

Лимфангиолейомиоматоз: рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и лечению

В 2010 г. в Европейском респираторном журнале опубликовано Руководство по диагностике и лечению **лимфангиолейомиоматоза** (ЛАМ), подготовленное группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества (ЕРО).

ЛАМ – редкое заболевание легких, которое может развиться без явной причины или в рамках наследственного заболевания – **туберозного склероза** (ТС). Распространенность ЛАМ составляет 1 случай на 400 тыс. взрослых женщин. Среди лиц с ТС ЛАМ обнаруживают в 30–40% случаев. Описаны единичные случаи ЛАМ, ассоциированного с ТС, у мужчин и детей.

ЛАМ проявляется прогрессирующей одышкой, повторными пневмотораксами, накоплением хилезного выпота в плевральной полости и редкими эпизодами кровохарканья. Внелегочная лимфаденопатия и разрастания кистозных масс, которые принято называть лимфангиолейомиомами, могут приводить к нарушению циркуляции лимфы в брюшной полости и тазовых органах. У больных ЛАМ часто встречаются ангиолипомы почек и менингиомы. Проявления ЛАМ и темпы прогрессирования значительно варьируют, что затрудняет определение прогноза заболевания.

Диагноз устанавливают на основании результатов биопсии легких, внелегочных лимфатических узлов и лимфангиолейомиом или сочетания характерных проявлений болезни и изменений в легких при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Гистологический диагноз основывается на характерной морфологии клеток ЛАМ и результатах иммуногистохимических исследований: положительной реакции на актин гладких мышц и антитела HMB45. У пациентов с множественными кистами легких установление диагноза ЛАМ только на основании картины КТВР создает риск диагностических ошибок.

В связи с редкостью ЛАМ контролируемые исследования эффективности лечения заболевания не проводились. Поддерживающая терапия бронхолитиками и кислородом направлена на уменьшение бронхиальной обструкции и ги-

поксемии. Для устранения пневмоторакса и хилоторакса, удаления образований в почках используют хирургические вмешательства. Уменьшения выработки эстрогенов достигают удалением яичников, применением тамоксифена, прогестерона и гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ), однако доказательная база для такого лечения отсутствует. Недавнее открытие аномалий генов ТС, приводящих к конститутивной активации киназы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих), послужило обоснованием для применения у пациентов с ЛАМ и ангиомиолипомой ингибиторов mTOR.

Целью группы экспертов ЕРО была разработка согласительного руководства по обследованию и лечению пациентов с ЛАМ, основанного на принципах медицины доказательств. Работу по выработке соглашения проводили 4 комиссии экспертов при спонсорской поддержке ЕРО. Процесс разработки руководства проходил поэтапно: 1) постановка вопроса; 2) сбор сведений; 3) оценка доказательности рекомендаций с использованием системы оценки для здравоохранения и науки, разработанной Американской коллегией торакальных врачей в 2004 г.; 4) формальная оценка соглашения и предложений по модификации с использованием статистической шкалы Ликерта; 5) интеграция предложений; 6) последующие повторные оценки соглашения; 7) заключительный пересмотр.

Окончательный вариант рекомендаций учитывал **оценку доказательности** (ОД) – от максимальной (А) до несостоятельной (I), а также качество доказательства, его пользу и степень согласия экспертов (сведения доступны в оригинале). Полная версия соглашения находится на сайте ЕРО (www.ersnet.org).

Определения и диагностические подходы Диагностические критерии

Оценка точности диагностики ЛАМ без биопсии легкого не проводилась. Приведенные критерии основываются на результатах ряда исследований и мнении экспертов.

Определенный ЛАМ:

- характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР и свойственная ЛАМ патологическая картина в биоптате легкого, или
- характерная картина изменений в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипо-

Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis // Eur. Respir. J. 2010. V. 35. P. 14–26.
Перевод с сокращениями и иллюстрации профессора И.Э. Степаняна.

мой в почках, хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости, лимфангиолейомиомой или поражением ЛАМ лимфатических узлов, определенным или вероятным ТС.

Вероятный ЛАМ:

- характерная картина изменений в легких на КТВР и типичное клиническое течение болезни или
- сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипомой в почках, хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости.

Возможный ЛАМ:

- характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР.

