

В. К. Гаврисюк МУЛЬТИКИСТОЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ (ЧАСТЬ II)

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

МУЛЬТИКИСТОЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ЧАСТИНА II)

В. К. Гаврисюк

Резюме

У статті представлені результати аналізу літератури про мультикістозні захворювання легень (МКЗЛ). Ці захворювання визначаються наявністю на комп'ютерних томограмах множинних, округлих, паренхіматозних просвітлень, які мають чіткі розмежування з нормальною паренхімою, і товщиною стінки < 2 мм.

Розрізняють три основні причини МКЗЛ — лімфангіолейоміоматоз (спорадичний або асоційований з комплексом туберозного склерозу), Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень і останнім часом — синдром Берта-Хогга-Дьюбе (Birt-Hogg-Dube), який асоційований з мутаціями гена FLCN. Інші причини МКЗЛ включають лімфоїдні порушення в легенях, особливо при синдромі Шегрена (Sjögren's syndrome), хвороба відкладення безамілоїдного імуноглобуліну; інфекції; малігнізації, особливо метастази сарком; десквамативна інтерстиціальна пневмонія, гіперсенситивний пневмоніт.

Оскільки можливості рентгенографії легень у виявленні тонкостінних кіст малою і середнього розміру досить обмежені, раніше морфологія кіст точно аналізувалася патологоанатомами, найчастіше при аутопсії. Основні зміни відбулися 15–20 років тому, коли КТ (особливо з високою роздільною здатністю) стала широко доступною. В даний час добре відомі високоспецифічні КТ-особливості морфології кіст у хворих ЛАМ і ЛКГ, що дозволяють точно діагностувати ці захворювання в ранніх стадіях без застосування хірургічної біопсії легень. Завдяки можливостям КТ значно збільшився і перелік захворювань, при яких розвиваються мультикістозні зміни в легенях. Але головне досягнення нових КТ-технологій — це не тільки рання діагностика ЛКГ, ЛАМ і інших захворювань, але і можливість об'єктивної оцінки ефективності лікування і темпів прогресування захворювань.

У першій частині огляду представлена характеристика двох основних нозологічних форм — лімфангіолейоміоматозу і Лангерганс-клітинного гістіоцитозу легень. У другій частині описані синдром Берта-Хогга-Дьюбе, МКЗЛ при лімфоїдних розладах, МКЗЛ інфекційного характеру, вроджені кістозні захворювання та ряд інших нозологічних форм.

Ключові слова: мультикістозні захворювання легень, синдром Берта-Хогга-Дьюбе, МКЗЛ при лімфоїдних розладах, МКЗЛ інфекційного характеру, вроджені кістозні захворювання.

Укр. пульмонол. журнал. 2019, № 4, С. 43–49.

Гаврисюк Владимир Константинович
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Заведующий клинико-функциональным отделением
Член-корр. НАМН Украины
Д. мед. н., профессор
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03038, Украина
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysiuk@ukr.net

MULTIPLE CYSTIC LUNG DISEASES (PART II)

V. K. Gavrysiuk

Abstract

The review presents the analysis of current literature data on multiple cystic lung diseases (MCLD). This group of conditions is defined by the presence on chest CT-scan of the multiple round-shape parenchymal lesions, clearly demarcated from normal parenchyma with < 2 mm thick wall.

There are three major causes of MCLD — lymphangioleiomyomatosis (LAM — sporadic or associated with tuberous sclerosis complex), Langerhans-cell histiocytosis (LCH) of lung and, in last time — Birt-Hogg-Dube syndrome, associated with FLCN gene mutations. Other causes of MCLD may include lymphoid disturbances, especially observed in Sjögren's syndrome, amyloid-free immunoglobulin deposition disease, infections, malignancy, hypersensitivity pneumonitis.

Due to limited role of chest X-ray in detection of thin-wall cysts of small and medium size, previously a morphology of cysts was precisely analyzed by pathologists at autopsy. Breakthrough occurred 15-20 years ago when CT-scan (mainly of high resolution) became available. Currently, highly specific CT features of cysts morphology are well described in LAM and LCH, allowing early diagnosing of these conditions without surgical lung biopsy. Due to a development of CT technique the list of MCLD has expanded significantly. Beside other benefits of emerging lung CT-scan technology in diagnosing of LCH, LAM and other conditions, there is a possibility of objective evaluation of treatment effectiveness and the rate of progression of the disease.

The first part of the review contains a characteristics of two major diseases — lymphangioleiomyomatosis and Langerhans cell histiocytosis of lung. The second part of the review describes Birt-Hogg-Dube syndrome, MCLD in lymphoid disorders, MCLD of an infectious nature, congenital cystic diseases and other nosological forms.

Key words: multiple cyst lung diseases, Birt-Hogg-Dubé syndrome, MCLD in lymphoid disorders, MCLD of an infectious nature, congenital cystic diseases.

Ukr. Pulmonol. J. 2019; 4:43–49.

