

Лимфангиолейомиоматоз – болезнь, поражающая женщин

С.И.Овчаренко, Е.А.Сон

Кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ) – редкое заболевание, встречающееся только у женщин, проявляющееся кистозной перестройкой паренхимы легких с развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности, а также узловой пролиферацией специфических ЛАМ-клеток, преимущественно в лимфатических сосудах и лимфатических узлах.

Впервые заболевание было описано в 1918 г. R. Lautenbacher [1]. Однако некоторые исследователи склонны отдавать пальму первенства E. von Stosse, описавшему это заболевание в 1937 г. у погибшей от дыхательной недостаточности женщины 43-летнего возраста [2]. К концу XX века было зафиксировано немногим более 100 случаев ЛАМ [3], причем в последние два десятилетия прошлого века за рубежом были описаны результаты наблюдений целых групп больных, включавших от 32 до 69 человек [4–6]. В нашей стране наибольшее количество случаев ЛАМ (23 случая) было зафиксировано к 2007 г. сотрудниками НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова [7]. В 2006 г. в Регистре лимфангиолейомиоматоза Национального института сердца, легких и крови (The National Heart, Lung and Blood Institute – NHLBI) США было зарегистрировано уже 230 случаев этого заболевания [8], в том числе наблюдение пациентки, описанное нами в 2004 г. [9]. Таким образом, по самым обобщенным статистическим подсчетам, заболеваемость ЛАМ составляет 1–2 случая на 1 млн женщин [5, 6, 10], а ориентировочная численность больных может достигать 25–50 тыс. человек [11]. В настоящее время в связи с широким внедрением в клиническую практику компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР), позволяющей с высокой достоверностью выявлять характерные для ЛАМ изменения в легких, а также с появлением разработанных диагностических критериев болезни [12] это заболевание отмечают все чаще и чаще. Поэтому можно прогнозировать, что вследствие улучшения диагностики заболеваемость и распространенность ЛАМ в ближайшем будущем возрастет и практикующий врач будет верифицировать этот диагноз чаще.

Несмотря на то что для ЛАМ характерно достаточно специфическое поражение легких, это заболевание имеет и системные проявления, в связи с чем ЛАМ попал как минимум в две различные классификации – классификацию гладкомышечных пролиферативных заболеваний и классификацию интерстициальных болезней легких.

В 1983 г. E. Martin предложил классификацию множественных гладкомышечных поражений, основанную на соответствии клинической картины и рентгенологических изменений [13]. Автор выделил три основных варианта множественных лейомиоматозных поражений:

1. Метастатическая лейомиома (злокачественная лейомиосаркома).
2. Множественные фибролейомиоматозные гамартомы в легких.
3. Лейомиоматоз, в структуру которого и входит ЛАМ.

В отличие от метастатической лейомиомы и множественных фибролейомиоматозных гамартом легких лейомиоматозом, а соответственно и ЛАМ, болеют только женщины. Лейомиоматоз включает в себя четыре нозологические формы:

1) лимфангиолейомиоматоз, для которого характерна прогрессирующая дыхательная недостаточность с фор-

мированием в финале заболевания «сотового легкого» и нередким сочетанием с хилотораксом, хилоасцитом и пневмотораксом;

2) доброкачественная метастазирующая лейомиома (узелковый лейомиоматоз, проявляющийся множественными узлами в легких);

3) лейомиоматозная диссеминация брюшины или перitoneальный лейомиоматоз;

4) внутривенный лейомиоматоз.

В соответствие с классификацией 2000 г., разработанной совместно Американским торакальным и Европейским респираторным обществами (American Thoracic Society/European Respiratory Society – ATS/ERS), лимфангиолейомиоматоз включен в группу интерстициальных заболеваний легких, в структуре которых ЛАМ не относится ни к грануломатозам, ни к идиопатическим интерстициальным пневмониям, ни к интерстициальным болезням легких известной этиологии, а вместе с гистиоцитозом X и прочими редкими заболеваниями составляет группу «другие».

На сегодняшний день выделяют два варианта ЛАМ – спорадический и ассоциированный с туберозным склерозом (ТС) [12]. Спорадический ЛАМ протекает, как правило, тяжелее и быстрее приводит к формированию дыхательной недостаточности и инвалидизации больного. В связи с этим при верификации ЛАМ принципиально важно своевременно выявить имеющийся у пациента ТС, поскольку данный факт имеет большое прогностическое значение и определяет тактику ведения пациента.