Замечания:

1) в случаях наличия ТС у пациентов ЛАМ расценивают как ассоциированный с ним, в прочих случаях – как спорадический;

2) приведенные диагностические критерии ЛАМ применимы только у женщин. У мужчин ассоциированный с ТС и, тем более, спорадический ЛАМ крайне редок, поэтому такой диагноз может быть установлен только на основании сочетания характерной или сходной с ЛАМ картины изменений в легких на КТВР и свойственной ЛАМ патологической картины в биоптате легкого;

3) диагноз ЛАМ, особенно в случаях, когда он вероятен или возможен, требует исключения альтернативных заболеваний, характеризующихся кистозными изменениями в легких.

Гистологические критерии

ЛАМ характеризуется двумя типами изменений: кистами и множественной узелковой пролиферацией незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток (рис. 1). Оба типа изменений сочетаются в различном соотношении и на ранней стадии заболевания могут быть малозаметными. При обнаружении типичной пролиферации незрелых гладкомышечных и эпителиоидных клеток вне нормальных мышечных структур, сочетающейся с формированием кист, вкупе с характерными симптомами и картиной КТВР для установления диагноза обычно бывает достаточно рутинной окраски препаратов гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимические исследования на актин гладких мышц, десмин и HMB45 дают ценную дополнительную информацию, особенно важную при работе с материалом, полученным при трансбронхиальной биопсии. В редких случаях реакция на HMB45 может быть отрицательной, но наличие характерных гистологических признаков дает основание установить диагноз ЛАМ. В подобных случаях корреляция с клиническими проявлениями и картиной КТВР повышает достоверность диагноза. Примерно в половине случаев иммуногистохимические методы позволяют выявить рецепторы к эстрогенам и/или прогестерону.

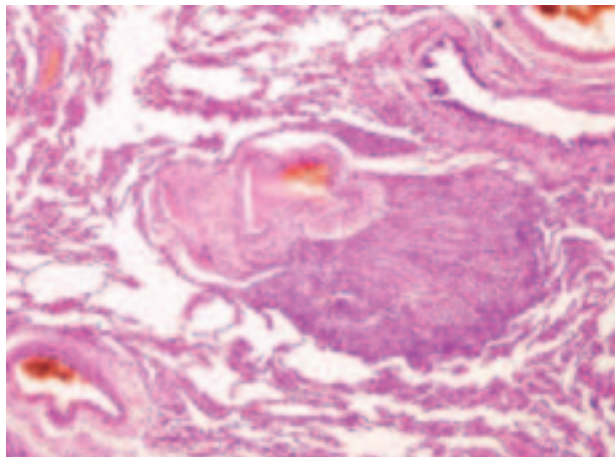


Рис. 1. Гистологический препарат биоптата легкого пациентки со спорадическим ЛАМ.

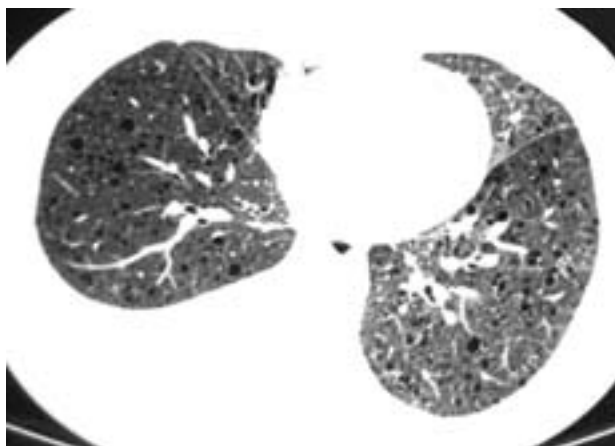


Рис. 2. Фрагмент КТ легких пациентки со спорадическим ЛАМ, осложненным хилотораксом.

Рекомендации (оценка доказательности – экспертное мнение/А):

1) в случаях, подозрительных на ЛАМ (или другое диффузное паренхиматозное заболевание легких), изучением патологического материала должен заниматься специалист, имеющий опыт работы с ЛАМ;

2) предположение о ЛАМ должно возникать в случаях преобладания кист и множественной узелковой пролиферации незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток;

3) иммуногистохимические исследования на актин гладких мышц и HMB45 следует выполнять в случаях, когда гистологическая картина не позволяет с уверенностью судить о диагнозе. Иммуногистохимическое выявление рецепторов к эстрогенам и прогестерону помогает в диагностике ЛАМ.

