

Лимфангиолейомиоматоз: рентгеноморфологические сопоставления

М.В.Самсонова^{1,2}, А.С.Тимофеева³, П.В.Пахомов^{4,5}, Е.С.Першина⁶, А.Л.Черняев^{1,7},
М.А.Макарова^{1,3,8} ✉, А.В.Черняк^{1,8}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»: 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2
- ⁵ Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»: 121205, Россия, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, 46, стр.1
- ⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»: 117049, Россия, Москва, Ленинский просп., 8
- ⁷ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Россия, Москва, ул. Цюрипы, 3
- ⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — это редкое медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся опухолеподобным разрастанием гладкомышечных волокон в интерстициальной ткани легких, вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов, бронхиол, в лимфатических узлах. Заболевание описано преимущественно у женщин детородного возраста, средний возраст установления диагноза — около 35 лет. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование с участием пациенток ($n = 16$) с диагнозом ЛАМ, установленным в возрасте 17–53 лет (медиана (Me) — 39, HQ — 42,5; LQ — 30,5). Подсчет объемной площади поражения во всем объеме легких проводился с помощью программы *GE aws 3.2 Thoracic VCAR*. Для оценки площади поражения на гистологических срезах подсчитывались площади кистозных образований, в стенках которых были обнаружены гладкомышечные узелки. Для статистического анализа использовались тест Колмогорова—Смирнова, U-критерий Манна—Уитни ($p < 0,05$) и корреляционный анализ Спирмена. **Результаты.** По результатам морфометрического анализа гистологических препаратов легких показано отсутствие статистически значимой разницы у женщин молодого и старшего возраста. Выявлена корреляционная взаимосвязь между объемной площадью поражения по данным компьютерной томографии и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (коэффициент корреляции составил $-0,886$). При сравнении пациентов определено, что Me площади кист исходно была больше у лиц при ухудшении состояния, в то время как при меньшей площади кист состояние пациентов оставалось стабильным ($2,677 \text{ мм}^2$ vs $1,119 \text{ мм}^2$ соответственно). **Заключение.** Объемная площадь поражения при ЛАМ коррелирует с функциональными параметрами. Размер кист при ЛАМ может определять прогноз течения заболевания: формирование кист большого размера является фактором неблагоприятного прогноза, при котором повышается риск развития пневмоторакса.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, кисты в легких, компьютерная томография, морфометрия, патологическая анатомия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Этическая экспертиза. Работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У пациенток, данные которых приведены в исследовании, получено письменное добровольное информированное согласие. Исследование одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 05-23 от 15.05.23).

© Самсонова М.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Самсонова М.В., Тимофеева А.С., Пахомов П.В., Першина Е.С., Черняев А.Л., Макарова М.А., Черняк А.В. Лимфангиолейомиоматоз: рентгеноморфологические сопоставления. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 50–58. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-50-58

Lymphangiomyomatosis: X-ray morphological comparisons

Marya V. Samsonova^{1,2}, Anastasya S. Timofeeva³, Pavel V. Pakhomov^{4,5}, Ekaterina S. Pershina⁶, Andrey L. Cherniaev^{1,7}, Marina A. Makarova^{1,3,8} ✉, Alexander V. Cherniak^{1,8}

¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

² State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁴ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Volokolamskoe shosse 30, build. 2, Moscow, 123182, Russia

⁵ Branch of the Limited liability Company “Hadassah Medical LTD”: Bolshoy Boulevard 46, build. 1, Innovation Center Skolkovo, Moscow, 121205, Russia

⁶ Moscow City State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital No.1 named after N.I.Pirogov, Moscow Health Department”: Leninskiy prosp. 8, Moscow, 117049, Russia

⁷ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

⁸ State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Abstract

Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare, slowly progressing disease characterized by a tumor-like overgrowth of smooth muscle fibers in the interstitial lung tissue, around blood and lymph vessels, bronchi, bronchioles, in lymph nodes. The disease has mainly been described in women of childbearing age, with a mean age of diagnosis of about 35 years. **Methods.** This retrospective, cohort study included 16 patients who were diagnosed with LAM at the age of 17 – 53 years ($Me = 39$, $HQ = 42.5$, $LQ = 30.5$). The calculation of the volumetric area of cystic lesion in the entire volume of the lungs was carried out using the *GE aws 3.2 Thoracic VCAR software*. To assess the area of cystic lesion on histological sections, we calculated area of cystic formations, in the walls of which smooth muscle nodules were found. For statistical analysis, the Kolmogorov–Smirnov test, the Mann – Whitney U-test ($p < 0.05$), and the Spearman correlation analysis were used. **Results.** Morphometric analysis of histological preparations of the lungs showed no statistically significant difference between women of young age and older age. A correlation was found between the volumetric area of cystic lesion on CT and FEV_1 (correlation coefficient = -0.886). Baseline median area of cysts was larger in patients who later deteriorated, while condition of patients with a smaller area of cysts remained stable (2.677 vs 1.119 mm² correspondingly). **Conclusion.** The volumetric area of cystic lesions in LAM correlates with functional parameters. The size of cysts in LAM may determine the prognosis of the course of the disease, because the formation of larger cysts is an unfavorable prognostic factor that increases the risk of developing pneumothorax.

