

Туберозный склероз с поражением легких

Н.В.Овсянников¹, О.А.Билевич¹ ✉, И.А.Ратынская², Н.А.Черкащенко², И.В.Сажина²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

² Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»: 644033, Россия, Омск, ул. Красный путь, 127

Резюме

Туберозный склероз (ТС) — это редкое генетически детерминированное заболевание из группы факоматозов, для которого характерны не только широкий спектр поражения органов и систем, разнообразие клинических проявлений и прогрессирующее инвалидизирующее течение, но и сокращение продолжительности жизни пациентов. При ТС могут возникать доброкачественные опухоли (гамартомы) в разных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы. При постепенном прогрессировании и увеличении в размерах гамартомы нарушают функции этих органов, иногда приводя к фатальным последствиям. **Целью** работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациентом с ТС, основным проявлением которого явилось поражение легких. **Заключение.** По данным клинического наблюдения продемонстрированы сложность диагностики ТС и особенности варианта его относительно доброкачественного течения.

Ключевые слова: туберозный склероз, лимфангиолейомиоматоз, мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка публикации отсутствовала.

Этическая экспертиза. У пациента Н. получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию данных в научном журнале.

© Овсянников Н.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Овсянников Н.В., Билевич О.А., Ратынская И.А., Черкащенко Н.А., Сажина И.В. Туберозный склероз с поражением легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 849–855. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-849-855

Tuberous sclerosis with lung involvement

N.V.Ovsyannikov¹, O.A.Bilevich¹ ✉, I.A.Ratynskaya², N.A.Cherkashchenko², I.V.Sajina²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

² Federal Budgetary State Healthcare Institution “West Siberian Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”: ul. Krasnyy put’ 127, Omsk, 644033, Russia

Abstract

Tuberous sclerosis (TS) is a rare genetically determined disease from the group of phakomatoses that is characterized by a wide range of damage to organs and systems, a variety of clinical manifestations and a progressive course, leading to disability and reduction in life expectancy. Benign tumors (hamartomas) can occur with TS in various organs, including the brain, eyes, skin, heart, kidneys, liver, lungs, gastrointestinal tract, endocrine, and skeletal systems. Gradually progressing and increasing in size, they disrupt the functions of these organs, sometimes leading to fatal consequences. **Aim.** Demonstration of clinical case of TS with lung damage as the main manifestation. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates the difficulty of diagnosing TS and the features of its relatively benign course.

Key words: tuberous sclerosis, lymphangiomyomatosis, multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflicts of interest.

Funding. The publication had no financial support.

Ethical expertise. Informed voluntary consent to publish the data in a scientific journal was obtained from the patient N.

© Ovsyannikov N.V. et al., 2023

For citation: Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Ratynskaya I.A., Cherkashchenko N.A., Sajina I.V. Tuberous sclerosis with lung involvement. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 849–855 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-849-855

Туберозный склероз (ТС) впервые подробно описан Бурневилем (1880). ТС представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, развитие которого связано с мутациями в одном из двух генов — *TSC1* или *TSC2*; заболевание может поражать как взрослых, так и детей. В настоящее время в мире от ТС страдают около 2 млн человек. Клинические признаки ТС разнообразны и могут сильно различаться у пациен-

тов даже в пределах одной семьи [1]. ТС свойственны мультисистемные проявления, в которые могут вовлекаться головной мозг, сердце, почки, кожа и легкие. Первичными проявлениями в легких являются лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) и мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов (ММГП). ЛАМ поражает почти исключительно женщин и вызывает кистозную деструкцию легких, пневмоторакс

и хилезный плевральный выпот. ЛАМ приводит к дыхательной недостаточности, при которой требуется длительная кислородотерапия. Для ЛАМ характерно более быстрое прогрессирование в пременопаузальном возрасте. Напротив, ММГП поражает мужчин и женщин в равной степени, вызывая небольшие узелковые легочные отложения пневмоцитов II типа, которые редко прогрессируют до симптоматического заболевания [2].