Рентгенологические критерии

Характерные признаки ЛАМ на КТВР легких

КТВР рекомендуется как метод лучевой диагностики и мониторинга изменений при диффузных заболеваниях

легких, включая ЛАМ. Кистозные изменения в легких типичны для ЛАМ и имеются у всех пациентов (рис. 2). Их форма, размеры и контуры могут варьировать. Обычный диаметр кист составляет 2–5 мм, но может достигать и 30 мм. Кисты обычно имеют округлую форму и равномерно распределяются в нормальной паренхиме легких. Толщина стенок кист обычно не превышает 2 мм, но может достигать до 4 мм.

Рекомендации (ОД – А):

1) при подозрении на ЛАМ следует выполнять КТВР легких с использованием тонкого пучка коллимации и высокого алгоритма пространственной реконструкции;

2) исследование может быть выполнено путем последовательного сканирования (срезы толщиной 1 мм через каждые 1 см) или низкодозового спирального мультитекторного сканирования.

Замечания:

1) характерными признаками ЛАМ при КТВР служат множественные (>10) тонкостенные округлые четко очерченные воздушные кисты при нормальном или увеличенном объеме легких и отсутствии других значительных изменений со стороны легких (особенно признаков интерстициального заболевания, за исключением множественной мелкоузловой гиперплазии пневмоцитов у пациентов с ТС);

2) КТВР-картина сходна с ЛАМ, если присутствует малое количество (от 2 до 10) вышеописанных кист.

Рентгенодиагностика

абдоминальных проявлений ЛАМ

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости может быть использована для выявления ангиомиолипом, лимфангиолейомиом или лимфаденопатии с целью диагностики, определения лечебной тактики и мониторингирования динамики. Патологические образования в брюшной полости и тазу обнаруживаются у двух третей больных ЛАМ. КТ более чувствительна и специфична, чем ультразвуковое исследование, и способна выявить опухоли диаметром <1 см. В случаях, когда противопоказано применение йодсодержащих контрастных веществ, для выявления жировых опухолей может быть использована **магнитно-резонансная томография (МРТ)**.

Рекомендации (ОД – С):

1) всем пациентам с ЛАМ или при подозрении на ЛАМ следует выполнять КТ органов брюшной полости и таза для выявления ангиолипом и других образований;

2) исследование брюшной полости нужно проводить с шагом не более 3 мм до и после внутривенного введения неионного контраста;

3) обследовать пациентов для выявления бессимптомно протекающих лимфангиолейомиом на протяжении болезни не нужно, поскольку на сегодня не существует методов их консервативного лечения;

4) пациентам с наличием абдоминальных симптомов следует проводить КТ для выявления лимфаденопатии и лимфангиолейомиом.

Выявление менингиом у пациентов со спорадическим ЛАМ

У пациентов с ЛАМ повышен риск развития менингиомы, росту которой может способствовать прогестерон. Поиск менингиом необходим, особенно у пациентов, получающих прогестерон. Лучевое исследование головного мозга у пациентов с ЛАМ целесообразно проводить для выявления ТС.

Рекомендации:

1) МРТ головного мозга, выполненная в начале наблюдения, дает информацию для последующих сравнений, ее следует проводить при наличии возможных симптомов менингиомы (ОД – С);

2) МРТ головного мозга следует проводить женщинам с ЛАМ, получающим прогестагены, или которым планируют их назначить (ОД – В).

Выявление ТС у пациентов с ЛАМ

У пациентов с явным спорадическим ЛАМ может быть выявлен ТС. Поскольку фенотип ТС очень вариабелен и в 2/3 случаев возникает в результате спонтанных мутаций, заболевание часто не диагностируется. Для исключения ТС необходим тщательный сбор анамнеза и полное обследование пациентов. В сомнительных случаях требуется консультация клинического генетика.

Исследование функции дыхания

Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и диффузионная способность легких (D_{LCO}) при ЛАМ коррелируют с картиной КТ и гистологическими изменениями в легких, изменяясь по мере прогрессирования заболевания. Снижение D_{LCO} выявляется у большей части пациентов, чем падение $ОФВ_1$, и служит более чувствительным индикатором заболевания на ранней стадии. Нагрузочные пробы для оценки легочной и сердечной функции могут дать полезную информацию, особенно у пациентов с легкими стадиями заболевания, но сложно добиться их удовлетворительной воспроизводимости. Темпы снижения D_{LCO} и $ОФВ_1$ широко вариабельны у отдельных пациентов и не могут быть использованы для прогнозирования клинического течения заболевания. Не определена оптимальная частота функциональных исследований. В большинстве случаев стандартное функциональное исследование повторяют каждые 3–6 мес. У пациентов со стабильным течением болезни интервал между исследованиями может быть увеличен до 1 года.

