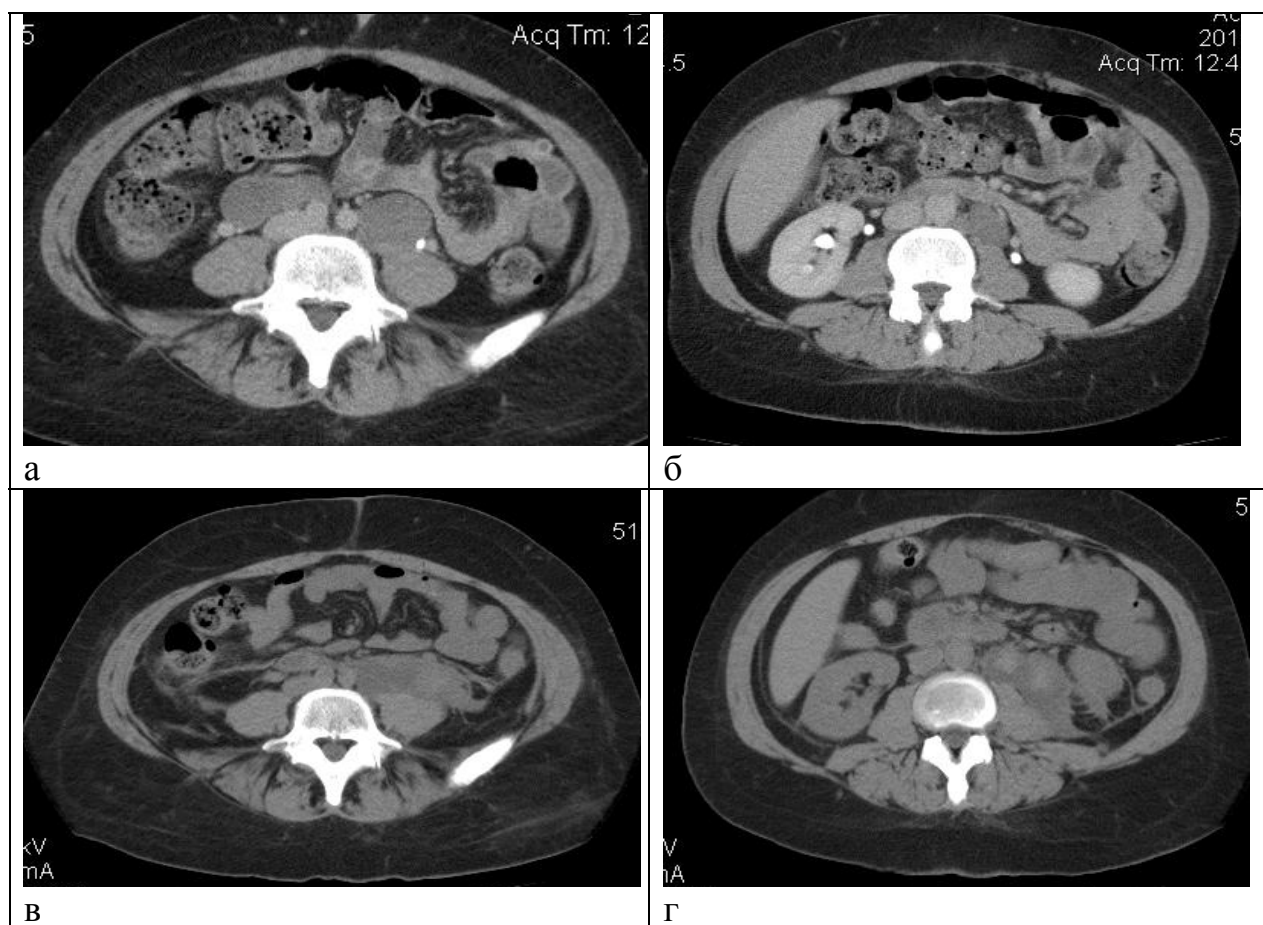


Рисунок 17. – Больная К., 37л. (И/Б 48746/С2017). Третья группа диффузной формы лимфангиолеиомиоматоза легких

Изменение КТ-картины от 28.03.2013г (а, б) к 12.09.2013г (в, г) в виде появления гиперденсивных (более +60 НУ) включений в структуре забрюшинных лейомиом (КТ-признаки кровоизлияния), уменьшение размеров паракавального узла лейомиомы, уплотнение паравазальной жировой клетчатки

Таким образом, наиболее частым осложнением характерным для пациенток первой группы диффузной формы ЛАМ являлся пневмоторакс, определяемый у 10 больных: у 6 пациенток процесс носил двусторонний характер поражения, у 4 – односторонний. Развитие легочной гипертензии выявлялось у двух 2 больных, у одной из которых ЛГ имела постромбоэмболический генез.

Наиболее частым осложнением, возникающим у пациенток второй группы диффузной формы ЛАМ, также является пневмоторакс (у 10 больных: у 7 двусторонний, у 3 пациенток – односторонний), у пяти пациенток из второй

группы сформировалась легочная гипертензия. Хилоторакс выявлялся у 4 больных, из них у 3 пациенток имел двусторонний характер и умеренное количество – у 4 пациенток. Хилопневмоторакс выявлялся у трех больных. Признаки лимфостаза легочной ткани и клетчаточных пространств (1 пациентка), хилезный асцит (1 больная) и перикардит (1 пациентка) выявлялись нечасто.

Наиболее характерным осложнением у пациенток из третьей группы диффузной формы ЛАМ был хилоторакс (у 21 больной), преобладал двусторонний процесс (у 13 пациенток) у большинства больных (15 человек) объем выпота составлял 300-500мл, массивный хилоторакс определялся у 6 больных. У 11 пациенток хилоторакс носил рецидивирующий характер. Вторым по частоте осложнением, встречаемым в третьей группе диффузной формы ЛАМ являлся пневмоторакс (у 19 больных): у 11 пациенток имел двусторонний характер, у 8 – односторонний. КТ-признаки лимфостаза определялись у 17 больных. Хилезный асцит, хилезный перикардит и хилопневмоторакс выявлялись у равного количества больных (по 3 пациентки).

При проведении статистического анализа с использованием пакета SPSS – 20.0., расчетом точного критерия Фишера (p) ухудшение течения заболевания у пациентов второй и третьей групп диффузной формы ЛАМ было статистически значимо связано с наличием хилоторакса (ТКФ, $p < 0,001$), пневмохилоторакса (ТКФ, $p < 0,001$), наличием лимфостаза (ТКФ, $p < 0,001$).

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАЗА ЛЕГКИХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НАБЛЮДЕНИИ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Анализ результатов исследования выявил следующие варианты легочных проявлений ЛАМ: узловая форма верифицирована у 15 больных, диффузная у 64 больных и смешанная у 4 пациенток.

Пациенты с диффузной формой были разделены по лучевой картине (КТ) на 3 группы: первая группа – с наличием единичных мелких кист (11 пациенток), вторая группа – множественные крупные кисты (14 больных), третья группа – множественные мелкие кисты (39 больных).

При динамическом наблюдении разные формы ЛАМ имели особенности течения процесса, приведенные в таблице 10.

Таблица 10.– Динамика клинико-лучевых проявлений лимфангио-лейомиоматоза легких

Форма	Число больных		Прогрессирование процесса		Стабильное течение		Волнообразное течение		Лечение ингибиторами mTOR	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Диффузная	64	77,1	31	48,4	22	34,3	10	15,6	21	32,8
Узловая	15	18,1	5	33,3	10	66,7	1	6,7	-	-
Смешанная	4	4,8	2	50	2	50	-	-	-	-
Всего	83	100	38	45,8	32	38,6	11	13,3	21	25,3

Таким образом, наиболее тяжелый характер течения имели диффузная и смешанная формы ЛАМ (прогрессирование у половины больных). Узловая форма характеризовалась стабильным течением (66,7%). Волнообразное течение, выявленное у больных диффузной формой ЛАМ, было связано со стабилизацией процесса на фоне лечения ингибиторами mTOR.

4.1 Клинико-лучевые характеристики течения заболевания у пациентов первой группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

Течение заболевания у больных первой группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких характеризовалось стабильностью течения у большинства пациенток.

В большинстве случаев наблюдалось стабильное течение процесса (9 пациенток – 81,8 %). У двух пациенток из первой группы выявлялись лейомиомы почек, без увеличения размеров за период динамического наблюдения. Присоединение ТЭЛА было выявлено у 1 больной. Выраженных функциональных изменений (КИФВД, ОФЭКТ) у пациентов этой группы выявлено не было (рисунок 18).

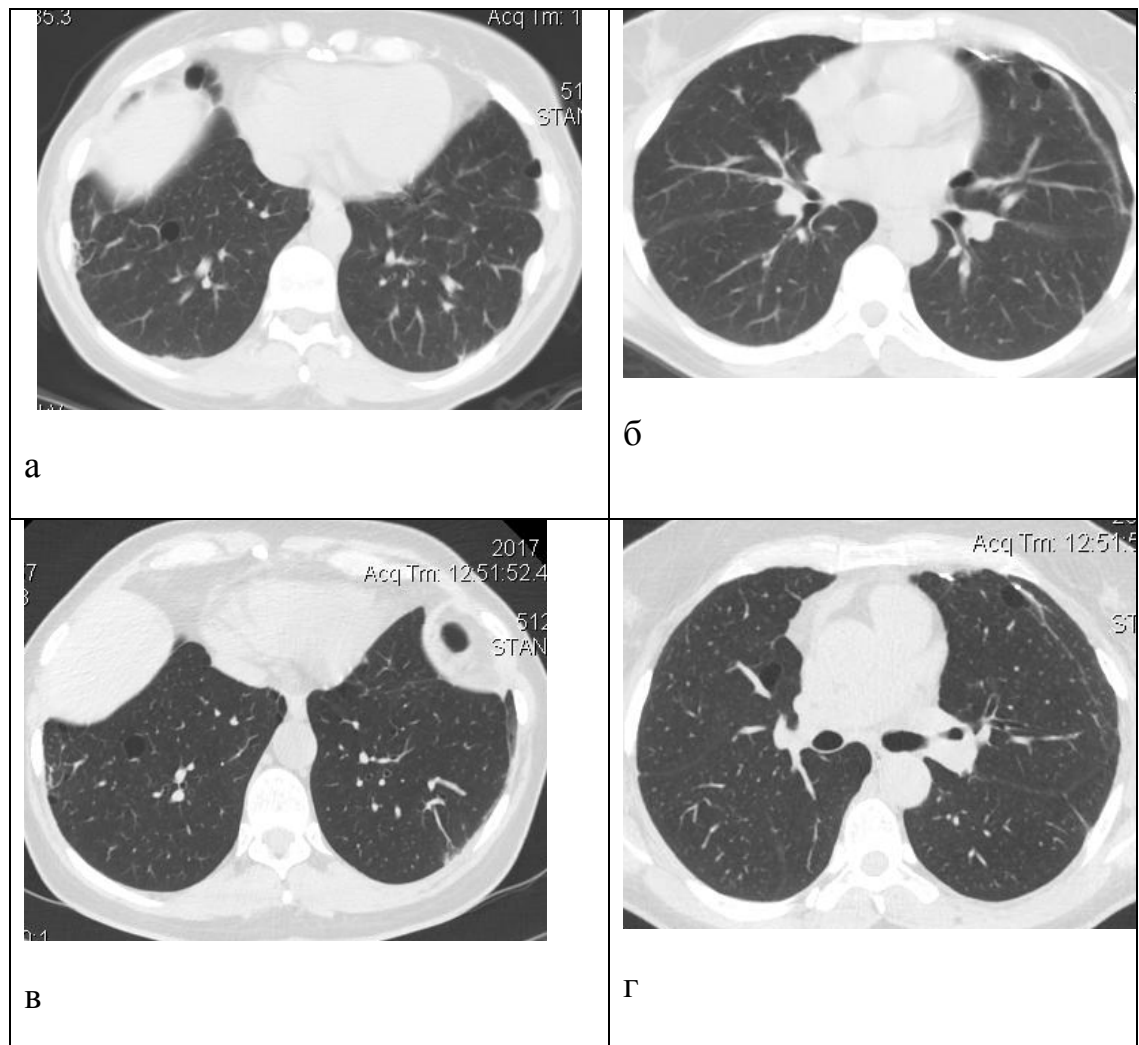


Рисунок 18.— Пациентка К., 54г. Первая группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

Отсутствие динамики увеличения размеров и количества кист за период наблюдения более шести лет (а, б - 06.07.2011г., в, г- 24.01.2017г)

У 2 пациенток первой группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких отмечалось нарастание количества кист с формированием клинико-лучевой картины, характерной для больных третьей группы (рисунок 19).

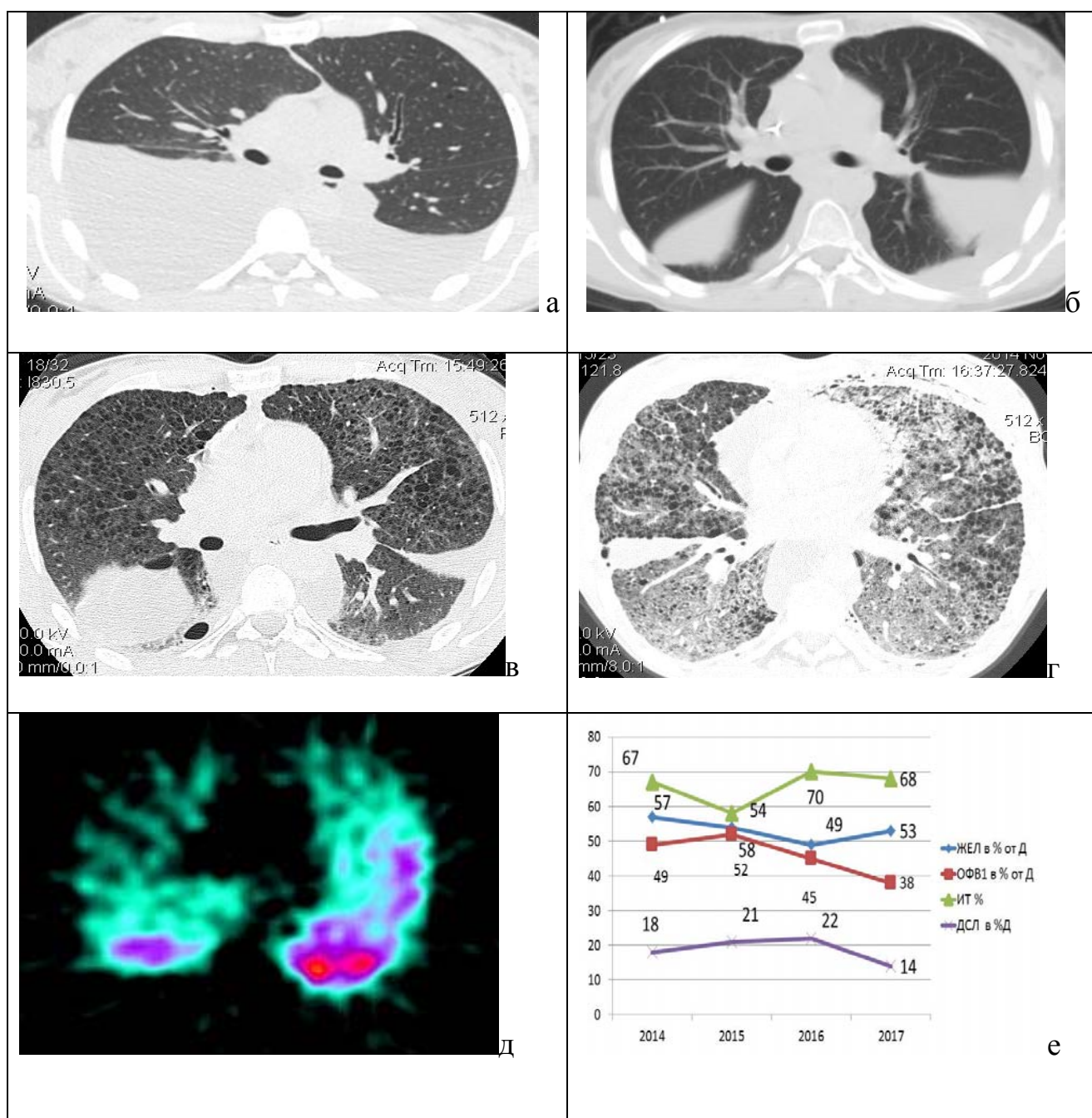


Рисунок 19. –Большая Л., 28л. (И/Б 37066/С2017)

Первая группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза, прогрессирующее течение. Соответствие динамики показателей КИФВД (в % от должного) изменениям, выявленным при КТ. На КТ от 21.09.2012г. (а), 15.11.2012г (б) и 19.06.2014г. (г) отмечается нарастание числа мелких тонкостенных воздухосодержащих кист в легочной ткани (от единичных до множественных), частичное слияние их между собой, выраженные двусторонние диффузные перфузионные нарушения при ОФЭКТ (д), нарастание смешанных нарушений вентиляционной способности легких в сочетании с резкими диффузионными нарушениями при КИФВД (е).

Таким образом, течение заболевания у пациентов первой группы диффузной формы ЛАМ характеризовалось в большинстве случаев стабильным благоприятным клиническим течением, отсутствием нарастания патологических изменений при КТ и КИФВД. Однако у двух пациенток наблюдалась отрицательная динамика с формированием клинико-лучевой картины поражения, характерной для третьей группы диффузной формы ЛАМ, что делает возможным предположить, что выявляемые в этой группе изменения являются проявлениям ранней стадии заболевания.

4.2 Клинико-лучевые характеристики течения заболевания у пациентов второй группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

Течение заболевания у пациентов второй группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких было менее стабильным, чем в первой группе. У 6 больных второй группы (46%) определялась отрицательная динамика течения основного заболевания в виде нарастание числа кист, появления отека интерстиция, ухудшения перфузионных показателей при ОФЭКТ, сочетание обструктивных и диффузионных нарушений при проведении КИФВД (рисунок 20).

При проведении терапии ингибиторами mTOR (у 7 больных второй группы) выявлялся частичный регресс лимфостаза в клетчаточных пространствах и в легочной ткани, частичный регресс хилоторакса, хилезного перикардита, хилезного асцита, стабилизация функциональных показателей. Внеторакальные изменения были выявлены у 11 пациентов 2 группы: лейомиомы матки – у 2 больных, лейомиомы почек – у 3, забрюшинные внеорганные лейомиомы – у 4, лейомиомы средостения – у 1 пациентки.

Таким образом, для пациенток второй группы было характерно, более тяжелое клиническое состояние, чем у пациентов первой группы, в сочетании со

стабильным течением процесса (у 8 пациенток) и преобладанием обструктивных нарушений при проведении КИФВД.

