

Лимфангиолейомиоматоз спорадический и ассоциированный с туберозным склерозом: взгляд пульмонолога

М.А.Макарова¹⁻³ ✉, А.С.Белевский¹

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»: 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, 4

Резюме

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — редкое заболевание с преимущественным диффузным кистозным поражением легких у женщин. В настоящее время при широкой доступности компьютерной томографии (КТ) количество пациентов с ЛАМ значительно увеличивается. Все это актуализирует важность и значимость знаний о данной орфанной болезни. В клинической практике ЛАМ встречается в виде самостоятельного заболевания — спорадический ЛАМ или как большой признак туберозного склероза (ТС) — ЛАМ, ассоциированный с ТС. **Целью** исследования явился обзор основных общих и разных проявлений обоих вариантов ЛАМ. **Заключение.** Наряду с наличием общих клинических, рентгенологических и морфологических черт оба варианта ЛАМ имеют и существенные различия. В статье подробно обсуждаются основные особенности разных форм ЛАМ.

Ключевые слова: спорадический лимфангиолейомиоматоз, туберозный склероз, кисты в легких, мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов, ангиомиолипома, лимфангиолейомиома.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

© Макарова М.А., Белевский А.С., 2025

Для цитирования: Макарова М.А., Белевский А.С. Лимфангиолейомиоматоз спорадический и ассоциированный с туберозным склерозом: взгляд пульмонолога. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 403–411. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-403-411

Lymphangiomyomatosis, sporadic and associated with tuberous sclerosis: a pulmonologist's point of view

Marina A. Makarova¹⁻³ ✉, Andrey S. Belevskiy¹

- ¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- ³ Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin, Moscow Healthcare Department”: Kolomenskiy pr. 4, Moscow, 115446, Russia

Abstract

Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare disease with a predominant diffuse cystic lesion of the lungs in women. Currently, with the widespread availability of computed tomography (CT), the number of patients with LAM is increasing significantly. All this highlights the importance and significance of knowledge about this orphan disease. In clinical practice, LAM occurs either as an independent disease, sporadic LAM, or as LAM associated with tuberous sclerosis complex (TSC — LAM), a major sign of tuberous sclerosis. **The aim** was to present an overview of the main common and different manifestations of both variants of LAM. **Conclusion.** Despite the common clinical, radiological and morphological features, both LAM variants have significant differences. The article discusses in detail the main features of different forms of LAMs.

Key words: sporadic lymphangiomyomatosis, tuberous sclerosis, pulmonary cysts, multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, angiomyolipoma, lymphangiomyoma.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. The authors declare that no external funding was provided for the study or publication.

© Makarova M.A., Belevskiy A.S., 2025

For citation: Makarova M.A., Belevskiy A.S. Lymphangiomyomatosis sporadic and associated with tuberous sclerosis: a pulmonologist's view. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 403–411 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-403-411

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — это орфанное заболевание, которое практически всегда поражает легкие в виде образования множественных воздушных полостей — кист. В клинической практике ЛАМ встречается как самостоятельное заболевание — спорадический ЛАМ или как большой признак туберозного склероза (ТС) — ЛАМ, ассоциированный с ТС. ТС — мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание с вовлечением многих систем и органов, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы. Оба варианта ЛАМ имеют общие черты, но также есть отличия.

Почему в клинической практике важно исходно различать оба эти заболевания, а также выявлять ЛАМ у пациентов с ТС? Во-первых, ЛАМ, ассоциированный с ТС, может передаваться по наследству, в отличие от спорадического варианта. В большинстве случаев ЛАМ страдают женщины, часто репродуктивного возраста. В связи с этим нередко актуален вопрос деторождения у больных этой группы. В случае наличия ТС или подозрения на него важна генетическая консультация при планировании беременности и своевременная пренатальная диагностика в случае ее наступления. Во-вторых, развитие кистозного поражения легких у пациентов влияет на продолжительность жизни. В частности, есть данные, что среди страдающих ЛАМ (включая спорадический, а также ЛАМ, ассоциированный с ТС) более высокий уровень смертности, чем у пациентов с ТС без ЛАМ и в контрольной группе. Известно, что среди пациентов с ЛАМ, ассоциированным с ТС, за 16-летний период наблюдения умерли 28 % по сравнению с 15 % — в контрольной группе [1]. По данным еще одного исследования продемонстрирована меньшая продолжительность жизни (63 года) у пациентов с ЛАМ, ассоциированным с ТС, по сравнению с больными с ТС без ЛАМ [2, 3]. Кроме того, ЛАМ является одной из основных причин смерти при ТС наряду с заболеваниями почек и внезапной смертью при эпилепсии [4–6].

