

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО.

Проверила:
д.м.н., Профессор Демко И.В.

Реферат: Лимфангиолейомиоматоз

Выполнила: врач-ординатор терапевт
Рыжова И.В.

От
проф. Демко

Красноярск, 2018г

Содержание

1. Определение
2. Распространенность
3. Патофизиология и патоморфология
4. Этиология и патогенез
5. Классификация
6. Клинические проявления
7. Диагностика ЛАМ
8. Гистологическая диагностика ЛАМ
9. Генетическая диагностика
10. Рентгенологическая, КТ и МРТ диагностика
11. Дифференциальный диагноз
12. Ведение больных
13. Лекарственная терапия ЛАМ
14. Литература

Определение

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое полисистемное заболевание, возникающее с подавляющим преимуществом у женщин репродуктивного возраста (18-50 лет). В основе ЛАМ лежит диссеминированный патологический процесс, характеризующийся опухолевидным разрастанием патологических гладкомышечноподобных клеток (ЛАМ-клетки) по ходу мелких бронхов, бронхиол, стенок кровеносных и лимфатических сосудов легких с последующей кистозной трансформацией легочной ткани, клинически проявляющейся прогрессирующей одышкой, пневмонией, хилотораксом, кровохарканьем. ЛАМ может возникать спорадически либо развиваться у больных с туберозным склерозным комплексом (ТСК). Ряд авторов наблюдают обострения ЛАМ во время беременности или назначения эстрогенов.

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля) – редкое генетическое заболевание, при котором во множестве органов и тканей образуются доброкачественные опухоли. Полисистемный характер нарушений порождает широкий спектр симптомов – повреждения мозга могут вызвать эпилепсию, снижение интеллекта; поражаются внутренние органы (почки, сердце, лёгкие), характерные новообразования кожи лица и глазного дна могут быть использованы при начальной диагностике.

Спорадический ЛАМ протекает, как правило, тяжелее и быстрее приводит к формированию легочной недостаточности и инвалидизации. Поэтому своевременное выявление у пациента с ЛАМ признаков ТСК может иметь прогностическое значение и определяет тактику ведения пациента. Некоторые авторы образно называют ЛАМ «разрушительной болезнью легких» (destructive lung disease).

Распространенность

Частота ЛАМ среди женщин с ТСК составляет от 26 до 39%, а ТСК диагностируют у 14,8% пациентов с ЛАМ. Приблизительно 85% случаев ЛАМ являются спорадическим.

По мнению М.М.Ильковича и соавт. установить истинную распространенность ЛАМ не представляется возможным, т.к. заболевание встречается редко, а диагностика его затруднена. Авторы при анализе собственного материала (n=66) констатируют, что диагностические ошибки составили 93%, а заключения морфологов были ошибочными более чем в половине случаев (54%), и в результате этого среднее время от начала заболевания до установления окончательного диагноза составило 3 года. Наиболее частыми ошибочными диагнозами, по поводу которых больные получали длительное (на протяжении месяцев и лет) лечение, были двусторонняя пневмония, туберкулез легких, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, идиопатический фиброзирующий альвеолит, гистиоцитоз Х легких, буллезная эмфизема, кистозная гипоплазия легких.

В 2006 г. в Регистре ЛАМ Национального института сердца, легких и крови США было зарегистрировано 230 случаев этого заболевания. В различных литературных источниках приводятся разноречивые данные о заболеваемости и распространенности ЛАМ. В руководстве по диагностике и лечению ЛАМ, подготовленном группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества (ЕРО) указывается, что распространенность ЛАМ составляет 1 случай на 400 тыс. взрослых женщин. По мнению экспертов, распространенность легочного ЛАМ оценивается на уровне 1-5 на 1 млн женщин. E.Anton et al., детально проанализировавшие составленный методом анкетирования «испанский реестр», в который включены 72 пациентки с ЛАМ, считают, что истинную заболеваемость и распространенность ЛАМ, из-за редкости данного заболевания, определить не представляется возможным. Из 72 пациенток спорадический ЛАМ был у 63 (87,5%) и ЛАМ, ассоциированный с ТСК, встречался только у 9 (12,5%) женщин.

