

Множественное узловое поражение легких у женщины 46 лет

**С.Н. Авдеев, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев,
З.М. Мержоева, А.Г. Чучалин**

Больная П., 46 лет, поступила в пульмонологическое отделение в октябре 2005 г. с **жалобами** на одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба до 50 м), сухой кашель, слабость.

Анамнез заболевания. Пациентке в 1995 г. была проведена ампутация матки по поводу множественных лейомиом. В 2000 г. при рентгенологическом исследовании были выявлены узловые изменения в легких, которые изначально расценивались как метастазы из неясного источника. После проведения торакоскопической биопсии легких был поставлен диагноз “лейомиоматозная гамартома”, терапии предложено не было. Однако с течением времени у больной постепенно нарастала одышка, и при компьютерной томографии (КТ) легких была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения числа и размера узлов, что и послужило причиной госпитализации.

При осмотре состояние больной расценено как тяжелое, отмечались склонность к ортопноэ и акроцианоз. Периферических отеков не наблюдалось. Грудная клетка нормостеническая, перкуторный звук с коробочным оттенком, при аускультации дыхание равномерно ослабленное, хрипов не выслушивалось. Частота дыхания 28 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, несколько приглушены, частота сердечных сокращений 90 в 1 мин, артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Насыщение гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии в покое составляло 85%, снижаясь при ходьбе до 70%.

В клиническом анализе крови обращала на себя внимание полицитемия: эритроциты – $6,17 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 170 г/л, гематокрит – 56%. Биохимический анализ крови и анализы мочи – без особенностей.

Анализ газов артериальной крови (в условиях покоя при дыхании атмосферным воздухом) выявил умеренную гипоксемию и гипокапнию: парциальное давление O_2 48,9 мм рт. ст., насыщение гемоглобина кислородом 87%, парциальное давление CO_2 29,3 мм рт. ст., pH 7,45, бикарбонаты HCO_3^- 19,8 ммоль/л.

При проведении **спирометрии** выявлены нарушения по обструктивному типу: форсированная жизненная ем-

кость легких 2,27 л (80,5% от должной величины), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду 1,73 л (71,5%), среднеезспираторный форсированный поток 1,5 л/с (45,5%). При **бодиплетизмографии с определением диффузии** обнаружено увеличение легочных объемов: общая емкость легких 5,2 л (115,4%), функциональная остаточная емкость 3,04 л (119,6%), остаточный объем 2,69 л (172,7%), а также снижение диффузионной способности легких (до 16,7 мл/мин/мм рт. ст. – 73% от должной величины) и удельной диффузионной способности легких до 4,6 мл/мин/мм рт. ст./л (75%).

При **эхокардиографии** определялись митральная и трикуспидальная регургитация I степени, фракция выброса левого желудочка составила 63%. Дилатации полостей сердца выявлено не было. По данным доплерэхокардио-



Рис. 1. Рентгенограмма легких.

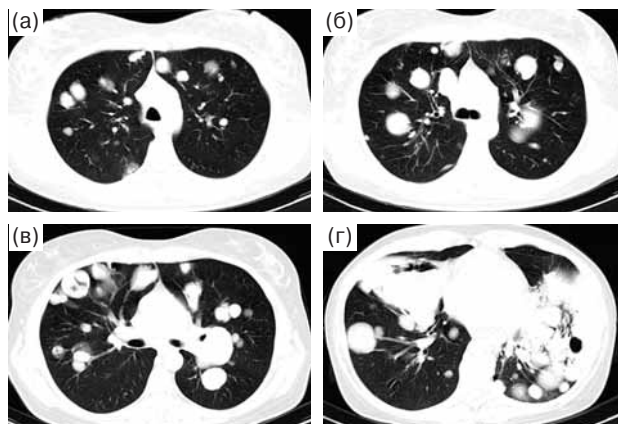


Рис. 2. КТ легких.

НИИ пульмонологии Росздрова.

Сергей Николаевич Авдеев – докт. мед. наук, зам. директора.

