

Патологическая анатомия и компьютерная томография диффузных кистозных заболеваний легких

А.Л. Черняев^{1,2,4}, М.В. Самсонова^{1,3}, А.В. Аверьянов¹, М.А. Макарова^{1,4}, К.Ю. Михайличенко¹

¹ ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

² ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Москва, Россия

³ ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Кистозные болезни легких относятся к редким (орфанным) заболеваниям. Кисты легких – важный рентгеноморфологический признак, способствующий правильной постановке диагноза. Цель исследования – описать патологоанатомические и компьютерно-томографические особенности легочного лангергансоподобного гистиоцитоза (ЛЛКГ), лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ), первичных злокачественных опухолей легких, эндометриоза легких.

Материалы и методы. Были изучены видеоторакоскопические биопсии легких от 139 больных: ЛАМ – 86 пациентов, ЛЛКГ – 47, первичная периферическая аденокарцинома легких – три пациента, эндометриоз легких – три пациента. Средний возраст больных при ЛАМ составлял 41±10 года, при ЛЛКГ – 32±11 года, с аденокарциномой легких – 62±3,5 года, с эндометриозом – 32±4,1 года. Всем перед взятием биопсии проводили компьютерную томографию легких высокого разрешения (КТВР). Было проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование кусочков ткани легких, полученных во время операций. В исследовании использовали антитела к CD1a, SMA, HMB-45, CD207 (лангерин), рецепторам к прогестерону, эстрогену, CD 10.

Результаты. Описаны особенности кистозных изменений легких, выявленные при компьютерной томографии высокого разрешения, гистологические и иммуногистохимические изменения в стенках кистозных полостей и по их периферии у больных при легочном лангергансоподобном гистиоцитозе, лимфангиолейомиоматозе, первичных злокачественных опухолях легких, эндометриозе легких.

Заключение. Многообразие причин возникновения кист в легких потребовало проведения дифференциальной диагностики с учетом возраста пациентов, данных КТВР, указывающих на локализацию процесса, патологической анатомии и иммуногистохимического исследования с использованием необходимых маркеров.

Ключевые слова: кистозные болезни легких, компьютерная томография, патологическая анатомия, лангергансоподобный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, злокачественные опухоли, эндометриоз

Для корреспонденции: Андрей Львович Черняев. E-mail: cheral12@gmail.com

Для цитирования: Черняев А.Л., Самсонова М.В., Аверьянов А.В., Макарова М.А., Михайличенко К.Ю. Патологическая анатомия и компьютерная томография диффузных кистозных заболеваний легких. Клини. эксп. морфология. 2021;10(S4):23–33. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.23-33.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 17.09.2021. Получена после рецензирования 30.09.2021. Принята в печать 16.12.2021.

Anatomic pathology and computed tomography of diffuse cystic lung diseases

A.L. Chernyayev^{1,2,4}, M.V. Samsonova^{1,3}, A.V. Averyanov¹, M.A. Makarova^{1,4}, K.Yu. Mikhaylichenko¹

¹ Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

² A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. Cystic lung diseases are rare (orphan) diseases. Lung cysts are an important X-ray and morphological sign that contributes to the correct diagnosis.

The aim of the research was to describe histologic features and computed tomography findings in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH), lymphangiomyomatosis (LAM), primary malignant lung tumors, and endometriosis of the lung.

Materials and methods. We evaluated video-assisted surgical lung biopsies from 139 patients, with 86 patients having LAM, 47 having PLCH, and in three having primary peripheral lung adenocarcinoma and endometriosis of the lung. The average age of patients with LAM was 41 ± 10 years, LCG – 32 ± 11 years, lung adenocarcinoma – 62 ± 3.5 years, and endometriosis of the lung – 32 ± 4.1 years. All patients had undergone high-resolution computed tomography of the lungs (HRCT) before the biopsy was obtained. We performed histological and immunohistochemical examinations of lung tissue specimens. Antibodies to CD1a, SMA, HMB-45, CD207 (langerin), CD10, receptors to progesterone, and estrogen were used in the study.

Results. We described HRCT, histological, and immunohistochemical features of cystic lung diseases, including characteristics of the walls of cystic cavities in patients with PLCH, LAM, primary malignant lung tumors, and endometriosis of the lung.

Conclusion. The variety of causes of lung cysts required a differential diagnosis, considering the patients' ages, HRCT data indicating the localization of the pathological process, histology, and immunohistochemistry if necessary.

Keywords: cystic lung diseases, computed tomography, pathological anatomy, Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, malignant tumors, endometriosis

Corresponding author: Andrey L. Chernyaev. E-mail: cheral12@gmail.com

For citation: Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Averyanov A.V., Makarova M.A., Mikhaylichenko K.Yu. Anatomic pathology and computed tomography of diffuse cystic lung diseases. Clin. exp. morphology. 2021;10(S4):23–33. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.23-33 (In Russ.).

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.09.2021. **Received in revised form** 30.09.2021. **Accepted** 16.12.2021.

Введение

Кистозные заболевания легких – группа гетерогенных болезней, при которых ведущим рентгеноморфологическим синдромом является образование множественных кист в легких. Кисты представляют собой полости, как правило заполненные воздухом, четко отграниченные от легочной паренхимы тонкой (<2 мм) стенкой [1]. Предполагается, что причины развития кистозных изменений в легких – клапанная обструкция терминальных бронхиол (фолликулярный бронхолит, метастазы рака) [2], ишемическое повреждение терминальных бронхиол с их последующей дилатацией (амилоидоз, лимфоцитарная пневмония) [3], локальная дегенерация матриксных металлопротеиназ, подопланина при снижении антипротеазной защиты протеолитическими ферментами (лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), легочный лангергансноклеточный гистиоцитоз (ЛЛКГ), синдром Берта–Хогга–Дюбе) [4].

В 2015 году эксперты Американского торакального общества предложили классификацию диффузных кистозных заболеваний легких [5] (табл.).

Большая масса заболеваний из приведенных в таблице относится к редким (орфанным) болезням, для которых кистозное поражение легких – один из основных рентгеноморфологических признаков, способствующих правильной постановке диагноза. В нашей практике наиболее часто из кистозных болезней легких встречались ЛЛКГ, ЛАМ, опухоли легких, эндометриоз легких.