Целью работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациентом с ТС, основным проявлением которого явилось поражение легких, показывающего сложность диагностики и особенности течения заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент Н. 40 лет, мужчина, поступил в терапевтическое отделение 20.10.22 с жалобами на кашель с отхождением мокроты преимущественно слизистого характера до 50 мл в сутки, одышку смешанного характера при минимальной физической нагрузке, снижение массы тела за последний год до 5 кг.

Анамнез заболевания: в 2006 г. при плановом обследовании выявлены изменения на рентгенограмме органов грудной клетки. Проведены обследование с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), консультация фтизиатра, пульмонолога. Для уточнения этиологии интерстициальных изменений легких была выполнена торакоскопия с биопсией легкого. Гистоморфологически диагностирован ЛАМ легких. По поводу указанного диагноза наблюдался у пульмонолога, нерегулярно получал лечение ипратропия бромидом 20 мкг по 2 дозы 3–4 раза в сутки.

Вопрос о назначении терапии сиролимузом не рассматривался.

С 2020 г. отметил усиление одышки, которая стала возникать при минимальной физической нагрузке, кашель с мокротой слизистого характера, снижение массы тела. По данным МСКТ ОГК от 10.09.20 выявлены признаки диффузного мелкоочагового поражения легких с интерстициальным компонентом, множественные субплевральные кисты, выраженный пневмофиброз в верхних долях легких.

Консультирован пульмонологом, при осмотре сатурация кислородом артериальной крови (SaO_2) – 75 %. Рекомендованы длительная кислородотерапия на дому (поток ≤ 5 л / мин до 16 ч в сутки), тиотропия бромид + олодатерол 2,5 / 2,5 мкг 2 ингаляции 1 раз в сутки.

В связи с отсутствием эффекта от лечения консультирован научным консультантом-пульмонологом. На основании клинических данных, результатов МСКТ ОГК в динамике, выявленного ЛАМ по данным гистологического исследования биоптата легкого в 2006 г. впервые был диагностирован ТС с формированием «сотового легкого» и двухсторонних бронхоэктазов.

В период с 11.05.21 по 14.05.21 обследован в противотуберкулезном диспансере по месту жительства: проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами и Диаскинтест – отрицательные, анализ мокроты методом полимеразной цепной реакции к ДНК микобактерий туберкулеза – отрицательный. Заключение: данных за туберкулез легких нет. Рекомендовано наблюдение пульмонологом.

В период с 09.06.21 по 17.06.21 пациент был обследован и получал лечение в стационаре с целью проведения

медико-социальной экспертизы и направления документов в федеральное учреждение для рассмотрения вопроса о трансплантации легкого.

18.07.21 отмечено резкое усиление одышки, пациент госпитализирован по неотложной помощи. Диагностирован правосторонний спонтанный пневмоторакс, выполнено дренирование правой плевральной полости, пневмоторакс устранен.

С 15.11.21 по 06.12.21 госпитализирован в терапевтическое отделение Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. На основании проведенного обследования установлен диагноз Q85.1. Туберозный склероз с формированием «сотового легкого». J47. Двусторонние бронхоэктазы. I27.8. Хроническое легочное сердце. J96.1. Хроническая дыхательная недостаточность 2–3-й степени. По результатам комплексного обследования выявлены показания к трансплантации легких. Пациент включен в лист ожидания. На фоне проводимого лечения бронхолитическими препаратами и длительной кислородотерапии на дому с начала октября 2022 г. отмечено увеличение количества мокроты, усиление одышки, что послужило основанием для госпитализации и проведения лечения в период с 20.10.22 по 14.11.22. Выписан с улучшением.

