

## ГЛАВА 6. ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗ ЛЕГКИХ

М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова

### CHAPTER 6. LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS

Mikhail M. Ilkovich, Lyubov N. Novikova, Olga P. Baranova

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — редкое заболевание, характеризующееся пролиферацией атипичных гладкомышечных клеток в интерстициальной ткани легких, в стенках кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов, бронхиол, в лимфатических узлах с последующей кистозной трансформацией легочной паренхимы («кистозное легкое»). Для ЛАМ характерно поражение и других органов (матки, почек, лимфоузлов, печени и др.). Согласно классификации опухолей легких Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2015 г., ЛАМ относится к мезенхимальным (сосудистым) опухолям возникающим из периваскулярных эпителиоидных клеток [1]. По иммуногистохимическим характеристикам выделяют лимфангиолейомиоматоз и лимфангиоматоз легких.

Первое описание ЛАМ при туберозном склерозе выполнено *R. Lutembacher* и относится к 1918 г. [2]. В 1937 г. *E. von Stoszel* описал случай спорадического ЛАМ у 43-летней пациентки, умершей от дыхательной недостаточности [3]. Автор назвал это заболевание «мышечным циррозом». В 1966 г. были проанализированы 20 случаев заболевания и предложен термин «лимфангимиома» [4]. В 1975 г. *B. Corrin et al.* выявили связь между туберозным склерозом и ЛАМ [5], а в 2000 г. были описаны соматические мутации в гене *TSC2* у пациентов со спорадическим ЛАМ [6].

#### Эпидемиология

Болезнь поражает только женщин — как правило, детородного возраста (средний возраст — 30 лет), однако может встречаться и в других возрастных диапазонах. Возраст пациенток на момент установления ЛАМ, наблюдавшихся в клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких (далее — НИИ ИиОЗЛ) 1-го СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) варьировал от 14 до 75 лет. ЛАМ может быть как самостоятельной патологией, так и проявлением туберозного склероза (болезни Бурневилля). Туберозный склероз (ТС) — семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором образуются множественные доброкачественные опухоли: гамартомы, ангиофибромы, ангиолипомы почек, наблюдаются дисплазии многих органов, кожные изменения и поражение

головного мозга, проявляющееся умственными нарушениями у 50%, эпилептическим расстройством в 80% случаев и др. Распространенность самостоятельного ЛАМ составляет ~ 1–7,8 : 1 000 000 женщин или 1 : 250 000–500 000 взрослых женщин, а ориентировочная численность больных ЛАМ, по обобщенным статистическим данным, варьируется от 25 000 до 50 000 [7].

Эпидемиологические, генетические и молекулярные исследования выявили связь между самостоятельным ЛАМ и ТС — аутосомно-доминантным заболеванием с неполной пенетрантностью, обусловленным мутацией генов *TSC1* и *TSC2*, нередко спорадической. В отличие от ЛАМ, ТС встречается с одинаковой частотой у обоих полов с частотой 1,2 : 1 500 000 человек, 1 : 6 000 новорожденным. Среди лиц с ТС ЛАМ обнаруживают от 6 до 40% случаев преимущественно у лиц женского пола [8]. При скрининговом обследовании пациентов с ТС выявлена следующая особенность: поражение легких в ряде случаев может протекать без клинических симптомов, но обнаруживается при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в виде кистозной трансформации легочной ткани, отмечавшейся у 13–38% мужчин и 80% женщин при динамическом наблюдении [9, 10, 11]. В 2000 г. *M.C. Aubry et al.* описали 2 случая ЛАМ у лиц мужского пола [12], однако наличие ангиофиброматоза лица и ангиомиолипомы почек позволяет отнести их скорее к ТС Бурневилля, при котором гистологические изменения в легких (если они поражаются) практически неотличимы от ЛАМ [13]. В течение последних 25 лет были опубликованы результаты наблюдения сравнительно больших групп больных: от 32 до 103 [14–18]. В клинике пульмонологии 1-го СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) диагноз ЛАМ был установлен у 108 больных, что составило 1,9% от всех диффузных паренхиматозных заболеваний легких. Передача ЛАМ от матери к дочери не описана.

#### Этиология и факторы риска

Этиология ЛАМ неизвестна. О важной роли эндокринных нарушений в возникновении и развитии этого заболевания свидетельствуют следующие факты: возникновение ЛАМ только у женщин и, как

правило, в детородном возрасте; усиление дыхательной недостаточности (ДН) во время менструации и беременности; замедление прогрессирования заболевания в части случаев после наступления менопаузы или удаления яичников; частое сочетание с фибромиомой (лейомиомой) матки [19–21]. Кроме того, в ткани легких и ангиомиолипому при ЛАМ были обнаружены рецепторы к эстрогену и прогестерону [22–26]. Об этом же свидетельствует и тот факт, что начало болезни или ее обострение могут быть спровоцированы лечением эстрогенами [27, 28]. Более того, темпы ухудшения легочной функции более выражены у женщин в пременопаузе, чем в постменопаузе [29, 30].

Некоторые авторы относят ЛАМ к многофокусным гамартонным процессам, в прогрессировании которых важную роль играют женские половые гормоны. Обсуждается роль генетической предрасположенности к ЛАМ. Речь идет о наличии генетического дефекта, являющегося причиной аномального ответа мышечных клеток на женские половые гормоны. У больных ЛАМ с ТС в 80% случаев выявляются мутации генов *TSC1* и *TSC2*, а в случаях самостоятельного ЛАМ обнаружены мутации гена *TSC2*. Эти гены кодируют соответственно белки гамартин и туберин, ингибирующие фермент киназу, который еще называют «мишенью рапамицина млекопитающих» (*mammalian target of rapamycin* – mTOR). Этот фермент участвует в регуляции многих клеточных функций, таких как рост, миграция, пролиферация, апоптоз и др. [31, 32]. У больных ЛАМ, помимо точечных мутаций гена *TSC2*, могут также выявляться мутации, называемые утратой гетерозиготности локуса *TSC2* [33]. Эти аномалии приводят к потере функции подавления опухолевого роста клетки и могут объяснить бесконтрольную пролиферацию гладкомышечных клеток при ЛАМ [34].

Предположение о ЛАМ как следствии метастазирования клеток из лейомиомы матки, опухоли почек, лимфатических узлов и других органов сделано и другими авторами [35, 36]. Гипотезу метастазирования косвенно подтверждает факт возникновения ЛАМ в донорском легком после трансплантации [37]. По мнению *E.P. Henske* и *F.X. McCormack* [38], наиболее вероятным источником клеток, мигрирующих в легкие при ЛАМ, являются ангиомиолипому почек. Однако эти опухоли обнаруживаются у < 1/2 пациентов со спорадическим ЛАМ. Другими предполагаемыми источниками клеток являются лейомиомы матки и периваскулярные эндотелиальные опухоли (PEComas), широко распространенные у пациентов с ЛАМ [39].

Еще один фактор, играющий важную роль в возникновении ЛАМ – сывороточный ответный фактор (*serum response factor* – SRF). Он участвует в регуляции клеточного цикла, апоптозе, пролиферации и дифференцировке клеток. SRF является фактором транскрипции и избыточно представлен в клетках, пролиферирующих при ЛАМ. Повышенный уро-

вень SRF увеличивает экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП)-2 и -14. Их содержание при ЛАМ повышается. Уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы-3 (ТИМП-3), наоборот, снижается. Этот дисбаланс вносит дополнительный вклад в необратимую перестройку легочной ткани, выявляющуюся при ЛАМ [40, 41].

Как следует из представленных данных, основная «поломка» при развитии ЛАМ происходит на уровне генов, которые в норме должны подавлять бесконтрольную пролиферацию при прохождении всех этапов клеточного цикла. Как уже упоминалось, классификация ВОЗ (2015) относит ЛАМ и лимфангиоматоз к мезенхимальным опухолям, образующимся из периваскулярных эпителиоидных клеток с определенным иммунофенотипическим профилем [1]. Специфическими являются миогенные и меланогитарные маркеры, такие как HMB-45, Melan-A/Mart1, MiTF,  $\alpha$ -актин гладких мышц и реже десмин [42].

О сходстве ЛАМ с неопластическими процессами свидетельствуют наличие мутаций, возможность метастазирования по кровеносным и лимфатическим сосудам, инфильтрация и разрушение структуры тканей [43]. Кроме того, клетки ЛАМ предпочитают использовать в своем энергетическом цикле глюкозу, даже в анаэробных условиях, когда более выгодным было бы субстратное фосфорилирование. Этот т. н. эффект Варбурга еще не до конца ясен, однако он является универсальным феноменом, присущим раковым клеткам, которым свойственно упрощать биосинтетические процессы (также как гликолиз и пентозофосфатный путь), в процессе которых образуются субстраты для синтеза макромолекул.

В международной классификации интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) ЛАМ относится к орфанным ИЗЛ неясной этиологии. В классификации диффузных паренхиматозных заболеваний легких (*М.М. Илькович*) ЛАМ включен в группу опухолевых диссеминаций.

## Патогенез

Патогенез ЛАМ изучен недостаточно. Основой патологического процесса является пролиферация атипичных гладкомышечных клеток в интерстициальной ткани легких, в стенках бронхов и сосудов, в лимфатических узлах, а также в других органах (матке, почках, абдоминальных лимфатических узлах и др.). Как уже отмечалось ранее, пролиферация клеток ЛАМ представляется результатом нарушения регуляции сигнального пути mTOR. Гамартин и туберин – белки, за синтез которых ответственны гены *TSC1* и *TSC2* соответственно и регулирующие внутриклеточный сигнальный путь серин / треонинкиназ, определяющий размер клеток, их пролиферацию и жизненный цикл путем обработки сигналов от факторов роста [44, 45]. Туберин – регулятор клеточного цикла, роста и пролиферации, а гамартин играет важную роль в организации актинового цитоскелета [44, 45]. Одним из наиболее значимых

открытий в изучении патогенеза ЛАМ было осознание ключевой роли лимфангиогенеза. По мнению ряда исследователей, ЛАМ клетки внедряются и распространяются через центральные лимфатические структуры брюшной полости, забрюшинного пространства, таза и иногда грудной клетки. В отдельных исследованиях была описана инфильтрация ЛАМ клетками надключичных лимфатических узлов, однако вовлеченность в процесс периферических лимфатических узлов крайне редка.

