

Спустя 2 недели родители самостоятельно обратились за помощью в ГОДКБ с жалобами на вялость ребенка, резкое нарастание желтушного окрашивания кожных покровов, грыжевидное выпячивание в области пупка, вздутие живота, запоры.

Состояние при поступлении: средней степени тяжести за счет желтушного синдрома, неврологической симптоматики. Масса тела 4010 г. Взгляд не фиксирует, за предметами не следит, голову не удерживает, мышечный тонус снижен, рефлексы вызываются с замедлением. Большой родничок —  $3 \times 3$  см, не напряжен, малый —  $0,3 \times 0,3$  см. Менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы сухие, чистые, розово-иктеричные, склеры и видимые слизистые субиктеричные. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет, ЧД — 40 в мин. Сердечные тоны громкие, ритмичные, систолический шум на верхушке сердца, ЧСС — 137 в мин. Живот вздут, мягкий, доступен глубокой пальпации, грыжевидное выпячивание в области пупка. Печень +2 см от края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул желтый, кашицеобразный, 1 раз в 3–4 дня.

Учитывая затяжное течение желтухи, задержку темпов психомоторного развития, проводилась дифференциальная диагностика между внутриутробными инфекциями, прегановой желтухой, гепатитом, гематологическими заболеваниями, врожденным гипотиреозом.

Результаты клинико-лабораторных обследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма — все в пределах возрастной нормы. Анализ мочи на уробелин, анализ крови на TORCH, гепатиты, ПЦР на цитомегаловирусную инфекцию — отрицательные. В биохимическом анализе: билирубин — 325 мкмоль/л, прямой — 110,8 мкмоль/л, остальные параметры (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, тимоловая проба, общий белок, креатинин, мочевины, триглицериды, С-реактивный белок) — в пределах возрастной нормы.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение печени, диффузные изменения ее паренхимы. УЗИ сердца: малые аномалии сердца: открытое овальное окно, аномальная диагональная трабекула левого желудочка. УЗИ-НСГ: без эхопатологии.

Осмотр специалистов:

- невролог: задержка темпов психомоторного развития;
- офтальмолог: патологии не выявлено;
- генетик: конъюгационная желтуха неуточненной этиологии.

Параллельно с проведением диагностических мероприятий проводилась фототерапия, инфузионная терапия, курсами назначены гепатопротекторы, адсорбенты, антиоксидантные комплексы, препараты урсодезоксихолевой кислоты, однако значимого снижения уровня билирубина не отмечалось.

С целью уточнения диагноза проведено исследование гормонов щитовидной железы: ТТГ — 20,9 (N 0,3–4 мЕд), FT4 — 7,35 (N 10–25 мЕд). Консультирован эндокринологом. Назначена заместительная терапия L-тироксином по схеме, на фоне которой уровень билирубина в течение 1,5 недели снизился до 80 мкмоль/л. Ребенок стал активнее, кратковременно начал удерживать голову и фиксировать взгляд. Выписан на амбулаторный этап спустя 3 недели с момента госпитализации, после курса реабилитации, направленного на коррекцию неврологического статуса. К 8 месяцам жизни психическое и физическое развитие ребенка соответствует возрасту. Получает L-тироксин ежедневно.

Учитывая неуклонный рост заболеваний щитовидной железы в Республике Беларусь, эндемичную зону по дефициту йода, проведение скрининга на врожденный гипотиреоз является основным методом для предотвращения развития необратимых последствий в виде прогрессирующей умственной отсталости.

