С.Р.Джонсон, Дж.Ф.Кордье, К.Лазор, В. Коттен, У.Костабель, С.Харари, М.Рено-Габер, А.Болер, М.Броне, Х.Поппер, К.Кингсвуд и рабочая группа по ЛАМ Европейского респираторного общества

Руководство Европейского респираторного общества по диагностике и лечению лимфангиолейомиоматоза

S.R.Johnson, J.F.Cordier, R.Lazor, V.Cottin, U.Costabel, S.Harari, M.Reynaud-Gaubert, A.Boehler, M.Brauner, H.Popper, F.Bonetti, C.Kingswood

European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis

Источник: Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur. Respir. J. 2010; 35: 14–26.

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

ЛАМ — редкое заболевание легких, которое может развиваться без явной причины или в рамках наследственного заболевания — туберозного склероза (ТС) [1, 2]. Распространенность ЛАМ составляет 1 на 400 тыс. взрослых женщин. Среди лиц с ТС ЛАМ обнаруживают в 30–40 % случаев [3, 4]. Описаны единичные случаи ЛАМ, ассоциированного с ТС, у мужчин и детей [5, 6].

ЛАМ проявляется прогрессирующей одышкой, повторными пневмотораксами, накоплением хилезного выпота в полости плевры и редкими эпизодами кровохарканья [1]. Внелегочная лимфаденопатия и разрастания опухолевых масс, которые принято называть «лимфангиолейомиомами», могут приводить к нарушению циркуляции лимфы в брюшной полости и тазовых органах [7]. У больных ЛАМ часто встречаются ангиолипомы почек [8] и менингиомы [9]. Проявления ЛАМ и темпы прогрессирования значительно варьируются, что затрудняет прогноз заболевания.

Диагноз устанавливают на основании результатов биопсии легких, экстрапульмональных лимфатических узлов и лимфангиолейомиом или сочетания характерных проявлений болезни и картины изменений в легких на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Гистологический диагноз основывается на характерной морфологии клеток ЛАМ и результатах иммуногистохимических исследований: положительной реакции на актин гладких мышц и антитела НМВ-45. У пациентов с множественными кистами легких установление диагноза ЛАМ только на основании картины КТВР создает риск диагностических ошибок.

В связи с редкостью ЛАМ контролируемые исследования эффективности лечения заболевания не проводились. Поддерживающая терапия бронхолитиками и кислородом направлена на уменьшение бронхиальной обструкции и гипоксемии. Для устранения пневмо- и хилоторакса и удаления образований в почках используют хирургические методы [10, 11]. Поскольку считается, что ЛАМ стимулируется эстрогенами, в лечении используют овариэктомию, тамоксифен, прогестерон и гонадотропин-рилизинг гормон (GnRH), однако доказательная база эффективности такого лечения отсутствует. Недавнее открытие аномалий генов ТС комплекса 1/2, приводящих к конститутивной активации фермента киназы «мишени рапамицина млекопитающих» (mTOR) [12, 13], послужило обоснованием для применения у пациентов с ЛАМ и ангиомиолипомой ингибиторов mTOR, в т. ч. сиролимуса [14, 15].

Целью группы экспертов ЕРО была разработка основанного на принципах доказательной медицины согласительного руководства по диагностике и лечению ЛАМ. Работу по выработке соглашения проводили 4 комиссии экспертов под руководством 2 председателей при спонсорской поддержке ЕРО.

Процесс выработки руководства проходил поэтапно: 1) постановка вопроса; 2) сбор сведений; 3) оценка доказательности рекомендаций с использованием системы оценки для здравоохранения и науки, разработанной Американской коллегией торакальных врачей в 2004 г. [16]; 4) официальная оценка соглашения и предложений по модификации с использованием статистической шкалы Ликерта [17]; 5) интеграция предложений; 6) последующие повторные оценки соглашения; 7) заключительный пересмотр.

Окончательный вариант рекомендаций учитывал их доказательную силу (от максимальной А до неубедительной I), качество доказательства, пользу, силу согласия экспертов. Полная версия соглашения доступна на сайте: www.ersnet.org/LAMguidelines.

Предлагаемые определения и диагностические подходы

Диагностические критерии

Оценка точности диагностики ЛАМ без биопсии легкого не проводилась. Приведенные ниже критерии основываются на результатах нескольких крупных исследований [3, 18–21] и мнении экспертов.

Определенный ЛАМ

- 1) характерные^a или похожие^a изменения в легких на КТВР и свойственная ЛАМ патологическая картина в биоптате легкого^a; или
- 2) характерные^a изменения в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипомой в почках^b, хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости^c, лимф-ангиолейомиома^d или поражение ЛАМ лимфатических узлов^d, определенный или вероятный ТС^e.

Вероятный ЛАМ

- 1) характерные^a изменения в легких на КТВР и похожее^f клиническое течение болезни или
- 2) похожие^a изменения в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипомой в почках^b, хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости^c.

Возможный ЛАМ

Характерные^a или похожие^a изменения в легких на КТВР.

Сноски к вышеизложенному тексту:

- a — согласно приведенному ниже определению;
b — диагноз выставляется по типичным компьютерно-томографическим признакам и / или гистологическому исследованию;
c — на основании визуальных или биохимических характеристик выпота;
d — на основании гистологического исследования;
e — см. Приложение 2 (в дополнительном материале на сайте: www.erj.ersjournals.com);
f — похожие клинические признаки включают в себя пневмоторакс (особенно множественный и / или 2-сторонний) и / или нарушения легочной функции, типичные для ЛАМ.

Примечания:

- 1) при наличии у пациентов ТС ЛАМ расценивают как ассоциированный с ним (ТС-ЛАМ), в прочих случаях — как спорадический;
- 2) приведенные выше диагностические критерии ЛАМ применимы только у женщин. У мужчин ТС-ЛАМ и тем более спорадический ЛАМ встречается крайне редко, поэтому такой диагноз может быть установлен только при типичных или похожих изменениях в легких на КТВР и типичных для ЛАМ гистологических изменениях в биоптате легкого;
- 3) диагноз ЛАМ требует исключения альтернативных заболеваний, характеризующихся кистозны-

ми изменениями в легких, особенно при вероятном или возможном ЛАМ (см. дополнительные данные на сайте: www.erj.ersjournals.com, с.18).

Согласие экспертов по диагностическим критериям: очень хорошее.

Гистологические критерии диагноза

Для ЛАМ типичны 2 вида изменений: кисты и множественная узелковая пролиферация незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток — клеток ЛАМ (рис. 1) [22–24]. Оба типа изменений сочетаются в различном соотношении и на ранней стадии заболевания могут быть малозаметными. Чувствительность и специфичность гистологических изменений при ЛАМ не изучались. При появлении типичной пролиферации незрелых гладкомышечных и эпителиоидных клеток вне нормальных мышечных структур, в сочетании с формированием кист, для постановки диагноза в большинстве случаев достаточно рутинной окраски препаратов гематоксилином и эозином наряду с характерными клиническими проявлениями и картиной КТВР.

Иммуногистохимическое выявление актина гладких мышц, десмина и НМВ45 дает ценную дополнительную информацию. Обнаружение НМВ45 особенно важно при работе с материалом, полученным путем трансбронхиальной биопсии [25]. В редких случаях реакция на НМВ45 может быть отрицательной, но наличие характерных гистологических признаков дает основание установить диагноз ЛАМ [8, 25]. В подобных случаях корреляция с клиническими проявлениями и КТВР-картиной повышает достоверность диагноза. Примерно в половине случаев иммуногистохимические методы позволяют выявить рецепторы к эстрогенам и / или прогестерону [26, 27].