Рекомендации:

1) спирометрию, бронходилатационный тест и определение D_{LCO} следует выполнять в ходе первоначального обследования у пациентов с ЛАМ, включая ЛАМ при ТС (ОД – В);

2) исследование $ОФВ_1$ и D_{LCO} следует повторять для оценки прогрессирования заболевания и результатов лечения (ОД – В);

3) исследование функции дыхания следует повторять каждые 3–6 мес у пациентов с прогрессирующим ЛАМ и каждые 6–12 мес при стабильном течении на протяжении 1 года наблюдения (ОД – С).

Исследование газового состава артериальной крови

Артериальная гипоксемия часто встречается при ЛАМ. Анализ газового состава артериальной крови у пациентов с легким и среднетяжелым заболеванием не добавляет полезной информации к данным пульсоксиметрии. Тем не менее результаты, полученные при первоначальном исследовании, могут служить для оценки развития заболевания, определения показаний для кислородотерапии и особенно оценки функции трансплантата.

Рекомендации (ОД – экспертное мнение/А):

1) исследование газового состава артериальной крови может быть выполнено при первоначальном обследовании больных ЛАМ для получения исходных данных и у пациентов с тяжелым заболеванием, в частности перед направлением на **трансплантацию легких (ТЛ)**;

2) исследование газового состава артериальной крови необходимо для определения показаний к кислородотерапии у пациентов с развернутым заболеванием.

Нагрузочные пробы

Переносимость физических нагрузок и максимальное потребление кислорода снижаются у пациентов с ЛАМ. Тест с 6-минутной ходьбой полезен для оценки переносимости физической нагрузки.

Рекомендации:

1) оценка легочной и сердечной функции с помощью нагрузочных проб дает дополнительную информацию у пациентов с наличием симптомов ЛАМ (ОД – С);

2) тест с 6-минутной ходьбой может использоваться для оценки переносимости физической нагрузки, прогрессирования болезни и ответа на лечение у пациентов с наличием симптомов (ОД – экспертное мнение/В).

Выявление легочной гипертензии

Легочная гипертензия нечасто наблюдается у пациентов с ЛАМ. Данные об эффективности лечения легочной гипертензии при ЛАМ отсутствуют.

Рекомендации:

1) у пациентов с нетяжелым ЛАМ нет необходимости активно выявлять легочную гипертензию (ОД – I);

2) эхокардиографическое определение давления в легочной артерии может быть выполнено у пациентов с тяжелым заболеванием, нуждающихся в длительной оксигенотерапии. Измерение давления в легочной артерии необходимо кандидатам на ТЛ (ОД – С).

Выявление ЛАМ в группах риска

Длительный период между появлением первых симптомов и установлением диагноза позволяет предпола-

гать, что во многих случаях ЛАМ либо не диагностируется, либо ошибочно расценивается как другое заболевание. Для пациентов может быть полезен ряд простых мер, включая информирование о симптомах пневмоторакса, отказ от использования эстрогенсодержащих препаратов, вакцинацию против вируса гриппа и пневмококка, отказ от курения.

Показана ли КТ женщинам со спонтанным пневмотораксом?

Малая распространенность ЛАМ не дает основания рекомендовать КТ легких после первого эпизода пневмоторакса. КТ можно выполнить после второго эпизода и обязательно – после третьего и последующих эпизодов пневмоторакса, особенно у некурящих женщин и в случае наличия одышки до развития пневмоторакса.

Рекомендации:

1) КТ легких обычно не требуется после первого эпизода пневмоторакса (ОД – I);

2) КТ легких может потребоваться в случаях подозрения на ЛАМ, которое возникает на основании симптомов, но не подтверждается результатами рентгенографии (ОД – С);

3) комиссия не достигла согласия по вопросу о необходимости проведения КТ у пациенток с повторными пневмотораксами, сохраняющейся негерметичностью легкого или планируемых на операцию (ОД – I).

Нужна ли КТВР женщинам с ТС для выявления ЛАМ?