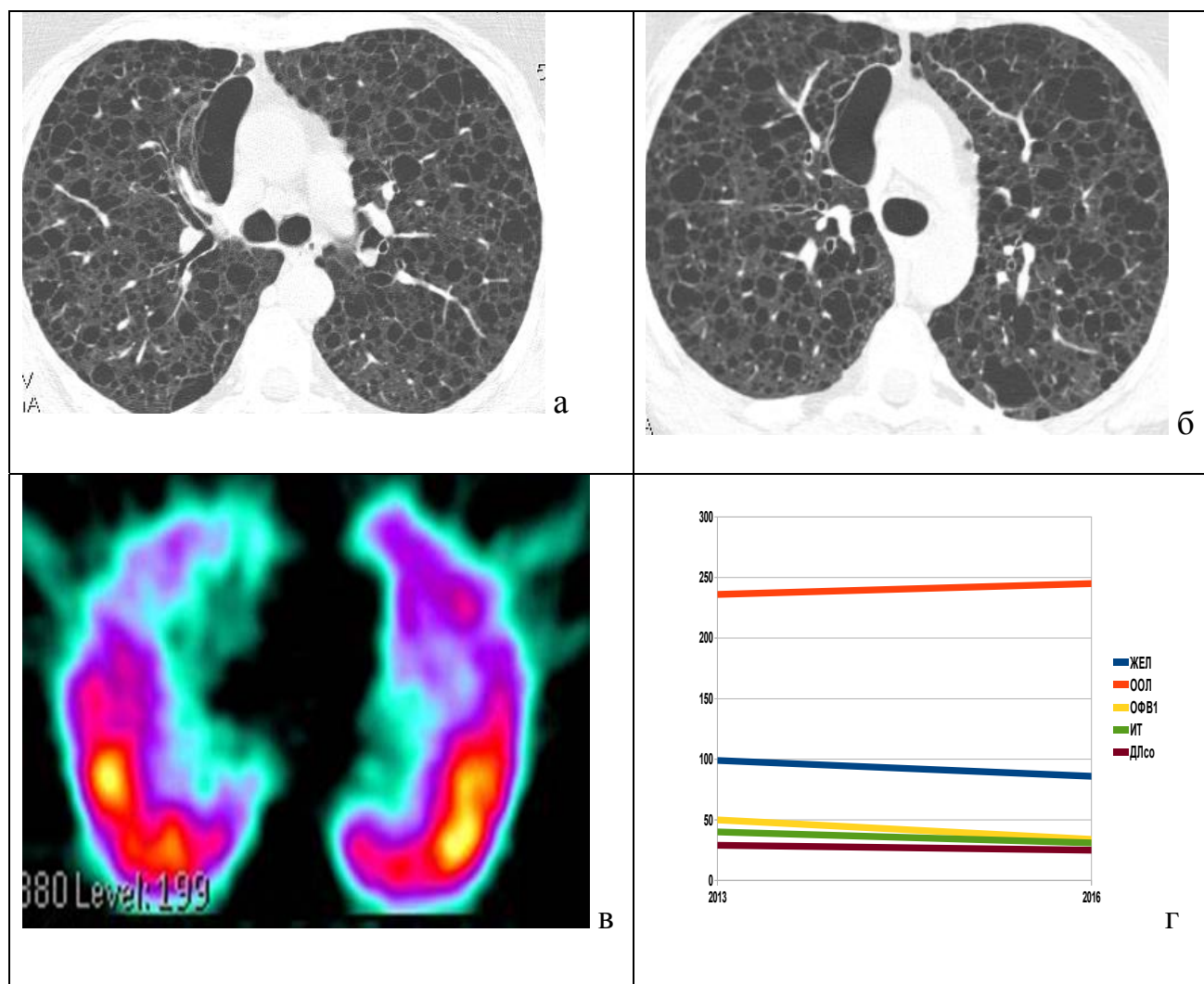


Рисунок 20. – Больная Р., 46л. (И/Б 30817/С2017). Вторая группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

Сопоставление динамики показателей КИФВД (в % от должного) и данных КТ. На КТ от 24.01.2013г. (а) и 01.11.2016г. (б) отмечается нарастание числа и размеров множественных крупных тонкостенных воздухосодержащих кист в легочной ткани, с признаками их парадоксальной вентиляции, выраженными двусторонними перфузионными нарушениями с наличием аперфузии в области расположения крупных кист (в) и стабильно низкими функциональными показателями, свидетельствующими о сочетании обструктивных нарушений с ухудшением условий газообмена (г)

У 4 пациенток процесс медленно прогрессировал с ухудшением показателей комплексного исследования функции дыхания и отрицательной динамикой по данным КТ-исследования.

У двух пациенток процесс прогрессировал быстро с выраженной отрицательной динамикой по данным КТ и функциональным показателям, с относительной стабилизацией на фоне приема препаратов mTOR.

При проведении статистического анализа с использованием пакета SPSS – 20.0. и расчетом точного критерия Фишера (p) у пациентов второй группы диффузной формы ЛАМ был статистически значимо определен прогрессирующий характер течения заболевания, связанный с наличием следующих КТ-признаков: нарастание размеров (ТКФ, $p < 0,05$) и количества кист в динамике (ТКФ, $p < 0,0001$), слиянии кист (ТКФ, $p < 0,003$), наличии их «парадоксальной вентиляции» (ТКФ, $p < 0,05$).

4.3 Клинико-лучевые характеристики течения заболевания у пациентов третьей группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

Ухудшение течение заболевания определялось у 23(59%) пациентов третьей группы, имело быстрое прогрессирование и тяжелые клинические проявления (нарастание одышки, вплоть до одышки в покое). При проведении комплексного клинико-лучевого обследования оно характеризовалось нарастанием количества кист на КТ, ухудшением перфузионных показателей на ОФЭКТ, выраженными нарушениями при проведении КИФВД: нарушения механики носили смешанный характер, выявлялись как обструктивные, так и рестриктивные изменения в сочетании с резким ухудшением условий газообмена в легких (снижение ЖЕЛ, ОФВ1, диффузионной способности легких) (рисунок 21).

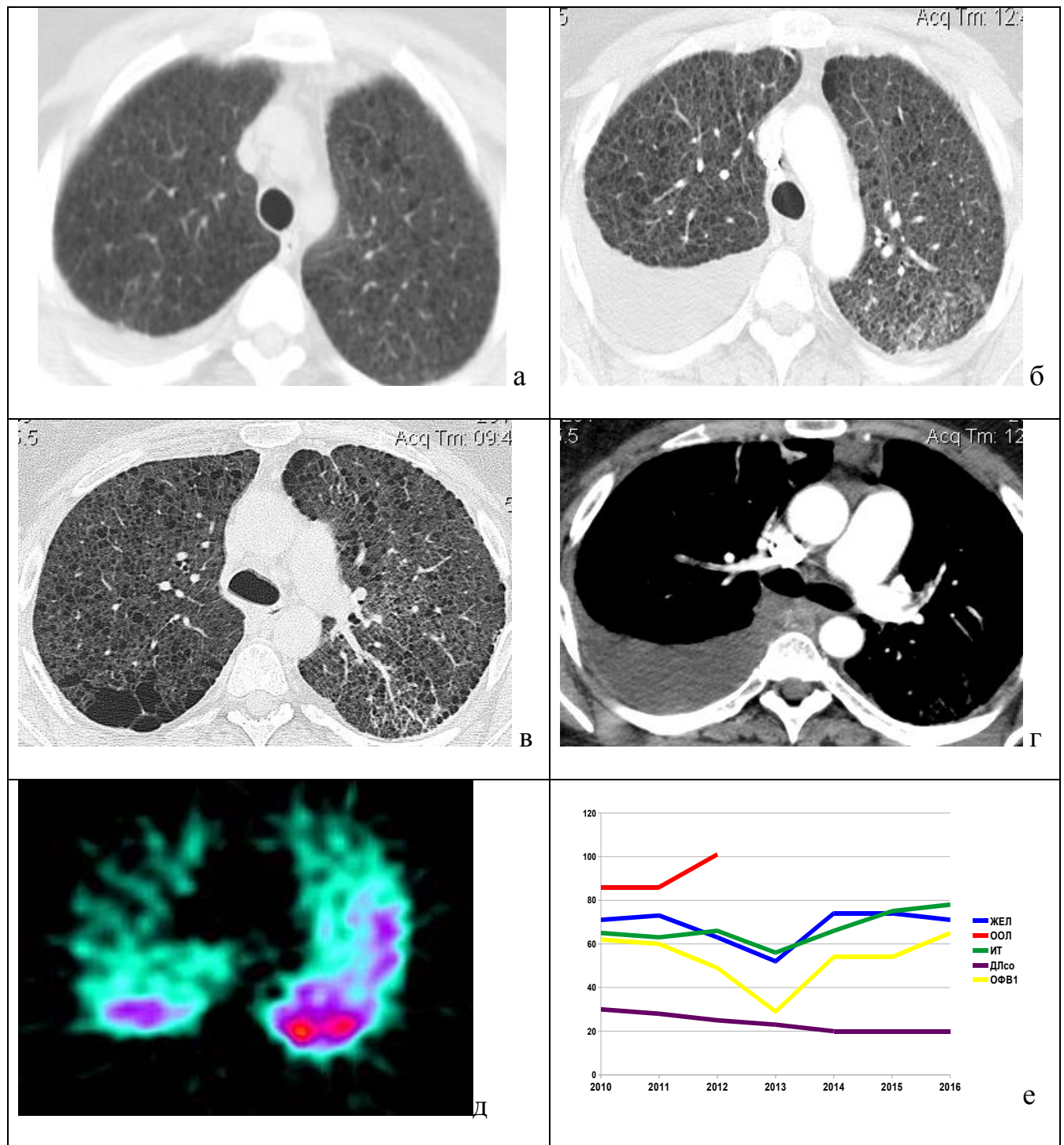


Рисунок 21.— Больная К., 40л. (И/Б 48746/С2017). Третья группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

Сопоставление динамики показателей КИФВД (в % от должного) и данных КТ. На КТ от 08.12.2011г. (а), 28.03.2013г. (б, в) и 14.05.2016г. (г) отмечается нарастание числа множественных мелких тонкостенных воздухосодержащих кист в легочной ткани, частичное слияние их между собой, выраженные двусторонние диффузные перфузионные нарушения при ОФЭКТ (в) и ухудшение функциональных показателей, свидетельствующих о выраженных рестриктивных и диффузионных нарушениях (г)

При проведении терапии ингибиторами mTOR у 14 пациентов третьей группы выявлялся частичный регресс лимфостаза в клетчаточных пространствах и в легочной ткани, частичный регресс хилоторакса, хилезного перикардита, хилезного асцита, стабилизация функциональных показателей (рисунок. 22).

Внеторакальные изменения были выявлены у 30 пациенток третьей группы: лейомиомы матки – у 14 больных, лейомиомы почек – у 8, печени – у 3, внеорганные лейомиомы – у 13, лейомиомы средостения – у 6 пациенток.

Таким образом, для пациенток третьей группы было характерно быстрое прогрессирование процесса с нарастанием кистозной трансформации легочной паренхимы, наличием осложнений течения заболевания и ухудшением функциональных показателей.

При проведении статистического анализа с использованием пакета SPSS – 20.0. и расчетом точного критерия Фишера (p) у пациентов третьей группы диффузной формы ЛАМ был статистически значимо определен прогрессирующий характер течения заболевания, связанный с наличием следующих КТ-признаков: нарастание размеров и количества кист (ТКФ, $p < 0,001$), появление кист, диаметром более 10мм (ТКФ, $p < 0,03$), слияние кист (ТКФ, $p < 0,01$), лимфостаз (ТКФ, $p < 0,001$).

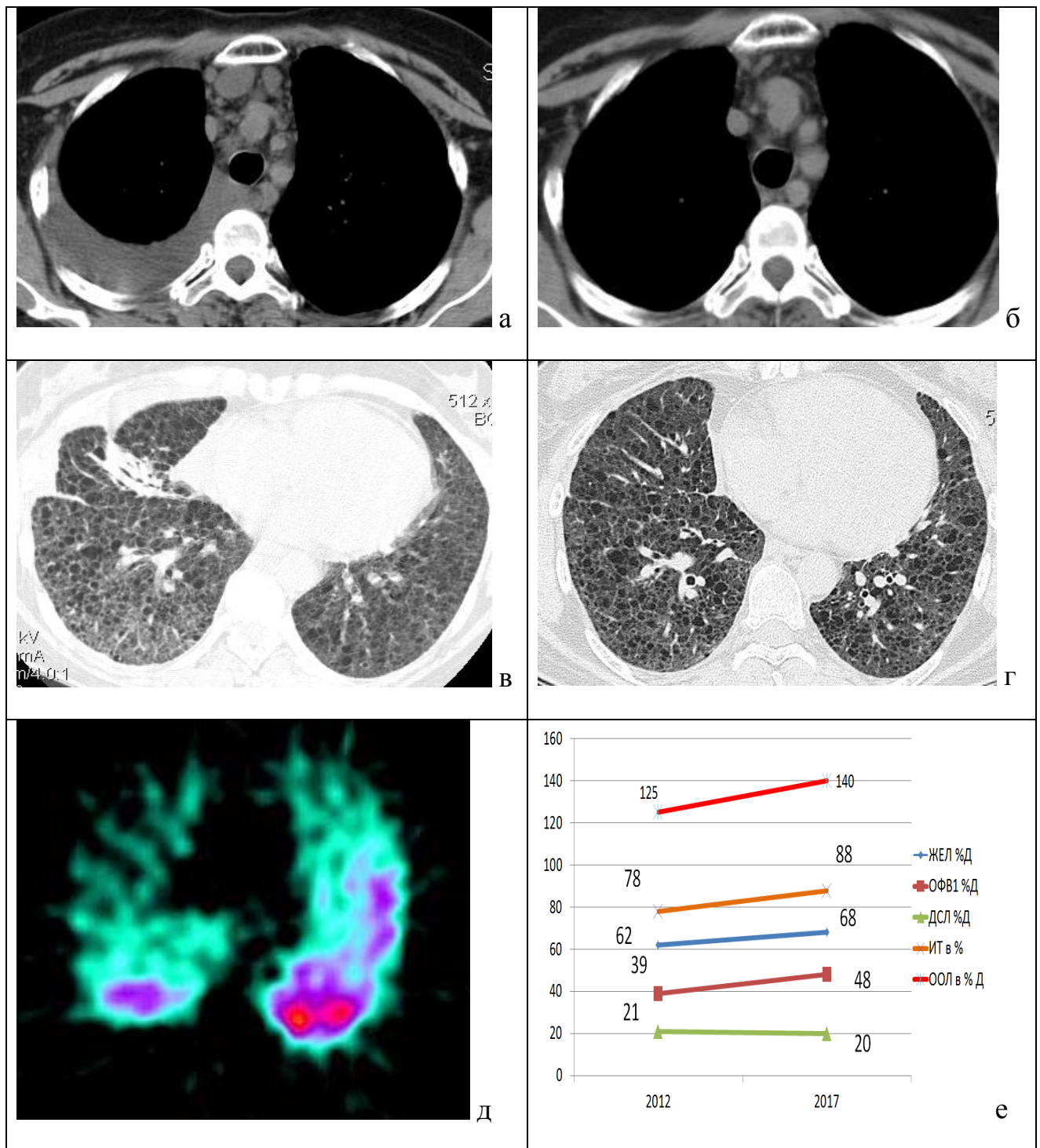


Рисунок 22. – Больная С., 53г. (И/Б 33787\С2017). Третья группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких

Сопоставление динамики показателей КИФВД (в %) и КТ. На КТ от 15.07.2011г. (а, в) и 09.09.2013г. (б, г) отмечается частичный регресс отека интерстиция, отека жировой клетчатки средостения и правостороннего хилоторакса, выраженные двусторонние диффузные перфузионные нарушения при ОФЭКТ (д), улучшение функциональных показателей (е)

4.4 Клинико-лучевые характеристики течения заболевания у пациентов с узловой формой лимфангиолейомиоматоза легких

Для узловой формы ЛАМ, выявленной у 15 пациенток, было характерно благоприятное течение процесса с медленным нарастанием числа и размеров округлых образований (у 5 пациенток) в легких, отсутствием существенных изменений при проведении КИФВД и ОФЭКТ (рисунок. 23).

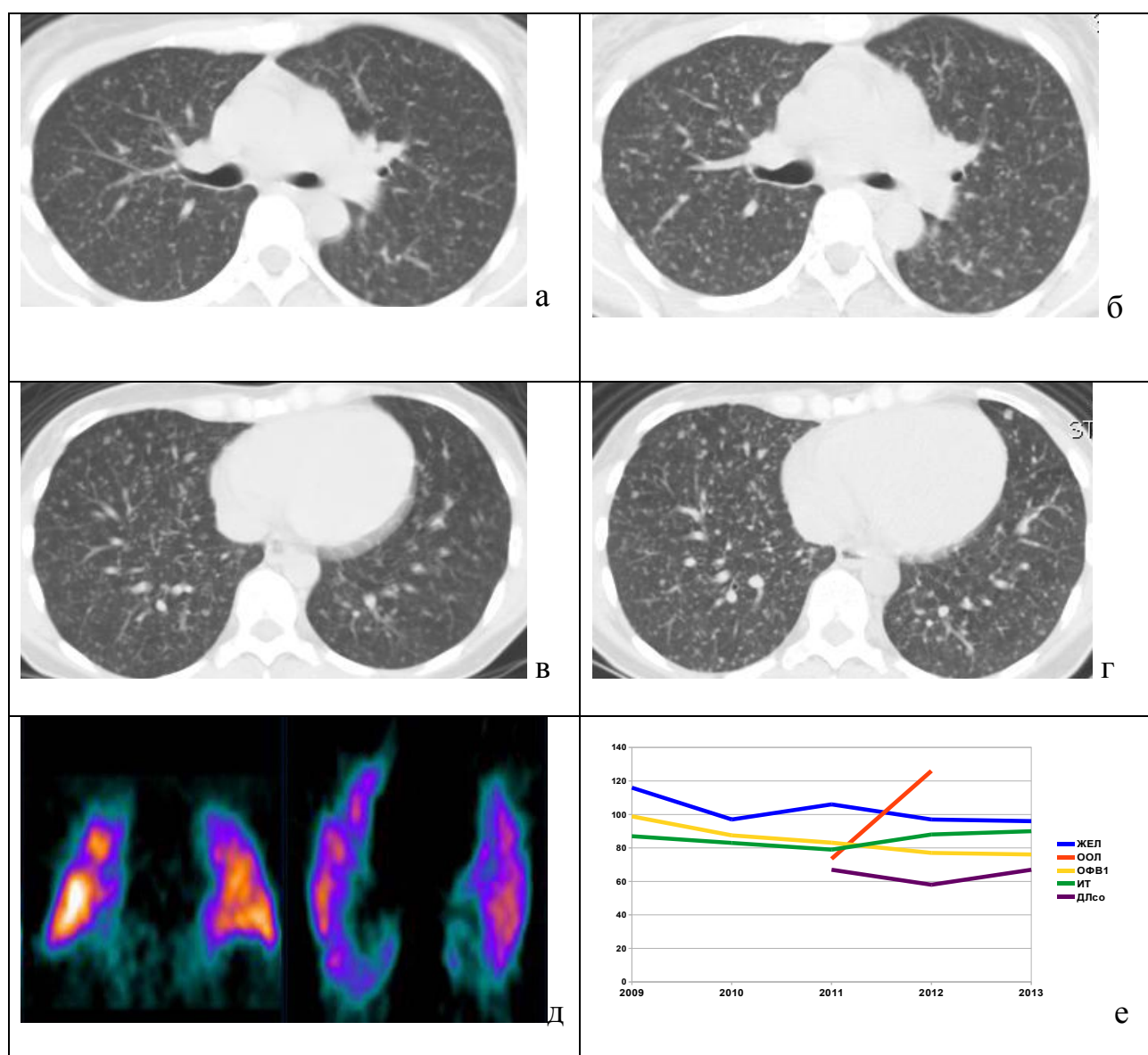


Рисунок 23. – Пациентка К., 42г., (амбулаторная карта № 66938/A12). Узловая форма лимфангиолейомиоматоза легких

На КТ от 14.05.2012г. (а, б) и 15.12.2014г. (в, г) отмечается незначительное нарастание размеров и количества очагов в легочной ткани. Отсутствие изменений при ОФЭКТ (д), стабильные показатели КИФВД (е)

У 3 пациенток с узловой формой ЛАМ отмечалось изменение структуры мягкотканых узлов в легочной ткани с появлением в части из них воздухосодержащих полостей (рисунок 24).