ЛЛКГ – редкое заболевание, характеризующееся инфильтрацией паренхимы легких специфическими дендритными клетками (CD1a⁺), носящими название «клетки Лангерганса» [6]. ЛЛКГ является представи-

телем гистиоцитозов – группы заболеваний, вызванных пролиферацией клеток моноцитарно-макрофагальной и дендритной линий. Распространенность ЛЛКГ точно не установлена, но среди пациентов с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких эта патология встречается примерно в 4–5% наблюдений [7]. Возраст пациентов колеблется от 20 до 40 лет [8]. По данным одних авторов, среди заболевших преобладают мужчины [9], по данным других, – женщины [10]. Главным фактором риска ЛЛКГ в 95% наблюдений было табакокурение (активные или бывшие курильщики, регулярный контакт с табачным дымом) [9, 10]. Клетки, о которых идет речь, впервые были описаны Паулем Лангергансом в 1868 году [11], впоследствии Virbeck et al. [12] обнаружили при электронномикроскопическом исследовании, что клетки Лангерганса содержат в цитоплазме характерные гранулы или X-тельца. Предполагают, что дендритные клетки могут появляться в легких из циркулирующих незрелых дендритных клеток под действием хемокинов, в результате дифференцировки предшественников под действием местных цитокинов, а также, возможно, вследствие пролиферации предполагаемых клеток-предшественников непосредственно в легком или легочных макрофагов, трансдифференцирующихся в дендритные клетки [13]. «Эпителиальный» тип дендритных клеток характеризуется экспрессией CD1a, E-кадгерина, лангерина и S-100 [13]. Клетки Лангерганса пролиферируют медленно, болезнь часто спонтанно регрессирует, в конечной фиброзно-кистозной стадии заболевания клетки Лангерганса практически отсутствуют [14].

ЛАМ – редкое системное неопластическое заболевание, ассоциированное с развитием кистозных

Классификация диффузных кистозных заболеваний легких |
Classification of diffuse cystic lung diseases

Группа Group	Заболевания Diseases
Неопластические Neoplastic	ЛАМ, ЛЛКГ, нелангергансоклочные гистиоцитозы, болезнь Эрджейма–Честера, первичные или метастатические новообразования (аденокарциномы, саркомы, лейомиомы) LAM, PLCH, non-Langerhans cell histiocytosis, Erdheim–Chester disease, primary or metastatic neoplasms (adenocarcinomas, sarcomas, leiomyomas)
Генетически детерминированные Genetically determined	Синдром Берта–Хогга–Дюбе, синдром Протея, синдром Эллерса–Данло, синдром Марфана, нейрофиброматоз, врожденная бронхолегочная дисплазия (мальформация) Birt–Hogg–Dubé syndrome, Proteus syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, Marfan syndrome, neurofibromatosis, congenital bronchopulmonary dysplasia (malformation)
Ассоциированные с лимфопролиферативными заболеваниями Associated with lymphoproliferative diseases	Фолликулярный бронхиолит/лимфоцитарная интерстициальная пневмония, синдром Шегрена, амилоидоз, болезнь депозитов легких цепей Follicular bronchiolitis/lymphocytic interstitial pneumonia, Sjogren’s syndrome, amyloidosis, lung chain deposition disease
Инфекционные Infectious	Пневмоцистная пневмония, стафилококковая инфекция, рецидивирующий респираторный папилломатоз, парагонимоз, кокцидиомикоз Pneumocystis pneumonia, staphylococcal infection, recurrent respiratory papillomatosis, paragonimosis, coccidiomycosis
Ассоциированные с интерстициальными заболеваниями легких Associated with interstitial lung diseases	Гиперчувствительный пневмонит; десквамативная интерстициальная пневмония Hypersensitivity pneumonitis; desquamative interstitial pneumonia
Ассоциированные с табакокурением Associated with smoking	ЛЛКГ, десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит PLCH, desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis
Другие/смешанные Other/mixed	Посттравматические псевдокисты; легкие «глотателей огня»; синдром гиперпродукции IgE, эндометриоз легких Post-traumatic pseudocysts; Fire eater’s lung; hyper-IgE syndrome, endometriosis of the lung
Заболевания с кистоподобными изменениями Diseases with cyst-like changes	Эмфизема легких; бронхоэктазы, «сотое легкое» при ИЛФ и ФГП Emphysema; bronchiectasis, “honeycomb lung” in IPF and FHP

ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз легких, ЛЛКГ – легочный лангергансоклочный гистиоцитоз легких, ИЛФ – интерстициальный легочный фиброз, ФГП – фиброзный гиперчувствительный пневмонит
LAM – lymphangioliomyomatosis of the lungs, PLCH – pulmonary Langerhans cell histiocytosis, IPF – interstitial pulmonary fibrosis, FHP – fibrotic hypersensitivity pneumonitis

образований в легких, хилезных гидротораксов, опухолей диафрагмы, поддиафрагмальных отделов, почек, забрюшинной жировой клетчатки. В подавляющем большинстве наблюдений ЛАМ развивается у женщин детородного возраста [15, 16]. Выделяют два варианта ЛАМ: спорадический и ассоциированный с туберозным склерозом [16]. Туберозный склероз (ТС) – аутосомно-доминантное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются ангиофиброматоз лица, нетравматические околоногтевые фибромы, гипопигментные пятна (больше трех), «шагреневая кожа», множественные гамартомы сетчатки, корковые туберсы, субэпендимарные узлы, гигантоклеточная астроцитома, множественные или одиночные рабдомиомы сердца, множественные ангиомиолипомы почек и поражение легких [15]. Патогенез заболевания изучен недостаточно, однако имеет место генетическая предрасположенность, развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*.

Некоторые авторы относят заболевание к многофокусным гамартомным поражениям, в прогрессировании которых важную роль играют женские половые гормоны. Течение болезни неуклонно прогрессирующее. Активизация процесса отмечается во время беременности и родов, при приеме контрацептивных препаратов. Процесс пролиферации гладких мышц может захватывать и лимфатическую систему грудного и/или брюшного отделов, вызывая их сдавление и развитие хилоторакса и/или хилезного асцитита.

При дифференциальной диагностике ЛАМ с другими заболеваниями, при которых возможна пролиферация гладких мышц (в частности, при интерстициальном фиброзе), используют иммуногистохимические маркеры – актин гладких мышц (SMA), маркер меланомы (HMB-45), последний не выявляют в нормальных гладких мышцах. Кроме того, присутствие HMB-45 подтверждено при ретроперитонеальной форме ЛАМ, в ангиомиолипоме почки при наличии или отсутствии

ТС, а также в светлоклеточной опухоли легкого и почечноклеточном раке у пациентов с ТС [17–19].

