

УДК 612.216.1/-2:616.24-006.314/.363]616-073.173

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31

ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗОМ

А.В.Черняк^{1,2}, М.А.Макарова^{2,3}, С.Н.Авдеев^{1,4}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить функциональные показатели системы дыхания и их влияние на выживаемость больных лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ). **Материалы и методы.** Проведено комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест) у 131 женщины с диагнозом ЛАМ (средний возраст 41±10 лет), которые наблюдались и проходили лечение в медицинских учреждениях г. Москвы (НИИ пульмонологии ФМБА России, Сеченовский Университет, ГКБ им. Д.Д.Плетнёва). Диагноз заболевания был установлен на основании диагностических критериев ЛАМ, сформулированных группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества в руководстве по диагностике и лечению ЛАМ. **Результаты.** Среднее значение ЖЕЛ в общей группе больных ЛАМ составило 95±25% долж., ОФВ₁/ЖЕЛ – 56±20%, ОФВ₁ – 64±31% долж., DL_{CO} – 49±24% долж. Показатели DL_{CO}, ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁ и ЖЕЛ были снижены у 87, 76, 70 и 27% больных, соответственно. Обструктивный тип вентиляционных нарушений был выявлен в подавляющем числе случаев – 75%, рестриктивный тип нарушений легочной вентиляции установлен у 4 больных, смешанный тип – в 1 случае. У 28 (21%) пациенток нарушений легочной вентиляции не было выявлено. Модель регрессии Кокса показала, что исходные значения DL_{CO} и ОФВ₁ являются основными факторами, определяющими риск смерти при ЛАМ. **Заключение.** У больных ЛАМ преобладает обструктивный тип нарушений легочной вентиляции, рестриктивный тип нарушений встречается достаточно редко. Диффузионная способность легких была снижена у 87% пациенток. Показатели функции внешнего дыхания тесно связаны с выживаемостью больных.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, обструкция, выживаемость, спирометрия, диффузионная способность легких.

LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS

A.V.Chernyak^{1,2}, M.A.Makarova^{2,3}, S.N.Avdeev^{1,4}

¹Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovuy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation

²Moscow City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev, 32 11-Parkovaya Str., Moscow, 105077, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 1 Ostrovityanova Str., Moscow,

Контактная информация

Александр Владимирович Черняк, канд. мед. наук, зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, г. Москва, Россия, г. Москва, Ореховый бульвар, 28. E-mail: achi2000@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Alexander V. Chernyak, MD, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovuy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation. E-mail: achi2000@mail.ru

Для цитирования:

Черняк А.В., Макарова М.А., Авдеев С.Н. Функция внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.79. С.21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31

For citation:

Chernyak A.V., Makarova M.A., Avdeev S.N. Lung function in patients with lymphangioliomyomatosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):21–31 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31

117997, Russian Federation

*4I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow. 8 bld. 2 Trubetskaya Str.,
Moscow, 119991, Russian Federation*

SUMMARY. Aim. To assess the functional parameters of the respiratory system and their impact on the survival of patients with lymphangiomyomatosis (LAM). **Materials and methods.** A study of lung function (spirometry, bodyplethysmography, diffusion test) was carried out in 131 patients with LAM (mean age 41 ± 10 years), who were under observation and treatment in medical institutions in Moscow (Pulmonology Scientific Research Institute, Sechenov University, Moscow City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev). The diagnosis of the disease was made based on the diagnostic criteria for LAM, formulated by a group of experts at the initiative of the European Respiratory Society in the guidelines for the diagnosis and treatment of LAM. **Results.** The mean VC value was $95 \pm 25\%$ pred., $FEV_1/VC - 56 \pm 20\%$, $FEV_1 - 64 \pm 31\%$ pred., $DL_{CO} - 49 \pm 24\%$ pred. DL_{CO} , FEV_1/VC , FEV_1 and VC were reduced in 87, 76, 70 and 27% of patients, respectively. The obstructive ventilatory defect was detected in the overwhelming majority of cases – in 75%, restrictive ventilatory defect – in 4 patients, mixed defect – in 1 patient. In 28 (21%) patients, there were no pulmonary ventilation disorders. The Cox regression model showed that baseline DL_{CO} and FEV_1 are the main factors determining the risk of death. **Conclusion.** In patients with LAM, the obstructive ventilatory defect predominates, the restrictive ventilatory defect is quite rare. The lung diffusion capacity is reduced in 87% of patients with LAM. Parameters of lung function are closely related to survival.

Key words: lymphangiomyomatosis, obstruction, survival, spirometry, diffusion capacity.

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое деструктивное метастазирующее низкодифференцированное новообразование, состоящее из незрелых гладкомышечноподобных клеток (ЛАМ-клеток), с преимущественным поражением легких [1]. ЛАМ вызывается мутациями в генах комплекса туберозного склероза (TSC): TSC1 (кодирует гамартин) и TSC2 (туберин). В норме гамартин-туберинный комплекс подавляет избыточный рост клеток через мишень для рапамицина млекопитающих – mTOR (mammalian target of rapamycin) [2, 3]. В результате мутаций в этих белках возникает индуцированная mTOR аномальная пролиферация ЛАМ-клеток [3].

Различают ЛАМ спорадический (в результате соматических мутаций в генах TSC) и ЛАМ, ассоциированный с туберозным склерозом (ТС) – аутосомно-доминантным заболеванием с широким спектром клинических проявлений, сопровождающимся развитием множественных доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы. Спорадический ЛАМ преобладает [4], встречается почти исключительно у женщин преимущественно пременопаузального возраста, средний возраст начала заболевания составляет 34 года. Распространенность составляет приблизительно 1-8 случаев на 1 млн женщин [5, 6]. ЛАМ, ассоциированный с ТС (ЛАМ+ТС), может быть обнаружен у 30% женщин, страдающих ТС [7–10]. Все пациенты с ТС женского пола должны проходить скрининг на ЛАМ: функция внешнего дыхания (ФВД), тест с 6-минутной ходьбой, компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения (ВРКТ) [9].