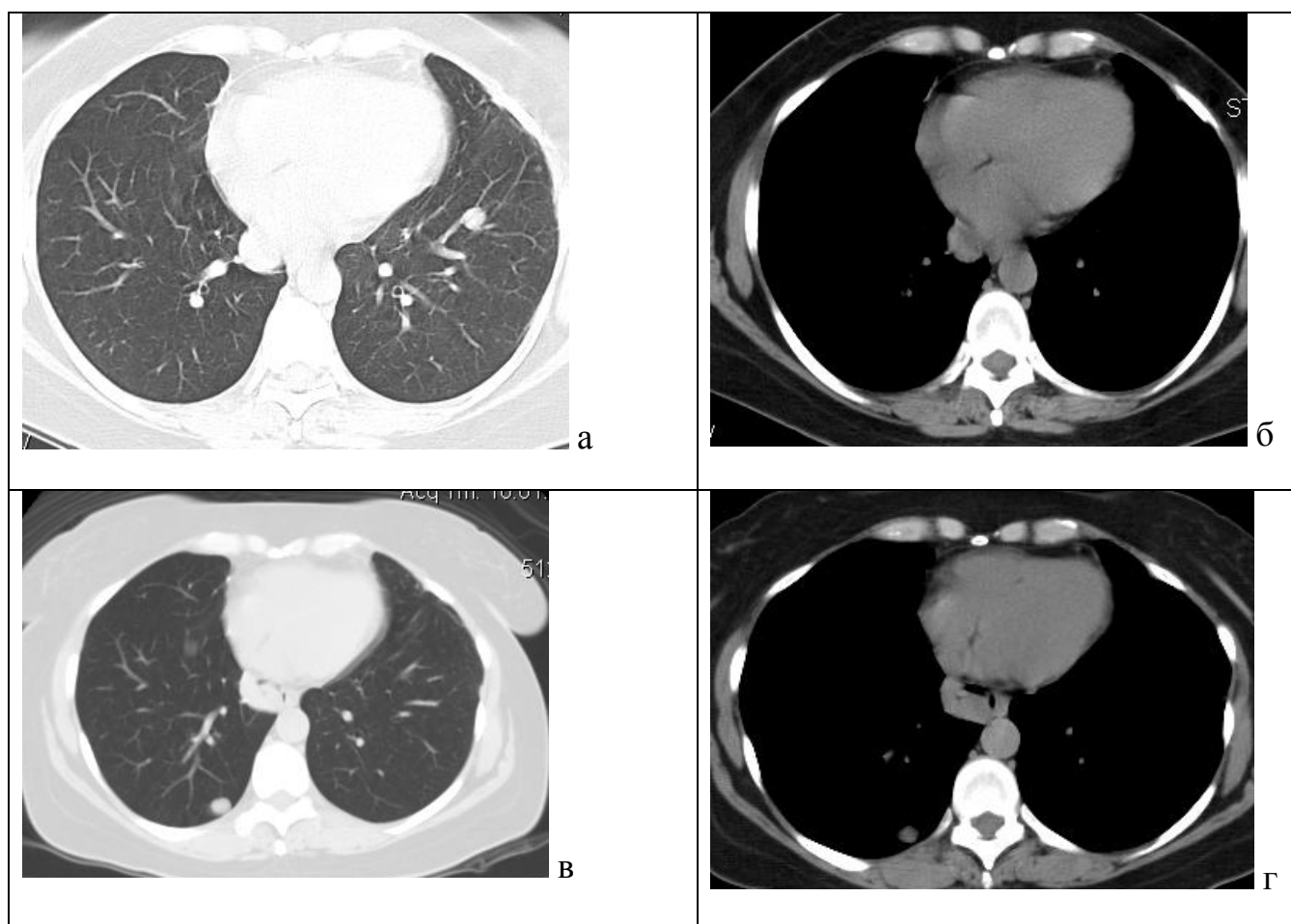


Рисунок 24. – Пациентка Б., 53г. Узловая форма лимфангиолейомиоматоза легких

На КТ за период наблюдения с 01.11.2011г (а, б) по 30.04.2013г (в, г) отмечается увеличение размеров и количества узловых образований в легочной ткани, изменение структуры узлы в парамедиастинальных отделах S7 справа - появление в нем воздухосодержащих включений

У одной пациентки отмечался регресс нодулярных образований в легочной ткани (гистологически верифицированные лейомиомы), образования в правой

доле печени (лейомиома по данным МРТ, УЗИ) на фоне установления климакса (рисунок 25).

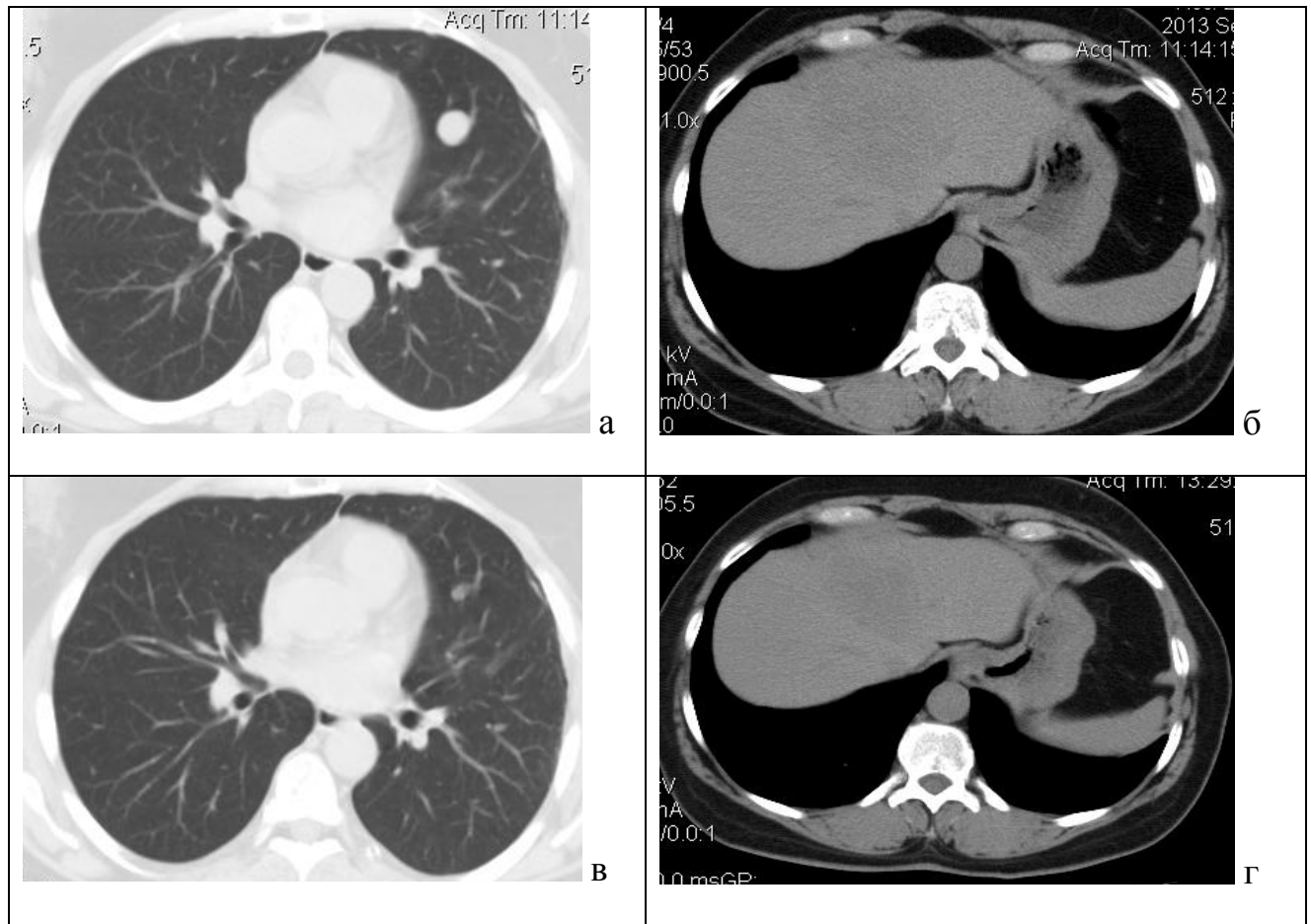


Рисунок.25. – Пациентка Т., 55л. Узловая лимфангиолейомиоматоза легких

На КТ от 30.09.13 (а, б) и 04.12.15 (в, г) отмечается уменьшение размеров нодулярного образования в парамедиастинальных отделах S5 левого легкого, изоденсного паренхиме печени образования в правой доле

Внеторакальные изменения были выявлены у 10 пациентов с узловой формой ЛАМ: лейомиомы матки – у 10 больных, лейомиомы почек – у 1, лейомиома печени – у 1 больной.

Таким образом, узловая форма ЛАМ характеризовалась благоприятным течением: в большинстве случаев отсутствием выраженных нарушений функциональных показателей и отрицательной динамики при КТ.

4.5 Клинико-лучевые характеристики течения заболевания у пациентов со смешанной формой лимфангиолейомиоматоза легких

При смешанной форме ЛАМ, выявленной у 4 больных, на КТ определялись признаки как диффузной, так и узловой форм с признаками прогрессирования процесса у двух больных (рисунок 26).

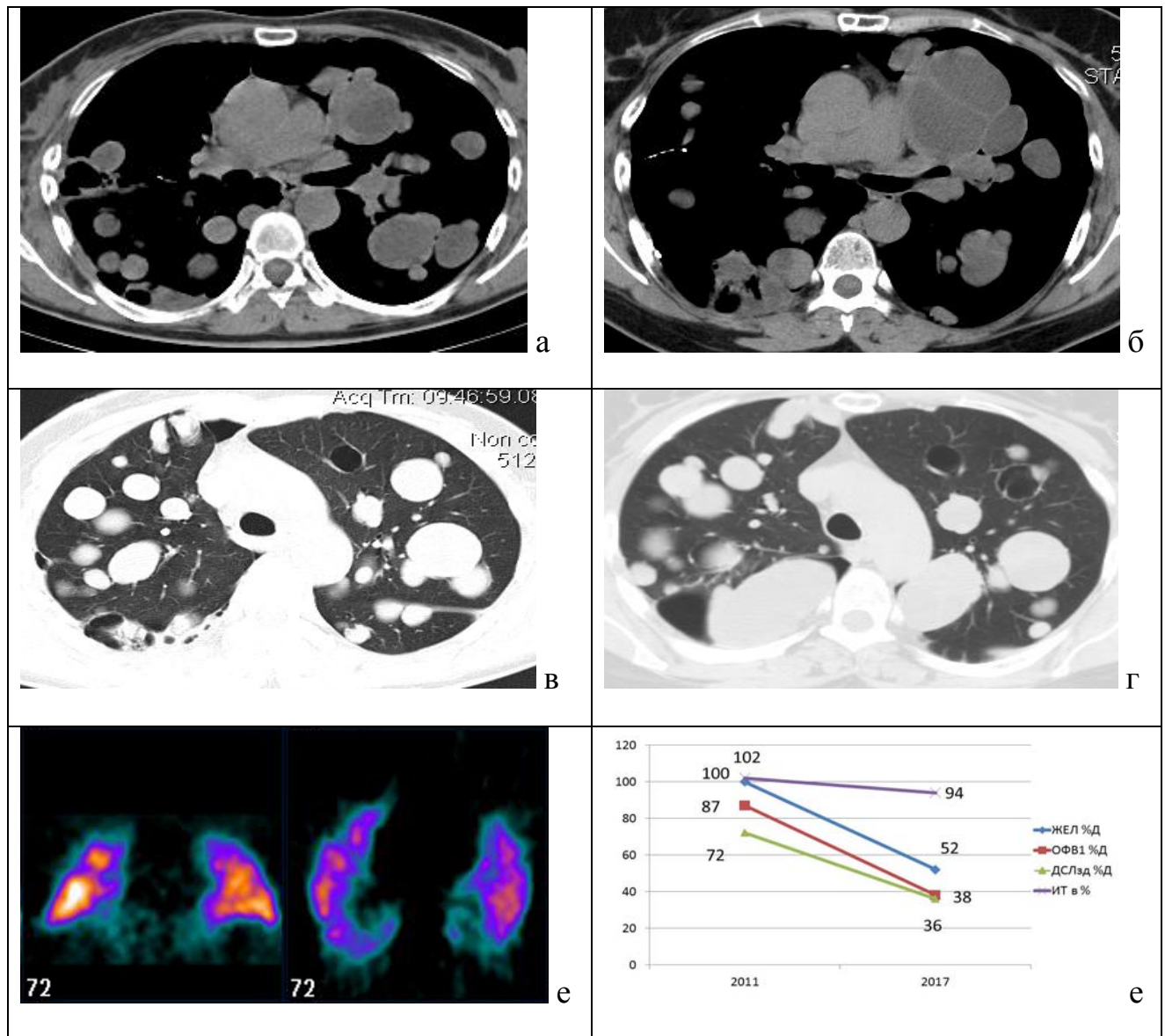


Рисунок 26. – Пациентка 3., 44г. (И/Б 34771/С2017). Гистологически верифицированная смешанная форма лимфангиолейомиоматоза легких

На КТ от 21.02.2011г. (а, в), 02.12.2014г. (б, г) отмечается прогрессирование кистозного и очагового поражения в легочной ткани, двусторонние перфузионные нарушения при ОФЭКТ (д), ухудшение показателей дыхания при КИФВД (е)

Внеторакальные изменения были выявлены у 4 пациентов со смешанной формой ЛАМ: лейомиомы матки – у 2 больных, лейомиомы почек – у 2, лейомиомы печени – у 2 пациенток.

Таким образом, наличие смешанной формой лимфангиолейомиоматоза легких подтверждает единый механизм формирования разных форм ЛАМ, а его более тяжелое течение, чем узловатая форма ЛАМ может свидетельствовать о том, что оно связано с диффузным поражением сосудистого русла, приводящим к выраженным перфузионным и диффузионным нарушениям в легочной ткани.

При проведении статистического анализа с использованием пакета SPSS – 20.0., расчетом точного критерия Фишера (p), анализе результатов исследования по алгоритму «CHAID» с построением «Деревьев решений» и прогнозирования течения процесса при подборе наиболее значимых признаков были определены следующие закономерности:

У пациентов второй группы диффузной формы ЛАМ был статистически значимо определен прогрессирующий характер течения заболевания, связанный с наличием следующих КТ-признаков: нарастание размеров (ТКФ, $p < 0,05$) и количества кист в динамике (ТКФ, $p < 0,0001$), слияние кист (ТКФ, $p < 0,003$), наличие их «парадоксальной вентиляции» (ТКФ, $p < 0,05$).

У пациентов третьей группы диффузной формы ЛАМ был статистически значимо определен прогрессирующий характер течения заболевания, связанный с наличием следующих КТ-признаков: нарастание размеров и количества кист (ТКФ, $p < 0,001$), появление кист, диаметром более 10мм (ТКФ, $p < 0,03$), слияние кист (ТКФ, $p < 0,01$), нарастание отека периферического легочного интерстиция (ТКФ, $p < 0,001$; $p = 0,000$, Хи-квадрат 90,073), пневмохилоторакс ($p = 0,001$, Хи-квадрат 10,649), расширение ствола легочной артерии более 30мм ($p = 0,001$, Хи-квадрат 10,910). Отрицательная зависимость определялась при наличии лимфаденопатии живота ($p = 0,003$, Хи-квадрат 71,979), что было связано с регрессом патологических изменений на фоне проведения этиопатогенетической терапии.

Волнообразное течение ЛАМ было связано с выявлением при КТ внутригрудной лимфаденопатии ($p = 0,000$, Хи-квадрат 147,325), однородным распределением кист, как в ядерных, так и в кортикальных отделах легких ($p = 0,000$, Хи-квадрат 41,029) и тенденцией к их слиянию ($p = 0,000$, Хи-квадрат 17,000).

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗА ЛЕГКИХ

Коморбидные процессы определялись у 25 больных (первая группа диффузной формы ЛАМ – у 1 пациентки, вторая группа диффузной формы ЛАМ – у 3; третья группа диффузной формы ЛАМ – у 17 пациентов, узловая форма – у 4 больных: альвеолярно-интерстициальный отек легких (в результате сердечной недостаточности или РДС – у 4 пациенток), ТЭЛА – у 11 больных, присоединение воспаления у 10 пациентов (таблица 11).

Таблица. 11. – Коморбидные процессы, выявляемые при лучевом обследовании у пациенток с лимфангиолейомиоматозом легких

Форма	Число больных		Коморбидность		Отек легких		Воспаление		ТЭЛА	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Диффузная	64	77,1	21	32,8	4	6,3	8	12,5	9	14,1
Узловая	15	4,8	4	26,7	-	-	2	13,3	2	13,3
Смешанная	4	18,1	1	25	-	-	-	-	1	25
Всего	83	100	26	31,3	4	4,8	10	12,0	11	13,3

Таким образом, коморбидные процессы в легких определялись у трети пациентов с ЛАМ (26 больных – 31,3%). Наиболее часто определялось присоединение ТЭЛА (13,3 %) и воспаления (12,0%).

Распределение коморбидной патологии по группам диффузной формы ЛАМ представлено в таблице 12.

Таблица 12. Коморбидные процессы, выявляемых при лучевом обследовании у пациенток с диффузной формой лимфангиолейомиоматозом легких

Форма	Число больных		Коморбидность		Отек легких		Воспаление		ТЭЛА	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Диффузная	64	77,1	21	32,8	4	6,3	8	12,5	9	14,1
Узловая	15	4,8	4	26,7	-	-	2	13,3	2	13,3
Смешанная	4	18,1	1	25	-	-	-	-	1	25
Всего	83	100	26	31,3	4	4,8	10	12,0	11	13,3

Таким образом, коморбидные процессы в легких наиболее часто определялись у пациенток 3 группы диффузной формы лимфангиолейомиоматозом легких (17 больных).

Наиболее грозным коморбидным состоянием, выявляемым у пациенток с ЛАМ явился отек легких, выявленный у 4 пациенток. При этом ведущим методом диагностики являлась КТ, так как выполнение функциональных было тестов невозможно из-за тяжести состояния (рисунок 27).