Мария Викторовна Самсонова – докт. мед. наук, зав. лаб. патологической анатомии.

Андрей Львович Черняев – профессор, зав. отделом патологии.

Замира Магомедовна Мержоева – науч. сотр. лаб. дыхательной недостаточности и интенсивной терапии.

Александр Григорьевич Чучалин – профессор, академик РАМН, директор НИИ пульмонологии Росздрова.

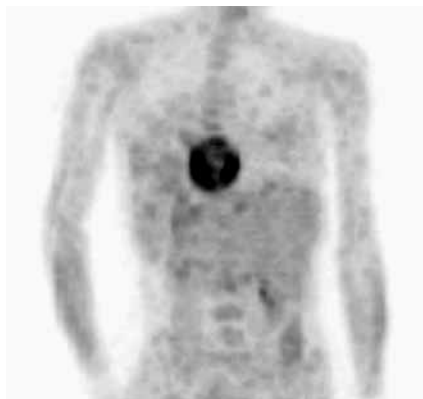


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография всего тела больной П.

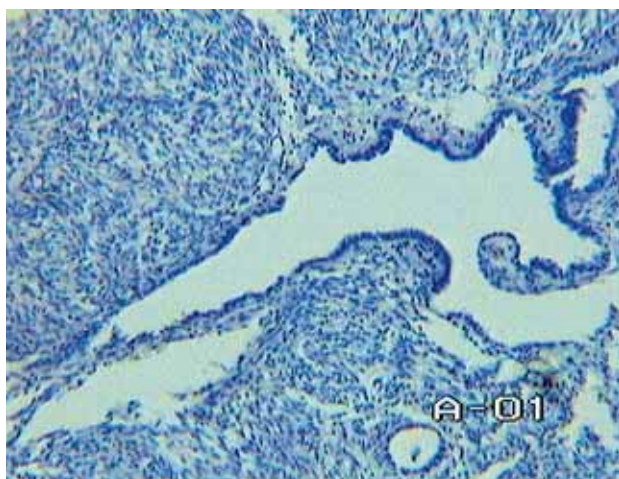


Рис. 4. Лейомиоматоз легких: выстланная однослойным эпителием полость, стенки которой представлены разрастаниями гладкомышечных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

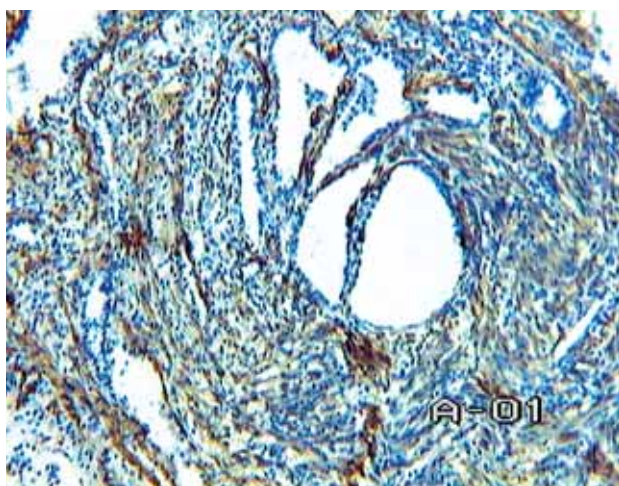


Рис. 5. Актин гладких мышц в лейомиоматозных очагах. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к актину гладких мышц. $\times 200$.

графии среднее давление в легочной артерии равнялось 15 мм рт. ст., имелась диастолическая дисфункция левого желудочка.

При **рентгенографии** грудной клетки в обоих легких определяются множественные округлые образования правильной формы с ровными контурами (рис. 1).