В клинической картине ЛАМ преобладают респираторные изменения, наиболее часто встречаются прогрессирующая одышка, рецидивирующие пневмотораксы и хилотораксы. Другие признаки и симптомы ЛАМ могут присутствовать вначале или раз-

виваться по мере прогрессирования болезни. К ним относятся кашель, кровохарканье, боль в грудной клетке, усталость, внеторакальные хилезные проявления (хилезный асцит, хилоперикардит, хилорея, хилурия, лимфатическая метрорея). К внелегочным проявлениям ЛАМ также относятся внеторакальные хилезные изменения, ангиомиолипомы почек, абдоминальная лимфаденопатия и лимфангиолейомиомы.

У пациентов с ЛАМ преобладает поражение легких, что делает особо актуальным комплексное исследование ФВД как при первичной диагностике заболевания, определения тактики ведения пациентки, так и для оценки степени прогрессирования заболевания и эффективности проводимой терапии [11]. Рекомендуется рутинное проведение исследования ФВД каждые 6-12 месяцев [12]. Было показано значительное ежегодное падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у пациентов с ЛАМ по сравнению со здоровыми людьми: от 75 мл/год до 118 мл/год [13–16]. При $ОФВ_1$ 70% долж. и ниже – решение вопроса о патогенетической терапии ингибиторами mTOR, при падении $ОФВ_1$ ниже 30% долж. следует рассмотреть альтернативные варианты ведения таких пациентов – трансплантацию легких. Но даже при отсутствии выраженной обструкции дыхательных путей пациентам с выраженной одышкой, гипоксемией и снижением диффузионной способности легких (DL_{CO}) также рекомендуется оценить необходимость трансплантации [12]. Кроме того, исследование ФВД полезно для оценки эффективности проводимой терапии [17, 18] и прогноза течения заболевания [19–21].

Настоящая статья посвящена оценке функциональных показателей системы дыхания и их влияния на выживаемость больных ЛАМ.

Материалы и методы исследования

Данное исследование является ретроспективным, неинтервенционным. Были проанализированы результаты обследования 131 женщины с ЛАМ (средний воз-

раст 41 ± 10 год), которые наблюдались в различных медицинских учреждениях г. Москвы (ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России (НИИ пульмонологии), Сеченовский Университет, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнёва ДЗ г. Москвы») в течение 2011-2020 гг. Диагноз заболевания был установлен на основании диагностических критериев ЛАМ, сформулированных группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества в руководстве по диагностике и лечению ЛАМ. Согласно диагностическим критериям ЛАМ выделяют определенный, вероятный или возможный ЛАМ. В нашем исследовании больные были разделены на три группы: большинство пациенток имели спорадический определенный ЛАМ (определенный ЛАМ), а именно, диагноз был установлен на основе характерной кистозной трансформации легких по данным ВРКТ и свойственной ЛАМ патологической картины в биоптате легкого, или пациентки имели характерные изменения в легких на ВРКТ в сочетании с ангиомиолипомой в почках и/или хилотораксом и/или хиллезным асцитом и/или забрюшинной лимфангиолейомиомой и/или поражением ЛАМ лимфатических узлов или уровнем в сыворотке эндотелиального фактора сосудов D (VEGF-D) более 800 пг/мл. Небольшую группу составили женщины с вероятным спорадическим ЛАМ (вероятный ЛАМ), а именно, диагностирована характерная картина изменений в легких на ВРКТ и типичное клиническое течение заболевания. Отдельная группа женщин – это ЛАМ, ассоциированный с ТС (ЛАМ+ТС), у которых характерная кистозная трансформация легких выявлена на фоне аутосомно-доминантного заболевания, ТС.

Всем пациенткам проводилось функциональное обследование в НИИ пульмонологии. Многие больные проходили обследование в НИИ пульмонологии неоднократно, в анализ были включены данные функционального исследования ФВД при первичном обращении. В начальный визит 2 пациентки были активными курильщиками, 21 – курили ранее. Полное комплексное исследование ФВД (спирометрию, бодиплетизмографию и диффузионный тест) смогли выполнить 124 пациентки (95%), 7 – только спирометрию.

Исследование ФВД проводили вне острых проявлений заболевания с соблюдением критериев качества измерений Российского Респираторного Общества (РРО) и рекомендаций Американского Торакального Общества и Европейского Респираторного Общества (ATS/ERS) [11–14]. В анализ включали только данные ФВД до трансплантации легких. Оценивали следующие параметры:

- спирометрии: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, среднюю объемную скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ;

- бодиплетизмографии: общую емкость легких

(ОЕЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), внутригрудной объем воздуха в конце спокойного выдоха (ВГО) и сопротивление дыхательных путей (R_{aw});

- диффузионного теста: диффузионную способность легких по СО или трансфер-фактор (DL_{CO}) и отношение DL_{CO} к альвеолярному объему (K_{CO}).

При анализе данных спирометрии и бодиплетизмографии с использованием классического алгоритма интерпретации результатов ФВД [15] обструктивный тип нарушения легочной вентиляции определяли как снижение ОФВ₁/ЖЕЛ при сохранной ОЕЛ, т.е. не менее нижней границы нормы, которая с помощью программного обеспечения рассчитывается индивидуально для каждого человека (НГН), рестриктивный тип нарушений – ОЕЛ менее НГН, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ не снижено, смешанный тип – ОФВ₁/ЖЕЛ менее НГН и ОЕЛ менее НГН. У больных, которые не смогли качественно выполнить бодиплетизмографию, тип нарушений определяли по ЖЕЛ и ОФВ₁/ЖЕЛ с учетом формы петли поток-объем.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) и медиана (Me) (нижний квартиль (25%) – верхний квартиль (75%)). Статистический анализ проводился с помощью U-критерия Манна-Уитни для оценки различий между независимыми выборками. В анализе выживаемости использовали модель пропорциональных рисков (регрессию Кокса) для оценки влияния функциональных параметров на риск смерти. Данные ФВД после трансплантации легких в анализ не включали. Жизненный статус оценивали на 30 ноября 2020 года. Длительность наблюдения рассчитывали для умерших как дата смерти минус дата первого исследования ФВД ($n=17$), для цензурированных случаев (жизненный статус «жив») как 30.11.2020 минус дата первого исследования ФВД ($n=88$) или дата трансплантации легких минус дата первого исследования (для пациентов после трансплантации легких, $n=8$) или дата последнего визита в клинику/звонок врачу минус дата первого визита (для пациентов, с которыми не удалось связаться на момент написания статьи, $n=18$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

С 2011 по ноябрь 2020 г. в НИИ пульмонологии полное функциональное исследование ФВД проведено 131 больной ЛАМ. Пациентки были направлены на обследование из различных медицинских учреждений г. Москвы и других городов Российской Федерации.