Дополнительная информация по вопросам диагностики и молекулярной патологии приведена в приложении 3 и доступна на сайте www.erj.ersjournals.com.

Рекомендации

1. При подозрении на ЛАМ (или другое диффузное паренхиматозное заболевание легких) изучением гистологического материала должен заниматься специалист, имеющий опыт работы с ЛАМ.
2. Предположение о ЛАМ должно возникать при преобладании кист, множественной узелковой пролиферации незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток.
3. Иммуногистохимическая окраска на α -актин гладких мышц и НМВ45 должна обязательно выполняться в случаях, когда гистологическая картина не позволяет с уверенностью судить о диагнозе. Иммуногистохимическое выявление рецепторов к эстрогенам и прогестерону помогает в диагностике ЛАМ.

Сила доказательств: мнение экспертов / А. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее.

Рис. 1. В биоптате легочной ткани — пролиферирующие скопления ЛАМ-клеток при низком и высоком разрешении (окраска гематоксилином и эозином). Остальные морфологические препараты представлены в дополнении к рис. 1 (www.erj.ersjournals.com).

Рентгенологические критерии диагностики

Характерные признаки легочного ЛАМ на КТВР

КТВР рекомендуется как метод лучевой диагностики и для мониторинга изменений при диффузных инфильтративных заболеваниях легких, включая ЛАМ [28]. Кистозные изменения в легких являются главным признаком ЛАМ и обнаруживаются у всех пациентов (рис. 2) [29, 30]. Их внешний вид, размеры и контуры могут значительно варьироваться, обычный диаметр кист — 2–5 мм, но может достигать и 30 мм [31, 32]. Кисты обычно имеют округлую форму и равномерно распределяются в нормальной паренхиме легких. Толщина стенок кист в большинстве случаев варьируется от едва различимой — до 2 мм [32, 33], но может достигать до 4 мм [31].

Рекомендации

1. Пациентам при подозрении на ЛАМ следует выполнять КТВР легких с использованием тонкого пучка коллимации и алгоритма пространственной реконструкции с высоким разрешением.

2. Исследование может быть выполнено путем последовательного сканирования (срезы толщиной 1 мм с интервалом 1 см) или на низкодозовом спиральном мультidetекторном томографе.

Сила доказательств: мнение экспертов / А. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее.

Замечания

1. Типичными КТВР-признаками ЛАМ являются множественные (> 10) тонкостенные округлые четко очерченные воздушные кисты при нормальном или увеличенном объеме легких и отсутствии других значительных изменений со стороны легких, особенно признаков интерстициального заболевания, за исключением множественной мелкоузловой гиперплазии альвеолоцитов у пациентов с ТС.
2. КТВР-признаки считаются похожими на ЛАМ, если выявляется всего несколько (от 2 до 10) вышеописанных кист.

Рис. 2. А — КТВР с типичными изменениями у пациента с умеренно выраженным ЛАМ, осложненным правосторонним пневмотораксом; Б — КТ бессимптомной ангиомиолипомы почки с характерными неоднородными образованиями в левой почке (стрелка). Остальные томограммы легких, почек и брюшной полости представлены в дополнении к рис. 2 (www.erj.ersjournals.com).

Рентгенодиагностика абдоминальных проявлений ЛАМ

КТ брюшной полости может быть использована с целью выявления ангиомиолипом, лимфангиолейомиом или лимфаденопатии для подтверждения диагноза, определения лечебной тактики и мониторинга динамики изменений. Патологические образования в брюшной полости и таза обнаруживаются у $2/3$ пациентов с ЛАМ [7]. КТ — более чувствительный и специфичный метод, по сравнению с ультразвуковым исследованием, и способен выявить опухоли диаметром < 1 см [7]. В случаях, когда противопоказано применение йодсодержащих контрастных веществ, для выявления жиросодержащих опухолей может быть использована магнитно-резонансная томография (МРТ) с совмещением изображений, полученных с подавлением жировой ткани и без него [34].

Рекомендации

1. Всем пациентам с ЛАМ или подозрением на ЛАМ следует выполнять КТ органов брюшной полости и таза для выявления ангиолипом и других образований.
2. Исследование брюшной полости нужно проводить в непрерывном режиме с шагом ≤ 3 мм до и после внутривенного введения неионного контраста.
3. Не рекомендуется обследовать пациентов без клинических проявлений для выявления бессимптомно протекающих лимфангиолейомиом, поскольку на сегодня не существует методов их консервативного лечения.
4. Пациентам с наличием абдоминальных симптомов следует проводить КТ для выявления лимфаденопатии и лимфангиолейомиом.

Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее.

Выявление менингиом у пациентов со спорадическим ЛАМ

У пациентов с ЛАМ повышен риск развития менингиом [9], росту которых может способствовать прогестерон. Поиск менингиом особенно необходим у пациентов, получающих прогестерон. Имидж-исследование головного мозга также целесообразно для выявления ТС у пациентов с ЛАМ.

Рекомендации

1. МРТ головного мозга, выполненная в начале наблюдения, дает информацию для последующих сравнений и должна осуществляться при наличии симптомов, сходных с менингиомой. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. МРТ головного мозга в качестве скрининга следует проводить женщинам с ЛАМ, получающим

прогестативные препараты, или которым планируется их назначить. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Выявление ТС у пациентов с ЛАМ

У пациентов с явным спорадическим ЛАМ может быть выявлен ТС. Поскольку фенотип ТС очень вариабелен и в $2/3$ случаев возникает в результате спонтанных мутаций, заболевание часто не диагностируется. Для исключения ТС необходимы тщательный сбор анамнеза и полное обследование пациентов. В сомнительных случаях требуется консультация клинического генетика. Диагностические критерии ТС и рекомендации по обследованию пациентов приведены в приложении 2 на сайте www.erj.ersjournals.com [35].

Рекомендации

1. У пациентов с симптомами ЛАМ необходим тщательный сбор как персонального, так и семейного анамнеза, направленный на выявление признаков ТС. Врачебный осмотр должен включать кожные покровы, сетчатку глаза и нервную систему и осуществляться специалистами, знакомыми с проявлениями ТС. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее.)
2. Пациентов с ЛАМ и 2-сторонними ангиомиолипомами, а также при наличии сомнений в диагнозе следует направлять к клиническому генетику для полного обследования. (Сила доказательств: D. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее.)
3. Рутинный генетический анализ у пациентов со спорадическим ЛАМ неинформативен и не должен проводиться. (Сила доказательств: D. Качество доказательств: низкое. Польза: отсутствует. Согласие экспертов: очень хорошее.)

Исследование легочной функции

Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и трансфер-фактора по монооксиду углерода (TLCO) при ЛАМ коррелируют с КТ-картиной и гистологическими изменениями в легких и меняются по мере прогрессирования заболевания [4, 30, 36]. Снижение TLCO, выявляемое при ЛАМ чаще, чем ОФВ₁, является наиболее чувствительным индикатором ранней стадии заболевания. Кардиореспираторное нагрузочное тестирование (КРНТ) может дать дополнительную информацию, особенно у пациентов с легким течением заболевания, но сложно добиться его удовлетворительной воспроизводимости. Темпы снижения TLCO и ОФВ₁ различаются у разных пациентов, поэтому трудно прогнозировать клиническое течение заболевания у конкретного больного и определить, насколько часто следует повторять исследование легочной функции. Большин-

ство врачей проводят стандартное функциональное исследование каждые 3–6 мес. У пациентов со стабильным течением болезни интервал между исследованиями может быть увеличен до года.