Несмотря на разработанный скрининг, каждый педиатр должен знать особенности клинического течения врожденного гипотиреоза, чтобы своевременно диагностировать его у новорожденного и начать заместительную терапию.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Безлер, Ж. А. Врожденный и транзиторный гипотиреоз: учеб.-метод. пособие / Ж. А. Безлер, И. А. Логинова. — Минск: БГМУ, 2011. — С. 11–28 с.
2. Пальчик, А. Б. Эволюционная неврология / А. Б. Пальчик. — СПб.: Питер, 2002. — 384 с.
3. Энциклопедия детского невролога / под ред. Г. Г. Шанько. — Минск: Беларуская энцыклапедыя, 1993. — С. 89–90.
4. Третьяк, С. И. Современные методы лечения гипотиреоза: монография / С. И. Третьяк, В. Я. Хрыщанович. — Минск: БГМУ, 2011. — 150 с.

Поступила 06.06.2016

УДК 616.24-003.24-006.36

### ЛИМФАНГИОЛЕЙМИОМАТОЗ ЛЕГКИХ

*В. А. Штанзе<sup>1</sup>, В. Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Д. Ю. Рузанов<sup>1</sup>,  
А. В. Ануфриев<sup>2</sup>, С. А. Смолицкий<sup>2</sup>, Т. Т. Шебушева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельская областная туберкулезная клиническая больница

Лимфангиолейомиоматоз относится к редким интерстициальным заболеваниям легких неизвестной этиологии, характеризующимся прогрессирующим инфильтративным ростом гладкомышечноподобных клеток, кистозной перестройкой паренхимы легких, облитерацией кровеносных и лимфатических сосудов.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, интерстициальные заболевания легких, редкие системные заболевания.

## LUNG LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS

V. A. Shtanze<sup>1</sup>, V. N. Bondarenko<sup>1</sup>, D. Yu. Ruzanov<sup>1</sup>,  
V. A. Anufriev<sup>2</sup>, S. A. Smolitskiy<sup>2</sup>, T. T. Shebusheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital

Lymphangiomyomatosis is a rare interstitial lung disease of unknown etiology which is characterized by progressive diffuse infiltrating growth of neoplastic smooth muscle-like cells, cystic lung destruction, and obliteration of lymphatic and blood vessels.

**Key words:** lymphangiomyomatosis, interstitial lung diseases, rare systemic diseases.

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — это системное заболевание, возникающее у женщин репродуктивного возраста (средний возраст — 30 лет). Частота встречаемости ЛАМ — 1 случай на 400 тыс. взрослых женщин [1].

В основе патогенеза ЛАМ лежит неопластическая пролиферация гладких миоцитов, развивающаяся по ходу бронхиол, стенок кровеносных и лимфатических сосудов легких, что приводит к мелкокистозной трансформации легочной ткани. Возможно также поражение внутригрудных, абдоминальных и периферических лимфатических сосудов и узлов [2, 3]. ЛАМ может развиваться как самостоятельное заболевание или сочетаться с туберозным склерозом (ТС) — наследственным аутосомнодоминантным синдромом, который характеризуется формированием гамартром в различных органах и системах, кальцификацией головного мозга, судорогами и снижением интеллекта. Гистологические изменения при изолированном ЛАМ и при ЛАМ, ассоциированном с ТС (ЛАМ-ТС), идентичны, что позволяет предполагать общие генетические и патофизиологические механизмы обоих заболеваний [4].

ЛАМ-клетки представляют собой либо похожие на миофибробласты веретенообразные клетки, либо эпителиоподобные клетки. Происхождение ЛАМ-клеток остается неясным, но известно, что они могут метастазировать по кровеносным или лимфатическим сосудам подобно раковым клеткам. Веретенообразные ЛАМ-клетки экспрессируют матриксные металлопротеиназы, которые разрушают внеклеточный матрикс, облегчая их метастазирование. Помимо этого оба вида ЛАМ-клеток продуцируют катепсин К, который вместе с металлопротеиназами участвует в деструкции легочной паренхимы [5].

ЛАМ-клетки экспрессируют рецепторы к эстрогену и прогестерону, что объясняет нередко ухудшение течения заболевания во время беременности и уменьшение скорости его прогрессирования после наступления менопаузы. Это позволяет предполагать влияние половых гормонов на пролиферацию ЛАМ-клеток [5].