Key words: lymphangiomyomatosis, cysts in the lungs, computed tomography, morphometry, pathology.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. This work was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Voluntary written informed consent was obtained from the patients whose data was used in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation (protocol No.05-23 dated 05.15.23).

© Samsonova M.V. et al., 2024

For citation: Samsonova M.V., Timofeeva A.S., Pakhomov P.V., Pershina E.S., Cherniaev A.L., Makarova M.A., Cherniak A.V. Lymphangiomyomatosis: X-ray morphological comparisons. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 50–58 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-50-58

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — редкое медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся опухолеподобным разрастанием гладкомышечных волокон в интерстициальной ткани легких, вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов, бронхиол, в лимфатических узлах с последующей кистозной трансформацией легочной паренхимы [1, 2]. Заболевание встречается преимущественно у женщин детородного возраста, средний возраст установления диагноза — около 35 лет. ЛАМ страдают примерно 3,4–7,8 и 1 млн женщин [1].

Длительное время ЛАМ может протекать бессимптомно. Наиболее часто дебютом заболевания стано-

вятся спонтанный пневмоторакс, рецидивирующий хилоторакс или прогрессирующая одышка. Нередко болезнь также диагностируется при выявлении внелегочного проявления — ангиомиолипомы почки.

Поскольку спектр клинических проявлений ЛАМ широк, а степень их тяжести различна, можно предположить, что обследуются, в т. ч. выполняют генетический анализ на соматические мутации, только пациенты с выраженной симптоматикой. Как правило, в клетках пораженных органов обнаруживаются мутации в гене *TSC2* (*tuberous sclerosis complex — TSC*) [2, 3]. В начале 2-й половины XIX в. J.L.Cornog и H.T.Entertline (1966) впервые охарактеризованы клетки ЛАМ

и сделан вывод, что эти клетки фенотипически наиболее близки к клеткам гладкой мускулатуры и неотличимы от легочных поражений, обнаруживаемых при туберозном склерозе (аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание) [4].

Коллективом исследователей из Италии (1991) описана гистологическая гетерогенность ЛАМ [5]. Показано, что клетки ЛАМ состоят из субпопуляций двух типов:

- 1-й — миофибробластоподобные веретенообразные клетки, экспрессирующие специфичные для гладкой мускулатуры белки (α -актин, десмин, виментин);
- 2-й — эпителиоподобные клетки, экспрессирующие гликопротеин S100, являющийся специфическим маркером меланомы и незрелых меланочитов.

Эпителиоподобные клетки также характеризуются высокой иммунореактивностью при взаимодействии с моноклональным антителом к черной меланоме человека-45 (HMB-45) [6].

При микроскопическом исследовании легких выявляется триада патологических изменений:

- диффузная пролиферация гладкомышечных клеток в интерстиции легких;
- наличие ЛАМ-клеток, представленных неупорядоченно пролиферирующими клетками 2 типов — эпителиоидных и гладкомышечных;
- формирование кистозной трансформации.

В 80 % случаев на поверхности ЛАМ-клеток обнаруживаются прогестероновые и эстрогеновые рецепторы, что подтверждает гормональную зависимость заболевания. Более того, возникновение ЛАМ у женщин преимущественно детородного возраста, провокация проявлений ЛАМ вследствие лечения эстрогенами, во время менструации или беременности, а также благоприятное течение после наступления менопаузы также свидетельствуют в пользу гормональной природы данной патологии [7]. Однако окончательно роль гормонов в патогенезе ЛАМ остается неясной.

Таким образом, спорадический ЛАМ можно рассматривать как мультицентричный опухолеподобный процесс, обусловленный генетическим дефектом, который определяет аномальный ответ преимущественно гладкомышечных клеток на женские половые гормоны. ЛАМ-клетки обладают способностью к бесконтрольному росту, экспрессии гормональных рецепторов и протеаз, а также склонны к метастазированию [8].

Клинически выделяется определенный, вероятный или возможный спорадический ЛАМ. Спорадический определенный ЛАМ устанавливается на основе характерной кистозной трансформации легких по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) и при наличии характерных морфологических признаков в биоптате легкого. Кроме этого, диагноз определенный ЛАМ может быть установлен неинвазивно при наличии характерных изменений в легких по данным КТВР в сочетании с ангиолипомой почки и / или хилотораксом, хиллезным асцитом, лимфангиолейомиомой, поражением лимфатических узлов, уровнем эндотелиального фактора сосудов D (VEGF-D) в сыворотке крови > 800 пг / мл, при наличии туберозного склероза. В остальных случаях для установления точного диагноза требуется биопсия легких.

