

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Амосов Виктор Иванович –
доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты: Тюрин Игорь Евгеньевич –
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» МЗ РФ.

Мищенко Андрей Владимирович –
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
отделением лучевой диагностики ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
МЗ РФ.

Защита состоится «___»_____2018 г. в _____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, Санкт-Петербург,
ул. Маяковского, 12).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф.
А.Л. Поленова.

Автореферат разослан «_____»_____ 2018 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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). Также для этого заболевания 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 Lymphangi leiomyomatosis (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. 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 пациенток.

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

Задачи исследования

1. Изучить компьютерно-томографические признаки разных вариантов лимфангиолейомиоматоза легких.
2. Уточнить значение различных компьютерно-томографических признаков лимфангиолейомиоматоза легких в оценке динамики процесса и прогнозировании его неблагоприятного развития.
3. Выявить признаки системного поражения при лимфангио-лейомиоматозе, выявляемые современными методами лучевой диагностики (КТ-ангиография, ОФЭКТ, ПЭТ-КТ).
4. Определить признаки осложненного и коморбидного течения лимфангио-лейомиоматоза 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 ФГБОУ ВО «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 степени 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 (2011-2018 гг.) 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. 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 с рентгенологическим и радиологическим отделениями, кафедры общей врачебной практики, кафедры пульмонологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Разработанные алгоритмы обследования больных с разными формами лимфангиолейомиоматоза легких внедрены в практическую работу НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний и клиник ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова».

Результаты работы используются в учебном процессе кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, кафедры пульмонологии, кафедры общей врачебной практики, кафедры госпитальной терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Публикация материалов

По теме диссертации автором опубликовано 20 печатных работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, шести глав (в том числе трех глав собственных результатов и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 42 рисунками. Список литературы содержит 134 источников, из них 17 отечественных и 117 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

Проведено комплексное рентгенорадиологическое обследование 112 больных, направленных в клиники ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с клиничко-рентгенологическим подозрением на лимфангиолейомиоматоз легких, в период с 2005 по 2011 годы (ретроспективный анализ архивных данных) и в период с 2011 по 2017 годы (собственные исследования): 83 больных лимфангиолейомиоматозом легких, имеющих гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение заболевания, и 29 больных группы сравнения с другими кистозными поражениями. Мультидисциплинарный подход включал анализ клинических, лучевых, функциональных (КИФВД) и морфологических данных (по результатам биопсии).

Средний возраст больных ЛАМ составлял $42,2 \pm 6,3$ года (ж/м – 83/0). У всех больных окончательный диагноз был установлен в процессе обследования в стационаре. Узловая форма верифицирована у 15 больных, диффузная – у 64 больных и смешанная у 4 пациенток.

В группу дифференциальной диагностики было включено 29 молодых женщин, у которых патологический процесс манифестировал пневмотораксом, плевральным выпотом, одышкой, наличием кист на КТ. Основную часть пациентов составляли женщины с буллезной эмфиземой (у 11 больных), гистиоцитоз Х легких (ГХ) был выявлен у 8 пациентов, последствия перенесенной бронхолегочной дисплазии (БЛД) – у 2, последствия перенесенной пневмоцистной пневмонии (ПП) – у 3, редкие поражения были подтверждены у 8 пациентов (кистозные метастазы – у 2 больных, лимфоцитарная интерстициальная пневмония – у 2, плевропаренхимальный плеврозелостоз – у 1 больной). Средний возраст больных составлял $34,2 \pm 10,3$ года (ж/м – 29/0).

Методы лучевого исследования при клинико-рентгенологическом подозрении на ЛАМ

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. Также пациентам было выполнено комплексное исследование функции внешнего дыхания и эхокардиография. Все больные наблюдались в динамике (длительность наблюдения $6,1 \pm 4,2$ года). Большинство исследований было выполнено у пациентов по несколько раз, что было обусловлено волнообразным течением процесса, обострениями и необходимостью исключения коморбидной патологии. Решение о проведении того или иного дополнительного лучевого исследования (учитывая наличие большой лучевой нагрузки) принималось совместно врачом-пульмонологом и врачом-рентгенологом после обсуждения состояния пациента.

Широкий спектр использованных методик исследований легких позволил оценить их морфофункциональное состояние и разработать рациональную диагностическую программу для первичной диагностики, контроля за эффективностью лечения больных ЛАМ и оценки коморбидной патологии.

