

ОБЗОРЫ

УДК 616.24-006.363:616-073.756.8(167/168)

ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗ ЛЕГКИХ (КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В.Леншин, А.В.Ильин, С.А.Крайнов

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое, полисистемное заболевание, возникающее с подавляющим преимуществом у женщин репродуктивного возраста (18-50 лет). В основе ЛАМ лежит диссеминированный патологический процесс, характеризующийся опухолевидным разрастанием патологических гладкомышечноподобных клеток (ЛАМ-клетки) по ходу мелких бронхов, бронхиол, стенок кровеносных и лимфатических сосудов легких с последующей мелкокистозной трансформацией легочной ткани, клинически проявляющейся прогрессирующей одышкой, пневмо- и хилотораксом, кровохарканьем. ЛАМ может возникать спорадически либо развиваться у больных с туберозным склерозным комплексом. Основными рентгенологическими признаками ЛАМ на обычных рентгенограммах являются диффузное усиление легочного рисунка сетчатого характера, ячеистая трансформация структуры легких за счет множественных тонкостенных воздушных кист различной величины, а также увеличение объема легких. В ранней стадии заболевания рентгенологические изменения могут не выявляться, особенно когда отсутствует пневмоторакс или плевральный выпот (хилоторакс). По мнению большинства исследователей, основным методом лучевой диагностики ЛАМ является компьютерная томография, которая, особенно при бессимптомном течении заболевания, является неоспоримо ведущим методом имидж диагностики.

В данной работе приведено одно из трех собственных архивных клинических наблюдений ЛАМ. В диагностике использованы современные методы компьютерной томографии – мультиспиральная компьютерная томография с постпроцессинговой обработкой полученных изображений, включающих мультипланарную и 3D реконструкции. С помощью оригинальных методик (3D волюметрия кистозных образований на вдохе и выдохе) выполнен сравнительный количественный анализ

объема полостных образований в различные фазы дыхательного цикла. Представлен аналитический обзор литературы последних лет, отражающей клиническую характеристику ЛАМ, современные методы диагностики и, в первую очередь, лучевой диагностики. Кроме того, отражены дифференциально-диагностические алгоритмы, которые могут быть использованы как на амбулаторно-поликлиническом этапе диагностики, так и в условиях специализированных центров.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз легких, лучевая диагностика, компьютерная томография.

SUMMARY

LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS OF LUNGS (CLINICAL AND ROENTGEN OBSERVATIONS, REVIEW)

A.V.Lenshin, A.V.Il'in, S.A.Kraynov

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Lymphangioliomyomatosis (LAM) is a rare poly-system disease which appears predominantly in women of reproductive age (18-50 years old). LAM is conditioned by disseminated pathologic process which is characterized by tumor-like lesion of pathologic smooth muscle-like cells (LAM cells) around small bronchi, bronchioles, the walls of blood and lymphatic vessels of lungs with further small cystic transformation of pulmonary tissue, clinically revealed progressive apnea, pneumo- and chylothorax and blood spitting. LAM can appear sporadically or develop in patients with tuberous sclerosal complex. The usual roentgenograms show main roentgen signs of LAMs: diffuse intensification of lung pattern of a net type, cellular transformation of lung structure due to the great number of thin-walled cysts of different size as well as the increase of the lungs volume. At the early stages of the disease the roentgen changes are not always revealed especially when there

is no pneumothorax or pleural fluid (chylothorax). According to the opinion of the majority of researchers computer-aided tomography is the basic method of roentgen diagnostics of LAM. It is without doubt the leading method of image diagnostics especially at asymptomatic course of the disease.

This work shows one of the three personal archive clinical observations of LAM. Modern methods of computer-aided tomography are used in diagnostics: multispiral computer-aided tomography with postprocessing of obtained images including 3D reconstruction. With the help of original methodologies (3D volumetry of cystic masses at inhale and exhale) comparative qualitative analysis of the volume of cavity was done at different phases of the breathing cycle. The analytical observation of the literature for the last few years has been presented; it reflects the clinical characteristic of LAM, modern methods of diagnostics and primarily of roentgen diagnostics. Besides, differential-diagnostic algorithms have been presented, they can be used both at ambulatory-policlinic stage of diagnostics and within specialized centers.

Key words: lymphangiomyomatosis of lungs, roentgen diagnostics, computer-aided tomography.

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое полисистемное заболевание, возникающее с подавляющим преимуществом у женщин репродуктивного возраста (18-50 лет). В основе ЛАМ лежит диссеминированный патологический процесс, характеризующийся опухолевидным разрастанием патологических гладкомышечноподобных клеток (ЛАМ-клетки) по ходу мелких бронхов, бронхиол, стенок кровеносных и лимфатических сосудов легких с последующей кистозной трансформацией легочной ткани, клинически проявляющейся прогрессирующей одышкой, пневмо- и хилотораксом, кровохарканьем. ЛАМ может возникать спорадически либо развиваться у больных с туберозным склерозным комплексом (ТСК). Ряд авторов наблюдают обострения ЛАМ во время беременности [28, 50, 55] или назначения эстрогенов [11, 30, 33, 39].

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля) – редкое генетическое заболевание, при котором во множестве органов и тканей образуются доброкачественные опухоли. Полисистемный характер нарушений порождает широкий спектр симптомов – повреждения мозга могут вызвать эпилепсию, снижение интеллекта; поражаются внутренние органы (почки, сердце, лёгкие), характерные новообразования кожи лица и глазного дна могут быть использованы при начальной диагностике [59, 64].

Спорадический ЛАМ протекает, как правило, тяжелее и быстрее приводит к формированию легочной недостаточности и инвалидизации. Поэтому своевременное выявление у пациента с ЛАМ признаков ТСК может иметь прогностическое значение и определяет тактику ведения пациента [1]. Некоторые авторы [22, 27, 39] образно называют ЛАМ «разрушительной болезнью легких» (*destructive lung disease*).

Частота ЛАМ среди женщин с ТСК составляет от

26 до 39%, а ТСК диагностируют у 14,8% пациентов с ЛАМ [17]. Приблизительно 85% случаев ЛАМ являются спорадическим [68].

По мнению М.М.Ильковича и соавт. [3] установить истинную распространенность ЛАМ не представляется возможным, т.к. заболевание встречается редко, а диагностика его затруднена. Авторы при анализе собственного материала (n=66) констатируют, что диагностические ошибки составили 93%, а заключения морфологов были ошибочными более чем в половине случаев (54%), и в результате этого среднее время от начала заболевания до установления окончательного диагноза составило 3 года. Наиболее частыми ошибочными диагнозами, по поводу которых больные получали длительное (на протяжении месяцев и лет) лечение, были двусторонняя пневмония, туберкулез легких, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, идиопатический фиброзирующий альвеолит, гистиоцитоз Х легких, буллезная эмфизема, кистозная гипоплазия легких.

В 2006 г. в Регистре ЛАМ Национального института сердца, легких и крови США было зарегистрировано 230 случаев этого заболевания [68]. В различных литературных источниках приводятся разноречивые данные о заболеваемости и распространенности ЛАМ. В руководстве по диагностике и лечению ЛАМ, подготовленном группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества (ЕРО) указывается, что распространенность ЛАМ составляет 1 случай на 400 тыс. взрослых женщин. По мнению экспертов, распространенность легочного ЛАМ оценивается на уровне 1-5 на 1 млн женщин. E.Anton et al. [10], детально проанализировавшие составленный методом анкетирования «испанский реестр», в который включены 72 пациентки с ЛАМ, считают, что истинную заболеваемость и распространенность ЛАМ, из-за редкости данного заболевания, определить не представляется возможным. Из 72 пациенток спорадический ЛАМ был у 63 (87,5%) и ЛАМ, ассоциированный с ТСК, встречался только у 9 (12,5%) женщин.

H.Y.Park et al. [49] в своей работе на основании проведенного всенародного опроса отмечают значительный рост, особенно с 2004 г., заболеваемости ЛАМ среди корейского народа. Авторами был сделан вывод о том, что причиной роста вновь диагностированных пациентов является результат увеличения выявления ранней стадии ЛАМ при широком использовании компьютерно-томографического (КТ)-скрининга грудной клетки, т.к. рутинная рентгенография не позволяла ранее 2004 г. визуализировать характерные для ЛАМ изменения в легких. Подобные закономерности увеличения выявленных больных ЛАМ отмечают S.R.Johnson et al. [32]. Авторы утверждают, что в связи с широким внедрением в клиническую практику КТ высокого разрешения (HRCT), позволяющей с высокой достоверностью обнаруживать характерные для ЛАМ изменения в легких, а также с разработкой новых диагностических критериев данной патологии, заболевание выявляют все чаще. Можно прогнозировать, что вследствие усовершенствования диагностики показа-

тели заболеваемости и распространенности ЛАМ в ближайшее время будут возрастать.

