

**В. К. Гаврисюк, О. В. Страфун, Н. М. Мусієнко,
Н. В. Пендальчук, Н. Д. Морська
СИНДРОМ МУЛЬТИКІСТОЗНОЇ ЛЕГЕНІ:
РІДКІСНІ ВИПАДКИ РЕГРЕСІЇ**

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

**СИНДРОМ МУЛЬТИКІСТОЗНОЇ ЛЕГЕНІ:
РІДКІСНІ ВИПАДКИ РЕГРЕСІЇ**

**В. К. Гаврисюк, О. В. Страфун, Н. М. Мусієнко,
Н. В. Пендальчук, Н. Д. Морська**

Резюме

Синдром мультікістозної легені (СМЛ) визначається наявністю на комп'ютерних томограмах множинних, округлих паренхіматозних просвітлень, які мають чіткі розмежування з нормальною паренхімою та товщиною стінки < 2 мм. Основною клінічною маніфестацією СМЛ є пневмоторакс, який зазвичай рецидивує, а також респіраторна недостатність. КТ-характеристики можуть зробити свій внесок в ідентифікацію хвороби, проте конкретний діагноз значною мірою залежить від наявності сумісних клінічних симптомів, позалеженевих ознак системного та/або спадкового захворювання.

Розрізняють три основні причини СМЛ — лімфангіолейоміоматоз — ЛАМ (спорадичний або асоційований з комплексом туберозного склерозу), Лангерганс-клітинний гістіоцитоз (ЛКГ) легень та останнім часом — синдром Берта-Хогга-Дьюбе (Birt-Hogg-Dube), який асоційований з мутаціями гена FLCN.

Інші причини СМЛ включають лімфоїдні порушення у легенях, особливо при синдромі Шегрена (Sjögren's syndrome), хворобу відкладення безамілоїдного імуноглобуліну; інфекції; малігнізації, особливо метастази сарком; десквамативну інтерстиціальну пневмонію, гіперсенситивний пневмоніт, криптогенну організуючу пневмонію з нетиповою регресією у вигляді утворення порожнин та ін.

Випадки регресії СМЛ при інших захворюваннях реєструються в літературі рідко, причому регресія СМЛ документується зазвичай на підставі позитивної динаміки функціональних показників без верифікації КТ-даними.

У статті наведено короткий опис двох випадків регресії СМЛ з демонстрацією позитивних змін КТ.

Представлені випадки регресії СМЛ підтверджують ефективність глюкокортикостероїдної терапії, яка сприяла відновленню прохідності бронхіол за рахунок зниження компресії інфільтратами у хворого на організуючу пневмонію та інволюції гранульоматозного процесу у пацієнтки з гіперсенситивним пневмонітом, що в результаті припинило функціонування клапанного механізму формування кіст.

Ключові слова: синдром мультікістозної легені при організуючій пневмонії та гіперсенситивному пневмоніті, глюкокортикостероїдна терапія, регресія

Укр. пульмонолог. журнал. 2023;31(4):35–40.

*Гаврисюк Володимир Костянтинович
ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Завідувач відділенням інтерстиціальних захворювань легень
Член-кор. НАМН України
Д. мед. н., професор
10, вул. Н. Амосова, Київ, 03038, Україна
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net*

**MULTICYSTIC LUNG SYNDROME:
RARE CASES OF REGRESSION**

**V. K. Gavrysyuk, A. V. Strafun, N. M. Musienko,
N. V. Pentalchuk, N. D. Morska**

Abstract

Multicystic lung syndrome (MLS) is defined by a presence on chest computed tomography of multiple, round parenchymal attenuations, having distinct borders with normal parenchyma and < 2 mm thick wall. Pneumothorax, usually relapsing, and respiratory failure are the major clinical manifestations of MLS. CT findings can make certain contribution into recognition of the disease but diagnosis is largely based on appropriate symptoms, extrapulmonary signs of systemic disease and/or congenital disease.

There has been described three major causes of MLS — lymphangiomyomatosis — LAM (sporadic or associated with tuberous sclerosis complex), pulmonary Langerhans cell histiocytosis (LCH) and in recent time — Birt-Hogg-Dube syndrome, associated with gene FLCN mutations.