Одной из опухолей легкого, при которой формируются кистозные полости, является периферическая аденокарцинома, как правило с первично-множественным ростом. Такой рак обычно развивается медленно в течение двух и более лет [20, 21]. Причинами, в результате которых возникают кистозные полости, являются центральный некроз опухоли, обструкция просвета бронха, подходящего в зону опухоли, деструкция межальвеолярных перегородок опухолевыми клетками, развитие булл, кист и сот по периферии опухоли, повреждение межальвеолярных перегородок за счет слизи, вырабатываемой опухолевыми клетками, аутофагоцитоз опухолевых клеток, имеют значения также свойства самой опухоли [22–24].

Одна из относительно редких форм эндометриоза – экстрагенитальный эндометриоз (ЭГЭ), для которого характерно развитие эндометриоидной ткани в разных органах, в том числе в легких. Частота ЭГЭ составляет 6–8% общего числа наблюдений эндометриоза [25–27]. Появление функционирующего эндометрия в грудной клетке связано с гематогенным метастазированием. При этом клиническими симптомами болезни являются рецидивирующие пневмотораксы, кровохарканье, кашель, боли в грудной клетке, связанные с менструальным циклом [27, 28]. При КТВР обнаруживаются 4 варианта патологии: затемнение по типу «матового стекла», узловые тени, нередко с эксцентрично расположенными полостями, ограниченные буллезные трансформации или единичные тонкостенные полости, не содержащие жидкость. Эти рентгенологические признаки, сочетающиеся с кровохарканьем и болями в грудной клетке, нередко расцениваются как проявление туберкулезного или опухолевого поражения легких. Окончательный диагноз «экстрагенитальный эндометриоз» устанавливается только при гистологическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании с обнаружением рецепторов эстрогена и прогестерона [28, 29].

Цель исследования – описать патологоанатомические и компьютерно-томографические изменения при кистозных заболеваниях легких на материале видеоторакоскопических биопсий, полученных от пациентов с ЛАМ, ЛКГ, первичной периферической аденокарциномой легких, эндометриозом.

Материалы и методы

Изучены видеоторакоскопические (ВТС) биопсии легких от 139 больных: ЛАМ – 86 пациентов, ЛКГ – 47, первичная периферическая аденокарцинома легких – три пациента, эндометриоз – три пациента. Средний возраст пациентов с ЛАМ составлял 41 ± 10 года, с ЛЛКГ – 32 ± 11 года, с аденокарциномой легких – $62 \pm 3,5$ года, с эндометриозом – $32 \pm 4,1$ года.

Всем пациентам перед взятием биопсии выполняли компьютерную томографию легких высокого разрешения (КТВР).

Кусочки ткани легкого, полученные при операции, обрабатывали по общепринятой методике, заливали в парафин и изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином. Для ИГХ исследования использовались гистологические парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали в термостате при температуре $+70^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. Окрашивание выполнялось с использованием двухэтапного стрептавидин-биотин-пероксидазного метода с демаскировкой антигена и применением наборов моноклональных и поликлональных антител. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось в иммунопейнерах Ventana BenchMark ULTRA IHC/ISH (Roche, США) на парафиновых срезах по стандартной методике. В исследовании использовали следующие антитела: CD1a, SMA, HMB-45, к рецепторам прогестерона и эстрогена, CD 10 (Novocastra, Великобритания), CD207 (лангерин) (Cell Marque, США).

Результаты

При КТВР у пациентов с ЛЛКГ наблюдали множественные мелкие гомогенные центрилобулярные очажки с неправильными, но четкими контурами, редко превышающие в размерах 5 мм, в единичных наблюдениях они достигали 1 см. У большинства пациентов имели место множественные очажки в сочетании с относительно толстостенными мелкими и более крупными тонкостенными кистами при толщине стенок менее или равной 2 мм. Очажки в процессе развития болезни могут увеличиваться, в центре очагов более 5 мм в диаметре нередко появляются фокусы просветления, что считается началом формирования кист. В 85% наблюдений кистозные полости локализовались в верхних и средних отделах легких с практически неизменными базальными отделами (рис. 1). В двух наблюдениях у женщин кисты локализовались во всех отделах легких, которые не позволяли исключить ЛАМ. У семи пациентов из 47 первым симптомом заболевания явились пневмотораксы. При гистологическом исследовании обнаружены перибронхиолярные гранулемы разнообразного сос-



Рис. 1. ЛЛКГ. КТВР. Кистозные полости, локализующиеся преимущественно в верхних и средних долях
Fig. 1. PLCH. HRCT. Cystic cavities, localized mainly in the upper and middle lobes

тава типичного лапчатого вида, распространяющиеся на прилежащие межальвеолярные перегородки (рис. 2). В составе гранулем наблюдали клетки Лангерганса, пигментированные макрофаги, эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки (рис. 3), фибробласты, изредка встречались гигантские клетки инородных тел. Наличие пигментированных макрофагов в составе гранулем и в просветах альвеол отражает приверженность к курению. Помимо гранулем характерной лапчатой формы обнаруживали гранулемы неправильной формы, а также инфильтраты различной величины. У части пациентов наблюдали участки интерстициального фиброза с наличием кистозных полостей, выстланных однорядным кубическим эпителием, в стенках которых определяли очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. При им-

муногистохимическом исследовании в составе гранулем были выявлены клетки Лангерганса, положительно окрашенные CD1a и/или CD 207 (лангерин) (рис. 4, 5).

На КТВР при ЛАМ обнаруживали множественные кисты округлой формы, не сливающиеся между собой, диаметром от 2–5 мм, единичные достигали размера 25–30 мм, расположенные во всех долях легких среди неизменной ткани (рис. 6).