Больные различались по стадии и длительности заболевания. Функциональная характеристика пациенток с ЛАМ на момент первичного обращения представлена в таблице 1.

Таблица 1

Функциональные и антропометрические показатели больных ЛАМ

Показатели		Общая группа	Вероятный ЛАМ	Определенный ЛАМ	ЛАМ+ТС
n		131 (100%)	14 (11%)	105 (80%)	12 (9%)
Возраст, лет		41,0±9,7 41,0 (34,0-48,0)	44,7±9,6 42,0 (36,0-54,0)	40,5±9,8 40,0 (33,0-47,0)	41,1±9,4 42,5 (34,0-50,0)
Длительность заболевания, лет		7,6±6,6 6,0 (2,6-10,3)	6,4±7,1 5,3 (0,8-9,1)	6,9±6,1 5,2 (2,5-9,0)	14,7±6,3 14,1 (9,8-18,9)
Длительность между первым исследованием ФВД и диагнозом, лет		1,6±2,4 0,63 (0,02-2,41)	1,3±2,5 0,05 (0,00-1,33)	1,7±2,4 0,75 (0,04-2,51)	1,4±2,1 0,68 (0,00-2,52)
Рост, см		165±6 166 (161-169)	165±4 167 (164-169)	166±6 166 (162-169)	162±5 161 (160-167)
Масса тела, кг		64,9±14,1 63,0 (55,0-72,0)	68,1±13,2 70,0 (56,0-79,0)	64,0±13,9 61,0 (54,0-70,0)	69,1±16,1 65,5 (57,5-82,0)
ИМТ, кг/м ²		23,8±5,1 22,8 (20,3-26,1)	24,9±4,6 24,5 (21,7-27,7)	23,3±4,9 22,5 (20,1-25,6)	26,4±6,8 23,6 (21,7-30,5)
Наличие нарушений вентиляции легких, Да/Нет		103/28	10/4	83/22	10/2
Тип вентиляционных нарушений, n	обструктивный	98	10	79	9
	рестриктивный	4	0	4	0
	смешанный	1	0	0	1
ФЖЕЛ, % долж.		92,5±25,9 93,4 (78,0-112,9)	114,5±13,5 116,7 (101,1-126,4)	90,2±26,1 92,1 (74,3-109,0)	86,1±24,2 87,4 (70,6-95,5)
ОФВ ₁ , % долж.		63,7±30,5 65,4 (35,4-87,8)	90,8±26,4 94,3 (79,5-112,6)	60,0±29,4 64,1 (35,0-80,0)	58,9±31,1 55,8 (31,9-69,8)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %		57,8±19,9 58,1 (41,9-75,0)	66,6±15,9 72,0 (58,2-76,9)	56,7±20,5 54,3 (39,9-74,7)	56,9±18,1 53,2 (45,3-75,5)
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.		36,4±30,5 27,0 (11,8-52,9)	56,1±30,6 55,2 (33,6-79,2)	33,9±29,7 23,0 (10,6-48,7)	35,4±32,1 19,6 (12,0-51,2)
ПОС _{выд} , % долж.		67,8±32,1 70,1 (37,3-96,3)	93,2±26,4 99,1 (80,7-109,4)	65,0±31,4 66,6 (36,0-90,0)	61,5±32,8 62,0 (33,4-86,7)
ОЕЛ, % долж.		120,1±21,1 117,5 (107,8-130,2)	124,8±12,2 123,5 (116,3-129,5)	119,5±22,1 117,2 (106,9-130,7)	120,1±21,5 118,8 (107,1-133,8)
ЖЕЛ, % долж.		95,3±24,5 97,8 (79,6-112,4)	117,2±11,3 116,1 (112,3-124,9)	93,3±24,6 96,0 (78,4-109,9)	88,4±23,8 92,4 (71,3-96,8)
ООЛ, % долж.		173,5±72,5 161,7 (124,7-192,8)	145,7±51,7 134,8 (111,6-158,9)	175,9±74,8 163,7 (127,0-198,1)	183,2±69,6 173,1 (142,0-192,8)
ООЛ/ОЕЛ, % долж.		142,1±40,0 132,8 (113,7-162,7)	116,0±28,1 106,9 (97,8-123,6)	144,6±40,9 134,0 (117,5-164,2)	150,2±35,4 146,6 (124,2-170,7)
ВГО, % долж.		139,8±42,0 129,4 (116,0-158,0)	130,3±28,6 123,4 (115,2-136,0)	140,7±43,8 129,0 (113,7-163,1)	142,6±41,0 141,5 (116,7-151,8)
Raw, кПа/л/сек		0,49±0,33 0,35 (0,25-0,68)	0,27±0,11 0,25 (0,19-0,33)	0,50±0,34 0,37 (0,26-0,70)	0,63±0,33 0,58 (0,39-0,87)
Снижение DL _{CO} *, Да/Нет.		108/16	8/6	92/8	8/2
DL _{CO} *, % долж.		49,2±24,0 45,6 (30,0-68,3)	64,5±28,2 66,9 (40,7-90,0)	46,3±22,6 41,5 (27,7-66,5)	55,3±22,5 51,9 (39,9-59,3)
DL _{CO} /VA*, % долж.		54,8±23,1 53,0 (34,3-71,8)	62,9±27,2 65,9 (42,3-90,2)	52,8±22,5 50,2 (32,6-71,0)	64,3±19,5 62,0 (52,6-72,2)
Hb, г/л		136±15 136 (124-146)	140±15 137 (131-152)	136±23 136 (123-146)	133±7 133 (132-137)

Примечание: данные представлены как n (%) или как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) и медиана (Me) (нижний квартиль–верхний квартиль); спирометрия выполнена у 131 больной, бодиплетизмография – у 125, диффузионный тест – у 124 пациенток; здесь и в следующей таблице * – представленные значения DL_{CO} и DL_{CO}/VA являются скорректированными по гемоглобину (Hb), если гемоглобин был неизвестен, то принимали его равным 134 г/л.