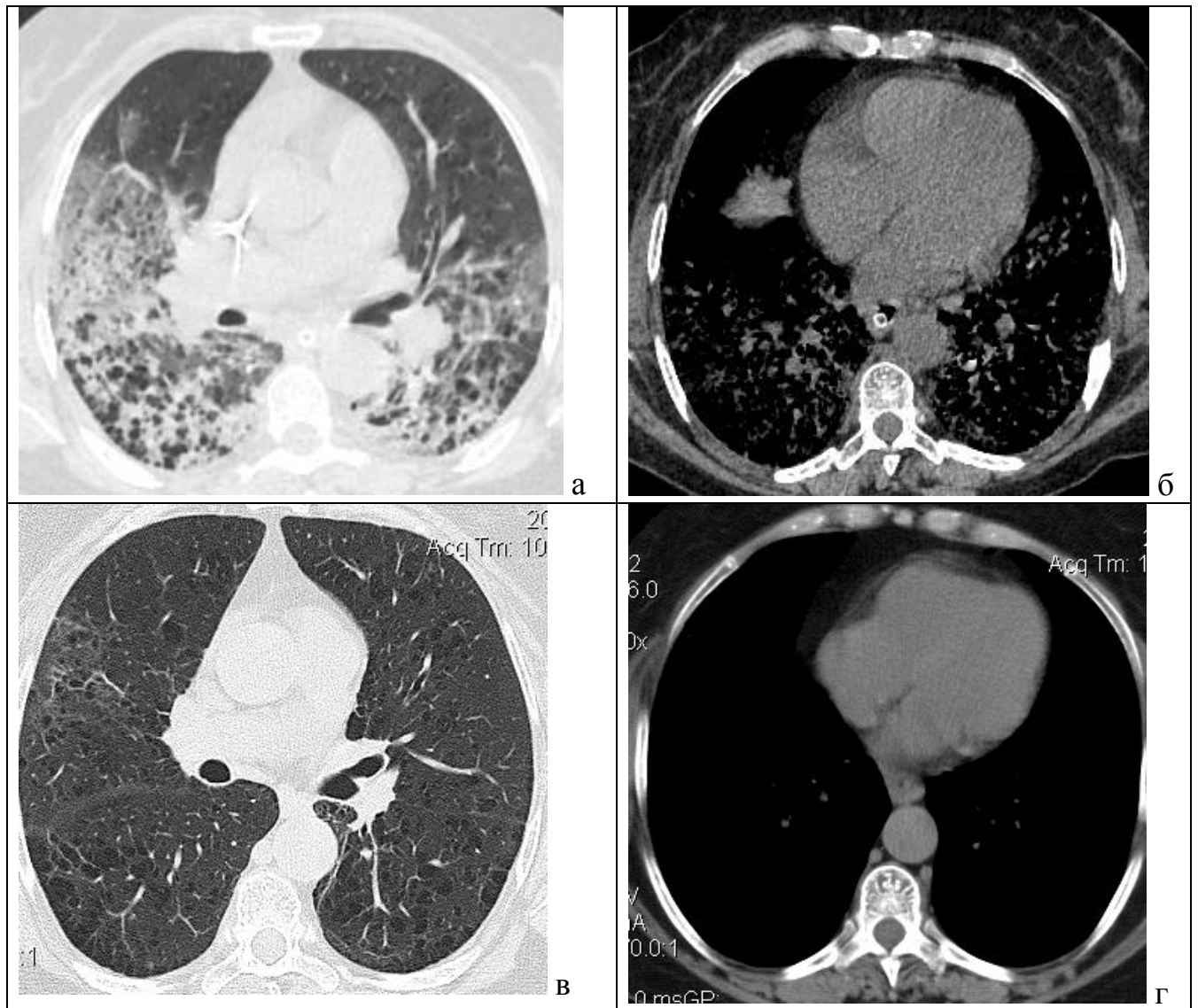


Рисунок 27. – Пациентка А., 59л (И/Б 34771/С2016). Третья группа диффузной формы ЛАМ. Альвеолярно-интерстициальный отек легких

На КТ положительная динамика двусторонних альвеолярно-интерстициальных изменений в легочной ткани от 23.02.16г (а, б) к 21.11.16г (в, г) на фоне лечения в условиях реанимационного отделения. КТ-картина третьей группы диффузной формы ЛАМ: множественные мелкие тонкостенные воздухосодержащие кисты в обоих легких, без КТ-признаков нарастания мультикистозной трансформации (а, в)

Присоединение ТЭЛА, выявленное у 9 (10,8%) пациентов клинически было сложно диагностировать, т.к. кровохарканье, одышка и плевральный выпот были характерны для основного заболевания. Выявление этой коморбидности требовало применения КТ-ангиографии и ОФЭКТ для оценки давности и распространенности процесса (рисунок 28).

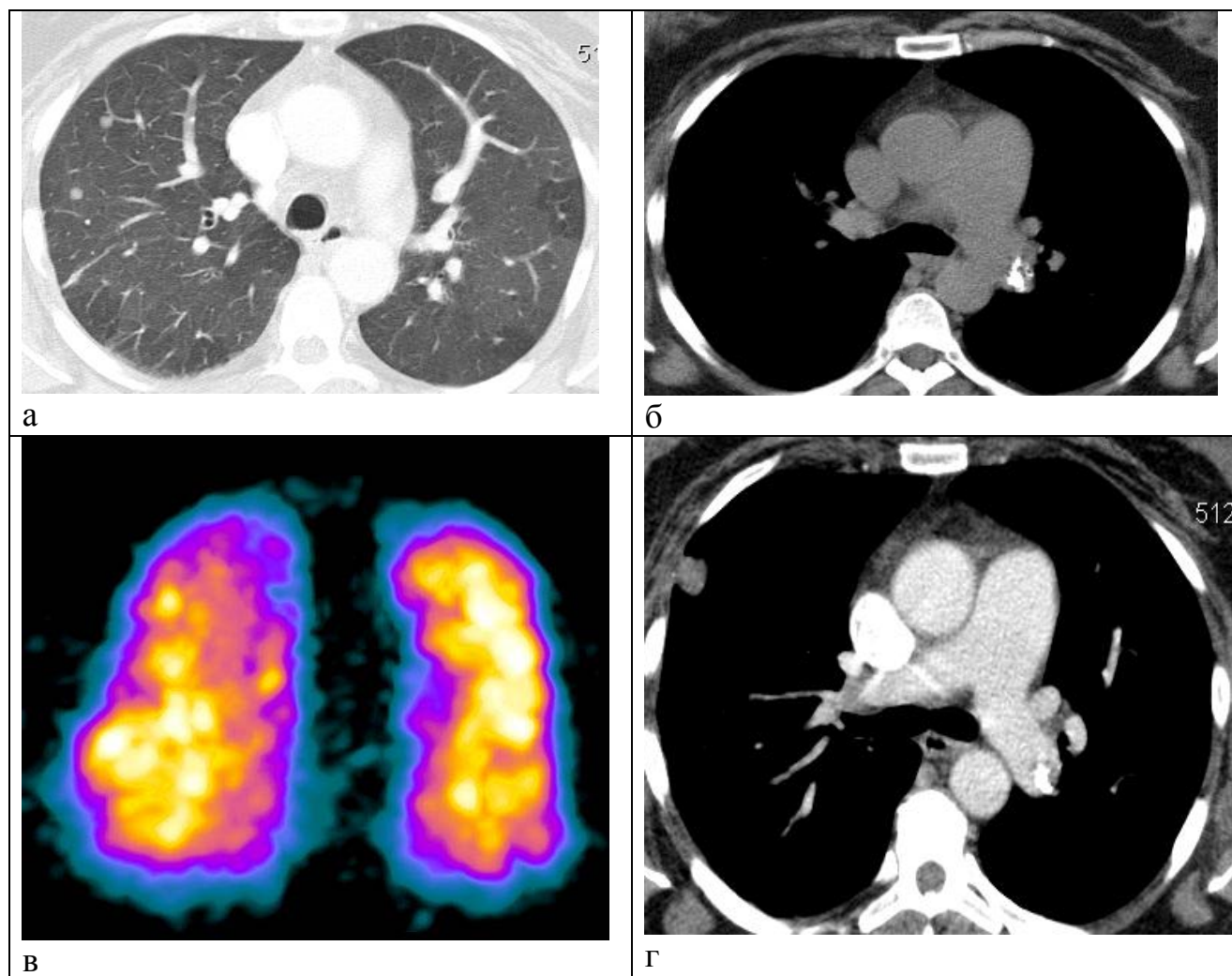


Рисунок 28. – Пациентка В., 56л. (И/Б 12324/С2014). ТЭЛА при узловой форме лейомиоматоза

При нативной КТ в легочном электронном окне (а) определяются множественные мягкотканые узлы округлой формы, выраженная мозаичность легочной рисунка (обструктивные, перфузионные нарушения). На КТ в мягкотканом электронном окне в левой главной ветви легочной артерии определяется патологическое обызвествление неправильной формы (б), подтверждаемое при проведении болюсного контрастирования (г), при ОФЭКТ – перфузионные нарушения треугольной формы в субплевральных отделах (в)

У 10 (12,0 %) больных на поздних стадиях заболевания появлялись инфильтративные изменения интерстициального (вследствие присоединения вирусной инфекции или пневмоцистной пневмонии) и (или) альвеолярного характера (присоединение бактериальной флоры), утолщение стенок кист и появление воспалительного содержимого в их полостях (рисунок. 29).

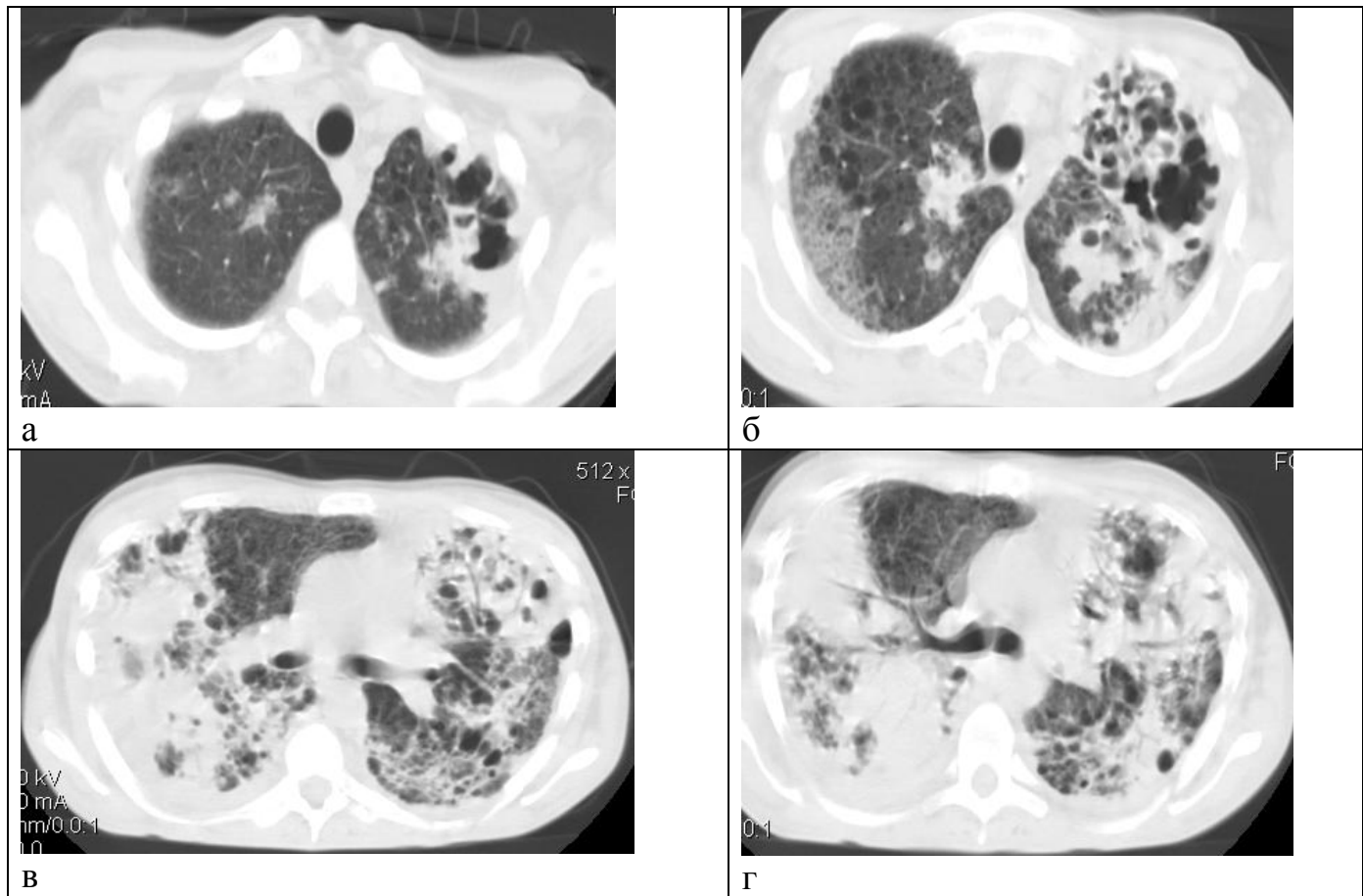


Рисунок 29. – Пациентка Г., 35г. (И/Б 5676/С2005). Второй тип диффузной формы лимфангиолейомиоматоза легких, осложненной воспалением

На КТ от 14.11.2005г. (а, б, в, г), определяются множественные мелкие и крупные воздухосодержащие кисты в легочной ткани, стенки которых утолщены, вокруг них выявляется распространенная инфильтрация альвеолярно-интерстициального характера (воспаление, вызванное синегнойной палочкой)

У 2 больных воспалительные изменения при КТ определялись как появление перибронхиальных инфильтративных изменений и локальных бронхогенных очагов небольшого диаметра (до 5мм) – КТ-картина «дерева в почках» (рисунок 30).

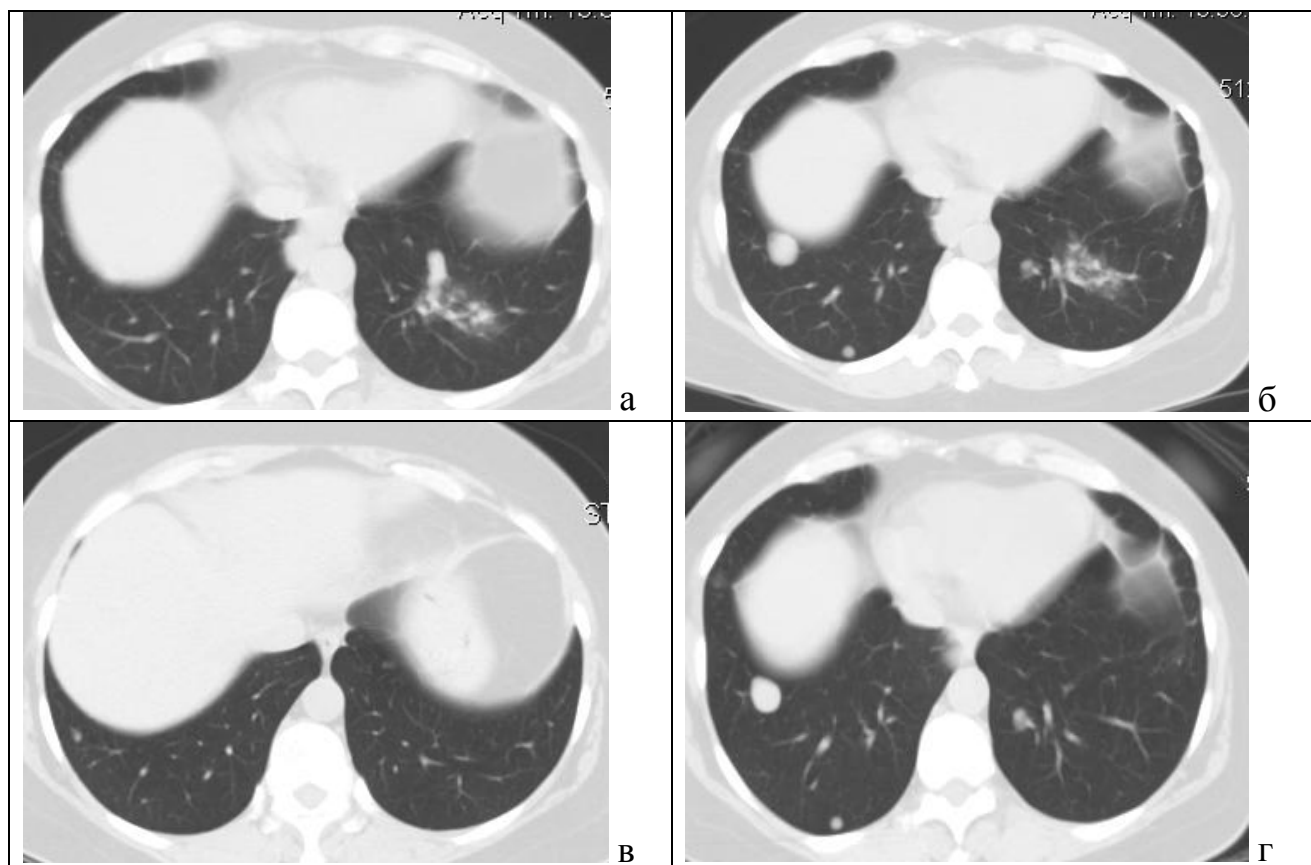


Рисунок 30. – Пациентка Б., 33г. (И/Б 2123/С2014). Гистологически верифицированная узловая форма

Клинико-рентгенологическая картина присоединения воспалительных изменений (по типу бронхопневмонии) в S8 нижней доли левого легкого от 11.03.2014г (а, б) с полным регрессом изменений к 26.03.2014г (в, г)

Формирование мицетом, выявленных у 2 пациенток, характеризовалось при КТ появлением содержимого мягкотканной плотности в кистах. Для них был характерен симптом «погремушки» – изменение положения содержимого, при изменении положения тела при сканировании и регресс при проведении противомикотической терапии (рисунок 31).

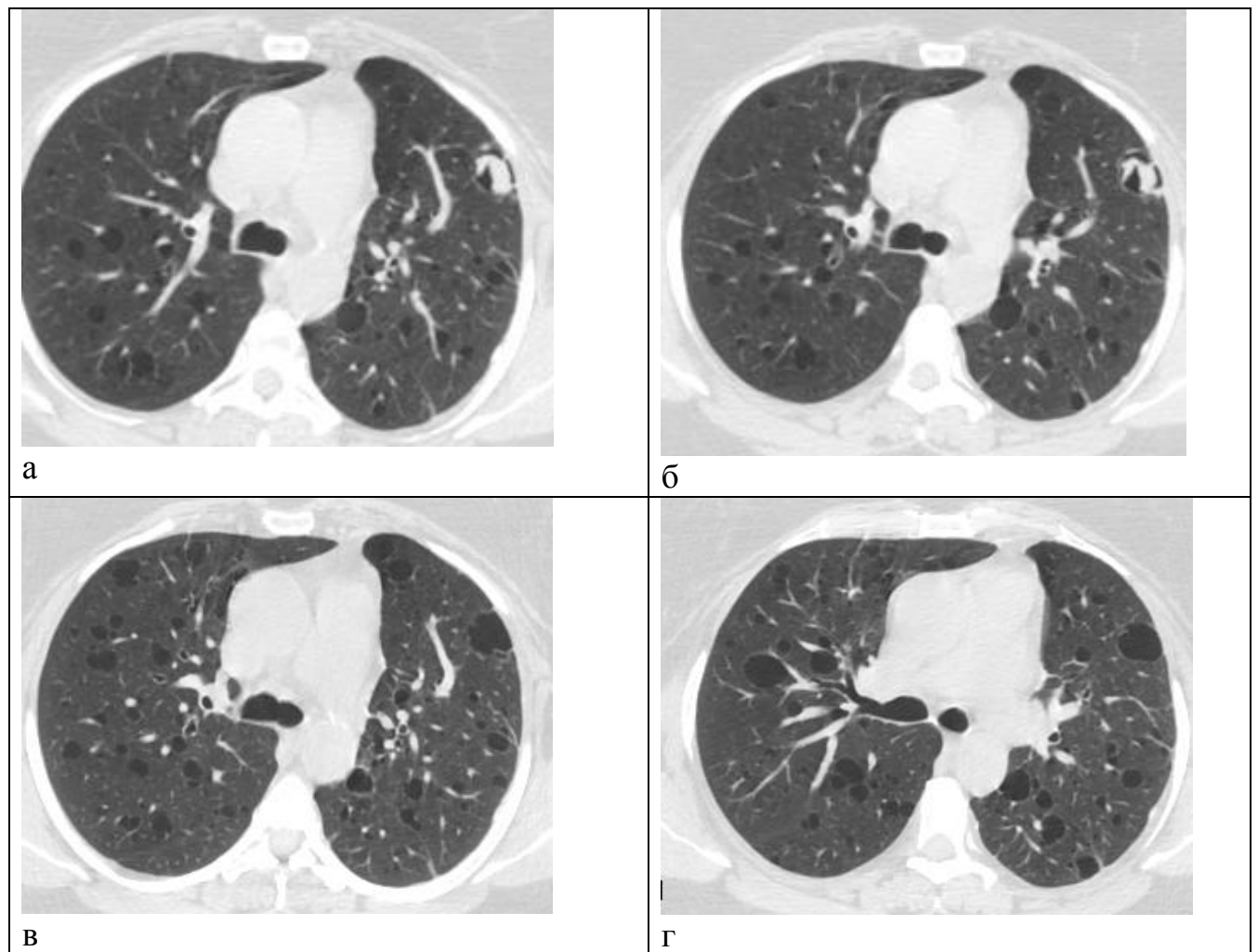


Рисунок 31. – Пациентка Ф., 53г. (И/Б 3234/С2017). Положительная динамика микотического процесса в верхней доле левого легкого на фоне противомикотической терапии

Положительная динамика микотического процесса в верхней доле левого легкого – регресс внутрикистозной инфильтрации от 17.05.17 (а, б) к 12.12.17 (в, г) на фоне противомикотической терапии

Таким образом, коморбидные процессы легочной ткани встречались часто (были выявлены у трети пациентов), протекали тяжело (в ряде случаев – с угрозой жизни), требовали назначения дополнительной терапии. Проведение лучевых исследований позволяло выявить лучевые признаки не характерные для ЛАМ и предположить природу коморбидного процесса.