Анамнез жизни. Социально-бытовые условия жизни удовлетворительные. Привычные интоксикации отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19, перенесенный в июле 2021 г. Вирус иммунодефицита человека, гепатит, заболевания, передаваемые половым путем, туберкулез отрицает. Операции: торакоскопия с биопсией правого легкого (2006); дренирование правой плевральной полости (18.07.21). У кровных родственников пациента хронических заболеваний не зарегистрировано. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективный статус. Рост – 173 см, масса тела – 50 кг, индекс массы тела – 16,71. Состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы телесного цвета, теплый акроцианоз. Подкожная жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пальпируется перешеек щитовидной железы 5 мм, мягкоэластической консистенции, безболезненный. Грудная клетка эмфизематозная, симметричная, обе половины участвуют в акте дыхания. При перкуссии над легкими звук легочный с коробочным оттенком, одинаковый над симметричными участками грудной клетки, гамма звучности сохранена. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Дыхание жесткое, выслушиваются рассеянные сухие гудящие хрипы. SaO_2 – 98 % на потоке O_2 5 л / мин. Пульс – 102 в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительных свойств. Границы сердца: правая – на 1,5 см снаружи от правого края грудины, верхняя – III ребро, левая – на 1 см кнутри от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона над легочной артерией. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и мочеиспускание не нарушены. Отеков нет.

Данные дополнительных методов обследования:

- общий анализ крови и общий анализ мочи (20.10.22), биохимический анализ крови (20.10.22) – показатели в пределах референтных интервалов;

