

Кафедра факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

Лимфангиолейомиоматоз как мультидисциплинарная проблема

Заведующая кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, д.мед.н., доц.,

Моногарова Надежда Егоровна

Клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица,

Бедак Анастасия Сергеевна

Доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, к.мед.н.,

Семендяева Елена Васильевна

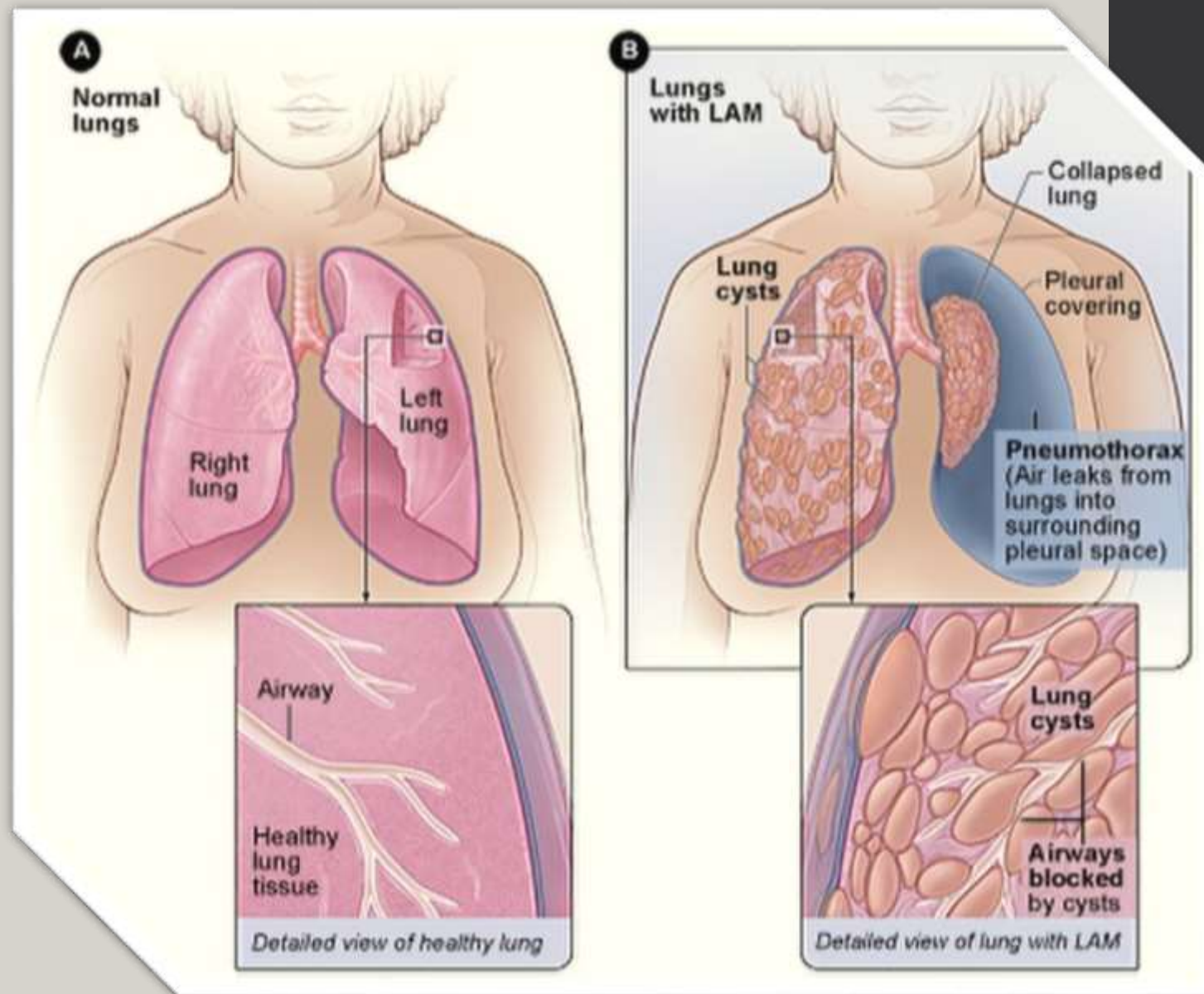
Заведующая отделом компьютерной и магнитно-резонансной томографии ДоКТМО МЗ ДНР

Соловьева Евгения Михайловна

Актуальность проблемы

Лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ) - орфанное заболевание, поражающее женщин преимущественно детородного возраста.

В связи с редкой встречаемостью нозологии истинную заболеваемость определить затруднительно, данные отечественных и зарубежных авторов разнятся. Распространенность ЛАМ, по данным зарубежных авторов, составляет 1 на 400 000 человек.



Лимфангиолейомиоматоз

```
graph TD; A[Лимфангиолейомиоматоз] --> B[Узловая форма]; A --> C[Диффузная форма]; B --> D[Разнокалиберная очаговая диссеминация в легочной ткани, без признаков поражения других структур легких, морфологическая структура узлов соответствует лейомиомам.]; C --> E[Пролиферация атипичных гладкомышечных клеток приводит к формированию воздухосодержащих кист. это возможно за счет клапанного механизма при облитерации просвета мелкого бронха с последующим его перерастяжением.];
```