Н.У.Park et al. в своей работе на основании проведенного всенародного опроса отмечают значительный рост, особенно с 2004 г., заболеваемости ЛАМ среди корейского народа. Авторами был сделан вывод о том, что причиной роста вновь диагностированных пациентов является результат увеличения выявления ранней стадии ЛАМ при широком использовании компьютерно-томографического (КТ)-скрининга грудной клетки, т.к. рутинная рентгенография не позволяла ранее 2004 г. визуализировать характерные для ЛАМ изменения в легких. Подобные закономерности увеличения выявленных больных ЛАМ отмечают S.R.Johnson et al. Авторы утверждают, что в связи с широким внедрением в клиническую практику КТ высокого разрешения, позволяющей с высокой достоверностью обнаруживать характерные для ЛАМ изменения в легких, а также с разработкой новых диагностических критериев данной патологии, заболевание выявляют все чаще. Можно прогнозировать, что вследствие усовершенствования диагностики показа тели заболеваемости и распространенности ЛАМ в ближайшее время будут возрастать.

Патофизиология и патоморфология

У больных ЛАМ в легких появляются особые ЛАМ клетки, которые представляют собой либо похожие на миофибробласты веретенообразные клетки, либо эпителиоидные клетки. Происхождение ЛАМ-клеток остается неясным, но известно, что они могут метастазировать по кровеносным или лимфатическим сосудам аналогично раковым клеткам. Генетике, иммунологии и гистохимии формирования ЛАМ-клеток посвящены многие работы. В своей публикации S.Naragi et al. детально, с точки зрения патофизиологии ЛАМ-клеток, интерпретировали регистрируемые клинико-морфологические изменения легочной ткани у больных ЛАМ. Авторы считают, что ЛАМ-клетки располагаются группами вокруг кист, вдоль бронхиол, кровеносных и лимфатических сосудов, образуя узлы разной величины, которые сдавливают лимфатические и кровеносные сосуды и бронхи. Поражение лимфатических сосудов, вероятно, является причиной развития хилоторакса или откашливания лимфы. Поражение кровеносных сосудов может вызывать микрокровоотечения, а поражение дыхательных путей приводит к бронхиальной обструкции, формированию воздушных «ловушек», а затем и кист. Появлению кист способствует и разрушение архитектоники легочной ткани матриксными металлопротеиназами и катепсином К, которые продуцируются ЛАМ-клетками.

Y.Fukuda et al. провели исследование структуры легких с помощью световой и электронной микроскопии, а также иммуногистохимические исследования с целью обнаружения эластина и -антитрипсина на препаратах, полученных при открытой биопсии. В образцах экстрагированной ткани авторы обнаружили в различных участках скопления клеток гладкой мускулатуры и снижение количества эластических волокон, их разрывы и грануляции. Иммуногистохимические исследования на эластин показали окрашивание аморфных компонентов эластических волокон в очагах скопления клеток гладкой мускулатуры. В этих участках также обнаруживался $\alpha 1$ -антитрипсин. По мнению авторов, есть основания предполагать, что эмфиземоподобные изменения при ЛАМ реализуются через деградацию эластических волокон в связи с нарушением баланса в системе эластаза – $\alpha 1$ -антитрипсин подобно вероятному механизму развития настоящей эмфиземы.

Туберозный склероз возникает вследствие мутаций в генах TSC1 и TSC2, которые также ответственны за развитие ЛАМ, причем мутации в гене TSC2 встречаются чаще. Ген TSC1 кодирует белок гамартин, ген TSC2 – белок туберин. Основная роль комплекса этих белков состоит в ингибировании фермента киназы, которая называется «мишенью рапамицина млекопитающих» (mammalian target of rapamycin – mTOR) и является

основным регулятором клеточного роста. Мутации в генах TSC2 и TSC1 приводят к активации киназы mTOR и к нерегулируемой пролиферации клеток .