Рекомендации

1. Спирометрию, бронходилатационный тест и измерение TLCO следует выполнять при первоначальном обследовании пациентов с ЛАМ, включая ЛАМ при ТС. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Измерение ОФВ₁ и TLCO следует повторять для оценки прогрессирования заболевания и эффективности лечения. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Исследование функции дыхания следует повторять каждые 3–6 мес. у пациентов с прогрессирующим ЛАМ и каждые 6–12 мес. при стабильном состоянии, сохраняющемся в течение 1 года наблюдения. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Исследование газов артериальной крови

Артериальная гипоксемия при ЛАМ встречается часто [18, 20, 37]. Газовый состав крови при легком и среднетяжелом ЛАМ не несет дополнительной информации к данным пульсоксиметрии. Тем не менее исходные данные могут служить для оценки динамики заболевания, определения показаний для кислородотерапии, оценки функции трансплантата и исключения гиперкапнии на поздних стадиях ЛАМ [38].

Рекомендации

1. Исследование газов крови может быть выполнено при первоначальном обследовании пациентов с ЛАМ для получения исходных данных и у пациентов с тяжелым заболеванием, в частности, перед трансплантацией легких. (Сила доказательств: мнение экспертов / А. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Исследование газов крови необходимо для определения показаний для кислородотерапии у пациентов с поздними стадиями заболевания. (Сила доказательств: мнение экспертов / А. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Кардиореспираторное нагрузочное тестирование и тест с 6-минутной ходьбой

У пациентов с ЛАМ снижены переносимость физической нагрузки и максимальное потребление кислорода ($\dot{V}O_{2max}$) [39]. Для оценки переносимости физической нагрузки больными ЛАМ можно использовать тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) [40].

Рекомендации

1. КРНТ дает дополнительную информацию по сравнению со стандартным исследованием легочной функции у пациентов с клиническими проявлениями ЛАМ. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. 6-МШТ может использоваться для определения степени инвалидизации, прогрессирования болезни и ответа на лечение у пациентов с клиническими проявлениями ЛАМ. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Выявление легочной гипертензии

Легочная гипертензия не часто наблюдается у пациентов с ЛАМ [39]. Данные об эффективности лечения легочной гипертензии при ЛАМ отсутствуют.

Рекомендации

1. У пациентов с нетяжелым ЛАМ не рекомендуется скрининговое обследование для выявления легочной гипертензии. (Сила доказательств: неубедительная. Качество доказательств: низкое. Польза: сомнительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Измерение давления в легочной артерии при эхокардиографии может проводиться у пациентов с тяжелым заболеванием и больных, нуждающихся в длительной кислородотерапии. Измерение давления в легочной артерии должно выполняться у кандидатов на трансплантацию легких. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Выявление ЛАМ в группах риска

Длительный период между появлением первых симптомов и установлением диагноза ЛАМ позволяет предполагать, что во многих случаях ЛАМ либо длительно не диагностируется, либо ошибочно расценивается как другое заболевание. Ряд безопасных мер, включающих в себя информирование о симптомах пневмоторакса, отказ от использования эстрогенсодержащих препаратов, вакцинация против вируса гриппа и пневмококка, отказ от курения, и мониторинг состояния пациента для выявления прогрессирования заболевания в самом начале могут быть полезны для пациентов и позволят включать их в клинические исследования.

Показана ли КТ женщинам со спонтанным пневмотораксом?

Низкая распространенность ЛАМ не дает основания рекомендовать КТ грудной клетки с целью диагностики

ЛАМ при 1-м эпизоде пневмоторакса. КТ грудной клетки может быть оправдана после 2-го эпизода и должна обязательно выполняться после 3-го и последующих эпизодов пневмоторакса, особенно у некурящих женщин, а также если симптомы заболевания (например, одышка) появились до развития пневмоторакса.

Рекомендации

1. КТ грудной клетки является рутинным методом обследования при 1-м эпизоде пневмоторакса. (Сила доказательств: I. Качество доказательств: низкое. Польза: сомнительная. Согласие экспертов: хорошее).
2. КТ грудной клетки показана для диагностики ЛАМ при клиническом подозрении и отсутствии явных признаков на стандартной рентгенограмме легких. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: хорошее).
3. Комиссия не достигла согласия по целесообразности проведения КТ у пациентов с повторными пневмотораксами, сохраняющейся негерметичностью легкого или перед планируемыми хирургическими вмешательствами. (Сила доказательств: I. Качество доказательств: низкое. Польза: сомнительная. Согласие экспертов: отсутствует).

Нужна ли скрининговая КТВР для выявления ЛАМ у женщин с ТС?

Среди всех женщин с ТС у 26–39 % имеются кистозные изменения легких, подобные ЛАМ [2, 41, 42]. У большинства из них отсутствуют симптомы легочного заболевания, и течение ЛАМ, диагностированного при скрининге больных с ТС, неизвестно [43]. Поскольку врачебный осмотр, рентгенография грудной клетки и исследование функции дыхания могут не выявить патологии при ЛАМ, КТВР является методом выбора для выявления ЛАМ у этой категории пациентов.

Рекомендации

1. Женщинам с ТС показано проведение скрининговой КТВР грудной клетки в возрасте 18 лет и, при отсутствии патологических изменений, повторно в возрасте 30–40 лет. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. КТВР следует повторить при появлении стойких респираторных симптомов. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Женщинам с ТС КТВР грудной клетки показана при появлении респираторных симптомов неясного генеза. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Следует ли мужчинам с ТС проводить скрининговую КТВР для выявления ЛАМ?

ЛАМ может возникнуть у мужчин с ТС, но крайне редко [5, 42, 44]. Поскольку мужчины обычно не получают лечения эстрогенсодержащими препаратами, ранняя диагностика ЛАМ у них не имеет преимуществ.

Рекомендации

1. Мужчины с ТС и респираторными симптомами неясного генеза нуждаются в обследовании соответственно имеющимся симптомам, в т. ч. с использованием КТВР грудной клетки. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Мужчинам, не имеющим респираторных симптомов, скрининговая КТВР для выявления ЛАМ не показана. (Сила доказательств: D. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Нужен ли скрининг для выявления ЛАМ у женщин со спорадической ангиомиолипомой?

Частота выявления ангиомиолипом при скрининговой КТ при спорадическом ЛАМ составляет 40–50 %, при ТС-ЛАМ – около 80 % [7, 45–47]. У больных ТС ангиомиолипомы крупнее, чаще бывают 2-сторонними и более предрасположены к кровотечению [4–52].

Рекомендации

1. Скрининговую КТ для выявления ЛАМ можно выполнять пациентам с 1-сторонней ангиомиолипомой, отсутствием клинических признаков ТС и легочных симптомов.
2. Скрининговое обследование для диагностики ТС должно проводиться пациентам с 2-сторонними ангиомиолипомами, и в случае его выявления необходимо дальнейшее обследование для выявления ЛАМ. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Прогноз

Определение прогноза

Определение прогноза у конкретных пациентов представляет сложную задачу. Степень выраженности гистологических изменений в легких [20, 23] и некоторых показателей легочной функции [20, 36, 53] при установлении диагноза могут прогнозировать выживание или более быстрое снижение легочной функции. ЛАМ при ТС обычно протекает менее тяжело, чем спорадический ЛАМ, хотя это утверждение может быть ошибочным [18, 54]. Ни один из прогностических факторов не оценивался проспек-

тивно, более того, некоторые из этих показателей всего лишь отражают позднюю стадию заболевания в момент постановки диагноза, что и приводит к ранней летальности. Вероятно, лучшими прогностическими факторами прогрессирования болезни и выживаемости сегодня являются TLCO и ОФВ₁. У больных ТС-ЛАМ более спокойное течение болезни, чем при спорадическом ЛАМ.