Легочная вентиляция

В общей группе основные показатели спирометрии и бодиплетизмографии характерны для умеренных obstructивных нарушений с сохранной ЖЕЛ, сниженным $ОФВ_1$ и отношением $ОФВ_1/ЖЕЛ$, генерализованным снижением скорости форсированного выдоха, увеличением сопротивления дыхательных путей, гиперинфляцией легких (увеличением ВГО) и наличием воздушных ловушек (увеличением ООЛ и ООЛ/ОЕЛ) (табл. 1). При этом показатели легочной вентиляции (ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ПОС_{выд}$, Raw, ЖЕЛ, ООЛ/ОЕЛ) в группе пациенток с вероятным ЛАМ были статистически значимо выше по сравнению с больными группы ЛАМ и ЛАМ+ТС. Статистически значимых различий показателей спирометрии и бодиплетизмографии между группами ЛАМ и ЛАМ+ТС не было выявлено.

У 79% больных ЛАМ были выявлены вентиляционные нарушения, при этом у подавляющего большинства (в 95% случаев) диагностировали obstructивный тип нарушения легочной вентиляции (табл. 1). У 6 женщин была выполнена только спирометрия, по результатам которой у 5 больных диагностировали obstructивный тип (ЖЕЛ более 80% долж. при снижении $ОФВ_1/ЖЕЛ$) и у 1 пациентки данные не позволяли исключить рестриктивный тип (форма петли поток-объем, снижение ФЖЕЛ до 75% долж., ЖЕЛ до 76% долж. при $ОФВ_1/ЖЕЛ = 86\%$).

По степени тяжести вентиляционных нарушений в общей группе больные распределились следующим образом: не было выявлено нарушений в 21,4% случаев, нарушения легкой степени ($ОФВ_1$ более 70% долж.) установлены у 20,6% пациенток, умеренные нарушения легочной вентиляции ($ОФВ_1=60-69\%$ долж.) – у 13,0% больных ЛАМ, средне-тяжелой степени ($ОФВ_1=50-59\%$ долж.) – в 7,6% случаев, тяжелой ($ОФВ_1=35-49\%$ долж.) – в 13,7% и очень тяжелой ($ОФВ_1$ менее 35% долж.) – в 23,7% случаев.

Гиперинфляция легких (ВГО>120% долж. при наличии obstructии) была выявлена у 83 (66,4%) человек из 125 больных ЛАМ. Наличие воздушных ловушек (ООЛ>140% долж. и ООЛ/ОЕЛ>120% долж. при наличии obstructии) обнаружили у 73 пациенток с ЛАМ (58,4%).

Диффузионная способность легких

Показатели легочного газообмена (DL_{CO} и K_{CO}) в общей группе были снижены (табл. 1). При этом снижение DL_{CO} было выявлено у 108 (87,1%) человек из 124 больных, которые смогли выполнить исследование в соответствии с критериями качества, а K_{CO} – у 102 больных ЛАМ (82,3%). По степени тяжести нарушений легочного газообмена показатели распределились следующим образом: не было выявлено нарушений в 12,9% случаев, нарушения легкой степени (DL_{CO} более 60% и менее НГН) установлены у 18,5% больных, средней степени ($DL_{CO}=40-60\%$) – у 23,4% человек, тя-

желой степени (DL_{CO} менее 40%) – в 45,2% случаев.

Выживаемость

В медицинских учреждениях г. Москвы (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова» Министерства Здравоохранения России и ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы») в течение периода наблюдений была выполнена трансплантация легких у 8 человек (их них 7 женщин со спорадическим определенным ЛАМ: у 2 человек – односторонняя трансплантация легких, у 1 женщины – дважды двусторонняя трансплантация легких). За отчетный период из 123 человек, не подвергшихся трансплантации легких, умерли 17 женщин (из них 14 человек со спорадическим определенным ЛАМ).

В таблице 2 представлены анализируемые параметры и данные модели пропорциональных рисков пациенток с ЛАМ.

Обсуждение результатов исследования

Морфологические изменения в легких, которые характерны для ЛАМ, приводят к патофизиологическим нарушениям: к obstructивным вентиляционным нарушениям и изменению газотранспортной функции легких [22–28]. Сдавление бронхов, а также лимфатических и кровеносных сосудов, возникают в результате группового расположения ЛАМ-клеток вдоль бронхиол, кровеносных и лимфатических сосудов, вокруг кист, образуя узлы разной величины. Поражение дыхательных путей приводит к бронхиальной obstructии, формированию воздушных «ловушек», перерастяжению дистальных дыхательных путей и образованию кист. Появлению кист также способствует и разрушение архитектоники легочной ткани матричными металлопротеиназами и катепсином К, которые продуцируются ЛАМ-клетками. Эстрогены могут способствовать миграции, инфильтрации, распространению ЛАМ-клеток или секреции деструктивных протеаз [6].

В настоящем исследовании obstructивные нарушения легочной вентиляции выявлены у большинства пациенток с ЛАМ (в 75% случаев), тогда как у 27,2% обследованных нарушений вентиляции не было обнаружено. Похожие результаты были получены при анализе функциональных данных у больных ЛАМ, правда частота встречаемости и степень тяжести obstructивных нарушений зависят от многих факторов, в т.ч. размера выборки, длительности заболевания, возраста пациентов в анализируемых группах, осложнений заболевания. В 2006 г. были опубликованы данные национального регистра больных ЛАМ (все женского пола), который был инициирован в 1997 г. Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) [22]. В этой работе проанализированы данные 230 женщин