При проведении статистического анализа с использованием пакета SPSS – 20.0. и расчетом точного критерия Фишера (p) ухудшение течения заболевания у

пациентов второй и третьей групп диффузной формы ЛАМ было статистически значимо связано с наличием коморбидной патологии:

- воспалительного характера: наличие инфильтрации альвеолярного характера в легочной ткани (ТКФ, $p < 0,02$), утолщение стенок кист (ТКФ, $p < 0,001$), появление содержимого в кистах (ТКФ, $p < 0,001$), наличие лимфаденопатии внутригрудных групп с поперечным размером лимфатического узла более 15мм (ТКФ, $p < 0,005$);

- сосудистых осложнений: наличие инфарктов легкого при КТ (ТКФ, $p < 0,01$) и при ОФЭКТ (ТКФ, $p < 0,04$).

ГЛАВА 6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КИСТ В ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ

В группу дифференциальной диагностики было включено 29 больных женщин, имеющих клиническую симптоматику, сходную с ЛАМ (одышка, рецидивирующие пневмотораксы) и КТ-изменения возможного ЛАМ: наличие кист в легких, интерстициальные изменения в легочной ткани, пневмоторакс, плевральный выпот, последствия легочного кровотечения.

Гистиоцитоз Х легких (ГХ) был выявлен у 8 больных, последствия перенесенной бронхолегочной дисплазии (БЛД) – у 2, последствия перенесенной пневмоцистной пневмонии (ПП) – у 3, буллы – у 11, редкие кистозные поражения у 5 пациентов (кистозные метастазы, ЛИП, ППФЭ). Средний возраст больных составлял $34,2 \pm 10,3$ года (ж/м – 29/0).

Всем пациентам были выполнены клинические и лучевые методы исследования (рентгенография в двух проекциях, КТ, высокоразрешающая КТ (ВРКТ), а также комплексное исследование функции внешнего дыхания (КИФВД) и эхокардиография. При необходимости выполнялись Функциональное КТ-исследование «на выдохе» (у 17 больных), ОФЭКТ (у 20 пациентов).

Для гистиоцитоза Х легких была характерна стадийность течения заболевания. На ранних стадиях заболевания в верхних отделах легких выявлялись хаотично расположенные мелкие низкоплотностные очаги (у 6 больных), которые позднее преобразовывались в кисты. При прогрессировании заболевания кисты сливались между собой приобретая ветвящуюся, звездчатую, клеверообразную форму, толщина их стенок была больше, чем стенок кист при ЛАМ и составляла до 4мм.

На поздних стадиях заболевания наблюдалось субтотальное кистозное замещение легочной ткани и сочетание кист с эмфиземой. Изменения носили двусторонний симметричный характер, с локализацией преимущественно в верхних и средних отделах легких, отмечалась интактность нижних отделов легких и ребернодиафрагмальных синусов (рисунок 32).

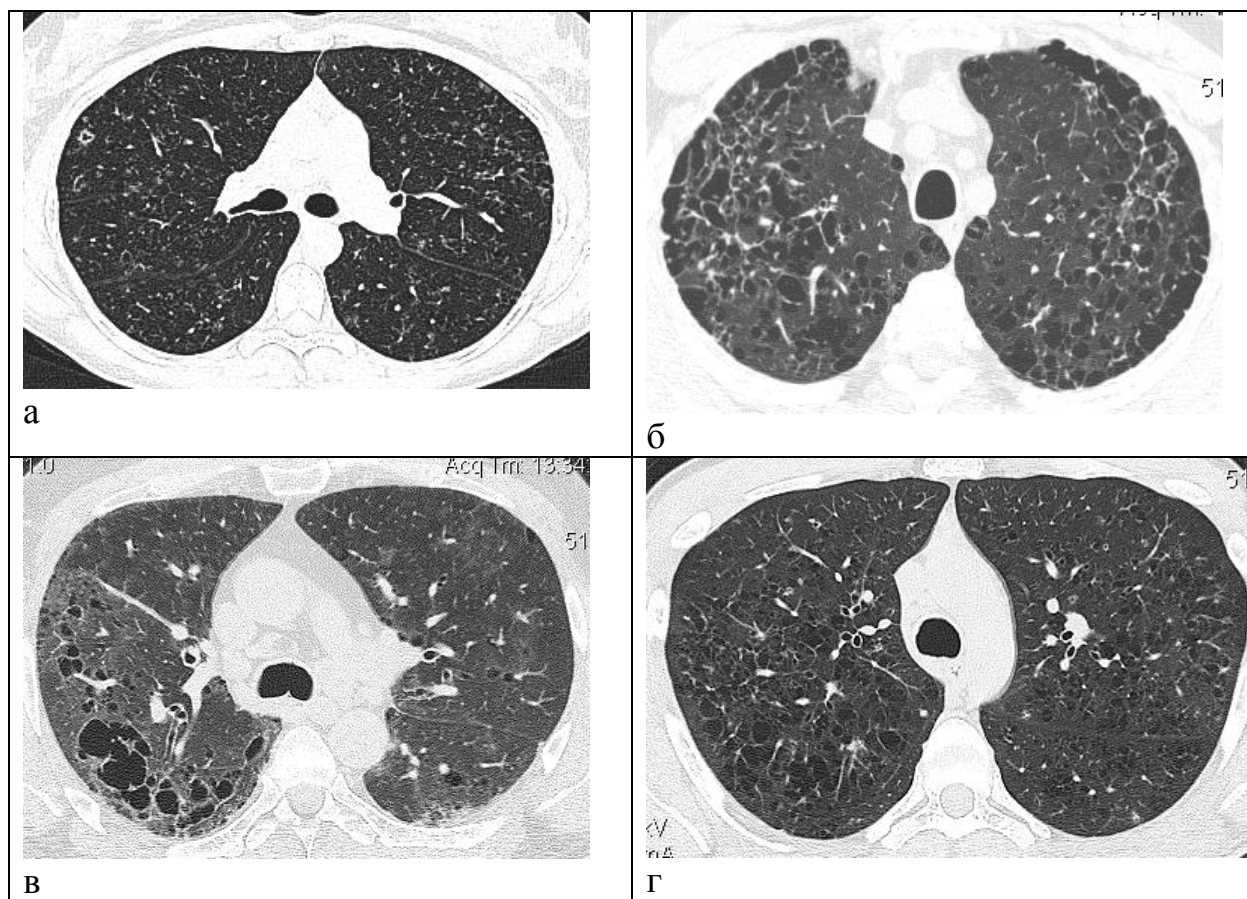


Рисунок 32. – Варианты кист при ГХ

Трансформация очага в кисту (а) неправильная форма кист (б), слияние кист (в), сочетание с эмфиземой (г)

Также как и ЛАМ, заболевание осложнялось пневмотораксом, внеторакальные изменения были другими, включали поражение костей и гипофиза (рисунок 33).

Сопоставление данных КТ-исследования (срез выполнен на уровне правого верхнедолевого бронха) от 06.2012г. (а), 10.2014г. (б), 03.2016г (в) и КИФВД (г). На КТ определяются множественные, сливающиеся между собой тонкостенные воздухосодержащие, неправильной формы кисты (по типу «листа клевера»). Отмечается нарастание их размеров, наличие «парадоксальной вентиляции», единичные, хаотично расположенные, низкоплотностные очаги в верхних отделах легких с обеих сторон. По результатам КИФВД – крайне резкие функциональные нарушения проходимости дыхательных путей: снижение ЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно.

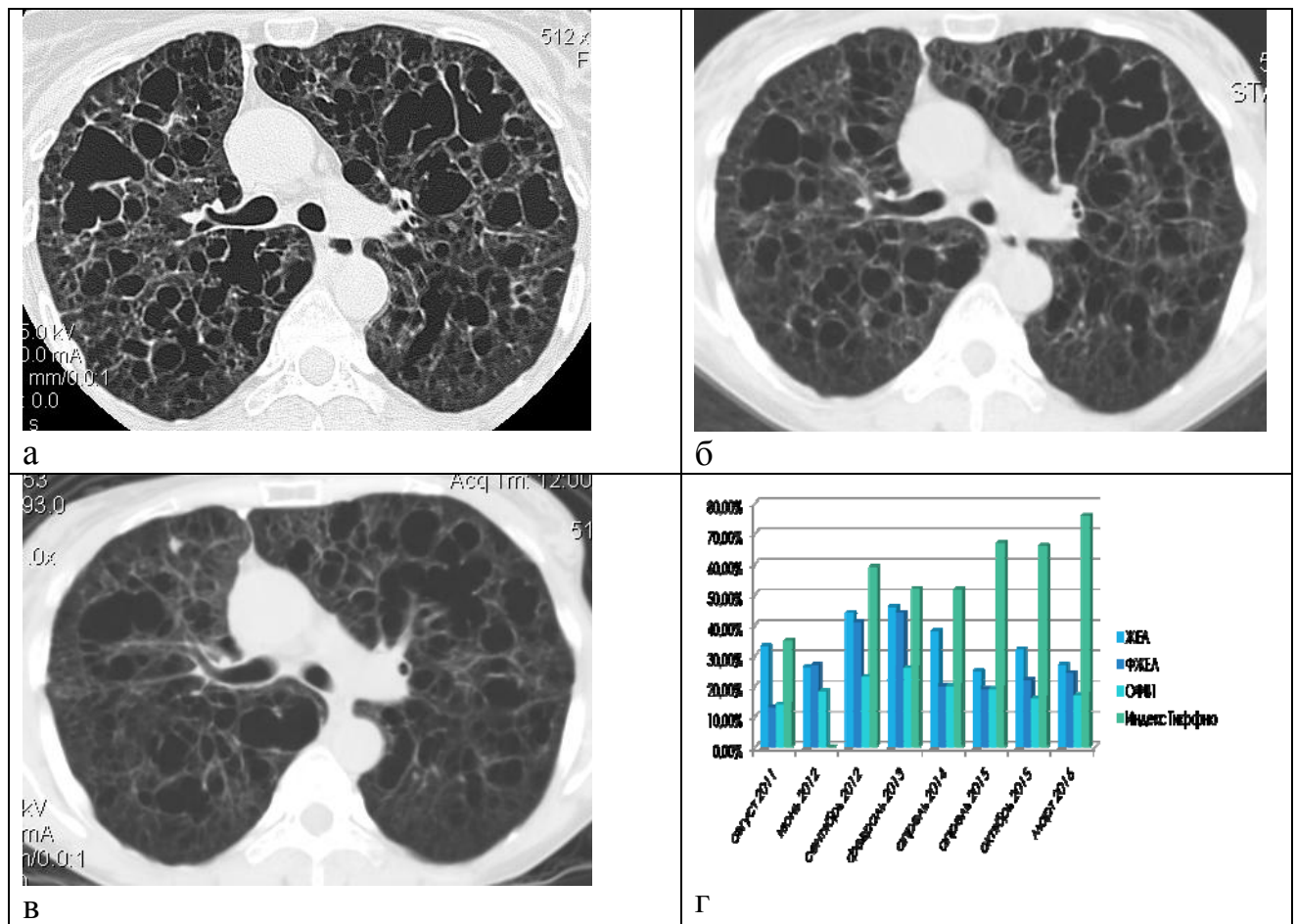


Рисунок 33 – Больная И., 35 л., (И/Б 3276/С2016). Гистиоцитоз Х легких

У 3 пациентов с пневмоцистной пневмонией были выявлены кисты в легочной ткани. У 2 больных они определялись при отечной и ателектатической стадиях, которые клинически проявлялись лихорадкой гектического типа, наличием сухого, надсадного кашля, одышкой. Изменения в анализах крови характеризовались умеренной лейкопенией. Уровень CD4 (определенный впоследствии) составлял 156 ± 94 /мкл. При проведении КТ на этих стадиях определялись двусторонние интерстициальные изменения, объясняющиеся при выполнении высокоразрешающей компьютерной томографии равномерным уплотнением преимущественно внутридолькового интерстиция во всех отделах легких, участками ателектазирования легочной ткани. У 2 больных уже на этом этапе в ядерных отделах легких определялись тонкостенные мелкие (до 8мм) воздухосодержащие кисты (рисунок 34).

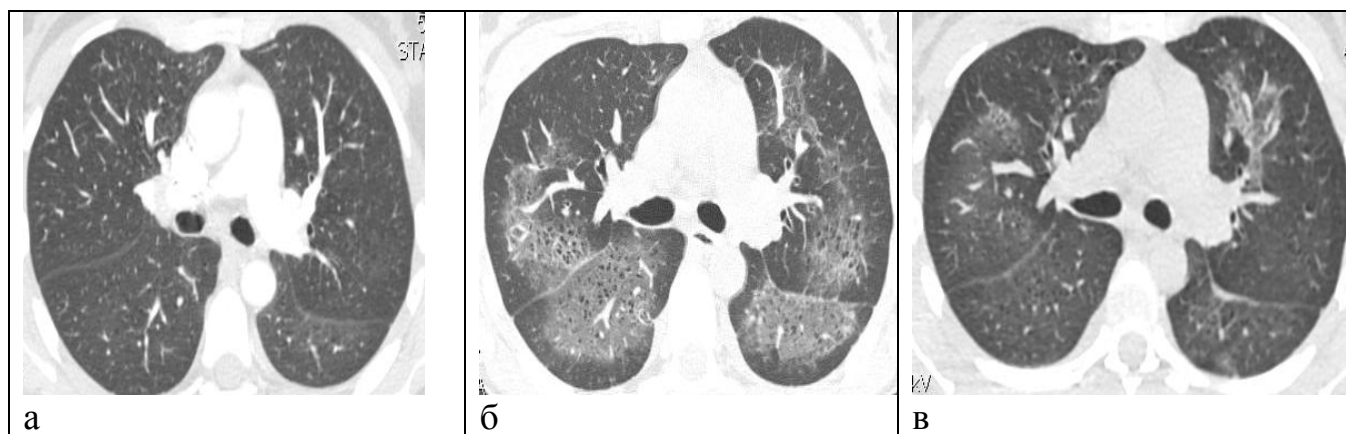


Рисунок 34. – Больная К., 43г. Пневмоцистная пневмония

ВРКТ 14.03.2014г. (а) – картина отеочной стадии пневмоцистной пневмонии - двустороннее равномерное незначительное понижение прозрачности легочной ткани, на фоне которого определяются мелкие тонкостенные воздухосодержащие кисты в ядерных отделах с обеих сторон (плохо видимые). При контрольной ВРКТ от 09.04.2014г. (б) – отрицательная динамика – переход процесса в ателектатическую стадию – нарастание инфильтративных изменений, приобретение ими альвеолярного характера с признаками уменьшения объема, на фоне чего кисты видны лучше (количество их увеличилось, механизм образования – пневматоцеле). При контрольной ВРКТ от 05.05.2014г. после проведения антиретровирусной и противомикотической терапии (в) отмечается выраженная положительная динамика – восстановление пневматизации легочной ткани, сохранение кист (опять плохо видимы).

У 1 больной была выявлена эмфизематозная стадия пневмоцистной пневмонии. Она длительно наблюдались в ВИЧ-центре, однако скрывала свой диагноз и консультировалась у пульмонолога по поводу одышки. Острой воспалительной клиники у нее не было, существенных изменений в анализах крови не отмечалось, предположительные диагнозы звучали как интерстициальное заболевание легких (проявления гистиоцитоза Х?. ЛАМ?, хроническая обструктивная болезнь легких?). При проведении традиционного рентгенологического исследования изменения в легких не выявлялись. Проведение ВРКТ определяло наличие распространенной панлобулярной эмфиземы, формирование булл и воздухосодержащих кист.

Изменения в легочной ткани при ВРКТ у 2 пациентов, перенесших в перинатальном периоде бронхолегочную дисплазию, характеризовались

своеобразной картиной, включающей наличие фиброзных изменений тяжистого характера внесегментарного расположения в верхних отделах с обеих сторон, уменьшение объема легочной ткани нижних долей с обеих сторон (со сближением бронхососудистого пучка и смещением междолевой плевры), выраженной неравномерностью вентиляции легочной ткани, усиливающейся при проведении функционального КТ-исследования «на выдохе» с появлением так называемых «воздушных ловушек», формированием панлобулярной эмфиземы в апикальных субсегментах, воздуходержущих кист, проявлениями стойкой интерстициальной эмфиземы с наличием перибронховаскулярных вздутий центрального интерстиция. Формирование воздуходержущих кист, вероятно имело в своей основе механизмы разрыва легочной ткани с образованием пневматоцеле, либо наличием персистирующей эмфиземы. Такого рода изменения характерны для последствий перенесенной БЛД и понятны, если знать анамнез заболевания, о чем у молодого взрослого, имевшего перед этим период относительного благополучия, врач может не спросить. Особенно сложным рентгенологический диагноз становится тогда, когда на фоне измененного легкого развивается воспалительный процесс (рисунок 35).

ОБСУЖДЕНИЕ, ЗАКЛЮЧЕНИЕ И АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗОМ ЛЕГКИХ

Лимфангиолейомиоматоз легких – орфанное заболевание, клинико-лучевые признаки которого сложно оценить в виду его редкой встречаемости. Проявления ЛАМ в легочной ткани достаточно хорошо изучены в рамках туберозного склероза, однако спорадический ЛАМ вызывает много вопросов и требует обсуждения, с чем соглашается ряд авторов (Moss J. et al., 2001г., Franz D.N. et al., 2001г., Costello L.C. et al., 2006г.).

Заболевание проявляется формированием тонкостенных воздухо-содержащих кист в легочной ткани, не выявляемых при проведении традиционного рентгенологического исследования в виду низкой рентгеновской плотности изменений. При проведении традиционного рентгенологического исследования картина может быть нормальной, могут обнаруживаться интерстициальные изменения в виде сетчато-ячеистой деформации легочного рисунка, возможны признаки увеличения легочного объема, плевральный выпот (одно- или двусторонний, массивный или умеренный, однако эти проявления не являются патогномоничными и требуют проведения дополнительных лучевых исследований (Kirchner J. et al., 1997г.).