По данным стандартной рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК), как правило, предшествующей КТВР, изменения выявляются лишь на поздних стадиях заболевания, у 25 % больных РГ-картина может соответствовать норме. Вместе с тем первичные данные РГ ОГК могут оказаться полезными, т. к. в 50 % наблюдений первым признаком заболевания является спонтанный пневмоторакс [9–12].

Хотя наличие кист в легких можно заподозрить при РГ ОГК, все-таки КТВР — это приоритетное исследование в диагностике ЛАМ. Характерными признаками ЛАМ по данным КТВР ОГК являются четко очерченные округлые тонкостенные кисты, расположенные симметрично и равномерно в обоих легких (рис. 1). Размеры кистозных полостей могут

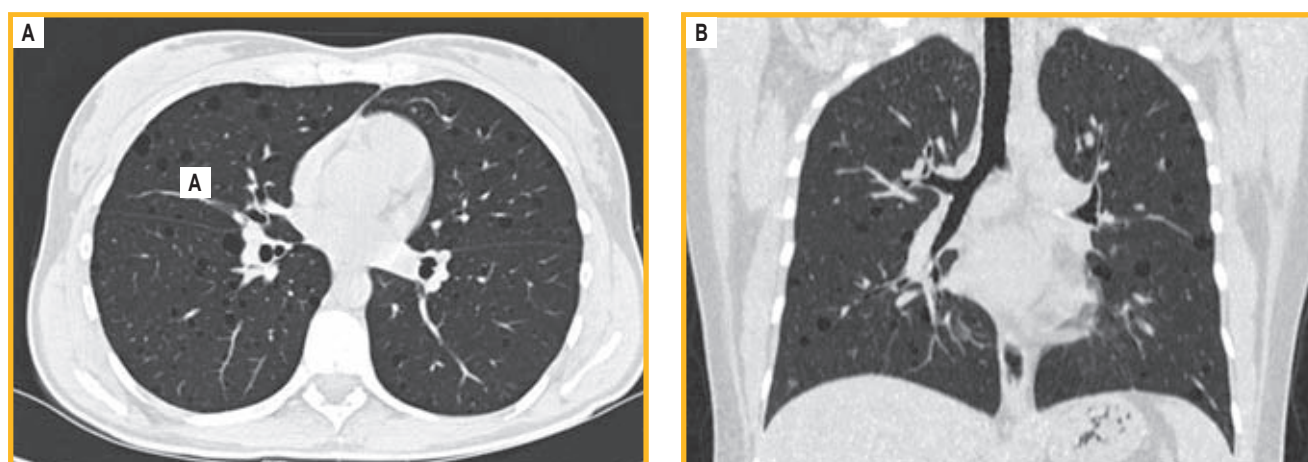


Рис. 1. Пациентка Ж. 45 лет. Лимфангиолейомиоматоз. Компьютерная томограмма легких: диффузно расположенные тонкостенные кистозные полости, А — сагитальный срез, В — фронтальный срез

Figure 1. Patient 45 years old. Lymphangiomyomatosis. Computed tomography of the lungs: diffusely located thin-wall cystic cavities, А — sagittal section, В — frontal section

составлять 1–45 мм в диаметре, толщина стенок — от почти невидимой до 2–4 мм, от единичных кист до почти полного замещения ими легочной ткани, от верхушек до нижних отделов [12]. Размеры кист обычно коррелируют со степенью поражения ткани легких [13]. Кисты в легких при ЛАМ образуются вследствие воздушной ловушки в бронхиолах, сдавленных в результате пролиферации гладких мышц. Причиной образования таких кист также может быть нарушение структуры эластических волокон в участках гладкомышечных разрастаний.

Несмотря на наличие в литературе свидетельств о том, что функциональная активность легких у пациентов с ЛАМ снижается с течением времени, данные об их зависимости от объемной площади поражения легочной ткани отсутствуют. Кроме того, остается неясным, влияет ли объем поражения на прогноз течения заболевания и функциональное состояние органа.

Целью настоящего исследования явилась оценка морфометрических показателей поражения легких при ЛАМ у пациентов разных возрастных групп и определение взаимосвязи этих показателей с функциональным состоянием легких и прогнозом течения заболевания.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование с участием пациенток ($n = 16$) с диагнозом ЛАМ, установленным в возрасте 17–53 (39 (30,5–42,5) лет (медиана (*Me*); интерквартильный размах).

Диагноз заболевания установлен на основании диагностических критериев ЛАМ, сформулированных группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества в руководстве по диагностике и лечению ЛАМ [12]. Преобладали лица со спорадическим ЛАМ — 13 (81 %), у 3 (19 %) — ЛАМ, ассоциированный с туберозным склерозом.

Курение в анамнезе установлено у 3 (19 %) пациенток.

На момент установления диагноза морфометрия проводилась по данным КТ и гистологии. Период наблюдения на момент исследования составил от 1 года до 8 лет.

В ходе исследования были получены проспективные данные. Пациенты были распределены на 2 группы согласно наличию или отсутствию критериев ухудшения. Критериями ухудшения считались хотя бы один из следующих:

- факт пневмоторакса;
- ухудшение спирометрических показателей (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на ≥ 120 мл в год).