N. Oprescu et al. [46] в опубликованной статье представили клинические предикторы смертности и причины смерти от ЛАМ. Материал основан на ретроспективном анализе фонда реестра больных ЛАМ среди населения США (n=1149). Популяционные исследования показали, что медиана выживаемости у пациентов с ЛАМ от момента появления симптомов или от момента постановки диагноза значительно выше, чем было описано ранее. Это, по мнению авторов, имеет важное значение для оценки уровня жизни у больных ЛАМ и принятия решений, касающихся использования лекарств или трансплантации легких. В ранних работах данных авторов были представлены результаты ретроспективного анализа 5 и 10-летней смертности (40 и 80%, соответственно). По последним прогнозам авторов, смертность через 10 лет составит около 10-20% с момента появления симптомов и 30% с момента биопсии легкого, но колеблется в широких пределах у отдельных пациентов. Предполагаемая средняя выживаемость больных, перенесших трансплантацию легких по поводу ЛАМ, у пациентов из США составляет 29 лет от момента появления симптомов и 23 года от момента постановки диагноза.

Патофизиология и патоморфология

У больных ЛАМ в легких появляются особые ЛАМ клетки, которые представляют собой либо похожие на миофибробласты веретенообразные клетки, либо эпителиоидные клетки. Происхождение ЛАМ-клеток остается неясным, но известно, что они могут метастазировать по кровеносным или лимфатическим сосудам аналогично раковым клеткам [4, 6, 29]. Генетике, иммунологии и гистохимии формирования ЛАМ-клеток посвящены многие работы [14, 20, 25, 27]. В своей публикации S. Naragi et al. [29] детально, с точки зрения патофизиологии ЛАМ-клеток, интерпретировали регистрируемые клинико-морфологические изменения легочной ткани у больных ЛАМ. Авторы считают, что ЛАМ-клетки располагаются группами вокруг кист, вдоль бронхиол, кровеносных и лимфатических сосудов, образуя узлы разной величины, которые сдавливают лимфатические и кровеносные сосуды и бронхи. Поражение лимфатических сосудов, вероятно, является причиной развития хилоторакса или откашливания лимфы. Поражение кровеносных сосудов может вызывать микрокровоотечения, а поражение дыхательных путей приводит к бронхиальной обструкции, формированию воздушных «ловушек», а затем и кист. Появлению кист способствует и разрушение архитектоники легочной ткани матриксными металлопротеиназами и катепсином К, которые продуцируются ЛАМ-клетками.

Y. Fukuda et al. [24] провели исследование структуры легких с помощью световой и электронной микроскопии, а также иммуногистохимические исследования с целью обнаружения эластина и -антитрипсина на препаратах, полученных при открытой биопсии. В образцах экстрагированной ткани авторы

обнаружили в различных участках скопления клеток гладкой мускулатуры и снижение количества эластических волокон, их разрывы и грануляции. Иммуногистохимические исследования на эластин показали окрашивание аморфных компонентов эластических волокон в очагах скопления клеток гладкой мускулатуры. В этих участках также обнаруживался α_1 -антитрипсин. По мнению авторов, есть основания предполагать, что эмфиземоподобные изменения при ЛАМ реализуются через дегградацию эластических волокон в связи с нарушением баланса в системе эластаза – α_1 -антитрипсин подобно вероятному механизму развития настоящей эмфиземы.

Эпидемиологические, генетические и молекулярные исследования показывают связь между спорадическим ЛАМ и ТСК [1, 3, 5]. В работе D. A. Muzykewicz et al. [44] приводятся данные ретроспективного анализа результатов КТ органов грудной клетки, выполненной у 45 женщин и 20 мужчин с ТСК. Кистозные изменения в паренхиме легких, характерные для ЛАМ, авторы обнаружили у 22 (49%) женщин и 2 (10%) мужчин.

Туберозный склероз возникает вследствие мутаций в генах TSC1 и TSC2, которые также ответственны за развитие ЛАМ, причем мутации в гене TSC2 встречаются чаще. Ген TSC1 кодирует белок гамартин, ген TSC2 – белок туберин. Основная роль комплекса этих белков состоит в ингибировании фермента киназы, которая называется «мишенью рапамицина млекопитающих» (*mammalian target of rapamycin – mTOR*) и является основным регулятором клеточного роста. Мутации в генах TSC2 и TSC1 приводят к активации киназы mTOR и к нерегулируемой пролиферации клеток [14, 44].

Этиология и патогенез

Этиология ЛАМ в настоящее время до конца не изучена, однако установлено, что пациенты, страдающие ЛАМ, имеют мутации в тех же генах, что и лица с ТСК, а именно в генах TSC1 и TSC2 [27, 39, 44]. Следует отметить, что мутации в данных генах выявляются как в спорадических случаях ЛАМ, так и в ТСК-ассоциированных.

Клинические проявления

Основные клинические проявления ЛАМ весьма специфичны при легочной локализации процесса, и в то же время отличаются большим разнообразием при ассоциации ЛАМ и ТСК или экстрапульмональной локализацией ЛАМ. Специфичные признаки легочной формы ЛАМ: прогрессирующая одышка при физической нагрузке, кашель, спонтанный пневмоторакс, хилезный плевральный выпот (хилоторакс) и кровохарканье. Реже встречается и лимфорей.

В 2010 г. опубликованы «Клинические рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и ведению лимфангиолейомиоматоза», согласно которым диагноз ЛАМ может иметь разную степень вероятности в зависимости от клинических данных, наличия или отсутствия гистологического

подтверждения, внелегочных проявлений, картины КТ. Указанные критерии основаны на результатах нескольких крупных исследований и мнении экспертов. [6, 32].

Бесспорный диагноз ЛАМ:

- женский пол плюс наличие любого из перечисленных ниже внелегочных проявлений;
- ангиомиолипомы почек;
- хилезный выпот в плевральной или брюшной полости;
- лимфангиолейомиомы или гистологические признаки ЛАМ при биопсии лимфоузла;
- туберозный склероз.

При наличии этих критериев не требуется гистологического подтверждения диагноза.

Вероятный диагноз ЛАМ:

- характерные клинические данные плюс типичные изменения на КТ легких, либо
- типичные изменения на КТ легких у больного с ангиомиолипомами или хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости.

Маловероятный диагноз ЛАМ:

- характерные изменения на КТ легких при отсутствии соответствующих клинических проявлений. В такой ситуации требуется дифференциальная диагностика с другими заболеваниями (гистиоцитозом Х, полостными метастазами, септической эмболией, легочной секвестрацией, эмфиземой, кистозными бронхоэктазами), в первую очередь с помощью гистологических и иммуногистохимических методов.

Данное руководство является первым международным клиническим руководством по ЛАМ. Его создание потребовало участия многих специалистов из разных стран. В связи с отсутствием достаточной доказательной базы, для выработки руководства был использован прием консенсуса, основанный на сочетании доказательств и мнений экспертов. Главная цель этого документа – помочь пациентам за счет ранней диагностики и оптимального лечения в странах с любыми ресурсами здравоохранения.

Причинами одышки служат бронхиальная обструкция и кистозная дегенерация легочной ткани. Спонтанный пневмоторакс нередко становится первым проявлением ЛАМ [32]. Ряд авторов [43, 56] считают, что рецидивирующий пневмоторакс у некурящих женщин должен рассматриваться как предиктор ЛАМ, поэтому им в обязательном порядке необходимо проведение КТ, в том числе и скрининговом режиме [36, 40, 56].

Прогрессирующая одышка при физической нагрузке наблюдается примерно у 80% больных, рецидивирующий пневмоторакс – у 50-75% [6, 32]. S.H.Lu et al. [40] среди наблюдавшихся больных ЛАМ отмечают, что кровохарканье встречается существенно чаще, чем хилоторакс (соответственно, 57 и 36%). Ряд авторов [16, 31] помимо хилоторакса наблюдали хилезный асцит, лимфедему нижних конечностей и даже ягодиц. Так, по данным Y.Hoshika et al. [31], из группы 288 пациенток с диагнозом ЛАМ у 8 (3,5%) была лимфедема нижних конечностей, причем у 5 из них лимфедема была основным проявлением ЛАМ. При последующем

КТ-обследовании у всех 8 пациентов была обнаружена лимфаденопатия забрюшинного пространства или полости малого таза.