Volodymyr K. Gavrysiuk
National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Chief of clinical-functional department
Corresponding member of NAMS of Ukraine
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59 gavrysiuk@ukr.net

Мультикістозные заболевания легких (МКЗЛ), ассоциированные с геном фолликулина (FLCN) Синдром Бёрта-Хогга-Дьюбе (СБХД) Характеристика синдрома

В 1977 году А. Р. Бёрт, Р. Хогг и В. Дж. Дьюбе описали четырех пациентов с характерными особенностями кожи, состоящие из многочисленных мелких папулез-

ных поражений 2–4 мм в диаметре, бледных, желто-белого цвета, слегка приподнятых над поверхностью кожи, гладких и распространенных на коже головы, лба, лица и шеи. Было установлено, что они относятся к типу доброкачественных опухолей волосяного фолликула — фиброфолликуломам [51]. Никакого упоминания о легочных проявлениях у этих больных не было. Дальнейшие исследования привели к индивидуализации синдрома эпонима, который в настоящее время определяется как аутосомно-доминантное состояние,

© Гаврисюк В. К., 2019

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2019-106-4-43-49

вызванное зародышевой мутацией в гене фолликулина FLCN, и характеризуется фиброфолликуломами кожи, множественными кистами легких, спонтанным пневмотораксом и опухолями почек (хроматофобные карциномы, мультифокальные или билатеральные) [52].

Клинические признаки

Пневмоторакс является характерным признаком СБХД [53]. В исследовании, проведенном в Национальном институте рака (США), были выявлены факторы риска развития пневмоторакса у 98 пациентов, страдающих СБХД, 13 носителей БХД-гаплотипа и 112 незатронутых членов семей. Скорректированное по возрасту отношение шансов для пневмоторакса при СБХД было 50,3 и было примерно в 32 раза выше, для других переменных риска [54].

В большей когорте из 198 пациентов с СБХД все 48 пациентов с анамнезом пневмоторакса имели множественные легочные кисты, обнаруженные на КТ ОГП [55]. Средний возраст возникновения пневмоторакса составил 38 лет с диапазоном от 22 до 71 года. 75 % пациентов имели повторные случаи пневмоторакса. Связи между курением и риском развития пневмоторакса не было обнаружено.

КТ-симптомы

КТ характеристика легочных кист при СБХД представлена в основном при описании клинических случаев и при малых исследованиях (рис. 5) [56].



Рис. 5. КТ пациента с СБХД: крупные тонкостенные неправильной формы кисты в обоих легких.

В группе из 17 пациентов с СБХД, установленным генетическим тестированием [56], МКЗЛ присутствовало в 15 случаях. Кисты были билатеральными в 13 случаях и односторонними в 2. При распределении кисты доминировали в нижних частях легких (13 из 15 случаев). Пять пациентов имели > 20 кист и семь < 10. Размер кист колебался от 0,2 до 7,8 см. Кисты были округлой или овальной формы, а большие, как правило, имели дольчатый мультисептальный вид.

Одно из исследований было направлено на количественную оценку легочных кист на КТ сканограммах у женщин с СБХД (n = 14) или ЛАМ (n = 52), а также на определение независимых параметров для дифференциации этих заболеваний [57]. Женщины с СБХД были старше (46 против 36 лет), 6 из 14 имели семейный анамнез пневмоторакса в рамках второй степени родства (по сравнению с одной пациенткой с ЛАМ). Женщины с СБХД имели больший ОФВ₁/ФЖЕЛ, чем пациентки с ЛАМ, меньший процент легочных кист в каждой области легких (15 по сравнению с четырьмя), меньшее количество кист (29 против 149) и больший средний размер легочных кист.

Патоморфология

Сведения о патоморфологической характеристике кист при СБХД представлены в литературе в единичных сообщениях. Легочные кисты при СБХД представляют собой кистозную альвеолярную формацию с взаимодействием между альвеолярными эпителиальными структурами и окружающей мезенхимой, что может привести к образованию аномальных кист без реакции стромы. Пневмоторакс может возникнуть в результате дальнейшего медленного роста кист [58].

Не описаны какие-либо особенности, которые могли бы быть полезными для диагностики СБХД.

Фолликулин-ген-ассоциированный семейный спонтанный пневмоторакс

У многих пациентов с FLCN-мутациями, легочными кистами и наследственным спонтанным пневмотораксом часто отсутствуют основные составляющие синдрома БХД — кожные проявления и опухоли в почках, что позволило выделить это патологическое состояние в отдельную форму фолликулин-ген-ассоциированной патологии.

О ряде пациентов с мутацией FLCN с пневмотораксом и/или МКЗЛ как основной чертой сообщили японские исследователи [59]. Описаны 24 женщины и шесть мужчин, из которых все, кроме одного пациента, имели пневмоторакс (в среднем три в анамнезе). Кожные поражения присутствовали только у семи пациентов, и опухоли почек — у двух. В большинстве (70 %) случаев не было ни кожных, ни почечных проявлений, характерных для СБХД. В этой же группе в дальнейшем были обнаружены зародышевые мутации гена FLCN у больных с множественными кистами легких и рецидивирующим пневмотораксом, но они не имели ни кожных проявлений, ни поражений почек.

В китайском исследовании были выявлены пациенты со спорадическим и семейным изолированным первичным спонтанным пневмотораксом и FLCN-мутацией [60]. Они также имели легочные кисты, но более никаких признаков СБХД.

МКЗЛ при лимфоидных расстройствах

Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП)

ЛИП относится к группе идиопатических интерстициальных пневмоний и возникает вследствие диффузной реактивной легочной лимфоидной гиперплазии бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ).