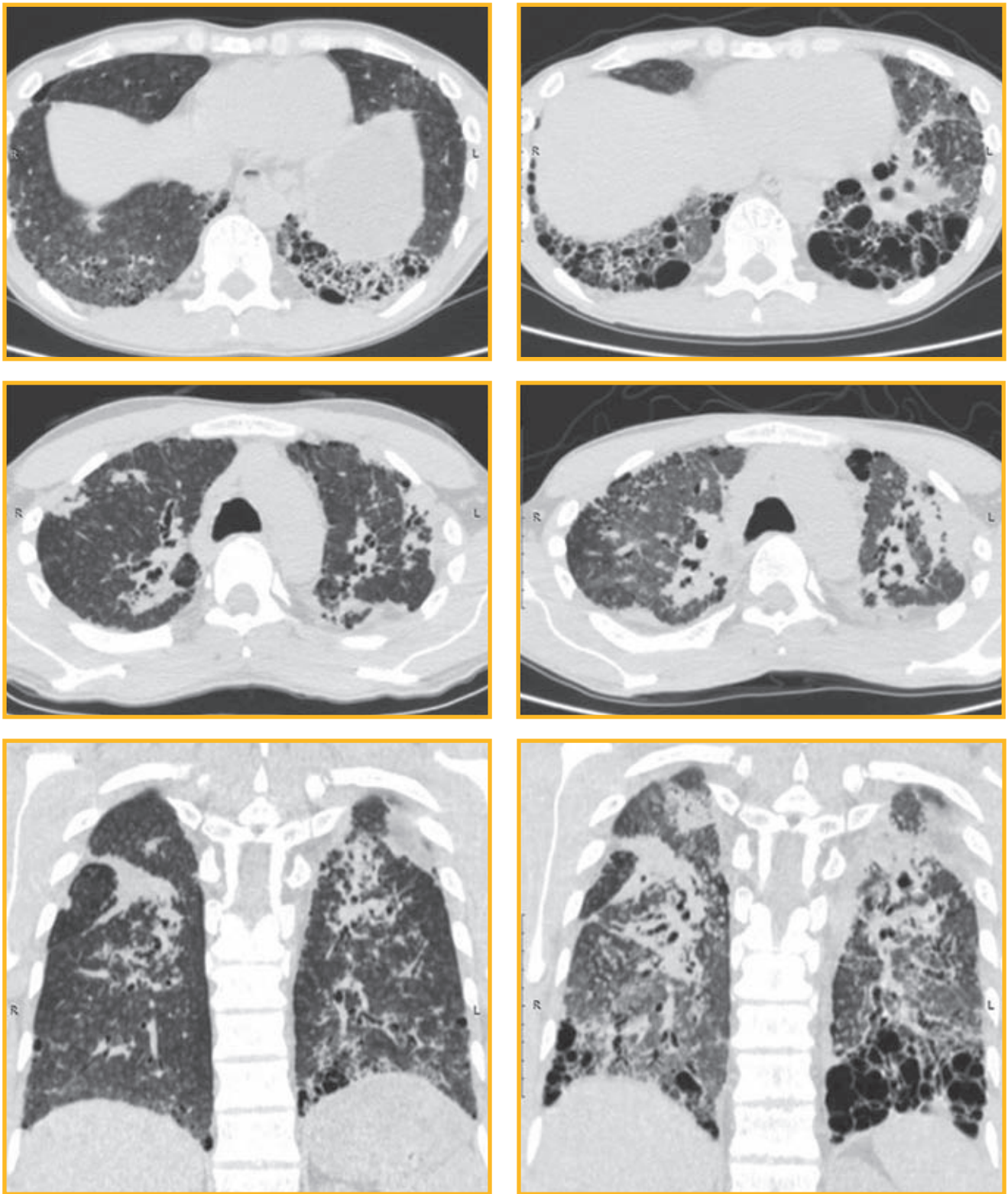


Рисунок. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациента Н. (аксиальные и коронарные сканы) от 10.09.20 (слева) и 21.10.22 (справа). В заднебазальных отделах обоих легких отмечаются участки кистозной трансформации легочной паренхимы по типу «сотового легкого», множественные тонкостенные кисты различного калибра. Множественные плевропульмональные спайки. В субплевральных отделах обоих легких, а также перибронхиально отмечаются участки уплотнения по типу консолидации, более вероятно, за счет пневмофиброза. В верхних и средних отделах легких визуализируются участки субплеврального и перибронхиального пневмофиброза, в нижних отделах легких — участки кистозной трансформации. Деформация просветов бронхов. Пневматизация легочной паренхимы диффузно снижена. В динамике отмечается прогрессирование изменений в легких

Figure. Multislice computed tomography (axial and coronal scans) of patient N., dated September 10, 2020 (left) and October 21, 2022 (right). In the posterobasal sections of both lungs, areas of cystic transformation of the pulmonary parenchyma of the “honeycomb lung” type and multiple thin-walled cysts of various calibers are noted. Multiple pleuropulmonary adhesions. Areas of consolidation are noted in the subpleural parts of both lungs, as well as peribronchially, most likely due to pneumofibrosis. Areas of subpleural and peribronchial pneumofibrosis are visualized in the upper and middle parts of the lungs, areas of cystic transformation — in the lower parts of the lungs. Lumens of the bronchi were deformed. Pneumatization of the pulmonary parenchyma is diffusely reduced. Changes in the lungs were progressing over time

- функция внешнего дыхания (24.11.21): форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 25 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 25 %, соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 104 %, пиковая объемная скорость выдоха — 28 %;
- 6-минутный шаговый тест (27.11.21): пройденная дистанция — 270 м (функциональный класс III).

Данные МСКТ ОГК без контрастирования от 21.10.22: форма грудной клетки обычная. Пневматизация обоих легких значительно снижена за счет повышения плотности паренхимы по типу «матового стекла» средней интенсивности и мелкоочаговой центрилобулярной диссеминации. В заднебазальных отделах обоих легких определяются участки кистозной трансформации легочной паренхимы по типу «сотового легкого». В субплевральных отделах обоих легких визуализируются множественные тонкостенные кисты до 18 мм. В паренхиме обоих легких, больше в верхних и средних отделах, отмечаются участки перибронхиального и субплеврального пневмофиброза по типу консолидации. Просветы долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов с обеих сторон неравномерно дилатированы. Множественные мелкие плевропульмональные спайки во всех отделах плевральных полостей, кардиопульмональные, кардиодиафрагмальные спайки. Корни легких расширены, структура корней дифференцируется без признаков деформации. Средостение обычно расположено, не расширено, новообразований в переднем и заднем средостении не определяется. Сердце обычно расположено, не смещено, увеличены правые отделы. Атерокальциноз коронарных артерий. Фрагментарный атерокальциноз дуги аорты. Диаметр легочного ствола — 38 мм, правой главной ветви легочной артерии — 24 мм, левой главной ветви легочной артерии — 23 мм. Лимфатические узлы средостения визуализируются в увеличенном количестве, размер — 10–16 мм по короткой оси. Диафрагма расположена обычно, контуры ее ровные, четкие. Плевральные синусы свободны. Костно-деструктивных изменений костного каркаса не выявлено.