Этиология и патогенез

Этиология ЛАМ в настоящее время до конца не изучена, однако установлено, что пациенты, страдающие ЛАМ, имеют мутации в тех же генах, что и лица с ТСК, а именно в генах TSC1 и TSC2. Следует отметить, что мутации в данных генах выявляются как в спорадических случаях ЛАМ, так и в ТСК-ассоциированных.

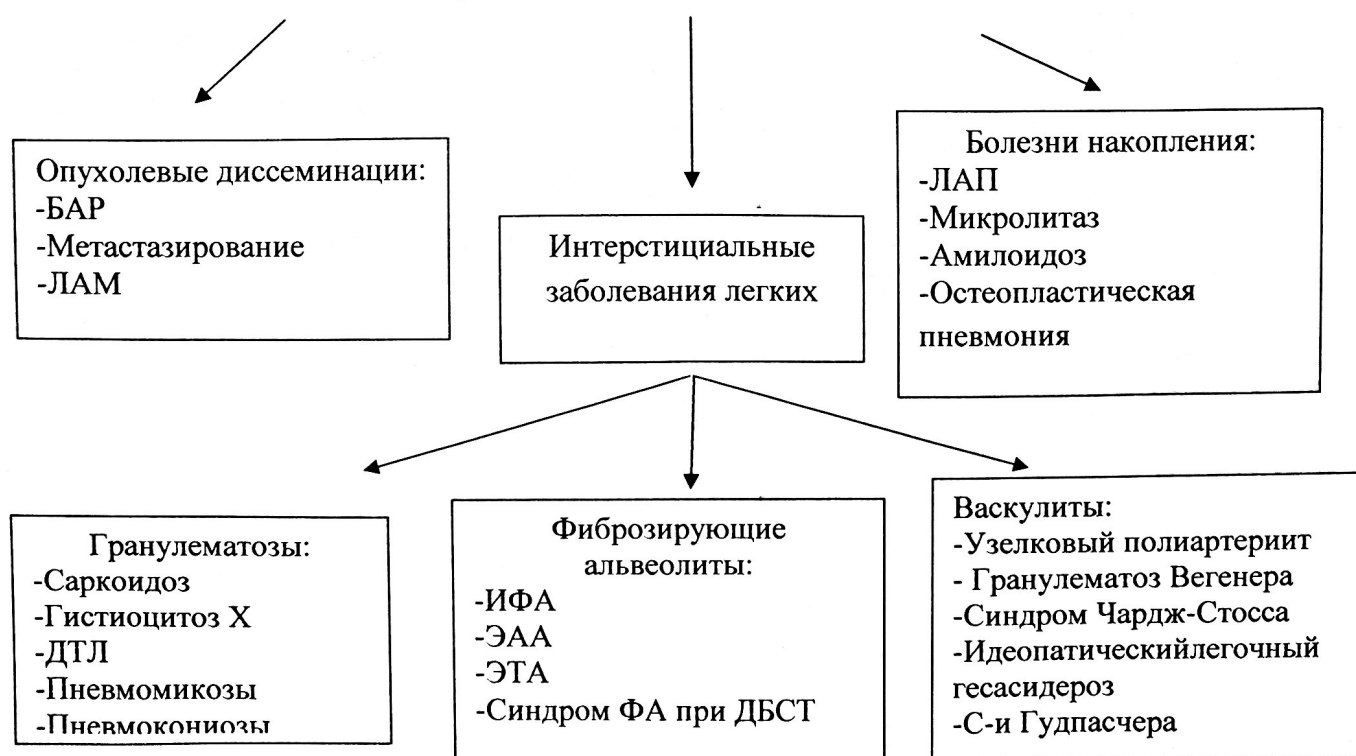
Классификация

В зарубежной литературе нет единого подхода к данной нозологии. Европейское респираторное общество в Монографии 54 от декабря 2016г относит ЛАМ к мультикистозным заболеваниям легких. Эта группа включает гетерогенные нозологии имеющие абсолютно разные клинические проявления.