По данным R.Palmeiro et al. [47] хилоторакс, как проявление ЛАМ, встречается у каждой третьей пациентки в репродуктивном возрасте, а в постменопаузе и особенно в пожилом возрасте хилоторакс описывается как казуистика. Так, например, M.Pontes et al. [51] описывают осложнение течения ЛАМ у 68-летней пациентки, M.J.Richter et al. [52] – у 87-летней. Авторы считают, что при проведении дифференциальной диагностики у пациенток пожилого возраста, у которых наблюдается кистозная трансформация легочной ткани и хилоторакс, диагноз должен быть сформирован в пользу ЛАМ, даже если по витальным функциям биопсию выполнить не представляется возможным. L.M. de Souza et al. [61] описывают крайне редко встречающийся случай системного врожденного ЛАМ у новорожденного. Смерть произошла в течение первого часа жизни. Результаты вскрытия показали многочисленные кисты в мягких тканях шейки матки, области средостения и диафрагмы, а также в других органах, включая печень, селезенку, щитовидную железу и почки.

Из внелегочных форм ЛАМ в литературе описаны случаи медиастинальной лимфаденопатии [51]. Оригинальное наблюдение представили A.M.Derweduwen et al. [21]. Авторами у 32-летней женщины на первом этапе обнаружены ЛАМ-массы в верхне-переднем средостении, и через два года после операции были обнаружены метастазы ЛАМ в области шеи. На метастатический потенциал ЛАМ клеток указано в работе S.H.Lu et al. [40].

H.Frank, W.Weiss [23] описывают клиническое наблюдение, когда первым проявлением ЛАМ был выраженный двусторонний отек ног вследствие обструкции венозного кровообращения и замедления лимфооттока массивной лимфангиомой, располагавшейся паракавально. При проведенном в порядке комплексной диагностики КТ выявлены поликистозные изменения в легких. E.Lajtman et al. [37] описывают два наблюдения, когда массы ЛАМ располагались в запирающей ямке области таза вокруг наружной подвздошной артерии. Клинически это проявлялось тазовыми болями и хилезным асцитом.

K.Tanaka et al. [63] описали клиническое наблюдение ЛАМ забрюшинной локализации без каких-либо симптомов респираторных заболеваний. Но при проведении последующей полиорганной диагностики с помощью HRCT, в легких обнаружены бессимптомные поликистозные изменения, характерные для ЛАМ.

N.A.Wani et al. [67] наблюдали пациентку с доминирующим ЛАМ-поражением области шеи и, в частности, яремной вены, при клинически бессимптомных кистозных изменениях в легких.

Сочетание ЛАМ с почечной патологией – ангиомиолипомами (АМЛ). E.Anton et al. [10] провели анкетирование и составили реестр заболеваемости ЛАМ среди жителей Испании за двухлетний период. Обработаны данные 72 женщин. 63 пациентки (87,5%) были со спорадической формой ЛАМ и только 9 (12,5%) –

ЛАМ, ассоциированной с ТСК. Почти у 40% больных ЛАМ, были выявлены АМЛ почек. АМЛ у больных с сочетанием ЛАМ и ТСК выявлялись в 2 раза чаще.

Интересные данные опубликованы в работе J.H.Ryu et al. [54]. Целью исследования была оценка частоты не диагностированных кистозных ЛАМ-поражений легких у больных с впервые выявленными почечными АМЛ. Авторы провели ретроспективный анализ КТ грудной клетки у 176 взрослых пациентов, у которых диагностированы почечные АМЛ. У большинства больных (90,3%) почечная опухоль была случайной находкой при имидж-диагностике (УЗИ, КТ, МРТ) органов брюшной полости. Не диагностированные своевременно кистозные легочные ЛАМ-изменения были выявлены у 19 пациентов (10,8%). Авторы, подчеркивая мультисистемность ЛАМ-поражений, отмечают частое сочетание (тесную взаимосвязь) ЛАМ и АМЛ и на основе этого рекомендуют использовать эффективные комплексные диагностические алгоритмы. Подобной точки зрения придерживаются и другие специалисты [15, 45, 60, 64].

Рентгенологическая, КТ и МРТ диагностика

Рентгенологические признаки ЛАМ достаточно подробно описаны в литературе [8, 19, 23, 36, 48]. Основными рентгенологическими признаками ЛАМ на обычных рентгенограммах являются диффузное усиление легочного рисунка сетчатого характера, ячеистая трансформация структуры легких за счет множественных тонкостенных воздушных кист различной величины, а также увеличение объема легких

К.Matsui et al. [41] на репрезентативном клиническом материале (n=22) убедительно доказывают происхождение легочных кист у больных ЛАМ вследствие обструкции (эмболизации) лимфатических сосудов.

В ранней стадии заболевания рентгенологические изменения могут не выявляться, особенно когда отсутствует пневмоторакс или плевральный выпот (хилоторакс). T.Suzuki et al. [62] опубликовали клиническое наблюдение, когда у 28 летней пациентки с рецидивирующим пневмотораксом при КТ патологических изменений в легких, за исключением небольших апикальных булл, не было выявлено. По клиническим показаниям была выполнена видеоторакоскопическая резекция верхушки левого легкого. При иммуногистологическом исследовании обнаружены антитела, специфические для ЛАМ. J.A.Borovansky et al. [13] подчеркивают, что из-за редкой заболеваемости ЛАМ и неспецифичности симптомов, особенно на начальных стадиях его развития, отмечается либо гиподиагностика, либо выставляется ошибочный диагноз. По этой причине авторы полагают, что ЛАМ может быть более распространенным заболеванием, чем считалось ранее, и крайне важно, по их мнению, чтобы была более уверенная диагностика заболевания на этапах первичной медицинской помощи и пациенты своевременно направлялись в специализированные центры. Авторами справедливо подчеркивается, что традиционная рентгенография значительно уступает по чувствительности и информативности КТ и при ее

использовании преобладает гиподиагностика заболевания. Этот факт подтверждается и в целом ряде других публикаций [34, 53, 66].

В некоторых научных работах [10, 12] указывается, что даже в развернутую фазу заболевания традиционные рентгенограммы не являются специфичными для ЛАМ, множество кист в паренхиме легких не дифференцируется. По мнению большинства специалистов [40, 43, 49, 54], занимающихся проблемой ЛАМ, альтернативы современным методам КТ в настоящее время не существует.

В ряде работ представлена подробная КТ-рентгеносемиотика ЛАМ, дифференциально-диагностические критерии ЛАМ и других заболеваний органов дыхания, проявляющихся кистозной трансформацией легочной паренхимы и интерстиция [8, 12, 18, 26, 58]. В своей публикации S.Abi Khalil et al. [8] предлагают оценивать некоторые количественные параметры легочных изменений: количество кист, их размер, толщину и гладкость стенок, наличие содержимого, изменения окружающей легочной ткани. Дифференциальную диагностику при кистозном процессе в легких, по мнению авторов, следует проводить между ЛАМ, гистиоцитозом Х, полостными метастазами, септической эмболией, легочной секвестрацией, эмфиземой, кистозными бронхоэктазами

J.Ley-Zaporozhan [38], рассматривая скиалогические феномены гиповентиляции и гиперинфляции, мозаики плотностей легочной паренхимы (из-за мозаичной перфузии или воздушных ловушек) при КТ тонкими срезами у пациентов с различной легочной патологией, предлагают в качестве отличительных признаков кистозных структур от гиперинфляции (в результате эмфиземы и «мозаичных узоров»), использовать, при анализе КТ-изображений дифференцировку стенок в кистозных полостях.

Детально рентгенологическая картина легочных проявлений ЛАМ отражена в работе J.Kirchner, U.Lörcher [35]. Авторы подчеркивают, что в результате пролиферации клеток гладкой мускулатуры в перибронхиальную, периваскулярную и перилимфатическую клетчатку происходят тяжелые деструктивные изменения в паренхиме легких. При оценке результатов КТ-исследований 12 пациентов с гистологически подтвержденным ЛАМ, они отмечают у всех больных диффузные ретикулярные снижения пневматизации, поликистоз и увеличение объема легких. Авторы постулируют два основных типа ЛАМ: один – в результате диффузного распределения множества мелких кист, другой отражает более серьезные разрушения легочной паренхимы с образованием крупных, отстоящих друг от друга кист. Отмечается, что окружающая легочная ткань часто не изменена, однако полагают, что сочетание фиброзных и кистозных изменений не противоречит диагнозу ЛАМ, но дифференциальная диагностика при этом значительно затруднена.

Многие авторы указывают на то, что кисты бывают двух типов: мелкие множественные, типа сотового легкого, и крупные кисты, напоминающие буллезную эмфизему. Толщина стенок кист обычно не превышает 2

мм, причем стенка выявляется не всегда и не на всем протяжении [7, 9, 35]. Для объективизации рентгеноморфологических особенностей ЛАМ рядом авторов [2, 57, 64, 65] разработаны методы количественной оценки кистозных изменений в легких. Размеры кист могут варьировать от едва различимых до 25–30 мм в диаметре, количество – от единичных кист до почти полного замещения ими легочной паренхимы, толщина стенки может колебаться от почти невидимой до 2 мм, реже – до 4 мм [7, 8, 30, 38, 54].