с ЛАМ на момент включения их в регистр: при включении в регистр всем пациенткам была выполнена ВРКТ и комплексное исследование ФВД. Средний возраст на момент исследования составил 44,5 года, средний возраст появления симптомов – 38,9 года. ЛАМ+ТС был у 14,8% обследованных. Обструктивный тип вентиляционных нарушений был диагностирован у 57,3% пациентов, тогда как у 33,9% результаты спирометрии были нормальными. В этой работе также было продемонстрировано, что женщины с ЛАМ+ТС были моложе и имели более высокие значения ФВД по сравнению со спорадической формой ЛАМ, длительность заболевания при этом была чуть меньше, но статистических различий не наблюдалось. В России также был инициирован проект «Регистр пациентов с лимфангиолойомиоматозом на территории Российской Федерации», информация доступна на сайте Российского Респираторного общества (<https://spulmo.ru/proekty/reg-istr-lam/>). Данные регистра пока не опубликованы. В нашем исследовании частота встречаемости обструктивных нарушений была выше по сравнению с данными регистра NHLBI, при этом статистических различий ФВД между группой женщин со спорадическим ЛАМ и ЛАМ+ТС не наблюдали. Однако длительность заболевания от проявления первых респираторных симптомов до исследования ФВД в группе ЛАМ+ТС была статистически значимо больше по сравнению со спорадическим ЛАМ. Длительность заболевания в нашем исследовании была значительно выше по сравнению с данными, опубликованными J.H.Ryu et al. [22], это могло привести к более высокой

частоте выявленных функциональных нарушений и степени их выраженности. Такая большая разница между дебютом заболевания и постановкой диагноза, проведением исследования ФВД может быть обусловлена тем, что ЛАМ – орфанное заболевание, пациенты живут в разных регионах нашей страны, поэтому путь в специализированные медицинские учреждения г. Москвы оказывается долгим. В этой работе проанализированы данные на момент первого обследования в НИИ пульмонологии. У трети обследованных нарушений вентиляции не было диагностировано. В работе T.Urban et al. [26] были представлены данные мультицентрового обследования 69 женщин с ЛАМ. Частота встречаемости обструктивных нарушений была ниже (n=23, 35%), тогда как нормальные показатели вентиляции легких – у 28 женщин (42%). Правда, авторы в качестве критерия наличия обструктивных нарушений принимали снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, т.е. брали фиксированное значение, а не нижнюю границу нормы для каждого пациента. Такой подход может приводить к гиподиагностике у молодых людей. Кроме того, у части обследованных начальное исследование ФВД было выполнено до постановки диагноза, в среднем интервал между исследованием ФВД и постановкой диагноза ЛАМ составил $0,6 \pm 3,3$ года [26]. M.Kitaichi et al. [25] проанализировали данные ФВД 42 женщин с ЛАМ, проживающих в Японии, Корее и Тайване, и выявили преобладание смешанного типа вентиляционных нарушений (36% случаев). Такая высокая частота обусловлена, по-видимому, тем, что бодиплетизмография была выполнена только у 23 человек.

Таблица 2

Функциональные показатели больных ЛАМ в уравнении регрессии Кокса

Показатели	Beta	SE	Критерий Вальда	p	Отношение рисков	95% ДИ отношения рисков
ФЖЕЛ, % долж.	-0,035	0,009	13,861	<0,001	0,966	0,948-0,984
ОФВ ₁ , % долж.	-0,064	0,016	15,595	<0,001	0,938	0,908-0,968
ЖЕЛ, % долж.	-0,034	0,010	11,688	0,001	0,967	0,949-0,986
ОЕЛ, % долж.	0,029	0,011	6,934	0,008	1,030	1,008-1,053
ООЛ, % долж.	0,012	0,003	22,431	<0,001	1,012	1,007-1,017
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	0,025	0,005	21,056	<0,001	1,026	1,015-1,037
ВГО, % долж.	0,019	0,005	15,521	<0,001	1,019	1,009-1,028
DL _{CO} *, % долж.	-0,073	0,020	13,819	<0,001	0,929	0,894-0,966
DL _{CO} /V _A *, % долж.	-0,063	0,018	12,019	0,001	0,939	0,907-0,973

Примечание: ДИ – доверительный интервал, SE – стандартная ошибка.

Рестриктивный паттерн (снижение ОЕЛ, ЖЕЛ) в нашем исследовании был выявлен у незначительного числа обследованных – в 5 (4%) случаях, из них у 4 женщин – рестриктивный тип вентиляционных нару-

шений, еще у 1 женщины – смешанный тип). Это может быть обусловлено наличием в анамнезе неоднократных двусторонних пневмотораксов с плевродезом и плеврэктомией, лимфатического отека с хилоторак-

сом. Наличие рестриктивных нарушений при ЛАМ продемонстрировано и в других исследованиях [22, 24–26].

Наиболее частым функциональным нарушением внешнего дыхания у обследованных женщин с ЛАМ было нарушение параметров легочного газообмена (снижение DL_{CO} и K_{CO}). Частота отклонений этих параметров от нормы была более высокой по сравнению с параметрами легочной вентиляции – у 87% женщин с ЛАМ установлено снижение DL_{CO} . При этом снижение DL_{CO} было отмечено у 17 женщин из 28 с нормальными показателями спирометрии и бодиплетизмографии. А.М. Courtwright et al. [19] предположили, что изолированное снижение DL_{CO} возможно связано либо с сопутствующей легочной гипертензией из-за снижения емкости легочных сосудов или из-за инвазии ЛАМ-клеток и ремоделирования стенки легочной артерии, либо с вазодилатацией и шунтированием легочных сосудов из-за повышения выработки ЛАМ-клетками синтазы оксида азота III типа. По литературным данным снижение DL_{CO} является наиболее частой находкой при проведении комплексного исследования ФВД и колеблется от 57% [22] – 62% [23] случаев до 82% [26] – 97% [25] случаев. Было показано, что нарушение диффузионной способности при ЛАМ статистически значимо коррелирует с результатами гистологического исследования: DL_{CO} тем ниже, чем больше степень поражения легочной ткани кистозными изменениями и инфильтрацией ЛАМ-клетками [23]. Снижение DL_{CO} обусловлено увеличением толщины альвеоларно-капиллярной мембраны в результате разрастания ЛАМ-клеток в интерстициальной ткани легких, вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов и бронхиол. Эти морфологические изменения приводят к увеличению протяженности диффузионного пути, а кистозная трансформация легочной ткани также и к изменению площади диффузионной поверхности.