Она характеризуется альвеолярным интерстициальным инфильтратом зрелых лимфоцитов, смешанных с рассеянными плазматическими клетками и гистиоцитами [61]. ЛИП, наряду с фолликулярным бронхиолитом, рассматривается как часть спектра БАЛП-гиперплазии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, особенно синдромом Шегрена и другими аутоиммунными заболеваниями, а также инфекциями — вирусом Эпштейна-Барра или ВИЧ.

По результатам наблюдений T. Johkoh et al. [62], мультифокальные кисты имелись у 15 больных в группе из 22 с ЛИП, в том числе в шести из 10 — с синдромом Шегрена, шести из семи — с болезнью Кастельмана, одного из двух — со СПИДом, и двух из трех — без основного заболевания. Средний размер кист составил 6 мм; они были двусторонними в 10 случаях и односторонними в пяти (рис. 6).



Рис. 6. КТ пациентки с лимфоидной интерстициальной пневмонией: двусторонние мультифокальные округлые кисты, связанные с бронхо-сосудистыми пучками.

Наряду с кистами в этой группе больных наблюдали участки «матового стекла» и слабоинтенсивные центрилобулярные узелки у всех пациентов, субплеврально маленькие узелки у 19 пациентов, утолщение бронховаскулярных пучков у 19 пациентов, внутридолевое септальное утолщение у 18 пациентов и увеличение лимфатических узлов у 15 пациентов. Проведенное сравнительное исследование особенностей КТ при ЛИП (17 больных) и злокачественной лимфоме (44 пациента) показало, что кисты были часто распространены у пациентов с ЛИП (82 %) и очень редко (2 %) при злокачественной лимфоме.

Также сравнительно редко множественные кисты наблюдаются у больных с узловым и диффузным легочным амилоидозом [63].

МКЗЛ инфекционного характера

Кисту инфекционного происхождения часто называют пневматоцеле, которое образуется в результате воспалительного процесса с центральным некрозом с расширением локализованного воздуха за счет эластической тяги окружающей легочной ткани [64].

Стафилококковое и другие бактериальные МКЗЛ

Пневмония, вызванная золотистым стафилококком, была распространена в середине прошлого века и была ассоциирована с характерным пневматоцеле [65]. Пневматоцеле в этот период обычно рассматривался в качестве одного из критериев диагностики стафилококковой пневмонии. Пневматоцеле возникали в течение первой недели пневмонии и исчезали в среднем в течение 6 недель [64]. Однако в ряде случаев пневматоцеле могли сохраняться в течение нескольких месяцев и до 1 года или дольше [66]. Аутопсии устойчивых пневматоцеле показали, что их стенки состоят из тонкого ободка фиброзной ткани, без воспалительных клеток.

Распространенность пневматоцеле при стафилококковой пневмонии составляла от 13 до 77 %, при этом две трети пациентов были в возрасте менее 12 месяцев [67]. Смертность от стафилококковой пневмонии достигала 75 % до эры антибактериальной терапии. Начиная с 1960-х годов частота стафилококковой пневмонии заметно сократилась.

В настоящее время стафилококковые пневматоцеле регистрируются у больных СПИД, которые являются внутривенными наркоманами, их развитие связано с септическими эмболиями [68]. Хотя большинство зарегистрированных пневматоцеле было следствием стафилококковой пневмонии, они могут появиться и при пневмококковой пневмонии [69]. Возникновение пневматоцеле также возможно и при других бактериальных пневмониях, например, вызванных кишечной палочкой [70] или клебсиеллой [71].

МКЗЛ, ассоциированное с *Pneumocystis jiroveci*

Пневмония *Pneumocystis jiroveci* является оппортунистической инфекцией, возникает у пациентов с иммунодефицитом. Она была одной из основных причин заболеваемости и смертности у иммуносупрессированных больных СПИД в течение 1980-х годов до появления эффективной антиретровирусной терапии. После введения этих методов лечения частота *P. jiroveci* и смертности при СПИД в развитых странах резко сократилась [72].

Типичные легочные признаки *P. jiroveci* легочной инфекции состоят из диффузного феномена «матового стекла» и/или ретикулярных изменений обычно без плеврита и лимфаденопатии. Характер *P. jiroveci*-пневмонии изменился с эпидемией СПИД от классического представления с двусторонним интерстициальным рисунком с феноменом «матового стекла» до паттерна, который включает кистозные болезни легких, спонтанный пневмоторакс и верхнедолевые инфильтраты [73]. Легочные кисты, тонко- или толстостенные, правильной или неправильной формы, могут быть изолированными, но чаще ассоциируются с инфильтративными изменениями.

Во время острого инфекционного процесса кисты имеют тонкие стенки, состоящие главным образом из альвеолярного экссудата и *Pneumocystis* spp. микроорганизмов, грануляционной ткани и элементов хронического воспаления, с минимальным воспалением и экссудатом в окружающие альвеолы. В дальнейшем кисты

увеличиваются в размерах до 1–5 см в диаметре, в основном располагались в верхних долях, преимущественно субплеврально. Примерно у 10–35 % больных возникает односторонний или двусторонний пневмоторакс [74].

Некоторые пациенты с полостями могут иметь грибковые или микобактериальные инфекции. Кистозные поражения исчезают или уменьшаются в размерах после лечения *P. Jiroveci*-пневмонии (что наблюдается при пневматоцеле другого инфекционного происхождения) [75].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) представляет собой заболевание, вызванное вирусом папилломы человека. РРП развивается в верхних дыхательных путях, особенно в гортани. Это, как правило, проявляется в детстве и, как полагают, приобретает в результате вагинальных родов, особенно от матерей с кондиломами [76]. Однако РРП может иногда быть диагностирован и у взрослых пациентов [77].