Заключение: компьютерно-томографические (КТ) признаки диффузных интерстициальных изменений, мелкоочагового поражения легких, выраженных пневмофиброзных изменений. Двусторонние плевроспаечные изменения. Косвенные признаки легочной гипертензии. Внутригрудная лимфаденопатия. В сравнении с данными предыдущего исследования от 10.09.20 — нарастание изменений (см. рисунок).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости от 28.10.22 определяются УЗ-признаки диффузных изменений в печени; полипы желчного пузыря.

По данным эхокардиографии от 24.10.22 отмечено увеличение правых отделов сердца. Расширение ствола легочной артерии. Гипертрофия стенок левого и правого желудочков. Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Зоны гипокинеза четко не визуализируются. Движение межжелудочковой перегородки ближе к парадоксальному. Аорта не расширена, стенки уплотнены. Створки митрального и трикуспидального (ТК) клапанов удлинены, избыточно подвижны. Передняя створка ТК пролабирует в полость правого предсердия до 6 мм — пролапс ТК 1–2-й степени.

По данным доплерографической эхокардиографии выявлена трикуспидальная регургитация 2-й степени, митральная регургитация 1–2-й степени. Диффузные изменения сердца с дилатацией правых отделов сердца. Признаки дисплазии соединительной ткани. Пролапс ТК 1–2-й степени. Умеренная трикуспидальная недостаточность. Признаки выражен-

ной легочной гипертензии (систолическое легочное давление — 67–72 мм рт. ст.).

По данным УЗИ мочевого пузыря от 01.11.22 структурных изменений не отмечено.

Фиброгастродуоденоскопия от 19.11.22: гастропатия по типу поверхностного гастрита.

КТ головного мозга от 25.11.21: очаговых изменений вещества головного мозга не выявлено. Неравномерное утолщение слизистой придаточных пазух носа. В ячейках сосцевидного отростка справа — жидкостное содержимое.

КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 16.11.21: КТ-картина единичных кист печени.

Обсуждение

ТС — редкое мультисистемное генетическое заболевание, поражающее почти все органы. ТС одинаково часто страдают мужчины и женщины. Болезнь наследуется аутосомно-доминантно и вызывается гетерозиготной мутацией в генах либо *TSC1*, либо *TSC2*. Широкий спектр поражаемых органов отражает роль генов *TSC1* и *TSC2* в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. ТС сильно различается по клинической картине и динамике развития заболевания. Проявления заболевания продолжают развиваться на протяжении всей жизни больного. ТС связан с несколькими легочными проявлениями, включая ЛАМ, ММГП и хилезный выпот. ЛАМ представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся кистозной деструкцией легочной паренхимы, которое может возникать либо на фоне ТС (ТС ЛАМ), либо спорадически (сЛАМ). ТС ЛАМ обычно протекает легче и, в отличие от сЛАМ, может возникать у мужчин. Он проявляется множественными двусторонними диффузными тонкостенными кистами с нормальной промежуточной паренхимой легкого по результатам КТ ОГК. ЛАМ осложняется спонтанным пневмотораксом у 70 % больных с высокой частотой рецидивов. Препаратами выбора при ЛАМ с умеренным нарушением функции легких или хилезным выпотом являются ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (*mammalian Target of Rapamycin* — mTOR) [3, 4].

Заболеваемость ТС составляет примерно 1 случай на 5 000–10 000 новорожденных. ТС характеризуется широко распространенными гамартомами и доброкачественными или (редко) злокачественными новообразованиями, поражающими различные органы, чаще всего головной мозг, кожу, сетчатку, почки, сердце и легкие. В Международном реестре ТС (*Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness* — TOSCA) содержатся исходные данные о пациентах ($n = 2\,093$), зарегистрированных в 170 центрах 31 страны, доступные по состоянию на 30.09.14 [5].