Показатели ФВД имеют важное прогностическое значение. В проведенном нами анализе выживаемости DL_{CO} и $ОФВ_1$ были наиболее важными факторами риска смерти при ЛАМ. Улучшение этих показателей на 1% долж. статистически значимо снижали риск смерти на 7,1% (95% ДИ = 3,4-10,6%) и 6,2% (95% ДИ = 3,2-9,2%), соответственно. А при увеличении на 5% долж. риск смерти снижается на 30,6 и 27,4%, соответственно. Информация относительно прогностических рисков смертности при ЛАМ ограничена немногочисленными работами. До 2019 г. полученные результаты были основаны исключительно на ретроспективных когортных исследованиях [23, 25]. В работе M. Kitaichi et al. [25] плохой прогноз при ЛАМ был связан не с пролиферацией гладкомышечных клеток, а с преобладанием кистозных изменений легочной ткани, которые с высокой вероятностью приводят к снижению DL_{CO} . В 2019 г. были опубликованы результаты одной из

самых масштабных работ, посвященной оценке физиологических и радиологических прогностических факторов и основанной на анализе данных 15-летнего проспективного продольного исследования, в которой было доказано, что более высокое исходное значение DL_{CO} (отношение рисков 0,97 (95% ДИ = 0,95-0,99), $p < 0,001$) или $ОФВ_1$ (отношение рисков 0,97 (95% ДИ = 0,96-0,99), $p < 0,008$) были независимо связаны с более низким риском смерти или трансплантации легких [21].

Ограничения исследования

В данном исследовании проанализированы показатели комплексного исследования ФВД на момент первого обращения в НИИ пульмонологии и не включены в анализ данные спирометрии, выполненной ранее по месту жительства. Больные с выраженными функциональными нарушениями не смогли качественно выполнить исследование диффузионной способности легких и бодиплетизмографию. С некоторыми пациентами ($n=18$) была потеряна связь, поэтому в анализ выживаемости включали дату последнего визита в клинику или звонок врачу.

Заключение

У больных ЛАМ преобладает обструктивный тип нарушений легочной вентиляции, рестриктивный тип нарушений встречается достаточно редко. Диффузионная способность легких снижена у подавляющего большинства женщин с ЛАМ. Кроме того, значения показателей ФВД, полученные при первом визите, тесно связаны с выживаемостью. Наиболее важными прогностическими факторами являются DL_{CO} , $ОФВ_1$.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность Пашковой Т.Л., Науменко Ж.К., Неклюдовой Г.В., Мустафиной М.Х., Шмидт Е.П., Черняеву А.Л., Самсоновой М.В., Карчевской Н.А., Улыбышевой А.А. за оказанную помощь и участие в работе

Acknowledgements

The authors are grateful to T.L. Pashkova, Zh.K. Nau-
menko, G.V. Neklyudova, M.Kh. Mustafina, E.P. Schmidt,
A.L. Chernyaev, M.V. Samsonova, N.A. Karchevskaya,
A.A. Ulybysheva for the help provided and participation in
the study

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R., Young L.R., Taveira-DaSilva A.M., Glasgow C.G., Steagall W.K., Johnson S.R., Sahn S.A., Ryu J.H., Strange C., Seyama K., Sullivan E.J., Kotloff R.M., Downey G.P., Chapman J.T., Han M.K., D'Armiento J.M., Inoue Y., Henske E.P., Bissler J.J., Colby T.V., Kinder B.W., Wikenheiser-Brokamp K.A., Brown K.K., Cordier J.F., Meyer C., Cottin V., Brozek J.L., Smith K., Wilson K.C., Moss J.; ATS/JRS Committee on Lymphangiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol.194, №6. P. 748–761. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
2. Carsillo T., Astrinidis A., Henske E.P. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000. Vol.97, №11. P.6085–6090. doi: 10.1073/pnas.97.11.6085
3. Hodges A.K., Li S., Maynard J., Parry L., Braverman R., Cheadle J.P., DeClue J.E., Sampson J.R. Pathological mutations in TSC1 and TSC2 disrupt the interaction between hamartin and tuberlin // *Hum. Mol. Genet.* 2001. Vol.10, №25. P.2899–2905. doi: 10.1093/hmg/10.25.2899
4. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Мерзоева З.М. Современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение // *Consilium Medicum.* 2015. Т.17, №11. С.60–63.
5. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S., Johnson J., Lazor R., Cohen M.M., Gray B., Geiling S., Telford H., Tattersfield A.E., Hubbard R.B., Johnson S.R. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangiomyomatosis // *QJM.* 2011. Vol.104, №11. P.971–979. doi: 10.1093/qjmed/hcr116
6. Макарова М.А. Лимфангиолейомиоматоз // *Респираторная медицина. Руководство в 3-х т. / под ред. А.Г.Чучалина.* М.: Литтерра, 2017. Т.3. С.80–89. ISBN 978-5-4235-0272-0
7. Moss J., Avila N.A., Barnes P.M., Litzenberger R.A., Bechtle J., Brooks P.G., Hedin C.J., Hunsberger S., Kristof A.S. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164, №4. P.669–671. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2101154
8. Cudziło C.J., Szczesniak R.D., Brody A.S., Rattan M.S., Krueger D.A., Bissler J.J., Franz D.N., McCormack F.X., Young L.R. Lymphangiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis // *Chest.* 2013. Vol.144, №2. P.578–585. doi: 10.1378/chest.12-2813
9. Brakemeier S., Grohé C., Bachmann F., Budde K. Sporadic Lymphangiomyomatosis (sLAM) and Tuberous Sclerosis Complex (TSC) - Pulmonary Manifestations // *Pneumologie.* 2017. Vol.71, №2. P.86–95 (in German). doi: 10.1055/s-0042-111522
10. Randle S.C. Tuberous Sclerosis Complex: A Review // *Pediatr. Ann.* 2017. Vol.46, №4. P.166–171. doi: 10.3928/19382359-20170320-01
11. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R., Cottin V., Costabel U., Harari S., Reynaud-Gaubert M., Boehler A., Brauner M., Popper H., Bonetti F., Kingswood C.; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol.35, №1. P.14–26. doi: 10.1183/09031936.00076209
12. McCormack F.X. Lymphangiomyomatosis: a clinical update // *Chest.* 2008. Vol.133, №2. P.507–516. doi: 10.1378/chest.07-0898
13. Taveira-DaSilva A.M., Steagall W.K., Moss J. Lymphangiomyomatosis // *Cancer Control.* 2006. Vol.13, №4. P.276–285. doi: 10.1177/107327480601300405
14. Johnson S.R., Tattersfield A.E. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol.160, №2. P.628–633. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9901027
15. Lazor R., Valeyre D., Lacroix J., Wallaert B., Urban T., Cordier J.F.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangiomyomatosis // *Respir. Med.* 2004. Vol.98, №6. P.536–541. doi: 10.1016/j.rmed.2003.11.013
16. Hayashida M., Yasuo M., Hanaoka M., Seyama K., Inoue Y., Tatsumi K., Mishima M.; Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangiomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database // *Respir. Investig.* 2016. Vol.54, №3. P.193–200. doi: 10.1016/j.resinv.2015.11.003
17. Yao J., Taveira-DaSilva A.M., Jones A.M., Julien-Williams P., Stylianou M., Moss J. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangiomyomatosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol.190, №11. P.1273–1282. doi: 10.1164/rccm.201405-0918OC
18. Kim C., Do K.H., Cha J., Song J.W., Lee S.M., Lee K.Y. Effects of sirolimus in lymphangiomyomatosis patients on lung cysts and pulmonary function: long-term follow-up observational study // *Eur. Radiol.* 2020. Vol.30, №2. P.735–743. doi: 10.1007/s00330-019-06412-4
19. Courtwright A.M., Baldi B.G., Kidambi P., Cui Y., Lamattina A.M., Villalba J.A., Bagwe S., Goldberg H.J., Rosas