Other causes of MLS include lymphoid disorders of lung, especially in Sjögren's syndrome, non-amyloid immunoglobulin deposition disease; infections; malignancy, mainly sarcoma metastasis; desquamative interstitial pneumonia, hypersensitivity pneumonitis, cryptogenic organizing pneumonia with atypical cavity forming regression etc.

The cases of regression of MLS in other diseases are rare. In most cases according to literature data regression is documented based on functional improvement which is not confirmed by CT data.

The article presents the brief description of two clinical cases of MLS with demonstration of positive CT changes.

Presented cases of MLS regression confirm the effectiveness of glucocorticosteroid treatment, which help to restore bronchial passability by means of reduction of compression caused by pulmonary infiltration in patient with organizing pneumonia and involution of granulomatous process in patient with hypersensitivity pneumonitis. In both cases the valvular mechanism of cyst genesis has been interrupted.

Key words: multicystic lung syndrome caused by organizing pneumonia and hypersensitivity pneumonitis, glucocorticosteroid therapy, regression.

Ukr. Pulmonol. J. 2023;31(4):35–40.

*Volodymyr K. Gavrysyuk
National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Chief of Department of Interstitial Lung Diseases
Corresponding member of NAMS of Ukraine
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysyuk@ukr.net*

Синдром мультикістозної легені (СМЛ) визначається наявністю на комп'ютерних томограмах множинних, округлих паренхіматозних просвітлень, які мають чіткі розмежування з нормальною паренхімою та товщиною стінки < 2 мм. Основною клінічною маніфестацією СМЛ є пневмоторакс, який зазвичай рецидивує, а також респіраторна недостатність. КТ-характеристики можуть зробити свій внесок в ідентифікацію хвороби, проте конкретний діагноз значною мірою залежить від наявності сумісних клінічних симптомів, позалегенових ознак системного та/або спадкового захворювання [1, 2, 3].

Розрізняють три основні причини СМЛ — лімфангіолейоміоматоз — ЛАМ (спорадичний або асоційований з комплексом туберозного склерозу), Лангерганс-клітинний гістіоцитоз (ЛКГ) легень та останнім часом — синдром Берта-Хогга-Дьюбе (Birt-Hogg-Dube), який асоційований з мутаціями гена FLCN [1].

Інші причини СМЛ включають лімфоїдні порушення у легенях, особливо при синдромі Шегрена (Sjögren's syndrome), хворобу відкладення безамілоїдного імуноглобуліну; інфекції; малігнізації, особливо метастази сарком; десквамативну інтерстиціальну пневмонію, гіперсенситивний пневмоніт, криптогенну організуючу пневмонію з нетиповою регресією у вигляді утворення порожнин та ін.

Було описано кілька механізмів утворення кіст; проте більшість із них залишаються теоретичними. Вони включають механізм зворотного бронхіолярного клапана, механізм оклюзії судин або ішемічного некрозу, а також розширення бронхіол. Деградація сполучнотканинної матриці, особливо за участю металопротеїназ, може відігравати роль, особливо при ЛАМ та ЛКГ.

Клапанний механізм як основна причина виникнення кіст був описаний В. Brooke [4]: «це механізм, при якому вхід із бронха в порожнину легень стає обструктивним у клапаноподібній манері, очевидно, зі шматочком некротичної тканини, і таким чином дозволяє попадання повітря під час вдиху, але й запобігає виходу під час видиху». Як доказ В. Brooke провів дослідження — вставив пневмоторакальну голку безпосередньо через задню стінку грудної клітини у пацієнтки, у якої був туберкульоз з дисемінацією кістозної порожнини, і манометр показав тиск, який перевищував атмосферний, тиск у порожнині знизився до рівня

атмосферного після відкачування 100 см³ повітря. Напружені порожнини часто трапляються при туберкульозі легень.

Клапанний механізм лежить в основі раннього експіраторного закриття дихальних шляхів (ЕЗДШ) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень — основна причина формування центроацинарної емфіземи (газових пасток) та гіперінфляції легень (рис. 1).

Значний внесок у вивчення ЕЗДШ зробили роботи проф. А. П. Зільбера та співробітників [5]. Суть цього фізіологічного механізму ось у чому. Під час видиху, коли обсяг легень наближається до залишкового, у різних легенових зонах затримується різна кількість газу.