Развитие ЛАМ в сочетании с ТС происходит вследствие мутаций в генах TSC1 и TSC2. 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 [5].

Основными клиническими проявлениями ЛАМ являются: рецидивирующий спонтанный пневмоторакс (в 50–75 % случаев), прогрессирующая одышка (примерно у 80 % пациентов) и хилезный плевральный выпот (хилоторакс). Причинами одышки являются бронхиальная обструкция с кистозной дегенерацией легочной ткани. Спонтанный пневмоторакс нередко становится первым проявлением ЛАМ. Двусторонний пневмоторакс, развитие пневмоторакса во время беременности или рецидивирующий пневмоторакс у молодой некурящей женщины может свидетельствовать о наличии ЛАМ. Реже встречаются кашель, кровохарканье и откашливание лимфы (лимфоррея) [5, 6]. К внелегочным проявлениям ЛАМ относятся ангиомиолипомы почек, хилезный асцит, абдоминальная лимфаденопатия и лимфангиолейомиомы [4].

Диагностические критерии ЛАМ сформулированы в клинических рекомендациях Европейского респираторного общества по диагностике и ведению больных ЛАМ (2010 г.), согласно которым диагноз ЛАМ может иметь разную степень вероятности [1].

Бесспорный диагноз ЛАМ: женский пол плюс наличие любого из перечисленных внелегочных проявлений: ангиомиолипома почек; хилезный выпот в плевральной или брюшной полости; лимфангиолейомиома лимфоузлов; туберозный склероз. При наличии этих критериев биопсия легкого не требуется.

Вероятный диагноз ЛАМ: характерные клинические данные плюс типичные изменения на КТ легких либо типичные изменения на КТ легких у пациента 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, в первую очередь с помощью гистологических и иммуногистохимических методов.

В диагностике ЛАМ большое значение имеют лучевые методы обследования. На ранних стадиях заболевания при обзорной рентгенографии легких патологические изменения могут не выявляться. На более поздних стадиях обнаруживаются ретикулонодулярные изменения и буллы. Наиболее информативный метод — компьютерная томография легких. Характерными признаками ЛАМ являются четко очерченные округлые тонкостенные кисты, расположенные симметрично в обоих легких равномерно по всем полям. 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 кист варьирует от почти невидимой до 2 мм, реже — до 4 мм [4].

При гистологическом исследовании биоптатов легочной ткани предположение о ЛАМ должно возникать в случае преобладания в препаратах легочной ткани кист, множественной узелковой пролиферации незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток. Если гистологическая картина не позволяет с уверенностью установить диагноз, необходимо иммуногистохимическое исследование биоптатов с окраской на  $\alpha$ -актин гладких мышц, а также с применением моноклональных антител пигментной меланомы человека HMB45 (ЛАМ-клетки экспрессируют гликопротеин gp100 — маркер клеток меланомы). Также при диагностике ЛАМ информативным является иммуногистохимическое выявление рецепторов к эстрогенам и прогестерону [1].

Отсутствие патогномичных признаков ЛАМ вызывает необходимость дифференциальной диагностики с другими кистозными заболеваниями легких, прежде всего с ганглиоцитарным гистиоцитозом (гистиоцитозом Х) и буллезной эмфиземой. Также необходимо исключить синдром Шегрена, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, гиперчувствительный пневмонит, амилоидоз, лейомиосаркому, лимфангиоматоз и синдром Берта-Хогга-Дюбе (генетическое аутосомно-доминантное заболевание с поражением кожи, легочными кистами и различными опухолями почек) [5].

Лечение ЛАМ не разработано. Несмотря на патогенетическую связь ЛАМ с эстрогена-

ми, клиническая эффективность антиэстрогенной терапии при ЛАМ (тамоксифен, прогестерон, овариэктомия) не доказана [6].