Рекомендации

1. Биопсия легкого не дает прогностической информации и не должна выполняться только с этой целью. (Сила доказательств: D. Качество доказательств: низкое. Польза: отсутствует. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Темпы прогрессирования заболевания могут быть оценены при повторных исследованиях легочной функции через каждые 3–6 мес. в течение 1-го года после установления диагноза и затем через каждые 3–12 мес. в зависимости от тяжести заболевания и скорости его прогрессирования. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Наблюдение пациентов с ТС-ЛАМ без респираторных симптомов

Спорадический ЛАМ, как правило, является прогрессирующим заболеванием со снижением легочной функции [4, 21].

Пациентам с прогрессирующим течением ТС-ЛАМ рекомендуются регулярное наблюдение и повторные исследования функции дыхания для своевременного выявления изменений, требующих вмешательства. У пациентов с ТС-ЛАМ и минимально выраженными симптомами риск тяжелого ЛАМ ниже, чем при спорадическом заболевании [18].

Рекомендации

1. Пациенты с ТС-ЛАМ и изначально нормальной функцией легких, сохраняющие стабильное состояние в течение 1-го года наблюдения, не нуждаются в регулярном наблюдении пульмонологом и в мониторинге легочной функции. Необходимость в регулярном наблюдении пульмонологом и повторных исследованиях легочной функции возникает при развитии респираторных симптомов. (Сила доказательств: мнение экспертов / C. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Врачи, участвующие в лечении пациентов с ТС, и сами пациенты должны быть информированы о необходимости обращения к пульмонологу при появлении респираторных симптомов. Это положение должно быть отражено в памятке для пациентов и врачей общей практики. (Сила доказательств: мнение экспертов / C. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).

Ведение больных

Общие рекомендации

Пациентам с ЛАМ, как и с другими заболеваниями легких, следует напоминать о необходимости поддержания нормальной массы тела и воздержания от курения. Диагноз редкого заболевания и его последствия часто вызывают у пациентов ощущение изоляции. Объединение пациентов в группы помогает решить многие вопросы.

Советы пациентам с пневмотораксом

При ЛАМ повышается риск развития пневмоторакса, который возникает примерно у 40 % пациентов как первое проявление заболевания и в 66 % случаев после установления диагноза [10, 55]. Частота повторных пневмотораксов при ЛАМ составляет около 75 % [29].

Рекомендации

Пациенты как со спорадическим ЛАМ, так и с ТС-ЛАМ, включая больных с минимально выраженными клиническими симптомами или их отсутствием, должны быть предупреждены о риске возникновения пневмоторакса и о необходимости срочно обратиться за медицинской помощью при появлении признаков пневмоторакса.

Сила доказательств: A. Качество доказательств: среднее. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее.

Советы женщинам с ЛАМ и ведение беременности

Вероятно, что беременность при ЛАМ создает повышенный риск развития пневмоторакса и хилоторакса [10, 56–60] и может ускорять снижение функции легких [61]. Возможно, что женщины с изначально низкими показателями легочной функции хуже переносят пневмоторакс и хилоторакс во время беременности. Беременность также повышает риск кровотечения из ангиомиолипом [62–65].

Рекомендации

1. Решение о беременности принимает сама женщина. Однако все женщины с ЛАМ, включая тех, у кого симптомы отсутствуют или выражены минимально, должны быть проинформированы о повышенном риске развития пневмоторакса и хилоторакса в период беременности. Этот риск еще более повышается у женщин, перенесших повторные пневмотораксы или плевральный выпот вне беременности, а также у женщин с низкими показателями легочной функции. (Сила доказательств: мнение экспертов / B. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Беременные женщины с ЛАМ до или вскоре после наступления беременности должны быть проинформированы о повышенном риске развития

пневмоторакса, хилоторакса и кровотечения из ангиомиолипом. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

- Женщины с ТС перед наступлением беременности должны получить консультацию у генетика. (Сила доказательств: А. Качество доказательств: хорошее. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
- Во время беременности женщины нуждаются в наблюдении пульмонологом и гинекологом, знакомыми с особенностями ЛАМ. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
- Представляется целесообразным разубедить женщин с тяжелым заболеванием в решении забеременеть, но это решение должно быть индивидуальным. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Отказ от эстрогенов, включая контрацептивы и гормонзаместительную терапию (ГЗТ)

Прием эстрогенов может вызвать прогрессирование легочного ЛАМ [66–69].

Рекомендации

Женщины с ЛАМ должны избегать приема эстрогенсодержащих препаратов, включая комбинированные пероральные контрацептивы и ГЗТ. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Информация для пациентов о воздушных перелетах

Сообщения о развитии пневмоторакса во время воздушных перелетов дают основание для совета больным ЛАМ не путешествовать по воздуху [70]. Больные спорадическим и ТС-ЛАМ при сохранной функции легких не нуждаются в особых мерах предосторожности или отказе от воздушных перелетов. Пациентам с поздними стадиями заболевания следует обсудить возможность ингаляций кислорода во время перелета для профилактики гипоксемии и осложнений пневмоторакса в случае его развития.

Рекомендации

- Пациентам со спорадическим ЛАМ или ТС-ЛАМ при минимально выраженных симптомах воздушные перелеты не противопоказаны. Их следует предупредить о необходимости отказа от перелетов при появлении новых респираторных симптомов до консультации со специалистом. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

- Пациенты с поздними стадиями заболевания должны обсудить необходимость кислородной поддержки во время перелета и воздерживаться от перелетов при появлении новых респираторных симптомов до консультации со специалистом. Если нелеченный пневмоторакс у таких больных может иметь серьезные последствия, следует искать альтернативные способы путешествия. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
- Авиaperелеты противопоказаны пациентам с диагностированным, но нелеченным пневмотораксом или перенесшим пневмоторакс в течение предыдущего месяца. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Легочная реабилитация

Специальные исследования роли легочной реабилитации при ЛАМ не проводились, тем не менее на больных ЛАМ можно экстраполировать результаты, полученные при других заболеваниях легких, в т. ч. ХОБЛ [71].

Рекомендации

Легочная реабилитация должна рекомендоваться пациентам с ЛАМ, страдающим от одышки. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Вакцинация против гриппа и пневмококка

Эффект профилактической вакцинации больных с ЛАМ не изучался, но, по аналогии с ХОБЛ, ее можно рекомендовать пациентам со сниженной функцией легких [72].

Рекомендации

Пациентам с ЛАМ следует предлагать вакцинацию против гриппа и пневмококка. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Диагностика и лечение остеопороза

У значительной части пациентов с ЛАМ снижена минеральная плотность костей [73]. Учитывая быстрое снижение минеральной плотности костей после трансплантации легких, пациентам с тяжелым легочным ЛАМ и остеопенией любой локализации рекомендуется раннее начало агрессивной терапии. Также желательны силовые тренировки.