ТС, или болезнь Бурневилля–Прингла, – системная наследственная дисплазия, обусловленная нарушением зачатки эктодермального зародышевого листка, которая характеризуется комбинированным опухолевидным поражением кожи, головного мозга, глазных яблок, сердца, почек и легких [14]. ТС – аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, обусловленное различными мутациями генов TSC1 и/или TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex). В соответствии с существующей на сегодняшний день классификацией наследственных дисплазий ТС относится к факоматозам (phakos – от греч. чечвица, родимое пятно) – нейроэктодермальным заболеваниям, включающим кроме ТС такие редкие нозологические формы, как нейрофиброматоз, синдром Стерджа–Бебера и болезнь Гиппеля–Линдау.

ТС верифицируется в соответствие с критериями диагностики этого заболевания, которые подразделяются на «большие» и «малые» [15].

Большие диагностические критерии ТС

К большим критериям диагноза ТС относятся: ангиофibроматоз лица (щеки, спинка носа); подногтевые фибромы; три пятна гипопигментации и более, полиоз; участки в виде шагреневых бляшек; множественные гамартомные узелки на сетчатке; бугорки в коре больших полушарий; субэндимальные узелки; субэндимальная гигантоклеточная астроцитома; рабдомиома сердца; почечные ангиомиолипомы или ЛАМ.

Малые диагностические критерии ТС

Среди малых диагностических критериев ТС можно назвать множественные ямки на эмали зубов; гамартомные полипы прямой кишки; костные кисты; фиброматоз де-

сен; непочекные гамартомы; ахроматические пятна на сетчатке; кожные проявления в виде конфетти (мелкие круглые пятна); множественные кисты почек; миграция белого вещества мозга в виде линий луча.

Диагноз ТС считается неоспоримым при наличии 2 больших критерия или 1 большого и 2 малых. Вероятный диагноз ставится при наличии 1 большого и 1 малого критерия. Диагноз ТС считается сомнительным при наличии 1 большого критерия.

В отличие от ЛАМ, которым страдают преимущественно женщины, ТС встречается с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Распространенность ТС значительно выше, чем распространенность ЛАМ, и в случае диагностики в детском возрасте варьирует от 1 на 6800 до 1 на 17 300 [15]. Примерно 1/3 взрослых пациентов с ТС имеют рентгенологические признаки ЛАМ [16, 17]. Столь частая распространенность ЛАМ среди лиц, страдающих ТС, естественно, наводит на мысль об этиологическом и/или патогенетическом родстве этих заболеваний.

Этиология ЛАМ пока до конца не изучена, однако установлено, что пациенты, страдающие ЛАМ, имеют мутации в тех же генах, что и лица с ТС, – в генах TSC1 и TSC2 [18]. Следует отметить, что мутации в генах ТС обнаруживаются не только при ЛАМ, ассоциированном с ТС, но и при спорадическом его варианте, т.е. при отсутствии болезни Бурневилля–Прингла. Наличие генных мутаций, безусловно, свидетельствует в пользу генетической детерминированности ЛАМ. Однако в отличие от ТС, передающегося по наследству, передача ЛАМ от матери к дочери не описана [11]. Все эти факты позволяют сделать вывод о том, что обе эти нозологические формы являются генетическими заболеваниями, поскольку обусловлены мутациями в одних и тех же генах ТС (TSC1 и TSC2), но при ТС мутации в этих генах являются гаметическими, т.е. возникают в гаметах и, следовательно, передаются по наследству, а при ЛАМ мутации в тех же генах являются соматическими (т.е. возникают не в гаметах, а в клетках тканей организма), вследствие чего и не передаются последующим поколениям. Таким образом, хотя ЛАМ, как и ТС, является генетической нозологией, в отличие от последнего он не является наследственным заболеванием.

Ген TSC1 кодирует синтез белка гамартина, а ген TSC2 – белка туберина. Гамартин и туберин образуют гамартин-тубериновый комплекс, который является ключевым посредником в суммировании информации о ростовой стимуляции и подавляет чрезмерный клеточный рост через mTOR (мишени для иммуносупрессанта рапамицина у млекопитающих) [15]. При ТС возникают инактивирующие мутации в обоих генах-супрессорах – TSC1 и/или TSC2, что приводит к снижению активности гамартин-туберинового комплекса, угнетающего избыточный клеточный рост, а следовательно, препятствующего росту гамартом. Для ЛАМ более характерны мутации в гене TSC2 [19]. Наличие дефекта гена TSC2 предположительно является причиной аномального ответа (роста) ЛАМ-клеток (атипичных гладкомышечных и эпителиоидных) на женские половые гормоны [15]. Эстрогены регулируют транскрипцию многих генов, кроме этого, они могут играть роль стимула в пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в другие органы и ткани. У больных ЛАМ выявляются как точечные мутации гена TSC2, так и мутации, связанные с утратой гетерозиготности локуса TSC2, приводящие к потере функции подавления опухолевого роста и, следовательно, бесконтрольной пролиферации клеток («двойной удар по генам-супрессорам опухолей»).