Применение КТ с использованием большой толщины среза также не могло трактовать эти находки, описывая картину двусторонних интерстициальных изменений («матового стекла», за счет чего заболевание и было отнесено к группе интерстициальных процессов), которые обусловлены компрессией кистами сохраненной легочной ткани (Сперанская А.А. с соавт., 2016., Parakonstantinou E. et al., 2004г.).

Широкое внедрение ВРКТ позволило выявлять тонкостенные кисты при ЛАМ и характеризовать их расположение, содержимое, стенку, а также состояние окружающей легочной ткани (Амосов В.И. с соавт., 2015г., Илькович М.М. с соавт., 2016.).

ЛАМ – тяжелое заболевание женщин преимущественно детородного возраста, имеющее неблагоприятный прогноз, однако по данным M.M. Cohen et al. (2005г.) и N. Oprescu et al. (2013г.), продолжительность жизни больных ЛАМ с начала заболевания без трансплантации легких составляет около 29 лет, а порог десятилетней выживаемости проходят 86% больных без трансплантации легких, что позволяет предположить возможность его диагностики на разных этапах заболевания, и требует знание как ранних признаков болезни, так и осложненного его течения.

Важно определить современные компьютерно-томографические признаки ЛАМ, позволяющие оценить прогноз заболевания и корректировать лечение, что стало особенно актуальным с появлением возможности проведения этиопатогенетической терапии, выделить группы пациентов, имеющие сходные клинико-рентгенологические данные.

В литературных источниках нам не встретились попытки градации больных по характеристикам кистозного поражения, что вероятно связано с орфанностью заболевания.

В результате анализа полученных данных, пациенты с диффузной формой ЛАМ были разделены на три группы, имеющие сходные клинико-рентгенологические проявления.

Анализ результатов обследования пациенток первой группы (с единичными мелкими кистами в легочной ткани при проведении ВРКТ), не выявил существенных перфузионных нарушений при проведении ОФЭКТ, однако, при выполнении комплексного исследования функции внешнего дыхания у больных этой группы выявлялись проявления бронхиальной обструкции .

Пациентки второй группы (с множественными крупными кистами в легочной ткани), демонстрировали при проведении ОФЭКТ участки аперфузии соответствующие анатомической локализации кист, в то время, как КИФВД выявляло у них сочетание бронхиальной обструкции с умеренными диффузионными нарушениями.

Больные третьей группы (с множественными мелкими кистами)

представляли наиболее тяжелую группу: при проведении ОФЭКТ у них отмечались выраженные перфузионные нарушения: протяженные зоны гипоперфузии в обоих легких, участки аперфузии в субплевральных отделах с двух сторон, по результатам КИФВД у этой группы пациенток выявлялись обструктивные нарушения механики дыхания в сочетании с резким снижением газообмена в легких (снижение ЖЕЛ, ОФВ1, диффузионной способности легких).

В исследование были включены пациенты с диффузной, узловой и смешанной формами ЛАМ. Зарубежные коллеги не относят узловые лейомиомы легких к лимфангиолейомиоматозу, обозначая их как множественные доброкачественные легочные лейомиомы (multiple benign pulmonary leiomyomas) или метастизирующие лейомиомы других органов (в первую очередь матки) (Henske E.P. et al., 2012г.). Однако как при диффузной, так и при узловой форме ЛАМ отмечаются положительные иммуногистохимические тесты с моноклональными антителами НМВ-45, с актином, десмином, эстрогеном, прогестероном. Упомянутое выше и наличие смешанных форм, имеющих как типичные кисты, так и типичные узлы позволяют предположить единую природу процесса, что подтверждается схожими функциональными характеристиками, выявляемыми при КИФВД и ОФЭКТ. Возможно, появление разных форм ЛАМ связано с преобладанием пролиферации гладкомышечных клеток в стенках лимфатических (при диффузной форме), либо кровеносных (при узловой форме) сосудов, ведущих как к разной лучевой семиотике, так и клиническим проявления и их объединению в смешанной форме. Ряд авторов: Matsui K. et al. (2001г.), Taveira-DaSilva A.M. et al. (2003г.), отмечают, что пациенты с диффузной формой ЛАМ имеют более неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами с узловой формой.

Разнообразный спектр легочных осложнений заболевания включал как паттерны, известные ранее и описанные в других литературных источниках (пневмоторакс, хилоторакс, легочную гипертензию, легочное кровотечение), так и проявления лимфостаза, в легочной ткани, регресс которого наблюдался на фоне этиотропной терапии (сиралимус, эвералимус). Эти данные совпадают с данными

A.M. Taveira-DaSilva et al. (2007г.), V. Cottin et al. (2012г.), B.G. Baldi et al. (2011г.), считающих, что наиболее частым сосудистым осложнением при ЛАМ является формирование легочной гипертензии причиной которой является эндотелиальная дисфункция, инфильтрация ЛАМ-клетками стенок сосудов малого круга кровообращения с увеличением сопротивления в легочных капиллярах и гипоксимической вазоконстрикцией.

Выявленные у пациенток с ЛАМ внеоперационные изменения включали лейомиомы матки, почек, печени, внеоперационные лейомиомы, размеры и характер которых могли меняться на фоне проводимой терапии и ее отмены.

Заболевание у большинства пациенток протекало неблагоприятно, с прогрессирующим, либо волнообразным течением и нарастанием клинических проявлений (одышка, слабость, похудание), аналогично данными зарубежных авторов (Matsui K. et al., 2000г.).

Выявление причин прогрессирования, имеющих большое значение для тактики ведения пациентов, требовало применения всего спектра, как лучевых (КТ, ВРКТ, ЭХО-кардиография, ОФЭКТ, ПЭТ-КТ), так и функциональных исследований (КИФВД).

Ухудшение течения процесса было обусловлено прогрессированием основного заболевания (медленное неуклонное нарастание кистозной легочной трансформации, острое нарастание отека интерстиция), его осложненным течением (пневмоторакс, хилоторакс, отек клетчаточных пространств и легочной ткани в результате лимфостаза, формирование легочной гипертензии в результате альвеолярно-капиллярного фиброзного блока, легочного кровотечения из-за растяжения и разрыва бронхиальных артерий в стенках бронхогенных кист), наличием коморбидных процессов (альвеолярно-интерстициальный отек легких в результате сердечной недостаточности или РДС, ТЭЛА, присоединения воспаления). Необходимо отметить, что коморбидные процессы часты у этой группы пациентов и плохо различимы из-за изначально тяжелого состояния больных и обилия сходной клинической симптоматики (одышка, кровохарканье, похудание). Дифференцированный подход к лечению этих состояний требует

своевременной постановки точного диагноза.

Лучевая диагностика и динамика состояния лейомиом других локализаций (матки, печени, почек, забрюшинного пространства) позволяет оценить вклад внелегочного компонента процесса в течение этого тяжелого заболевания. Рост лейомиом, кровоизлияния в них могут менять клиническую картину, ухудшая течение процесса.

Важную роль играет ВРКТ в дифференциальной диагностике, т.к. рентгенолог может с высокой степенью вероятности предположить нозологию по характеристикам кист и их сопровождения, зачастую избавив больного от проведения биопсии легочной ткани.

При анализе результатов исследования по алгоритму «CHAID» с построением «Деревьев решений» и прогнозирования течения процесса при подборе наиболее значимых признаков были определены следующие закономерности:

Прогрессирующее течение лимфангиолейомиоматоза, связанное с основным процессом, определялось при нарастании размеров и количества кист на компьютерной томографии ($p = 0,000$, Хи-квадрат 200,113), появлении отека интерстиция ($p = 0,000$, Хи-квадрат 90,073), наличии забрюшинных лейомиом ($p = 0,016$, Хи-квадрат 5,760), процесс ухудшался при формировании пневмохилоторакса ($p = 0,001$, Хи-квадрат 10,649) (рис. 37).

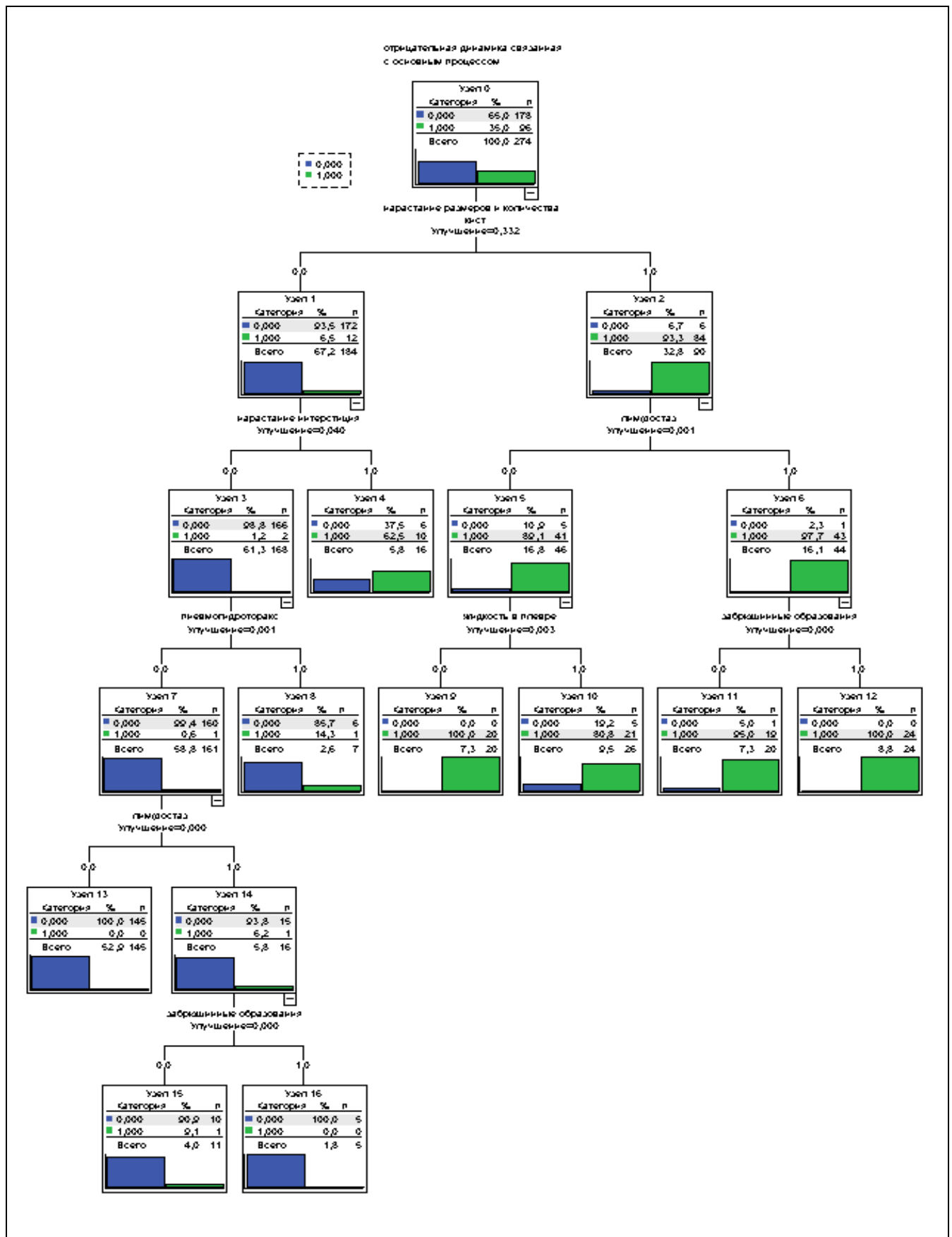


Рисунок 37. – Алгоритм «CHAID» с построением «Деревьев решений»
Прогрессирующее течение лимфангиолейомиоматоза, связанное с основным процессом

Ухудшение течения лимфангиолейомиоматоза, связанное с наличием коморбидной патологии наблюдалось при появлении лучевых признаков воспалительной инфильтрации ($p = 0,000$, Хи-квадрат 39,446), ТЭЛА с наличием перикардального выпота ($p = 0,000$, Хи-квадрат 35,177) и признаками тромбоза на месте ($p = 0,016$, Хи-квадрат 5,760), у пациентов 3 группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза сочеталось с наличием кист неправильной формы ($p = 0,000$, Хи-квадрат 20,660) (рис. 38).

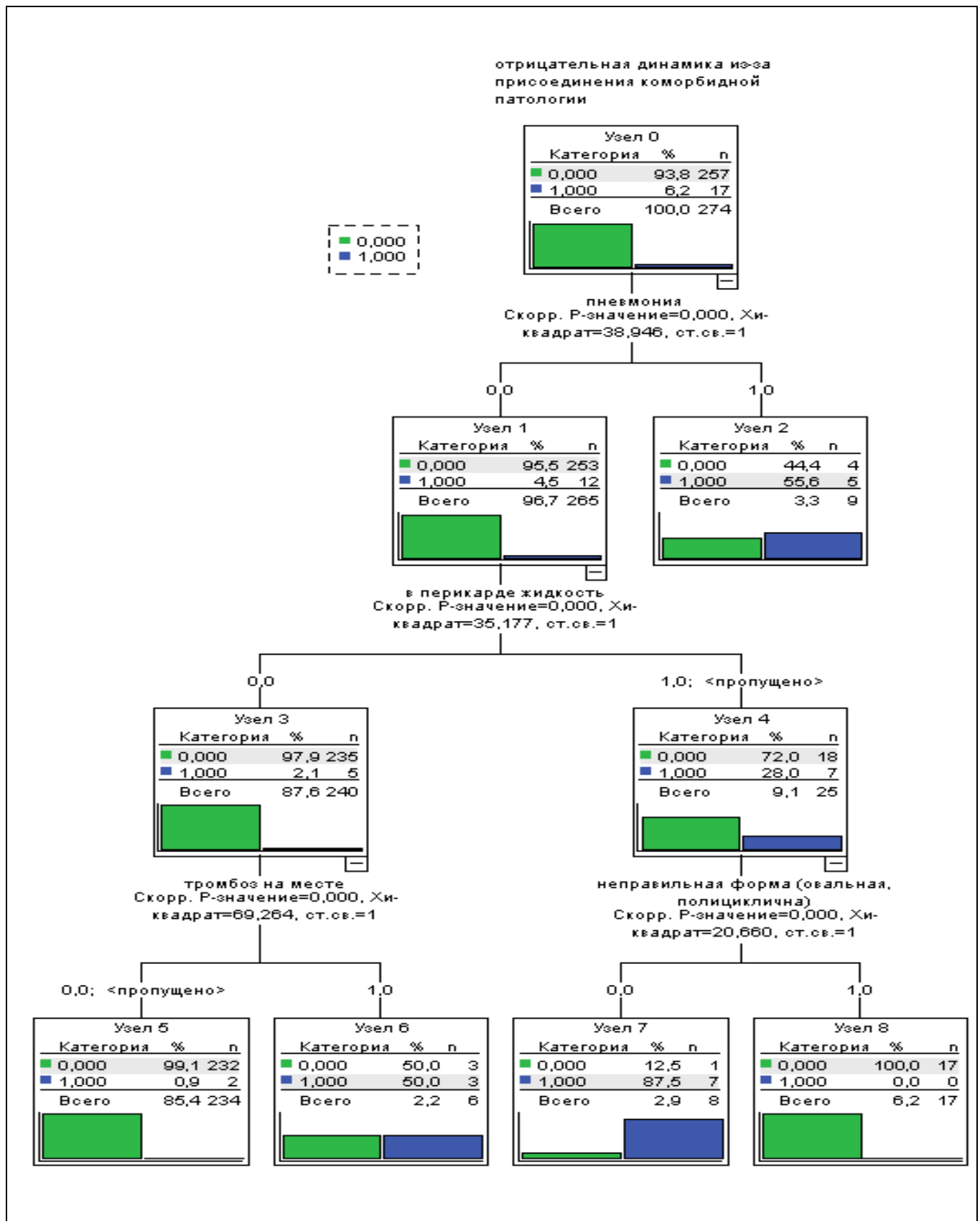


Рисунок 38. Алгоритм «CHAID» с построением «Деревьев решений»
Прогрессирующее течение лимфангиолейомиоматоза, связанное с наличием коморбидной патологии

Волнообразное течение лимфангиолейомиоматоза было связано с выявлением при компьютерной томографии внутригрудной лимфаденопатии, с отсутствием накопления в лимфатических узлах контрастного вещества ($p = 0,000$, Хи-квадрат 147,325), формированием кист округлой формы ($p = 0,000$, Хи-квадрат 40,789), их однородным распределением, как в ядерных, так и в кортикальных отделах легких ($p = 0,000$, Хи-квадрат 41,029) и тенденцией к их слиянию ($p = 0,000$, Хи-квадрат 17,000) (рис. 39).

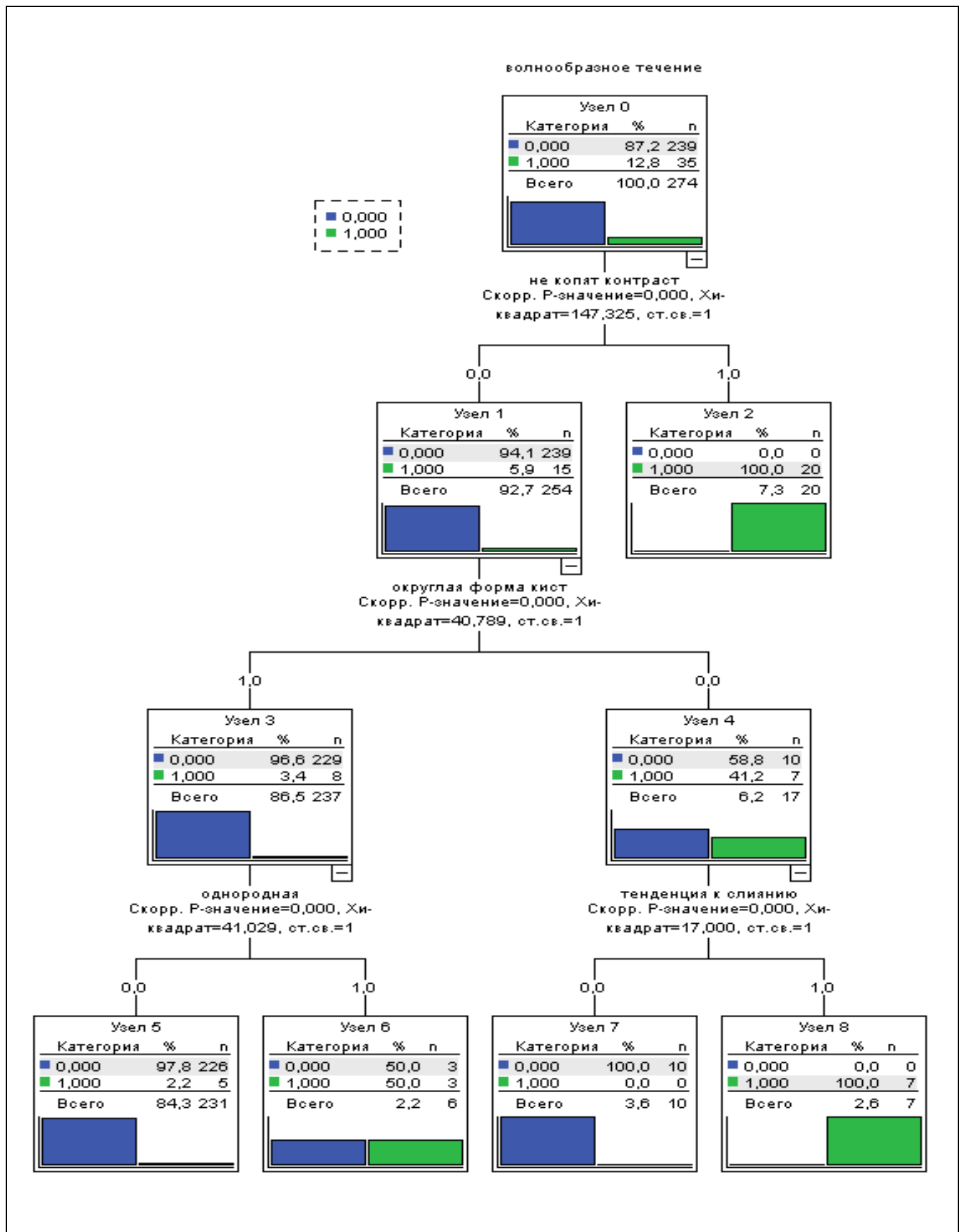


Рисунок 39. – Алгоритм «CHAID» с построением «Деревьев решений». Волнообразное течение лимфангиолейомиоматоза

Третья группа диффузной формы лимфангиолейомиоматоза, протекающая клинически наиболее тяжело, достоверно характеризовалась при компьютерной томографии множественными кистами (отрицательная зависимость с наличием единичных кист, $p = 0,000$, Хи-квадрат 108,798), мелкими (1-3мм) кистами ($p = 0,000$, Хи-квадрат 99,231), нарастанием интерстициальных изменений в легочной ткани ($p = 0,000$, Хи-квадрат 26,966) в сочетании с признаками легочной гипертензии и расширением ствола легочной артерии более 30мм ($p = 0,001$, Хи-квадрат 10,910). Отрицательная зависимость определялась при наличии лимфаденопатии живота ($p = 0,003$, Хи-квадрат 71,979), что было связано с регрессом патологических изменений на фоне проведения этиопатогенетической терапии (рисунок 40).