По мере прогрессирования заболевания образовавшиеся кисты в легких увеличиваются количественно, клетки ЛАМ образуют характерные узелки и выстилают стенки кист и мелкие дыхательные пути. Гиперпластические альвеолярные клетки II типа выстилают кисты прерывисто и окружают узелки ЛАМ. Механизм формирования кист при ЛАМ изучен недостаточно. Одна из гипотез распространяющегося ремоделирования легочной ткани при ЛАМ состоит в том, что развивается т. н. неконтролируемый лимфангиогенез. Список возможных протеаз, отвечающих за ремоделирование, по мнению ряда авторов, включает среди прочих MMP-2, MMP-9 и катепсин К [46–48].

Недостаточно изучена роль эстрогенов в патогенезе ЛАМ. В гладкомышечных клетках части больных ЛАМ находят прогестероновые и эстрогеновые рецепторы, которые обычно отсутствуют в нормальных гладкомышечных клетках [24]. Известно, что эстрогены регулируют транскрипцию многих генов, а также могут играть роль стимула в пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в другие органы и ткани.

Наряду с этим клетки ЛАМ участвуют в секреции деструктивных протеаз. Установлено, что MMP играют важную роль в ремоделировании легочной ткани, лимфангиогенезе, ангиогенезе, миграции клеток и метастазировании [49]. *M.C. Chilosi et al.* доказали, что избыточная продукция MMP и катепсина К может приводить к разрушению коллагена, эластических волокон и легочного интерстиция [47]. Таким образом, выявляемый в атипичных гладкомышечных клетках больных ЛАМ дисбаланс протеаз (избыточный синтез MMP-1, -2 и -9 и угнетение TIMP) может играть важную роль в формировании деструктивных изменений — множественных кист в легочной паренхиме [38]. Предполагается, что выявленное при ЛАМ ремоделирование легких возникает как результат избыточной продукции MMP-2, MMP-9 и катепсина К, опосредованной фактором роста эндотелия сосудов (VEGF-D) [24, 38, 50].

Многочисленные исследования показали, что в сыворотке крови больных ЛАМ при одновременном поражении лимфатической системы уровень VEGF-D повышен по сравнению с теми, у кого обнаруживаются ангиомиолипомы или кистозная перестройка легких [31, 51]. Содержание сывороточного VEGF-D — ценный маркер вовлечения лимфатической системы. Ряд авторов отмечают корреляцию

между VEGF-D в сыворотке и тяжестью течения ЛАМ (потребность в кислороде, выраженность obstructивного синдрома, темпы снижения легочной функции). По мнению многих исследователей, обнаружение VEGF-D в сыворотке крови является методом выбора для верификации диагноза у пациентов без экстрапульмональных поражений или ТС, а также для дифференциальной диагностики с другими кистозными поражениями легких [51–53]. Так, повышение уровня VEGF-D в сыворотке среди женщин с ТС наблюдается только у тех, у кого есть ЛАМ.

*G. Pacheco-Rodriguez et al.* и *S. Li et al.* отводят важную роль в патогенезе ЛАМ хемокинам и CD44, взаимодействующим с рецепторами на поверхности клеток и участвующим в интеграции метастазирующих клеток в конкретные органы [34, 54]. Так, в легочной ткани и клетках жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) больных ЛАМ наиболее часто (в 70% случаев) обнаруживаются такие хемокиновые рецепторы, как CCR2, CCR7, CCR10, CXCR2, CXCR1 и CXCR4. Таким образом, несмотря на многочисленные упомянутые выше исследования, отдельные звенья патогенеза остаются недостаточно изученными.

Как известно, выявлены 2 морфологических варианта эпителиоидных клеток, формирующих фокусы ЛАМ: веретенообразные и кубические. Оба дают положительную окраску на актин, виментин и десмин. Однако только кубические клетки реагируют с моноклональными антителами НМВ-45, синтезирующимися против премеланосомного белка gp-100, фермента меланогенеза. Меланомзависимый маркер НМВ-45 никогда не определяется в нормальных гладкомышечных клетках. Так как другие гладкомышечные повреждения не реагируют с упомянутыми моноклональными антителами, это иммуногистохимическое исследование имеет высокую диагностическую ценность. Специфичность данного теста составляет > 95%. Предполагается, что формирование бронхообструктивного синдрома при ЛАМ также связано с инфильтрацией и пролиферацией гладкомышечных клеток в дыхательных путях [55].

### Патологическая анатомия

ЛАМ легких может проявляться в 2 морфологических формах: узловой или диффузной. Гистологическая картина узловой формы ЛАМ характеризуется возникновением в легких опухолевидных образований, морфологическая структура которых соответствует лейомиомам. Диффузная форма ЛАМ отличается характерной макроскопической картиной: легкие увеличены в объеме, на поверхности видны распространенные кистозные вздутия диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. В плевральной полости может обнаруживаться геморрагическая и (или) хилезная жидкость. По мере прогрессирования болезни эмфизематозные вздутия и кисты увеличиваются в объеме.

Морфологическое исследование биопсийного и аутопсийного материала проведено нами в 57 случаях. Микроскопическая картина уже на ранних стадиях заболевания характеризуется мультицентричностью очагов поражения в виде мелких гладкомышечных пролифератов с четкой локализацией в альвеолярных перегородках, стенках сосудов с их деформацией в виде участков выпячивания пролифератов в просвет и его сужением и (или) дилатацией. При этом проницаемость стенок сосудов нарушается, о чем можно косвенно судить по наличию в легких мелких фокусов гемосидерофагов. При прогрессировании заболевания имеется тенденция к увеличению и слиянию очагов с формированием кист. Гистоархитектоника легочной ткани нарушена. Гладкомышечные пролифераты разнообразны по архитектонике и цитологическим особенностям. Клетки пролиферата веретенновидные, округлой формы, встречаются крупные эпителиоподобные; ядра гиперхромные, удлинённые, митозы отсутствуют. Кое-где встречаются большие зоны хаотично переплетающихся веретенновидных клеток, в которых обнаруживаются обрывки эластичных волокон, маркирующих зоны деструкции легочной ткани.

Проведенное иммуногистохимическое исследование (29 случаев) подтверждает гладкомышечную природу пролифератов и десмопластические потенции: экспрессия НМВ-45, актина и десмина постоянна и более значительна в крупных эпителиоидных клетках, экспрессия десмина свидетельствует о связи десмопластики с гладкомышечным пролифератом и разной степени его выраженности. ЛАМ является одним из проявлений системной гладкомышечной пролиферации с гормональной зависимостью, что подтверждено иммуногистохимическим исследованием рецепторов эстрогена (ERs) и прогестерона (PRs) [25].

Таким образом, для гистологической картины ЛАМ характерна пролиферация гладкомышечных волокон, деструктивные изменения альвеол, стенок бронхов, лимфатических и кровеносных сосудов. Аналогичные изменения могут выявляться в средостении, органах брюшной полости, ретроперитонеальном пространстве и лимфатических узлах. Прогрессирование болезни ведет к формированию т. н. кистозного легкого.

### Клиническая картина

Самостоятельная форма ЛАМ возникает только у лиц женского пола, преимущественно в репродуктивном возрасте. Однако это не исключает возможности возникновения ЛАМ в постменопаузальный период. Узловая форма ЛАМ (14,8%) может протекать бессимптомно и выявляться при профилактическом флюорографическом исследовании. Выявление лейомиом в матке, почках, брюшной полости, ретроперитонеальном пространстве, кишечнике и других органах свидетельствует о системности заболевания. Формирование лейомиом в кишечнике может стать

причиной непроходимости и потребовать хирургического вмешательства.

Анализ клинических проявлений у 115 больных, наблюдавшихся в клинике НИИ ИиОЗЛ, показал, что при диффузной форме ЛАМ первым признаком болезни, как правило, являлась одышка смешанного характера. По мере прогрессирования заболевания одышка неуклонно нарастала. Приблизительно у  $\frac{1}{3}$  больных (34,3%) регистрировалось кровохарканье. Пневмоторакс выявлялся у 50% больных ЛАМ, в 22% случаев он был дебютом болезни. Пневмоторакс (одно- или двусторонний) в дальнейшем, как правило, рецидивировал, по времени часто совпадая с менструацией. Вовлечение в патологический процесс лимфатических сосудов приводило к накоплению в плевральной полости хилезной жидкости у 38,0% женщин. Нередко возникала необходимость в регулярной эвакуации хилезной жидкости. В ряде случаев определялся хилоперикардит (16,7%), хилезный асцит (хилоперитонеум), хилурия, хилоринорея, а также мокрота хилезного характера (3,7%). Около половины больных отмечали боль в грудной клетке. У большинства больных диагностировались лейомиомы (фибромиомы) матки (в 65% случаев), образования ретроперитонеального пространства — в 30%, ангиомиолипомы почек — в 40%. Ангиомиолипомы почек (как правило, двусторонние) у больных туберозным склерозом Бурневилля выявляются значительно чаще — в 70–80% случаев [56]. Спонтанные кровотечения в ангиомиолипоматозных узлах проявляются острыми болями в брюшной полости, резким снижением артериального давления по типу циркуляторного коллапса и анемией. Образования и увеличение лимфатических узлов ретроперитонеального пространства часто имитируют рак почек, яичников, лимфомы.