По данным G.T. Finlay et al. (2004г.) , ЛАМ относится к опухолям, исходящим редкая группа–из периваскулярных эпителиоидных клеток (ПЭКомам). ПЭКомы мезенхимальных опухолей, которые построены из периваскулярных эпителиоидных клеток с двойной мышечной и меланоцитарной дифференцировкой. К группе ПЭКом относятся разные по локализации и клиническому течению опухоли почек, печени, легких, матки, мягких тканей конечностей и кожи. Подавляющая часть ПЭКом доброкачественные опухоли.

По данным М.М. Илькович, (2008, 2016г.) ЛАМ орфанное заболевание, поражающее женщин детородного возраста, характеризующееся опухолеподобным разрастанием гладкомышечных клеток в стенках альвеол, по ходу лимфатических и кровеносных сосудов с исходом в кистозную трансформацию легочной паренхимы, а также поражением органов – мишеней (почек, матки, печени, лимфатических узлов, относится к интерстициальным заболеваниям легких и входит в подгруппу легочных диссеминаций опухолевой природы (Илькович М.М., 2016) (рисунок. 1). Рисунок 1. – Классификация интерстициальных заболеваний легких

Диссеминированные заболевания легких
Рентгенологический синдром легочной диссеминации (Илькович М.М., 2014г) Рис.1



Клинические проявления

Основные клинические проявления ЛАМ весьма специфичны при легочной локализации процесса, и в то же время отличаются большим разнообразием при ассоциации ЛАМ и ТСК или экстрапульмональной локализацией ЛАМ. Специфичные признаки легочной формы ЛАМ: прогрессирующая одышка при физической нагрузке, кашель, спонтанный пневмоторакс, хилезный плевральный выпот (хилоторакс) и кровохарканье. Реже встречается и лимфорея.

В 2010 г. опубликованы «Клинические рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и ведению лимфангиолейомиоматоза», согласно которым диагноз ЛАМ может иметь разную степень вероятности в зависимости от клинических данных, наличия или отсутствия гистологического подтверждения, внелегочных проявлений, картины КТ. Указанные критерии основаны на результатах нескольких крупных исследований и мнении экспертов.

Бесспорный диагноз ЛАМ:

- женский пол плюс наличие любого из перечисленных ниже внелегочных проявлений;
- ангиомиолипомы почек;
- хилезный выпот в плевральной или брюшной полости;
- лимфангиолейомиомы или гистологические признаки ЛАМ при биопсии лимфоузла;
- туберозный склероз.

При наличии этих критериев не требуется гистологического подтверждения диагноза.

Вероятный диагноз ЛАМ:

- характерные клинические данные плюс типичные изменения на КТ легких, либо
- типичные изменения на КТ легких у больного с ангиомиолипомами или хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости.

Маловероятный диагноз ЛАМ:

- характерные изменения на КТ легких при отсутствии соответствующих клинических проявлений. В такой ситуации требуется дифференциальная диагностика с другими заболеваниями (гистиоцитозом Х, полостными метастазами, септической эмболией, легочной секвестрацией, эмфиземой, кистозными бронхоэктазами), в первую очередь с помощью гистологических и иммуногистохимических методов.

Данное руководство является первым международным клиническим руководством по ЛАМ. Его создание потребовало участия многих специалистов из разных стран. В связи с отсутствием достаточной доказательной базы, для выработки руководства был использован прием консенсуса, основанный на сочетании доказательств и мнений экспертов. Главная цель этого документа – помочь пациентам за счет ранней диагностики и оптимального лечения в странах с любыми ресурсами здравоохранения.

Причинами одышки служат бронхиальная обструкция и кистозная дегенерация легочной ткани. Спонтанный пневмоторакс нередко становится первым проявлением ЛАМ. Ряд авторов считают, что рецидивирующий пневмоторакс у некурящих женщин должен рассматриваться как предиктор ЛАМ, поэтому им в обязательном порядке необходимо проведение КТ, в том числе и скрининговом режиме. Прогрессирующая одышка при физической нагрузке наблюдается примерно у 80% больных, рецидивирующий пневмоторакс – у 50-75%. Ряд авторов помимо хилоторакса наблюдали хилезный асцит, лимфедему нижних конечностей и даже ягодиц.