При гистологическом исследовании гладкомышечные разрастания при ЛАМ состояли из компактно собранных атипичных пролиферирующих гладкомышечных клеток удлиненной, веретеновидной или овальной формы, располагающихся вокруг бронхиол, в межальвеолярных перегородках, вокруг артерий, вен, лимфатических протоков и в плевре. Наиболее

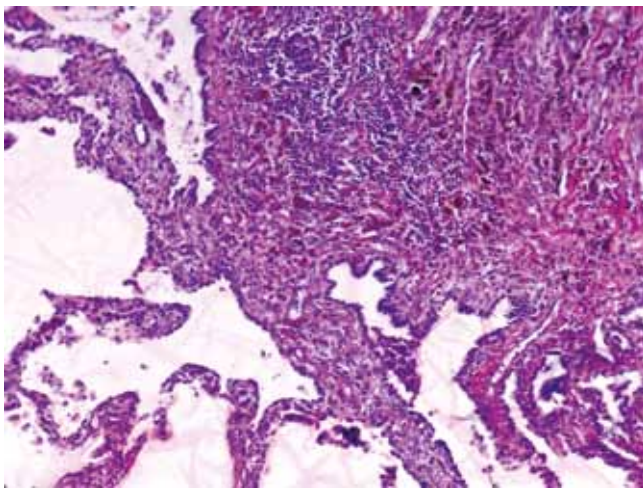


Рис. 2. ЛЛКГ. Перибронхиальная гранулема неправильной формы, состоящая из гистиоцитов, пигментированных макрофагов, лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. PLCH. Peribronchial granuloma of irregular shape, consisting of histiocytes, pigmented macrophages, and lymphocytes. H&E stain, $\times 100$

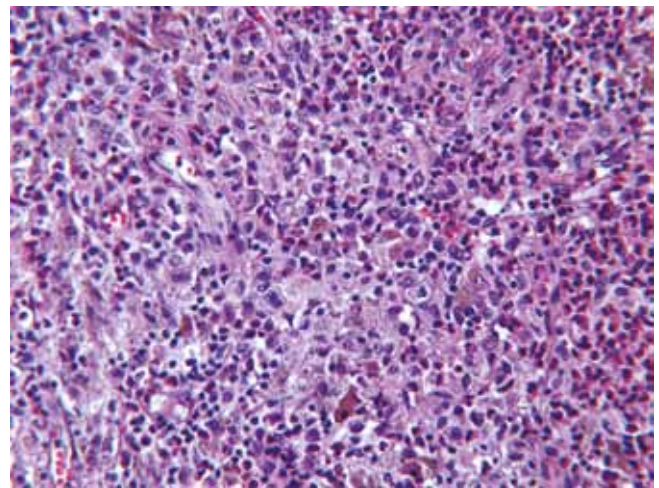


Рис. 3. ЛЛКГ. Полиморфноклеточный состав гранулемы: гистиоциты, лимфоциты, эозинофилы, пигментированные макрофаги. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 3. PLCH. Granuloma consisting of histiocytes, lymphocytes, eosinophils, and pigmented macrophages. H&E stain, $\times 400$

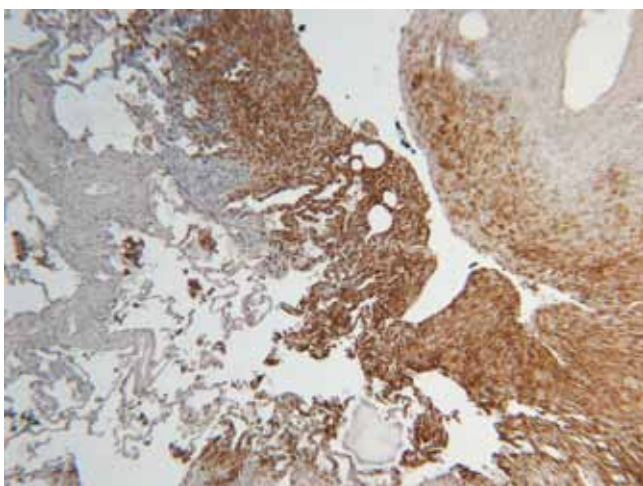


Рис. 4. ЛЛКГ. Экспрессия лангерина (CD207) в гранулеме. Иммуногистохимическая реакция, $\times 40$

Fig. 4. PLCH. Langerin (CD207) expression in granuloma. IHC, $\times 40$

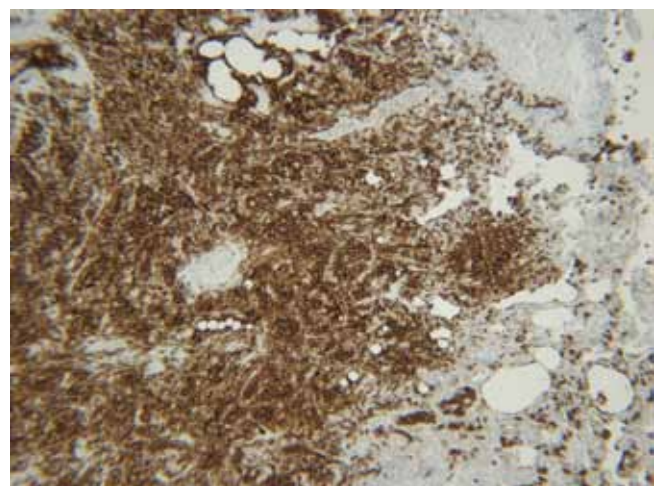


Рис. 5. ЛЛКГ. Экспрессия CD1a в клетках гранулемы в стенке кистозной полости. Иммуногистохимическая реакция, $\times 40$

Fig. 5. PLCH. CD1a expression in granuloma cells in the cystic cavity wall. IHC, $\times 40$



Рис. 6. ЛАМ. КТВР. Множественные кистозные полости во всех отделах легких среди неизменной ткани легких
Fig. 6. LAM. HRCT. Multiple cystic cavities in all lung lobes among the unaltered lung tissue

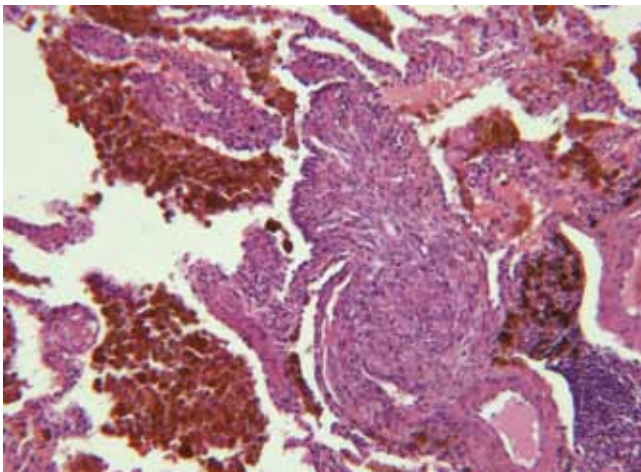


Рис. 8. ЛАМ. Гладкомышечный узелок в стенке кистозной полости, скопления сидерофагов в просвете полости. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig. 8. LAM. Smooth muscle nodule in the cystic cavity wall, clusters of siderophages in the cavity lumen. H&E stain, $\times 100$

часто гладкомышечные узелки встречались в стенках мелких воздушных кист (рис. 7, 8). Кроме того, были обнаружены скопления эритроцитов и гемосидерина в полостях альвеол. У 15 пациентов имело место кровохарканье, у 22 наблюдали хилоторакс. При иммуногистохимическом исследовании в гладкомышечных узелках наблюдали положительную реакцию с α -актином гладких мышц (SMA), маркером меланомы (HMB-45), который не выявляется в нормальных и пролиферирующих гладких мышцах (рис. 9). В пяти наблюдениях HMB-45 был обнаружен в ангиомиолипомах почек и лимфангиомиолипомах забрюшинного пространства.