Участие mTOR в патогенезе ЛАМ стало поводом для использования в терапии ингибиторов этого фермента, в частности, рапамицина (сиролимуса). Сиролимус может назначаться пациентам с быстрым ухудшением функции легких или нарастанием клинической симптоматики [1]. В настоящее время ведутся клинические исследования эффективности эверолимуса — представителя II поколения ингибиторов mTOR [7]. Лекарственные средства сертикани афинитор (действующее вещество — эверолимус) зарегистрированы в Республике Беларусь.

Лечение бронходилататорами показано примерно 20 % пациентов, которые дают положительный ответ в ингаляционном тесте. Эффективность глюкокортикостероидов при ЛАМ не доказана. Оксигенотерапия применяется согласно стандартным показаниям. Терапевтический прогноз и прогноз для жизни неблагоприятен, летальный исход наступает в сроки от 3–5 до 15 лет [8].

ЛАМ является показанием для трансплантации легких (1,1 % от общего числа). По сравнению с другими показаниями для трансплантации легких ЛАМ — более благоприятное заболевание [1].

#### **Клинический случай**

Пациентка С., 44 года, была госпитализирована в пульмонологическое отделение учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» (УГОТКБ) с жалобами на одышку в течение 1 недели при умеренной физической нагрузке, ощущение тяжести в грудной клетке справа.

С вышеуказанными жалобами она обратилась в поликлинику по месту жительства. После физикального осмотра участковым терапевтом пациентка была направлена в учреждение «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», где повторно осмотрена терапевтом, ей выполнена рентгенограмма органов грудной клетки (правосторонний гидроторакс), проведено УЗИ органов брюшной полости, почек (гемангиома правой почки 6 мм), УЗИ плевральных полостей (в правой плевральной полости 500 мл свободной жидкости), УЗИ матки и придатков (заболевание тела матки?). Пациентка была осмотрена гинекологом (миома матки?), хирургом, урологом (гемангиома правой почки, рекомендована консультация онкоуролога), после чего направлена в УГОТКБ для консультации пульмонолога и торакального хирурга с диагнозом: «Правосторонний гидроторакс неуточненной этиологии».

Из перенесенных заболеваний отмечала простудные. За последние 2 года в поликлини-

ку по месту жительства не обращалась. Рентгенофлюорографическое исследование проводила ежегодно, в феврале 2014 г. — без патологии. Аллергологический и семейный анамнез не отягощен. Операций, трансфузиологических манипуляций не проводилось. Вредных привычек нет. В анамнезе — отсутствие *menses* с октября по декабрь 2014 г., в дальнейшем *menses* нерегулярные.

При объективном осмотре: состояние относительно удовлетворительное. Органы дыхания: частота дыхания — 19 в 1 мин, притупление перкуторного звука справа в средних отделах легочного поля. Аускультативно дыхание над левым легочным полем везикулярное, над правым — выраженное ослабление дыхания, хрипы отсутствуют. Другие органы и системы — без особенностей.

При обзорной рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях определялся выпот справа до уровня переднего отрезка 4-го ребра с затеком паракостально. Легочный рисунок усилен, деформирован. Корни легких неструктурны. Слева — без особенностей. Сердце в норме. Заключение: правосторонний гидроторакс.

Общий анализ крови: эритроциты —  $5,57 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 163 г/л, гематокрит — 50 %, лейкоциты —  $15,7 \times 10^9/л$ , лейкоцитарная формула — без особенностей. Общий анализ мочи: моча светло-желтого цвета, мутная, кислая, эритроциты — 15–20 п/зр., лейкоциты — 68, белок — 0,002 г/л.

Спирометрическое исследование: ОФВ<sub>1</sub> — 36 %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — 51 %, ПОС — 31 %,

МОС<sub>25</sub> — 23 %, МОС<sub>50</sub> — 16 %, МОС<sub>75</sub> — 18 %, СОС<sub>25-75</sub> — 18 %, ЖЕЛ — 70 %, ФЖЕЛ — 60 %. Заключение: резкие нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу со снижением ЖЕЛ.

Пациентке был выставлен предварительный диагноз: «Правосторонний гидроторакс неуточненной этиологии». Была назначена антибактериальная терапия.