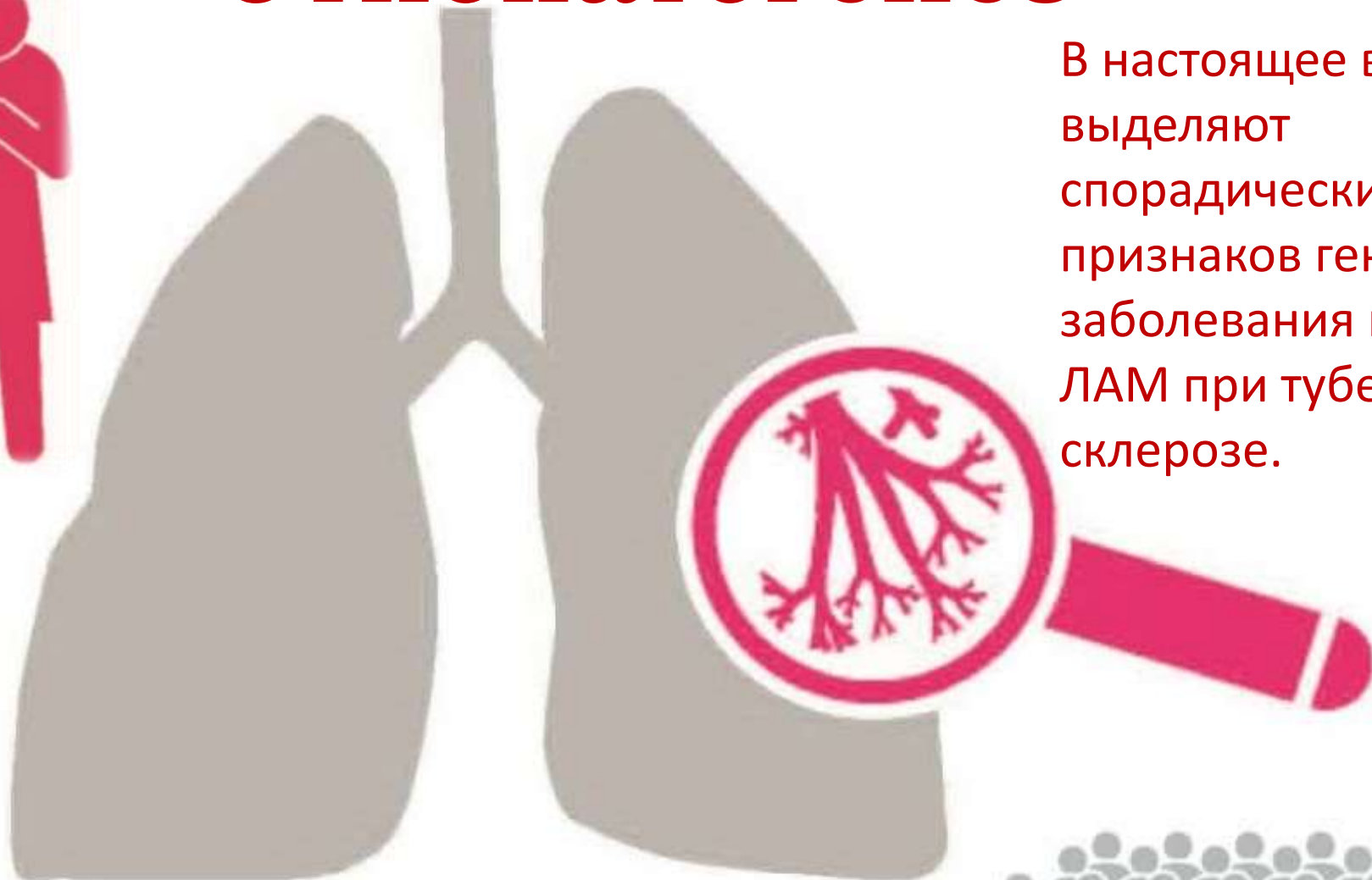
Узловая форма

Разнокалиберная очаговая диссеминация в легочной ткани, без признаков поражения других структур легких, морфологическая структура узлов соответствует лейомиомам.

Диффузная форма

Пролиферация атипичных гладкомышечных клеток приводит к формированию воздухосодержащих кист. это возможно за счет клапанного механизма при облитерации просвета мелкого бронха с последующим его перерастяжением.

Этиопатогенез



В настоящее время выделяют спорадический ЛАМ без признаков генетического заболевания и синдром ЛАМ при туберозном склерозе.

Туберозный склероз - редкое (1 : 10000 населения) аутосомно-доминантное генетическое заболевание, относящиеся к группе нейроэктодермальных нарушений.



Большинство случаев туберозного склероза обусловлено мутациями двух генов: TSC1 и TSC2, которые кодируют выработку гамартина и туберина, регулирующие гуанозинтрифосфатазную активность других внутриклеточных белков.