При КТВР при аденокарциномах были обнаружены множественные кистозные полости округлой и неправильной формы с участками уплотнений в одной или нескольких стенках (рис. 10). Во всех наблюдениях периферического рака легкого с кистозными изменениями легких диагностирована инвазивная ацинарная аденокарцинома, состоящая из призматических клеток с маленьким ядром (рис. 11). Продолжительность заболевания от момента выявления опухоли составила от 2 лет до 3,5 года.

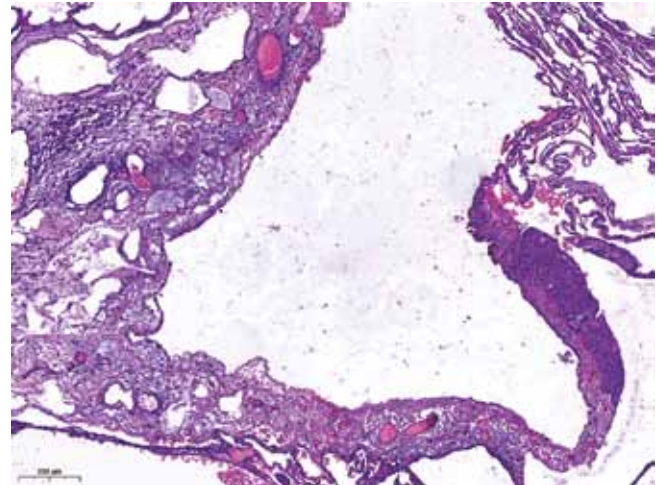


Рис. 7. ЛАМ. Гладкомышечные узелки в стенке кистозной полости. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 60$
Fig. 7. LAM. Smooth muscle nodules in the cystic cavity wall. H&E stain, $\times 60$

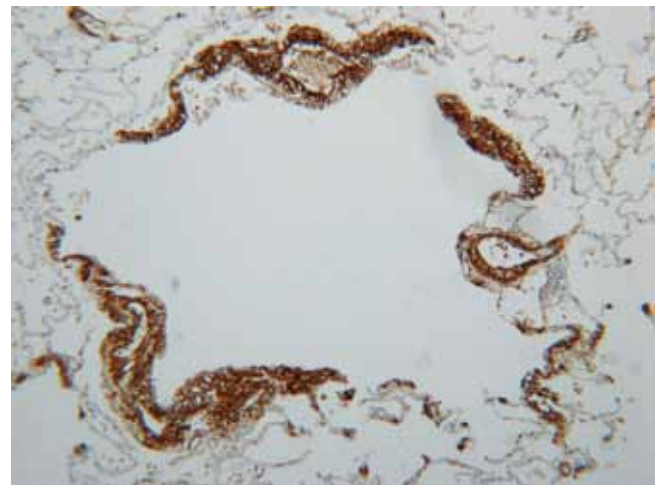


Рис. 9. ЛАМ. Экспрессия HMB-45 в узелке в стенке кистозной полости. Иммуногистохимическая реакция, $\times 40$
Fig. 9. LAM. HMB-45 expression in a nodule in the wall of the cystic cavity. IHC, $\times 40$



Рис. 10. Рак легкого. КТВР. Кистозные полости со стенками различной толщины
Fig. 10. Lung cancer. HRCT. Cystic cavities with walls of various thicknesses

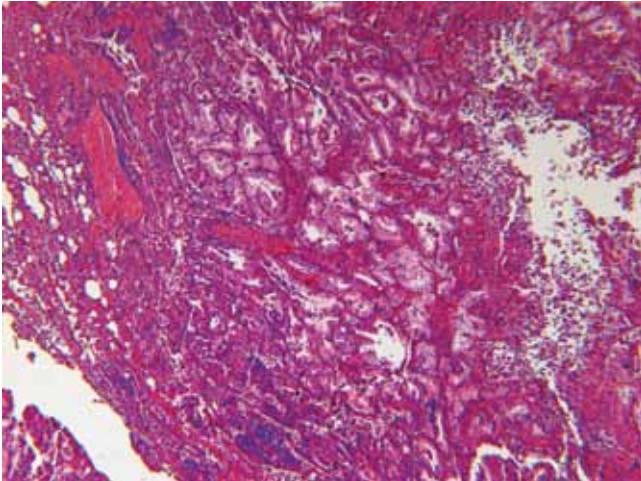


Рис. 11. Ацинарная аденокарцинома. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 25$

Fig. 11. Acinar adenocarcinoma. H&E stain, $\times 25$



Рис. 12. Эндометриоз. КТВР. Кистозные полости, одна из которых по периферии участка консолидации

Fig. 12. Endometriosis. HRCT. Cystic cavities, one of which is on the periphery of the consolidation

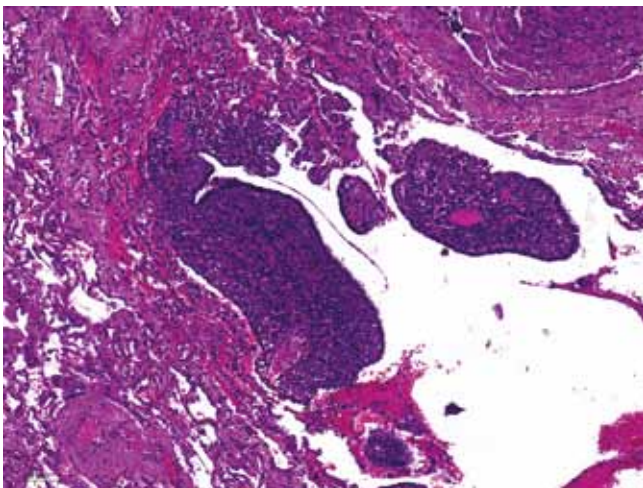


Рис. 13. Эндометриоз. Узелки, состоящие из цитогенной стромы, выстланные кубическим эпителием в стенке кистозной полости. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 13. Endometriosis. Nodules consisting of cytotrogenic stroma lined with cubic epithelium in the cystic cavity wall. H&E stain, $\times 40$

При эндометриозе картина при КТВР легких может быть разнообразной, с наличием разнокалиберных полостей округлой и неправильной формы, с разной толщиной стенок, сочетающихся с участками консолидации (рис. 12). При микроскопическом исследовании в легочной ткани обнаруживали полости, стенки которых были представлены разнонаправленными разрастаниями веретеновидных клеток, а также участками цитогенной стромы с наличием местами желез, выстланных кубическим эпителием, на отдельных участках в виде сосочков (рис. 13). На описанных выше участках была обнаружена экспрессия рецепторов к эстрогену, прогестерону (рис. 14), CD10 (рис. 15). Такие изменения сочетались с очаговыми кровоизлияниями и/или отложениями гемосидерина.