Пациентке был проведен ряд дополнительных исследований.

УЗИ плевральной полости: справа определялся выпот до 2500–2800 мл. Проведена пункция правой плевральной полости, получено 900 мл хилезной жидкости молочного цвета. При контрольном УЗИ плевральной полости после пункции через сутки справа был обнаружен накопившийся выпот в объеме до 2200 мл, проведена повторная пункция, получено 2000 мл хилезной жидкости. В последующем плевральные пункции неоднократно повторялись.

Анализ плевральной жидкости: хилезная, лимфоциты — 100 %, эритроциты — 10–20 в поле зрения, положительная проба Ривальты, КУБ не обнаружены, роста микрофлоры не получено.

Фибробронхоскопия: диффузный атрофический бронхит.

Осмотр гинеколога: дисфункция яичников (олигоменорея), миома матки? На УЗИ органов малого таза определялась крупная узловатая миома матки, узел размером 70 × 62 мм, субсерозный, на широком основании, изоэхогенный.

Выполнена компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки (КТВР ОГК) (рисунок 1).

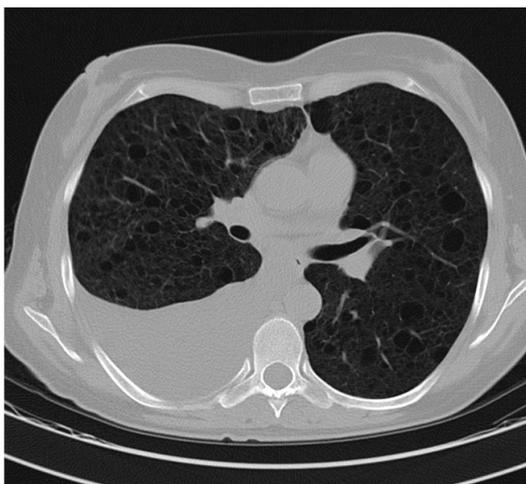


Рисунок 1 — Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки

Протокол описания: с обеих сторон по всем легочным полям визуализируются множественные, диффузные мелкие тонкостенные полости до 2 см в диаметре. В правой плевральной полости свободная жидкость общим объемом 900–950 мл с затеком по междолевой

плевре. Трахея, главные бронхи проходимы. Медиастинальные лимфоузлы доступны визуализации, без признаков гиперплазии. Костные структуры без видимых деструктивных изменений. Заключение: КТ-картина ЛАМ? Правосторонний гидроторакс.

Пациентка была осмотрена онкоторакальным хирургом. Диагноз: «Правосторонний хилоторакс неуточненной этиологии». Рекомендовано проведение видеоассистированной торакоскопии (ВТС) с биопсией плевры, легкого. ВТС справа была выполнена через 3 недели после госпитализации в УГОТКБ.

Результаты патологогистологического исследования: в париетальной плевре диффузная лимфоцитарная инфильтрация, кровоизлияния, гиперплазия мезотелия. Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация в периплевральной ткани. В легочной ткани диффузная пролиферация гладкомышечных волокон, в интерстиции (межальвеолярно, периваскулярно, перибронхиально) лимфоидные скопления, выраженный диффузный интерстициальный фиброз с участками по типу «сотого легкого».

На основании жалоб (одышка при умеренной физической нагрузке); анамнеза (одышка появилась на фоне полного здоровья с резким прогрессированием; сопутствующие заболевания: миома матки с дисфункцией яичников (олигоменорея), гемангиома правой почки); данных КТ ОГК (по всем легочным полям визуализируются множественные, диффузные мелкие тонкостенные полости — от мелких до 2 см, гидроторакс справа); лабораторных данных (наличие хилезного неиссякаемого плеврального выпота); данных патологогистологического исследования париетальной плевры и легких (в париетальной плевре диффузная лимфоцитарная инфильтрация, кровоизлияния, гиперплазия мезотелия; выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация в периплевральной ткани; в легочной ткани диффузная пролиферация гладкомышечных волокон, в интерстиции (межальвеолярно, периваскулярно, перибронхиально) лимфоидные скопления, выраженный диффузный интерстициальный фиброз с участками по типу «сотого легкого») в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии был выставлен диагноз: «ЛАМ».