Рекомендации

- У пациентов с ЛАМ, особенно у женщин в постменопаузе, следует периодически исследовать минеральную плотность костей. (Сила доказа-

тельств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

2. При выявлении остеопороза у больных ЛАМ его следует лечить как остеопороз при других заболеваниях. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Учитывая быстрое снижение минеральной плотности костей после трансплантации легких, пациентам с тяжелым легочным ЛАМ и остеопенией любой локализации рекомендуется раннее начало агрессивной терапии. Помимо лекарственного лечения, рекомендуются силовые тренировки в связи с растущим объемом доказательств, что силовые тренировки улучшают костную плотность. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Ингаляционные бронходилататоры

Четверть пациентов с ЛАМ отвечают на ингаляционные бронходилататоры по стандартным объективным критериям, еще у большей части может быть достигнут клинический эффект [8, 36]. У пациентов, отвечающих на бронходилататоры, обычно имеется бронхиальная обструкция и ОФВ₁ снижается быстрее. У некоторых пациентов с ЛАМ имеются воспалительные изменения в бронхиолах [36], тем не менее эффективность ингаляционных кортикостероидов при этом заболевании не изучалась.

Рекомендации

Пациентам с бронхиальной обструкцией целесообразно провести пробное лечение бронходилататорами и при их эффективности продолжить лечение. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Гормональная терапия: прогестерон

Несмотря на широкое использование прогестерона при ЛАМ [18], рандомизированные плацебо-контролируемые исследования его эффективности не проводились. Результаты некоторых серий случаев и отдельных наблюдений позволяют предполагать, что у некоторых пациентов такое лечение эффективно. Тем не менее серии случаев не позволяют сделать заключение о целесообразности назначения прогестерона, поскольку сообщения об успешном лечении публикуются значительно чаще, чем о неэффективном.

Прогестерон чаще назначался пациентам с более быстрым прогрессированием заболевания. Применение прогестерона у таких больных было, как правило, неэффективным с точки зрения ухудшения легочной функции или одышки и только в 1 наблюдении было получено незначительное снижение темпов падения TLCO [4, 21].

Рекомендации

1. Прогестерон (перорально или внутримышечно) не следует широко применять у больных ЛАМ. (Сила доказательств: I. Качество доказательств: низкое. Польза: сомнительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. У больных с быстрым прогрессированием легочной функции или респираторных симптомов может назначаться пробное лечение внутримышечным прогестероном. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Лечение прогестероном следует продолжать 12 мес. с оценкой клинического состояния и легочной функции каждые 3 мес. Если спустя 1 год лечения выраженность симптомов и функция легких продолжают ухудшаться с той же скоростью, лечение следует прекратить. (Сила доказательств: мнение экспертов / С. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).

Гормональная терапия: прочие антиэстрогенные препараты

Несмотря на многочисленные сообщения о применении овариэктомии [74–78], тамоксифена [79–82] и агонистов GnRH [83–85] при ЛАМ, эффективность этой антиэстрогенной стратегии не подтверждена убедительными доказательствами. Результаты 1 недавно проведенного открытого исследования, в котором 11 пациентов лечились агонистом GnRH трипторелином, показали полное отсутствие эффекта и снижение минеральной плотности костей на фоне лечения [86].

Рекомендации

Пациентам с ЛАМ не показано какое-либо гормональное лечение, кроме прогестерона. (Сила доказательств: I. Качество доказательств: низкое. Польза: сомнительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Ингибиторы mTOR

Наследуемые мутации генов TSC-1 и TSC-2 вызывают ТС, в то время как приобретенные (соматические) мутации любого из этих генов ассоциируются со спорадическим ЛАМ. При ЛАМ происходит конститутивная активация m-TOR [12, 13]. В 2 проспективных открытых клинических исследованиях было показано уменьшение объема ангиомиолипом под влиянием ингибитора m-TOR сиролимуса [14, 15], но при этом не оценивалось влияние препарата на кровотечение из ангиомиолипом. Более того, не проводилось сравнения соотношения риск / польза с другими видами лечения ангиомиолипом (катетерной эмболизацией и консервативной хирургией). Влияние ингибиторов m-TOR на функцию легких не изучено; эти препараты могут вызывать побочные

эффекты. В будущем ингибиторы m-TOR могут найти применение в лечении ЛАМ, но требуются дальнейшие исследования.

Рекомендации

1. Сиролимус не следует применять для лечения ЛАМ вне клинических исследований. Больные ЛАМ должны принимать участие в клинических испытаниях при любой возможности. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Ингибиторы m-TOR не являются препаратами первого выбора при ангиомиолипомах почек. Сиролимус можно применять в специализированных клиниках у отдельных пациентов с клинически значимыми ангиомиолипомами или лимфангиолейомиоматозными узлами, не подлежащими эмболизации или консервативной хирургии. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Учитывая вероятную эффективность лечения сиролимусом при отсутствии научных доказательств, возможно назначение препарата отдельным пациентам с быстрым ухудшением функции легких или нарастанием симптомов в специализированных центрах после тщательной оценки соотношения риска и пользы. В период лечения сиролимусом необходимо каждые 3 мес. тщательно оценивать эффекты лечения, переносимость препарата и влияние на функцию легких. При включении пациента в лист ожидания трансплантации легких лечение сиролимусом необходимо прекратить. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. При 1-м эпизоде пневмоторакса можно провести химический плевродез. При неэффективности первоначального лечения, включая плевродез, показано хирургическое вмешательство с учетом клинического состояния больного и опыта местных врачей. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Пациентам с повторным пневмотораксом показано хирургическое вмешательство с учетом их клинического состояния и опыта местных врачей. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
4. Пациентам, перенесшим плевродез или плеврэктомию, трансплантацию легких во избежание плевральных осложнений нужно производить в трансплантационных центрах, имеющих опыт работы с ЛАМ. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
5. Ранее перенесенные плевродез или плеврэктомию у пациентов с ЛАМ не являются противопоказанием для трансплантации легких. Однако такие пациенты должны быть информированы о повышенном риске периоперационного плеврального кровотечения. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Осложнения и сопутствующие заболевания

Ведение больных с пневмотораксом

Пневмоторакс, возникающий у большинства пациентов, приводит к длительным госпитализациям и часто рецидивирует. Консервативное лечение связано с более высокой частотой рецидивов, чем плевродез через дренажную трубку или соответствующие хирургические вмешательства [10, 15]. Трансплантация легких у пациентов, ранее подвергавшихся хирургическим вмешательствам на легких или плевре, связана с техническими сложностями и высоким риском периоперационного кровотечения [38, 55, 87, 88].

Рекомендации

1. Лечение пневмоторакса при ЛАМ должно проводиться совместно пульмонологом и торакальным хирургом. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Лечение клинически значимого хилоторакса выбирают индивидуально с учетом клинического состояния больного, объема выпота, склонности к рецидивированию, респираторного статуса и возможности трансплантации легких в будущем. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Лечение хилоторакса

Хилоторакс при ЛАМ может протекать почти бессимптомно, но может вызывать выраженную одышку. Методы лечения хилоторакса при ЛАМ [11, 37, 81, 89–94] выбирают с учетом объема и клинической значимости выпота, сопутствующих заболеваний и местного опыта [91]. Для уменьшения выработки хилезной жидкости пациентам иногда назначают безжировую диету (с добавлением пероральных триглицеридов среднего размера или без) или безжировое парентеральное питание [95]. При небольшом объеме выпота показаны наблюдение или торакоцентез.