Несмотря на выявленные мутации в генах TSC1 и TSC2, патогенез ЛАМ до конца не известен. Суммируя накопленные на сегодняшний день данные об этом заболевании, с патогенетической точки зрения ЛАМ можно рассматривать как многофокусный гамартомный (опухолевый) процесс, обусловленный генетическим дефектом, который определяет аномальный ответ мышечных

клеток на женские половые гормоны, возможно, играющие важную роль в прогрессировании заболевания.

В действительности об опухолевом подобном характере ЛАМ свидетельствуют некоторые характерные для злокачественных новообразований черты, присущие этому заболеванию. Классическими признаками злокачественности служат: 1) автономно пролиферирующий бессмертный клон клеток, непрерывно эволюционирующий в сторону независимости от контроля организма; 2) инвазия и 3) метастазирование [20].

1. Морфологический субстрат ЛАМ – это до некоторой степени бесконтрольный опухолевомоподобный рост ЛАМ-клеток в интерстиции легких, лимфатических сосудах и узлах [21]. ЛАМ-клетки представляют собой неупорядоченно пролиферирующие клетки двух типов – эпителиоидные (внешне напоминающие эпителиальные) и гладкомышечные клетки. Видовая принадлежность этих клеток пока не установлена, поскольку, с одной стороны, они дают, как и полагается гладкомышечным клеткам, положительную реакцию на актин, виментин и десмин, а с другой – экспрессируют белок премеланоцита. Отсутствие фигур митоза исключает подозрение на злокачественный характер этой пролиферации [22].

2. В пользу «инвазивности» роста ЛАМ-клеток свидетельствует повышенное содержание в них SRF (serum response factor). SRF – сывороточный ответный фактор, увеличивающий экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) 2-го (коллагеназа IV типа) и 14-го (мембранный связанный ММП) типов, содержание которых при ЛАМ повышается. Как известно, степень инвазивного роста и метастазирования опухолевых клеток определяется их способностью расщеплять компоненты экстрацеллюлярного матрикса, такие как базальные мембранны и компоненты межтканевой стромы (коллаген, эластин, ламидин и др.), что достигается с помощью повышенного содержания ММП [23]. В отличие от многих протеолитических ферментов, способных расщеплять отдельные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, ММП разрушают все его структуры, что и позволяет опухолевым клеткам внедряться на территорию других тканей. Следует добавить, что наряду с увеличением экспрессии ММП при ЛАМ отмечается снижение уровня их тканевых ингибиторов 3-го типа (TIMP-3). Однако следует отметить, что повышение уровня ММП также характерно и для других интерстициальных заболеваний легких, таких как идиопатический легочный фиброз и саркоидоз [24].

3. Говоря о ЛАМ как о гамартомном (опухолевом) заболевании, способном к метастазированию, можно упомянуть о возникновении ЛАМ в донорском легком после трансплантации [25, 26]. Некоторые исследователи рассматривают поражение легких при ЛАМ как следствие метастазирования из других органов, в которых выявляются сходные изменения (почки, лимфатические узлы) [19, 27].

К фактам, свидетельствующим о важной роли эндокринных воздействий, в первую очередь женских половых гормонов, можно отнести возникновение ЛАМ у женщин, преимущественно детородного возраста; дебют и обострение ЛАМ могут быть спровоцированы лечением эстрогенами; во время менструации или беременности наблюдается клиническое ухудшение, проявляющееся в нарастании одышки и развитии пневмотораксов, нередко рецидивирующих; после наступления менопаузы или удаления яичников прогрессирование заболевания в ряде случаев замедляется. ЛАМ часто сочетается с фиброзом или лейомиомой матки [28–30]. В 80% случаев на ЛАМ-клетках обнаруживаются поверхностные PRs- (прогестероновые) и ERs- (эстрогеновые) рецепторы, что подтверждает гормональную зависимость заболевания [7].