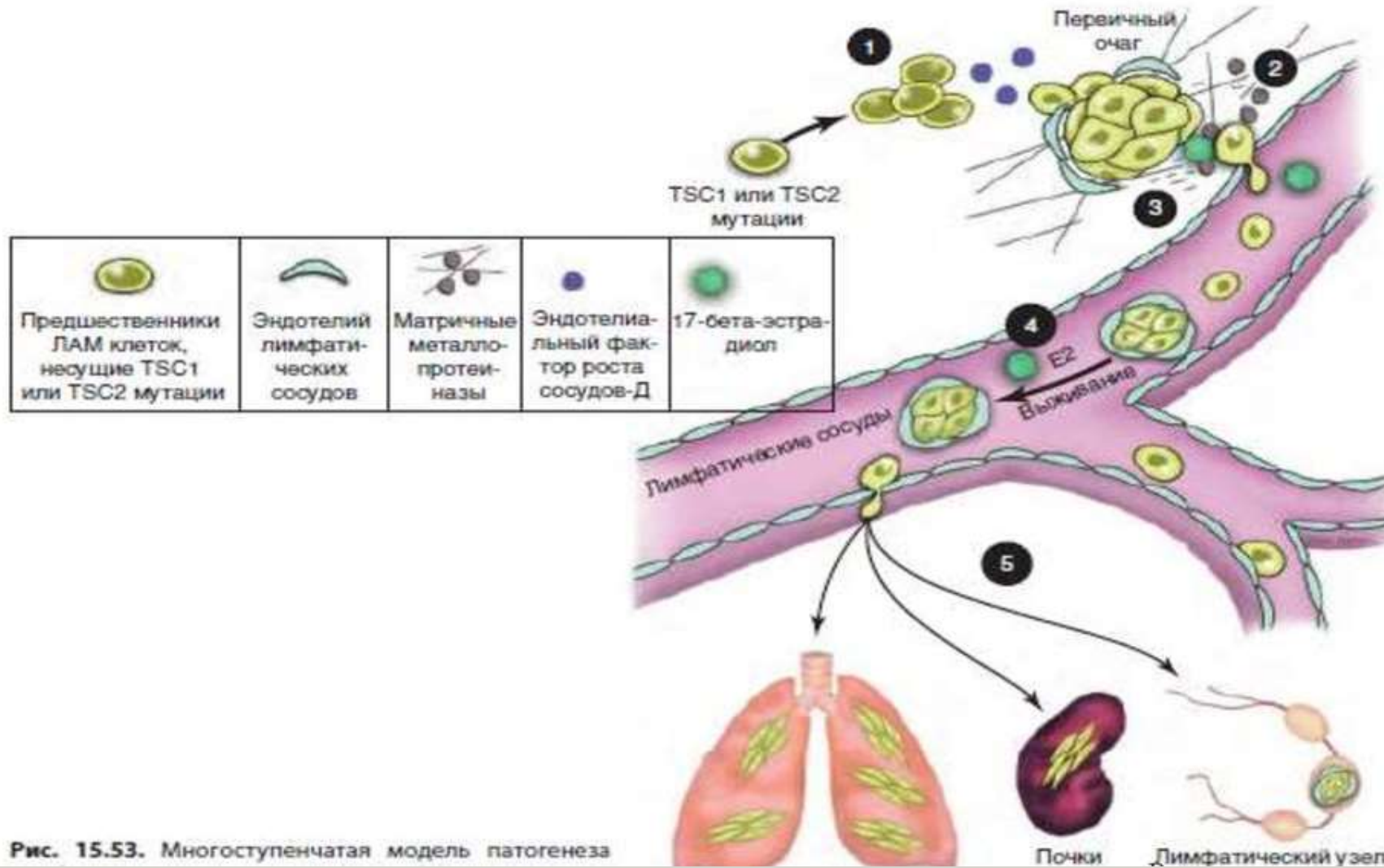
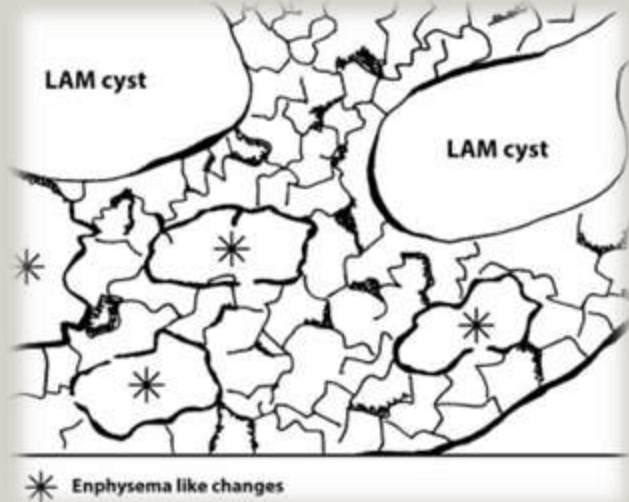
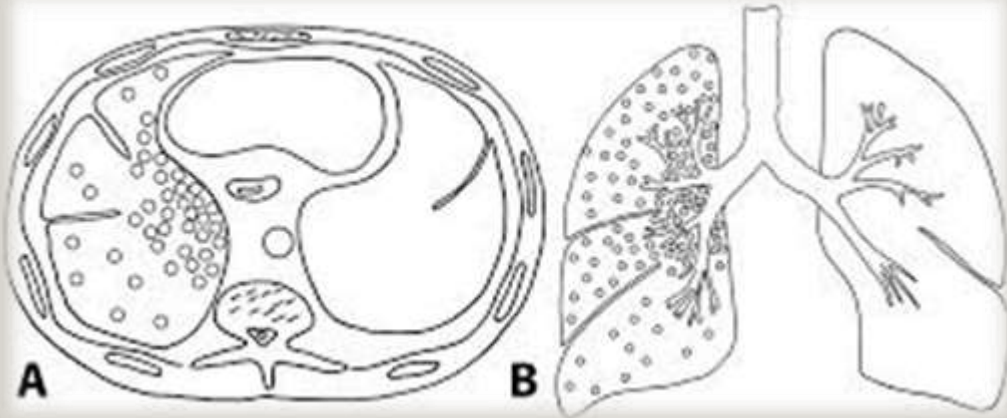
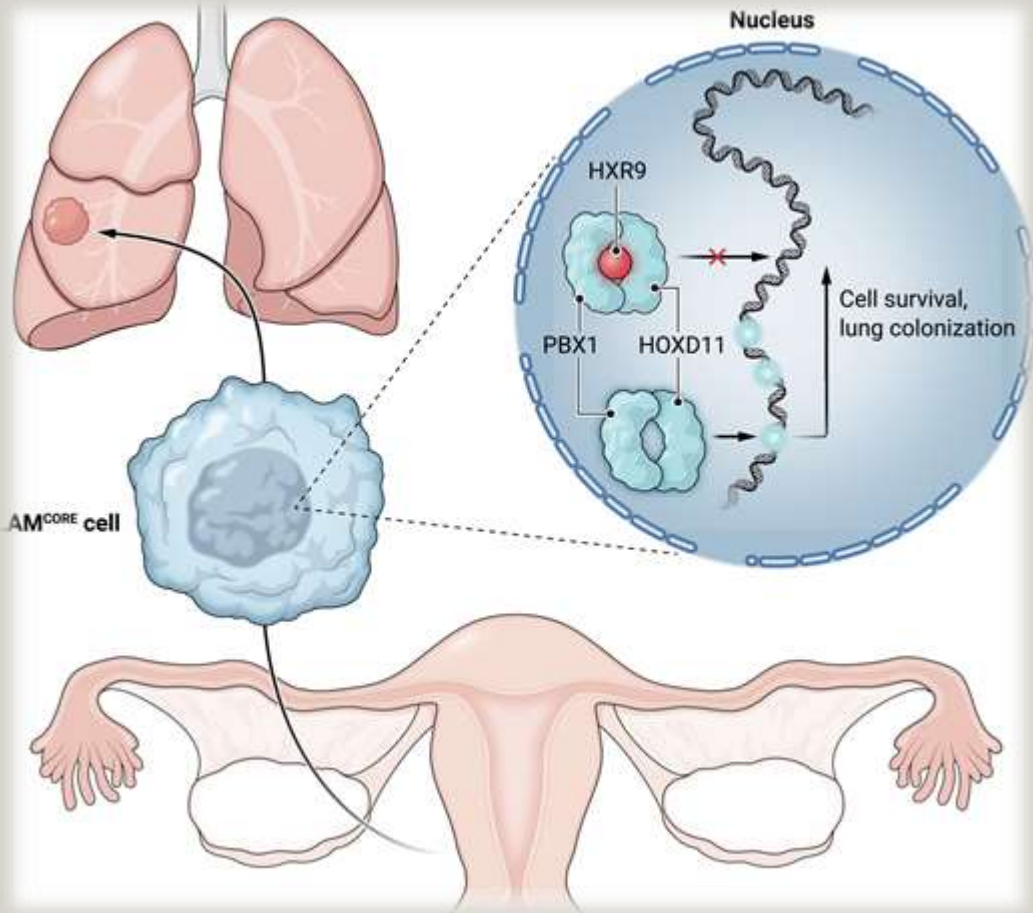


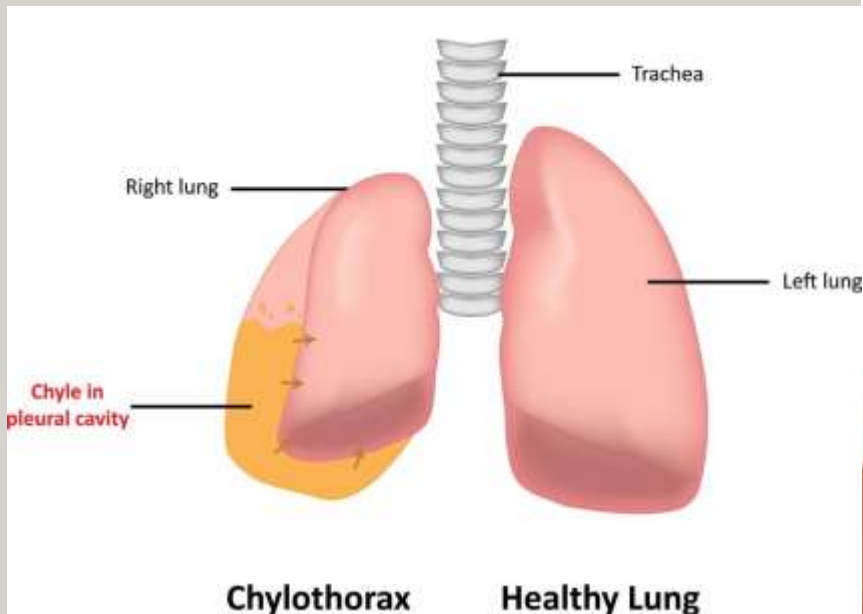
Рис. 15.53. Многоступенчатая модель патогенеза

Для ЛАМ характерна полисистемность процесса с вовлечением не только легочной паренхимы, но и наличием экстрапульмональных проявлений (внеорганные забрюшинные образования, поражение паренхиматозных органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза).