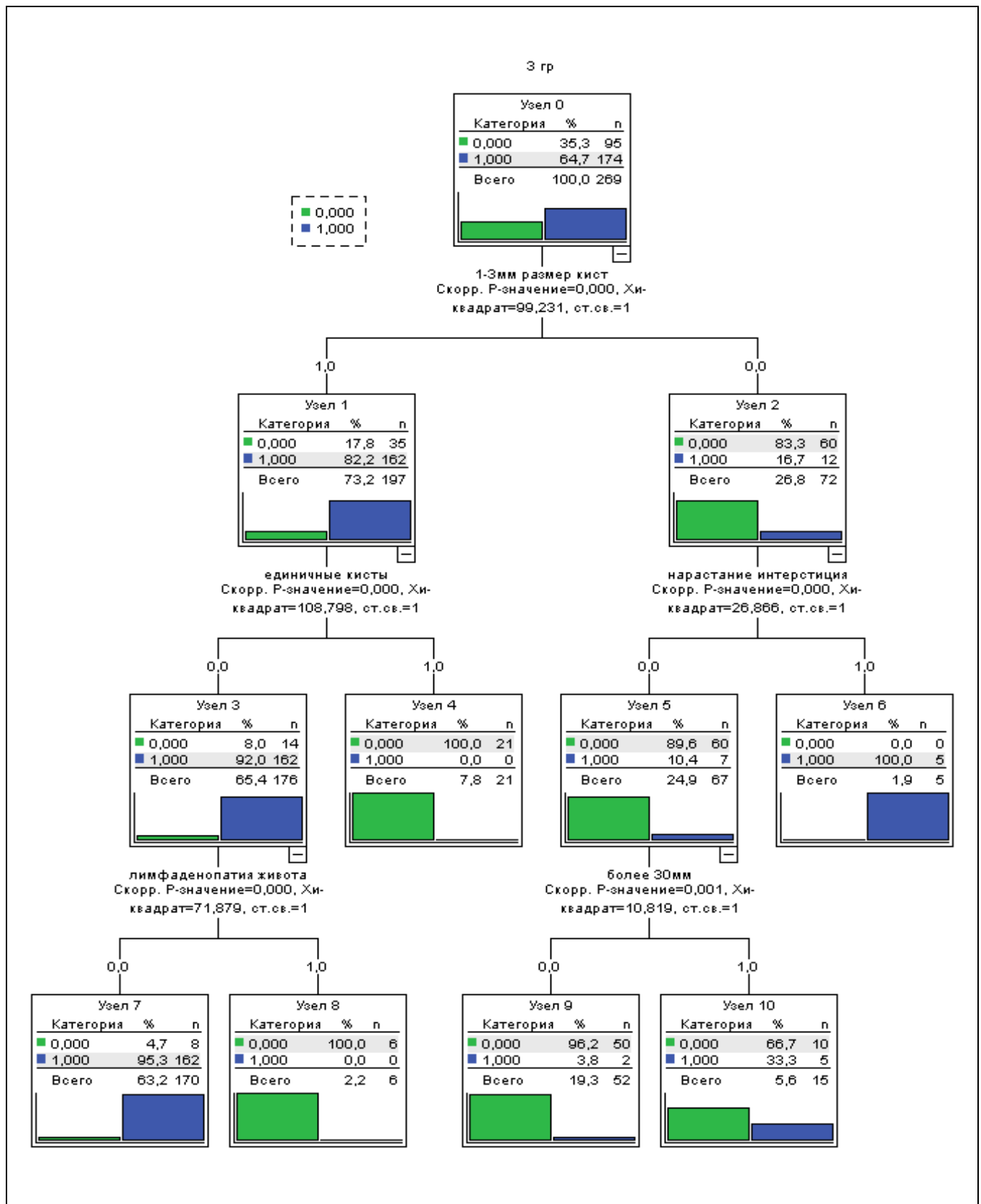


Рисунок 40. – Алгоритм «CHAID» с построением «Деревьев решений» и прогнозирования течения процесса при подборе наиболее значимых признаков для третьей группы диффузной формы лимфангиолейомиоматоза

На основании полученных данных были предложены алгоритмы проведения лучевого исследования при диффузной (рисунок 41) и узловой (рисунок. 42) формах ЛАМ.



Рисунок – 41. Алгоритм проведения лучевых исследований у пациентов с диффузной формой лимфангиомиоматоза легких

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на узловую/смешанную формы

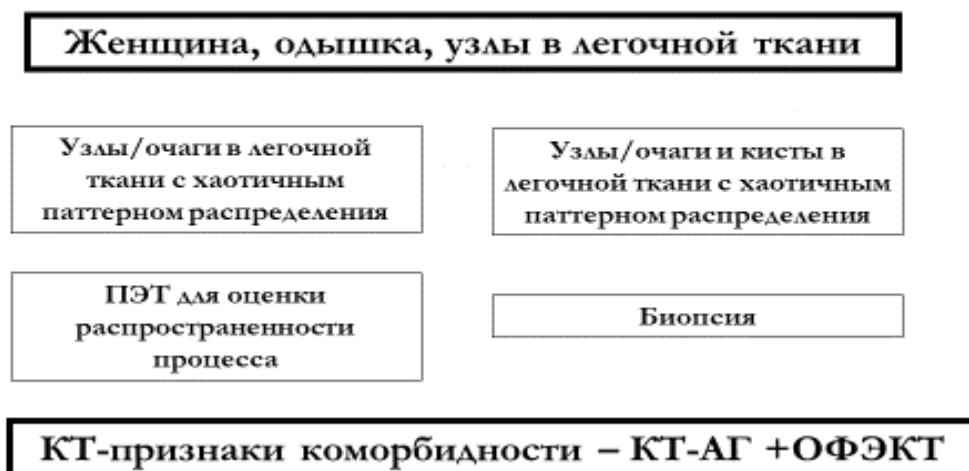


Рисунок 42. – Алгоритм проведения лучевых исследований пациентов с подозрением на узловую /смешанную формы

ВЫВОДЫ

1. Применение комплексного клинико-лучевого обследования позволяет выявить признаки диффузной, узловой и смешанной форм ЛАМ и разделить диффузную форму ЛАМ на три группы, имеющие особенности клинико-лучевых проявлений, что позволяет в некоторых случаях избежать применения хирургической биопсии, связанной с высоким риском осложнений.

2. Выделение различных вариантов течения диффузной формы ЛАМ на основании особенностей КТ картины (первая группа с единичными мелкими кистами, вторая группа – с множественными крупными кистами и третья группа – с множественными мелкими кистами), которые коррелируют с функциональными нарушениями, позволяет разрабатывать дифференцированные подходы лечебной тактики и определения прогноза заболевания.

3. Накопление опыта комплексного лучевого обследования больных ЛАМ позволяет оценить признаки системного поражения, проявляющиеся формированием паренхиматозных и внеорганных лейомиом

4. Накопление опыта комплексного лучевого обследования больных ЛАМ позволяет выделить лучевые критерии осложненного течения, коморбидных состояний и провести дифференциальную диагностику с другими кистозными изменениями в легких, что важно для тактики их ведения.

5. Алгоритм лучевого обследования пациентов с лимфангиолейомиоматозом легких должен включать комплекс методов, позволяющих оценить как легочное, так и внелегочное распространение процесса, провести дифференциальную диагностику (КТ, ВРКТ, КТ-ангиография в режиме все тело), степень функциональных нарушений при нем (ОФЭКТ, ПЭТ, дополненных КИФВД), сокращая путь к правильной постановке сложного диагноза орфанного поражения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки состояния легочной ткани у пациентов с предполагаемым, или верифицированным диагнозом ЛАМ необходимо проведение ВРКТ, позволяющей определить характеристики кист в легких и окружающей их легочной ткани

2. Для определения парадоксальной вентиляции кист у пациентов с множественными крупными кистами необходимо выполнять КТ-исследование «на выдохе»

3. Оценка внеторакальных изменений требует проведение КТ-исследования в условиях внутривенного болюсного контрастного контрастирования в артериальную и портальную фазы контрастирования органов грудной полости и живота

4. Коморбидное воспаление в легочной ткани оценивается с помощью контрольной ВРКТ, позволяющей выявить инфильтрацию легочной ткани альвеолярно-интерстициального характера, имеющую локализацию, соответствующую сегментарному строению легких, утолщение стенок кист, появление в них содержимого жидкостной плотности

5. Коморбидные сосудистые процессы оцениваются с помощью КТ-ангиографии и ОФЭКТ (в сопоставлении с данными КТ)

6. Выполнение ПЭТ-КТ целесообразно при подозрении на узловую форму ЛАМ для оценки системности поражения

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведение комплексного лучевого исследования у пациентов с ЛАМ позволит выявить дифференциально-диагностические признаки болезни, новые лучевые паттерны поражения легких, оценить ранние признаки заболевания, его распространенность, проявления осложненного и коморбидного течения. Это важно для прогноза и корректировки лечения, что стало особенно актуальным с появлением возможности проведения этиопатогенетической терапии и нуждается в дальнейшем изучении.

Попытки градации больных ЛАМ по характеристикам кистозного поражения, имеющим сходные клинико-рентгенологические проявления, позволит выделить группы пациентов с общей терапевтической тактикой и является одним из векторов научного исследования.

Зарубежные коллеги не относят узловые лейомиомы легких к лимфангиолейомиоматозу, однако, наличие смешанной формы заболевания и общих положительных иммуногистохимических тестов, позволяют предположить их общую природу, что важно для терапии и требует дальнейшей разработки.

Алгоритм выявления причин прогрессирования заболевания и коморбидных состояний, имеющих большое значение для тактики ведения пациентов, требует применения широкого спектра, как лучевых, так и функциональных исследований, позволяющих провести коррекцию лечения, что определяется перспективу этого научного направления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопов, А.Л. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / А.Л. Акопов, О.П. Баранова, А.Н. Богданов; под ред. М.М. Ильковича. – М., 2016. – С 115-120.
2. Акопов, А.Л. Справочник по пульмонологии / А.Л. Акопов, В.И. Амосов, О.П. Баранова и соавт. – М., 2009. – С 145- 157.
3. Амосов, В.И. Возможности лучевой диагностики в оценке сосудистых нарушений у больных с диссеминированными процессами в легких / В.И. Амосов, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2011. - Т. 1, № 1. - С. 26.
4. Амосов, В.И. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / В.И. Амосов, А.А. Сперанская. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. – 176 с.
5. Амосов, В.И. Показания к проведению и возможности мультиспиральной рентгеновской компьютерно-томографической ангиографии в условиях клиник университета / В.И. Амосов, Е.И. Бобров, А.А. Сперанская и соавт. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2005. - Т. 4, № 3. - С. 91-98.
6. Баранова, О.П. Трудности диагностики тромбоэмболии легочной артерии (тэла) у больных интерстициальными заболеваниями легких / О.П. Баранова, Л.Н. Новикова, А.А. Сперанская и соавт. // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - № S4. - С. 16-18.
7. Давыдова, И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук / И.В. Давыдова. - М., 2010. – 48 с.
8. Илькович, М.М. Лимфангиолейомиоматоз легких: трудности диагностики / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, И.В. Двораковская и соавт. // Доктор.Ру. - 2008. - № 5 (42). - С. 40-44.
9. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / Под ред. М.М. Ильковича. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 560 с.

10. Каменева, М.Ю. Лейомиоматоз легких (морфо-функциональное исследование) / М.Ю. Каменева, Л.Н. Двораковская, Л.Н. Новикова и соавт. // Болезни органов дыхания. - 2007. - № 1. - С. 86.
11. Леншин, А.В. Лимфангиолейомиоматоз легких (клинико-рентгенологическое наблюдение, обзор литературы) / А.В. Леншин, А.В. Ильин, С.А. Крайнов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. - № 52. – С. 97 – 105.
12. Пневмоцистоз – эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Методические рекомендации комитета здравоохранения / Сост. Н.В. Каражас, Н.А. Малышев, К.З. Смагулов. Под ред. ? или сост. - М., 1999. – 17 с.
13. Сперанская, А.А. Возможности лучевой диагностики в оценке причин легочного кровотечения у больных с диссеминированными процессами в легочной ткани / А.А. Сперанская, Л.Н. Новикова, О.В. Лукина и соавт. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2010. - Т. 9, № 3. - С. 32-38.
14. Сперанская, А.А. Комплексное компьютерно-томографическое и радионуклидное исследование в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Сперанская. – СПб., 2013. – С 7-25.
15. Сперанская, А.А. Лучевая диагностика кистозного поражения легких / А.А. Сперанская, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова и соавт. // Практическая пульмонология. - 2017. - № 1. - С. 64-73.
16. Сперанская, А.А. МСКТ-Ангиография и ОФЭКТ в оценке причин неблагоприятного течения редких интерстициальных заболеваний легких (лимфангиолейомиоматоз, гистиоцитоз Х / А.А. Сперанская // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2013. - Т. 12, № 1 (45). - С. 58-64.
17. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И.Е. Тюрин. – СПб.: ЭЛБИ–СПб., 2003. – 371 с.

18. Abbott, G.F. From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis / G.F. Abbott, M.L. Rosado-de-Christenson, A.A. Frazier // *Radiographics* - 2015. - Vol. 191 (12). - P. 1354-1366.
19. Adriaensen, M.E. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex / M.E. Adriaensen, C.M. Schaefer-Prokop, D.A. Duyndam et al. // *Clin radiol.* – 2011. – Vol. 66. – P. 625–628.
20. Akcali, Y. Angiomyolipoma with cavoatrial extension / Y. Akcali, O.I. Karahan, G. Kahrman et al. // *Eur urol.* – 2006. – Vol. 50 (3). – P. 605–606.
21. Almoosa, K.F. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications / K.F. Almoosa, J.H. Ryu, J. Mendez et al. // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 1274–1281.
22. Astrinidis, A. Tuberous sclerosis complex: linking growth and energy signaling pathways with human disease / A. Astrinidis, E.P. Henske // *Oncogene.* - 2005. - Vol. 24. - P. 7475–7481.
23. Avila, N.A. Imaging Features of Lymphangioleiomyomatosis: Diagnostic Pitfalls / N.A. Avila, A.J. Dwyer, J. Moss // *Am j roentgenol.* - 2011. – Vol. 196 (4). - P. 982–986.
24. Avila, N.A. Lymphangioleiomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangioleiomyomas / N.A. Avila, J. Bechtle, A.J. Dwyer et al. // *Radiology.* - 2001. - Vol. 221 (2). - P. 415-421.
25. Baldi, B.G. Pulmonary arterial involvement leading to alveolar hemorrhage in lymphangioleiomyomatosis / B.G. Baldi, S.P. Pimenta, M. Kawassaki Ade et al. // *Clinics (Sao Paulo).* - 2011. - Vol. 66. - P. 1301–1303.
26. Berkman, N. Bilateral spontaneous pneumothorax as the presenting feature in LAM / N. Berkman, A. Bloom, P. Cohen et al. // *Respir med.* – 1995. – Vol. 89. - P. 381 - 383.

27. Bittmann, I. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis / I. Bittmann, B. Rolf, G. Amann et al. // *Human pathol.* – 2003. – Vol. 34. – P. 95–98.
28. Cai, X. Phenotypic characterization of disseminated cells with TSC2 loss of heterozygosity in patients with lymphangioleiomyomatosis / X. Cai, G. Pacheco-Rodriguez, Q.Y. Fan et al. // *Am j respir crit care med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 1410–1418.
29. 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.
30. Champagnac, J. Microaneurysms in renal angiomyolipomas: Can clinical and computed tomography features predict their presence and size? / J. Champagnac, C. Melodelima, T. Martinelli et al. // *Diagn interv imag.* – 2016. – Vol. 97– P. 321–326
31. Chu, S.C. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis / S.C. Chu, K. Horiba, J. Usuki et al. // *Moss j chest.* – 1999. – Vol. 115 (4). – P. 1041–1052.
32. Clements D., W.Y.C. Chang, S.R. Johnson *European Respiratory Monograph* 2011 *Eur Respir*
33. Coalson, J.J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia / J.J. Coalson // *Semin perinatol.* – 2006. – Vol. 30. – P. 179–184.
34. Cohen, M.M. Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis / M.M. Cohen, S. Pollock-BarZiv, S.R. Johnson // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60. – P. 875–879.
35. 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. – P. 591– 594.
36. Cottin, V. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM “O”P). Pulmonary hypertension in

- lymphangi leiomyomatosis: characteristics in 20 patients / V. Cottin, S. Harari, M. Humbert // *Eur respir j.* - 2012. - Vol. 40. - P. 630–640.
37. Crino, P.B. The tuberous sclerosis complex / P.B. Crino, K.L. Nathanson, E.P. Henske // *New Engl j med.* – 2006. – Vol. 355. –P. 1345–1356.
38. Crooks, D.M. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangi leiomyomatosis / D.M. Crooks, G. Pacheco-Rodriguez, R.M. DeCastro, et al. // *Proc natl acad sci USA.* - 2004. - Vol. 101. - P. 17462–17467.
39. Cudzilo, C.J. Lymphangi leiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis / C.J. Cudzilo, R.D. Szczesniak, A.S. Brody et al. // *Chest.* - 2013. - Vol. 144. -P. 578–585.
40. Curatolo, P. This study makes an important contribution to the epidemiology of LAM in patients with TSC. Tuberous sclerosis / P. Curatolo, R. Bombardieri, S. Jozwiak // *Lancet.* - 2008. - Vol. 372. - P. 657–668.
41. Ewald D.H. ERS guidelines for the diagnosis and management of Lymphangi leiomyomatosis, S.R. Johnson, Clements D., W.Y.C. Chang, S.R. // *ERJ.* – 2016. – P. 14-26.
42. Ferrans, V.J. Lymphangi leiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features / V.J. Ferrans, Z.X. Yu, W.K. Nelson et al. // *J nippon med sch.* - 2000. - Vol. 67 (5). - P. 311-329.
43. Ferreira Francisco, F.A. Multiple cystic lung disease / F.A. Ferreira Francisco, 2x et al. // *Eur respir rev.* - 2015. - Vol. 24 (138). - P. 552-564.
44. Finlay, G. The LAM cell: what is it, where does it come from, and why does it grow? /G. Finlay // *Am j physiol lung cell mol physiol.* - 2004. - Vol. 286. - L690–693.
45. Flum, A.S. An Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma / A.S. Flum, N. Hamoui, M.A. Said et al. // *J urol.* - 2015. - Vol. 20.
46. Franz, D.N. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangi leiomyomatosis and micronodular pneumocyte