Среди всех женщин с ТС у 26–39% имеются кистозные изменения легких, свойственные ЛАМ. У большинства из них отсутствуют симптомы легочного заболевания и анамнез ЛАМ. Поскольку врачебный осмотр, рентгенография грудной клетки и исследование функции дыхания могут не выявить патологии, КТВР служит методом выбора для выявления ЛАМ у этой категории больных.

Рекомендации:

1) женщинам с ТС показано проведение КТВР грудной клетки для выявления ЛАМ в 18-летнем возрасте, а в случае отсутствия патологических изменений – повторно в возрасте 30–40 лет (ОД – С);

2) КТВР следует повторить в случае появления стойких респираторных симптомов (ОД – С);

3) женщинам с ТС показана КТВР грудной клетки при появлении респираторных симптомов, природа которых неясна (ОД – В).

Следует ли проводить КТВР мужчинам с ТС для выявления ЛАМ?

ЛАМ может возникнуть у мужчин с ТС, но крайне редко. Поскольку мужчины обычно не получают лечения эстрогенами, раннее развитие ЛАМ у них маловероятно.

Рекомендации:

1) мужчины с ТС, у которых по неизвестной причине возникают респираторные симптомы, нуждаются в обследо-

довании, которое может включать и КТВР грудной клетки (ОД – С);

2) при отсутствии респираторных симптомов КТВР для выявления ЛАМ мужчинам с ТС не показана (ОД – D).

Нужен ли скрининг на ЛАМ женщинам со спорадической ангиомиолипомой?

Частота выявления ангиомиолипом методом КТ при спорадическом ЛАМ – 40–50%, при ТС – около 80%. При ТС ангиомиолипомы крупнее, чаще бывают двусторонними и более предрасположены к кровотечениям.

Рекомендации (ОД – В):

1) у пациенток с односторонней ангиомиолипомой, отсутствием клинических признаков ТС и симптомов ЛАМ можно проводить КТ для выявления ЛАМ;

2) пациенткам с двусторонними ангиомиолипомами необходимо обследование для выявления ТС, а в случае его обнаружения – обследование на ЛАМ.

Прогноз

Определение прогноза

Определение прогноза у конкретного пациента – сложная задача. Степень выраженности гистологических изменений в легких и некоторых функциональных показателей на момент установления диагноза могут быть информативны относительно выживания пациентов и темпов ухудшения функции дыхания. ЛАМ при ТС обычно характеризуется меньшей тяжестью, чем спорадический ЛАМ. Прединдикторы течения ЛАМ главным образом отражают степень выраженности изменений на момент установления диагноза, которая и определяет продолжительность жизни пациентов. Лучшими текущими показателями прогрессирования заболевания и предикторами выживаемости служат D_{LCO} и $ОФВ_1$.

Рекомендации:

1) биопсия легкого не дает прогностической информации, и ее не следует выполнять только с этой целью (ОД – D).

2) темпы прогрессирования заболевания могут быть оценены на основании результатов функциональных исследований, повторяемых каждые 3–6 мес на протяжении первого года наблюдения и в последующем – каждые 3–12 мес в зависимости от тяжести и быстроты прогрессирования ЛАМ (ОД – С).

Наблюдение пациентов с ТС-ЛАМ без респираторных симптомов

У пациентов с прогрессирующим течением ТС-ЛАМ регулярное наблюдение и мониторинг показателей функции дыхания необходимы для своевременного выявления изменений, требующих вмешательства. У пациентов с минимально выраженными симптомами риск тяжелого ЛАМ значительно меньше, чем при спорадическом заболевании.

Рекомендации (ОД – экспертное мнение/С):

1) пациенты с ТС-ЛАМ и изначально нормальной функцией легких после первого года наблюдения не нуждаются

в регулярном наблюдении пульмонолога и мониторинге функциональных показателей. Такая необходимость возникает при появлении респираторных симптомов;

2) врачи, наблюдающие пациентов с ТС, и сами пациенты должны быть информированы о необходимости обратиться к пульмонологу при появлении респираторных симптомов.

Лечение

Общие положения

Пациентов с ЛАМ необходимо мотивировать к поддержанию нормальной массы тела и отказу от курения. Диагноз редкого заболевания и его последствия часто вызывают у пациентов ощущение изоляции. Объединение пациентов в группы помогает решить многие вопросы.

Информирование о риске пневмоторакса

При ЛАМ повышен риск развития пневмоторакса: примерно у 40% пациентов это первое проявление заболевания, и в 66% случаев пневмоторакс возникает на протяжении заболевания. Частота рецидива пневмоторакса после первого эпизода при ЛАМ составляет около 75%.