Из внелегочных форм ЛАМ в литературе описаны случаи медиастинальной лимфаденопатии. Так же описывают клиническое наблюдение, когда первым проявлением ЛАМ был выраженный двусторонний отек ног вследствие обструкции венозного кровообращения и замедления лимфооттока массивной лимфангиомой, располагавшейся паракавально. При проведенном в порядке комплексной диагностики КТ выявлены поликистозные изменения в легких.

Е. Lajtman et al. описывают два наблюдения, когда массы ЛАМ располагались в запирающей ямке области таза вокруг наружной подвздошной артерии. Клинически это проявлялось тазовыми болями и хилезным асцитом. К. Tanaka et al. [63] описали клиническое наблюдение ЛАМ забрюшинной локализации без каких-либо симптомов респираторных заболеваний. Но при проведении последующей полиорганной диагностики с помощью высокоразрешающего КТ, в легких обнаружены бессимптомные поликистозные изменения, характерные для ЛАМ.

N.A. Wani et al. наблюдали пациентку с доминирующим ЛАМ-поражением области шеи и, в частности, яремной вены, при клинически бессимптомных кистозных изменениях в легких.

Диагностика ЛАМ

Согласно клиническим рекомендациям Европейского респираторного общества, ЛАМ может диагностироваться с разной степенью вероятности в зависимости от клинических данных, наличия или отсутствия гистологического подтверждения, внелегочных проявлений, КТ-картины. Бесспорный диагноз ЛАМ требует соблюдения следующих критериев: женский пол плюс наличие ангиомиолипом почек, хилезного выпота в плевральной или брюшной полости, лимфангиолейомиом или гистологических признаков ЛАМ при биопсии лимфоузла либо наличие ТС. Выявление этих критериев исключает необходимость гистологического подтверждения диагноза. Вероятный диагноз ЛАМ выставляется при характерных клинических и КТ-признаках заболевания либо при выявлении типичных КТ-изменений легких у больного с ангиомиолипомами или хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости. Диагноз ЛАМ маловероятен, если характерные изменения на КТ легких выявлены у больного без соответствующих клинических проявлений. Такая ситуация требует дифференциальной диагностики с другими кистозными заболеваниями легких.

Обязательным компонентом диагностики ЛАМ является исследование легочной функции, которое помимо спирометрии должно включать измерение легочных объемов (бодиплетизмографию) и диффузионной способности легких. Как правило, при этом выявляют прогрессирующую бронхиальную обструкцию и снижение диффузионной способности легких. Снижение легочной диффузии при ЛАМ обнаруживается чаще, чем снижение ОФВ₁, и считается наиболее ранним функциональным признаком этого заболевания.

Гистологическая диагностика ЛАМ

При гистологическом исследовании биоптатов легочной ткани предположение о ЛАМ должно возникать при преобладании в препаратах кист, множественной узелковой пролиферации незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток (Рис.2). Если гистологическая картина не позволяет с уверенностью судить о диагнозе, следует выполнять иммуногистохимическое исследование с окраской на α -актин гладких мышц и с моноклональными антителами пигментной меланомы человека HMB45 (поскольку ЛАМ-клетки экспрессируют гликопротеин gp100 – маркер клеток меланомы). При диагностике ЛАМ также помогает иммуногистохимическое выявление рецепторов к эстрогенам и прогестерону.



Рис. 2. Гистологические изменения в легочной ткани при ЛАМ: гипертрофия гладкомышечной ткани в стенке бронхиолы (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. x100 (данные д.м.н. М.В. Самсоновой, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА)

Генетическая диагностика

ЛАМ не является генетически детерминированным заболеванием, поэтому генетическая диагностика при нем не показана, в то время как больным ТС рекомендуются генетическое тестирование и медико-генетическое консультирование. В связи с этим у больных ЛАМ для выявления признаков ТС необходим тщательный сбор семейного анамнеза, а клиническое исследование должно охватывать кожные покровы, сетчатку глаза и нервную систему, причем к обследованию таких больных следует привлекать специалистов, имеющих опыт диагностики этого заболевания.