- hyperplasia in women with tuberous sclerosis / D.N. Franz, A. Brody, C. Meyer et al. // *Am j respir crit care med.* - 2001. - Vol. 164. - P. 661–668.
- 47.Freitas, C.S.G. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method / C.S.G. Freitas, B.G. Baldi, C. Jardim et al. // *Orphanet j rare dis.* - 2017. - Vol. 20, № 12 (1). - P. 74.
- 48.Gillott, M. Imaging of cystic lung disease / M. Gillott, 2x et al. // *Semin roentgenol.* - 2015. - Vol. 50 (1). - P. 23-30.
- 49.Glasgow, C.G. 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.
- 50.Glassberg, M.K. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioleiomyomatosis via matrix metalloproteinase-induced cell invasiveness / M.K. Glassberg, S.J. Elliot, J. Fritz et al. // *J clin endocrinol metab.* - 2008. - Vol. 93 (5). - P. 1625-1633.
- 51.Gokaslan, S.T. Cytopathology Pelvic lymphangioleiomyomatosis diagnosed by FNA of cyst fluid / S.T. Gokaslan, K.S. Carrick. - 2017. - Vol. 8. - P.
- 52.Grzegorek, I. Immunohistochemical evaluation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis / I. Grzegorek, D. Lenze, M. Chabowski et al. // *Anticancer res.* - 2015. - Vol. 35 (6). - P. 3353-3360.
- 53.Gupta, N. Diffuse Cystic Lung Disease / N. Gupta, R. Vassallo // *Am j respir crit care med.* - 2015. – Vol. 191 (12). - P. 1354-1366.
- 54.Harari, S. The changing face of a rare disease: Lymphangioleiomyomatosis / S. Harari, O. Torre, R. Cassandro et al. // *Eur respir j.* - 2015. - Vol. 46 (5). - P. 1471-1485.
- 55.Harknett, E.C. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis / E.C. Harknett, W.Y. Chang, S. Byrnes et al. // *Q j med.* - 2011. - Vol. 104. - P. 971–919.
- 56.Hayashi, T. Mmunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis

- (LAM) / T. Hayashi, M.V. Fleming, W.G. Stetler-Stevenson et al. // Hum pathol. - 1997. - Vol. 28 (9). - P. 1071-1078.
57. Hayashi, T. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients / T. Hayashi, T. Kumasaka, K. Mitani et al. // Am j surg pathol. - 2011. - Vol. 35 (12). - P. 1776-1785.
58. Hayashida, M. 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. // Respiriology. - 2007. - Vol. 12. - P. 523–530.
59. Henske, E.P. Lymphangioleiomyomatosis - a wolf in sheep's clothing / E.P. Henske, F.X. McCormack // J clin invest. - 2012. - Vol. 122 (11). - P. 3807-3816.
60. Howling, S.J. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings / S.J. Howling, W.H.Jr. Northway, D.M. Hansell et al. // Am j roentgenol. - 2000. - Vol. 174. - P. 1323–1326.
61. Huang, J. A complex interplay between Akt, TSC2 and the two mTOR complexes / J. Huang, B.D. Manning // Biochem soc trans. - 2009. - Vol. 37, pt. 1. - P. 217-222.
62. Iruloh, C. Renal angiomyolipoma and lymphangioleiomyomatosis in pregnancy / C. Iruloh, R. Keriakos, D.J. Smith et al. // J obstet gynaecol. - 2013. - Vol. 33 (6). - P. 542-546.
63. Jaafoura, N.G. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis of unusual revelation during multiple sclerosis / N.G. Jaafoura, A. Guigua, H. Zaghouani et al. // Pan afr med j. - 2015. - Vol. 23, № 20. - P. 398.
64. Jackson, E. Consideration of underlying causes of pneumothoraces in patients presenting with their first pneumothorax / E. Jackson, R. Nichani // J intensive care soc. - 2017. - Vol. 18 (4). - P. 334-338.
65. J-F. Cordier Orphan Lung Diseases European Respiratory Society Monographs 2011.

66. Johnson, J.F. Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis / J.F. Johnson, Cordier, R. Lazor et al. // *Eur respir j.* - 2010. - Vol. 35. - P. 14–26.
67. Johnson, S.R. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK / S.R. Johnson, A.E. Tattersfield // *Thorax.* - 2000. - Vol. 55. - P. 1052–1057.
68. Johnson, S.R. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment / S.R. Johnson, A.E. Tattersfield // *Am j respir crit care med.* - 1999. - Vol. 160 (2). - P. 628-633.
69. Johnson, S.R. Lymphangioleiomyomatosis / S.R. Johnson // *Eur respir j.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1056 –1065.
70. Johnson, S.R. Lymphangioleiomyomatosis / S.R. Johnson, Cordier, R. Lazor et al. // *Clin chest med.* - 2016. - Vol. 37 (3). - P. 389-403.
71. Karbowniczek, M. Recurrent lymphangioleiomyomatosis after transplantation. Genetic analysis reveal a metastatic mechanism / M. Karbowniczek, A. Astrinidis, B.R. Balsara et al. // *Am j respir crit care med.* - 2003. - Vol. 167. - P. 976–982.
72. Karbowniczek, M. Renal angiomyolipomas from patients with sporadic lymphangiomyomatosis contain both neoplastic and non-neoplastic vascular structures / M. Karbowniczek, J. Yu, E.P. Henske // *Am j pathol.* - 2003. - Vol. 162. - P. 491–500.
73. Kenny, J.-E. Pneumothorax caused by aggressive use of an incentive spirometer in a patient with emphysema / J.-E. Kenny, W.G. Kuschner // *Respir care.* - 2013. - Vol. 58 (7). - e77–e79.
74. Kirchner, J. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: high-resolution CT findings / J. Kirchner, A. Stein, K. Viel et al. // *Revision received.* - 1997. - Vol. 20.
75. Krueger, D.A. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus

- conference / D.A. Krueger, H. Northrup // *Pediatr neurol.* - 2013. - Vol. 49. - P. 255–265.
- 76.Kumasaka, T. Lymphangiogenesis in lymphangioleiomyomatosis: its implication in the progression of lymphangioleiomyomatosis / T. Kumasaka, K. Seyama, K. Mitani et al. // *Am jsurg pathol.* - 2004. - Vol. 28 (8). - P. 1007-1016.
 - 77.Li, S. MCP-1 overexpressed in tuberous sclerosis lesions acts as a paracrine factor for tumor development / S. Li, F. Takeuchi, J.A. Wang et al. // *J exp med.* - 2005. - Vol. 5, № 202 (5). - P. 617-624.
 - 78.Matsui, K. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases / K. Matsui, A. Tatsuguchi, J. Valencia et al. // *Hum pathol.* - 2000. - Vol. 31. - P. 1242–1248.
 - 79.Matsui, K. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score / K. Matsui, M.B. Beasley, W.K. Nelson et al. // *Am j surg pathol.* - 2001. - Vol. 25 (4). - P. 479-884.
 - 80.Matsui, K. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis / K. Matsui, K. Takeda, Z.X. Yu et al. // *Arch pathol lab med.* - 2000. - Vol. 124 (2). - P. 267-275.
 - 81.McCarthy, C. Epidemiology of Rare Lung Diseases: The Challenges and Opportunities to Improve Research and Knowledge / C, McCarthy, L.B. Gallego, B.C. Trapnell et al. // *Adv exp med biol.* - 2017. – Vol. 1031. – P. 419-442.
 - 82.McCormack, F.X. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update / F.X McCormack // *Chest.* – 2008. – Vol. 133 (2). - P. 507-516.
 - 83.McCormack, F.X. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis / FX. McCormack, N. Gupta, G.R. Finlay et al. // *Am j respi crit care med.* – 2016. – Vol. 6 (194). – P. 748 - 761.
 - 84.Mitani, K. Cytologic, immunocytochemical and ultrastructural characterization of lymphangioleiomyomatosis cell clusters in chylous effusions of patients with

- lymphangi leiomyomatosis / K. Mitani, T. Kumasaka, H. Takemura et al. // *Acta cytol.* – 2009. – Vol. 53 (4). - P. 402-409.
- 85.Moir, L.M. Lymphangi leiomyomatosis: Current understanding and potential treatments / L.M. Moir // *Pharmacol ther.* – 2016. – Vol. 158. - P. 114-124.
 - 86.Moss J. Avila, N.A. Lymphangi leiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings / N.A. Moss J. Avila, J.A. Kelly, S.C. Chu et al. // *Radiology.* - 2000. – Vol. 216 (1). - P. 147-153.
 - 87.Moss J Avila, N.A. Pulmonary lymphangi leiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests / N.A. Moss J Avila, C.C. Chen, S.C. Chu et al. // *Radiology.* - 2000. – Vol. 214 (2). - P. 441-446.
 - 88.Moss J. Avila, N.A. Prevalence and clinical characteristics of lymphangi leiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex / N.A. Moss J Avila, P.M. Barnes et al. // *Am j respir crit care med.* - 2001. – Vol. 164. - P. 669 – 671.
 - 89.Moss, J. CT of pleural abnormalities in lymphangi leiomyomatosis and comparison of pleural findings after different types of pleurodesis / J. Moss, N.A. Avila, A.J. Dwyer et al. // *Am j roentgenol.* - 2006. – Vol. 186 (4). - P. 1007-1012.
 - 90.Moua, T. Resolution of chylous pulmonary congestion and respiratory failure in lymphangi leiomyomatosis with sirolimus therapy / T. Moua, E.J.Olson, H.C. Jean et al. // *Am j respir crit care med.* - 2012. – Vol. 186 (4). - P. 389-390.
 - 91.Nelson, C.P. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma / C.P. Nelson, M.G. Sanda // *J urol.* - 2002. – Vol. 168. - P. 1315–1325.
 - 92.Nuñez, O. Study of breast cancer incidence in patients of lymphangi leiomyomatosis / O Nuñez, A. Román, S.R. Johnson et al. // *Breast cancer res treat.* - 2016. – Vol. 156 (1). - P. 195-201.
 - 93.Oprescu, N. Clinical Predictors of Mortality and Cause of Death in Lymphangi leiomyomatosis: A Population-based Registry / N. Oprescu, F.X. McCormack, S. Byrnes et al. // *Lung.* – 2013. – Vol. 191. - P. 35–42.

94. Pacheco-Rodriguez, G. Chemokine-enhanced chemotaxis of lymphangioleiomyomatosis cells with mutations in the tumor suppressor TSC2 gene / G. Pacheco-Rodriguez, F. Kumaki, W.K. Steagall et al. // Immunol. - 2009. – Vol. 182 (3). - P. 1270-1277.
95. Pacheco-Rodriguez, G. TSC2 loss in lymphangioleiomyomatosis cells correlated with expression of CD44v6, a molecular determinant of metastasis / G. Pacheco-Rodriguez, W.K. Steagall, D.M. Crooks et al. // Cancer res. - 2007. – Vol. 67 (21). - P. 10573-10581.
96. Pallisa, E. Lymphangioleiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation / E. Pallisa, P. Sanz, A. Roman et al. // Radiographics. - 2002. – Vol. 22. – S 185–198.
97. Papakonstantinou, E. Expression of matrix metalloproteinases and their endogenous tissue inhibitors in skin lesions from patients with tuberous sclerosis / E. Papakonstantinou, A. Dionyssopoulos, A.J. Aletras et al. // J Am acad dermatol. - 2004. - Vol. 51 (4). - P. 526-533.
98. Pickhardt, P.J. Diagnosis of lymphangioleiomyomatosis by CT-guided retroperitoneal biopsy / P.J. Pickhardt, E.A. Kazerooni, A. Flint // Clin radiol. - 2000. – Vol. 55 (6). - P. 477-478.
99. Radzikowska, E. Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangioleiomyomatosis / E. Radzikowska, P. Jaguś, M. Sobiecka et al. // Respir med. - 2015. – Vol. 109 (11). - P. 1469-1475.
100. Rakowski, S.K. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors / S.K. Rakowski, E.B. Winterkorn, E. Paul et al. // Respir j. - 2015. – Vol. 46 (5). - P. 1471-1485.
101. Rosner, M. The tuberous sclerosis gene products hamartin and tuberin are multifunctional proteins with a wide spectrum of interacting partners / M. Rosner, M. Hanneder, N. Siegel et al. // Hengstschläger mutat res. - 2008. – Vol. 658 (3). - P. 234-246.

102. Ryu, J.H. Chylothorax in lymphangiomyomatosis / J.H. Ryu, C.H. Doerr, S.D. Fisher et al. // *Chest*. - 2003. – Vol. 123. – P. 623–627.
103. Ryu, J.H. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex / J.H. Ryu, A.M. Sykes, A.S. Lee et al. // *Respir d.* - 2012. – Vol. 106. – Vol. 1586–1590.
104. Ryu, J.H. The NHLBI lymphangiomyomatosis 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.
105. Santiago M.J. SPECIALTY IMAGING: HRCT of the LUNG / Melissa L., Brett W. 2011. –P. 254- 289.
106. Sarbassov, D.D. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton / D.D. Sarbassov, S.M. Ali, D.H. Kim et al. // *Curr biol.* - 2004. – Vol. 14 (14). – Vol. 1296-1302.
107. Schiavina, M. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex / M. Schiavina, V. Di Scioscio, P. Contini et al. // *Am j respir crit care med.* - 2007. – Vol. 176. – P. 96–98.
108. Schmithorst, V.J. Automated algorithm for quantifying the extent of cystic change on volumetric chest CT: initial results in Lymphangiomyomatosis / V.J. Schmithorst, T.A. Altes, L.R. Young et al. // *Am j roentgenol.* - 2009. – Vol. 192 (4). – P. 1037-1044.
109. Sengupta, S. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress / S. Sengupta, T.R. Peterson, D.M. Sabatini // *Mol cell.* -2010. – Vol. 40 (2). – P. 310-322.
110. Seyama, K. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangiomyomatosis / K. Seyama, T. Kumasaka, S. Souma et al. // *Lymphat res biol.* - 2006. – Vol. 4 (3). – P. 143-152.

111. Steagall, W.K. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis / W.K. Steagall, C.G. Glasgow, O.M. Hathaway // *Am j physiol lung mol physiol.* - 2007. – Vol. 293 (3). - L800–L808.
112. Tan, Y.S. A right renal angiomyolipoma with IVC thrombus and pulmonary embolism / Y.S. Tan, K.H. Yip, P.H. Tan et al. // *Int urol nephrol.* 2010. – Vol. 42 (2). – P. 305-308.
113. Tanaka, M. Lymphangioleiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex / M. Tanaka, H. Hirata, M. Wataya-Kaneda et al. // *Respir invest.* - 2016. – Vol. 54 (1). – P. 8-13.
114. Taveira-DaSilva, A.M. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis / A.M. Taveira-DaSilva // *J clin epidemiol.* - 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 249-257.
115. Taveira-DaSilva, A.M. 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.
116. Taveira-DaSilva, A.M. Effect of fasting on the size of lymphangioleiomyomas in patients with lymphangioleiomyomatosis / A.M. Taveira-DaSilva, A.M. Jones, P. Julien-Williams et al. // *Chest.* - 2015. – Vol. 148 (4). – P. 1027-1033.
117. Taveira-DaSilva, A.M. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis / A.M. Taveira-DaSilva, M.P. Stylianou, C.J. Hedin et al. // *Am j respir crit care med.* - 2003. – Vol. 168. – P. 1427–1431.
118. Taveira-DaSilva, A.M. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study / A.M. Taveira-DaSilva, O.M. Hathaway, V. Sachdev, et al. // *Chest.* - 2007. – Vol. 132. – P. 1573–1578.
119. Tobino, K. Difference of the progression of pulmonary cysts assessed by computed tomography among COPD, lymphangioleiomyomatosis, and Birt-Hogg-Dubé syndrome Published / K. Tobino //- 2017. - Vol. 8.

120. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radio logic Advances Since the 2004 Classification // J. Thorac Oncol. — 2015. — Vol. 10. — P. 1243–1260.
121. Trotman-Dickenson, B. Cystic lung disease: achieving a radiologic diagnosis / B. Trotman-Dickenson // Eur j radiol. - 2014. – Vol. 83 (1). – P. 39-46.
122. Trout, A.T. Renal Lesions in Lymphangioleiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex Are Rarely Biologically Aggressive / A.T. Trout, A.J. Towbin, D.N. Franz // Am j roentgenol. - 2018. – Vol. 210 (3). –W 131.
123. Tümay, L.V. An extrapulmonary manifestation of lymphangioleiomyomatosis: A rare case report / L.V. Tümay, O.S. Güner, A. Zorluoğlu // Int j surg case rep. - 2017. – Vol. 41. – P. 315-318.
124. US Public Health Service/Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus // Morb mort week rep. – 1995. – Vol. 44. – P. 1.
125. Van Baal, J.G. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis / J.G. Van Baal, N.J. Smits, J.N. Keeman et al. // J urol. - 1994. – Vol. 152. – P. 35–38.
126. Verma, A.K. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis presenting as spontaneous pneumothorax treated with sirolimus - A case report / A.K. Verma, A. Joshi, A.R. Mishra et al. // Lung India. - 2018. – Vol. 35 (2). – P. 154-156.
127. Verschakelen, J.A. Computed Tomography of the Lung A Pattern Approach / J.A. Verschakelen, W. De Wever. – New York: Springer, 2007. – P. 29 – 69.
128. Wani, N.A. Atypical presentation of lymphangioleiomyomatosis as jugular vein thrombosis / N.A. Wani, T. Kosar, T. Gojwari // Brit j radiol. – 2010. – Vol. 83 (988). - P. 70-73.
129. Webb, W.R. Fundamentals of High-Resolution Lung CT: Common Findings, Common Patterns, Common Diseases, and Differential Diagnosis / W.R. Webb,

- B.M. Elicker. - Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013. – P. 79 – 81.
130. Wei Tian Wei Benign metastasizing leiomyoma of the lung: A case report and literature review / Wei Tian Wei, Peng Cheng Chen // Published online on. - 2015. – Vol. 19. – P. 307-312.
131. Wong, Y.Y. Atypical presentation of lymphangioleiomyomatosis as acute abdomen: CT diagnosis / Y.Y. Wong, T.K. Yeung, W.C.W. Chu // Am j roentgenol. - 2003. - Vol. 181. - P. 284–285.
132. Yao, J. Computed Tomography Grading of Lung Disease in Lymphangioleiomyomatosis / J. Yao, A.M. Taveira-DaSilva, T.V. Colby et al. // Am j roentgenol. - 2012. - Vol. 199. - P. 787–793.
133. Yeoh, Z.W. Natural history of angiomyolipoma in lymphangioleiomyomatosis: implications for screening and surveillance / Z.W. Yeoh, V. Navaratnam, R.Bhatt et al. // Orphanet j rare dis. - 2014. - Vol. 9. - P. 151.
134. Young, L. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. MILES Trial Group / L. Young, H.S. Lee, Y. Inoue et al. // Lancet respir med. - 2013. - Vol. 1 (6). - P. 445-452.
135. Young, L.R. 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.