Клиническое наблюдение

В данной публикации в качестве иллюстративного материала нами представлено одно из трех собственных архивных клинических наблюдений ЛАМ. Пациентка А., 50 лет, обратилась в консультативную поликлинику ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН на консультацию к пульмонологу с жалобами на субфебрилитет до 37,2-37,5°C, умеренную одышку при быстрой ходьбе, редкий кашель по ночам. Из анамнеза известно, что 3 года назад была произведена экстирпация матки с придатками по поводу множественных (n=3) внутриматочных и внематочных (тазовых) лейомиом, часто болела пневмониями. При лучевой диагностике,

проводившейся в условиях консультативной поликлиники ДНЦ ФПД, использованы современные методы КТ – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с постпроцессинговой обработкой полученных изображений, включающих мультипланарную (МПП) и 3D реконструкции. С помощью оригинальных методик (3D волюметрия кистозных образований на вдохе и выдохе) выполнен сравнительный количественный анализ объема полостных образований в различные фазы дыхательного цикла (рис. 1, 2, 3, 4). Со слов пациентки, при флюорографии, которая была сделана 1 год назад, кистозные структуры определялись. До этого, в течение 5 лет, пациентка по разным причинам флюорографию не проходила.

Заключение. Выявлены множественные полисегментарные тонкостенные воздушные кисты в обоих легких с перифокальным лимфангоитом и не резко выраженная медиастинальная лимфаденопатия. Отмечается несоответствие выраженности рентгенологических изменений в обоих легких и бессимптомной клинической картины. Клинико-рентгенологическая картина характерна для легочной формы ЛАМ.



Рис. 1. Больная А., 50 лет. ЛАМ органов дыхания. Рентгенограмма органов грудной клетки, фронтальная проекция. Во всех зонах обоих легких, преимущественно в средних зонах, визуализируется диффузное усиление и деформация легочного рисунка. Дифференцируются множественные тонкостенные воздушные полости с перифокальной инфильтрацией, очаговым и линейным пневмофиброзом. Корни широкие, малоструктурные. Изменения регистрируются симметрично «зеркально», преимущественно в средних зонах.

Обсуждение

В представленном нами клиническом наблюдении, у пациентки 50 лет в постменопаузе, с морфологически доказанным ЛАМ, имеется ряд особенностей:

- в анамнезе 3 года назад операция (экстирпация матки с придатками) по поводу маточных и тазовых лейомиом (n=3);
- в анамнезе отсутствуют типичные для ЛАМ рецидивирующие пневмотораксы и хилотораксы, а так же

признаки сочетающегося (до 40%) туберозного склероза;

- по данным МСКТ, наряду с воздушными кистами, визуализируется перифокальный лимфангоит и не резко выраженная медиастинальная лимфаденопатия;
- особо следует обратить внимание на несоответствие скудных клинических данных и выраженности выявленных при МСКТ полиморфных, двусторонних, полисегментарных изменений в легких.

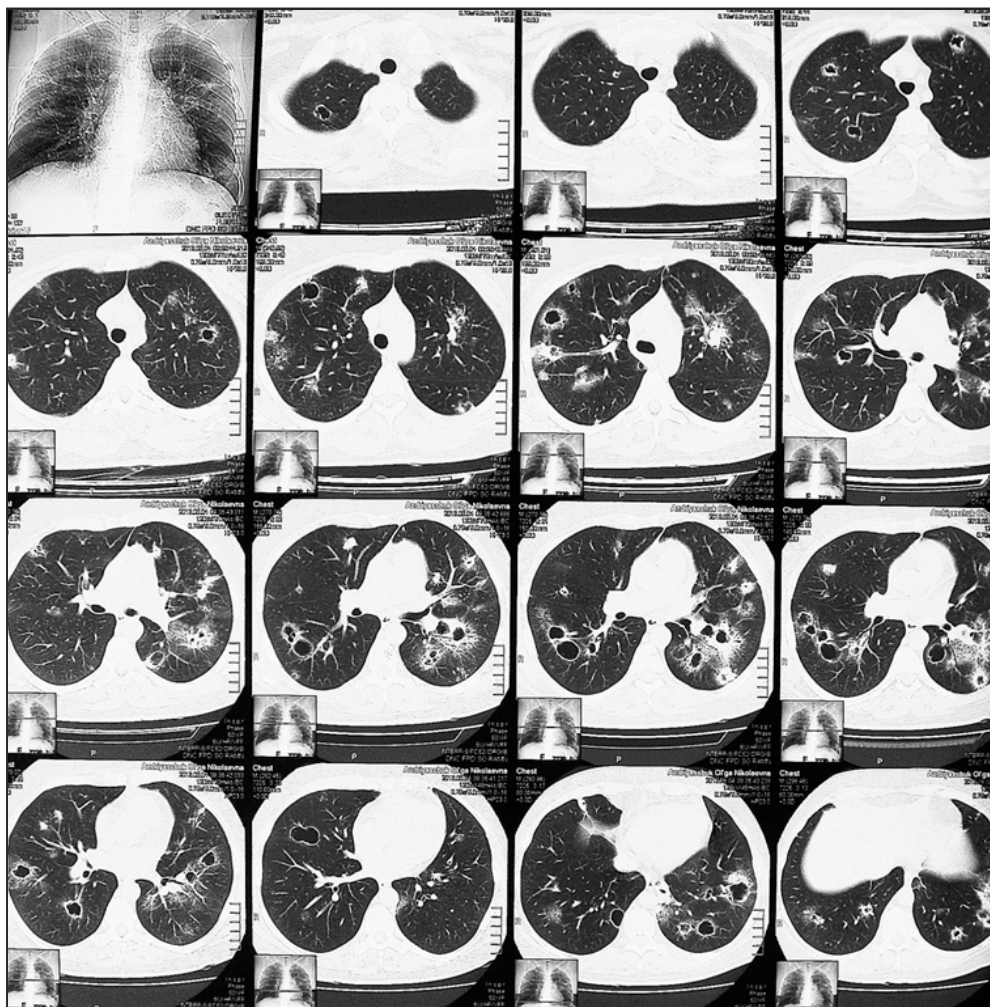


Рис. 2. В обоих легких, начиная от верхушечных и до базальных сегментов, выявляются множественные тонкостенные воздушные кисты, диаметром от 5 до 32 мм. Окружающая легочная ткань местами уплотнена, прозрачность ее снижена по типу матового стекла. МСКТ-картина характерна для множественных полисегментарных тонкостенных полостных структур в обоих легких с перифокальным лимфангитом.