Для верификации диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование в РНПЦ онкологии и медрадиологии им. Н. Н. Александрова и установлен окончательный диагноз: «ЛАМ. Правосторонний осумкованный хилоторакс. Субсерозная миома матки».

Дальнейшее лечение пациентки проводилось в торакальном отделении 10-й городской клинической больницы г. Минска, где была выполнена торакотомия и плевродез с тальком. Плевродез способствовал развитию спаечного процесса и прекращению экссудации, что позволило значительно увеличить период между пункциями, уменьшить количество эвакуированного при этом экссудата, улучшить общее состояние пациентки в результате уменьшения явлений дыхательной недостаточности и снижения потерь питательных веществ и лимфоцитов. Плевродез явился достаточно эффективным методом паллиативного лечения, позволившем добиться купирования симптомов выпота и предупредить рецидивы накопления жидкости в плевральной полости.

В дальнейшем пациентке была установлена II группа инвалидности сроком на 1 год. Она включена в лист ожидания для проведения трансплантации легких в РНПЦ трансплантации органов и тканей.

Таким образом, диагностика ЛАМ сопряжена с объективными трудностями, обусловленными спорадичностью заболевания, отсутствием специфических клинических и рентгенологических признаков. Верификация диагноза возможна посредством выполнения гистопатологического и иммуногистохимического исследований ткани легкого. ВТС с биопсией показана при всех интерстициальных заболеваниях легких неуточненной этиологии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis / S. R. Johnson [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 35. — P. 14–26.
2. Черняев, А. Л. Патологическая анатомия легких: атлас / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова. — М.: Атмосфера, 2004. — С. 99–108.
3. Rosai, J. *Surgical pathology* / J. Rosai // Edinburgh: Elsevier Inc. — 2004. — Vol. 1. — P. 398–422.
4. Чикина, С. Ю. Лимфангиолейомиоматоз — описание клинических случаев и обзор литературы / С. Ю. Чикина // *Атмосфера*. — 2013. — № 2. — С. 56–60.
5. Harari, S. Lymphangioleiomyomatosis: What do we know and what we looking for? / S. Harari, O. Torre, J. Moss // *Eur. Respir. Rev.* — 2011. — Vol. 20, № 119. — P. 34–44.
6. Cordier, J. F. Orphan Lung Diseases / J. F. Cordier, S. R. Johnson // *Eur. Respir. Mon.* — 2011. — Vol. 54. — P. 46–83.
7. Kelly, J. Lymphangioleiomyomatosis / J. Kelly, J. Moss // *Am. J. Med. Sci.* — 2001. — Vol. 321, № 1. — P. 17–25.
8. Редкие интерстициальные заболевания легких: лимфангиолейомиоматоз [Электронный ресурс] / В. К. Гаврисюк [и др.]. — Режим доступа: [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2012\\_Respirat\\_3/36-39.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2012_Respirat_3/36-39.pdf).

Поступила 06.06.2016

УДК 616-008.6-053.2:575.1

## СИНДРОМ КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ У ДЕТЕЙ

Т. Е. Бубневич

Гомельский государственный медицинский университет

Синдром Корнелии де Ланге — порок развития, характеризующийся мультисистемным поражением, в основе которого определяются лицевые дисморфии: низкая линия роста волос, изогнутые брови, синофриз, открытые вперед ноздри, прогнатизм, тонкие губы, рот «карпа» — в сочетании с пренатальной и постнатальной задержкой роста, умственной отсталостью и во многих случаях аномалиями верхних конечностей. Однако существуют клинические варианты этого синдрома с менее выраженными фенотипическими проявлениями.