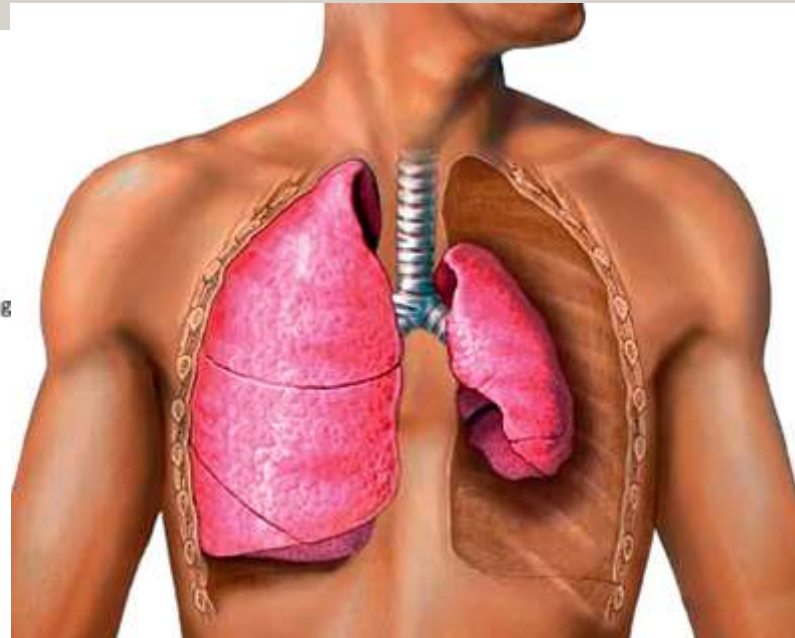


В клинической картине ЛАМ преобладают респираторные нарушения

Хилоторакс



Пневмоторакс



Прогрессирующая одышка



Однако иногда
заболевание
манифестирует
экстраторакальными
проявлениями и может
быть похожим на
лимфому или рак
яичника.



Для клинических проявлений туберозного склероза характерно:

-кожные знаки: гипопигментные пятна, ангиомиофибромы лица, «Шагреновая кожа», фиброзные бляшки, околоногтевые фибромы



Для клинических проявлений туберозного склероза характерно:

- неврологическая симптоматика: судорожные пароксизмы, умственная отсталость

- поражения остальных внутренних органов: гамартомы сетчатки, рабдомиомы сердца, ангиомиолипомы печени и почек



Для клинических проявлений туберозного склероза характерно:

- поражение легочной ткани: тонкостенные воздухосодержащие кисты

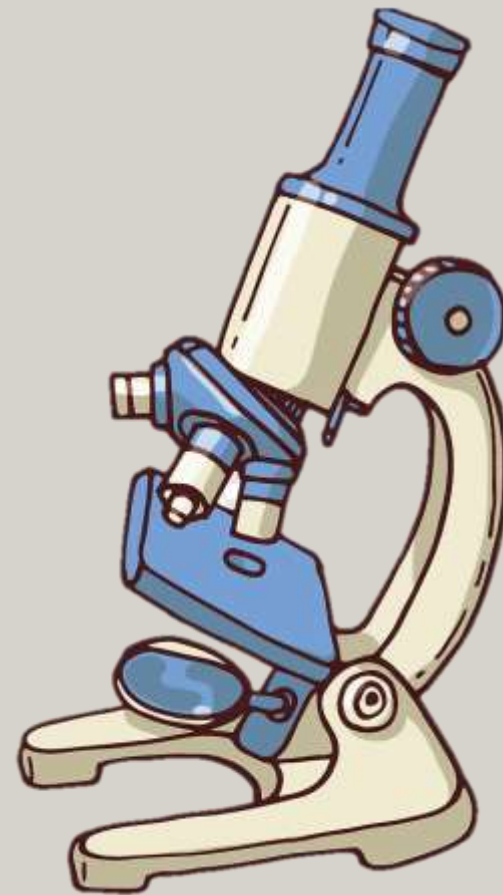


Лабораторные методы диагностики

Общий анализ крови: изредка отмечается эозинофилия и повышение СОЭ.

Общий анализ мочи: незначительная протеинурия.

Биохимическое исследование крови: иногда наблюдается гиперхолестеринемия, возможно увеличение уровня α_2 - и γ -глобулинов, аминотрансфераз, общей лактатдегидрогеназы, ангиотензинпревращающего фермента.