Среди больных ЛАМ, наблюдавшихся в клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, в 14 случаях (12,2%) были диагностированы тромбоз *in situ* или ТЭЛА, основным источником которой являлся тромбоз в системе нижней полой вены (глубокие вены нижних конечностей и вены малого таза). Диагностика ТЭЛА при ЛАМ весьма затруднительна, в таких случаях следует использовать современные лучевые методы: сочетание КТ-ангиографии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ). Предполагают, что в ряде случаев причиной ТЭЛА может быть как непосредственная пролиферация гладкомышечных волокон в стенках кровеносных сосудов, так и метастазирование ЛАМ клеток по сосудистому руслу, приводящее к тромбозу.

Течение диффузной формы ЛАМ неуклонно прогрессирующее, но скорость прогрессирования у отдельных пациентов различна. Течение узловой формы более благоприятно. Нам приходилось наблюдать случаи самопроизвольного обратного развития узловой формы болезни, подтвержденной

гистологически, после наступления у пациентки менопаузы. Прием контрацептивных препаратов, беременность и роды способствуют прогрессированию патологического процесса. Однако влияние беременности, а также использования экзогенных эстрогенов и контрацептивов на течение ЛАМ требует дальнейшего изучения.

### Диагностика

Диагностика ЛАМ связана со значительными затруднениями. Диагноз ЛАМ устанавливается в течение 2–6 лет после появления первых признаков заболевания [20]. В группе больных ЛАМ, наблюдавшихся в клинике НИИИиОЗЛ, срок установления диагноза колебался от 1 до 264 мес., в среднем составляя ~ 32 мес. В большинстве случаев диффузная форма ЛАМ дебютирует с одышки, пневмоторакса или хилоторакса. Аускультативная картина не имеет специфических черт, хрипы выслушиваются в 9% случаях. Выявление пневмоторакса или гидроторакса (хилезная жидкость или кровь), признаков асцита в сочетании с соответствующими изменениями в легочной ткани (кистозная перестройка легочной ткани) должно вызвать подозрение в отношении ЛАМ.

Лабораторные методы исследования (клинический анализ крови, биохимические, иммунологические показатели крови) неинформативны. Определяемая в ряде случаев эозинофилия крови может быть обусловлена аллергизирующим воздействием на организм хилезного экссудата.

К биомаркерам ЛАМ относятся VEGF-D и MMP. Как известно, VEGF-D является сигнальным белком, вырабатываемым клетками для стимулирования васкулогенеза (образования эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (роста новых сосудов в уже существующей сосудистой системе). *L.R. Young et al.* установили, что уровень VEGF-D > 800 мкг/л является важным диагностическим тестом для самостоятельной формы ЛАМ [52]. При туберозном склерозе и других заболеваниях легких, характеризующихся кистозной перестройкой легочной ткани, уровень VEGF-D был достоверно ниже. Последующие исследования показали, что его значение коррелирует с тяжестью заболевания (выраженность изменений на КТ и снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода [DL<sub>CO</sub>]) [53]. Диагностическая информативность данного маркера была подтверждена в проспективном исследовании, которое показало, что уровень VEGF-D в сыворотке крови > 800 нг/мл у женщин в сочетании с типичными изменениями в легких на КТ специфичен для ЛАМ и позволяет в ряде случаев избежать инвазивных методов для уточнения диагноза [52].

Выявляемый в атипичных гладкомышечных клетках при ЛАМ (т. н. клетки ЛАМ) дисбаланс MMP и их ингибиторов (избыточный синтез MMP-1, -2 и -9 и угнетение TIMP-3) может играть важную роль в формировании деструктивных изменений в легочной паренхиме [57]. Уровень MMP-9 в сыворотке

крови и в моче у пациентов с ЛАМ выше нормы. Концентрация MMP в моче может служить критерием при оценке тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии.

### Лучевая диагностика

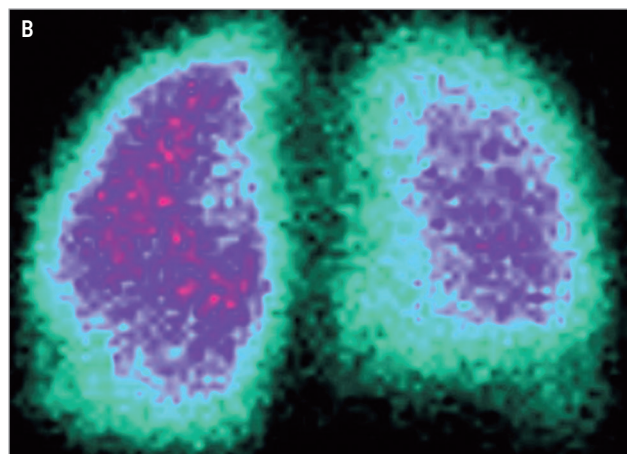
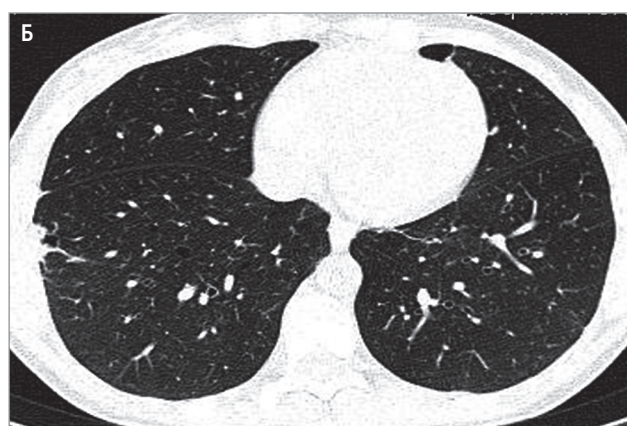
В настоящее время КТ высокого разрешения (КТВР) обязательна в диагностике, дифференциальной диагностике и динамическом наблюдении больных ЛАМ. Диагностика осуществляется в соответствии с международными консенсусами [58, 59], поэтому при подозрении на ЛАМ КТ органов брюшной полости и малого таза в условиях болюсного внутривенного контрастирования является обязательным.

**Диффузной форме ЛАМ** присуща следующая КТ-семиотика:

- воздухосодержащие тонкостенные кисты;
- локализация кист в ядерных отделах;
- локализация кист в реберно-диафрагмальных синусах;
- парадоксальная вентиляция кист;
- локальные и диффузные нарушения перфузии при ОФЭКТ;
- пневмоторакс;
- хилоторакс;
- хилезный асцит;
- хилезный перикардит;
- признаки легочной гипертензии (ЛГ);
- поражение паренхиматозных органов (печени, почек, матки);
- лейомиомы средостения;
- забрюшинные лейомиомы.

При диффузной форме ЛАМ типичным является наличие кист в легочной паренхиме. В зависимости от их числа и размеров можно выделить 3 группы больных [60]. Для 1-й группы было характерно наличие единичных (до 10 в каждом легком) кист диаметром ≤ 10 мм, с тонкими стенками (толщина стенки ≤ 2 мм), округлой формы. Кисты локализовались хаотично, преимущественно в ядерных отделах легких. При проведении ОФЭКТ у пациенток 1-й группы отсутствуют значимые перфузионные нарушения (рис. 1).

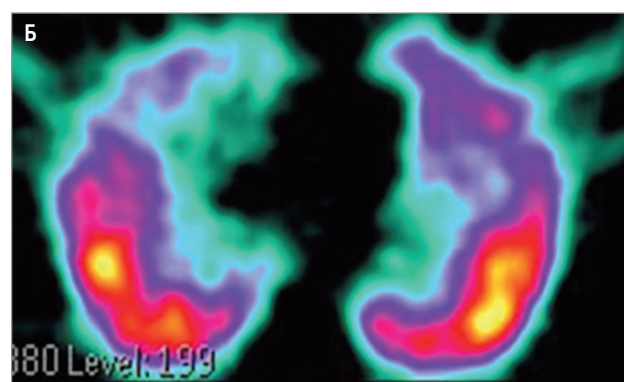
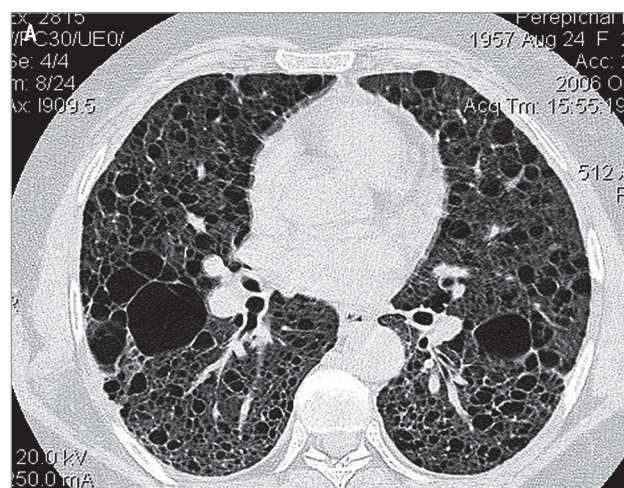
Для пациенток 2-й группы с диффузной формой ЛАМ характерно наличие множественных крупных кист (диаметром > 10 мм) в легочной ткани. При этом, наряду с крупными кистами, определялись также немногочисленные более мелкие, диаметром 2–7 мм. Кисты располагались как субплеврально, так и в ядерных отделах легких, в т. ч. с вовлечением в процесс реберно-диафрагмальных синусов. Стенки кист тонкие (в ряде случаев плохо визуализирующиеся даже при КТВР). При проведении функционального КТ-исследования «на выдохе» у части пациенток определялись признаки парадоксальной вентиляции кист, что коррелировало с частой возникновением пневмотораксов. При проведении ОФЭКТ для больных 2-й группы было характерно



**Рис. 1.** Диффузная форма лимфангиолейомиоматоза у пациентки 42 лет из 1-й группы: А – единичные воздухосодержащие кисты в ядерных отделах легочных полей с обеих сторон на компьютерной томографии; Б – участок плевропневмофиброза в субплевральных отделах нижней доли правого легкого; В – аперфузия в области плевропневмофиброза на однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

наличие участков аперфузии (преимущественно в прикорневых отделах), соответствующих анатомической локализации кист (рис. 2).