Подсчет объемной площади поражения во всем объеме легких проводился с помощью программы *GE aws 3.2 Thoracic VCAR*. В легких выделялись зоны паренхимы и воздухоносных путей, что было необходимо для дальнейшей дифференцировки кист, заполненных воздухом, и мягких тканей паренхимы по плотности (рис. 2) в соответствии со шкалой Ха-



Рис. 2. Пациентка К. 30 лет. Лимфангиолейомиоматоз. Компьютерная томограмма легких (фронтальный разрез): синим цветом выделены кистозные полости

Figure 2. Patient 30 years old. Lymphangiomyomatosis. Computed tomography of the lungs (frontal section): cystic cavities are highlighted in blue

унсфилда (НУ), отражающей денситометрические показатели.

Для оценки площади поражения на гистологических срезах препараты были отсканированы с помощью автоматического цифрового сканирующего микроскопа *3DHISTECH Panoramic Midi* (Zeiss, Германия). С помощью программы *CaseViewer* (версия 2.4) подсчитывались площади кистозных образований, в стенках которых были обнаружены гладкомышечные узелки (рис. 3). Площади высчитывались по значению периметра кистозной полости на гистологических срезах.

Для статистического анализа применялись тест Колмогорова–Смирнова, U-критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$) и корреляционный анализ Спирмена.

Результаты

По результатам анализа данных КТ в легких пациентов с ЛАМ выявлены двусторонние тонкостенные кисты диаметром 1–10 мм и толщиной стенок до 2 мм без преимущественной локализации в каких-либо сегментах (см. рис. 1).

При гистологическом исследовании в паренхиме легких выявлялись узелки из пролиферирующих, местами веретеновидных гладкомышечных клеток. Под некоторыми из них сформировалась грануляционная ткань с расширенными тонкостенными сосудами.

Результаты морфометрической оценки кистозного поражения по данным КТ и на гистологических срезах приведены в таблице.

При исследовании взаимосвязи возникновения повторных пневмотораксов и факта курения у пациен-

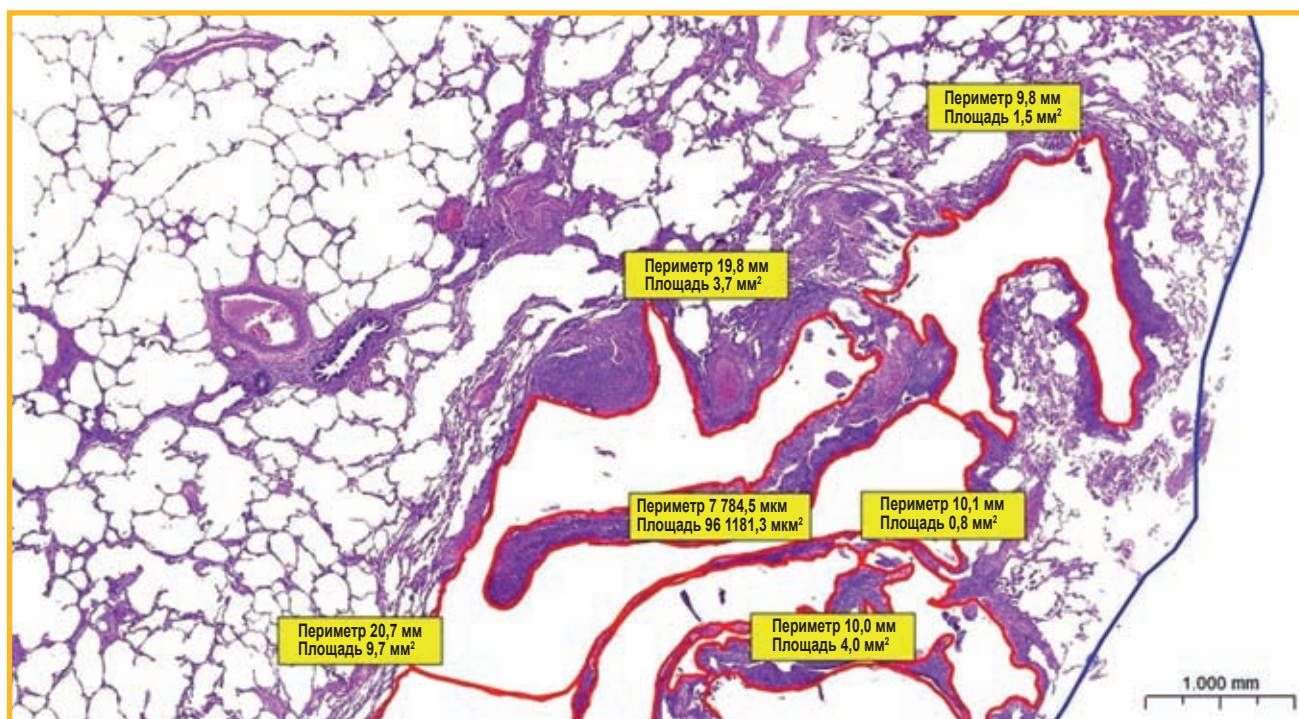


Рис. 3. Пациентка М. 25 лет. Лимфангиолейомиоматоз. Морфометрия кистозных полостей на гистологическом срезе: периметр кист обозначен красным цветом, граница паренхимы – синим цветом; окраска гематоксилином и эозином