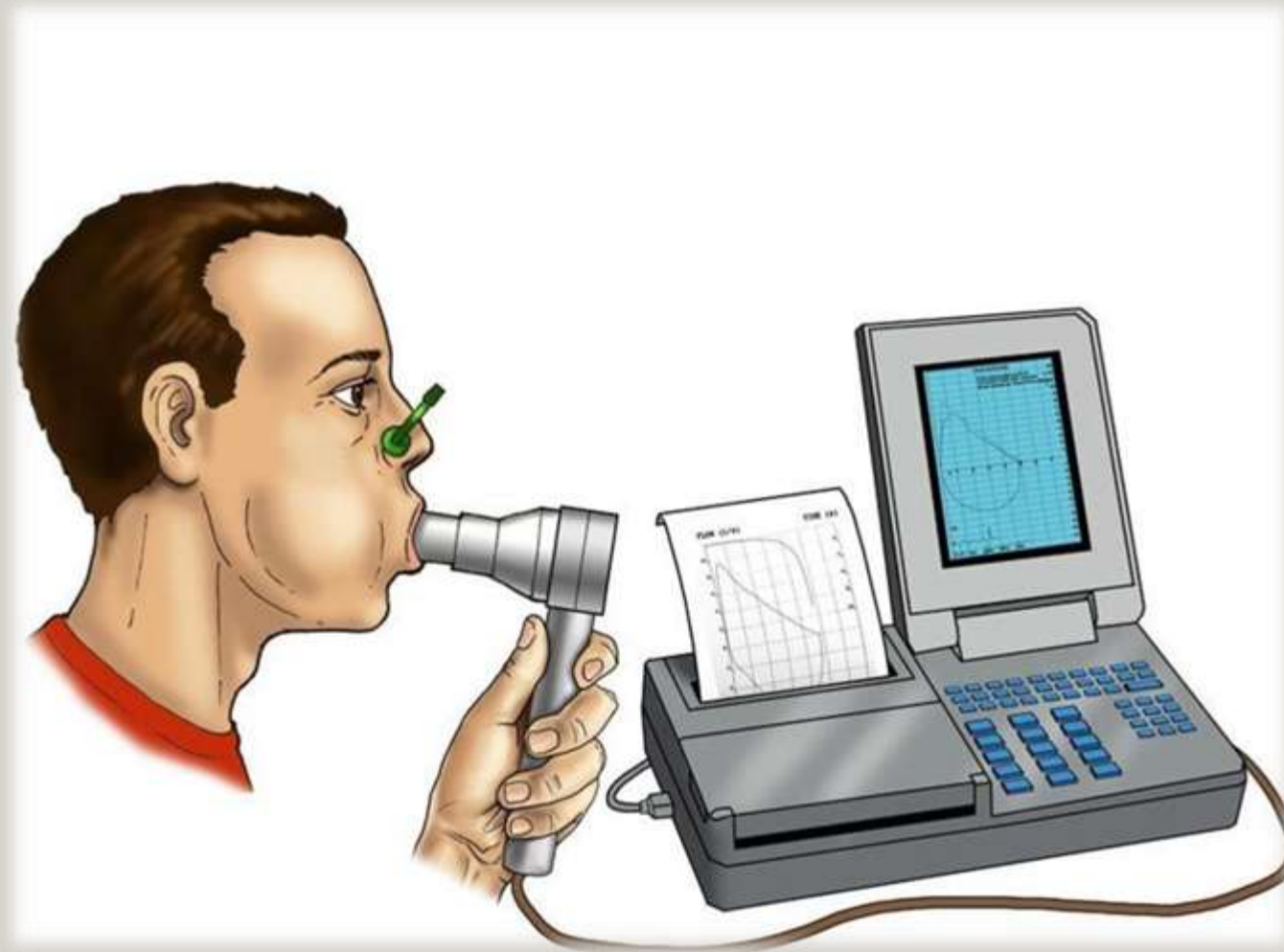


Рентгенологическое исследование



- усиление легочного рисунка сетчатого характера;
 - увеличение объема легких.
- При развитии пневмоторакса определяется спавшееся поджатое воздухом легкое, при развитии хилоторакса – интенсивная гомогенная тень (за счет выпота) с косовосходящей верхней границей.

Исследование вентиляционной способности легких

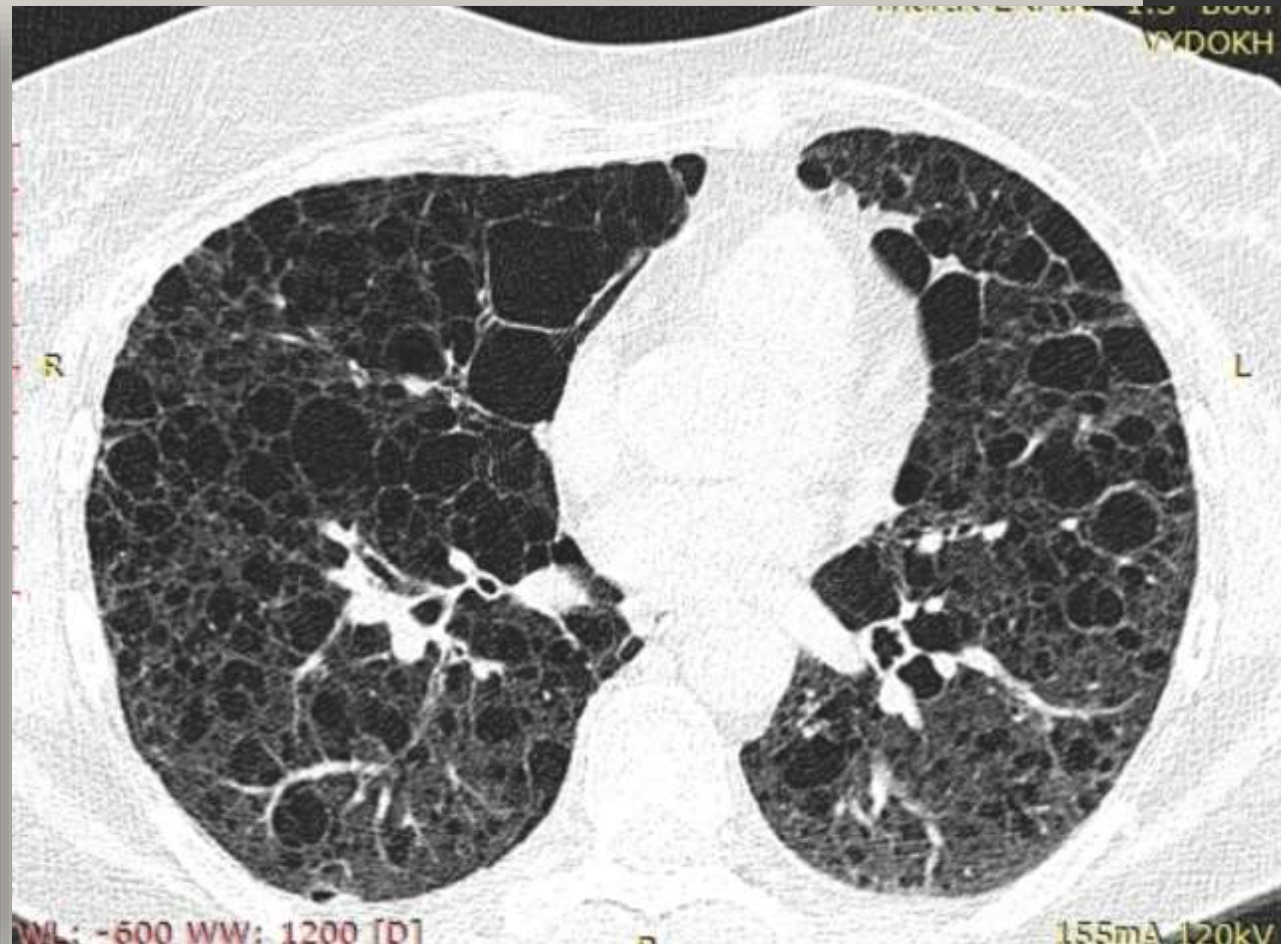
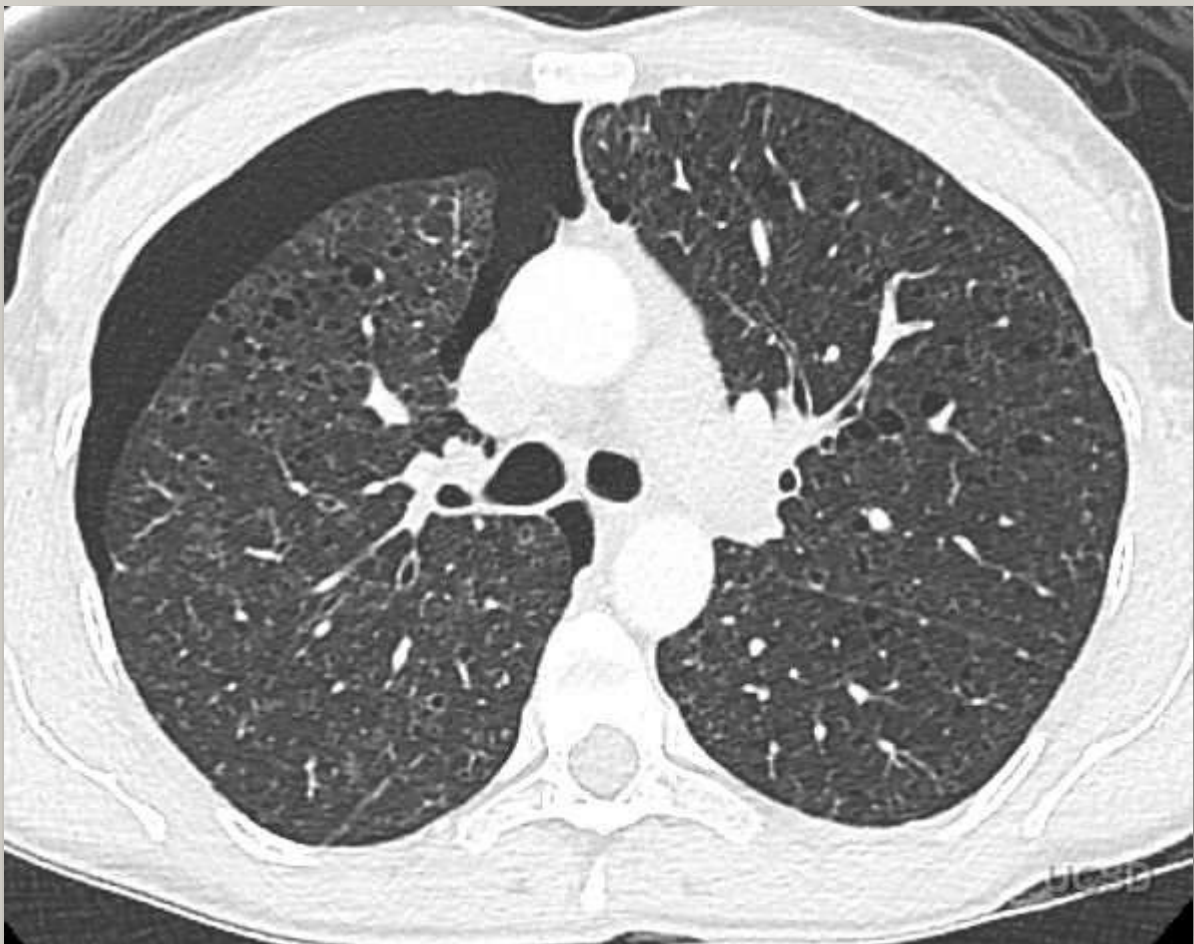