КТ органов грудной клетки: в обоих легких обнаруживаются множественные объемные образования округлой и неправильно-округлой формы, имеющие мягкотканную плотность и четкие ровные контуры, различного размера – от 1,5 до 14 см (рис. 2). В центре крупного образования в нижней доле левого легкого определяется полость размером $4 \times 3,5$ см. Трахея и главные бронхи проходимы, не деформированы, стенки их не утолщены. Ветви легочной артерии не расширены. Сердце обычно расположено, конфигурация его не изменена, камеры нормальных размеров. Контур диафрагмы нечеткие, неровные, купола четко не дифференцировались. Плевральные полости без особенностей. Лимфатические узлы не увеличены.

При **позитронно-эмиссионной томографии** всего тела в правом легком определяются очаговоподобные участки умеренной фиксации фтордезоксиглюкозы (ФДГ) размерами от $2,8 \times 2,0$ см (рис. 3). В нижних отделах левого легкого визуализируется диффузно-неравномерное включение ФДГ. Других очагов патологической гиперфиксации ФДГ в визуализируемых внутренних органах и мягких тканях не определяется. Заключение: признаки очагового умеренного повышения метаболизма глюкозы в правом легком и диффузного повышения метаболизма в базальных отделах левого легкого. Необходимо провести дифференциальную диагностику между доброкачественным процессом и высококодифференцированным неопластическим процессом.

Прогрессирующее течение заболевания привело к пересмотру первичного морфологического диагноза “лейомиоматозная гамартома”. При **гистологическом исследовании** материала биопсии легкого обнаружена деформация легочной ткани за счет узелков, состоящих из лейомиоцитов и фиброblastов с участками жировой ткани. Среди них определяются полости, содержащие эритроциты и гомогенные розовые массы, эти полости выстланы одно/двухрядным эпителием (рис. 4). При проведении иммуногистохимической реакции с антителами к актину гладких мышц выявлено положительное окрашивание лейомиоматозных разрастаний (рис. 5), среди лейомиоматозных клеток часть ядер окрашивается положительно на рецепторы к прогестерону. В отдельных участках видны разрастания гладкомышечной ткани, в центре которой имеются узлы, состоящие из малодифференцированных клеток (местами лежащих на тонких трабекулах) со светлыми округлыми ядрами (рис. 6). В очагах малодифференцированных клеток реакция на актин гладких мышц и цитокератин отрицательная, часть таких клеток имеет положительное окрашивание на CD10 (рис. 7). При проведении реакции на виментин этот маркер обнаружен в очагах лейомиоматозных изменений и, в большем количестве, в клеточных узлах (рис. 8). По периферии описанных образований легочная ткань имеет обычное строение, часть мелких ветвей легочной артерии – с утолщенными стенками (за счет гипертрофии мышечной оболочки) и с умеренной лимфоидной инфильтрацией.

При исследовании **удаленного узла матки** среди гладкомышечных элементов были обнаружены единичные кле-

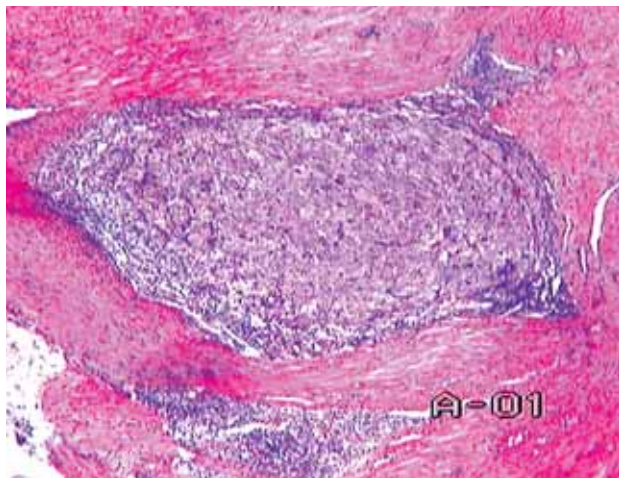


Рис. 6. Клеточный узел, окруженный разрастаниями гладкомышечной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