Figure 3. Patient 25 years old. Lymphangiomyomatosis. Morphometry of cystic cavities on a histological section: the perimeter of the cysts is indicated with red, the border of the parenchyma is indicated with blue; hematoxylin and eosin staining

Таблица

Результаты морфометрической оценки кистозного поражения при лимфангиолейомиоматозе по данным компьютерной томографии легких и на гистологических срезах

Table

Results of morphometric assessment of cystic lesions in lymphangiomyomatosis according to computed tomography of the lungs and histological sections

Доля кистозного поражения на КТ, %	Площадь кисты на КТ, мм ²	Количество кист на КТ	Площадь кисты на гистологических срезах, мм ²	Количество кист на гистологических срезах
3,8 (2,2–6,1)	7,8 (4,2–12,2)	67,5 (45,8–161,8)	0,23 (0,10–0,64)	11 (6–13,2)

Примечание: КТ – компьютерная томография; данные представлены в виде медианы (интерквартильный размах).

Note: Data are presented as median (interquartile range).

тов с ЛАМ показано, что у курящих, в отличие от некурящих, статистически значимо чаще развивается повторный пневмоторакс (рис. 4).

При морфометрической оценке объемной площади кистозных полостей в легких по данным КТ и гистологического исследования статистически значимых различий у женщин молодого и старшего возраста не выявлено.

В результате исследования взаимосвязи между площадью кист на КТ и гистологических срезах методом корреляционного анализа Спирмена значимой корреляционной взаимосвязи не обнаружено.

При корреляционном анализе между объемной площадью поражения на КТ и данными ОФВ₁ обнаружена сильная корреляционная взаимосвязь ($n = 6$) (коэффициент корреляции составил $-0,886$; $p < 0,05$).

С момента установления диагноза за пациентками проводилось динамическое наблюдение. При каждом визите оценивались функция внешнего дыхания, одышка по опроснику Британского медицинского совета (*Medical Research Council Dyspnea Question-*

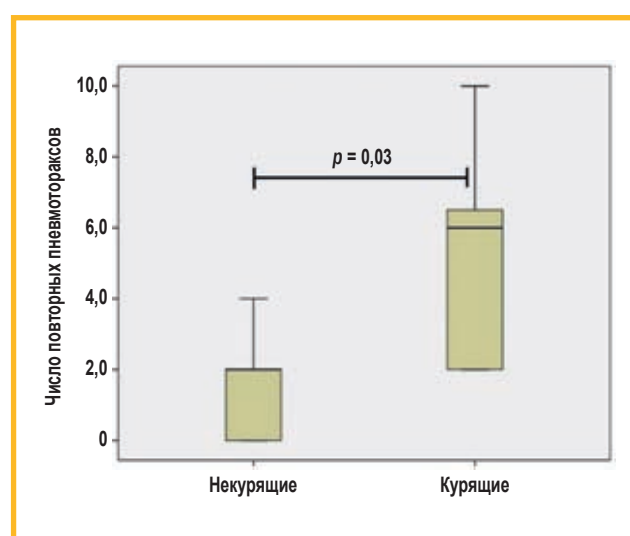


Рис. 4. Различия числа пневмотораксов в группах курящих и некурящих

Figure 4. Differences in the number of pneumothoraxes in the groups of smokers and non-smokers

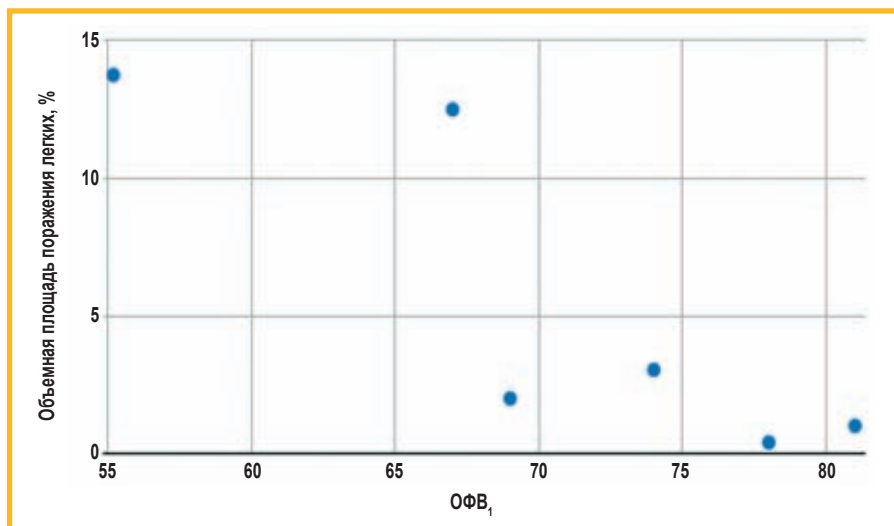


Рис. 5. Взаимосвязь объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и объемной площади поражения легких по данным компьютерной томографии