Характерно увеличение остаточного объема легких в связи с образованием множественных кист. У большинства больных определяется также обструктивный тип дыхательной недостаточности: снижение объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1). Обструктивные изменения выявляют уже на самых ранних стадиях заболевания, поэтому больным может быть ошибочно установлен диагноз бронхиальной астмы или хронического обструктивного заболевания легких, даже при отсутствии соответствующей клинической картины. Однако для ЛАМ (в отличие от бронхиальной астмы или хронического обструктивного заболевания легких) характерно выраженное снижение диффузионной способности легких. Рестриктивная дыхательная недостаточность (снижение ЖЕЛ) присоединяется по мере прогрессирования заболевания.

Компьютерная томография

Для ЛАМ характерны множественные диффузные, хорошо очерченные мелкие тонкостенные кисты.

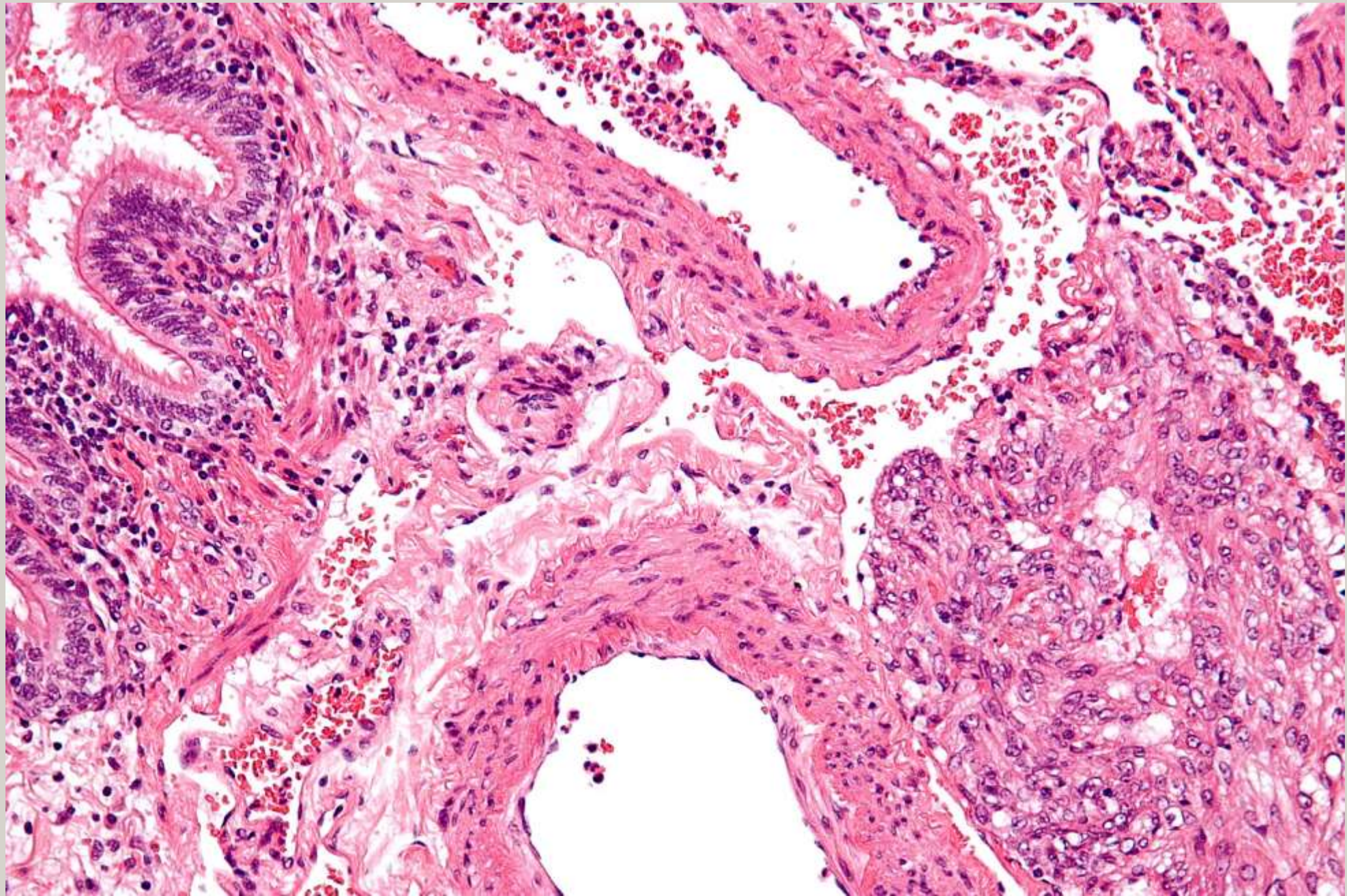


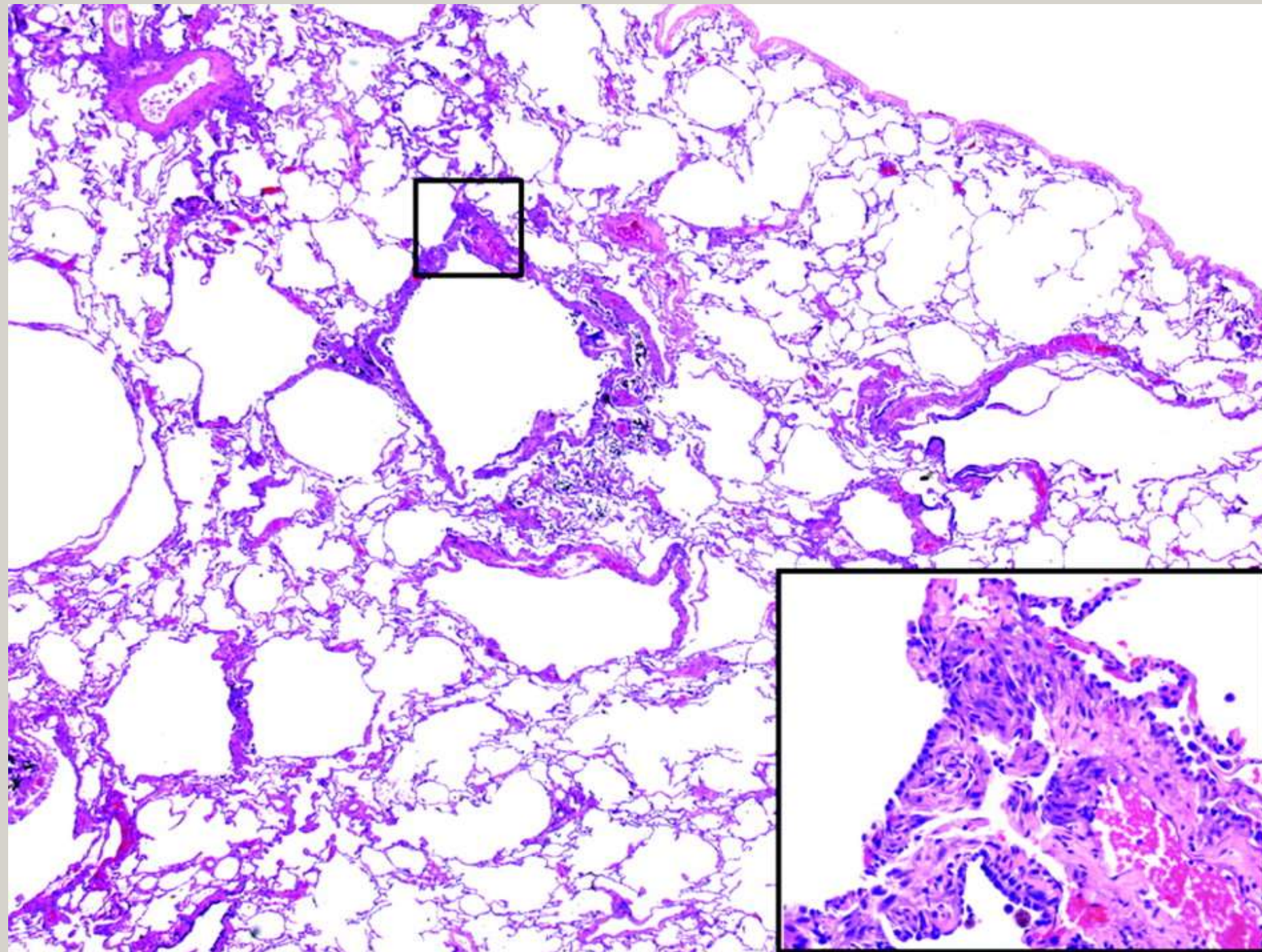


Патоморфологическая диагностика

При патоморфологическом исследовании отмечаются следующие признаки заболевания:

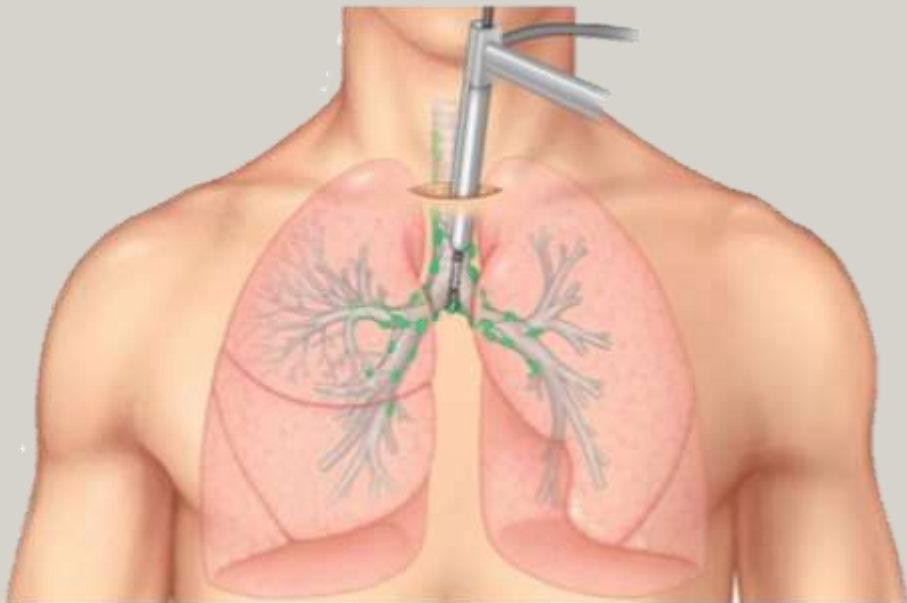