Бронхолегочное распространение РРП встречается редко, примерно в 2 % случаев [78]. Характерно, что легочные поражения состоят из двусторонних множественных полостей, тонкостенных кист и узелков, которые преобладают в нижних долях [79]. Сообщалось об эволюции узелков в толстостенные полости, далее в тонкостенные кисты. Кисты обычно < 5 см в диаметре, выстланы плоскоклеточным эпителием. Папилломы внутри дыхательных путей могут быть устранены методом лазерной терапии однако вмешательство на трахее может способствовать распространению папиллом в паренхиме легких. Ответ на терапию цидофовиром была отмечен у 61 % пациентов с РРП [80].

МКЗЛ при гипер-IgE синдроме

Гипер-IgE синдром является редким синдромом первичного иммунодефицита, который характеризуется очень высоким уровнем IgE (в среднем $20,000 \text{ UI} \times \text{мл}^{-1}$), рецидивирующими инфекциями (особенно легочными и кожными), скелетными аномалиями и аномалиями соединительной ткани [81]. Рецидивирующие абсцессы кожи и пневмония вызвана преимущественно *S. aureus*. Были описаны мутации в гене *STAT3* (аутосомно-доминантное наследование) и в генах *TYK2* и *DOCK8* (аутосомно-рецессивное) [82].

Начало пневмонии колеблется от периода новорожденности до 3-х лет, с последующим образованием кист (одиночных или множественных) после пневмонии (до 8 лет). Размер кист варьирует от 1 до 12 см. Кисты могут разрешиться после длительной антибиотикотерапии.

МКЗЛ злокачественного генеза

Метастазы сарком

Спонтанный пневмоторакс который возникает вследствие кистозных легочных метастазов саркомы, является рецидивирующим почти у половины пациентов и обуславливает повышение уровня смертности по сравнению с пациентами без этого осложнения [83]. Основные

типы клеток составляют клетки ангиосаркомы (39 %), лейомиосаркомы (15 %) и остеосаркомы (15 %).

Другие малигнизации

Множественные кисты были зарегистрированы при бронхиолоальвеолярной карциноме [84]. Кистозные метастазы иногда наблюдались у пациентов с раком толстой и прямой кишок, бронхогенной карциномой и раком поджелудочной железы [85, 86].

Врожденные кистозные заболевания

Врожденный поликистоз легких включает в себя врожденные пороки развития — кистозную аденоматоидную мальформацию (кистозную гипоплазию), легочную секвестрацию, врожденную долеую эмфизему и бронхогенные кисты [1, 87].

Кистозная аденоматоидная мальформация (КАМ) легких впервые была классифицирована патологом J. T. Stoker в 1977 г. [88]. КАМ — это легочная эмбриопатия, представленная пороком развития терминальных субсегментарных бронхов и бронхиол. КАМ возникает вследствие избыточного разрастания терминальных бронхиол в эмбриональном периоде внутриутробного развития. Данные образования представляют расширения кистозной формы различных размеров, выстланные кубовидным или цилиндрическим эпителием. Патоморфологически выделяют три формы аномалии: I — единичные или множественные кисты размером более 2 см с тканевыми элементами, похожими на нормальные альвеолы; II — множественные небольшие кисты менее 1 см в диаметре с бронхиолами и альвеолами, примерно в 50 % случаев связаны с другими тяжелыми аномалиями (например, почечной агенезией или диафрагмальной грыжей) [89]; III — обширное поражение обычно неки-



Рис. 7. КАМ нижней доли правого легкого у взрослого мужчины (38 лет) с исходом в формирование многокамерных буллезных образований с полным исчезновением легочной паренхимы.

стозного характера со смещением средостения.

В прошлом тысячелетии КАМ диагностировали чрезвычайно редко, как правило, у детей в связи с нарастающей респираторной недостаточностью и развити-

ем осложнений. В настоящее время регулярное проведение дородовой ультразвукографии привело к более частому пренатальному выявлению КАМ. Большинство выявленных случаев подтверждают постнатально в период новорожденности. Тем не менее КАМ могут диагностировать и у детей более старшего возраста, и даже у взрослых в связи с рецидивирующими воспалительными процессами или в качестве случайной находки [90] (рис. 7).

Другие причины МКЗЛ

МКЗЛ генетического происхождения

Нейрофиброматоз

Тонкостенные кисты (в пределах от трех до > 100), особенно в верхних долях, в сочетании феноменом «матового стекла» были зарегистрированы у пациентов с I типом нейрофиброматоза [91].

Синдром Элерса-Данлоса

Множественные тонко- и толстостенные кисты были описаны у пациентов с типом IV синдрома Элерса-Данлоса с осложнениями в виде кровотечения и спонтанного пневмоторакса [92].

Синдром Протея

Синдром Протея является спорадическим, врожденным, сложным расстройством с асимметричным и непропорциональным разрастанием частей тела, соединительной ткани и сосудистыми мальформациями. Легочные кистозные мальформации присутствуют примерно в 10 % случаев и являются частью диагностических критериев синдрома. Они состоят из множества тонкостенных и толстостенных кист и эмфизематозных расширений воздушных путей всех размеров [93].