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 5. The relationship between the forced expiratory volume in 1 second and the volumetric area of lung damage according to computed tomography findings

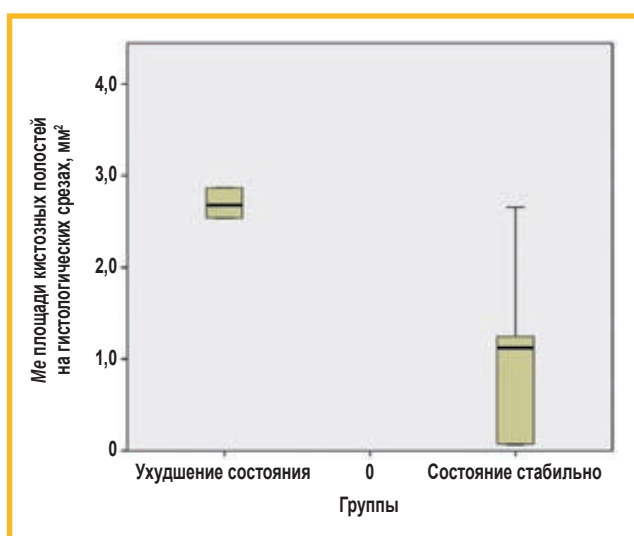


Рис. 6. Различия размеров кист у пациентов с заболеванием стабильного течения и при ухудшении состояния

Figure 6. Differences in cyst sizes in patients with stable disease and those who deteriorated

naire — MRC) и выраженность дыхательной недостаточности при помощи пульсоксиметрии в покое и при физической активности, выявлялись факты пневмоторакса.

При сравнении пациентов обеих групп выявлено, что исходно *Me* площади кист была больше у пациентов с ухудшением состояния, в то время как у пациентов с меньшей площадью кист состояние оставалось стабильным (2,677 мм² vs 1,119 мм²) (рис. 6).

При проведении бинарной логистической регрессии определен показатель R² Найджелкерка, который составил 0,806 ($p = 0,01$). Вероятность неблагоприятного прогноза течения заболевания у пациента при наличии кист площадью > 10 мм² продемонстрирована при помощи следующего уравнения:

$$P = 1 / (1 + e^z),$$

где $z = 7,089 \times X_1 - 13,699 \times X_2 + 9,52$ (X_1 — *Me* площади кист; $X_2 = 1$ при наличии кист площадью > 10 мм², $X_2 = 0$ при их отсутствии).

Обсуждение

С внедрением в широкую клиническую практику КТВР ОГК появилась возможность выявления большого спектра диффузных кистозных заболеваний легких. Опытный врач-рентгенолог, знакомый с характеристиками визуализации ЛАМ и других редких кистозных заболеваний легких, может диагностировать ЛАМ только на основании данных КТВР ОГК (чувствительность — 87 %, специфичность — 97 %) [14, 15]. Метод КТВР ОГК при ЛАМ ценен как для первичной диагностики, так и для оценки течения заболевания, однако при этом идет активный поиск прогностических факторов при ЛАМ, т. к. в настоящее время ни один из них не подтвержден проспективно.

На пневмоторакс жалуются $1/3$ пациентов, а развивается он в течение болезни у $2/3$ больных. Частота повторного спонтанного пневмоторакса при ЛАМ выше, чем при других хронических легочных заболеваниях. Показано, что факторами риска повторного развития пневмоторакса при ЛАМ является предшествующий пневмоторакс [16], а также курение [17]. По данным настоящего исследования выявлена взаимосвязь курения и возникновения спонтанного пневмоторакса. Кроме того, спонтанные рецидивирующие пневмотораксы при ЛАМ связаны с более быстрым темпом снижения ОФВ₁, большими размерами кист [18] и беременностью. Также у пациенток с более выраженной кистозной трансформацией легких по данным КТВР отмечались повторные пневмотораксы и прогрессирующее снижение ОФВ₁ в сравнении с таковыми у лиц с меньшей объемной площадью поражения легочной ткани.

Согласно литературным данным, функциональная активность легких у пациентов с ЛАМ прогрессивно снижается с течением времени [19, 20]. *A.M. Taveira-DaSilva et al.* (2022) показано, что у пациентов с ЛАМ, включенных в лист ожидания трансплантации легких, объемная площадь кистозного поражения достигает 50 %, размер кист коррелирует с ОФВ₁, а их число — с диффузионной способностью легких по монооксиду углерода [21]. Таким образом, установление взаимосвязи между морфометрическими показателями

ми, характеризующими кистозную трансформацию легких и функциональными параметрами, является важной и актуальной задачей. По результатам исследования продемонстрировано, что появление кист площадью $> 10 \text{ мм}^2$ является фактором, определяющим прогноз течения заболевания.