Рекомендации

1. Пациентам с хилотораксом назначают безжировую диету с добавлением среднецепочечных триглицеридов. (Сила доказательств: мнение экспертов / С. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Лечение клинически значимого хилоторакса выбирают индивидуально с учетом клинического состояния больного, объема выпота, склонности к рецидивированию, респираторного статуса и возможности трансплантации легких в будущем. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Лечение и наблюдение больных с ангиомиолипомами

Опыт основывается на описаниях серий случаев. Эмболизация и нефрон-сберегающие хирургические вмешательства достаточно безопасны, не оказывают негативного влияния на функцию почек как у специально отобранных больных [96, 97], так и при острых почечных кровотечениях [98], в т. ч. у беременных [64]. Эмболизацию можно выполнять при остром кровотечении, она менее инвазивна, не требует общей анестезии, но иногда ее приходится проводить повторно. У пациентов с кровотечением из ангиомиолипомы эмболизация более предпочтительна, чем хирургическое вмешательство, хотя исследования, сравнивающие эти 2 метода, не проводились. Выбор вмешательства определяется техническими факторами, связанными с опухолью, и местным опытом. При отсутствии кровотечения предпочтительны нефрон-сберегающие хирургические вмешательства, особенно при подозрении на злокачественное образование. Необходимо помнить о риске ложной диагностики карциномы [99]. В сомнительных случаях интраоперационная экспресс-биопсия с исследованием замороженных срезов помогает принять решение относительно объема операции. Лучше всего принимать решение индивидуально после скринингового выявления ангиомиолипом или в зависимости от клинических проявлений, а не в условиях острого кровотечения. В связи с этим важна ранняя диагностика ангиомиолипом.

Рекомендации

1. Пациентов нужно информировать о необходимости обратиться за неотложной медицинской помощью при появлении признаков кровотечения из ангиомиолипомы. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Эмболизация должна быть методом выбора при кровотечении из ангиомиолипомы. В зависимости от местного опыта также могут использоваться нефрон-сберегающие хирургические вмешательства. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. В отдельных случаях, когда нельзя исключить злокачественную опухоль и показаны нефрон-сберегающие хирургические вмешательства, до их проведения следует выполнить эмболизацию. При этом необходимо учитывать технические аспекты, определяемые особенностями кровоснабжения опухоли и местным опытом. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

В каких случаях при отсутствии симптомов показано лечение ангиомиолипомы?

Риск кровотечения определяется размерами ангиомиолипомы и высок при размерах опухоли ≥ 4 см и наличии аневризм ≥ 5 мм [50, 100, 101].

Рекомендации

1. Бессимптомные ангиомиолипомы почек размером < 4 см не следует лечить, но нужно наблюдать с помощью ультразвука ежегодно до появления клинических проявлений. Если ультразвуковая диагностика недостаточно надежна по техническим причинам, следует выполнять КТ или МРТ (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Ангиомиолипомы почек размером > 4 см или с аневризмами > 5 мм в диаметре имеют повышенный риск кровотечения и должны контролироваться ультразвуком 2 раза в год для оценки скорости роста. Следует рассматривать возможность их эмболизации и нефрон-сберегающих операций. (Сила доказательств: мнение экспертов / А. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Трансплантация легких при ЛАМ

На ЛАМ приходится 1,1 % всех трансплантаций легких [102]. ЛАМ более благоприятен для трансплантации легких по сравнению с другими заболеваниями [38, 88, 103, 104]. В одном недавнем исследовании выживаемость пациентов после трансплантации легких по поводу ЛАМ составила 86 % через 1 год, 76 % через 3 года и 65 % через 5 лет [104].

Показания к трансплантации легких

В связи с небольшим количеством больных и разной скоростью снижения легочной функции при ЛАМ однозначных рекомендаций не существует. В недавнем обзоре, посвященном больным ЛАМ, перенесшим трансплантацию легких, большинство имели тяжелую бронхиальную обструкцию и были оперированы при ОФВ₁ ~ 25 % и DLCO — 27 % от должных величин [104]. Пациентов следует направлять на трансплантацию легких, когда они достигают III–IV функционального класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA) с тяжелым нарушением функции легких и низкой переносимостью нагрузки ($V'O_{2max} < 50$ %_{долж.}, гипоксемия в покое). У пациентов старше 65 лет трансплантацию производят в исключительных случаях.

Рекомендации

Пациентов следует направлять на трансплантацию легких, когда они достигают III–IV функционального класса по NYHA с гипоксемией в покое, тяжелым нарушением функции легких и низкой переносимостью физической нагрузки ($V'O_{2max} < 50$ %_{долж.}). (Сила доказательств: А. Качество доказательств: среднее. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Какой тип трансплантации показан при ЛАМ?

При ЛАМ выполняют пересадку как одного, так и обоих легких (чаще). После 2-сторонней трансплантации более значительно улучшается функция легких и реже развиваются осложнения ЛАМ, однако выживаемость пациентов при обоих типах трансплантации одинакова [104, 105].

Рекомендации

Выбор 1- или 2-сторонней трансплантации легких при ЛАМ определяется факторами хирургической техники и доступностью донорских органов. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: среднее. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Особенности трансплантации легких при ТС

Пациентам с ТС проводилась успешная пересадка легких по поводу тяжелого ЛАМ. [106, 107]. Трансплантация при ТС не имеет специфичных проблем, но у пациентов с ТС-ЛАМ обычно присутствует больше сопутствующих заболеваний, чем у пациентов со спорадическим ЛАМ. Влияние сопутствующей патологии и ее лечения требуют тщательной предтрансплантационной оценки.

Рекомендации

1. Наличие ТС не препятствует проведению трансплантации легких по поводу ЛАМ. У некоторых пациентов могут быть медицинские или когнитивные проблемы, связанные с ТС, которые мешают трансплантации. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Пациенты с ТС-ЛАМ при решении вопроса о трансплантации легких нуждаются в тщательном всестороннем обследовании. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Влияет ли наличие ангиомиолипомы на совместимость трансплантата легкого?

При ЛАМ важно выявить почечную ангиомиолипому до проведения трансплантации, поскольку доказана высокая вероятность кровотечения из крупных ангиомиолип. В ходе предоперационного обследования ангиомиолипозы почек выявляют у 35–38 % пациентов с ЛАМ [107, 108]. Наличие ангиомиолипозы не повышает риска развития почечной недостаточности после трансплантации легких [107, 108].

Рекомендации

1. Ангиомиолипома не является противопоказанием для трансплантации легких, но может влиять на совместимость трансплантата, ход операции и послеоперационное течение. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Поль-

за: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

2. Наличие ангиомиолипозы почек должно быть установлено до операции, и угроза кровотечения должна быть устранена до трансплантации. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Следует ли оценивать вероятность рецидива ЛАМ в трансплантированном легком?

Рецидив ЛАМ в пересаженном легком после 1- или 2-сторонней трансплантации происходит редко и обычно не имеет клинических проявлений. Рецидив ЛАМ выявляют либо на аутопсии, либо при биопсии легкого, выполненной по другому поводу. Рецидив ЛАМ не влияет на выживание после трансплантации [38, 88, 104, 109–111].

Рекомендации

Не следует обследовать всех больных после трансплантации легкого для выявления рецидива ЛАМ. (Сила доказательств: D. Качество доказательств: низкое. Польза: отсутствует. Согласие экспертов: очень хорошее).

Режимы иммуносупрессии после трансплантации легких при ЛАМ

Используют те же режимы иммуносупрессии, что и после трансплантации по поводу других заболеваний [88, 103, 107, 112]. Показатель заболеваемости в результате длительной иммуносупрессии при ЛАМ аналогичен таковому при прочих заболеваниях [88].