Десквамативная интерстициальная пневмония

Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) характеризуется интраальвеолярным накоплением макрофагов, содержащих пигменты, идентичные тем, что наблюдаются при расстройствах, связанных с курением (то есть респираторном бронхиолите, респираторном бронхиолите ассоциированном с интерстициальным заболеванием легких и Лангерганс-клеточном гистиоцитозе легких [94]. На КТ-сканограммах легких преобладают диффузные изменения по типу «матового стекла», особенно в средних и нижних зонах легочных полей, с дополнительными признаками, указывающими на фиброз. Кисты регистрируются с частотой в среднем 30 % преимущественно в нижних зонах легочных полей [95].

Гиперсенситивный пневмонит

Легочные кисты присутствовали в 13 % случаев в группе из 182 пациентов с подострым гиперсенситивным пневмонитом [96]. Их размер колебался от 3 до 25 мм при максимальном диаметре от одного до 15 со случайным распределением. Диффузное затемнение по типу «матового стекла» присутствовало у всех пациентов. Бронхиолярная обструкция лимфоцитарным инфильтратом была причиной возникновения кист. Кисты также наблюдались и при хроническом гиперсен-

ситивном пневмоните.

Механизмы формирования кист

Было описано несколько механизмов образования кист; однако большинство из них остаются теоретическими. Они включают механизм бронхолярного обратного клапана, механизм окклюзии сосудов или ишемического некроза, а также расширение бронхиол. Деградация соединительной матрицы, особенно металлопротеиназ, может играть роль, особенно при ЛАМ и ГКЛ.

Клапанный механизм

Клапанный механизм как основная причина возникновения кист был описан В. Brooke [97]: «это механизм, при котором вход с бронха в полость легких становится обструктивным в клапаноподобной манере, очевидно с куском некротической ткани, и таким образом позволяет попадание воздуха во время вдоха, но и предотвращает выход под время выдоха». Учитывая это, «вопрос имеет практический и терапевтический, а также академический, аспекты». В качестве доказательства В. Brooke провел исследование — вставил пневмоторакальную иглу непосредственно через заднюю стенку грудной клетки у пациентки, у которой был туберкулез с диссеминацией кистозной полости, и манометр показал давление, которое превышало атмосферное. Давление в полости снизилось до уровня атмосферного после откачки 100 см³ воздуха. Напряженные полости часто встречаются при туберкулезе легких.

Клапанный механизм лежит в основе раннего экспираторного закрытия дыхательных путей (ЭЗДП) у больных хроническим обструктивным заболеванием легких — основной причины формирования центриацинарной эмфиземы (газовых ловушек) и гиперинфляции легких. (рис. 8).

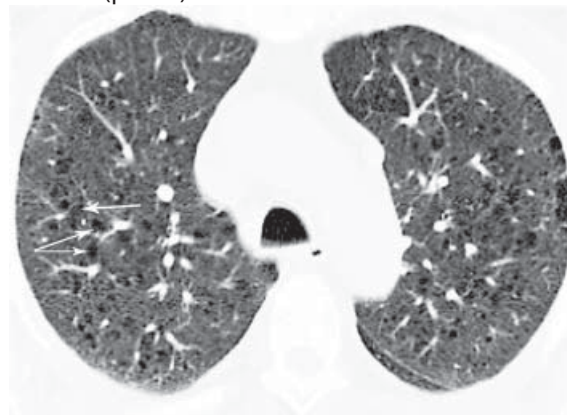


Рис. 8. Центриацинарная эмфизема (стрелки) у больного ХОЗЛ.

Значительный вклад в изучение ЭЗДП внесли работы проф. А. П. Зильбера и сотрудников [98]. Суть этого физиологического механизма состоит в следующем. В ходе выдоха, когда объем легких приближается к остаточному, в различных легочных зонах задерживается разное количество газа.

В развитии ЭЗДП имеет значение и повышение экс-

трапульмонального тиску м'язами грудної клітки при активному видиху, суживаюче або закриваюче бронхи, раніше ніж з легкого вийде повітря. Необхідно відзначити, що у здорового людини видих, на відміну від вдиху, здійснюється пасивно за рахунок тяжкості грудної клітки та еластичної тяги легкого. У хворих з бронхообструктивним синдромом в видиху беруть активну участь дихальні м'язи, прикладаючи при цьому м'язові зусилля, що підвищують внутрігрудне (плевральне) тиску і ведуть до ЕЗДП. Цим пояснюється ефективність застосування методів корекції режиму дихання, заснованих на пасивізації видиху та застосуванні методу ПДКВ.

Таким чином, ЕЗДП виникає при частковому звуженні просвіту бронхів мокротою або фрагментами некротизованої тканини, внаслідок запалення слизової оболонки або бронхіоспазму: в області звуження прискорюється потік і зменшується радіально направлена тиску, що перешкоджає спаданню бронха. Це відбувається при втраті еластичності альвеол та бронхіол.

Центрилобулярна емфізема у хворих ХОЗЛ може призводити до формування повітряних бульб, що вважається серйозним ускладненням, іноді вимагає хірургічного втручання.