Результаты исследования и их обсуждение

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

Для всех пациенток с диффузной формой ЛАМ, выявленной у 64 больных, было характерно наличие кист в легочной паренхиме. По количеству, форме и локализации кист 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 (третья группа – 39 пациенток), с диаметром кист меньше 1,0 см (преобладали кисты размером 0,3-0,5 см). В каждой группе, характерная КТ картина коррелировала с различными вариантами функциональных проявлений, 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 полисистемности процесса и наличия экстраторакальных проявлений) переход пациенток из одной группы в другую не наблюдался (рисунок 1).

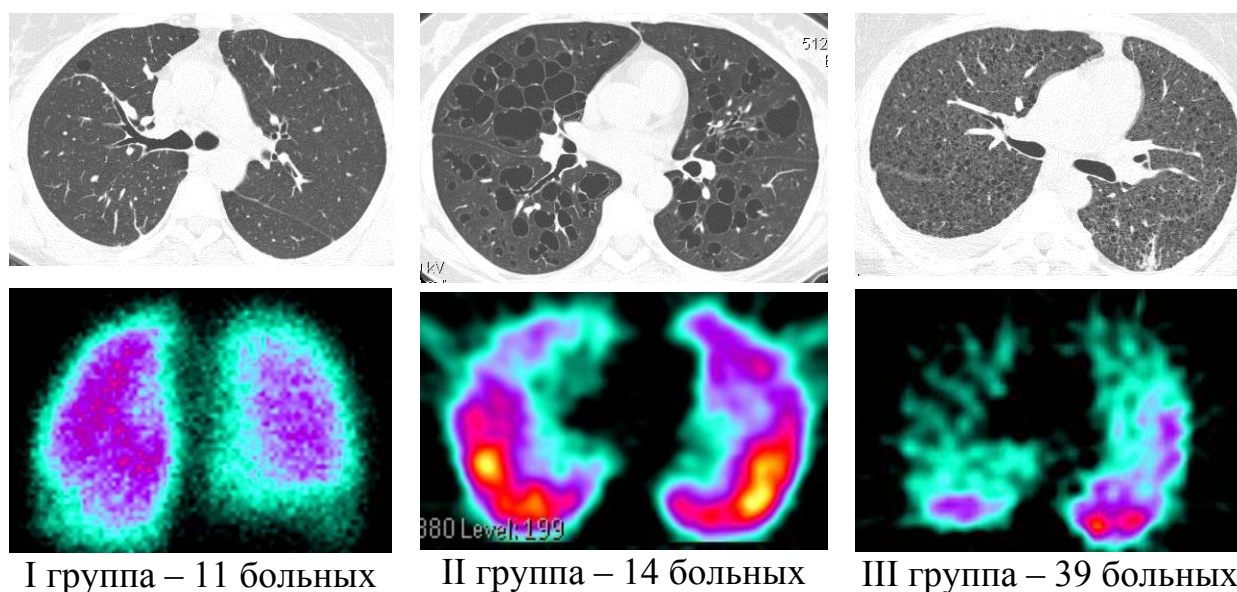


Рисунок 1. – Распределение кистозных изменений при различных формах лимфоангиолейомиоматоз, КТ-картина и данные однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии.

У пациенток первой группы (единичные кисты) при проведении ОФЭКТ не было выявлено значимых перфузионных нарушений, мелкие участки аперфузии соответствовали компьютерно-томографической локализации участков пневмофиброза. При проведении КИФВД существенных изменений выявлено не было (ЖЕЛ – $116 \pm 3,8\%$ от Д, ОФВ1 – $104 \pm 7,5\%$ от Д, ООЛ – $99,7 \pm 8,2\%$ от Д, ДСЛ – $79,3 \pm 9,4\%$ от Д).

У пациенток второй группы (с множественными крупными кистами) при проведении ОФЭКТ в прикорневых отделах определялись участки аперфузии, соответствующих анатомической локализации кист. При проведении КИФВД у этой группы больных выявлялись резко выраженные обструктивные нарушения в сочетании с резким ухудшением условий газообмена (ЖЕЛ – $78,5 \pm 8,4\%$ от Д, ОФВ1 – $40,5 \pm 5,9\%$ от Д, ООЛ – $229 \pm 23,3\%$ от Д, ДСЛ – $42,5 \pm 7,8\%$ от Д).