Рентгенологическая, КТ и МРТ диагностика

Рентгенологические признаки ЛАМ достаточно подробно описаны в литературе. Основными рентгенологическими признаками ЛАМ на обычных рентгенограммах являются диффузное усиление легочного рисунка сетчатого характера, ячеистая трансформация структуры легких за счет множественных тонкостенных воздушных кист различной величины, а также увеличение объема легких.

В ранней стадии заболевания рентгенологические изменения могут не выявляться, особенно когда отсутствует пневмоторакс или плевральный выпот (хилоторакс). Т.Suzuki et al. опубликовали клиническое наблюдение, когда у 28 летней пациентки с рецидивирующим пневмотораксом при КТ патологических изменений в легких, за исключением небольших апикальных булл, не было выявлено. По клиническим показаниям была выполнена видеоторакоскопическая резекция верхушки левого легкого. При иммуногистологическом исследовании обнаружены антитела, специфические для ЛАМ. J.A.Vogovansky et al. подчеркивают, что из-за редкой заболеваемости ЛАМ и неспецифичности симптомов, особенно на начальных стадиях его развития, отмечается либо гиподиагностика, либо выставляется ошибочный диагноз. По этой причине авторы полагают, что ЛАМ может быть более распространенным заболеванием, чем считалось ранее, и крайне важно, по их мнению, чтобы была более уверенная диагностика заболевания на этапах первичной медицинской помощи и пациенты своевременно направлялись в специализированные центры. Авторами справедливо подчеркивается, что традиционная рентгенография значительно уступает по чувствительности и информативности КТ и при ее использовании преобладает гиподиагностика заболевания. Этот факт подтверждается и в целом ряде других публикаций.

В некоторых научных работах указывается, что даже в развернутую фазу заболевания традиционные рентгенограммы не являются специфичными для ЛАМ, множество кист в паренхиме легких не дифференцируется. По мнению большинства специалистов, занимающихся проблемой ЛАМ, альтернативы современным методам КТ в настоящее время не существует. В ряде работ представлена подробная КТ-рентгеносемиотика ЛАМ, дифференциально-диагностические критерии ЛАМ и других заболеваний органов дыхания, проявляющихся кистозной трансформацией легочной паренхимы и интерстиция.

J.Ley-Zarogozhan, рассматривая сканирующие феномены гиповентиляции и гиперинфляции, мозаики плотностей легочной паренхимы (из-за мозаичной перфузии или воздушных ловушек) при КТ тонкими срезами у пациентов с различной легочной патологией, предлагают в качестве отличительных признаков кистозных структур от гиперинфляции (в результате эмфиземы и «мозаичных узоров»), использовать, при анализе КТ-изображений дифференцировку стенок в кистозных полостях. Детально рентгенологическая картина легочных проявлений ЛАМ отражена в работе J.Kirchner, U.Lögcher. Авторы подчеркивают, что в результате пролиферации клеток гладкой мускулатуры в перибронхиальную, периваскулярную и перилимфатическую клетчатку происходят тяжелые деструктивные изменения в паренхиме легких. При оценке результатов КТ-исследований 12 пациентов с гистологически подтвержденным ЛАМ, они

отмечают у всех больных диффузные ретикулярные снижения пневматизации, поликистоз и увеличение объема легких. Авторы постулируют два основных типа ЛАМ: один – в результате диффузного распределения множества мелких кист, другой отражает более серьезные разрушения легочной паренхимы с образованием крупных, отстоящих друг от друга кист. Отмечается, что окружающая легочная ткань часто не изменена, однако полагают, что сочетание фиброзных и кистозных изменений не противоречит диагнозу ЛАМ, но дифференциальная диагностика при этом значительно затруднена. Многие авторы указывают на то, что кисты бывают двух типов: мелкие множественные, типа сотового легкого, и крупные кисты, напоминающие буллезную эмфизему. Размеры кист могут варьировать от едва различимых до 25–30 мм в диаметре, количество – от единичных кист до почти полного замещения ими легочной паренхимы, толщина стенки может колебаться от почти невидимой до 2 мм, реже – до 4 мм.