- значительное уплотнение ткани легких, множество мелких узелков 0,3–0,7 см в диаметре, белесоватых, заполненных жидкостью, они расположены субплеврально;
 - наличие в отдельных участках легких крупных воздушных полостей;
 - гиперплазия лимфоузлов;
 - диффузная пролиферация гладкомышечных волокон в интерстиции легких (межальвеолярно, периваскулярно, перибронхиально, субплеврально, по ходу лимфатических сосудов);
- деструктивные изменения стенок кровеносных и лимфатических сосудов, стенок бронхов, альвеол;
- формирование микрокистозного «сотового» легкого;
 - развитие пневмо-гемо-хилоторакса в связи с деструкцией стенок кровеносных и лимфатических сосудов легких и развитием субплевральных кист.





Гистологическое подтверждение диагноза

Гистологическое подтверждение диагноза лимфангиолейомиоматоза основывается на данных трансбронхиальной биопсии. Если трансбронхиальная биопсия не информативна, проводится открытая или торакоскопическая биопсия легких. В спорных случаях отличить атипичные гладкомышечные клетки при ЛАМ от других элементов позволяет положительная реакция атипичных миоцитов с моноклональными антителами HMV45. Характерными морфологическими признаками ЛАМ являются также кистозная дилатация дистальных воздухоносных пространств и легочной гемосидероз.