Другі механізми

Альтернативними механізмами формування кист є бронхіолоектази, які можуть трансформуватися в кисти, що характерно для Лангерганс-

клеточного гістіоцитоза легкого, деградація та руйнування еластичних волокон легочної тканини при лимфангіолейоміоматозі [99]. При імуногістохімічному дослідженні металопротеїнази (ММП) та їх інгібіторів було встановлено, що ММП-2 та ММП-9 відповідальні за руйнування зв'язуючої тканини та формування кист при ЛАМ [100].

Висновок

Раніше були описані більш загальні особливості МКЗЛ на рентгенограмі легкого, а їх морфологія точно аналізувалася тільки з допомогою патологоанатомів, особливо при аутопсії. Основні зміни відбулися, коли КТ (особливо з високим роздільним здатністю) стала широко доступною. Були точно охарактеризовані особливості КТ-ознак ЛАМ та ГЛК. Все більше число причин МКЗЛ було встановлено нещодавно. В даний час звичайно діагностується СБХД, майже невідомий більшості пульмонологів кілька років тому. 10–15 років тому жодна жінка з МКЗЛ на КТ не мала діагнозу ЛАМ без урахування будь-якого диференціального діагнозу. Діагностичні процедури стали більш простими та точними.

Оскільки пневмоторакс є загальною ознакою проявлення у пацієнтів з МКЗЛ (особливо при ЛАМ та СБХД), вплив великих перепадів тиску навколишнього середовища може прискорити його виникнення. В зв'язі з цим, поряд з фармакотерапією основного захворювання, пацієнтам не слід часто подорожувати повітряним транспортом; глибоководний дайвінг, польоти та альпінізм можуть призвести до серйозних наслідків.

ЛІТЕРАТУРА

- Birt AR, Hogg GR, Dube WI. Hereditary multiple fibrofolliculomas with acrochordons. *Arch. Dermatol.* 1977;113:1674–1677.
- Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009;10:1199–1206.
- Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;69:876–992.
- Khoo SK, Giraud S, Kahnovski K, et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dube syndrome. *J. Med. Genet.* 2002;39:906–912.
- Toro JR, Pautler SE, Stewart I, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic association in 89 families with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175:1044–1053.
- Agarwal PP, Gross BH, Holloway BJ, et al. Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dube syndrome. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011;196:349–352.
- Tobino K, Hirai T, Jonkoh T, et al. Differentiation between Birt-Hogg-Dube syndrome and lymphangiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur. J. Radiol.* 2011.
- Koga S, Furuya M, Takahashi Y, et al. Lung cysts in Birt-Hogg-Dube syndrome: histopathological characteristics and aberrant sequence repeats. *Pathol. Int.* 2009;59:720–728.
- Kunogi M, Kurihara M, Ikegami TS, et al. Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dube syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are presenting feature. *J. Med. Genet.* 2010;47:281–287.
- Ren HZ, Zhu SS, Yang C, et al. Mutation analysis of the FLGN gene in Chinese patients with sporadic and familial isolated primary spontaneous pneumothorax. *Clin. Genet.* 2008;74:178–183.
- Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001;22:409–422.
- Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology.* 1999;212:567–572.
- Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, et al. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur. Respir. J.* 1996;9:1569–1571.
- Dines DE. Diagnostic significance of pneumatocele of the lung. *JAMA.* 1968;204:1169–1172.
- Rebhan AW, Edwards HE. Staphylococcal pneumonia: a review of 329 cases. *Can. Med. Assoc. J.* 1960;82:513–517.
- Victoria MS, Steiner P, Rao M. Persistent postpneumonic pneumatoceles in children. *Chest.* 1981;79:359–361.
- Ceruti E, Contreras J, Neira M. Staphylococcal pneumonia in childhood. Long term follow-up including pulmonary function studies. *Am. J. Dis. Child.* 1971;122:386–392.

REFERENCES

- Birt AR, Hogg GR, Dube WI. Hereditary multiple fibrofolliculomas with acrochordons. *Arch. Dermatol.* 1977;113:1674–1677.
- Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009;10:1199–1206.
- Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;69:876–992.
- Khoo SK, Giraud S, Kahnovski K, et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dube syndrome. *J. Med. Genet.* 2002;39:906–912.
- Toro JR, Pautler SE, Stewart I, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic association in 89 families with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175:1044–1053.
- Agarwal PP, Gross BH, Holloway BJ, et al. Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dube syndrome. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011;196:349–352.
- Tobino K, Hirai T, Jonkoh T, et al. Differentiation between Birt-Hogg-Dube syndrome and lymphangiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur. J. Radiol.* 2011.
- Koga S, Furuya M, Takahashi Y, et al. Lung cysts in Birt-Hogg-Dube syndrome: histopathological characteristics and aberrant sequence repeats. *Pathol. Int.* 2009;59:720–728.
- Kunogi M, Kurihara M, Ikegami TS, et al. Clinical and genetic spectrum of Birt-Hogg-Dube syndrome patients in whom pneumothorax and/or multiple lung cysts are presenting feature. *J. Med. Genet.* 2010;47:281–287.
- Ren HZ, Zhu SS, Yang C, et al. Mutation analysis of the FLGN gene in Chinese patients with sporadic and familial isolated primary spontaneous pneumothorax. *Clin. Genet.* 2008;74:178–183.
- Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001;22:409–422.
- Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology.* 1999;212:567–572.
- Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, et al. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur. Respir. J.* 1996;9:1569–1571.
- Dines DE. Diagnostic significance of pneumatocele of the lung. *JAMA.* 1968;204:1169–1172.
- Rebhan AW, Edwards HE. Staphylococcal pneumonia: a review of 329 cases. *Can. Med. Assoc. J.* 1960;82:513–517.
- Victoria MS, Steiner P, Rao M. Persistent postpneumonic pneumatoceles in children. *Chest.* 1981;79:359–361.
- Ceruti E, Contreras J, Neira M. Staphylococcal pneumonia in childhood. Long term follow-up including pulmonary function studies. *Am. J. Dis. Child.* 1971;122:386–392.