У пациенток 3-й группы в обоих легких имелись множественные мелкие кисты размером < 1,0 см, преобладали образования диаметром 0,2–0,5 см. Как и для больных 2-й группы, для них характер-

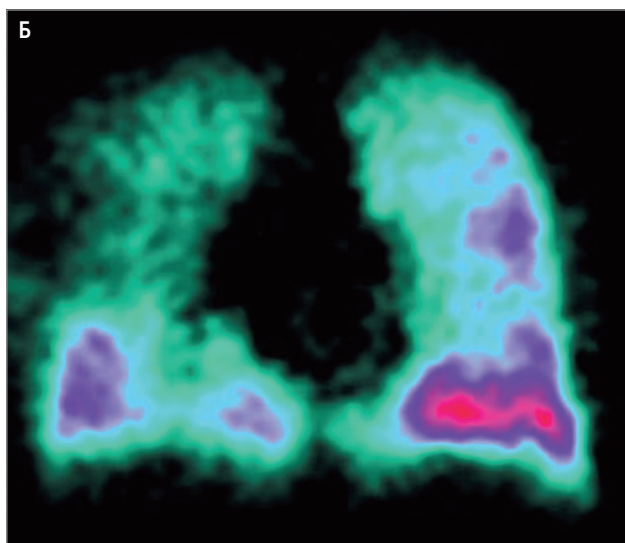


**Рис. 2.** Диффузная форма лимфангиолейомиоматоза у пациентки 55 лет из 2-й группы: А – компьютерная томография органов грудной клетки; Б – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

но диффузное, симметричное, двустороннее распространение с локализацией преимущественно в ядерных отделах, включая нижние доли и реберно-диафрагмальные синусы. Кисты округлой формы, без тенденции к слиянию, в динамике отмечалось нарастание их числа и размеров. При проведении ОФЭКТ у больных 3-й группы отмечались выраженные перфузионные нарушения: протяженные зоны гипоперфузии в обоих легких, участки аперфузии в субплевральных отделах с 2 сторон (рис. 3).

У некоторых пациенток с диффузной формой ЛАМ выявлялись интерстициальные изменения в виде утолщения стенок вторичных легочных долек, участков понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла», что вероятнее всего было обусловлено явлениями лимфостаза.

При исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства у части пациенток с диффузной формой ЛАМ обнаруживались забрюшинные внеорганные образования, гистологической структурой которых являлись лейомиомы, а также многокамерные образования пониженной плотности, имеющие нередко форму песочных часов. По данным КТ, для внеорганных забрюшинных лейомиом были характерны низкие плотностные показатели (15–20 НУ) без накопления в них контрастного препарата и наличие гиперваскулярной



**Рис. 3.** Диффузная форма у пациентки 57 лет из 3-й группы: А – компьютерная томография органов грудной клетки; б – однофотонная эмиссионная компьютерная томография



**Рис. 4.** Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки 30 лет

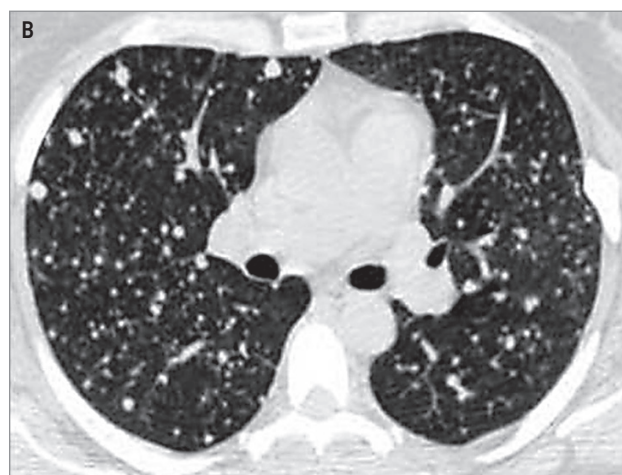
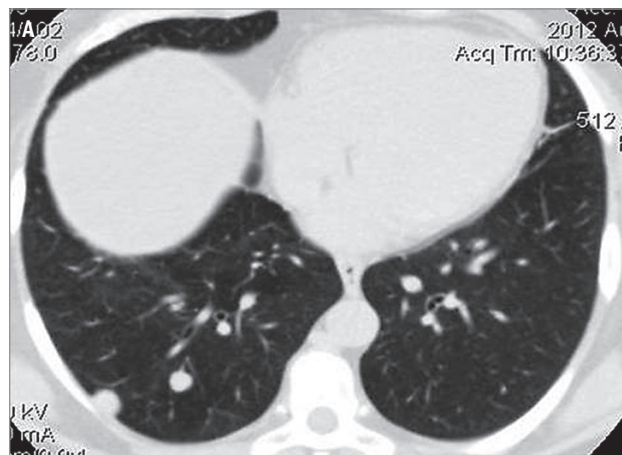
капсулы (шириной до 3 мм), имеющей четкие ровные контуры (рис. 4).

При **узловой форме ЛАМ** наблюдаются другие КТ-картина, динамика процесса и прогноз. В зарубежной литературе под узловой формой ЛАМ подразумевается медленно метастазирующая лейомиома матки, однако наличие смешанных форм, имеющих характерные КТ-признаки узловой и диффузной

форм, может свидетельствовать о едином этиопатогенезе этих 2 процессов (рис. 5).

КТ-семиотика узловой формы ЛАМ следующая:

- единичные или множественные округлые узлы;
- мягкотканная однородная структура узлов;
- изменение структуры узлов в динамике;
- низкая активность узлов при проведении позитронно-эмиссионной терапии (ПЭТ);
- локальные и диффузные нарушения при ОФЭКТ;
- лейофибромиомы матки и паренхиматозных органов (печени, почек).



**Рис. 5.** Разнообразие очагов в легочной ткани при очаговой форме лимфангиолейомиоматоза легких на компьютерной томографии: А, Б – единичные; В – множественные

### Исследование функции внешнего дыхания

При узловой форме ЛАМ нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) минимальны, а в дебюте заболевания отсутствуют. При диффузной форме ЛАМ в большинстве случаев определяются необратимые обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, степень выраженности которых зависит от стадии заболевания, анатомических изменений, происшедших в легочной ткани. Это проявляется увеличением остаточного объема легких (ООЛ), повышением бронхиального сопротивления, снижением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) до 78% и других скоростных показателей. В 30% случаев обструктивные изменения сочетаются с явлениями бронхоспазма. В редких случаях (16%) вентиляционные нарушения могут носить смешанный или рестриктивный характер. Характерной особенностью диффузной формы ЛАМ является резкое снижение DL<sub>CO</sub>, иногда уже на ранних стадиях заболевания. В таблице представлены результаты комплексного исследования ФВД у больных ЛАМ, которые наблюдались в НИИ ИиОЗЛ в течение 3 лет.

**Таблица.** Комплексное исследование функции внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом; n = 32

Показатель	M ± m (min-max)	Отклонение показателя относительно нормы, n
ОЕЛ, % долж.	103,8 ± 7,1 (66–148)	↑ 12; ↓ 12; норма – 8
ЖЕЛ, % долж.	83,5 ± 6,4 (49–122)	↓ 24; норма – 8
ООЛ, % долж.	131,1 ± 14,0 (92–236)	↑ 28; норма – 4
ООЛ/ОЕЛ	131,1 ± 14,0 (92–236)	↑ 28; норма – 4
ВГО, % долж.	124,9 ± 10,1 (95–191)	↑ 24; норма – 8
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	110,0 ± 27,0 (70–194)	↓ 21; норма – 11
Индекс Тиффно	73,4 ± 4,4 (40–85)	↓ 22; норма – 10
DL <sub>CO</sub> , % долж.	38,7 ± 8,7 (12–46)	↓ 32

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ВГО – внутригрудной объем газа; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Фибробронхоскопия у больных ЛАМ, как правило, не выявляет каких-либо эндоскопических отклонений от нормы. При цитологическом исследовании жидкости БАЛ в 60–80% случаев выявлялись гемосидерофаги.

### Биопсия легких

Чрезбронхиальная биопсия легкого не только информативна, но и связана с высоким риском пневмоторакса из-за множественных кистозных образований. В последние годы в целях диагностики ЛАМ все чаще используется криобиопсия. Диагноз может быть верифицирован с помощью видеоторакоскопической или открытой биопсии легких. Им-

муногистохимическое исследование биопсийного материала на НМВ-45 в значительной мере специфично для ЛАМ и может быть использовано для дифференциальной диагностики ЛАМ от гладкомышечных пролифераций в легких, вызванных другими причинами. Диагноз ЛАМ может быть установлен без применения инвазивных методов исследования при наличии характерных изменений на КТ в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков: ангиомиолипомой почек, хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости, поражением лимфатических узлов (клинические рекомендации 2010 г.) [16].

### Формулировка диагноза

Описание диагноза должно включать в себя:

- форму ЛАМ (диффузная форма с указанием степени ДН либо узловая форма);
- локализацию экстрапульмональных проявлений заболевания (лейомиом) при их наличии;
- осложнения (пневмоторакс, хилоторакс и др.).