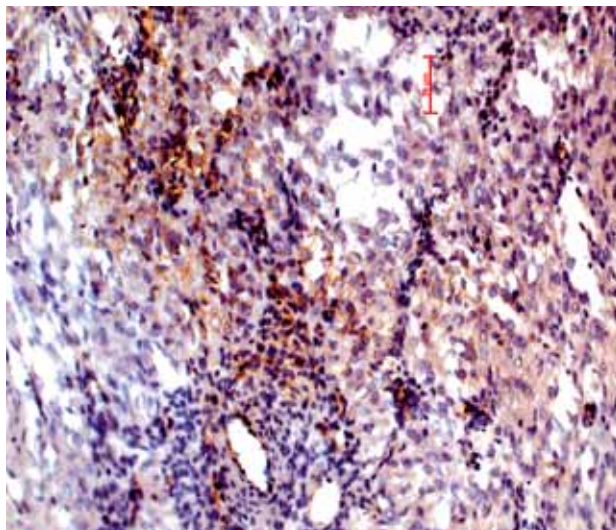


Рис. 7. Клеточный узел, состоящий из малодифференцированных клеток с частичным положительным окрашиванием на CD10. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD10. $\times 200$.

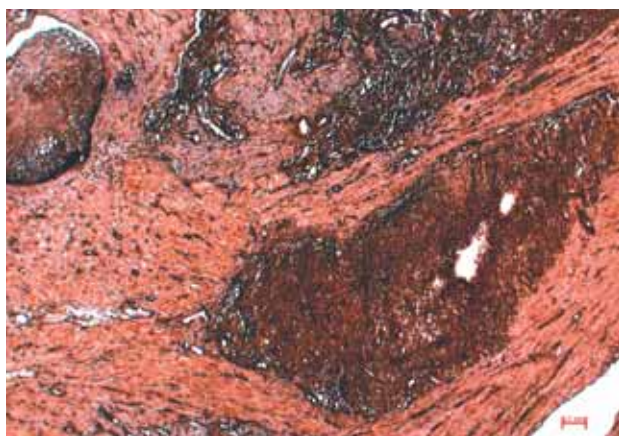


Рис. 8. Виментин в клеточных узлах и лейомиоматозных разрастаниях. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к виментину. $\times 100$.

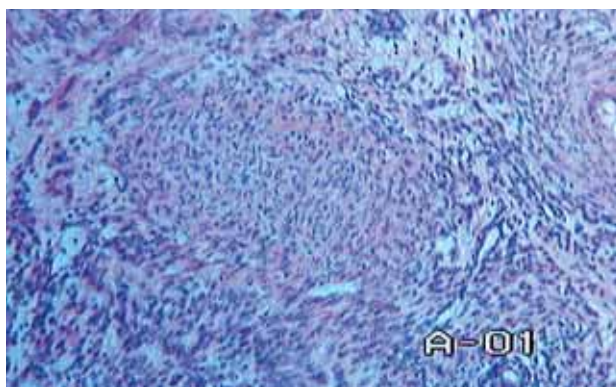


Рис. 9. Лейомиома матки с опухолевыми клетками. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

точные образования, сходные по строению с описанными выше клеточными узлами, обнаруженными в легком (рис. 9).

В результате проведенного гистологического исследования (препараты были консультированы с проф. Х. Поппером, Австрия) был сформулирован **диагноз**: Лейомиоматоз легких. Сочетание доброкачественной метастазирующей лейомиомы легкого и смешанной мюллеровой опухоли тела матки.

В настоящее время состояние больной относительно стабильное, в течение 1,5 лет наблюдения газы крови, функциональные и КТ-признаки не претерпели отрицательной динамики. Пациентка получает кислородотерапию в домашних условиях (поток 2 л/мин) и формотерол (12 мкг 2 раза в сутки).

Обсуждение

Дифференциальная диагностика множественного узлового поражения легких очень сложна, чаще всего в качестве причины рассматриваются доброкачественные и зло-

качественные (первичные и метастатические) опухоли легких, амилоидоз, артериовенозные мальформации, инфекционные и неинфекционные воспалительные гранулемы, заболевания соединительной ткани [1].