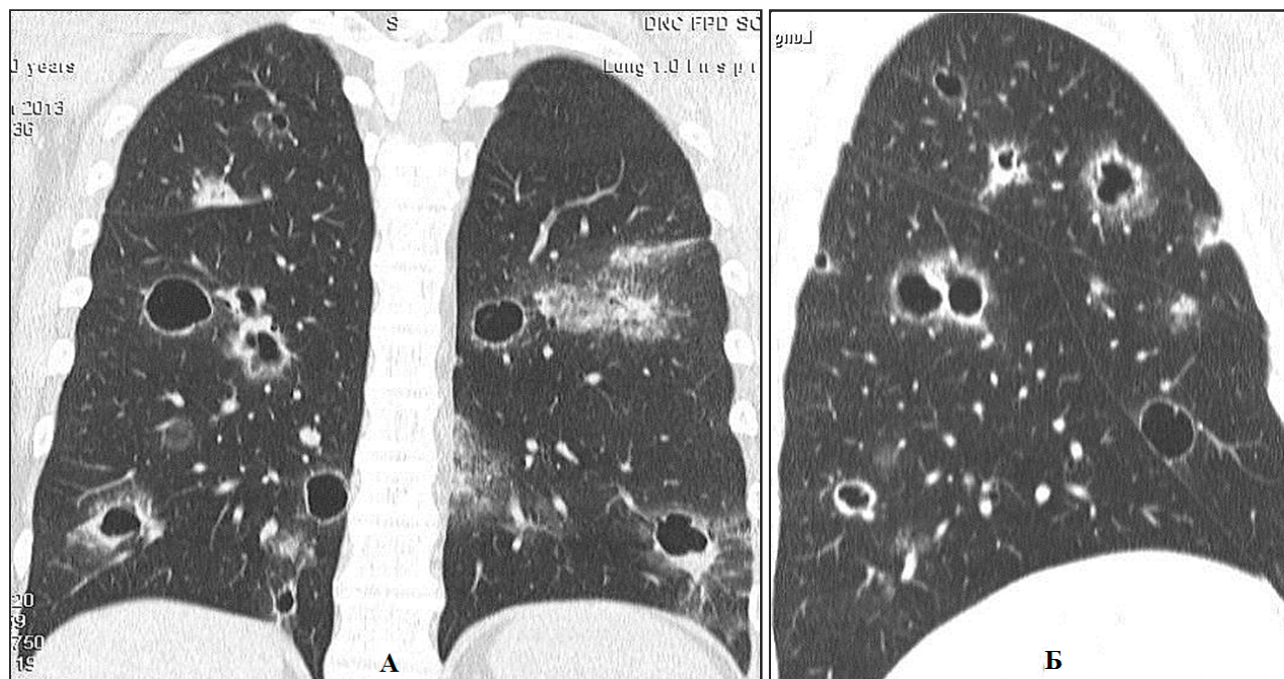


Рис. 3. МПР во фронтальной (А) и правой боковой (Б) проекциях. В обоих легких, начиная от верхушечных сегментов и до базальных сегментов, выявляются множественные тонкостенные воздушные кисты, диаметром от 5 до 32 мм. Окружающая легочная ткань местами уплотнена, прозрачность ее снижена по типу матового стекла за счет ретикулярных фиброзных изменений.

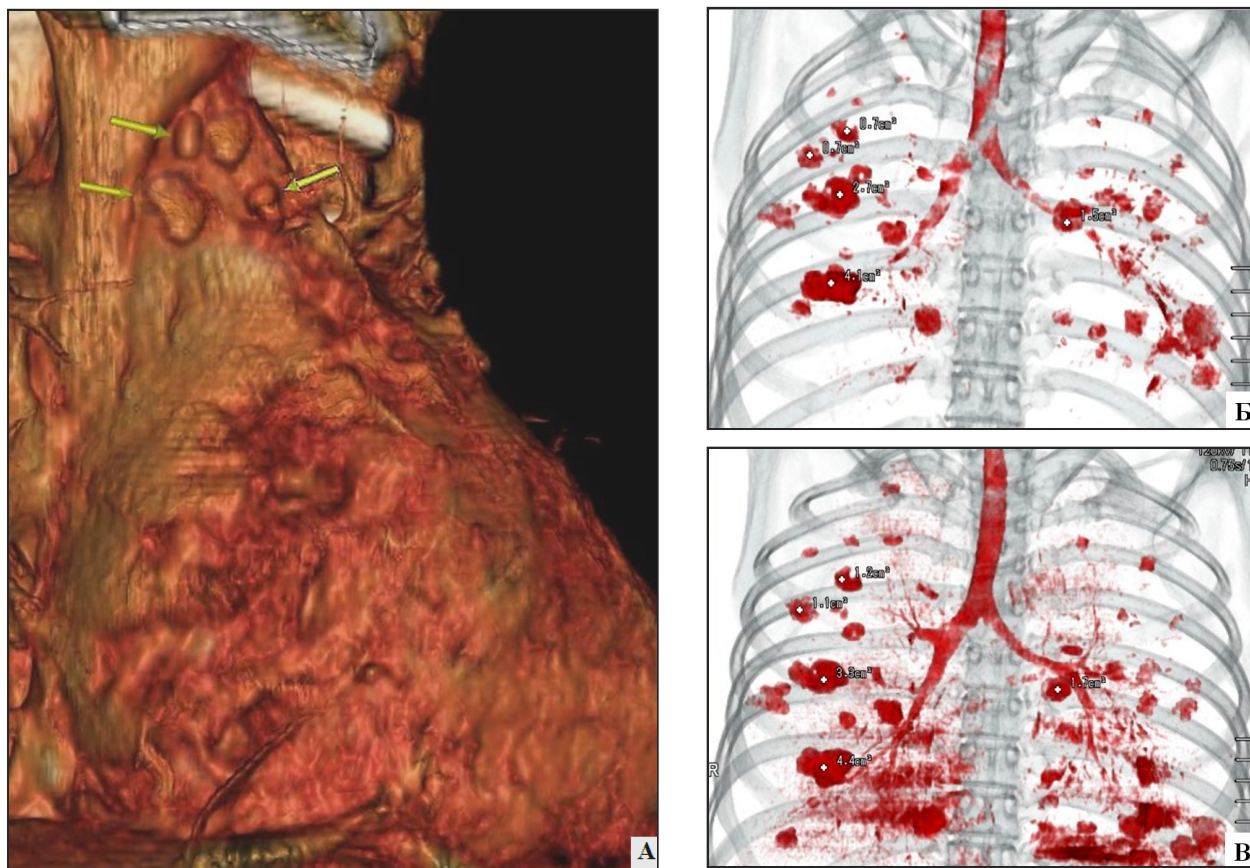


Рис. 4. А – 3D реконструкция органов средостения в правой боковой проекции. В верхнем средостении дифференцируется группа увеличенных, уплотненных лимфоузлов (отмечены стрелками). Трехмерные модели воздухонаполненности легких в инспираторную (Б) и экспираторную (В) фазы дыхания, построенные в ограниченном денситометрическом диапазоне от -950 HU и ниже, что позволяет дифференцировать из всего объема легочной ткани только полостные структуры. Учитывая количественную оценку, объем полостей не изменяется в зависимости от фазы дыхательного цикла.

Согласно опубликованному авторитетному информационному материалу «Клинические рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и ведению больных ЛАМ» (2010), которое подготовлено ведущими специалистами многих стран, диагноз ЛАМ в представленном нами клиническом наблюдении, основанном приоритетно на результатах МСКТ-обследования, не соответствует критериям ЕРО для определения – «Бесспорный диагноз ЛАМ». В такой ситуации требуется дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, с обязательной верификацией с помощью гистологических и иммуногистохимических методов. Дифференцировать необходимо, в первую очередь, с диффузным легочным фиброзом, кистозной гипоплазией, тракционными бронхоэктазами, буллезной эмфиземой, гистиоцитозом Х, септической метастатической эмболизацией легких, легочной секвестрацией и др.

Для дифференциальной диагностики ЛАМ с использованием МСКТ, как наиболее информативного диагностического метода, необходимо основываться на оценке приоритетного паттерна – кистозного паттерна (*cystic pattern*), характеризующегося образованием тонкостенных воздушных кистозных полостей в легочной ткани.

- Для идиопатического легочного фиброза (фибро-

зирующего альвеолита) характерен паттерн «пчелиные соты» (*honeycombing*), при этом наблюдается сочетание интерстициального фиброза и мелких, менее 1 см, полостей, вплотную прилежащих друг к другу. Кроме того, при интерстициальном фиброзе имеют место выраженные клинические проявления в виде одышки, в том числе и в покое.

- При кистозной форме легочной гипоплазии, наряду с кистозным паттерном наблюдается расширение сегментарных и субсегментарных бронхов, резкое уменьшение объема легочной паренхимы, паттерн локализованного снижения пневматизации паренхимы (гипоплазия).

- Тракционные бронхоэктазы определяются при выраженных нарушениях легочной архитектоники, когда за счёт формирования фиброзной ткани и разрушения легочных альвеол регистрируется уменьшение объёма легочных долек и тракции (подтягивания) стенок бронхиол и бронхов с формированием эктазированных просветов бронхиальных структур в зоне поражения.

- Полостные образования при буллезной эмфиземе представляют собой вздутия дистальных отделов бронхиолоальвеолярного аппарата с увеличением объема пораженного легкого. Наиболее достоверным признаком буллезно-кистозных изменений является плохая

дифференцировка стенок кист или полное их отсутствие.

- Гистиоцитоз Х – сочетание ретикулоузелкового и кистозного паттернов. Узелки могут быть с образованием полостей. Преимущественно поражаются верхние отделы.