По результатам проведенного исследования не было выявлено взаимосвязи между объемом кистозного поражения легких по данным КТ-исследования и объемом, занимаемым кистами на гистологических срезах.

Обнаруженная в данном исследовании взаимосвязь площади кистозного поражения на КТВР и скоростных показателей спирометрии в целом отражает патогенез возникновения кистозных полостей. Имеющиеся при ЛАМ узелки по мере прогрессирования могут приводить к обструкции мелких бронхов, что вызывает расширение дистально расположенных альвеолярных ходов.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что морфометрические показатели кистозного поражения легких взаимосвязаны с их функциональной активностью, а формирование кист большего размера может быть одним из факторов (ухудшение функциональных показателей легких и развитие повторных пневмотораксов), определяющих прогноз течения заболевания.

Литература

- Henske E.P., McCormack F.X. Lymphangiomyomatosis – a wolf in sheep's clothing. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (11): 3807–3816. DOI: 10.1172/JCI58709.
- Jones A.C., Shyamsundar M.M., Thomas M.W. et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64 (5): 1305–1315. DOI: 10.1086/302381.
- Dabora S.L., Jozwiak S., Franz D.N. et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68 (1): 64–80. DOI: 10.1086/316951.
- Cornog J.L., Enterline H.T. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer.* 1966; 19 (12): 1909–1930. DOI: 10.1002/1097-0142(196612)19:12%3C1909::aid-cnrcr2820191219%3E3.0.co;2-r.
- Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. Cellular heterogeneity in lymphangiomyomatosis of the lung. *Hum. Pathol.* 1991; 22 (7): 727–728. DOI: 10.1016/0046-8177(91)90298-4.
- Zhe X., Schuger L. Combined smooth muscle and melanocytic differentiation in lymphangiomyomatosis. *J. Histochem. Cytochem.* 2004; 52 (12): 1537–1542. DOI: 10.1369/jhc.4A6438.2004.
- 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 (50): 17462–17467. DOI: 10.1073/pnas.0407971101.
- Henry M.T., McMahon K., Mackarel A.J. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (5): 1220–1227. DOI: 10.1183/09031936.02.00022302.
- Harari S., Torre O., Moss J. Lymphangiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (119): 34–44. DOI: 10.1183/09059180.00011010.

- 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 (2): 441–446. DOI: 10.1148/radiology.214.2.r00fe41441.
- Avila N.A., Kelly J.A., Dwyer A.J. et al. Lymphangiomyomatosis: correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis. *Radiology.* 2002; 223 (1): 189–197. DOI: 10.1148/radiol.2231010315.
- Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Ананьева Л.П. и др. Респираторная медицина: руководство. М.: Литтерра; 2017. Т. 3.
- Gupta N., Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymphangiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial 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.
- Илькович М.М., Новикова Л.Н., Двораковская И.В., Каменева М.Ю. Лимфангиолейомиоматоз легких: трудности диагностики. *Доктор.Ру.* 2008; 42 (5): 40–44. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/limfangioleyomiomatoz-legkih-trudnosti-dagnostiki/viewer>
- Gupta N., Meraj R., Tanase D. et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1196–1199. DOI: 10.1183/13993003.00570-2015.
- Almoosa K.F., McCormack F.X., Sahn S.A. Pleural disease in lymphangiomyomatosis. *Clin. Chest Med.* 2006; 27 (2): 355–368. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.01.005.
- Radzikowska E., Jaguś P., Sobiecka M. et al. Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangiomyomatosis. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1469–1475. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.005.
- 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 (3): L800–808. DOI: 10.1152/ajplung.00176.2007.
- Cohen M.M., Freyer A.M., Johnson S.R. Pregnancy experiences among women with lymphangiomyomatosis. *Respir. Med.* 2009; 103 (5): 766–772. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.11.007.
- 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 (1): 105–111. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
- Taveira-DaSilva A.M., Gopalakrishnan V., Yao J. et al. Computer grading of lung disease severity in patients with lymphangiomyomatosis referred for transplantation. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 362. DOI: 10.1186/s12890-02123-7.

Поступила: 19.10.23
Принята к печати: 12.01.24

References

- Henske E.P., McCormack F.X. Lymphangiomyomatosis – a wolf in sheep's clothing. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (11): 3807–3816. DOI: 10.1172/JCI58709.
- Jones A.C., Shyamsundar M.M., Thomas M.W. et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64 (5): 1305–1315. DOI: 10.1086/302381.
- Dabora S.L., Jozwiak S., Franz D.N. et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68 (1): 64–80. DOI: 10.1086/316951.
- Cornog J.L., Enterline H.T. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer.* 1966; 19 (12): 1909–1930. DOI: 10.1002/1097-0142(196612)19:12%3C1909::aid-cnrcr2820191219%3E3.0.co;2-r.
- Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. Cellular heterogeneity in lymphangiomyomatosis of the lung. *Hum. Pathol.* 1991; 22 (7): 727–728. DOI: 10.1016/0046-8177(91)90298-4.
- Zhe X., Schuger L. Combined smooth muscle and melanocytic differentiation in lymphangiomyomatosis. *J. Histochem. Cytochem.* 2004; 52 (12): 1537–1542. DOI: 10.1369/jhc.4A6438.2004.