Основным средством диагностики ТС продолжают оставаться клинические признаки. По сравнению с критериями 1998 г., ключевыми изменениями в диагностике ТС, внесенными Международной группой ТС (2012), являются генетическое тестирование и сокращение диагностических классов с 3-го (возможный, вероятный и определенный) до 2-го (возмож-

ный, определенный) [6]. Опубликованы обновленные Международные комплексные диагностические критерии ТС и Рекомендации по наблюдению и лечению ТС (2021), по данным которых вновь подтверждены генетические диагностические критерии и внесены некоторые изменения в клинические диагностические критерии [7].

При генетическом тестировании у 25 % пациентов мутация не выявляется. Кроме того, генетическое обследование показано не только пациенту, но и его родственникам, что в реальной клинической практике неосуществимо. Решающее значение при установлении диагноза ТС имеет визуализация, поскольку позволяет поставить предварительный диагноз ТС и определить степень заболевания [8]. Общие проявления ТС включают в себя корковые бугры, субэпендимальные узелки, аномалии белого вещества, аномалии сетчатки, рабдомиому сердца, ЛАМ, почечную ангиомиолипому и поражения кожи. Вовлечение легких заключается в развитии ЛАМ и, реже, ММГП, которая вызывает кистозные и узловые заболевания соответственно [9, 10]. По результатам недавних исследований показано, что легочный ЛАМ обнаруживается с помощью КТ у 35 % пациентов женского пола с ТС. ММГП встречается редко и может быть связана с ЛАМ или (реже) возникает как изолированное легочное проявление у женщин с ТС. Одышка и пневмоторакс являются частыми клиническими проявлениями ЛАМ, тогда как ММГП обычно протекает бессимптомно [11, 12].

Дифференциальная диагностика ТС проводится с ЛАМ. Это чаще связано с патогенными вариантами *TSC2* и преимущественно поражает женщин в пременопаузе, на 3–4-м десятилетии жизни, что обусловило появление гипотезы о том, что эстроген регулирует передачу сигналов *TSC* и, возможно, также миграцию *TSC2*-дефицитных клеток. Ранними проявлениями являются кашель, прогрессирующая одышка при физической нагрузке и пневмоторакс. ММГП и светлоклеточная опухоль легких являются редкими проявлениями поражения легких при ЛАМ. Легочный ЛАМ, как правило, является генерализованным и прогрессирует, связан с плохим прогнозом: радикального лечения, кроме трансплантации легких, не существует.

Лечение ТС не разработано и сводится главным образом к симптоматической терапии, а при развитии выраженной дыхательной недостаточности — длительной кислородотерапии и, возможно, трансплантации легкого [4, 13, 14]. Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, почечные ангиомиолипомы и эпилепсия являются тремя одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA) показаниями в отношении ТС для использования эверолимуса, который является ингибитором mTOR I поколения. Для лечения ЛАМ FDA также одобрен рапамицин. Другие симптомы ТС, на развитие которых потенциально могут повлиять препараты этого класса, в настоящее время исследуются [15].

По данным представленного клинического наблюдения ТС диагностирован как возможный на основании наличия одного первичного признака — ЛАМ. Следует отметить, что этому диагнозу соответствует клиническая картина заболевания и относительно доброкачественное течение, заключающееся в медленном прогрессировании — 15 лет. Медленное прогрессирование ТС характерно для мужчин. В последние 2 года у пациента отмечалась отрицательная динамика по данным МСКТ ОГК за счет развития «сотового легкого» и повышения плотности паренхимы по типу «матового стекла» средней интенсивности и мелкоочаговой центрилобулярной диссеминации, что, вероятно, следует расценивать как проявление ММГП. Это также более характерно для лиц мужского пола. Заболевание осложнилось 18.07.21 развитием правостороннего спонтанного пневмоторакса и прогрессированием дыхательной недостаточности.

Для ТС характерны разнообразная клиническая манифестация, зависящая от возраста и пола пациента, а также вариабельность фенотипа, при которых существенно затрудняется диагностика, что и продемонстрировано в представленном клиническом наблюдении.