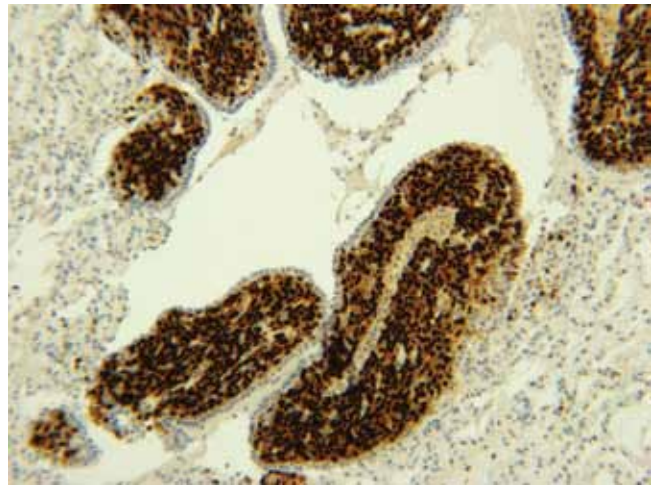


Рис. 14. Эндометриоз. Экспрессия рецепторов прогестерона в стромальных клетках. Иммуногистохимическая реакция, $\times 100$

Fig. 14. Endometriosis. Expression of progesterone receptors in stromal cells. IHC, $\times 100$

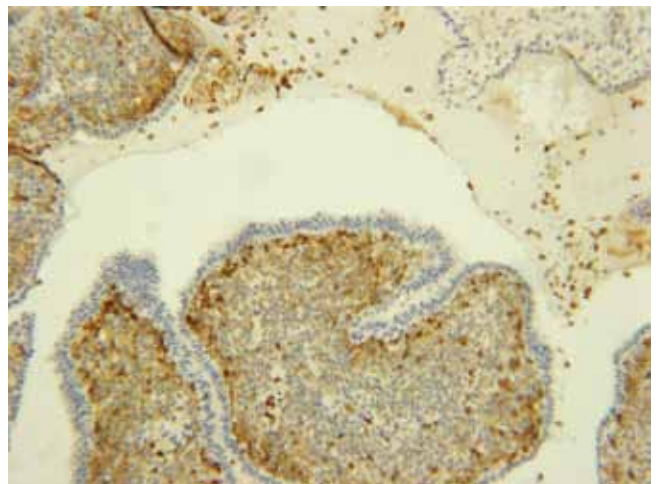


Рис. 15. Эндометриоз. Экспрессия CD10 в стромальных клетках узелков. Иммуногистохимическая реакция, $\times 100$

Fig. 15. Endometriosis. CD10 expression in stromal cells of the nodules. IHC, $\times 100$

Обсуждение

Полостные образования в легких при КТВР делят на кисты, буллы и соты. Соты имеют толщину стенки менее 2 мм среди неизменной ткани легких; толщина стенки у булл – менее 1 мм, а их диаметр больше 1 см, толщина стенок сот равняется 1–3 мм, диаметр колеблется от 3 до 10 мм [30]. Диффузные кистозные изменения легких возникают при ЛАМ, ЛЛКГ, синдроме Берта–Хогга–Дюбе, при лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, обнаруживаемой при лейкозах и лимфомах, при первичных и метастатических злокачественных образованиях, при врожденной аденоматозной мальформации легких, реже при пневмоцистной и стафилококковой пневмонии, метастатическом эндометриозе [31–35]. Кистозные болезни легких чаще наблюдаются при орфанных заболеваниях, однако у многих из них кисты не являются облигатным симптомом [31]. При ЛАМ и ЛЛКГ образование кист в ткани легких – неотъемлемый рентгеноморфологический признак, играющий основную роль для правильной постановки диагноза [36]. ЛАМ и ЛЛКГ – наиболее частые кистозные болезни легких, имеющие яркую рентгеноморфологическую картину, но во многих случаях требуется дифференциальная диагностика с другими заболеваниями [34, 37].

ЛАМ, ЛЛКГ, опухоли легких, эндометриоз часто протекают бессимптомно, манифестируя спонтанными рецидивирующими пневмотораксами, имеют сходную клиническую картину, что затрудняет правильную диагностику этих заболеваний [5, 30, 31, 34].

Клиническими проявлениями ЛАМ являются одышка, кашель, кровохарканье, боли в грудной клетке, усиливающиеся при дыхании, появление рецидивирующего хилоторакса, которые часто совпадают с менструацией. При ЛАМ возможны три основных процесса, связанных с развитием кист: 1) расширение легочных ацинусов в результате обструкции терминальных бронхиол и поступления через них воздуха, 2) ишемия вследствие некроза стенок терминальных и респираторных бронхиол, 3) ремоделирование ткани легких под действием протеолитических ферментов [16, 38, 39]. Дополнительными признаками, указывающими на ЛАМ, являются ангиомиолипому почек и лимфангиолипому забрюшинной жировой клетчатки. Гистологический маркер дифференциального диагноза при ЛАМ – наличие кистозных полостей с гладкомышечными узелками в их стенках с положительной ИГХ реакцией с НМВ-45. Гладкомышечные пучки могут быть обнаружены при фиброзном гиперчувствительном пневмоните, обычной интерстициальной пневмонии, метастатической доброкачественной лейомиоме, эндометриальной стромальной саркоме при наличии веретенообразных клеток, однако при этих заболеваниях маркер НМВ-45 отрицательный [34].