7. Crooks D.M., Pacheco-Rodriguez G., DeCastro R.M. et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (50): 17462–17467. DOI: 10.1073/pnas.0407971101.
8. Henry M.T., McMahon K., Mackarel A.J. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (5): 1220–1227. DOI: 10.1183/09031936.02.00022302.
9. Harari S., Torre O., Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (119): 34–44. DOI: 10.1183/09059180.00011010.
10. Avila N.A., Chen C.C., Chu S.C. et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology*. 2000; 214 (2): 441–446. DOI: 10.1148/radiology.214.2.r00fe41441.
11. Avila N.A., Kelly J.A., Dwyer A.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis. *Radiology*. 2002; 223 (1): 189–197. DOI: 10.1148/radiol.2231010315.
12. Avdeev S.N., Anaev E.Kh., Ananyeva L.P. et al. [Respiratory medicine: guide]. Moscow: Litterra; 2017. Vol. 3 (in Russian).
13. Gupta N., Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial 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.
14. Ilkovich M.M., Novikova L.N., Dvorakovskaya I.V., Kameneva M.Yu. [Lymphangioleiomyomatosis of the lungs: diagnostic difficulties]. *Doktor.Ru*. 2008; 42 (5): 40–44. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/limfangioleyomiomatoz-legkih-trudnosti-diagnostiki/viewer> (in Russian).
15. Gupta N., Meraj R., Tanase D. et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1196–1199. DOI: 10.1183/13993003.00570-2015.
16. Almoosa K.F., McCormack F.X., Sahn S.A. Pleural disease in lymphangioleiomyomatosis. *Clin. Chest Med.* 2006; 27 (2): 355–368. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.01.005.
17. Radzikowska E., Jaguś P., Sobiecka M. et al. Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1469–1475. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.005.
18. Steagall W.K., Glasgow C.G., Hathaway O.M. et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 293 (3): L800–808. DOI: 10.1152/ajplung.00176.2007.
19. Cohen M.M., Freyer A.M., Johnson S.R. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Med.* 2009; 103 (5): 766–772. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.11.007.
20. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis 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. Taveira-DaSilva A.M., Gopalakrishnan, V., Yao, J. et al. Computer grading of lung disease severity in patients with lymphangioleiomyomatosis referred for transplantation. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 362. DOI: 10.1186/s12890-02123-7.

Received: October 19, 2023

Accepted for publication: January 12, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Mariya V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Senior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, State Budgetary Institution Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Moscow City Department of Healthcare; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Тимофеева Анастасия Станиславовна — студентка VI курса медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: timnastirita@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2053-4485>)

Anastasia S. Timofeeva, VI year student, Faculty of Medicine and Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: timnastirita@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2053-4485>)

Пахомов Павел Владимирович — младший научный сотрудник научно-клинического отдела лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; врач-рентгенолог филиала компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»; тел.: (495) 172-63-09; e-mail: pavel.v.pakhomov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-9334>)

Pavel V. Pakhomov, Junior Researcher, Scientific and Clinical Department of Radiation Diagnostics, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Radiologist, Branch of the Limited liability Company “Hadassah Medical LTD”; tel.: (495)

172-63-09; e-mail: pavel.v.pakhomov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-9334>)

Першина Екатерина Александровна — к. м. н., руководитель Центра лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3952-6865>)

Ekaterina A. Pershina, Candidate of Medicine, Head of the Radiation Diagnostics Center, Moscow City State Budgetary Healthcare Institution “N.I. Pirogov City Clinical Hospital No.1”, Moscow Health Department; tel.: (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3952-6865>)

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-код: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

Andrey L. Cherniaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Professor of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-код: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

Макарова Марина Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

Marina A. Makarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Alexander V. Cherniak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Physician of Functional Diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Участие авторов

Самсонова М.В. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста
Тимофеева А.С., Пахомов П.В. — проведение экспериментального этапа исследования, морфометрия, статистическая обработка, написание текста
Черняев А.Л., Першина Е.С. — анализ и интерпретации полученных данных, редактирование текста
Макарова М.А. — сбор материала, редактирование текста
Черняк А.В. — сбор материала, редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Samsonova M.V. — concept and design of the study, writing the text
Timofeeva A.S., Pakhomov P.V. — conducting the experimental stage of the study, morphometry, statistical processing, writing the text
Cherniaev A.L., Pershina E.S. — analysis and interpretation of the data obtained, editing the text
Makarova M.A. — collecting material, editing the text
Cherniak A.V. — collecting material, editing the text
 All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.