Рекомендации

Посттрансплантационный режим при ЛАМ не имеет особенностей по сравнению с другими заболеваниями. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Заключение

Данный документ является 1-м международным клиническим руководством по ЛАМ — редкому мульти-системному заболеванию. Его создание потребовало участия многих специалистов из разных стран, главным образом, из Европы и США. Отсутствие достаточной доказательной базы при этом редком заболевании потребовало использования соглашений между экспертами, в результате чего рекомендации основаны на сочетании доказательств и мнения экспертов. В данном документе впервые предложены диагностические критерии ЛАМ, рекомендации по обследованию пациентов, скринингу групп риска по ЛАМ, обсуждаются вопросы прогноза и ведения больных. Главная цель этого документа — улучшить состояние больных благодаря ранней диагностике и оптимиза-

ции ведения в странах с разным уровнем здравоохранения. Руководство будет регулярно пересматриваться, и в него будут включаться все новые сведения.

Литература

- Johnson S. Lymphangiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 254–264.
- Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 661–668.
- Urban T., Lazor R., Lacronique J. et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 321–337.
- Johnson S.R., Tattersfield A.E. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 628–633.
- Aubry M.C., Myers J.L., Ryu J.H. et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a man. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 749–752.
- Schiavina M., Di Scioscio V., Contini P. et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 96–98.
- Avila N.A., Kelly J.A., Chu S.C. et al. Lymphangiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 216: 147–153.
- Chu S.C., Horiba K., Usuki J. et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangiomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041–1052.
- Moss J., DeCastro R., Patronas N.J. et al. Meningiomas in lymphangiomyomatosis. *J. A. M. A.* 2001; 286: 1879–1881.
- Johnson S.R., Tattersfield A.E. Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052–1057.
- Ryu J.H., Doerr C.H., Fisher S.D. et al. Chylothorax in lymphangiomyomatosis. *Chest* 2003; 123: 623–627.
- Goncharova E.A., Goncharov D.A., Eszterhas A. et al. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 30958–30967.
- Kenerson H., Folpe A.L., Takayama T.K. et al. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum. Pathol.* 2007; 38: 1361–1371.
- Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 140–151.
- Davies D.M., Johnson S.R., Tattersfield A.E. et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 200–203.
- McCrory D.C., Lewis S.Z. Methodology and grading for pulmonary hypertension evidence review and guideline development. *Chest* 2004; 126 (Suppl. 1): 11S–13S.
- Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E. et al. Management of spontaneous pneumothorax: An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. *Chest* 2001; 119: 590–602.
- Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 105–111.
- Johnson S.R., Whale C.I., Hubbard R.B. et al. Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59: 800–803.
- Kitaichi M., Nishimura K., Itoh H. et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 527–533.
- Taveira-DaSilva A.M., Stylianou M.P., Hedin C.J. et al. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126: 1867–1874.
- Carrington C.B., Cugell D.W., Gaensler E.A. et al. Lymphangiomyomatosis. Physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 116: 977–995.
- Matsui K., Beasley M.B., Nelson W.K. et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 479–484.
- Corrin B., Liebow A., Friedman P. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am. J. Pathol.* 1975; 79: 348–382.
- Bonetti F., Chiodera P.L., Pea M. et al. Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. *HMB45 for diagnosis. Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17: 1092–1102.
- Matsui K., Takeda K., Yu Z.X. et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1002–1009.
- Glassberg M.K., Elliot S.J., Fritz J. et al. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangiomyomatosis via MMP-induced cell invasiveness. *J. Clin. Endocrinol.* 2008; 93: 1625–1633.
- Zompatori M., Poletti V., Battista G. et al. Diffuse cystic lung disease in the adult patient. *Radiol. Med. (Torino)* 2000; 99: 12–21.
- Steagall W.K., Glasgow C.G., Hathaway O.M. et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangiomyomatosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007; 293: L800–L808.
- Avila N.A., Chen C.C., Chu S.C. et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology* 2000; 214: 441–446.
- Lenoir S., Grenier P., Brauner M.W. et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology* 1990; 175: 329–334.
- Muller N.L., Chiles C., Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology* 1990; 175: 335–339.
- Abbott G.F., Rosado-de-Christenson M.L., Frazier A.A. et al. From the archives of the AFIP: lymphangiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25: 803–828.
- Helenon O., Merran S., Paraf F. et al. Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma. *Radiographics* 1997; 17: 129–144.
- Roach E.S., Sparagana S.P. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 643–649.
- Taveira-DaSilva A.M., Hedin C., Stylianou M.P. et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal

- smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1072–1076.
37. Taylor J.R., Ryu J., Colby T.V. et al. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1254–1260.
38. Boehler A., Speich R., Russi E.W. et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1275–1280.
39. Taveira-DaSilva A.M., Stylianou M.P., Hedin C.J. et al. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1427–1431.
40. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 111–117.
41. Costello L.C., Hartman T.E., Ryu J.H. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75: 591–594.
42. Moss J., Avila N.A., Barnes P.M. et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 669–671.
43. Castro M., Shepherd C.W., Gomez M.R. et al. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995; 107: 189–195.
44. Kim N.R., Chung M.P., Park C.K. et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. *Pathol. Int.* 2003; 53: 231–235.
45. Casper K.A., Donnelly L.F., Chen B. et al. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology* 2002; 225: 451–456.
46. Ewalt D.H., Sheffield E., Sparagana S.P. et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J. Urol.* (Baltimore) 1998; 160: 141–145.
47. Weiner D.M., Ewalt D.H., Roach E.S. et al. The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J. Am. Coll. Surg.* 1998; 187: 548–561.
48. L'Hostis H., Deminiere C., Ferriere J.M. et al. Renal angiomyolipoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up study of 46 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 1011–1020.
49. Nelson C.P., Sanda M.G. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J. Urol.* (Baltimore) 2002; 168: 1315–1325.
50. Steiner M.S., Goldman S.M., Fishman E.K. et al. The natural history of renal angiomyolipoma. *J. Urol.* (Baltimore) 1993; 150: 1782–1786.
51. Kennelly M.J., Grossman H.B., Cho K.J. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J. Urol.* (Baltimore) 1994; 152: 1988–1991.
52. Dickinson M., Ruckle H., Beagler M. et al. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin. Nephrol.* 1998; 49: 281–286.
53. Lazor R., Valeyre D., Lacronique J. et al. Low initial KCO predicts rapid FEV₁ decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Med.* 2004; 98: 536–541.
54. Cohen M.M., Pollock-BarZiv S., Johnson S.R. Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2005; 60: 875–879.
55. Almoosa K.F., Ryu J.H., Mendez J. et al. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274–1281.
56. Fujimoto M., Ohara N., Sasaki H. et al. Pregnancy complicated with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: case report. *Clin. Exp. Obstetr. Gynecol.* 2005; 32: 199–200.
57. Brunelli A., Catalini G., Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioleiomyomatosis and chylothorax. *Int. J. Gynaecol. Obstetr.* 1996; 52: 289–290.
58. McLoughlin L., Thomas G., Hasan K. Pregnancy and lymphangioleiomyomatosis: anaesthetic management. *Int. J. Obstetr. Anesth.* 2003; 12: 40–44.
59. Yockey C.C., Riepe R.E., Ryan K. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans. Med.* 1986; 87: 277–278, 293.
60. Warren S.E., Lee D., Martin V. et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis causing bilateral pneumothorax during pregnancy. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 55: 998–1000.
61. Cohen M.M., Freyer A.M., Johnson S.R. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Med.* 2009; 103: 766–772.
62. Raft J., Lalot J.M., Meistelman C. et al. Renal angiomyolipoma rupture during pregnancy. *Gynecol. Obstetr. Fertil* 2006; 34: 917–919.
63. Storm D.W., Mowad J.J. Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *Obstetr. and Gynecol.* 2006; 107: 490–492.
64. Morales J.P., Georganas M., Khan M.S. et al. Embolization of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy: case report and review. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2005; 28: 265–268.
65. Mascarenhas R., McLaughlin P. Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy – a diagnostic dilemma. *Ir. Med. J.* 2001; 94: 83–84.
66. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002; 57: 1085–1086.
67. Shen A., Iseman M.D., Waldron J.A. et al. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91: 782–785.
68. Wilson A.M., Slack H.L., Soosay S.A. et al. Lymphangioleiomyomatosis. A series of three case reports illustrating the link with high oestrogen states. *Scott. Med. J.* 2001; 46: 150–152.
69. Oberstein E.M., Fleming L.E., Gomez-Marin O. et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. *J. Women's Hlth* 2003; 12: 81–85.
70. Pollock-BarZiv S., Cohen M.M., Downey G.P. et al. Air travel in women with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2007; 62: 176–180.
71. Rehabilitation BTSSoCs-coP. BTS statement on pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001; 56: 827–834.
72. Managing stable COPD. *Thorax* 2004; 59: (Suppl. 1), i39–i130.
73. Taveira-DaSilva A.M., Stylianou M.P., Hedin C.J. et al. Bone mineral density in lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 61–67.
74. Adamson D., Heinrichs W.L., Raybin D.M. et al. Successful treatment of pulmonary lymphangioleiomyomatosis with oophorectomy and progesterone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 916–921.
75. Anker N., Francis D., Viskum K. 2 cases of lymphangioleiomyomatosis treated by hormonal manipulation. *Ugeskr. Laeg.* 1993; 155: 2354–2356.
76. Banner A.S., Carrington C.B., Emory W.B. et al. Efficacy of oophorectomy in lymphangioleiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 204–209.
77. Itoi K., Kuwabara M., Okubo K. et al. A case of pulmonary lymphangioleiomyomatosis treated with bilateral oophorecto-