Рекомендации: пациенток с ЛАМ (как со спорадическим, так и при ТС), даже с отсутствием симптомов, следует предупреждать о возможности возникновения пневмоторакса и о необходимости срочно обратиться за медицинской помощью при появлении его признаков (ОД – А).

Рекомендации относительно беременности

Беременность при ЛАМ создает повышенный риск развития пневмоторакса и хилоторакса, а также может ускорить падение функции легких. Пациенты с изначально низкими показателями легочной функции могут не перенести пневмоторакс или хилоторакс при их возникновении во время беременности. Во время беременности также повышается риск кровотечения из ангиомиолипом.

Рекомендации:

1) право решения вопроса о беременности принадлежит пациентке. Однако всех пациенток, включая тех, у кого симптомы отсутствуют или выражены минимально, необходимо информировать о повышенном риске развития пневмоторакса и хилоторакса в период беременности. Пациентки, у которых повторные пневмотораксы и плевральный выпот имели место до беременности, а также у которых значительно снижены показатели функции легких, подвержены большему риску в период беременности (ОД – экспертное мнение/В);

2) женщин с ЛАМ еще до или насколько возможно рано после наступления беременности нужно информировать о повышенном риске развития пневмоторакса, хилоторакса и кровотечения из ангиомиолипом (ОД – экспертное мнение/В);

3) пациенткам с ТС перед принятием решения о беременности необходимо получить генетическую консультацию (ОД – А);

4) во время беременности пациентки нуждаются в наблюдении пульмонолога и акушера, знакомого с особенностями ЛАМ (ОД – В);

5) пациенток с тяжелым заболеванием желательно убедить не беременеть (ОД – В).

Отказ от эстрогенов

Прием эстрогенов, включая контрацептивы и заместительную гормональную терапию, может вызвать прогрессирование ЛАМ в легких по крайней мере у части больных.

Рекомендации: женщинам с ЛАМ следует избегать приема эстрогенов, включая комбинированные оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию (ОД – С).

Информирование об авиаперелетах

Сообщения о развитии пневмотораксов во время авиаперелета давали основание рекомендовать женщинам с ЛАМ не путешествовать по воздуху. Однако пациенткам с ЛАМ (спорадическим или ассоциированным с ТС) с хорошей функцией легких воздушные перелеты не противопоказаны и специальных мер предосторожности не требуются. Пациенткам с тяжелым заболеванием во время перелета может понадобиться кислородная поддержка для предотвращения гипоксемии, а также с учетом риска развития пневмоторакса.

Рекомендации:

1) пациенткам с минимально выраженными симптомами спорадического или ТС-ЛАМ воздушные перелеты не противопоказаны. Им следует воздерживаться от перелетов до оценки специалистом вновь появившихся респираторных симптомов (ОД – С);

2) пациенткам с выраженным ЛАМ следует определить необходимость кислородной поддержки во время перелета и посоветовать воздерживаться от перелетов до оценки специалистом вновь появившихся респираторных симптомов. Больным, у которых пневмоторакс может иметь серьезные последствия, следует искать альтернативные способы путешествия (ОД – С);

3) пациенткам с наличием пневмоторакса или перенесшим его в течение предыдущего месяца авиаперелеты противопоказаны (ОД – В).

Легочная реабилитация

Специальные исследования роли легочной реабилитации при ЛАМ не проводились, тем не менее можно экстраполировать на эту патологию результаты, полученные при других заболеваниях легких.

Рекомендации: легочную реабилитацию можно рекомендовать пациентам с одышкой (ОД – экспертное мнение/В).

Вакцинация против гриппа и пневмококка

Эффект профилактической вакцинации при ЛАМ не изучался, тем не менее ее можно рекомендовать пациентам со сниженной функцией легких.

Рекомендации: пациентам с ЛАМ следует предлагать вакцинацию против гриппа и пневмококка (ОД – экспертное мнение/В).

Оценка и лечение остеопороза

У значительной части пациентов с ЛАМ снижена минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Учитывая быстрое падение МПКТ после ТЛ, пациентам с ЛАМ, которым может потребоваться ТЛ, рекомендуется раннее назначение агрессивной терапии по поводу остеопороза любой локализации.