Диагноз «легочный лангергансочелочный гистиоцитоз» устанавливают на основании клинических

проявлений в виде медленно нарастающей одышки, развития спонтанного пневмоторакса, несахарного диабета у молодых людей 20–40 лет с анамнезом активного курения с раннего возраста. Медиана выживаемости с момента постановки диагноза составляет 12,5–13 лет. При ЛЛКГ на КТВР выявляют узелки неправильной причудливой формы диаметром от 1 до 10 мм, как правило, сосредоточенные вокруг терминальных бронхиол. При КТВР кистозные полости появляются на более поздних стадиях заболевания, могут варьировать по толщине стенок от типичных тонкостенных кист до толстостенных полостей, обычно располагаются в верхних и средних долях. На более поздних стадиях ЛЛКГ во многих случаях число клеток Лангерганса может уменьшаться, а иногда они и вовсе отсутствуют. При этом наблюдается заметное расширение воздушного пространства с фиброзом межальвеолярных перегородок и звездчатыми бронхиолоцентрическими рубцами, также часто встречаются облитерированные ветви легочных артерий и вен, иногда с минерализацией эластики с сопутствующей гранулематозной реакцией, называемой эндогенным пневмокониозом [40]. Тем не менее в случае классической клинко-рентгенологической картины и при отсутствии сомнений в диагнозе морфологическая верификация не является облигатной [41]. Диагноз часто требует подтверждения путем последующего гистологического и иммуногистохимического (CD1a, CD 207) исследований криобиопсий и ВТС биопсии легкого. ЛЛКГ на стадии изолированных очаговых изменений легких необходимо дифференцировать с саркоидозом легких, диссеминированным туберкулезом, силикозом и другими пневмокониозами, метастатическим поражением легких.

Причинами развития кист при первичных и метастатических поражениях легких являются центральные некрозы, обструкция опухолью прилежащих бронхиол, деструкция межальвеолярных перегородок опухолевыми клетками и/или слизью (муцином), аутофагоцитоз опухолевых клеток, свойства самой опухоли [21, 24]. Кистозные полости при КТВР могут располагаться локально в отдельных сегментах и долях легких, иногда при наличии вокруг них участков «матового стекла» или консолидатов [35]. Кистозные полости возникают у 7% пациентов, средний возраст которых составляет 63,5 года. С учетом медленного роста таких опухолей течение благоприятное, поэтому лобэктомия или клиновидная резекция еще больше улучшают прогноз заболевания [21].

Похожие изменения при КТВР выявляют при эндометриозе. При этой патологии первыми признаками болезни могут быть рецидивирующей пневмоторакс и кровохарканье в период менструации [29]. Определение уровня ракового антигена СА-125 в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания и является маркером для оценки эффективности лечения и обнаружения рецидивов [42].

Заключение

Диффузные кистозные заболевания легких возникают в результате множества патофизиологически различных процессов. Наличие кист в легочной паренхиме создает уникальные физиологические и клинические последствия при респираторных заболеваниях. Многообразие причин возникновения кист в легких требует проведения многоплановой дифференциальной диагностики с учетом возраста пациентов, клинической картины, данных компьютерной томографии легких высокого разрешения, указывающих на локализацию процесса, характерных морфологических изменений и иммуногистохимических маркеров в биопсиях легких. Следует помнить, что кистозные болезни легких могут возникать при многих других заболеваниях, указанных в таблице настоящего исследования.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, А.В. Аверьянов.
Сбор и обработка материала – А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, М.А. Макарова, К.Ю. Михайличенко.
Написание текста – А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, А.В. Аверьянов.
Редактирование – М.В. Самсонова, А.В. Аверьянов, М.А. Макарова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.L. Chernyaev, M.V. Samsonova, A.V. Averyanov.
Collected the data and performed the analysis – A.L. Chernyaev, M.V. Samsonova, M.A. Makarova, K.Yu. Mikhaylichenko.
Wrote the paper – A.L. Chernyaev, M.V. Samsonova, A.V. Averyanov.
Edited the manuscript – M.V. Samsonova, A.V. Averyanov, M.A. Makarova.

Литература/References

1. *Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J.* Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712.
2. *Kikuchi E, Kinoshita I, Yamazaki K, Itoh T, Shimizu T, Shimizu H et al.* Epithelioid sarcoma presenting as pulmonary cysts with cancer antigen 125 expression. *Respirology.* 2006;11(6):826–9. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00925.x.
3. *Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, Yoshizawa Y.* Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur Respir J.* 1996;9(7):1569–71. DOI: 10.1183/09031936.96.09071569.
4. *Colombat M, Caudroy S, Lagonotte E, Mal H, Danel C, Stern M et al.* Pathomechanisms of cyst formation in pulmonary light chain deposition disease. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1399–403. DOI: 10.1183/09031936.00132007.
5. *Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX.* Diffuse cystic lung disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(12):1354–66. DOI: 10.1164/rccm.201411-2094CI.
6. *Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M et al.* Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29(3):157–66. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199709)29:3<157::aid-mpo1>3.0.co;2-c.
7. *Gaensler EA, Carrington CB.* Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: Clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg.* 1980;30(5):411–26. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)61291-x.
8. *Tazi A, Soler P, Hance AJ.* Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax.* 2000;55(5):405–16. DOI: 10.1136/thorax.55.5.405.
9. *Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B.* Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur Respir J.* 1996;9(10):2002–6. DOI: 10.1183/09031936.96.09102002.
10. *Travis WD, Borok Z, Roum JH, Zhang J, Feuerstein I, Ferrans VJ et al.* Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(10):971–86. DOI: 10.1097/0000478-199310000-00002.
11. *Langerhans P.* Über die Nerven der menschlichen Haut. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat.* 1868;44:325–37. DOI: 10.1007/BF01959006.
12. *Birbeck MS, Breathnach AD, Everall JD.* An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1961;37(1):51–64. DOI: 10.1038/jid.1961.80.
13. *Samuel P, Hammar SP, Allen TC.* Histiocytosis and storage diseases. In: JF Tomashefski Jr, PT Cagle, CF Farver, AE Fraire (eds.). *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology.* 3rd ed. V. 1. Springer: Verlag New York. 2008. P. 600–650. DOI: 10.1007/978-0-387-68792-6.
14. *Vermaelen K, Pauwels R.* Pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(5):530–51. DOI: 10.1164/rccm.200410-1384SO.
15. *Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtel J, Brooks PG et al.* Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4):669–71. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2101154.
16. *Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S et al.* European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35(1):14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
17. *Sullivan EJ.* Lymphangioleiomyomatosis: A review. *Chest.* 1998;114(6):1689–703. DOI: 10.1378/chest.114.6.1689.
18. *Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, Chu SC, Ferrans VJ, Moss J.* Markers of cell proliferation and expression of melanosomal antigen in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;21(3):327–36. DOI: 10.1165/ajrcmb.21.3.3693.
19. *Song DH, Choi IH, Ha SY, Han KM, Lee JJ, Hong ME et al.* Extrapulmonary lymphangioleiomyoma: Clinicopathological analysis of 4 cases. *Korean J Pathol.* 2014;48(3):188–92. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.3.188.
20. *Sandhu JS, Goodman PC.* Pulmonary cysts associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Radiology.* 1989;173(1):33–5. DOI: 10.1148/radiology.173.1.2789413.
21. *Yoshida T, Harada T, Fuke S, Konishi J, Yamazaki K, Kaji M et al.* Lung adenocarcinoma presenting with enlarged and