У розвитку ЕЗДШ має значення підвищення екстрапульмонального тиску м'язами грудної клітки при активному видиху, що звужує або закриває бронхи, перш ніж з легень вийде повітря. Необхідно відзначити, що у здорової людини видих, на відміну від вдиху, здійснюється пасивно за рахунок тяжкості грудної клітки та еластичної тяги легень. У хворих з бронхообструктивним синдромом у видиху беруть активну участь дихальні м'язи, м'язові зусилля, що додаються при цьому, підвищують внутрішньогрудний (плевральний) тиск і ведуть до ЕЗДШ. Цим пояснюється ефективність застосування методів корекції режиму дихання, що ґрунтуються на пасивізації видиху та застосуванні методу позитивного тиску наприкінці видиху.

Таким чином, ЕЗДШ виникає при частковому звуженні просвіту бронхів мокротинням або шматочками некротизованої тканини, внаслідок запалення слизової оболонки або бронхіолоспазму: в області звуження прискорюється потік і знижується радіально спрямований тиск, що перешкоджає спаду бронха. Те саме відбувається при втраті еластичності альвеол та бронхіол.

Центрилобулярна емфізема у хворих на ХОЗЛ може призводити до формування повітряних булл, що є серйозним ускладненням, що іноді потребує хірургічного втручання.

Альтернативними механізмами формування кіст є бронхіолоектази, які можуть трансформуватися в кісти, що характерно для ЛКГ легень, деградація та руйнування еластичних волокон легенової тканини при ЛАМ [6]. При імуногістохімічному дослідженні металопротеїназ (ММР) та їх інгібіторів було встановлено, що ММР-2 та ММР-9 відповідальні за руйнування сполучної тканини та утворення кіст при ЛАМ [7].

При збереженні умов для функціонування клапанного механізму (наприклад, обтурація бронхіол ЛАМ-клітинами при прогресуванні ЛАМ або гранульомами при ЛКГ за відсутності терапії та продовження куріння) кількість кіст збільшується, що призводить до прогресування СМЛ із формуванням «комірчастої легені» (рис. 2).

Випадки регресії СМЛ при інших захворюваннях реєструються в літературі рідко, причому регресія СМЛ документується зазвичай на підставі позитивної динаміки функціональних показників без верифікації КТ-даними.

Нижче наведено короткий опис двох випадків регресії СМЛ з демонстрацією позитивних змін КТ.

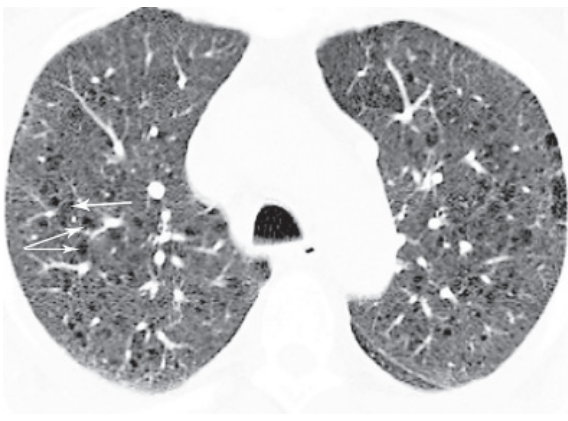


Рис. 1. Центроацинарна емфізема (стрілки) у хворого на ХОЗЛ

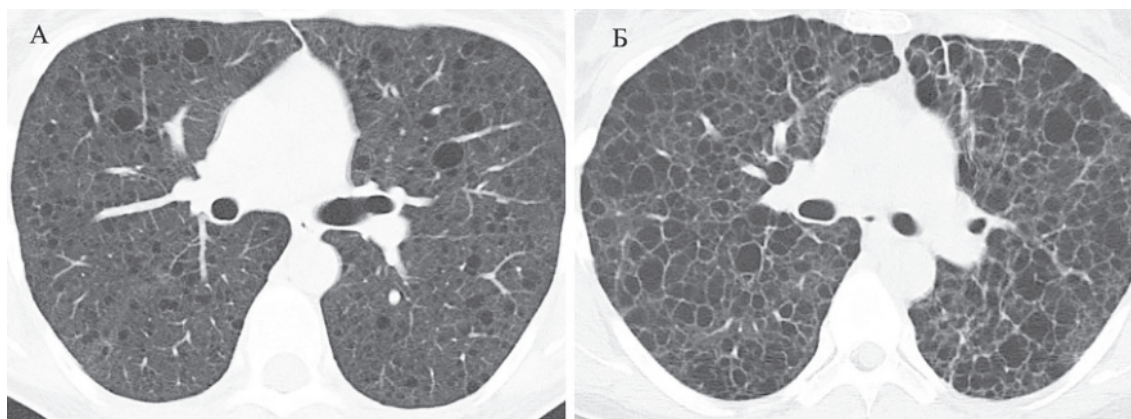


Рис. 2. А — ЛАМ у 34-річної жінки з задишкою. КТ демонструє численні окремо диференційовані кісти; Б — ЛАМ у 42-річної жінки з прогресуючою задишкою. На КТ множинні, різної форми та розмірів кісти, практично повністю заміщають паренхіму легень