Доброкачественная метастазирующая лейомиома (ДМЛ) является очень редким заболеванием – в настоящее время в литературе представлено около 100 случаев [1–15]. ДМЛ была впервые описана Steiner P.E. в 1939 г. [2], однако автор считал, что опухоль имеет первично легочное происхождение, и предложил название “фибромио-лейомиоматозная гамартома”. Современное название заболевание получило в 1977 г., когда было доказано, что легочный процесс становится результатом метастатической имплантации из доброкачественной миомы матки [16]. Термин “ДМЛ” означает наличие доброкачественной гладкомышечной опухоли на расстоянии от матки (чаще всего в легких), которая развивается у женщин с лейомиомой матки в анамнезе [16]. ДМЛ обычно возникает у женщин предменопаузального возраста через несколько лет после миомэктомии или гистерэктомии [6, 7].

Точная **распространенность** ДМЛ неизвестна, так как в большинстве описанных случаев диагноз был поставлен после случайного обнаружения изменений на рентгенограммах грудной клетки [6]. Однако лейомиома матки является одной из наиболее часто встречаемых опухолей: ее распространенность составляет 20–30% у женщин старше 30 лет и более 40% – у женщин старше 40 лет [17]. Поэтому истинная распространенность ДМЛ может быть намного выше, чем это принято считать. Лейомиомы матки обычно развиваются в репродуктивном возрасте, когда концентрации половых гормонов находятся на максимальном уровне, увеличиваются во время беременности и регрессируют после наступления менопаузы [17].

Патогенез ДМЛ до конца не изучен. В настоящее время в литературе обсуждаются три различных механизма развития ДМЛ [18]. Согласно первой гипотезе, клетки маточной лейомиомы через системный кровоток попадают в легкие (эмболия), где и становятся источником опухолевого роста [19]. Вторая гипотеза рассматривает легочную опухоль как метастазы из высокодифференцированной лейомиосаркомы матки. Данная гипотеза объясняет метастатический потенциал опухоли [4], что подтверждается несколькими описанными случаями [20]. Согласно третьей гипотезе, ДМЛ является результатом мультифокальной пролиферации гладкомышечных клеток в различных органах, которая возникает в ответ на гормональную стимуляцию [21]. Определенную роль в этом процессе могут играть иммунологические сдвиги, которые создают условия для миграции клеток лейомиомы в другие органы за счет повышения толерантности к гетеротопическим клеткам [22].

ДМЛ обычно развивается у женщин, перенесших удаление лейомиомы матки, как правило, через несколько лет после операции (от 3 мес до 20 лет) [10, 23]. В большинстве случаев ДМЛ становится рентгенологической находкой, и у больных не обнаруживают никаких симптомов, однако в ряде случаев пациентки предъявляют жалобы на кашель, одышку и плевральные боли [18]. В нашем случае мы встретились с выраженными легочными симптомами и тяжелой дыхательной недостаточностью, связанной с обширным поражением ткани легких.

Типичная **рентгенологическая картина** ДМЛ включает солитарные или множественные хорошо очерченные узлы правильной формы, размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров; узлы располагаются с двух сторон среди неизменной легочной паренхимы [18]. Легочные узлы обычно не затрагивают плевру и бронхи, в них не наблюдается отложения солей кальция. При ДМЛ возможны и такие изменения, как милиарные узелки и полостные формы [23], в одном из случаев описано полостное образование размером около 12 см [12].

Дифференциально-диагностический ряд лейомиоматозных опухолей легких включает ДМЛ, первичную легочную лейомиому и миосаркому, метастатические лейомиоматозные опухоли из внематочных источников, легочные гамартомы с преобладающим лейомиоматозным компонентом. Следует подчеркнуть, что на основании рентгенологических методов исследования невозможно

провести дифференциальную диагностику между лейомиомой и злокачественной опухолью.