- multiloculated cystic lesions over 2 years. *Respir Care*. 2004;49(12):1522–4. PMID: 15571644.
22. Ohba S, Takashima T, Hamada S, Kitagawa M. Multiple cystic cavitory alveolar-cell carcinoma. *Radiology*. 1972;104(1):65–6. DOI: 10.1148/104.1.65.
 23. Adams DO. The granulomatous inflammatory response: A review. *Am J Pathol*. 1976;84(1):164–91. PMID: 937513.
 24. Imai S, Sekigawa S, Yamamoto H, Tsubura Y, Miyanaga M, Narita N et al. Bronchioloalveolar adenocarcinoma with multiple cysts. *Acta Pathol Jpn*. 1982;32(4):677–82. DOI: 0.1111/j.1440-1827.1982.tb02069.x.
 25. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Медицина, 2006. 416 с.
Adamyan LV, Kulakov VI, Andreeva EN. Endometriosis: A manual for physicians. 2nd ed. Moscow: Medicine, 2006. 416 p. (In Russ.).
 26. Цвелев Ю.В., Абашиш В.Г., Шмидт А.А. Эндометриоз: современные взгляды на этиологию, терминологию. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2007;4(20):42–47. Tsvelyov YuV, Abashin VG, Shmidt AA. Endometriosis: current judgments upon etiology, terminology and classification. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2007;4(20):42–47 (In Russ.).
 27. Alifano M, Trisolini R, Cancellieri A, Regnard JF. Thoracic endometriosis: Current knowledge. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):761–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.044.
 28. Agarwal N, Subramanian A. Endometriosis – morphology, clinical presentations and molecular pathology. *J Lab Physicians*. 2010;2(1):1–9. DOI: 10.4103/0974-2727.66699.
 29. Двораковская И.В., Печенникова В.А., Ариэль Б.М., Платонова И.С., Новикова Л.Н., Оржеешковский О.В. и др. Легочный эндометриоз как одна из форм эндометриозной болезни. Пульмонология. 2016;26(4):459–465. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-459-465.
Dvorakovskaya IV, Pechennikova VA, Ariel BM, Platonova IS, Novikova LN, Orzheshkovskiy OV et al. Pulmonary endometriosis as a form of endometrial disease. *Pulmonologiya (Russian Pulmonology)*. 2016;26(4):459–465. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-459-465.
 30. Raoof S, Bondalapati P, Vidyula R, Ryu JH, Gupta N, Raoof S et al. Cystic lung diseases algorithmic approach. *Chest*. 2016;150(4):945–65. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.026.
 31. Bush A. Rare lung diseases: Congenital malformations. *Indian J Pediatr*. 2015;82(9):833–40. DOI: 10.1007/s12098-015-1800-9.
 32. Giordani MT, Tamarozzi F, Kaminstein D, Brunetti E, Heller T. Point-of-care lung ultrasound for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: Notes from the field. *Crit Ultrasound J*. 2018;10(1):8. DOI: 10.1186/s13089-018-0089-0.
 33. Chen A, Karwoski RA, Gierada DS, Bartholmai BJ, Koo CW. Quantitative CT analysis of diffuse lung disease. *Radiographics*. 2020;40(1):28–43. DOI: 10.1148/rg.2020190099.
 34. Obaidat B, Yazdani D, Wikenheiser-Brokamp KA, Gupta N. Diffuse cystic lung diseases. *Respir Care*. 2020;65(1):111–26. DOI: 10.4187/respcare.07117.
 35. Todhe P, Sharma N, Shetty A, Ochieng P. Pulmonary mucinous cystadenocarcinoma: An unusual presentation and literature review. *BMJ Case Rep*. 2020;13(7):e235567. DOI: 10.1136/bcr-2020-235567.
 36. Clarke BE. Cystic lung disease. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):904–8. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201297.
 37. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR et al. Lymphangioliomyomatosis diagnosis and management: High-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1337–48. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
 38. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: Lymphangioliomyomatosis: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25(3):803–28. DOI: 10.1148/rg.253055006.
 39. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioliomyomatosis. *Respir Med*. 2012;106(9):1286–92. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.06.012.
 40. Jones KD. Pulmonary cystic disease and its mimics. *Surg Pathol Clin*. 2020;13(1):141–63. DOI: 10.1016/j.path.2019.11.007.
 41. Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:16. DOI: 10.1186/1750-1172-7-16.
 42. Двораковская И.В., Ариэль Б.М. Эндометриоз легких. В кн.: М.М. Илькович (ред.). Диффузные паренхиматозные заболевания легких. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2021. С. 404–411. DOI: 10.33.029/9704-5908-9-DPL-2021.
Dvorakovskaya IV, Ariel BM. Lung endometriosis. In: MM Ilkovich (ed.). Diffuse parenchymatous lung diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. P. 440–411. DOI: 10.33.029/9704-5908-9-DPL-2021.

Информация об авторах

Андрей Львович Черняев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии НИИ пульмонологии ФМБА России, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына.

Мария Викторовна Самсонова – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологической анатомии НИИ пульмонологии ФМБА России, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии МКНЦ им. А.С. Логинова.

Александр Вячеславович Аверьянов – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела фундаментальной пульмонологии НИИ пульмонологии ФМБА России.

Марина Алексеевна Макарова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Кирилл Юрьевич Михайличенко – научный сотрудник лаборатории патологической анатомии НИИ пульмонологии ФМБА России.

Author information

Andrey L. Chernayev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Fundamental Pulmonology Department, Research Institute of Pulmonology; Professor, Department of Pathology and Clinical Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology.
<https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Maria V. Samsonova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Laboratory, Research Institute of Pulmonology; Senior Researcher, Pathomorphology Department, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department.
<https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Alexsandr V. Averyanov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Fundamental Pulmonology Department, Research Institute of Pulmonology.

<https://orcid.org/0000-0003-1031-6933>

Marina A. Makarova – Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>

Kirill Yu. Mikhaylichenko – Researcher, Pathology Department, Research Institute of Pulmonology.

<https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>