Рекомендации:

1) у больных ЛАМ, особенно в период менопаузы и постменопаузы, следует периодически исследовать МПКТ (ОД – В);

2) в случаях выявления остеопороза его следует лечить по существующим стандартам (ОД – В).

Ингаляционные бронхолитики

Четвертая часть пациентов с ЛАМ отвечает на ингаляционные бронхолитики по стандартным объективным критериям, а еще у большего числа больных может наблюдаться клиническое улучшение. У пациентов, отвечающих на бронхолитики, обычно имеются нарушения проходимости бронхов и выше темпы падения ОФВ₁. У некоторых пациентов с ЛАМ имеются воспалительные изменения в бронхах, но эффект ингаляционных глюкокортикостероидов при ЛАМ не изучался.

Рекомендации: пациентам с бронхиальной обструкцией показано пробное назначение бронхолитиков, и в случае наступления эффекта их применение следует продолжить (ОД – В).

Гормональная терапия: прогестерон

Несмотря на широкое использование прогестерона при ЛАМ, рандомизированные плацебоконтролируемые исследования такого лечения не проводились. Результаты ряда наблюдений позволяют предполагать, что у некоторых пациенток такое лечение эффективно. Тем не менее делать выводы на основании отдельных клинических наблюдений нельзя, поскольку вероятность публикации сообщений об успешном лечении значительно больше, чем о неэффективном. Применение прогестерона у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием, как правило, было неэффективным или даже приводило к ухудшению, и только в одном наблюдении незначительно замедлилось падение $D_{L_{CO}}$.

Рекомендации:

1) прогестерон (внутрь или внутримышечно) не следует рутинно применять у пациентов с ЛАМ (ОД – I);

2) в случаях быстрого ухудшения функции легких или симптомов может быть назначена пробная терапия прогестероном внутримышечно (ОД – С);

3) лечение прогестероном следует продолжать 12 мес, каждые 3 мес исследуя функцию легких. Если выражен-

ность симптомов и темпы падения функции легких в течение года не уменьшаются, лечение следует прекратить (ОД – экспертное мнение/С).

Другие антиэстрогенные средства

Данные по применению антиэстрогенных средств для лечения ЛАМ ограничиваются рядом наблюдений, в которых изучались эффекты овариэктомии, тамоксифена и агонистов ГРГ. Результаты недавно проведенного открытого исследования, в котором у 11 пациентов изучали действие агониста ГРГ трипторелина, показали полное отсутствие эффекта и снижение МПКТ на фоне лечения.

Рекомендации: пациентам с ЛАМ не показана никакая-либо гормональная терапия, кроме прогестерона (ОД – I).

Ингибиторы mTOR

Наследуемые мутации генов TSC-1 и TSC-2 вызывают ТС, тогда как приобретенные (соматические) мутации ассоциируются со спорадическим ЛАМ. При ЛАМ происходит конститутивная активация mTOR. В двух проспективных открытых клинических исследованиях было показано уменьшение объема ангиомиолипом под влиянием ингибитора mTOR сиролимуса, но при этом не оценивался эффект препарата на кровотечение из ангиомиолипом и не сравнивалось соотношение риск/польза с другими видами лечения (катетерной эмболизацией и консервативной хирургией). Действие ингибиторов mTOR на функцию легких не изучено, и их применение может ассоциироваться с нежелательными эффектами. Ингибиторы mTOR в будущем могут найти применение в лечении ЛАМ, но требуются дальнейшие исследования.

Рекомендации (ОД – С):

1) сиролимус не следует применять для лечения ЛАМ (за исключением клинических исследований). Следует поддерживать желание пациентов по возможности принимать участие в клинических испытаниях;

2) ингибиторы mTOR не являются препаратами первого выбора при ангиомиолипомах почек. Сиролимус можно применять в специализированных клиниках у отдельных пациентов с выраженными симптомами ангиомиолипомы или наличием лимфангиолейомиоматозных узлов, не подлежащих лечению путем эмболизации или консервативной хирургии;

3) учитывая возможность практической пользы от лечения сиролимусом, несмотря на отсутствие научного обоснования его применения, возможно назначение препарата отдельным пациентам с быстрым ухудшением функции легких или нарастанием выраженности симптомов в специализированных центрах после тщательной оценки соотношения риска и пользы. В период лечения сиролимусом необходимо тщательно следить за переносимостью препарата и каждые 3 мес контролировать показатели функции дыхания. Сразу после включения пациента в лист ожидания ТЛ лечение сиролимусом необходимо прекратить.