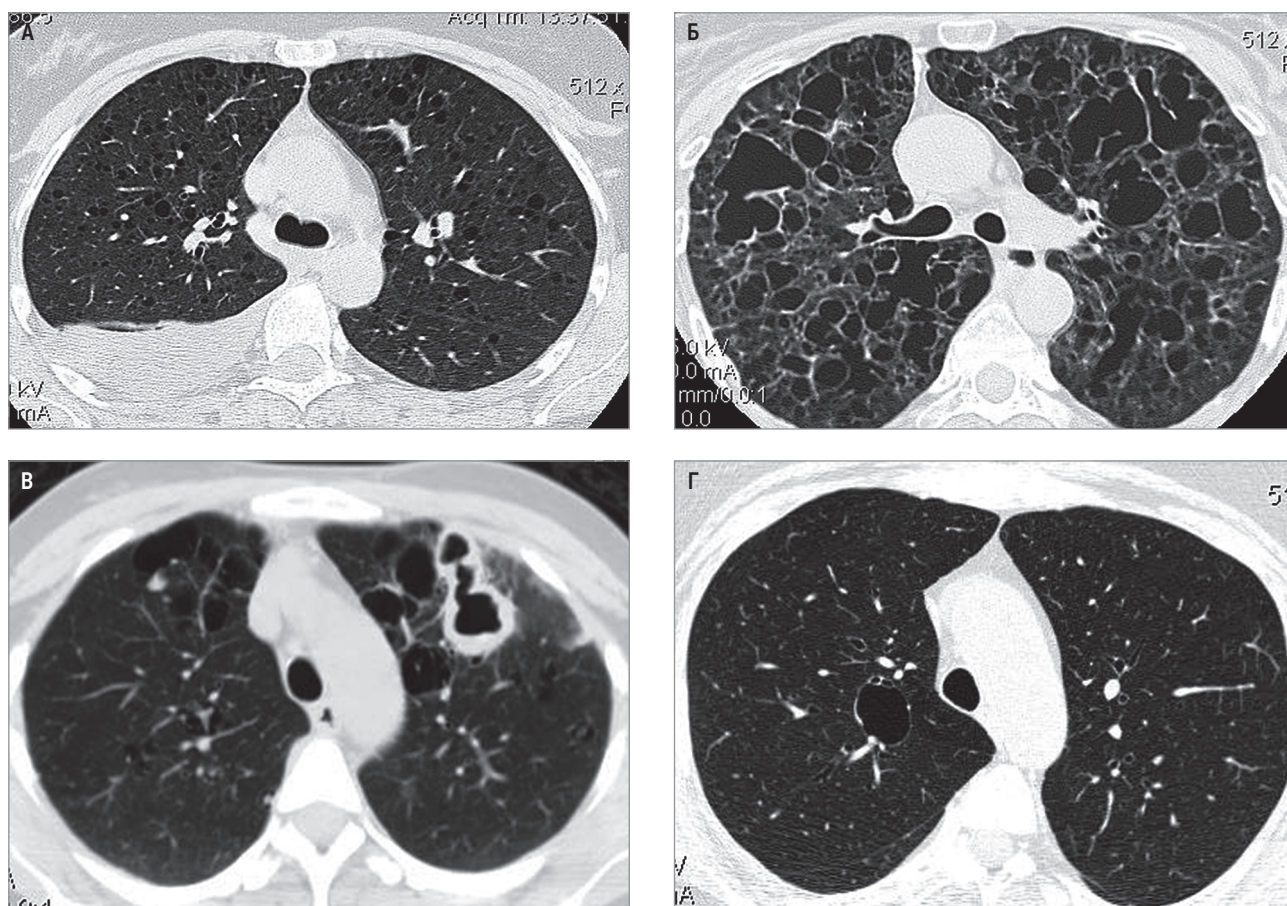
### Дифференциальная диагностика

Время от появления первых признаков болезни до установления диагноза составляет в среднем 3 года. Редкая встречаемость заболевания, а также неспецифичность симптомов (включая данные рентгенологического исследования) являются основными причинами ошибочной диагностики. Среди ошибочных диагнозов чаще всего встречаются хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма из-за наличия у таких больных (молодых женщин) одышки и бронхообструктивного синдрома. Нередко у этой категории диагноз ставится лишь после выявления хилоторакса, ангиомиолипомы почек. Дифференциальную диагностику следует проводить с гистиоцитозом легких (ГЛ), при котором рецидивирующий пневмоторакс и кистозная трансформация легочной ткани также являются характерными признаками болезни, однако если ЛАМ болеют только женщины, то ГЛ – преимущественно мужчины [61, 62]. ЛАМ следует дифференцировать также с эмфиземой легких, идиопатическим гемосидерозом легких, лимфоидной интерстициальной пневмонией, синдромом Шегрена, синдромом Берта–Хогга–Дюбе – аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, обусловленным мутацией в гене *FLCN* и проявляющемся развитием доброкачественных опухолей волосяного фолликула, кистами в легких и повышенным риском возникновения рака почки и толстого кишечника.

При выполнении КТВР возможна визуализация стенок кист, что является одним из крайне важных признаков при дифференциальной диагностике с другими процессами, происходящими с кистообразованием или, имеющими характерные изменения при нативных КТ-сканах (рис. 6).

Более редко встречающиеся эндометриальная стромальная саркома, низкодифференцированная





**Рис. 6.** Варианты кист: А – при лимфангиолейомиоматозе; Б – лангергансоклеточном гистиоцитозе; В – кистозных метастазах хорионэпителиомы; Г – буллезной эмфиземе

лейомиосаркома могут метастазировать в легкие с образованием кистозных изменений, напоминающих ЛАМ. Среди других заболеваний, способных создавать диагностические трудности, следует назвать лимфангиоматоз, лимфангиоэктазы и лимфатические дисплазии [63]. Значительные трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики между ЛАМ и ТС, при котором идентичные изменения в легких могут длительно протекать бессимптомно. В отличие от ЛАМ, ТС – семейная патология, сопровождаемая характерной триадой: кожными поражениями (множественные гипомеланотические пятна на коже – 90%, множественные соединительнотканые невусы, называемыми «шагреновой кожей» – 20–80%, лицевой ангиофиброматоз – 20–50%, подногтевой фиброматоз – 20–90%), неврологическими проявлениями (субэпендимальные узелки – 90%, опухоли из гигантских клеток, или астроциты, проявляющиеся судорогами, эпилепсией, иногда поведенческими расстройствами или умственной отсталостью, – 15%) и поражением легких по типу ЛАМ. Клинически поражение легких при ТС не отличается от самостоятельной формы ЛАМ. У большинства пациентов с ТС развиваются доброкачественные новообразования различной локализации: ангиомиолипомы (70%) и эпителиальные кисты почек (20–30%), рабдомиомы сердца

(50–70%), множественные гамартомы сетчатки и др. Почечно-клеточный рак при ТС встречается чаще, чем в общей популяции и в более молодом возрасте, поражая ~ 3% пациентов с ТС. В большинстве случаев беременность вызывает прогрессирование заболевания как при самостоятельном ЛАМ, так и при ТС.

### Лечение

Лекарственные препараты и методы, применяющиеся в настоящее время в терапии ЛАМ, недостаточно эффективны. В связи с редкостью заболевания затруднено проведение контролируемых исследований, где изучалась бы результативность лечения. В 2016 г. были опубликованы клинические рекомендации Американского и Японского торакальных обществ по диагностике и лечению ЛАМ [58]. В этом руководстве авторами были проанализированы методы лечения, применяемые ранее, и изложены современные рекомендации по лечению ЛАМ на основании результатов клинических исследований последних лет. Лучевая терапия, глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессанты не эффективны. Учитывая то, что в патогенезе ЛАМ важная роль отводится эстрогенам, долгое время усилия ученых были направлены на разработку медикаментозной или хирургической (путем удаления яичников) ре-

дукции синтеза эстрогенов. Препараты, содержащие эстрогены, в т. ч. контрацептивы, абсолютно противопоказаны и должны быть отменены. Нет доказательств в пользу эффективности овариэктомии. Ранее в качестве медикаментозной антиэстрогенной терапии применялись прогестерон, тамоксифен, андрогены, агонисты лютеинизирующего гормона (гонадотропин). *J.R. Taylor et al.* показали, что состояние всех больных, которым назначали тамоксифен, ухудшилось, и только у 2 из 19 больных на фоне приема медроксипрогестерона отмечалось улучшение или стабилизация состояния [64]. До 2016 г. в НИИ ИиОЗЛ для лечения ЛАМ в основном применялся антиэстрогенные препараты. Курс лечения состоял в назначении гидроксипрогестерона капроната (оксипрогестерона капроната) внутримышечно по 1 мл, 1 раз в 5–7 дней, в течение 6 мес. В зависимости от динамики патологического процесса эта доза сохранялась или уменьшалась за счет сокращения частоты введения лекарственного препарата (1 раз в 10–14 дней). На фоне терапии у большинства пациенток (90%) наблюдалось прогрессирование заболевания: нарастание одышки, рецидивирующие пневмотораксы, сохранение хилезных выпотов, увеличение числа и размеров лейомиом, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Была предпринята попытка применения тамоксифена (10 мг в сутки) в сочетании с прогестероном у 19 больных (17,6%) ЛАМ. Во всех случаях заболевание прогрессировало, нередко развивались осложнения в виде ТЭЛА и тромбозов [65].