- Септическая эмболическая пневмония. Септические эмболии наблюдаются при инфекционном эндокардите с поражением правых отделов сердца, что характерно у наркоманов при внутривенном введении наркотиков. Преобладают сочетающиеся паттерны округлых динамичных инфильтратов и воздушных псевдокист. Клиника сепсиса;

- Легочная секвестрация. Характерны сочетающиеся паттерны: ограниченного снижения пневматизации и «пчелиных сот». При внутривенном болюсном контрастировании выявляется aberrantный сосуд, кровоснабжающий секвестрированный участок легкого из большого круга кровообращения

Таким образом, приведённые выше некоторые аспекты дифференциальной диагностики ЛАМ с различными заболеваниями, наиболее схожими по кистозному паттерну, свидетельствует о том, что при выполнении МСКТ на аппаратах последних поколений, с использованием современного арсенала программного обеспечения, имеется возможность уверенно диагностировать ЛАМ даже по критериям степени вероятности ЕРО «*Маловероятный диагноз ЛАМ*». Особое значение придается тому факту, что успешная диагностика ЛАМ может быть осуществлена на амбулаторно-поликлинических этапах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк К.В. Редкие интерстициальные заболевания легких. Киев, 2012. 148 с.
2. Применение компьютерной томографии с трехмерной волюметрией в диагностике вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой / А.В.Ильин [и др.] // Бюл. физиол.и патол. дыхания. 2014. Вып.51. С.33–37.
3. Лимфангиолейомиоматоз легких: трудности диагностики / М.М.Илькович [и др.] // Доктор. Ру. 2008. №5. С.40–44.
4. Лейомиоматоз легких (морфофункциональное исследование) / М.Ю.Каменева [и др.] // Болезни органов дыхания. 2007. №1. С.85–95.
5. Овчаренко С.И., Сон Е.А. Лимфангиолейомиоматоз: обзор литературы // Пульмонология. 2010. №4. С.79–87.
6. Чикина С.Ю. Лимфангиолейомиоматоз – описание клинических случаев и обзор литературы // Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2013. №2. С.56–60.
7. From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation / G.F.Abbott [et al.] // Radiographics. 2005. Vol.25, №3. P.803–828.
8. Cystic and cavitory lesions of the lung: imaging characteristics and differential diagnosis / S.Abi Khalil [et al.] // J. Radiol. 2010. Vol.91, №4. P.465–473.
9. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis

complex / M.E.Adriaensen [et al.] // Clin. Radiol. 2011. Vol.66, №7. P.625–628.

10. Lymphangioleiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry / E.Anton [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2009. Vol.26, №2. P.85–91.

11. Two clinical cases of sporadic lymphangioleiomyomatosis / R.Bello-Carrera [et al.] // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. 2012. Vol.50, №3. P.319–325.

12. Bhardwaj H., Bhardwaj B. Differentiating pulmonary lymphangioleiomyomatosis from pulmonary langerhans cell histiocytosis and Birt-Hogg-Dube syndrome // Lung India. 2013. Vol.30, №4. P.372–373.

13. Lymphangioleiomyomatosis: a case report / J.A.Borovansky [et al.] // J. Womens Health (Larchmt). 2009. Vol.18, №4. P:535–538.

14. Sirolimus decreases circulating lymphangioleiomyomatosis cells in patients with lymphangioleiomyomatosis / X.Cai [et al.] // Chest. 2014. Vol.145, №1. P.108–112.

15. Carneiro C., Gupta N. Bronchoalveolar carcinoma associated with pulmonary lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex: case report // Clin. Imaging. 2011. Vol.35, №3. P.225–227.

16. Chyloperitoneum, chylothorax and lower extremity lymphedema in woman with sporadic lymphangioleiomyomatosis successfully treated with sirolimus: a case report / A.Chachaj [et al.] // Lymphology. 2012. Vol.45, №2. P.53–57.

17. Chorianopoulos D., Stratakos G. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex // Lung. 2008. Vol.186, №4. P.197–207.

18. Clarke B.E. Cystic lung disease // J. Clin. Pathol. 2013. Vol.66, №10. P.904–908.

19. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis / C.J.Cudzilo [et al.] // Chest. 2013. Vol.144, №2. P.578–585.

20. Lymphatic endothelial differentiation in pulmonary lymphangioleiomyomatosis cells / J.M.Davis [et al.] // J. Histochem. Cytochem. 2013. Vol.61, №8. P.580–590.

21. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis: a wolf in sheep's clothing / A.M.Derweduwen [et al.] // Thorax. 2013. Vol.68, №1. P.111–113.

22. El-Chemaly S., Henske E.P. Towards personalised therapy for lymphangioleiomyomatosis: lessons from cancer // Eur. Respir. Rev. 2014. Vol.23, №131. P.30–35.

23. Frank H., Weiss W. A rare cause of edema: sporadic lymphangioleiomyomatosis // Dtsch. Med. Wochenschr. 2013. Vol.138, №38. Vol.1892–1895.

24. Role of elastic fiber degradation in emphysema-like lesions of pulmonary lymphangioleiomyomatosis / Y.Fukuda [et al.] // Hum. Pathol. 1990. Vol.21, №12. P.1252–1261.

25. Positioning ganglioside D3 as an immunotherapeutic target in lymphangioleiomyomatosis / E.R.Gilbert [et al.] // Am. J. Pathol. 2013. Vol.183, №1. P.226–234.

26. Grant L.A., Babar J., Griffin N. Cysts, cavities, and honeycombing in multisystem disorders: differential diagnosis and findings on thin-section CT // Clin. Radiol. 2009. Vol.64, №4. P.439–448.

27. LAM cells biology and lymphangioleiomyomatosis / I.Grzegorek [et al.] // Folia Histochem. Cytobiol. 2013. Vol.51, №1. P.1–10.

28. Hammes S.R., Krymskaya V.P. Targeted approaches toward understanding and treating pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM) // *Horm. Cancer*. 2013. Vol.4, №2. P.70–77.
29. Harari S., Torre O., Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? // *Eur. Respir. Rev.* 2011. Vol.20, №119. P.34–44.
30. Henske E.P., McCormack F.X. Lymphangioleiomyomatosis – a wolf in sheep's clothing // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol.1, №122. P.3807–3816.
31. Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangioleiomyomatosis / Y.Hoshika [et al.] // *Respir. Med.* 2013. Vol.107, №8. P.1253–1259.
32. Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis / S.R.Johnson [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol.35, №1. P.14–26.
33. Case of lymphangiomyomatosis of the kidney and retroperitoneum / M.Kakizoe [et al.] // *Hinyokika Kyo.* 2009. Vol.55, №5. P.249–252.
34. Palliative management of lymphangioleiomyomatosis: using video-assisted thoracoscopic surgery / A.M.Khoja [et al.] // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2014. Vol.21, №1. P.54–57.
35. Kirchner J., Lörcher U. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis – review and personal results // *Rontgenpraxis*. 2001. Vol.53, №6. P.250–255.
36. Koo H.K., Yoo C.G. Multiple cystic lung disease // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2013. Vol.74, №3. P.97–103.
37. Retroperitoneal lymphangioleiomyomatosis – a case reports / E. Lajtman [et al.] // *Ceska Gynekol.* 2013. Vol.78, №2. P.206–210.
38. Ley-Zaporozhan J. Increased transparency in thin-slice computed tomography of lung parenchyma // *Radiologie*. 2011. Vol.51, №10. P.881–894.
39. Faslodex inhibits estradiol-induced extracellular matrix dynamics and lung metastasis in a model of lymphangioleiomyomatosis / C.Li [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2013. Vol.49, №1. P.135–142.
40. Clinical and histopathological alterations of lymphangioleiomyomatosis in 14 Chinese patients / S.H.Lu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. 2009. Vol.20, №122. P.1895–1900.
41. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases / K.Matsui [et al.] // *Hum. Pathol.* 2000. Vol.31, №10. P.1242–1248.
42. Reply: Characterization of lymphangioleiomyomatosis as a neoplastic disease / F.X.McCormack [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol.188, №3. P.398–399.
43. McCormack F.X. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update // *Chest*. 2008. Vol.133, №2. P.507–516.
44. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex / D.A.Muzykewicz [et al.] // *J. Med. Genet.* 2009. Vol.46, №7. P.465–468.
45. Nasir K., Ahmad A. Giant renal angiomyolipomas and pulmonary lymphangiomyomatosis // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2010. Vol.21, №2. P.314–319.
46. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry / N.Oprescu [et al.] // *Lung*. 2013. Vol.191, №1. P.35–42.
47. Persistent chylothorax in patient with lymphangioleiomyomatosis / R.Palmeiro [et al.] // *Nutr. Hosp.* 2012. Vol.27, №3. P.940–942.
48. Pappas K. Bronchiolitis and bronchial disorders in interstitial lung disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011. Vol.17, №5. P.316–324.
49. A nationwide survey of lymphangioleiomyomatosis in Korea: recent increase in newly diagnosed patients / H.Y.Park [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* 2010. Vol.25, №8. P.1182–1186.
50. Giant bilateral renal angiomyolipomas and lymphangioleiomyomatosis presenting after two successive pregnancies successfully treated with surgery and rapamycin / R.Peces [et al.] // *Scien. World J.* 2011. Vol.11. P.2115–2123.
51. Probable initial pulmonary lymphangioleiomyomatosis and mediastinal lymphangioleiomyoma / M.Pontes [et al.] // *Rev. Port. Pneumol.* 2013. Vol.21. P.104–109.
52. Richter M.J., Baumgartner R., Leuchte H.H. Chylothorax in an 87-year-old patient // *Internist (Berl)*. 2013. Vol.54, №1. P.105–109.
53. Frequency of undiagnosed cystic lung disease in patients with sporadic renal angiomyolipomas / J.H.Ryu [et al.] // *Chest*. 2012. Vol.141, №1. P.163–168.
54. Diffuse cystic lung diseases / J.H.Ryu [et al.] // *Front. Med.* 2013. Vol.7, №3. P.316–327.
55. Pregnancy complicated by lymphangioleiomyomatosis / S.Saleh Gargari [et al.] // *Arch. Iran Med.* 2009. Vol.12, №2. P.182–185.
56. Schauer D.P., McCormack F.X., Kinder B.W. Screening for lymphangioleiomyomatosis by high-resolution computed tomography in young, nonsmoking women presenting with spontaneous pneumothorax is cost-effective // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol.181, №12. P.1376–1382.
57. Automated algorithm for quantifying the extent of cystic change on volumetric chest CT: initial results in Lymphangioleiomyomatosis / V.J.Schmithorst [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* 2009. Vol.192, №4. P.1037–1044.
58. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT / D.M.Seaman [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* 2011. Vol.196, №6. P.1305–1311.
59. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences / D.Seibert [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol.154, №12. P.806–813.
60. Lymphangioleiomyomatosis in a post-menopausal women / C.Soler-Ferrer [et al.] // *Arch. Bronconeumol.* 2010. Vol.46, №3. P.148–150.
61. Systemic congenital lymphangiomatosis / L.M. de Souza // *Sao Paulo Med. J.* 1996. Vol.114, №5. P.1278–1281.
62. Lymphangiomyomatosis pathologically diagnosed by surgery for pneumothorax / T.Suzuki [et al.] // *Kyobu Geka*. 2009. Vol.62, №7. P.575–578.
63. A case of incidentally diagnosed retroperitoneal lymphangioleiomyomatosis with no respiratory symptoms