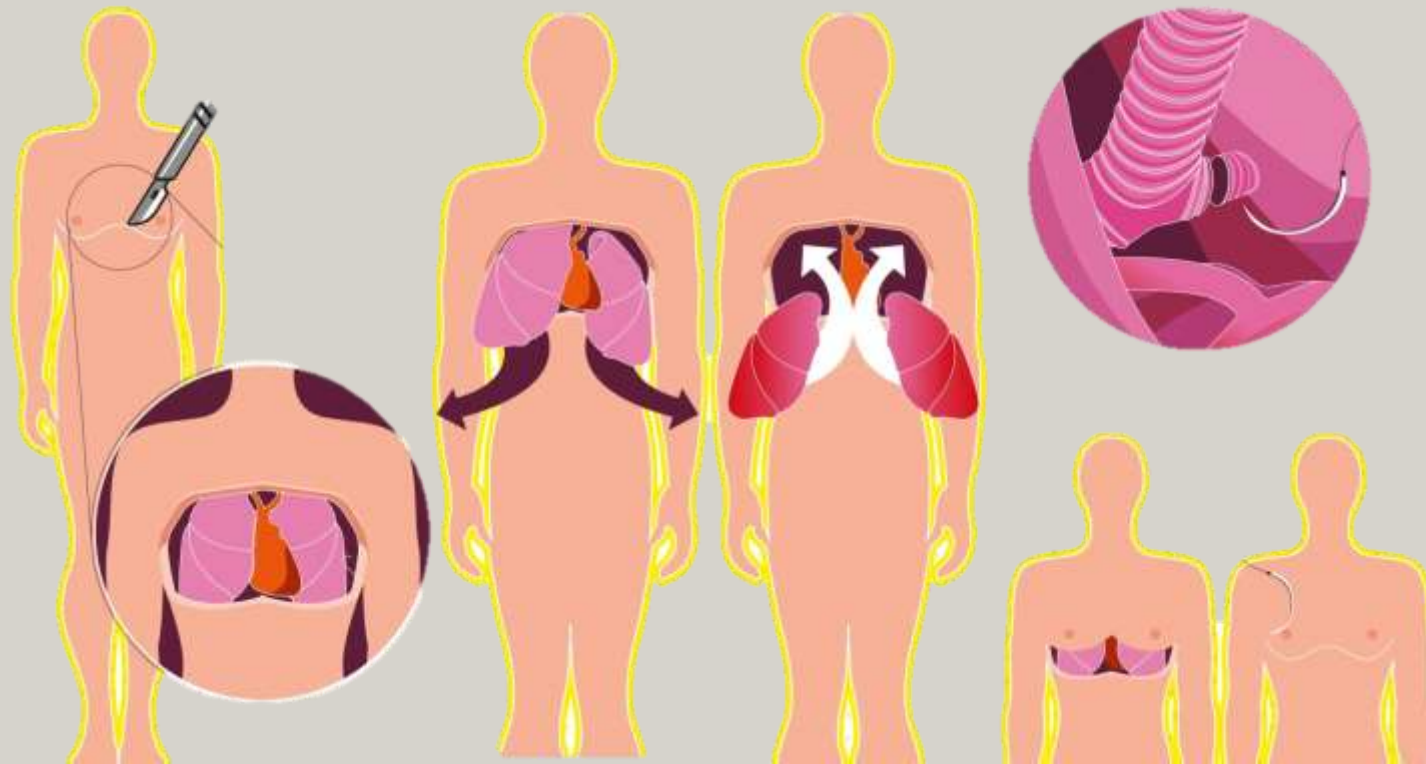


Дифференциальная диагностика лимфангиолейомиоматоза

Критерии	Лимфангиолейомиоматоз	Гистиоцитоз Х	Саркоидоз	Диссеминированный туберкулез
Пол	Женщины детородного возраста	Чаще мужчины (2:1)	Чаще женщины (2:1)	Мужчины, женщины (1:1)
Клинические особенности	<ul style="list-style-type: none"> - Прогрессирующая одышка (100 %) - Рецидивирующий пневмо- и хилоторакс (37 %) - Кровохарканье (32 %) - Внелегочные проявления: <ul style="list-style-type: none"> • лимфаденопатия • асцит • хиллезные отеки • хилоперикард 	<ul style="list-style-type: none"> - Прогрессирующая одышка - Рецидивирующий пневмоторакс - Лимфаденопатия (редко) 	<ul style="list-style-type: none"> - Одышка - Кашель - Синдром интоксикации - Волнообразное течение - Внелегочные проявления: <ul style="list-style-type: none"> • лимфаденопатия • поражения глаз и кожи 	<ul style="list-style-type: none"> - Одышка - Кашель - Кровохарканье - Синдром интоксикации - Волнообразное течение - Мокрота - Микобактерии туберкулеза
Данные функции внешнего дыхания	Обструктивные нарушения. Позже присоединяются рестриктивные нарушения	Рестриктивные нарушения		
Сочетания с обструктивными нарушениями (16 %)	Рестриктивные нарушения	Рестриктивные нарушения		
Компьютерная томография	«Сотовое» легкое	«Сотовое» легкое	Пневмоцирроз Деформация бронхов Мелкие и крупные буллы	Мелкоочаговая диссеминация («снежная буря»)
Лечение	-	Кортикостероиды	Кортикостероиды	Химиотерапия

Как лечить лимфангиолейомиоматоз?

Эффективной терапии ЛАМ, за исключением трансплантации легких, пока не существует.



В ряде случаев стабилизации заболевания удастся достигнуть на фоне оперативного удаления яичников, назначения медроксипрогестерона (400–800 мг один раз в месяц внутримышечно или 10–20 мг/сутки внутрь), тамоксифена (20 мг/сутки) или аналогов лютеинизирующего рилизинггормона.



Рекомендации относительно беременности

Беременность при ЛАМ создает повышенный риск развития пневмоторакса и хилоторакса, а также может ускорить падение функции легких. Во время беременности также повышается риск кровотечения из ангиомиолипом.



Прогноз

Темпы прогрессирования заболевания могут быть оценены на основании результатов функциональных исследований, повторяемых каждые 3-6 месяцев в зависимости от тяжести и быстроты прогрессирования ЛАМ.

Пациентов с ЛАМ, даже с отсутствием симптомов, следует предупреждать о возможности возникновения пневмоторакса и о необходимости срочно обратиться за медицинской помощью.

Отказ от эстрогенов



Прием эстрогенов, включая контрацептивы и заместительную гормонотерапию, может вызывать прогрессирование ЛАМ в легких по крайней мере у части больных.

Ингаляционные бронхолитики

Пациентам с бронхиальной обструкцией показано пробное назначение бронхолитиков, и в случае наступления эффекта их применение следует продолжить.



Вывод

При мультидисциплинарном подходе к ведению пациентов с ЛАМ отмечено улучшение качества жизни, что в целом позволит отсрочить время включения в лист ожидания трансплантации и пересадки легких.