Осложнения

Лечение пневмоторакса

Пневмоторакс, возникающий у большинства пациентов, служит причиной длительных госпитализаций и часто рецидивирует. При консервативном лечении рецидивы пневмоторакса развиваются чаще, чем после плевродеза. Трансплантация легких у пациентов, ранее подвергавшихся торакальным операциям, связана с техническими сложностями и более высоким риском кровотечения во время операции.

Рекомендации (ОД – С):

1) лечение пневмоторакса при ЛАМ должно проводиться совместными усилиями пульмонолога и торакального хирурга;

2) при первом пневмотораксе можно провести химический плевродез. Пациентам, не отвечающим на начатое лечение, включая плевродез, показано хирургическое вмешательство с учетом их клинического состояния;

3) пациентам с повторным пневмотораксом показано хирургическое вмешательство с учетом их клинического состояния;

4) ТЛ у пациентов, перенесших плевродез или плеврэктомию, во избежание плеврогенных осложнений нужно производить в центрах, имеющих опыт работы с ЛАМ;

5) ранее перенесенные плевродез или плеврэктомию у пациентов с ЛАМ не являются противопоказанием для ТЛ.

Лечение хилоторакса

Хилоторакс при ЛАМ может протекать почти бессимптомно, но может и приводить к выраженной одышке. Метод лечения хилоторакса выбирают с учетом объема выпота, клинических проявлений и сопутствующих заболеваний. Для уменьшения выработки хилезной жидкости пациентам назначают безжировую диету (возможно, с добавлением среднецепочечных триглицеридов) или безжировое парентеральное питание. В случаях малого объема выпота показано наблюдение или торакоцентез.

Рекомендации:

1) пациентам с хилотораксом назначают безжировую диету с добавлением среднецепочечных триглицеридов (ОД – экспертное мнение/С);

2) выбор вмешательства для лечения манифестного хилоторакса проводят индивидуально с учетом объема выпота, склонности к рецидиву, состояния пациента и возможности ТЛ в будущем (ОД – экспертное мнение/В).

Трансплантация легких

По поводу ЛАМ проводят 1,1% всех ТЛ. ЛАМ является более благоприятным заболеванием по сравнению с другими показаниями для ТЛ. В недавнем исследовании выживаемость пациентов после ТЛ по поводу ЛАМ составила 86% через 1 год, 76% – через 3 года и 65% – через 5 лет.

Показания к ТЛ

Однозначных рекомендаций относительно ТЛ не существует, что связано с малым количеством наблюдений

и значительной вариабельностью ухудшения легочной функции. В недавнем исследовании у большинства пациентов, которым произвели ТЛ, имелась тяжелая обструкция бронхов, ОФВ₁ составлял около 25% от должного, а DL_{CO} – 27%. ТЛ пациентам следует планировать, когда они достигают III–IV функционального класса по классификации NYHA с тяжелым нарушением функции легких и переносимости нагрузки (максимальное потребление кислорода <50% от должного, гипоксемия в покое). У пациентов старше 65 лет ТЛ производят в исключительных случаях.

Рекомендации (ОД – А): потребность в ТЛ возникает у пациентов, когда они достигают III или IV функционального класса по NYHA с наличием гипоксемии в покое, тяжелым нарушением функции легких и переносимости нагрузки (максимальное потребление кислорода <50% от должного).

Какой тип ТЛ показан при ЛАМ?

При ЛАМ выполняют пересадку одного или обоих (чаще) легких. После двусторонней ТЛ значительно улучшается функция легких и менее выражены осложнения ЛАМ. Тем не менее выживаемость пациентов после обоих типов операций одинакова.

Рекомендации: выбор одно- или двусторонней ТЛ при ЛАМ определяется факторами хирургической техники и доступностью донорских органов (ОД – В).

Рецидивы ЛАМ после ТЛ

Развитие ЛАМ в пересаженном легком после односторонней или двусторонней ТЛ происходит редко и обычно клинически не проявляется. Рецидив ЛАМ выявляют либо при аутопсии, либо в результате биопсии легкого, выполненной по поводу другого заболевания. Рецидив ЛАМ не влияет на выживаемость после ТЛ.

Заключение

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. Руководство будет регулярно пересматриваться, и в него будут включаться все новые сведения. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166



Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати” в разделе “Журналы России”.