/ K.Tanaka [et al.] // Hinyokika Kiyo. 2013. Vol.59, №11. P.709–713.

64. Taveira-DaSilva A.M., Pacheco-Rodriguez G., Moss J. The natural history of lymphangioleiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis // *Lymphat. Res. Biol.* 2010. Vol.8, №1. P.9–19.

65. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioleiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females / K.Tobino [et al.] // *Eur. J. Radiol.* 2012. Vol.81, №6. P.1340–1346.

66. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: literature update / S.Valentin-Mendoza [et al.] // *Bol. Asoc. Med. P. R.* 2013. Vol.105, №3. P.64–69.

67. Wani N.A., Kosar T., Gojwari T. Atypical presentation of lymphangioleiomyomatosis as jugular vein thrombosis // *Br. J. Radiol.* 2010. Vol.83, №988. P.70–73.

68. Zhang X., Travis W.D. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010. Vol.134, №12. P.1823–1828.

REFERENCES

1. Gavrisyuk K.V. *Redkie interstitsial'nye zabolevaniya legkikh* [Rare interstitial lung diseases]. Kiev; 2012.

2. Il'in A.V., Perelman J.M., Lenshin A.V., Prikhodko A.G. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2014; 51:33–37.

3. Il'kovich M.M., Novikova L.N., Dvorakovskaya I.V., Kameneva M.Yu. *Doktor.Ru* 2008; 5:40–44.

4. Kameneva M.Yu., Dvorakovskaya I.V., Novikova L.N., Baranova O.P., Il'kovich M.M. *Bolezni organov dykhaniya* 2007; 1:85–95.

5. Ovcharenko S.I., Son E.A. *Pul'monologiya* 2010; 4:79–87.

6. Chikina S.Yu. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2013; №2:56–60.

7. Abbott G.F., Rosado-de-Christenson M.L., Frazier A.A., Franks T.J., Pugatch R.D., Galvin J.R. From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25(3):803–828.

8. Abi Khalil S., Gourdiar A.L., Aoun N., Nedelcu C., El Rai S., Moubarak E., Sfeir S., Willoteaux S., Aubé C. Cystic and cavitory lesions of the lung: imaging characteristics and differential diagnosis. *J. Radiol.* 2010; 91(4):465–473.

9. Adriaensen M.E., Schaefer-Prokop C.M., Duyndam D.A., Zonnenberg B.A., Prokop M. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin. Radiol.* 2011; 66(7):625–628.

10. Anton E., Casanova A., Xaubet A., Román A., Vil-lena V., Montero M.C., Molina-Molina M., Pérez-Sánchez E., Sueiro A., Morell F., Girón R.M., Ancochea J. Lymphangioleiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2009; 26(2):85–91.

11. Bello-Carrera R., Armenta-Reyes R., Cuevas-Ocampo K., Moreno-Vázquez A., Soto-Márquez P., Hernández-Chávez V.G., Rico-Méndez F.G. Two clinical

cases of sporadic lymphangioleiomyomatosis. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2012; 50(3):319–325.

12. Bhardwaj H., Bhardwaj B. Differentiating pulmonary lymphangioleiomyomatosis from pulmonary langerhans cell histiocytosis and Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Lung India* 2013; 30(4):372–373.

13. Borovansky J.A., Labonte H.R., Boroff E.S., Ruddy B.E., Mayer A.P. Lymphangioleiomyomatosis: a case report. *J. Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(4):535–538.

14. Cai X., Pacheco-Rodriguez G., Haughey M., Samsel L., Xu S., Wu H.P., McCoy J.P., Stylianou M., Darling T.N., Moss J. Sirolimus decreases circulating lymphangioleiomyomatosis cells in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2014; 145(1):108–112.

15. Carneiro C., Gupta N. Bronchoalveolar carcinoma associated with pulmonary lymphangioleiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex: case report. *Clin. Imaging* 2011; 35(3):225–227.

16. Chachaj A., Drozd K., Chabowski M., Dziegiel P., Grzegorek I., Wojnar A., Jazwiec P., Szuba A. Chyloperitoneum, chylothorax and lower extremity lymphedema in woman with sporadic lymphangioleiomyomatosis successfully treated with sirolimus: a case report. *Lymphology* 2012; 45(2):53–57.

17. Chorianopoulos D., Stratakos G. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung* 2008; 186(4):197–207.

18. Clarke B.E. Cystic lung disease. *J. Clin. Pathol.* 2013; 66(10):904–908.

19. Cudzilo C.J., Szczesniak R.D., Brody A.S., Rattan M.S., Krueger D.A., Bissler J.J., Franz D.N., McCormack F.X., Young L.R. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013; 144(2):578–585.

20. Davis J.M., Hyjek E., Husain A.N., Shen L., Jones J., Schuger L.A. Lymphatic endothelial differentiation in pulmonary lymphangioleiomyomatosis cells. *J. Histochem. Cytochem.* 2013; 61(8):580–590.

21. Derweduwén A.M., Verbeke E., Stas M., Verschakelen J., Coolen J., Verleden G., Wuyts W. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis: a wolf in sheep's clothing. *Thorax* 2013; 68(1):111–113.

22. El-Chemaly S., Henske E.P. Towards personalised therapy for lymphangioleiomyomatosis: lessons from cancer. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23(131):30–35.

23. Frank H., Weiss W. A rare cause of edema: sporadic lymphangioleiomyomatosis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2013; 138(38):1892–1895

24. Fukuda Y., Kawamoto M., Yamamoto A., Ishizaki M., Basset F., Masugi Y. Role of elastic fiber degradation in emphysema-like lesions of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Hum. Pathol.* 1990; 21(12):1252–1261.

25. Gilbert E.R., Eby J.M., Hammer A.M., Klarquist J., Christensen D.G., Barfuss A.J., Boissy R.E., Picken M.M., Love R.B., Dilling D.F., Le Poole I.C. Positioning ganglioside D3 as an immunotherapeutic target in lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Pathol.* 2013; 183(1):226–234.

26. Grant L.A., Babar J., Griffin N. Cysts, cavities, and honeycombing in multisystem disorders: differential diagnosis and findings on thin-section CT. *Clin. Radiol.* 2009;

64(4):439–448.

27. Grzegorek I., Drozd K., Podhorska-Okolow M., Szuba A., Dziegiel P. LAM cells biology and lymphangi-oleiomyomatosis. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2013; 51(1):1–10.

28. Hammes S.R., Krymskaya V.P. Targeted approaches toward understanding and treating pulmonary lymphangi-oleiomyomatosis (LAM). *Horm. Cancer* 2013; 4(2):70–77.

29. Harari S., Torre O., Moss J. Lymphangi-oleiomy-omatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20(119):34–44.

30. Henske E.P., McCormack F.X. Lymphangi-oleiomy-omatosis – a wolf in sheep's clothing. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(11):3807–3816.