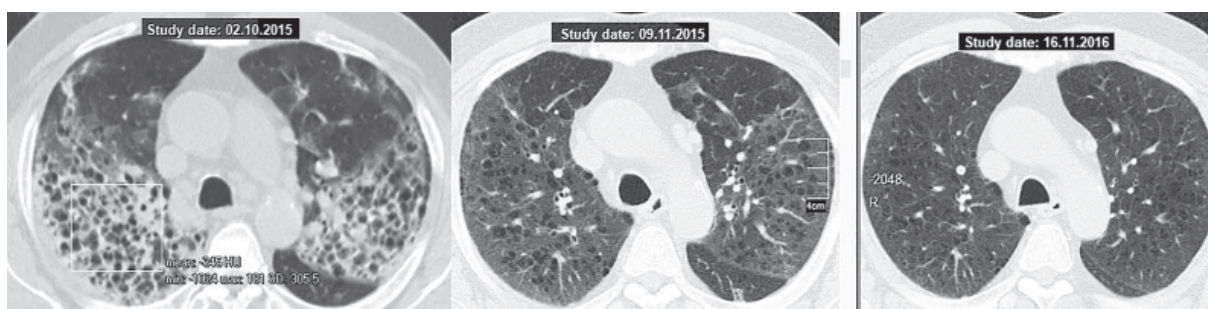


Рис. 3. КТ (аксіальний зріз на рівні дуги аорти) пацієнта О. Криптогенна організуюча пневмонія в гострий період (ліворуч) через місяць після початку ГКС-терапії (в центрі) і через рік спостереження (праворуч)

1. Пацієнт О., 65 років.
 Клінічний діагноз: криптогенна організуюча пневмонія у верхніх частках, респіраторна недостатність, MRC 2.
 Підстава для діагнозу: сумісні клінічні симптоми (гострий початок, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, сухий кашель, задишка під час звичного фізичного навантаження, загальна слабкість), не-

фективність попередньої антибактеріальної терапії, негативні тести на туберкульоз, можлива КТ-картина [8] (двосторонні консолідації з множинними газовими порожнинами (рис. 3), а також швидка клінічна відповідь на застосування дексаметазону.

Пацієнту було призначено двоступінчасту ГКС-терапію: дексаметазон по 12 мг на добу внутрішньовенно

ДУ "Національний Інститут фізіотрії і пульмонології
 ім. Ф.Г. Яновського НАМН України"
 Клініко-функціональне відділення
 03680, м. Київ, вул. М. Амосова,10

Bodyplethysmographie

Last Name: Identification: OBK291149
 First Name:
 Date of Birth: 29.11.1949 Age: 65 Years
 Sex: male Weight: 95,0 kg
 Height: 176,0 cm

Date		Pred	Best	% (Best/P)	Act1	Act2	Act3	Act4	Act5
			12.10.15						
ITGV	[L]	3.50	5.26	150.4	6.32	5.26	4.10		
RV	[L]	2.22	3.41	153.7	4.47	3.78	2.52		
TLC	[L]	6.98	6.56	93.9	7.44	6.92	5.65		
RV % TLC	[%]	34.24	52.03	152.0	60.10	54.58	44.58		
VC	[L]	4.63	3.14	67.9	2.97	3.14	3.13		
			26.01.16						
ITGV	[L]	3.50	4.62	132.1	4.66	5.26	4.57	4.28	
RV	[L]	2.22	3.21	144.6	3.25	3.65	3.37		
TLC	[L]	6.98	7.75	111.0	7.79	8.14	7.90		
RV % TLC	[%]	34.24	41.43	121.0	41.75	44.90	42.69		
VC	[L]	4.63	4.54	98.0	4.54	4.49	4.53		

Рис. 4. Динаміка структури загальної ємності легень у пацієнта О.