Открытие аномалий генов *TSC2*, приводящих к конституционной активации фермента киназы — mTOR, послужило обоснованием для применения у пациентов с ЛАМ сиролимуса (ингибитор mTOR). Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности сиролимуса у больных ЛАМ (MILES) показало стабилизацию функции легких (ОФВ<sub>1</sub>). В связи с тем, что после отмены сиролимуса функциональные параметры ухудшались до исходного уровня, был сделан вывод, что лечение должно быть длительным [66]. Результаты аналогичного клинического исследования эффективности сиролимуса, в котором участвовали 89 пациенток с ЛАМ, подтвердили, что у больных, получавших сиролимус, отмечалось улучшение показателей функции дыхания по сравнению с группой лиц, получавших плацебо [67]. *Y. Inoue et al.* выявили, что даже при уровне сиролимуса в крови < 5 нг/мл можно добиться клинического эффекта [68]. *T. Takada et al.* представили результаты длительного неконтролируемого открытого исследования сиролимуса у 63 больных ЛАМ [69]. Исследование проводилось в Японии, женщины получали сиролимус в течение 2 лет в дозировках, обеспечивающих концентрацию препарата в крови на уровне 5–15 нг/мл. Параметры легочной функции у больных оставались стабильными на протяжении всего исследования. У больных с исходным

хилотораксом наблюдалось значительное увеличение ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, возможно вследствие уменьшения хилезного выпота. Наибольшее число нежелательных явлений было зарегистрировано в течение первых 6 мес. лечения. Самыми распространенными нежелательными явлениями были инфекции, в т. ч. верхних дыхательных путей, акнеподобная сыпь, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, снижение массы тела, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия. Среди серьезных нежелательных явлений особый интерес представляет пневмонит, развившийся у 3 больных.

Эверолимус — ингибитор mTOR1 2-го поколения — оказался эффективным у пациенток с гигантоклеточной астроцитомой (при ТС) [56]. Клиническое исследование EXIST2 подтвердило эффективность эверолимуса в уменьшении размера почечной ангиомиолипомы при ТС и самостоятельном ЛАМ [70]. Наиболее распространенные нежелательные явления на фоне приема эверолимуса: назофарингит, акнеподобные высыпания, головная боль, кашель и гиперхолестеринемия. В 2015 г. были опубликованы результаты открытого нерандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности эверолимуса у 24 пациенток с ЛАМ и ТС-ЛАМ. Первичными конечными точками были безопасность, переносимость и уровень VEGF-D в сыворотке крови, вторичными конечными точками были показатели ФВД. Начальная суточная доза эверолимуса составляла 2,5 мг с последующим увеличением через титрования до 10 мг в течение 18 нед. Профиль безопасности эверолимуса оказался аналогичным сиролимусу в исследовании MILES. Наиболее часто встречающимися нежелательными эффектами были стоматит, головная боль, отеки, диарея, тошнота, кашель. Такие серьезные нежелательные явления, как пневмоцистная пневмония и тяжелая сердечная недостаточность, не регистрировались в клиническом исследовании MILES. Уровень VEGF-D снижался на протяжении всего периода лечения, но преимущественно в течение первых 8 нед. Была выявлена тенденция к увеличению физической работоспособности, стабилизация ЖЕЛ и некоторое увеличение ОФВ<sub>1</sub> относительного исходного уровня [71]. Согласно клиническим рекомендациям Американского и Японского торакальных обществ по диагностике и лечению ЛАМ, применение сиролимуса показано всем больным ЛАМ при нарушении ФВД (ОФВ<sub>1</sub> < 70%<sub>долж.</sub>) и/или наличии хилезных выпотов [58]. Во время терапии необходимо тщательно следить за переносимостью препарата, через каждые три месяца контролировать показатели ФВД, 1 раз в 6–12 мес. выполнять КТ органов грудной клетки и ежемесячно определять уровень действующего вещества крови. Содержание сиролимуса в крови должно быть в пределах 5–15 нг/мл.

В Российской Федерации сиролимус был зарегистрирован 23.03.09, с 2016 г. — для лечения ЛАМ, несколько позже постановлением Правительства РФ

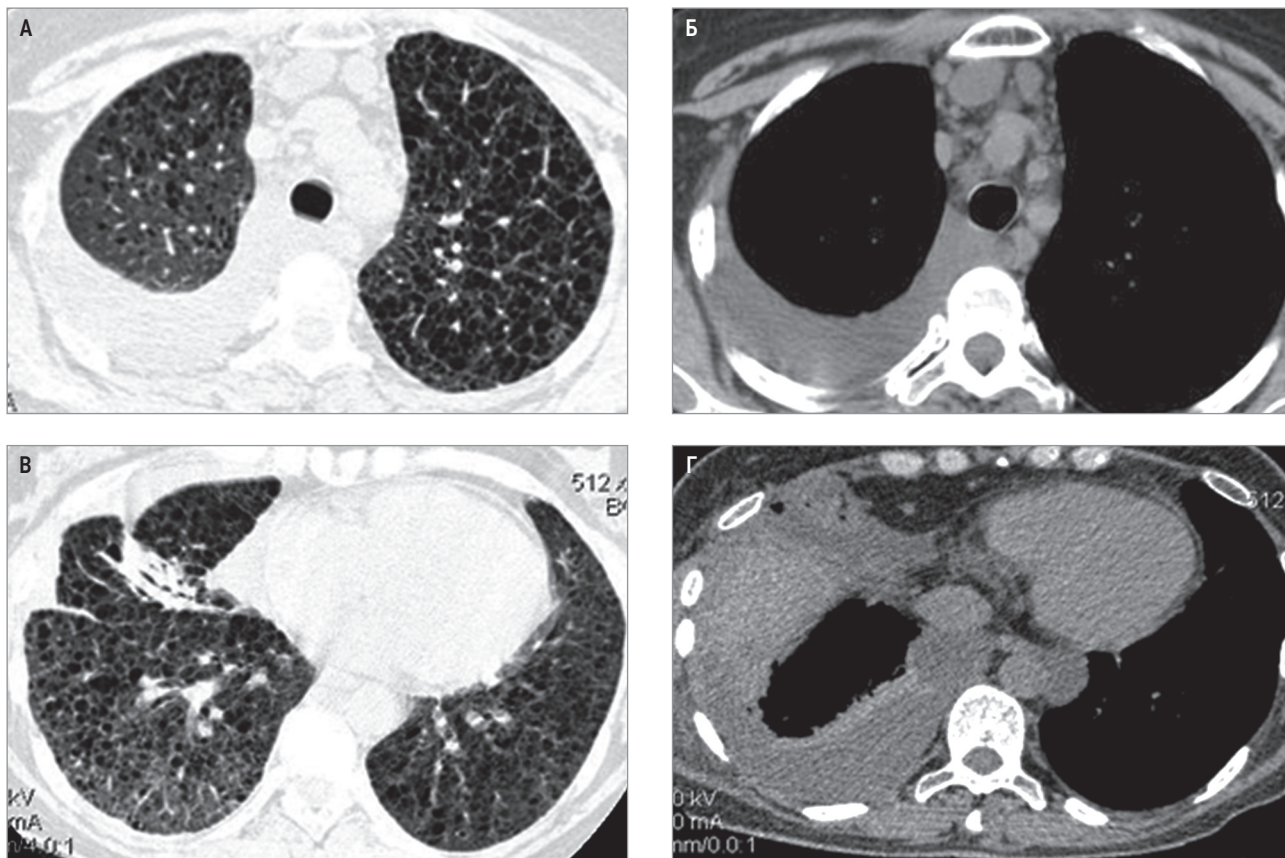
был внесен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Опыт применения сиролимуса в клинике НИИ ИиОЗЛ относительно небольшой, в настоящее время это лекарственное средство получают 45 больных ЛАМ, 19 из них – более 3 лет. Начальная суточная доза составляла 1 мг, затем корректировалась в зависимости от концентрации препарата в крови. Переносимость сиролимуса хорошая, без серьезных нежелательных явлений. Показатели ФВД на фоне лечения в большинстве случаев стабилизировались, также отмечалось уменьшение хилезных выпотов как в грудной, так и брюшной полости, уменьшение размеров ангиомиолипом почек и кистоподобных образований в малом тазу (рис. 7) [72].

Последние достижения в понимании молекулярного патогенеза ЛАМ выявили нарушение процесса аутофагии, в связи с этим была сделана попытка использования сиролимуса в сочетании с гидроксихлорохином с начала в эксперименте, а затем у пациентов в рамках клинического исследования. Двойное торможение (mTORC1 и аутофагии) является потенциальной терапевтической стратегией при ЛАМ. Одним из новых терапевтических подходов при ЛАМ является подавление секреции эстрогенов ингибиторами ароматазы, особенно у женщин в постменопаузе, когда основным источником эстрогенов являются надпочечники [73]. К ингибиторам ароматазы отно-

сится летрозол, который используется для лечения рака молочной железы.

Результаты научных исследований показали, что статины подавляют пролиферацию TSC-нулевых клеток и блокирует активацию MMP посредством ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента. В эксперименте на модели ЛАМ одновременное применение сиролимуса и симвастатина предотвращало процесс деструкции легочной ткани [74]. *V.P Krymskaya et al.* опубликовали результаты клинического исследования одновременного применения сиролимуса и симвастатина (2-я фаза), с достижением хорошей переносимости, но без существенной эффективности [75].

Известно, что у больных ЛАМ избыточная активность MMP приводит к деструктивным процессам и формированию кист в легких. В связи с этим, были предприняты попытки в качестве лекарственного средства при ЛАМ использовать доксициклин – антибиотик тетрациклинового ряда, который ингибирует продукцию и активность некоторых MMP. Оценка эффективности доксициклина при ЛАМ была изучена в клинических исследованиях. Уровень MMP снижался практически у всех пациентов, но степень снижения параметров ФВД была одинаковой в группах, получавших доксициклин и плацебо. Таким образом, эффективность доксициклина не удалось доказать, и в клинических



**Рис. 7.** Компьютерная томография органов грудной клетки: А, Б – диффузная форма лимфангиолейомиоматоза легких, правосторонний хилоторакс; В, Г – положительная динамика в виде исчезновения правостороннего хилоторакса через 2 мес. на фоне лечения ингибитором мишени рапамицина млекопитающих

рекомендациях 2016 г. применение доксициклина не рекомендовано.