Резюмируя сказанное, можно говорить о ведущей роли популяции ЛАМ-клеток в патогенезе заболевания. ЛАМ-клетки обладают фенотипом, способным к бесконтрольному росту, экспрессии гормональных рецепторов и

протеаз, а также склонным к метастатическому поведению. Пролиферация ЛАМ-клеток преимущественно имеет место в легких и в лимфатической системе, что и определяет клинические проявления этого заболевания, которые можно разделить на легочные и внелегочные соответственно.

В легких пролиферация ЛАМ-клеток выявляется вокруг бронхиол, артерий, вен, в лимфатических сосудах, а также в межальвеолярных перегородках и плевре [22, 31]. Сужение просвета мелких бронхиол, вероятно, за счет формирования «воздушных ловушек» приводит к гиперинфляции с последующим образованием мелких кист, что и объясняет макроскопическую картину микрокистозной перестройки паренхимы. При разрыве кист, расположенных подплеврально, развиваются пневмотораксы, часто рецидивирующие. В финале такой перестройки легочной паренхимы развивается дыхательная недостаточность, клинически проявляющаяся прогрессирующей одышкой. Разрастание ЛАМ-клеток в сосудах малого круга также играет значимую роль в патогенезе и клинической картине этого заболевания. Сужение просвета артериол приводит к значительному росту сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения и, следовательно, к легочной гипертензии с последующим закономерным формированием легочного сердца. Разрастание ЛАМ-клеток вокруг венул приводит к их компрессии с сужением просвета и повышением давления внутри сосудов, к нарушению целостности сосудистой стенки, геморрагиям, гемосидерозу, а клинически проявляется кровохарканьем [21, 32]. При сдавлении лимфатических сосудов легких и плевры узелками пролиферирующих ЛАМ-клеток с их последующей обтурацией и разрывами развиваются хилоторакс и хилоптоз. Хилоторакс имеет место у 28% больных ЛАМ [4], в то время как в общей структуре плевральных выпотов по частоте встречаемости он занимает одно из последних мест. При подобном поражении лимфатических сосудов брюшной полости, таза и ретроперitoneального пространства развивается хилезный асцит. Специфическое для ЛАМ поражение лимфатической системы – развитие лимфангиолейомиом – скопление увеличенных и кистозно-расширенных лимфатических сосудов, за счет инфильтрации ЛАМ-клетками. Поражение лимфатической системы при ЛАМ может проявляться лимфаденопатией. Кроме того, внелегочными проявлениями ЛАМ являются ангиомиолипомы почек и менингиомы.

При анализе симптомов, которые встречаются при ЛАМ, можно говорить о том, что в клинической картине этого заболевания доминирующей является прогрессирующая одышка с постепенным снижением толерантности к физической нагрузке, встречающаяся в 94% случаев [4] и являющаяся проявлением дыхательной недостаточности. Спонтанный пневмоторакс развивается в 80–81% случаев [4, 33] и может быть первым проявлением заболевания. У 41% больных были жалобы на кашель, в основном непродуктивного характера. Кровохарканье и боли в грудной клетке предъявляли 44 и 34% пациентов соответственно, а у 28% пациентов был обнаружен хилоторакс [4]. Кроме этого, описано развитие стридорозного дыхания и такие внелегочные поражения, как ангиомиолипомы почек. Возможно бессимптомное течение заболевания.

Диагноз ЛАМ устанавливают в соответствии с разработанными критериями и может быть оценен как достоверный, вероятный или сомнительный [12].

Диагностические критерии лимфангиолейоматоза

Достоверный диагноз ЛАМ может быть поставлен, если выявляются:

1. «Характерные для ЛАМ легких» или «совместимые с ЛАМ легких» КТ-признаки и биопсия легких, соответствующая морфологическим критериям для ЛАМ или

2. «Характерные для ЛАМ легких» КТ-признаки и любой из следующих:

- ангиомиолипома (почки);
- хилезный выпот в грудной или брюшной полости;
- лимфангиолейомиома или поражение лимфоузлов, характерное для ЛАМ;
- определенный или возможный ТС.

Вероятный диагноз ЛАМ верифицируется, если имеются следующие проявления:

1. «Характерные для ЛАМ легких» КТ-признаки и клиническая картина

или

2. «Совместимые с ЛАМ легких» КТ-признаки и любой из следующих: ангиомиолипома почки, хилезный выпот в грудной или брюшной полости.