ДУ "Національний Інститут фізіотерії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України"
Клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Diffusion Single-Breath

Last Name:				Identification:	OBK291149
First Name:					
Date of Birth:	29.11.1949	Age:	65 Years		
Sex:	male	Weight:	95,0 kg		
		Height:	176,0 cm		
Hb	14.60	14.60	14.60		
DLCOc	10.09	2.60	25.8	2.60	
KCOc	1.45	0.76	52.9	0.76	
Date	12.10.15				
Hb	14.60	14.60	14.60		
DLCOc	10.09	4.10	40.6	4.10	
KCOc	1.45	0.85	58.7	0.85	
Date	09.11.15				
Hb	14.60	14.60	14.60		
DLCOc	10.09	5.92	58.7	5.92	
KCOc	1.45	1.02	70.6	1.02	
Date	26.01.16				

Рис. 5. Динаміка дифузійної здатності легень у пацієнта О.

протягом 7 днів, потім метилпреднізолон у таблетках по 16 мг на добу протягом 4 тижнів. При виконанні КТ відмічено різке зменшення щільності консолидацій із трансформацією порожнин у кісти. Рекомендовано поступове зменшення дози метилпреднізолону до повної відміни. Через 1 рік після виписки з клініки суб'єктивних симптомів не було, на КТ відзначалося різке зменшення розмірів кіст до їх зникнення (рис. 3, праворуч).

При дослідженні структури загальної ємності та дифузійної здатності легень спостерігалось зменшення ступеня рестриктивних порушень та збільшення DLCO з 25,8 до 58,7 % від належних величин (рис. 4, 5).

Пацієнту рекомендовано спостереження за місцем проживання пульмонологом, контрольне обстеження в Інституті через 1 рік.

2. Пацієнтка Ш., 60 років.

Клінічний діагноз: Гіперсенситивний пневмоніт невідомої природи, підгостра форма, множинні кісти розмірами до 12 мм переважно у S3 та S6 легень, респіраторна недостатність, MRC 2.

Легеневі кісти присутні в середньому у 13 % пацієнтів з підгострим гіперсенситивним пневмонітом [9]. Їх розмір коливається від 3 до 25 мм за максимального діаметра від одного до 15 з випадковим розподілом. Дифузне затемнення за типом «матового скла» є у всіх пацієнтів. Бронхіолярна обструкція лімфоцитарним інфільтратом є причиною виникнення кіст. Кісти також спостерігаються при хронічному гіперсенситивному пневмоніті.

Динаміка КТ-даних у процесі лікування та спостереження представлена на рис. 6.

Як видно на рисунку зліва, на тлі зниження прозорості паренхіми різної інтенсивності в різних ділянках, в 6-му сегменті з обох боків визначаються кісти різних розмірів (від 2 до 12 мм в діаметрі, зі стінками, що добре диференціюються).

При дослідженні дифузійної здатності легень відзначалося різке зниження показника DLCO (рис. 7).

Пацієнтці було призначено метилпреднізолон у дозі 24 мг на добу протягом 4 тижнів з наступним візитом та



Рис. 6. КТ (аксіальний зріз на рівні поділу головних бронхів) пацієнтки Ш. Гіперсенситивний пневмоніт до лікування (ліворуч) через 5 тижнів після початку ГКС-терапії (в центрі) та через 2 роки спостереження (праворуч)

ДУ "Національний Інститут фізіотрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України"
Клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. М. Амосова,10

Diffusion Single-Breath

Last Name:	Identification: ■H0040661		
First Name:			
Date of Birth:	04.06.1961	Age:	60 Years
Sex:	female	Weight:	68,0 kg
		Height:	172,0 cm
Hb	13.40	13.40	13.40
DLCOc	8.29	2.99	36.0
KCOc	1.49	0.64	43.2
Date	13.12.21		
Hb	13.40	13.40	13.40
DLCOc	8.29	4.49	54.1
KCOc	1.49	0.84	56.5
Date	11.01.22		

ДУ "Національний інститут фізіотрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України"

М. Амосова 10
м. Київ

Відділення інтерстиційних захворювань легень

Patient ID:	HOШ	Sex:	female	Height:	172 cm
Name:		Date of birth:	04.06.1961	Weight:	70 kg
First name:		Age:	62 years	BMI:	23,7 kg/m ²