В 1983 г. было предложено объединить ДМЛ, интраваскулярный лейомиоматоз, диссеминацию по брюшине и лимфангиолейомиоматоз в единую группу лейомиоматозов, которые развиваются у женщин в репродуктивном периоде, часто в сочетании с миомой матки [24]. Allen P.W. предложил добавить в эту группу другие возникающие у женщин репродуктивного возраста пролиферативные заболевания, в том числе мюллеровы опухоли и опухолеподобные поражения (эндометриоз, эндосальпингиоз, эндцервикоз, мюллерову аденофибром, перитонеальный глиоматоз и высокодифференцированную эндометриальную стромальную саркому) [25].

Лечение ДМЛ зависит от числа и локализации узлов. При единичных узлах проводится их хирургическое удаление, при множественных – рассматриваются варианты медикаментозной терапии, направленной на подавление выработки женских половых гормонов (тамоксифен, прогестерон, ингибиторы ароматазы и др.), однако эффективность такой терапии не доказана [5, 10].

Данное наблюдение представляет особый интерес в связи с тем, что имеет место сочетание доброкачественной метастазирующей лейомиомы легкого и мюллеровой опухоли. **Мюллерова опухоль** является карциносаркомой; некоторые авторы полагают, что это недифференцированная карцинома с саркоматоидной трансформацией [26]. Сложность диагностики в данном случае связана с тем, что на фоне лейомиоматозных изменений в легких была выявлена опухоль, происходящая не из гладких мышц. Повторное исследование препаратов удаленной матки позволило выявить аналогичные опухолевые клетки, что, по всей видимости, свидетельствует о метастазировании первичной карциносаркомы матки в легкие.

Список литературы

1. Maredia R. et al. // Radiographics. 1998. V. 18. P. 779.
2. Steiner P.E. // Amer. J. Pathol. 1939. V. 15. P. 89.
3. Суханова Е.М., Черняев А.Л. // Пульмонология. 1999. № 3. P. 90.
4. Jautzke G. et al. // Pathol. Res. Pract. 1996. V. 192. P. 215.
5. Huang P. et al. // J. Formos. Med. Assoc. 2000. V. 99. P. 948.
6. Koh D.M. et al. // Br. J. Radiol. 2000. V. 73. P. 435.
7. Hafiz M.A. et al. // Acta Cytol. 1994. V. 38. P. 398.
8. Tietze L. et al. // Hum. Pathol. 2000. V. 31. P. 126.
9. Esteban J.M. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. 1999. V. 123. P. 960.
10. Abramson S., Gilkeson R.C. // Chest. 1999. V. 116. P. 245.
11. Arai T. et al. // Chest. 2000. V. 117. P. 921.
12. Matsumoto K. et al. // Pathol. Int. 2001. V. 51. P. 396.
13. Kadry M. et al. // Acta Chir. Hung. 1999. V. 38. P. 57.
14. Jacobson T.Z. et al. // Thorax. 1995. V. 50. P. 1225.
15. Abu-Rustum N.R. et al. // Obstet. Gynecol. 1997. V. 89. P. 850.
16. Lo K.W.K., Lau T.K. // Arch. Gynecol. Obstet. 2001. V. 264. P. 209.
17. Robboy S.J. et al. // Environ. Health Perspect. 2000. V. 108. Suppl. 5. P. 779.
18. Pitts S. et al. // Clin. Chest Med. 2004. V. 25. P. 343.
19. Horstmann J.P. et al. // Cancer. 1977. V. 39. P. 314.
20. Wolff M. et al. // Amer. J. Surg. Pathol. 1979. V. 3. P. 325.
21. Cho K.R. et al. // Hum. Pathol. 1989. V. 20. P. 80.
22. Харченко В.П. и др. Онкоморфология легких. М., 1994.
23. Abramson S. et al. // Amer. J. Roentgenol. 2001. V. 176. P. 1409.
24. Martin E. // Amer. J. Roentgenol. 1983. V. 141. P. 269.
25. Allen P.W. // Surg. Pathol. 1990. V. 3. P. 3.
26. Mikami Y. et al. // Mod. Pathol. 2002. V. 15. P. 923. ●