Сомнительный диагноз ЛАМ базируется лишь на КТ-признаках:

1. «Характерные для ЛАМ легких» или «совместимые с ЛАМ легких» КТ-признаки.

По степени специфичности для ЛАМ рентгенологические критерии подразделены на «характерные для ЛАМ легких» и «совместимые с ЛАМ легких».

Характерные для ЛАМ легких КТ-признаки являются более специфичными для ЛАМ и включают множественные тонкостенные круглые хорошо дифференцируемые воздушные кисты при сохранном или увеличенном объеме легких без других значимых поражений, отсутствие признаков других интерстициальных болезней легких, за исключением маленьких узелков, которые наиболее часто служат КТ-проявлением мультифокальной микроузловой гиперплазии пневмоцитов у пациентов с ТС (как без, так и в сочетании с ЛАМ).

К совместимым с ЛАМ легких изменениям, выявляемым при КТВР, относят наличие только небольшого количества (от 2 до 10) таких кист, размером до 30 мм в диаметре, при соблюдении прочих перечисленных выше условий.

К наиболее информативным диагностическим методам при ЛАМ относят КТВР и морфологическое исследование ткани легкого, поскольку для этих методов разработаны наиболее достоверные критерии. Сочетание положительных результатов обоих этих исследований позволяет убедительно диагностировать ЛАМ [12].

По данным большинства имеющихся на сегодняшний день исследований, к «золотому стандарту» диагностики относят морфологическое исследование биоптата ткани легкого. Критериями диагноза, на основании наличия которых опытный патологоганатом может диагностировать ЛАМ, служат одновременное присутствие множественных мелких воздушных кист и наличие мультифокальной узловой пролиферации двух основных видов ЛАМ-клеток – незрелых гладкомышечных и периваскулярных эпителиоидных клеток. Поскольку опыт морфолога в диагностике столь редкого заболевания не всегда позволяет сделать однозначные выводы, а также в случаях, когда морфологическая картина, особенно на ранних стадиях заболевания, не вполне специфична, целесообразно проведение дополнительного иммуногистохимического исследования для выявления экспрессии а-гладкомышечного актина и НМВ-45. Кроме этого, полезным дополнением при постановке морфологического диагноза может быть определение рецепторов к эстрогену и прогестерону.

Тем не менее в соответствии с разработанными на сегодняшний день критериями диагностики ЛАМ достоверный диагноз может быть верифицирован и без проведения исследования биоптата [12, 13].

Распространение в последние годы в клинической практике КТВР позволило выявлять рентгенологические маркеры поражения легких при ЛАМ, что сделало этот метод исследования обязательным в диагностике данного заболевания, поскольку на основании убедительных КТ-признаков в сочетании с соответствующей клинической кар-

тиной ЛАМ можно диагностировать с высокой достоверностью и без проведения биопсии легкого [12]. В тех случаях, когда достоверный диагноз ЛАМ ставится без результатов биопсии легких, помимо результатов КТВР большое значение придается как легочным, так и внелегочным клиническим проявлениям заболевания.

Как указывалось выше, внелегочными критериями диагностики ЛАМ являются наличие аngiomyolipомы почки (подтверждается при наличии КТ- и/или морфологических критерий опухоли), хилезного выпота в плевральной или брюшной полости (характер выпота устанавливается либо визуально, либо по биохимическим маркерам), лимфангиолейомомы или лимфаденопатии, характерной для ЛАМ (с обязательной морфологической верификацией) или достоверного или вероятного диагноза ТС, который устанавливается в соответствии с критериями диагноза болезни Бурневилля–Прингла [15]. В соответствии с разработанными критериями диагностики вероятный диагноз ЛАМ может быть поставлен при сочетании характерных КТ-признаков с клинической картиной, включающей множественный и/или билатеральный пневмоторакс и/или соответствующие ЛАМ изменения функции легких, которые состоят в преимущественном снижении TLCO и в меньшей степени объема форсированного выдоха за 1-ю секунду при сохранных легочных объемах [12, 13].

На сегодняшний день эффективного лечения ЛАМ не существует. Пациентам главным образом проводится симптоматическая терапия: бронходилататоры, кислородотерапия. Предпринимаются попытки патогенетической терапии, основанные на данных о неблагоприятном влиянии эстрогенов на течение заболевания: антиэстрогенные препараты (тамоксифен, прогестерон) и редукция синтеза эстрогенов (оофорэктомия, радиоабляция яичников). Убедительных данных об эффективности этих методов лечения не получено, но наиболее целесообразным считается отмена эстрогенных препаратов, в том случае, если лечение ими проводится в связи с другими заболеваниями, а также предохранение от беременности. Вопрос о трансплантации легких, принимая во внимание возможность рецидива в трансплантате, также пока остается весьма дискуссионным. На сегодняшний день показаниями для трансплантации являются III или IV функциональный класс по NYHA с гипоксемией в покое, тяжелым нарушением легочной функции и десспособностью [12].