CO Diffusion				0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100	
	Unit	Pred.	Pre	%Pred.	
TLco (Hb)	mmol/kPa/min ⁽¹⁾	8,28	6,03	73%	
Kco (Hb)	mmol/kPa/min/l ⁽¹⁾	1,49	0,91	61%	
Tdiff	s		11,06		
TLC	l	(1) 5,56	6,78	122%	
VA	l	(1) 5,41	6,63	123%	
FRC	l	(1) 2,91	4,09	140%	
RV	l	(1) 2,11	2,37	113%	
VI	l	(1) 3,12	4,41	141%	
ERV	l	(1) 0,81	1,72	212%	
RV/TLC	%	(1) 40	35	88%	
FRC/TLC	%	(1) 55	60	110%	

Tested 29 08 2023

Рис. 7. Динаміка DLCO пацієнтки Ш. у процесі лікування метилпреднізолоном та через 2 роки спостереження (праворуч)

КТ-контролем, сеанси дихання з позитивним тиском наприкінці видиху.

На 2-му візиті відзначала суттєве зменшення задишки, інтенсивності кашлю. На КТ (рис. 6, у центрі) помітно зменшилися у розмірах та кількості легеневі кісти, збереглися обмежені ділянки «матового скла» у паренхімі. Рекомендовано зниження дози метилпреднізолону на 2 мг на добу протягом 10 днів до досягнення підтримуючої (6 мг на добу) з наступним візитом та КТ-контролем.

У зв'язку із військовим вторгненням Росії тимчасово покинула межі України, у зв'язку з чим наступний візит відбувся лише у серпні 2023 року.

Задишка та кашель не турбували. На КТ від 25.08.2023 року (рис. 6, праворуч) — повне зникнення кіст, на

місці яких визначаються лінійні тіні (інтерстиційний фіброз), ділянки «матового скла» в паренхімі не визначаються. Показник DLCO збільшився вдвічі: із 36 до 73 % (рис. 7). Рекомендовано спостереження із КТ-контролем через 6 міс.

Висновок

Представлені випадки регресії СМЛ підтверджують ефективність ГКС-терапії, яка сприяла відновленню проходності бронхіол за рахунок зниження компресії у зв'язку з розсмоктуванням інфільтратів у першому випадку та інволюції грануломатозного процесу у другому, що в результаті припинило функціонування клапанного механізму формування кіст.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cordier J-F, Johnson SR. Multiple cystic lung diseases. *Orphan Lung Diseases. European Respiratory Monograph*. 2011;54:46–83.
2. Гаврисюк ВК. Мультикистозные заболевания легких (часть 1). *Укр. пульмонолог. журнал*. 2019;(3):59–67.
3. Гаврисюк ВК. Мультикистозные заболевания легких (часть 2). *Укр. пульмонолог. журнал*. 2019;(4):43–49.
4. Brooke B. Excessive spontaneous inflation of a lung cavity. *Lancet*. 1931;2:240–241.
5. Зильбер АП. Этюды респираторной медицины. Москва:МЕД-пресс-информ. 2007;792 с.
6. 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.
7. 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.
8. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and review of literature. *Medicine*. 1995;74:201–211.
9. Franquet T, Hancell DM, Senbanjo T, et al. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2003;27:475–478.

REFERENCES

1. Cordier J-F, Johnson SR. Multiple cystic lung diseases. *Orphan Lung Diseases. European Respiratory Monograph*. 2011;54:46–83.
2. Gavrisyuk VK. *Multikistoznyye zabolevaniya legkikh (chast 1) (Multicystic lung diseases (part 1))*. *Ukr. pulmonol. zhurnal*. 2019;(3):59–67.
3. Gavrisyuk VK. *Multikistoznyye zabolevaniya legkikh (chast 2) (Multicystic lung diseases (part 2))*. *Ukr. pulmonol. zhurnal*. 2019;(4):43–49.
4. Brooke B. Excessive spontaneous inflation of a lung cavity. *Lancet*. 1931;2:240–241.
5. Zilber AP. *Etyudy respiratornoy meditsiny (Sketches of respiratory medicine)*. Moskva:MED-press-inform. 2007;792 p.
6. 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.
7. 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.
8. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and review of literature. *Medicine*. 1995;74:201–211.
9. Franquet T, Hancell DM, Senbanjo T, et al. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2003;27:475–478.