Заключение

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрированы сложность диагностики ТС — редкого (орфанного) заболевания с мультисистемными проявлениями, а также особенности варианта его относительно доброкачественного течения, которое составило 15 лет, до развития выраженной дыхательной недостаточности. При тщательном обследовании манифестации системных поражений не выявлено. По причине запоздалой диагностики терапия ингибитором mTOR не проводилась, однако следует отметить, что ингибиторы mTOR стали применяться в терапии ЛАМ и ТС через много лет после манифестации заболевания у данного пациента. Мультидисциплинарный подход к обследованию и лечению подобных пациентов является ключом к своевременной диагностике и эффективной терапии ТС. В данном случае прогноз заболевания может быть благоприятным только при проведении успешной трансплантации легких.

Литература

1. Henske E.P., Jóźwiak S., Kingswood J.C. et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16035. DOI: 10.1038/nrdp.2016.35.
2. Gupta N., Henske E.P. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2018; 178 (3): 326–337. DOI: 10.1002/ajmg.c.31638.
3. Rebaïne Y., Nasser M., Girerd B. et al. Tuberous sclerosis complex for the pulmonologist. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30 (161): 200348. DOI: 10.1183/16000617.0348-2020.
4. Gomes I., Ribeiro J.J., Palavra F. Monitoring and managing patients with tuberous sclerosis complex: current state of knowledge. *J. Multidiscip. Healthc.* 2022; 15: 1469–1480. DOI: 10.2147/JMDH.S266990.
5. Kingswood J.C., d'Augères G.B., Belousova E. et al. Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) — baseline data

- on 2093 patients. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12 (1): 2. DOI: 10.1186/S13023-016-0553-5.
6. Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
 7. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M. et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 50–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
 8. Muzykewicz D.A., Black M.E., Muse V. et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: computed tomographic appearance and follow-up in tuberous sclerosis complex. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2012; 36 (5): 518–522. DOI: 10.1097/RCT.0b013e318264e404.
 9. Ritter D.M., Fessler B.K., Ebrahimi-Fakhari D. et al. Prevalence of thoracoabdominal imaging findings in tuberous sclerosis complex. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 124. DOI: 10.1186/s13023-022-02277-x.
 10. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114 (3): 58–74. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014310>
 11. von Ranke F.M., Zanetti G., e Silva J.L. Tuberous Sclerosis Complex: state-of-the-art review with a focus on pulmonary involvement. *Lung.* 2015; 193 (5): 619–627. DOI: 10.1007/s00408-015-9750-6.
 12. Adriaensen M.E., Schaefer-Prokop C.M., Duyndam D.A., Prokop M. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin. Radiol.* 2011; 66 (7): 625–628. DOI: 10.1016/j.crad.2011.02.009.
 13. Tian X., Glass J.E., Kwiatkowski D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis association with underlying genotype in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (5): 815–819. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-911OC.
 14. Portocarrero L.K.L., Quental K.N., Samorano L.P. et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An. Bras. Dermatol.* 2018; 93 (3): 323–331. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
 15. Uysal S.P., Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50 (SI-2): 1665–1676. DOI: 10.3906/sag-2002-133.
 3. Rebaine Y., Nasser M., Girerd B. et al. Tuberous sclerosis complex for the pulmonologist. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30 (161): 200348. DOI: 10.1183/16000617.0348-2020.
 4. Gomes I., Ribeiro J.J., Palavra F. Monitoring and managing patients with tuberous sclerosis complex: current state of knowledge. *J. Multidiscip. Healthc.* 2022; 15: 1469–1480. DOI: 10.2147/JMDH.S266990.
 5. Kingswood J.C., d'Augères G.B., Belousova E. et al. Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12 (1): 2. DOI: 10.1186/S13023-016-0553-5.
 6. Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
 7. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M. et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 50–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
 8. Muzykewicz D.A., Black M.E., Muse V. et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: computed tomographic appearance and follow-up in tuberous sclerosis complex. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2012; 36 (5): 518–522. DOI: 10.1097/RCT.0b013e318264e404.
 9. Ritter D.M., Fessler B.K., Ebrahimi-Fakhari D. et al. Prevalence of thoracoabdominal imaging findings in tuberous sclerosis complex. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 124. DOI: 10.1186/s13023-022-02277-x.
 10. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. [Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis]. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014; 114 (3): 58–74. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014310> (in Russian).
 11. von Ranke F.M., Zanetti G., e Silva J.L. Tuberous Sclerosis Complex: state-of-the-art review with a focus on pulmonary involvement. *Lung.* 2015; 193 (5): 619–627. DOI: 10.1007/s00408-015-9750-6.
 12. Adriaensen M.E., Schaefer-Prokop C.M., Duyndam D.A., Prokop M. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin. Radiol.* 2011; 66 (7): 625–628. DOI: 10.1016/j.crad.2011.02.009.
 13. Tian X., Glass J.E., Kwiatkowski D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis association with underlying genotype in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (5): 815–819. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-911OC.
 14. Portocarrero L.K.L., Quental K.N., Samorano L.P. et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An. Bras. Dermatol.* 2018; 93 (3): 323–331. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
 15. Uysal S.P., Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50 (SI-2): 1665–1676. DOI: 10.3906/sag-2002-133.