31. Hoshika Y., Hamamoto T., Sato K., Eto H., Kuriyama S., Yoshimi K., Iwakami S., Takahashi K., Seyama K. Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangi-oleiomyomatosis. *Respir. Med.* 2013; 107(8):1253–1259.

32. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R., Cottin V., Costabel U., Harari S., Reynaud-Gaubert M., Boehler A., Brauner M., Popper H., Bonetti F., Kingswood C. Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangi-oleiomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35(1):14–26.

33. Kakizoe M., Takizawa A., Hattori Y., Teranishi J., Kondou K., Kishida T., Saitou K., Noguchi K., Kubota Y., Murakami A., Sasaki T. Case of lymphangiomyomatosis of the kidney and retroperitoneum. *Hinyokika Kiyo* 2009; 55(5):249–252.

34. Khoja A.M., Duggal D., Keni A., Patel C.S., Chavan R. Palliative management of lymphangi-oleiomyomatosis: using video-assisted thoracoscopic surgery. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2014; 21(1):54–57.

35. Kirchner J., Lörcher U. Pulmonary lymphangi-oleiomyomatosis – review and personal results. *Röntgen-praxis* 2001; 53(6):250–255.

36. Koo H.K., Yoo C.G. Multiple cystic lung disease. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)* 2013; 74(3):97–103.

37. Lajtman E., Mlynček M., Matejka M., Sládeček A., Langová I. Retroperitoneal lymphangi-oleiomyomatosis – a case reports. *Ceska Gynekol.* 2013; 78(2):206–210.

38. Ley-Zaporozhan J. Increased transparency in thin-slice computed tomography of lung parenchyma. *Radi-ologie* 2011; 51(10):881–894.

39. Li C., Zhou X., Sun Y., Zhang E., Mancini J.D., Parkhitko A., Morrison T.A., Silverman E.K., Henske E.P., Yu J.J. Faslodex inhibits estradiol-induced extracellular matrix dynamics and lung metastasis in a model of lymphangi-oleiomyomatosis. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2013; 49(1):135–142.

40. Lu S.H., Hou Y.Y., Tan Y.S., Xu J.F., Zeng H.Y., Sujie A.K., Wang X.D., Bai C.X. Clinical and histopathological alterations of lymphangi-oleiomyomatosis in 14 Chinese patients. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2009; 122(16):1895–1900.

41. Matsui K., Tatsuguchi A., Valencia J., Yu Zx., Bechtle J., Beasley M.B., Avila N., Travis W.D., Moss J., Fer-

rans V.J. Extrapulmonary lymphangi-oleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum. Pathol.* 2000; 31(10):1242–1248.

42. McCormack F.X., Travis W.D., Colby T.V., Henske E.P., Moss J. Reply: Characterization of lymphangi-oleiomyomatosis as a neoplastic disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(3):398–399.

43. McCormack F.X. Lymphangi-oleiomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008; 133(2):507–516.

44. Muzykewicz D.A., Sharma A., Muse V., Numis A.L., Rajagopal J., Thiele E.A. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangi-oleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J. Med. Genet.* 2009; 46(7):465–468.

45. Nasir K., Ahmad A. Giant renal angiomyolipomas and pulmonary lymphangiomyomatosis. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2010; 21(2):314–319.

46. Oprescu N., McCormack F.X., Byrnes S., Kinder B.W. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangi-oleiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* 2013; 191(1):35–42.

47. Palmeiro R., Arosa V., Cuerda C., Bretón I., Cambolor M., Rodríguez M.C., García Peris P. Persistent chylothorax in patient with lymphangi-oleiomyomatosis. *Nutr. Hosp.* 2012; 27(3):940–942.

48. Pappas K. Bronchiolitis and bronchial disorders in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17(5):316–324.

49. Park H.Y., Nam H.S., Chung M.P., Jeong S.H., Kim Y.J., Cha S.I., Kim Y.W., Park J.S., Uh S.T., Park C.S., Park M.S., Moon J.A., Jung K.S., Jegal Y.J., Kim D.S., Song J.W., Yum H.K., Park Y.B. A nationwide survey of lymphangi-oleiomyomatosis in Korea: recent increase in newly diagnosed patients. *J. Korean Med. Sci.* 2010; 25(8):1182–1186.

50. Peces R., Cuesta-López E., Peces C., Selgas R. Giant bilateral renal angiomyolipomas and lymphangi-oleiomyomatosis presenting after two successive pregnancies successfully treated with surgery and rapamycin. *Scient. World J.* 2011; 11:2115–2123.

51. Pontes M., Barbosa C., Coelho M.L., Carvalho L. Probable initial pulmonary lymphangi-oleiomyomatosis and mediastinal lymphangi-oleiomyoma. *Rev. Port. Pneumol.* 2013; 21:104–109.

52. Richter M.J., Baumgartner R., Leuchte H.H. Chylothorax in an 87-year-old patient. *Internist (Berl)* 2013; 54(1):105–109.

53. Ryu J.H., Hartman T.E., Torres V.E., Decker P.A. Frequency of undiagnosed cystic lung disease in patients with sporadic renal angiomyolipomas. *Chest* 2012; 41(1):163–168.

54. Ryu J.H., Tian X., Baqir M., Xu K. Diffuse cystic lung diseases. *Front. Med.* 2013; 7(3):316–327.

55. Saleh Gargari S., Hantoushzadeh S., Mohamadi F., Jafar-Abadi M. Pregnancy complicated by lymphangi-oleiomyomatosis. *Arch. Iran Med.* 2009; 12(2):182–185.

56. Schauer D.P., McCormack F.X., Kinder B.W. Screening for lymphangi-oleiomyomatosis by high-resolution computed tomography in young, nonsmoking women presenting with spontaneous pneumothorax is cost-effective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(12):1376–

1382.

57. Schmithorst V.J., Altes T.A., Young L.R., Franz D.N., Bissler J.J., McCormack F.X., Dardzinski B.J., Brody A.S. Automated algorithm for quantifying the extent of cystic change on volumetric chest CT: initial results in Lymphangiomyomatosis. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192(4):1037–1044.

58. Seaman D.M., Meyer C.A., Gilman M.D., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196(6):1305–1311.

59. Seibert D., Hong C.H., Takeuchi F., Olsen C., Hathaway O., Moss J., Darling T.N. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154(12):806–813.

60. Soler-Ferrer C., Gómez-Lozano A., Clemente-Andrés C., De Cendra-Morera E., Custal-Teixidor M., Colomer-Pairés J. Lymphangiomyomatosis in a postmenopausal woman. *Arch. Bronconeumol.* 2010; 46(3):148–150.

61. de Souza L.M., Bentlin M.R., de Abreu E.S., Bacchi C.E. Systemic congenital lymphangiomas. *Sao Paulo Med. J.* 1996; 114(5):1278–1281.

62. Suzuki T., Tabata T., Inoue K., Fujikawa N., Fujimura S., Murakami K. Lymphangiomyomatosis pathologically diagnosed by surgery for pneumothorax. *Kyobu Geka* 2009; 62(7):575–578.

63. Tanaka K., Miyazaki J., Uchida M., Ichioka D., Kimura T., Oikawa T., Suetomi T., Kawai K., Uesugi N., Nasu K., Nishiyama H. A case of incidentally diagnosed retroperitoneal lymphangiomyomatosis with no respiratory symptoms. *Hinyokika Kyo* 2013; 59(11):709–713.

64. Taveira-DaSilva A.M., Pacheco-Rodriguez G., Moss J. The natural history of lymphangiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat. Res. Biol.* 2010; 8(1):9–19.

65. Tobino K., Hirai T., Johkoh T., Kurihara M., Fujimoto K., Tomiyama N., Mishima M., Takahashi K., Seyama K. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81(6):1340–1346.

66. Valentín-Mendoza S., Nieves-Nieves J., Fernández-Medero R., Fernández-Gonzales R., Adorno-Fontáñez J., Adorno-Fontáñez E. Pulmonary lymphangiomyomatosis: literature update. *Bol. Asoc. Med. P. R.* 2013; 105(3):64–69.

67. Wani N.A., Kosar T., Gojwari T. Atypical presentation of lymphangiomyomatosis as jugular vein thrombosis. *Br. J. Radiol.* 2010; 83(988) 70–73.

68. Zhang X., Travis W.D. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134(12):1823–1828.

Поступила 21.04.2014

Контактная информация

Анатолий Васильевич Ленишин,

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, заведующий отделением лучевой диагностики,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: lenshin42@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anatoliy V. Lenshin,

MD, PhD, Professor, Leading staff scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System,

Head of Department of X-Ray Diagnostics,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: lenshin42@mail.ru