Дифференциальный диагноз

При отсутствии достаточного количества диагностических критериев ЛАМ необходимо дифференцировать с другими кистозными поражениями легких: лангергансоклеточным гистиоцитозом (гистиоцитозом X), буллезной эмфиземой, поражением легких при синдроме Шегрена, лимфоцитарной интерстициальной пневмонией, гиперчувствительным пневмонитом, амилоидозом, лейомиосаркомой, синдромом Берта–Хогга–Дубе (генетическим аутосомно-доминантным заболеванием с поражением кожи, легочными кистами и различными опухолями почек) и лимфангиоматозом.

Ведение больных

Критерии прогноза для ЛАМ пока не разработаны, но более агрессивное течение заболевания наблюдается при развитии болезни в более молодом возрасте; в случаях, когда болезнь начинается с одышки, а не с пневмоторакса; при выявлении сниженной легочной диффузии в момент постановки диагноза и положительной реакции на бронхолитики.

Основным признаком неблагоприятного течения ЛАМ является прогрессирующее снижение легочной функции, приводящее к хронической дыхательной недостаточности через 5–10 лет после постановки диагноза. Скорость снижения ОФВ₁ составляет у таких больных 70–120 мл/год, хотя в некоторых случаях легочная функция остается стабильной в течение многих лет. В связи с этим пока не определена необходимая периодичность функциональных исследований; чаще рекомендуется мониторинг легочной функции каждые 3–6 мес. в зависимости от скорости ее снижения. У пациентов со стабильным течением болезни частота функциональных исследований может быть уменьшена до 1 р./год.

Больных с нормальной функцией легких и отсутствием респираторных симптомов рекомендуется наблюдать в течение 1 года; если за это время состояние остается стабильным, то таким больным не требуется дальнейшее регулярное наблюдение до того момента, пока не появится респираторная симптоматика.

Для оценки переносимости физических нагрузок и выявления артериальной гипоксемии, индуцированной физической нагрузкой, широко используется тест с 6-минутной ходьбой, который рекомендуется выполнять как при первом обследовании больного, так и при последующем наблюдении.

При развитии хронической дыхательной недостаточности при ЛАМ, как и при других заболеваниях легких, назначают длительную кислородотерапию, а при наличии показаний проводят трансплантацию легких.

Больные ЛАМ обязательно нуждаются в противогриппозной и противопневмококковой вакцинации и лечении табачной зависимости. Поскольку предполагается участие эстрогенов в патогенезе ЛАМ, больным категорически не рекомендуется прием эстрогенов с любой целью – как контрацепции, так и гормонозаместительной терапии. Риск пневмотораксов повышается во время беременности, поэтому беременность также нежелательна. Беременные женщины с ЛАМ должны наблюдаться совместно гинекологом и пульмонологом.

Лекарственная терапия ЛАМ

Несмотря на патогенетическую связь ЛАМ с эстрогенами, клиническая эффективность антиэстрогенной терапии при ЛАМ (тамоксифен, прогестерон, овариэктомия) не доказана.

Участие mTOR в патогенезе ЛАМ стало поводом для использования в лекарственной терапии ЛАМ ингибиторов этого фермента, в частности сиролимуса. Его эффективность была показана в клиническом исследовании Bissler et al., в котором изучали влияние терапии сиролимусом на ангиомиолипому у больных ЛАМ-ТС и спорадическим ЛАМ. За 12 мес. лечения средний объем ангиомиолипом уменьшился почти вдвое (до $53,2 \pm 26,6\%$ от исходного, $p < 0,001$), ОФВ1 повысился на 118 ± 330 мл ($p = 0,06$), ФЖЕЛ – на 390 ± 570 мл ($p < 0,001$), остаточный объем легких уменьшился на 439 ± 493 мл ($p = 0,02$) по сравнению с исходными значениями. Однако через 1 год после завершения лечения сиролимусом эти показатели вновь ухудшились – практически до исходных значений или даже ниже. Отмечены серьезные побочные эффекты у 20% больных, которые потребовали досрочной отмены лечения (диарея, пиелонефрит, стоматит, респираторные инфекции). Аналогичные результаты были получены и в другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании: сиролимус через 12 мес. лечения замедлил скорость снижения ОФВ1 с абсолютной разницей 153 мл, или 11% от исходного среднего значения по сравнению с плацебо. На фоне активной терапии улучшились другие показатели легочной функции и качество жизни, но после отмены сиролимуса легочная функция стала вновь снижаться. Диффузионная способность легких и переносимость физических нагрузок к концу лечения не получили достоверных различий по сравнению с таковыми в группе плацебо. Частота побочных эффектов достоверно не различалась между группами сиролимуса и плацебо, хотя на фоне активного лечения они встречались чаще (стоматит, диарея, тошнота, гиперхолестеринемия, кожная сыпь, отеки нижних конечностей).