- I.O., Henske E.P., Carvalho C.R.R., El-Chemaly S. Characterization of lymphangioleiomyomatosis patients with discordance between spirometric and diffusion measurements of pulmonary function // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2018. Vol.35, №3. P.206–212. doi: 10.36141/svldd.v35i3.6321
20. Doubková M., Štefáníková M., Čan V., Merta Z., Svoboda M. Lymphangioleiomyomatosis // *Klin. Onkol.* 2019. Vol.32, №5. P.367–374. doi: 10.14735/amko2019367
21. Gupta N., Lee H.S., Ryu J.H., Taveira-DaSilva A.M., Beck G.J., Lee J.C., McCarthy K., Finlay G.A., Brown K.K., Ruoss S.J., Avila N.A., Moss J., McCormack F.X.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI LAM Registry: Prognostic Physiologic and Radiologic Biomarkers Emerge From a 15-Year Prospective Longitudinal Analysis // *Chest.* 2019. Vol.155, №2. P.288–296. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.016
22. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J., Lee J.C., Brown K.K., Chapman J.T., Finlay G.A., Olson E.J., Ruoss S.J., Maurer J.R., Raffin T.A., Peavy H.H., McCarthy K., Taveira-Dasilva A., McCormack F.X., Avila N.A., Decastro R.M., Jacobs S.S., Stylianou M., Fanburg B.L.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol.173, №1. P.105–111. doi: 10.1164/rccm.200409-1298OC
23. Taveira-DaSilva A.M., Hedin C.J., Stylianou M.P., Travis W.D., Matsui K., Ferrans V.J., Moss J. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164, №6. P.1072–1076. doi: 10.1164/ajrccm.164.6.2102125
24. Taveira-DaSilva A.M., Steagall W.K., Rabel A., Hathaway O., Harari S., Cassandro R., Stylianou M., Moss J. Reversible airflow obstruction in lymphangioleiomyomatosis // *Chest.* 2009. Vol.136, №6. P.1596–1603. doi: 10.1378/chest.09-0624
25. Kitaichi M., Nishimura K., Itoh H., Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. Vol.151, №2 (Pt 1). P.527–533. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842216
26. Urban T., Lazor R., Lacronique J., Murriss M., Labrune S., Valeyre D., Cordier J.F. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P) // *Medicine (Baltimore).* 1999. Vol.78, №5. P.321–337. doi: 10.1097/00005792-199909000-00004
27. Burger C.D., Hyatt R.E., Staats B.A. Pulmonary mechanics in lymphangioleiomyomatosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. Vol.143, №5 (Pt 1). P.1030–1033. doi: 10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1030
28. Watz H., Oltmanns A., Kimmel S., Magnussen H., Wirtz H., Kirsten D. Sporadic lymphangioleiomyomatosis. Clinical and lung functional characteristics of 32 female patients // *Dtsch Med. Wochenschr.* 2008. Vol.133, №14. P.705–708 (in German). doi: 10.1055/s-2008-1067310

REFERENCES

1. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R., Young L.R., Taveira-DaSilva A.M., Glasgow C.G., Steagall W.K., Johnson S.R., Sahn S.A., Ryu J.H., Strange C., Seyama K., Sullivan E.J., Kotloff R.M., Downey G.P., Chapman J.T., Han M.K., D'Armiento J.M., Inoue Y., Henske E.P., Bissler J.J., Colby T.V., Kinder B.W., Wikenheiser-Brokamp K.A., Brown K.K., Cordier J.F., Meyer C., Cottin V., Brozek J.L., Smith K., Wilson K.C., Moss J.; ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194(6):748–761. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
2. Carsillo T., Astrinidis A., Henske E.P. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97(11):6085–6090. doi: 10.1073/pnas.97.11.6085
3. Hodges A.K., Li S., Maynard J., Parry L., Braverman R., Cheadle J.P., DeClue J.E., Sampson J.R. - Pathological mutations in TSC1 and TSC2 disrupt the interaction between hamartin and tuberin. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10(25):2899–2905. doi: 10.1093/hmg/10.25.2899
4. Makarova M.A., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M. The modern view of lymphangioleiomyomatosis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment. *Consilium Medicum* 2015; 17(11):60–63 (in Russian).
5. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S., Johnson J., Lazor R., Cohen M.M., Gray B., Geiling S., Telford H., Tattersfield A.E., Hubbard R.B., Johnson S.R. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM* 2011; 104(11):971–979. doi: 10.1093/qjmed/hcr116
6. Makarova M.A. Lymphangioleiomyomatosis. In: Chuchalin A.G., editor. *Respiratory medicine*. Moscow: Litterra; 2017. Vol.3. pp.80–89 (in Russian). ISBN 978-5-4235-0272-0
7. Moss J., Avila N.A., Barnes P.M., Litzemberger R.A., Bechtle J., Brooks P.G., Hedin C.J., Hunsberger S., Kristof A.S. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4):669–671. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2101154
8. Cudzilowicz C.J., Szczesniak R.D., Brody A.S., Rattan M.S., Krueger D.A., Bissler J.J., Franz D.N., McCormack F.X.,