В публикации *Song Xi et al.* упомянуто о проведении с 2019 г. клинического исследования по эффективности и безопасности использования нинтеданиба в лечении ЛАМ [76]

Прогрессирование обструктивных нарушений является показанием для назначения длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов и М-холинолитиков, при наличии бронхоспазма (33%) к комплексной терапии добавляют ингаляционные ГКС. Длительная кислородотерапия применяется при прогрессирующей ДН, приводящей к десатурации и гипоксемии.

### Лечение осложнений

При рецидивирующем и стойком хилотораксе назначают безжировую диету с добавлением триглицеридов среднего размера. Накопление хилезной жидкости в плевральной полости — показание для ее эвакуации, по показаниям выполняют хирургические вмешательства (перевязка грудного протока и др.). Рецидивирующие пневмотораксы и хилотораксы являются показанием для оперативного лечения (дренирование, плевродез, плеврэктомия). Известно, что склерозирующие плевру препараты и плеврэктомия увеличивает риск операционного кровотечения при трансплантации легких. В настоящее время плевродез и плеврэктомия не являются противопоказаниями для выполнения ТЛ.

Ангиомиолипомы почек размером до 40 мм требуют динамического наблюдения (ультразвуковое исследование (УЗИ) и КТ-контроль через каждые 12 мес.). При ангиомиолипах размером > 40 мм или аневризме почек диаметром > 5 мм УЗИ и КТ следует выполнять каждые 6 мес. Независимо от размера опухоли, наличие кровотечения или подозрение на злокачественность требует хирургического вмешательства: эмболизация или резекция с сохранением почки. Следует избегать нефрэктомии из-за высокого риска осложнений и почечной недостаточности в будущем.

У значительной части пациентов с ЛАМ снижается минеральная плотность костей, особенно на фоне терапии антиэстрогенами. В связи с этим необходимы регулярная денситометрия, а также профилактика и лечение остеопороза (диета, лечебная физкультура, препараты кальция, колекальциферола (витамин D3), бисфосфонатов и др.).

Первая трансплантация легких (ТЛ) была выполнена в 1983 г. В настоящее время ЛАМ нередко является показанием для ТЛ, возможность которой должна обсуждаться при неуклонно прогрессирующем течении заболевания. Показаниями являются: прогрессирующее течение болезни (ОФВ<sub>1</sub> 25%<sup>долж.</sup> и DL<sub>CO</sub> 27%<sup>долж.</sup>) III–IV функционального класса по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. В настоящее время 1,1% всех ТЛ приходится на ЛАМ. Ретроспективный анализ результатов ТЛ у больных ЛАМ по-

казал выживаемость 86,7% через 1 год, через 3 года — 82,5%, через 5 лет — 73,7%, через 10 лет — 73,7% [77].

В 2019 г. опубликованы результаты ТЛ у 138 женщин в США. В большинстве случаев (81%) выполнялась двусторонняя трансплантация. Медиана выживаемости составила 12 лет, а выживаемость через 1 год, 5 и 10 лет — 94, 73 и 56%. Возраст, ЛГ и результаты 6-минутного шагового теста не влияли на продолжительность жизни после операции [78]. Как уже упоминалось, отмечена возможность развития ЛАМ в пересаженном легком. В 2016 г. была выполнена двусторонняя ТЛ в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова (Москва) одной пациентке, которая наблюдалась в НИИ ИиОЗЛ. Заболевание характеризовалось нарастающей одышкой и рецидивирующими пневмотораксами, течение болезни было неуклонно прогрессирующим даже на фоне терапии сиролимусом по поводу рецидивирующих пневмотораксов, был выполнен двусторонний плевродез, приведшей к тотальному спаечному процессу, которой осложнил проведение трансплантации. В послеоперационном периоде пациентке выполнялась длительная ИВЛ, так как развился двусторонний парез диафрагмы, за которым последовал затяжной ИВЛ-ассоциированный посттрахеостомический бронхит, однако через месяц после операции больная была выписана из стационара для дальнейшей реабилитации [65].

### Прогноз

Прогноз при ЛАМ в большинстве случаев неблагоприятный. Болезнь медленно, но неуклонно прогрессирует, и летальный исход наступает в сроки от 3 до 15 лет. У женщин в постменопаузальном возрасте ЛАМ протекает более благоприятно. По данным *S.R. Johnson et al.*, 10-летняя выживаемость составляет от 10 до 60%. В течение 10 лет от появления первых симптомов умерло 10–20% больных [16]. Случаи спонтанного обратного развития узловой формы ЛАМ представляют собой исключение. Применение современных методов лечения положительно повлияло на прогноз заболевания. В 2013 г. опубликованы результаты длительного наблюдения 401 больной ЛАМ. Без трансплантации 10-летняя выживаемость была 86%, медиана выживаемости составила 29 лет с момента появления первых симптомов и 23 года — после установления диагноза [79]. Факторами неблагоприятного прогноза являются быстро прогрессирующая одышка, потеря массы тела, гипоксемия, бронхоспазм и высокий уровень VEGF-D. Более благоприятно ЛАМ протекает у пациенток с дебютом заболевания в пожилом возрасте и незначительными нарушениями ФВД [17].

### Профилактика

Профилактика ЛАМ не разработана. Больные ЛАМ не должны курить, их необходимо предупредить о возможном развитии пневмоторакса при авиаперелетах, а также о риске прогрессирования

заболевания на фоне беременности. Пациенткам с наличием пневмоторакса или перенесшим его в течение предыдущего месяца авиаперелеты категорически противопоказаны. Беременность при ЛАМ создает повышенный риск развития пневмоторакса и хилоторакса, ухудшения показателей ФВД, роста ангиомиолипом, а также кровотечения (легочного или из ангиомиолипом). Однако следует учитывать, что одним из факторов риска развития заболевания может быть искусственное прерывание беременности (в особенности многократное). Пациенткам с ЛАМ противопоказан прием эстрогенов, включая контрацептивы и заместительную терапию.

### Литература

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J. Thorac Oncol.* 2015; 10: 1243–1260.
2. Lutembacher R. Dysembryomes metatypiques des reins. Carcinose sublimiare aigue du poumon avec emphyseme generalise et double pneumothorax [Atypical kidney dysembryoma. Acute submiliary lung carcinomatosis with generalised emphysema and double pneumothorax]. *Ann Med.* 1918; 5: 435.
3. von Stossel E. Uber muskulare Cirrhose der Lunge [Muscular cirrhosis of the lungs]. *Beitr Klin Tuberk.* 1937; 90: 432–442.
4. Cornog JL Jr, Enterline HT. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliiferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer.* 1966; 19: 1909–1930.
5. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Am J Pathol* 1975; 79: 348–382.
6. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6085–6090.
7. Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioliomyomatosis. *QJM* 2011; 104: 971–979.
8. Zhang X, Travis WD. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1823–1828.
9. Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA et al. Radiological evidence of lymphangioliomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol* 2011; 66: 625–628.
10. Ryu JH, Sykes AM, Lee AS et al. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir Med* 2012; 106: 1586–1590.
11. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS et al. Lymphangioliomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013; 144: 578–585.
12. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 749–752.
13. Warth A, Herpel E, Schmähl A et al. Mediastinal angiomyolipomas in a male patient affected by tuberous sclerosis. *Eur Respir J* 2008; 31: 678–680.
14. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt. 1): 527–533. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842216
15. Urban T, Lazor R, Lacronique J et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P).* *JF.Medicine (Baltimore).* 1999; 78(5): 321–337. doi: 0.1097/00005792199909000-00004.
16. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 14–26.
17. Harari S., Torre O., Cassandro R., Moss J. The changing face of a rare disease: lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J* 2015; 46: 1471–1485.
18. Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K et al. Computed tomographic features of lymphangioliomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol* 2015; 84: 534–541.
19. Ferrans V.J., Yu Z.X., Nelson W.K. et al. Lymphangioliomyomatosis (LAM). A review of clinical and morphological features. *J. Nippon Med Sch.* 2000; 67(5): 311. doi: 10.1272/jnms.67.311.
20. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI Lymphangioliomyomatosis registry. Characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(1): 105–111. doi: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
21. McCormack FX. Lymphangioliomyomatosis: a clinical update. *Chest.* 2008; 133: 507–516. doi: 10.1378/chest.07-0898.
22. Otori NP, Yousem SA, Sonmez-Alpan E et al. Estrogen and progesterone receptors in lymphangioliomyomatosis, epithelioid hemangioendothelioma, and sclerosing hemangioma of the lung. *Am J Clin Pathol.* 1991; 96(4): 529–535. doi: 10.1093/ajcp/96.4.529.
23. Logginidou H, Ao X, Russo I et al. Frequent estrogen and progesterone receptor immunoreactivity in renal angiomyolipomas from women with pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Chest.* 2000; 117(1): 25–30. doi: 10.1378/chest.117.1.25.
24. Matsui K, Takeda K, Yu Z-X et al. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124(2): 267–275. doi: 10.5858/2000-124-0267-RFAОММ.
25. Двораковская И.В., Баранова О.П. Лимфангиолейомиоматоз легких. *Архив патологии.* 2005; 67(5): 29–32.
26. Grzegorek I., Lenze D., Chabowski M. et al. Immunohistochemical evaluation of pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Anticancer Res.* 2015; 35(6): 3353–3360. PMID: 26026095.

27. Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangiomyomatosis and chylothorax. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996; 52(3): 289–290. doi: 10.1016/0020-7292(95)02619-3.
28. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax.* 2002; 57(12): 1085–1086. doi: 10.1136/thorax.57.12.1085.
29. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ et al. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest.* 2004; 126(6): 1867–1874. doi: 10.1378/chest.126.6.1867.
30. Gupta H., Lee H-S., Ryu J.H. et al. The NHLBI LAM Registry prognostic physiologic and radiologic biomarkers emerge from a 15-years prospective longitudinal analysis. *Chest.* 2019; 155(2): 288–296. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.016.
31. Chang W.Y., Cane J.L., Blakey J.D. et al. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangiomyomatosis. *Respir Res* 2012; 13: 34. doi: 10.1186/1465-9921-13-34.
32. Yu J.J., Goncharova E.A. mTOR Signaling Network in Cell Biology and Human Disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24): 16142. doi: 10.3390/ijms232416142.
33. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(11): 6085–6090. doi: 10.1073/pnas.97.11.6085.
34. Pacheco-Rodriguez G., Kumaki F., Steagall W.K. et al. Chemokine-enhanced chemotaxis of lymphangiomyomatosis cells with mutations in the tumor suppressor TSC2 gene. *J. Immunol.* 2009; 182(3): 1270–1277. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1270.
35. Crooks D.M., Pacheco-Rodriguez G., DeCastro R.M. et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangiomyomatosis. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(5): 17462–17467. doi: 10.1073/pnas.0407971101.
36. Krymskaya V.P., McCormack FX. Lymphangiomyomatosis: a monogenic model of malignancy. *Annu Rev Med* 2017; 68: 69–83. doi: 10.1146/annurev-med-050715-104245.
37. Bittmann I., Rolf B., Amann G. Lohrs U. Recurrence of lymphangiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Human Pathol.* 2003; 34(1): 95–98. doi: 10.1053/hupa.2003.50.
38. Henske EP, McCormack FX. Lymphangiomyomatosis – a wolf in sheep’s clothing. *J Clin Invest.* 2012; 122(11): 3807–3816. doi: 10.1172/JCI58709.
39. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K et al. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangiomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(12): 1776–1785. doi: 10.1097/PAS.0b013e318235edbd.
40. Zhe X, Yang Y, Schuger L. Imbalanced plasminogen system in lymphangiomyomatosis: potential role of serum response factor. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005; 32(1): 28–34. doi: 10.1165/rcmb.2004-0289OC.
41. Terraneo S, Lesma E, Ancona S. et al. Exploring the role of matrix metalloproteinases as biomarkers in sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. A pilot study. *Front Med.* 2021; 8: 605909. doi: 10.3389/fmed.2021.605909.
42. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. Molecular pathology of lymphangiomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(1): 33–40. doi: 10.5858/2008-0542-RAR1.1.
43. McCormack FX, Travis WD, Colby TV et al. Lymphangiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(12): 1210–1212. doi: 10.1164/rccm.201205-0848OE.
44. Rosner M, Hanneder M, Siegel N et al. The tuberous sclerosis gene products hamartin and tuberin are multifunctional proteins with a wide spectrum of interacting partners. *Mutat. Res.* 2008; 658(3): 34–46. doi: 10.1016/j.mrrev.2008.01.001.
45. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Molecular Cell.* 2010; 40(2): 310–322. doi: 10.1016/j.molcel.2010.09.026.
46. Hayashi T., Fleming M.V., Stetler-Stevenson W.G. et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *Hum. Pathol.* 1997; 28(9): 1071–1078. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90061-7.
47. Chilosi M, Pea M, Martignoni G et al. Cathepsin-k expression in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Mod Pathol.* 2009; 22(2): 161–166. doi: 10.1038/modpathol.2008.189.
48. Marchand-Adam S, Pronost M, Saidi A et al. Cathepsin K: both a likely biomarker and a new therapeutic target in lymphangiomyomatosis? *Rare Dis Orphan Drugs J* 2023; 2: 3. doi: 10.20517/rdodj.2022.24.
49. Fukuda Y, Ishizaki M, Kudoh S et al. Localization of matrix metalloproteinases-1, -2, and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases. *Lab Invest.* 1998; 78(6): 687–698.
50. Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J et al. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangiomyomatosis via matrix metalloproteinase-induced cell invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5): 1625–1633. doi: 10.1210/jc.2007-1283.
51. Seyama K., Kumasaka T., Souma S. et al. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangiomyomatosis. *Lymphat. Res. Biol.* 2006; 4(3): 143–152. doi: 10.1089/lrb.2006.4.143.
52. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010; 138(3): 674–681. doi: 10.1378/chest.10-0573.
53. Glasgow C.G., Avila N.A., Lin J.P. et al. Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients

- with lymphangioliomyomatosis reflect lymphatic involvement. *Chest*. 2009; 135(5): 1293–1300. doi: 10.1378/chest.08-1160.
54. Li S., Takeuchi F., Wang J.A. et al. MCP-1 over-expressed in tuberous sclerosis lesions acts as a paracrine factor for tumor development. *J. Exp. Med.* 2005; 202(5): 617–624. doi: 10.1084/jem.20042469.
55. Zhe X, Yang Y, Jakkaraju S, Schuger L. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 downregulation in lymphangioliomyomatosis: potential consequence of abnormal serum response factor expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003; 28(4): 504–511. doi: 10.1165/rccb.2002-0124OC.
56. Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9861): 125–132. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9.
57. Lamb RF, Roy C, Diefenbach TJ et al. The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nat Cell Biol* 2000; 2(5): 281–287. doi: 10.1038/35010550.
58. McCormack FX, Nishant Gupta N, Geraldine R et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioliomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 748–761. doi: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
59. Gupta N, Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymphangioliomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, trans-bronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(10): 1337–1348. doi: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
60. Васильева М.А., Амосов В.И., Новикова Л.Н. и др. Клинико-лучевая диагностика проявлений лимфангиолейомиоматоза легких (ЛЛМ). Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018; 8(1): 85–101. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-1-85-101.
61. Torre O., Elia D., Caminati A., Harari S. New insights in lymphangioliomyomatosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170042. doi: 10.1183/16000617.0042-2017.
62. Koslow M., Lynch D.A., Cool C.D. et al. Lymphangioliomyomatosis and other cystic lung diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2023; 43: 359–377. doi: 10.1016/j.iaac.2023.01.003.
63. Faul J.L., Berry G.J., Colby T.V. et al. Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt. 1): 1037–1046. doi: 10.1164/ajrccm.161.3.9904056.
64. Taylor J.R., Ryu J., Colby T.V., Raffin T.A. Lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254–1260. doi: 10.1056/NEJM199011013231807.
65. Диффузные паренхиматозные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: Гэотар-Медиа, 2021.
66. McCormack F.X., Yoshikazu Inoue Y., Joel Moss J. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N. Engl J Med*. 2011; 364(17): 1595–1606. doi: 10.1056/NEJMoa1100391.
67. Cottin V. Treatment of lymphangioliomyomatosis: building evidence in orphan diseases. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(4): 966–969. doi: 10.1183/09031936.00025314.
68. Inoue Y, McCormack FX, Lee HS et al. The MILES Trial: the effect of Asian race on outcomes in patients with lymphangioliomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A4444. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1\_MeetingAbstracts.A4444.
69. Takada T, Mikami A, Kitamura N et al. Efficacy and safety of longterm sirolimus therapy for Asian patients with lymphangioliomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(11): 1912–1922. doi: 10.1513/AnnalsATS.201605-335OC.
70. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817–824. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X.
71. Goldberg H.J., Harari S., Cottin V. et al. Everolimus for the treatment of lymphangioliomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 783–794. doi: 10.1183/09031936.00210714.
72. Амосов В.И., Васильева М.А., Новикова Л.Н. и др. Динамика клинико-лучевых проявлений лимфангиолейомиоматоза легких (ЛЛМ) при длительном наблюдении. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018; 8(1): 102–118. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-1-102-118.
73. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(1): 9–24. doi: 10.1007/s10549-010-0974-0.
74. Goncharova EA, Goncharov DA, Fehrenbach M et al. Prevention of alveolar destruction and airspace enlargement in a mouse model of pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM). *Sci Transl Med* 2012; 4: 154ra134. doi: 10.1126/scitranslmed.3003840.
75. Krymskaya V. P., Andrew M. Courtwright A.M. et al. A phase II clinical trial of the Safety Of Simvastatin (SOS) in patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis and with tuberous sclerosis complex. *Respiratory Medicine* 2020; e163: 105898. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105898.
76. Song X, Cai H, Yang C et al. Possible novel therapeutic targets in lymphangioliomyomatosis treatment. *Front. Med.* 2020; 7: 554134. doi: 10.3389/fmed.2020.554134.
77. Ando K, Okada Y, Akiba M et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis in Japan.

PLoS One 2016; 11(1): e0146749. doi: 10.1371/journal.pone.0146749.

78. Khawar M.U., Yazdani D., Zhu Z. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangiomyomatosis. *Heart Lung Transplant*. 2019; pii: S1053-2498(19)31557-8.

79. Oprescu N., McCormack F.X., Byrnes S., Kinder B.W. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* 2013; 191(1): 35–42. doi: 10.1007/s00408-012-9419-3.

### Информация об авторах

**Илькович Михаил Михайлович** — д. м. н., профессор, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, зав. кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-48-67; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

(SPIN-код: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

**Новикова Любовь Николаевна** — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-61; e-mail: novikovaL06@mail.ru

**Баранова Ольга Петровна** — к. м. н., старший научный сотрудник НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-27; e-mail: dr\_baranova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>)