Для пациенток третьей группы (множественные мелкие кисты) было характерно нарастание количества и размеров кист, выраженные перфузионные нарушения при ОФЭКТ: протяженные зоны гипоперфузии в обоих легких, участки аперфузии в субплевральных отделах с двух сторон. По данным КИФВД выявлялись наиболее тяжелые функциональные нарушения смешанного характера: сочетание рестрикции и обструкции, резкое ухудшение условий газообмена (ЖЕЛ – $63,0 \pm 8,9\%$ от Д, ОФВ1 – $44,0 \pm 21,2\%$ от Д, ООЛ – $140,0 \pm 21,2\%$ от Д, ДСЛ – $24,7 \pm 4,2\%$ от Д).

Для узловой формы ЛАМ, выявленной у 15 пациенток, было характерно наличие в легочной ткани разнокалиберной гематогенной медленно нарастающей очаговой диссеминации. Структура узлов была однородная, мягкотканой плотности (до $+30$ НУ), в них отмечалось накопление контрастного вещества, характерное для лейомиом, им же соответствовал характер метаболизма РФП (18-ФДГ) при проведении ПЭТ-КТ. При проведении КИФВД у этой группы больных выявлялись умеренные проявления бронхиальной обструкции без нарушения диффузионной способности легких.

При смешанной форме ЛАМ, выявленной у 4 больных, на КТ, ОФЭКТ и КИФВД определялись признаки как диффузной, так и узловой форм: кисты, узлы в легких, перфузионные нарушения, проявления бронхиальной обструкции, снижение диффузионной способности легких. Внеторакальные изменения, выявленные у пациенток, представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Внеторакальные лейомиомы при различных формах ЛАМ

Форма ЛАМ	Число б-ных		Число б-ных с лейомиомами		Печени		Почек		Матки		Забрюшинные		Средостение	
	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

Наиболее часто внеторакальные изменения выявлялись у больных диффузной формой ЛАМ, у трети пациенток это были лейомиомы матки.

Осложнения заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Осложненное течение ЛАМ

Форма ЛАМ	Число б-х		Осложнение		Пневмоторакс	Хилоторакс	Хилопневмоторакс	ЛП	Лимфостаз	Хилезный	Хилезный асцит	Легочное кровоотечение
	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	33	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.

При проведении статистического анализа с использованием пакета SPSS – 20.0., расчетом точного критерия Фишера (р) 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, $p < 0,001$).

При динамическом наблюдении разные формы ЛАМ имели особенности течения процесса. 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 (таблица 3).

Течение заболевания у больных первой группы диффузной формы ЛАМ характеризовалось стабильностью процесса.

Таблица 3. – Динамика клинико-лучевых проявлений лимфангио-лейомиоматоза легких

Форма ЛАМ	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

У 46% больных второй группы и у 59% пациентов третьей диффузной формы ЛАМ определялась отрицательная динамика основного заболевания в виде нарастание числа кист, усиления интерстиция, ухудшения перфузионных показателей при ОФЭКТ, нарастания обструктивных и диффузионных нарушений при проведении КИФВД (снижение ЖЕЛ, ОФВ1, ДСЛ).

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.

Для узловой формы ЛАМ, выявленной у 15 пациенток, было характерно благоприятное течение процесса с медленным нарастанием числа и размеров

округлых образований в легких (у 5 пациенток), отсутствием существенных изменений при проведении КИФВД и ОФЭКТ.

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.

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, $p < 0,0001$), выявлении слияния 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), пневмогидроторакс ($p = 0,001$, 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, 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).

Коморбидные процессы определялись у трети больных, наиболее часто выявлялось присоединение тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) (13,3%) и воспаления (12,0%) (таблица 4).

Таблица 4. – Коморбидные процессы, выявляемые при лучевом обследовании у пациенток с лимфангиолейомиоматозом

Форма ЛАМ	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

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:

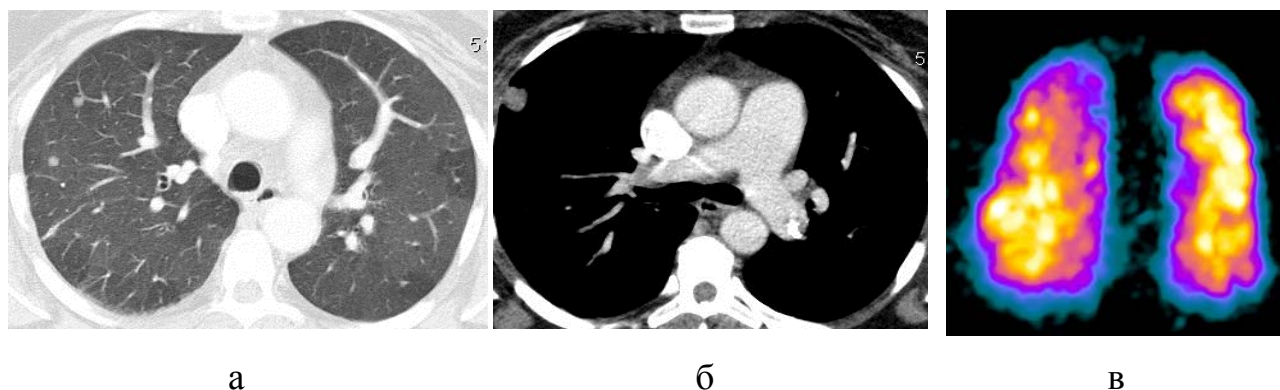
а) воспалительного характера: наличие альвеолярной инфильтрации в легочной ткани (ТКФ, $p < 0,02$), утолщение стенок кист (ТКФ, $p < 0,001$), появление содержимого в кистах (ТКФ, $p < 0,001$), наличие лимфаденопатии внутригрудных групп с поперечным размером лимфатического узла более 15 мм (ТКФ, $p <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

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

Тромбоэмболию легочной артерии клинически было сложно диагностировать, т.к. кровохарканье, одышка и плевральный выпот были характерны для основного заболевания. Выявление этой патологии требовало применения КТ-ангиографии и ОФЭКТ для оценки давности и распространенности процесса (рисунок 2).

При анализе результатов исследования по алгоритму «CHAID» с построением «Деревьев решений» и прогнозирования течения процесса при подборе наиболее значимых признаков 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).



На КТ (а, б) мягкотканые узлы в легких, мозаичность легочного рисунка (обструктивные, перфузионные нарушения), обызвествленные тромбы в левой главной ветви легочной артерии, при ОФЭКТ – перфузионные нарушения треугольной формы в субплевральных отделах (в).

Рисунок 2. – Пациентка В., 56 л. (И/Б 12324/С2014).
ТЭЛА при узловой форме лейомиоматоза.

На основании полученных данных были предложены алгоритмы проведения лучевого исследования при ЛАМ. Проведение традиционного рентгенологического исследования является методом первичной диагностики. В случае выявления клинических симптомов, характерных для ЛАМ (одышка, кровохарканье), как экспертное исследование выполняется КТ с применением ВРКТ. Она позволяет выявить дифференциально-диагностические признаки, указать оптимальное место для проведения биопсии и оценить прогностические критерии неблагоприятного течения процесса. При изменении характера диссеминации, по данным КТ, можно предположить присоединение коморбидной патологии. В случае появления КТ-симптомов, характерных для воспалительных процессов, выполняется динамическое КТ-исследование. При подозрении на наличие сосудистых осложнений проводится КТ-ангиография и/или ОФЭКТ

с совмещением изображения с данными КТ-исследования. ПЭТ-КТ позволяет выявить наличие внеторакальных лейомиом (рисунок 3).



Рисунок 3. – Алгоритм проведения лучевых исследований у пациентов с диффузной формой ЛАМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфангиолейомиоматоз – заболевание с неблагоприятным прогнозом, характеризующееся волнообразным течением или непрерывным нарастанием клинических проявлений (одышка, слабость, похудание), что связано с постоянным прогрессированием процесса.

Экспертным методом для диагностики, дифференциальной диагностики и выявления коморбидных состояний является компьютерная томография, обязательно дополненная ВРКТ.

На основании данных, полученных при компьютерной томографии, возможно выявить признаки, свидетельствующие о неблагоприятном течение заболевания, а также оценить динамику процесса на фоне лечения этиопатогенетической терапией.

Применение комплексного компьютерно-томографического исследования (в том числе органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза) позволяет выявить экстраторакальные изменения, а также их осложнения (кровоизлияние, разрыв, рост с компрессией смежных органов).