68. Kuhlman JE, Fishman EK, Hruban RH, et al. Diseases of the chest in AIDS: CT diagnosis. *Radiographics*. 1989;9:827–857.
69. Asmar BI, Thirumoorthi MC, Dajani AS. Pneumococcal pneumonia with pneumatocele formation. *Am. J. Dis. Child*. 1978;132:1091–1093.
70. Puri MM, Srivastava A, Jain AK, et al. Pneumatocele formation in adult. *Escherichia coli* pneumonia. *Ann. Thorac. Med*. 2011;6:101–102.
71. Wood BP, Young LW. Persistent pneumatoceles ciated with systemic leukocyte abnormalities. *Pediatr. Radiol*. 1976;5:10–13.
72. Morris A, Wachter RM, Luce J, et al. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Aids*. 2003;17:73–80.
73. Boiselle PM, Crans CA, Kaplan MA. The changing face of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1999;172:1301–1309.
74. Feuerstein IM, Archer A, Pluda JM, et al. Thin-wall cavities, cysts, and pneumothorax in *Pneumocystis carinii* pneumonia, further oservations with histopathologic correlation. *Radiology*. 1990;174:697–702.
75. Konishi M, Amimoto M, Yoshimoto E, et al. AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia with disappearance of cystic lesions after treatment. *Intern. Med*. 2002;41:869–888.
76. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet. Gynecol*. 2003;101:645–652.
77. Glazer G, Webb WR. Laryngeal papillomatosis with pulmonary spread in 69-year-old men. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1979;132:820–822.
78. Soldatski IL, Onufrieva EK, Steklov AM, et al. Trachel, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *Laryngoscope*. 2005;115:1848–1854.
79. Glikman D, Baroody FM. Images in clinical medicine. Recurrent respiratory papillomatosis with lung invovment. *N. Engl. J. Med*. 2005;352:e22.
80. Scharaff S, Derkay CS, Burke B, et al. American Society of Pediatric Otolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2004;130:1039–1042.
81. Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, et al. Causes of death in hyper-IgE-syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007;119:1234–1240.
82. Liu JY, Li Q, Chen TT, et al. Destructive pulmonary staphylococcal infection in a boy with hyper-IgE-syndrome: a novel mutation in the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) gene (p.Y657S). *Eur. J. Pediatr*. 2011;170:661–666.
83. Hoag JB, Sherman M, Fachiuddin Q, et al. A comprehensive review of spontaneous pneumotorax complicating sarcoma. *Chest*. 2010;138:510–518.
84. Weisbrod GL, Towers MJ, Chamberlain DW, et al. Thin-walled cystic lesions in bronchoalveolar carcinoma. *Radiology*. 1992;185:401–405.
85. Cantin L, Bancier AA, Eisenberg RL. Multiple cystlike lung lesions in the adult. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2010;194:w1–w11.
86. Vourtsi A, Gouliamos A, Mouloupoulos L, et al. CT appearance of solitary and multiple cystic and cavitory lung lesions. *Eur. Radiol*. 2001;11:612–622.
87. Shanti CM, Klein MD. Cystic lung disease. *Semin. Pediatr. Surg*. 2008;17:2–8.
88. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum. Pathol*. 1977;2:155–171.
89. Kao SW, Zuppan CW, Young LW. AIRP best cases in radiologic- pathologic correlation: type 2 congenital cystic adenomatoid malformation. *Radiographics*. 2011;31:743–748.
90. Lujan M, Bosque M, Mirapeix RM, et al. Late onset congenital cystic adenomatoid malformation. Embrology, clinical symptomatology, diagnostic procedures, therapeutic approach and clinical follow-up. *Respiration*. 2002;2:148–154.
91. Massaro D, Katz S, Matthews MJ, et al. Von Recklinghausens neurofibromatosis associated with cystic lung diseases. *Am. J. Med*. 1965;38:233–240.
92. Baumer JH, Hankey S. Transient pulmonary cysts in an infant with Ehlers-Danlos syndrome. *Br. J. Radiol*. 1980;53:598–599.
93. Jamis-Dow CA, Turner J, Beisecker LG, et al. Radiologic manifestation of Proteus syndrome. *Radiographics*. 2004;24:1051–1068.
94. Ferreira A, Collard HR. Idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. Mon*. 2009; 46:87–111.
95. Hartman TE, Primack SI, Swensen SI, et al. Desquamative interstitial pneumonia: trnh-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1993;187:787–790.
96. Franquet T, Hancell DM, Senbanjo T, et al. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2003;27:475–478.
97. Brooke B. Excessive spontaneous inflation of a lung cavity. *Lancet*. 1931;2:240–241.
98. Зильбер АП. Этюды респираторной медицины. Москва:МЭД-пресс-информ. 2007;792 с.
99. Fukuda Y, Kawamoto M, Yamamoto A, et al. Role of elastic fiber degradation in emphysema-like lesions of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Hum. Pathol*. 1990;21:1252–1256.
100. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitor (TIMPs) in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *Hum. Pathol*. 1997;28:1071–1078.