Литература

1. Lautenbacher R. Dysembryomes metotipiques des reins, carcinose submiliere aigu poumon avec amphysème gonoralisé et double pneumothorax. *Ann Med Interne* 1918; 5: 435–50.
2. Von Stossel E. Über musculare Cirrhose der Lunge (Muscular cirrhosis of the lung). *Beitr Klin Tuberkr* 1937; 90: 432–42.
3. Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Кузьмин И.В. Онкоморфология легких. М., 1994; с. 108–13.
4. Taylor JR, Ryu J, Colby TV et al. Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254–60.
5. Kitaichi M, Nishimura K, Itob H et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527–33.
6. Urban T, Lazor R, Lacronique J et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERMOP) // Medicine (Baltimore)*. 1999; 78: 321–37.
7. Каменева М.Ю., Двораковская И.В., Новикова Л.Н. и др. Лейомиоматоз легких (Морфофункциональное исследование).

Бол. орг. дыхания. 2007; 1: 86–95.

8. Ryu JH, Moss J, Beck GJ et al, for the NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry: Characteristics of 230 Patients at Enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (1): 105–11.
9. Овчаренко С.И., Осадчий К.К., Петухова Н.В. и др. Клиническое наблюдение лимфангиолейоматоза легких. *Тер. арх.* 2004; 3: 68–72.
10. Roman A, Aristizabal D, Pallisa E et al. Linfangioleiomyomatosis: estudio de 15 pacientes. *Med Clin* 2000; 115 (3): 98–102.
11. Респираторная медицина. Под ред. А.Г. Чукалина. М.: Геомар-Медиа, 2007; 2: 303–11.
12. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14–26.
13. Martin E. Leiomyomatous lung lesions: a proposed classification. *Am J Roentgenol* 1983; 141 (2): 269–72.
14. Gomez MR, Sampson JR, Whitemore VH. *Tuberous sclerosis complex*. Oxford: Oxford University Press, 1999.
15. John RW, Yates. *Tuberous sclerosis*. *Eur J Hum Gen* 2006; 14 (10): 1065–73.
16. Hancock E, Tomkins S, Sampson J et al. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis. *Respir Med* 2002; 96: 7–13.
17. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR et al. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995; 107: 189–95.
18. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (11): 6085–90.
19. Pacheco-Rodrigues G, Kristof AS, Stevens LA et al. Genetics and gene expression in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2002; 121: 56–60.
20. Абелев Г.И., Эрайзэр Т.Р. На пути к пониманию природы рака. *Биохимия*. 2008; 73 (5): 605–18.
21. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Pathol* 1975; 79: 348–82.
22. Черняев А.Л., Самсонова М.В. *Патологическая анатомия легких*. Атлас. М.: Атмосфера, 2004.
23. Клинико Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. *Сиб. онкол. журн.* 2003; 2: 63–70.
24. Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ et al. Matrix metalloproteinases and inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Resp J* 2002; 20: 1220–7.
25. Bitman I, Rolf B, Amann G et al. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after singl lung transplantation: New insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 2003; 34: 95–8.
26. Karbowaniczek M, Astrinidis A, Balsara BR et al. Recurrent lymphangioleiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 976–82.
27. Crooks D, Pacheco-Rodriguez G, DeCastro R et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17462–7.
28. Logan RF, Fawcett I. Oophorectomy for pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case report. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 98–100.
29. Tomasian A, Greenberg MS, Rumerman H. Tamoxifen for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 745–6.
30. Sinclair W, Wright JL, Churg A. Lymphangioleiomyomatosis presenting in postmenopausal women. *Thorax* 1985; 40: 75–6.
31. Перепечин А., Стрелянская О., Черняев А., Самсонова М. Диффузный лимфангиолейоматоз. *Врач*. 2008; 2: 6–11.
32. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Диагноз: лимфангиолейоматоз легких, спонтанный пневмоторакс слева. *РМЖ*. 2002; 5 (149): 264–6.
33. Sahn SA, Heffer JE. Spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med* 2000; 342: 868–74.

— * —