Young L.R. Lymphangioliomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013; 144(2):578–585. doi: 10.1378/chest.12-2813

9. Brakemeier S., Grohé C., Bachmann F., Budde K. Sporadic Lymphangioliomyomatosis (sLAM) and Tuberous Sclerosis Complex (TSC) - Pulmonary Manifestations. *Pneumologie* 2017; 71(2):86–95 (in German). doi: 10.1055/s-0042-111522

10. Randle S.C. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr. Ann.* 2017; 46(4):e166–e171. doi: 10.3928/19382359-20170320-01

11. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R., Cottin V., Costabel U., Harari S., Reynaud-Gaubert M., Boehler A., Brauner M., Popper H., Bonetti F., Kingswood C.; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35(1):14–26. doi: 10.1183/09031936.00076209

12. McCormack F.X. Lymphangioliomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008; 133(2):507–516. doi: 10.1378/chest.07-0898

13. Taveira-DaSilva A.M., Steagall W.K., Moss J. Lymphangioliomyomatosis. *Cancer Control* 2006; 13(4):276–285. doi: 10.1177/107327480601300405

14. Johnson S.R., Tattersfield A.E. Decline in lung function in lymphangioliomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(2):628–633. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9901027

15. Lazor R., Valeyre D., Lacronique J., Wallaert B., Urban T., Cordier J.F.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Respir. Med.* 2004; 98(6):536–541. doi: 10.1016/j.rmed.2003.11.013

16. Hayashida M., Yasuo M., Hanaoka M., Seyama K., Inoue Y., Tatsumi K., Mishima M.; Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. - Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioliomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. *Respir. Investig.* 2016; 54(3):193–200. doi: 10.1016/j.resinv.2015.11.003

17. Yao J., Taveira-DaSilva A.M., Jones A.M., Julien-Williams P., Stylianou M., Moss J. - Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioliomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190(11):1273–1282. doi: 10.1164/rccm.201405-0918OC

18. Kim C., Do K.H., Cha J., Song J.W., Lee S.M., Lee K.Y. Effects of sirolimus in lymphangioliomyomatosis patients on lung cysts and pulmonary function: long-term follow-up observational study. *Eur. Radiol.* 2020; 30(2):735–743. doi: 10.1007/s00330-019-06412-4

19. Courtwright A.M., Baldi B.G., Kidambi P., Cui Y., Lamattina A.M., Villalba J.A., Bagwe S., Goldberg H.J., Rosas I.O., Henske E.P., Carvalho C.R.R., El-Chemaly S. Characterization of lymphangioliomyomatosis patients with discordance between spirometric and diffusion measurements of pulmonary function. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2018; 35(3):206–212. doi: 10.36141/svldd.v35i3.6321

20. Doubková M., Štefániková M., Čan V., Merta Z., Svoboda M. Lymphangioliomyomatosis. *Klin. Onkol.* 2019; 32(5):367–374. doi: 10.14735/amko2019367

21. Gupta N., Lee H.S., Ryu J.H., Taveira-DaSilva A.M., Beck G.J., Lee J.C., McCarthy K., Finlay G.A., Brown K.K., Ruoss S.J., Avila N.A., Moss J., McCormack F.X.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI LAM Registry: Prognostic Physiologic and Radiologic Biomarkers Emerge From a 15-Year Prospective Longitudinal Analysis. *Chest* 2019; 155(2):288–296. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.016

22. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J., Lee J.C., Brown K.K., Chapman J.T., Finlay G.A., Olson E.J., Ruoss S.J., Maurer J.R., Raffin T.A., Peavy H.H., McCarthy K., Taveira-Dasilva A., McCormack F.X., Avila N.A., Decastro R.M., Jacobs S.S., Stylianou M., Fanburg B.L.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioliomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(1):105–111. doi: 10.1164/rccm.200409-1298OC

23. Taveira-DaSilva A.M., Hedin C.J., Stylianou M.P., Travis W.D., Matsui K., Ferrans V.J., Moss J. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioliomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(6):1072–1076. doi: 10.1164/ajrccm.164.6.2102125

24. Taveira-DaSilva A.M., Steagall W.K., Rabel A., Hathaway O., Harari S., Cassandro R., Stylianou M., Moss J. Reversible airflow obstruction in lymphangioliomyomatosis. *Chest* 2009; 136(6):1596–1603. doi: 10.1378/chest.09-0624

25. Kitaichi M., Nishimura K., Itoh H., Izumi T. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (2 Pt 1):527–533. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842216

26. Urban T., Lazor R., Lacronique J., Murriss M., Labrune S., Valeyre D., Cordier J.F. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(5):321–337. doi: 10.1097/00005792-199909000-00004

27. Burger C.D., Hyatt R.E., Staats B.A. Pulmonary mechanics in lymphangioliomyomatosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*

1991; 143 (5 Pt 1):1030–1033. doi: 10.1164/ajrcm/143.5_Pt_1.1030

28. Watz H., Oltmanns A., Kimmel S., Magnussen H., Wirtz H., Kirsten D. Sporadic lymphangioliomyomatosis. Clinical and lung functional characteristics of 32 female patients. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2008; 133(14):705–708 (in German). doi: 10.1055/s-2008-1067310

Информация об авторах:

Александр Владимирович Черняк, канд. мед. наук, зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Марина Алексеевна Макарова, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения респираторной медицины, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: mma123@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>

Сергей Николаевич Авдеев, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пульмонологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; e-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Author information:

Alexander V. Chernyak, MD, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency; Doctor of Functional Diagnostics of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Moscow City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev; e-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Marina A. Makarova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Pulmonologist of the Department of Respiratory Medicine, Moscow City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev; e-mail: mma123@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>

Sergey N. Avdeev, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Head of the Pulmonology Department of the Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Clinical Department, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency; e-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Поступила 11.01.2021
Принята к печати 18.01.2021

Received January 11, 2021
Accepted January 18, 2021