68. Kuhlman JE, Fishman EK, Hruban RH, et al. Diseases of the chest in AIDS: CT diagnosis. *Radiographics*. 1989;9:827–857.
69. Asmar BI, Thirumoorthi MC, Dajani AS. Pneumococcal pneumonia with pneumatocele formation. *Am. J. Dis. Child*. 1978;132:1091–1093.
70. Puri MM, Srivastava A, Jain AK, et al. Pneumatocele formation in adult. *Escherichia coli* pneumonia. *Ann. Thorac. Med*. 2011;6:101–102.
71. Wood BP, Young LW. Persistent pneumatoceles ciated with systemic leukocyte abnormalities. *Pediatr. Radiol*. 1976;5:10–13.
72. Morris A, Wachter RM, Luce J, et al. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Aids*. 2003;17:73–80.
73. Boiselle PM, Crans CA, Kaplan MA. The changing face of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1999;172:1301–1309.
74. Feuerstein IM, Archer A, Pluda JM, et al. Thin-wall cavities, cysts, and pneumothorax in *Pneumocystis carinii* pneumonia, further oservations with histopathologic correlation. *Radiology*. 1990;174:697–702.
75. Konishi M, Amimoto M, Yoshimoto E, et al. AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia with disappearance of cystic lesions after treatment. *Intern. Med*. 2002;41:869–888.
76. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet. Gynecol*. 2003;101:645–652.
77. Glazer G, Webb WR. Laryngeal papillomatosis with pulmonary spread in 69-year-old men. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1979;132:820–822.
78. Soldatski IL, Onufrieva EK, Steklov AM, et al. Trachel, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *Laryngoscope*. 2005;115:1848–1854.
79. Glikman D, Baroody FM. Images in clinical medicine. Recurrent respiratory papillomatosis with lung invovment. *N. Engl. J. Med*. 2005;352:e22.
80. Scharaff S, Derkay CS, Burke B, et al. American Society of Pediatric Otolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2004;130:1039–1042.
81. Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, et al. Causes of death in hyper-IgE-syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007;119:1234–1240.
82. Liu JY, Li Q, Chen TT, et al. Destructive pulmonary staphylococcal infection in a boy with hyper-IgE-syndrome: a novel mutation in the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) gene (p.Y657S). *Eur. J. Pediatr*. 2011;170:661–666.
83. Hoag JB, Sherman M, Fachiuddin Q, et al. A comprehensive review of spontaneous pneumotorax complicating sarcoma. *Chest*. 2010;138:510–518.
84. Weisbrod GL, Towers MJ, Chamberlain DW, et al. Thin-walled cystic lesions in bronchoalveolar carcinoma. *Radiology*. 1992;185:401–405.
85. Cantin L, Bancier AA, Eisenberg RL. Multiple cystlike lung lesions in the adult. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2010;194:w1–w11.
86. Vourtsi A, Gouliamos A, Mouloupoulos L, et al. CT appearance of solitary and multiple cystic and cavitory lung lesions. *Eur. Radiol*. 2001;11:612–622.
87. Shanti CM, Klein MD. Cystic lung disease. *Semin. Pediatr. Surg*. 2008;17:2–8.
88. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum. Pathol*. 1977;2:155–171.
89. Kao SW, Zuppan CW, Young LW. AIRP best cases in radiologic- pathologic correlation: type 2 congenital cystic adenomatoid malformation. *Radiographics*. 2011;31:743–748.
90. Lujan M, Bosque M, Mirapeix RM, et al. Late onset congenital cystic adenomatoid malformation. Embrology, clinical symptomatology, diagnostic procedures, therapeutic approach and clinical follow-up. *Respiration*. 2002;2:148–154.
91. Massaro D, Katz S, Matthews MJ, et al. Von Recklinghausens neurofibromatosis associated with cystic lung diseases. *Am. J. Med*. 1965;38:233–240.
92. Baumer JH, Hankey S. Transient pulmonary cysts in an infant with Ehlers-Danlos syndrome. *Br. J. Radiol*. 1980;53:598–599.
93. Jamis-Dow CA, Turner J, Beisecker LG, et al. Radiologic manifestation of Proteus syndrome. *Radiographics*. 2004;24:1051–1068.
94. Ferreira A, Collard HR. Idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. Mon*. 2009; 46:87–111.
95. Hartman TE, Primack SI, Swensen SI, et al. Desquamative interstitial pneumonia: trnh-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1993;187:787–790.
96. Franquet T, Hancell DM, Senbanjo T, et al. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2003;27:475–478.
97. Brooke B. Excessive spontaneous inflation of a lung cavity. *Lancet*. 1931;2:240–241.
98. Zilber AP. *Etyudy respiratornoy meditsiny* (Sketches of respiratory medicine). Moscow: MED-press-inform. 2007;792 p.
99. Fukuda Y, Kawamoto M, Yamamoto A, et al. Role of elastic fiber degradation in emphysema-like lesions of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Hum. Pathol*. 1990;21:1252–1256.
100. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitor (TIMPs) in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *Hum. Pathol*. 1997;28:1071–1078.