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

ВЫВОДЫ

1. Применение комплексного клиничко-лучевого обследования позволяет выявить признаки диффузной, узловой и смешанной форм ЛАМ и разделить диффузную форму ЛАМ на три группы, имеющие особенности клиничко-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 лимфангиолой-миоматозом 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 внеплевальных 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Васильева, М.А. Показания к проведению и возможности мультиспиральной рентгеновской компьютерно-томографической ангиографии в условиях клиник университета / В.И. Амосов, Е.И. Бобров, М.А. Васильева [и др.] // **Регионарное кровообращение и микроциркуляция.** – 2005. – № 3. – С. 91-98.
2. Васильева, М.А. Возможности лучевой диагностики в оценке опухолевой патологии у больных интерстициальными заболеваниями легких / А.А. Сперанская, А.В. Христолюбов, М.А. Васильева [и др.] // Торакальная радиология : сб. тр. конгр. – СПб., 2012. – С. 444-445.
3. Васильева, М.А. Первый опыт применения ПЭТ-КТ у больных интерстициальными заболеваниями легких / В.И. Амосов, А.А. Сперанская, М.А. Васильева [и др.] // Торакальная радиология : сб. тр. конгр. – СПб., 2012. – С. 218-219.

4. Васильева, М.А. Компьютерная томография в оценке причин рестриктивных нарушений у пациентов с гистиоцитозом Х легких / А.А. Сперанская, М.Ю. Каменева, М.А. Васильева [и др.] // **Вестник рентгенологии и радиологии.** – 2013. – № 6. – С. 12-15.
5. Васильева, М.А. КТ-симптомы, прогнозирующие неблагоприятное течение заболевания у пациентов с лимфангиолейомиоматозом / М.А. Васильева, Л.Н. Новикова, Н.В. Корзина // НРФ 2013 : сб. тр. конгр. – СПб., 2013. – С. 80.
6. Васильева, М.А. Внелегочные осложнения диффузной формы лимфангиолейомиоматоза / М.А. Васильева // НРФ 2014 : сб. тр. конгр. – СПб., 2014. – С. 37.
7. Васильева, М.А. Сравнительная компьютерно-томографическая характеристика кист при диффузной форме лимфангиолейомиоматоза и гистиоцитоза Х / М.А. Васильева, В.В. Амосов, А.А. Сперанская [и др.] // Радиология – 2014 : сб. тр. конгр. – М., 2014. – С. 38.
8. Васильева, М.А. Лучевая диагностика вирусной пневмонии / Л.Н. Новикова, О.П. Баранова, М.А. Васильева // **Вестник рентгенологии и радиологии.** – 2016. – Т. 97, № 3. – С. 149-156.
9. Васильева, М.А. Лучевая диагностика кистозного поражения легких / Л.Н. Новикова, М.А. Васильева, Е.Ю. Запелалова // **Практ. пульмонология.** – 2017. – № 1. – С. 64-73.
10. Васильева, М.А. Динамика клинико-лучевых проявлений лимфангиолейомиоматоза легких (ЛИАМ) при длительном наблюдении / М.А. Васильева, Л.Н. Новикова, А.А. Сперанская [и др.] // **Russian Electronic Journal of Radiology.** – 2018. – № 8. – С. 102-118.
11. Васильева, М.А. Клинико-лучевая диагностика проявлений лимфангиолейомиоматоза легких (ЛИАМ) / В.И. Амосов, Л.Н. Новикова, М.А. Васильева и соавт. // **Russian Electronic Journal of Radiology.** – 2018. – № 8. – С. 85-101.
12. Vasileva, M. MDCT – angiography in diagnosis of PE masked by other pathological processes in lungs / O. Lukina, A. Speranskaja, M. Vasilieva [et al.] // ERS :18th Annual Congress. – Berlin, 2008. – P. 4287.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРКТ	– высокоразрешающая компьютерная томография
ГХ	– гистиоцитоз Х легких
КТ	– компьютерная томография
КТ-ангиография	– компьютерно-томографическая ангиография
ЛАМ	– лимфангиолейомиоматоз
ЛГ	– легочная гипертензия
ОФЭКТ	– однофотонно-эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная компьютерная томография
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
КИФВД	– комплексное исследование функции внешнего дыхания
ДСЛ	– диффузионная способность легких (в % от должной величины)
ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ПП	– пневмоцистная пневмония
БЛД	– бронхо-легочная дисплазия
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за 1 минуту (в % от должной величины)
ООЛ	– остаточный объем легких (в % от должной величины)