Поступила: 15.02.23
Принята к печати: 05.05.23

References

1. Henske E.P., Jóźwiak S., Kingswood J.C. et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16035. DOI: 10.1038/nrdp.2016.35.
2. Gupta N., Henske E.P. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2018; 178 (3): 326–337. DOI: 10.1002/ajmg.c.31638.
3. Uysal S.P., Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50 (SI-2): 1665–1676. DOI: 10.3906/sag-2002-133.

Received: February 15, 2023
Accepted for publication: May 05, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Овсянников Николай Викторович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajjovs@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)
Nikolay V. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of Department of Internal Diseases Propedeutics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajjovs@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)

Билевич Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Olga A. Bilevich, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Ратынская Инна Александровна — к. м. н., заместитель директора по терапии Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медицинского биологического агентства»; тел.: (3812) 23-45-74; e-mail: i.ratynskaja@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-2277>)

Inna A. Ratynskaya, Candidate of Medicine, Deputy Director of Therapy, Federal Budgetary State Healthcare Institution “West Siberian Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”; tel.: (3812) 23-45-74; e-mail: i.ratynskaja@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-2277>)

Черкашенко Наталья Александровна — к. м. н., заведующая терапевтическим отделением, врач-терапевт Федерального государственного

бюджетного учреждения здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (3812) 23-26-79; e-mail: dr.gastroenterolog@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3743-143X>)

Natalya A. Cherkashchenko, Candidate of Medicine, Head of the Therapeutic Department, Federal Budgetary State Healthcare Institution "West Siberian Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (3812) 23-26-79; e-mail: dr.gastroenterolog@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3743-143X>)

Сажина Ирина Владимировна — врач-терапевт терапевтического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (3812) 23-26-79; e-mail: irinsajin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5373-5137>)

Irina V. Sazhina, Therapist, Therapeutic Department, Federal Budgetary State Healthcare Institution "West Siberian Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (3812) 23-26-79; e-mail: irinsajin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5373-5137>)

Участие авторов

Овсянников Н.В. — концепция и дизайн исследования, обследование пациента, постановка диагноза, обработка материала, написание текста, редактирование

Билевич О.А. — обследование пациента, постановка диагноза, обработка материала, написание текста, доработка статьи

Ратынская И.А. — обследование пациента, постановка диагноза, обработка материала

Черкашенко Н.А. — обследование пациента, постановка диагноза, обработка материала

Сажина И.В. — обследование пациента, постановка диагноза, обработка материала

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Ovsyannikov N.V. — concept and design of the study, examination of the patient, diagnosis, material processing, text writing, editing

Bilevich O.A. — examination of the patient, diagnosis, processing of the material, writing the text, revision of the article

Ratynskaya I.A. — examination of the patient, diagnosis, processing of the material

Cherkashchenko N.A. — examination of the patient, diagnosis, processing of the material

Sazhina I.V. — examination of the patient, diagnosis, processing of the material

All authors have made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.