- my and methyl-progesterone-acetate. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31: 1146–1150.
78. Kanbe A., Hajiro K., Adachi Y. et al. Lymphangiomyomatosis associated with chylous ascites and high serum CA-125 levels: a case report. *Jpn J. Med.* 1987; 26: 237–242.
 79. Brock E.T., Votto J.J. Lymphangioliomyomatosis: treatment with hormonal manipulation. *N. Y. St. J. Med.* 1986; 86: 533–536.
 80. Klein M., Krieger O., Ruckser R. et al. Treatment of lymphangioliomyomatosis by ovariectomy, interferon alpha 2b and tamoxifen — a case report. *Arch. Gynecol. Obstetr.* 1992; 252: 99–102.
 81. Svendsen T.L., Viskum K., Hansborg N. et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a case of progesterone receptor positive lymphangioliomyomatosis treated with medroxyprogesterone, oophorectomy and tamoxifen. *Br. J. Dis. Chest* 1984; 78: 264–271.
 82. Tomasian A., Greenberg M.S., Rumerman H. Tamoxifen for lymphangioliomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 745–746.
 83. de la Fuente J., Paramo C., Roman F. et al. Lymphangioliomyomatosis: unsuccessful treatment with luteinizing-hormone-releasing hormone analogues. *Eur. J. Med.* 1993; 2: 377–378.
 84. Desurmont S., Bauters C., Copin M.C. et al. Treatment of pulmonary lymphangioliomyomatosis using a GnRH agonist. *Rev. Mal. Respir.* 1996; 13: 300–304.
 85. Rossi G.A., Balbi B., Oddera S. et al. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 174–176.
 86. Harari S., Cassandro R., Chiodini J. et al. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioliomyomatosis. *Chest* 2008; 133: 448–454.
 87. Detterbeck F.C., Egan T.M., Mill M.R. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60: 139–143.
 88. Pechet T.T., Meyers B.F., Guthrie T.J. et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 301–308.
 89. Morimoto N., Hirasaki S., Kamei T. et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) developing chylothorax. *Intern. Med.* 2000; 39: 738–741.
 90. Christodoulou M., Ris H.-B., Pezzetta E. Video-assisted right supradiaphragmatic thoracic duct ligation for non-traumatic recurrent chylothorax. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29: 810–814.
 91. Avila N.A., Dwyer A.J., Rabel A. et al. CT of pleural abnormalities in lymphangioliomyomatosis and comparison of pleural findings after different types of pleurodesis. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186: 1007–1012.
 92. Druelle S., Aubry P., Levi-Valensi P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a 3-year follow-up of medroxyprogesterone acetate therapy. Apropos of a case. *Rev. Pneumol. Clin.* 1995; 51: 284–287.
 93. Zanella A., Toppan P., Nitti D. et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a case report in postmenopausal woman treated with pleurodesis and progesterone (medroxyprogesterone acetate). *Tumori* 1996; 82: 96–98.
 94. Worjcek P., Otto T., Jagieio R. et al. Use of pleuro-peritoneal shunt in the treatment of chronic chylothorax. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1998; 66: 473–479.
 95. Calvo E., Amarillas L., Mateos M.A. et al. Lymphangioliomyomatosis, chylous ascites, and diet. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41: 591–593.
 96. Hamlin J.A., Smith D.C., Taylor F.C. et al. Renal angiomyolipomas: long-term follow-up of embolization for acute hemorrhage. *Can. Assoc. Radiol. J.* 1997; 48: 191–198.
 97. Williams J.M., Racadio J.M., Johnson N.D. et al. Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 95–102.
 98. Igarashi A., Masuyama T., Watanabe K. et al. Long-term result of the transcatheter arterial embolization for ruptured renal angiomyolipoma. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2002; 93: 702–706.
 99. Bender B., Yunis E. The pathology of tuberous sclerosis. *Pathol. Annu.* 1982; 17: 339–382.
 100. van Baal J.G., Smits N.J., Keeman J.N. et al. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J. Urol. (Baltimore)* 1994; 152: 35–38.
 101. Yamakado K., Tanaka N., Nakagawa T. et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78–82.
 102. Trulock E.P. Lung transplantation: special considerations and outcome in LAM. In: Moss J., ed. *LAM and other diseases characterised by smooth muscle proliferation*. New York: Marcel Dekker; 1999. 65–78.
 103. Pigula F.A., Griffith B.P., Zenati M.A. et al. Lung transplantation for respiratory failure resulting from systemic disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 1630–1634.
 104. Kpodonu J., Massad M.G., Chaer R.A. et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioliomyomatosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1247–1253.
 105. Boehler A. Lung transplantation for cystic lung diseases: lymphangioliomyomatosis, histiocytosis x, and sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 22: 509–516.
 106. Benden C., Rea F., Behr J. et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: the European experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 1–7.
 107. Reynaud-Gaubert M., Mornex J.F., Mal H. et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: the French experience. *Transplantation* 2008; 86: 515–520.
 108. Collins J., Muller N.L., Kazerooni E.A. et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: role of imaging in the assessment of complications related to the underlying disease. *Radiology* 1999; 210: 325–332.
 109. Nine J.S., Yousem S.A., Paradis I.L. et al. Lymphangioliomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1994; 13: 714–719.
 110. Bittmann I., Rolf B., Amann G. et al. Recurrence of lymphangioliomyomatosis after single lung transplantation: New insights into pathogenesis. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 95–98.
 111. Karbowniczek M., Astrinidis A., Balsara B.R. et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 976–982.
 112. Benden C., Boehler A., Faro A. Pediatric lung transplantation: Literature review. *Pediatr. Transplant.* 2008; 12: 266–273.

Перевод И.Э.Степаняна, С.И.Чикиной

Поступила 04.10.10

УДК 616.423-006-07/.08(035)