Таким образом, в связи с небольшим объемом доказательных данных сиролимус пока не вошел в рутинную клиническую практику. Однако, учитывая возможность практической пользы от назначения этого препарата, сиролимус может назначаться больным с быстрым ухудшением функции легких или нарастанием клинической симптоматики после тщательной оценки соотношения риска и пользы, в медицинских учреждениях экспертного уровня, имеющих опыт ведения больных ЛАМ. В период лечения сиролимусом необходимо внимательно следить за переносимостью препарата и каждые 3 мес. контролировать показатели функции легких и печени. Целевая концентрация сиролимуса в плазме крови составляет 5–15 нг/мл.

В настоящее время ведутся клинические исследования эффективности эверолимуса – представителя II поколения ингибиторов mTOR у больных ЛАМ.

В связи с обструктивными нарушениями легочной вентиляции в качестве симптоматической терапии ЛАМ возможно назначение коротко- и длительно действующих ингаляционных бронходилататоров

Литература

1. Акопов, А.Л. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / А.Л. Акопов, О.П. Баранова, А.Н. Богданов; под ред. М.М. Ильковича. – М., 2016. – С 115-120.
2. Акопов, А.Л. Справочник по пульмонологии / А.Л. Акопов, В.И. Амосов, О.П. Баранова и соавт. – М., 2009. – С 145- 157.
3. Амосов, В.И. Возможности лучевой диагностики в оценке сосудистых нарушений у больных с диссеминированными процессами в легких / В.И. Амосов, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2011. - Т. 1, № 1. - С. 26.
4. Амосов, В.И. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / В.И. Амосов, А.А. Сперанская. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. – 176 с.
5. Илькович, М.М. Лимфангиолейомиоматоз легких: трудности диагностики / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, И.В. Двораковская и соавт. // Доктор.Ру. - 2008. - № 5 (42). - С. 40-44.
6. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / Под ред. М.М. Ильковича. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 560 с.
7. Чикина С.Ю. Лимфангиолейомиоматоз – редкое обструктивное заболевание легких/Чикина С.Ю./ РМЖ "Болезни дыхательных путей" № 10(1), 2018 г стр. 401

**Рецензия по на реферат по пульмонологии ординатора Рыжовой И.В. на тему
«Лимфангиолейомиоматоз»**

Наиболее частыми обструктивными болезнями легких являются бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Однако группа обструктивных легочных заболеваний включает и другие, реже встречающиеся причины бронхообструктивного синдрома, например бронхоэктазы, муковисцидоз, некоторые диффузные заболевания легких (ЛАМ, гистиоцитоз Х, криптогенная организуемая пневмония, первичная эмфизема легких) и т. д.

Лимфангиолейомиоматоз легких - это орфанное заболевание, поражающее женщин преимущественно детородного возраста, характеризующееся опухолеподобным разрастанием гладкомышечных клеток в стенках лимфатических, кровеносных сосудов и альвеол с исходом в кистозную трансформацию легочной паренхимы, а также поражением органов-мишеней (почек, матки, печени, лимфатических узлов). Наиболее частым осложнением заболевания является разрыв кист с формированием пневмоторакса.

Реферат соответствует всем требованиям, современным рекомендациям. Тема раскрыта в полном объеме. Информация изложена в соответствующем формате для данного вида работ.

Отм.
08.11.2018
Деева