Целью исследования явился обзор основных общих и разных проявлений обоих вариантов ЛАМ.

Эпидемиология и патогенез заболеваний

Спорадический ЛАМ и ТС — редкие заболевания. Об истинной распространенности ЛАМ однозначно судить сложно. Так, по данным *E.C.Harknett et al.*, распространенность ЛАМ составляет 3–8 случаев [7], а *E.Lynn et al.* — ≥ 21 случая на 1 млн женщин в мире [8]. Средний возраст обращения пациента с ЛАМ составляет 30–45 лет [9], по данным *А.В.Черняка и соавт.* — 41 ± 10 лет ($n = 130$) [10].

Частота ТС в популяции составляет 1 : 10 000 (у новорожденных — 1 : 6 000). Расчетное число больных ТС в Российской Федерации составляет около 7 000 человек. ЛАМ встречается у 30–40 % взрослых женщин с ТС [11]. Сообщается также о распространенности ЛАМ среди женщин с ТС (в основном с мутациями в гене *TSC2*) от 26 до 50 % [2, 12–16].

Классически ЛАМ считается заболеванием женщин репродуктивного возраста. В редких случаях ЛАМ может поражать мужчин с ТС (10–38 % случаев), в отличие от спорадического ЛАМ, который встречается исключительно у женщин [17, 18].

Спорадический ЛАМ и ЛАМ, ассоциированный с ТС, идентичны с точки зрения патогенеза [12]. При обоих вариантах ЛАМ обнаруживаются мутации в гене *TSC1* или *TSC2* (*Tuberous Sclerosis Complex* — *TSC*). В норме данные гены являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста.

ТС возникает в результате мутации в гене *TSC* и в $1/3$ случаев (наследственный вариант) передается как аутосомно-доминантный признак, тогда как несемейные случаи (спорадический вариант) представляют собой либо спонтанные мутации, либо мозаицизм. Приблизительно 10–30 % случаев ТС обусловлено мутациями в гене *TSC1*, локализованном на 9-й хромосоме в локусе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене *TSC2*, локализованном на 16-й хромосоме в локусе 16p13, который кодирует белок туберин [11]. Есть данные, что примерно у 70 % пациентов с клиническим диагнозом ТС можно обнаружить патогенные варианты мутаций в генах *TSC2*, а примерно у 10 % — в *TSC1*; у остальных 20 % пациентов мутация не выявлена или обнаружены изменения неизвестного значения. Мутация в *TSC2* чаще имеет тенденцию вызывать клинически более тяжелое заболевание, чем другие мутации, особенно в отношении неврологических, почечных и легочных проявлений болезни [19, 20].

Спорадический ЛАМ — это низкодифференцированное новообразование, вызванное моногенетической соматической мутацией потери функции в *TSC1* или *TSC2*, приводящей к активации mTORC1 (*mammalian Target of Rapamycin* — mTOR). Однако мутации в гене *TSC* в настоящее время обнаруживаются только у части пациентов [21].

Иная ситуация у пациентов с ТС. Риск повторного рождения больного ребенка составляет 2 % при спорадическом ТС, при наследственном — 50 %. Если есть подозрение на наследственный характер ТС (при наличии подозрения или подтвержденного диагноза ТС у будущей матери, отца или родственников), необходимо проводить генетическую диагностику ТС еще при планировании беременности. Подтвержденный наследственный тип ТС является основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики. Также при подозрении на ТС у плода рекомендуется проведение эхокардиографии на сроках 20–24 нед. беременности для исключения рабдомиомы сердца как распространенного большого признака ТС с 20-й недели беременности до рождения [11].

Мутация в гене *TSC1* или *TSC2* приводит к гиперактивации киназы, которая называется «мишень рапамицина у млекопитающих» mTOR. mTOR — регулятор множества клеточных функций, включающих рост, сократимость и выживание клеток. Таким образом, когда функция туберина или гамартина теряется, активность mTOR становится неограниченной и эти процессы становятся нерегулируемыми [22].

Клинические проявления

При обоих вариантах ЛАМ встречаются легочные и внелегочные проявления заболевания. Симптомы и признаки ЛАМ различаются в зависимости от вовлеченных органов. При ТС патологические изменения имеют разную распространенность в зависимости от возраста пациента (табл. 1).

Важно отметить, что ни одно проявление ТС не является патогномоничным; сочетание определенных признаков делает диагноз более надежным. Диагностические критерии ТС были впервые предложены в 1998 г. на 1-й международной консенсусной конференции по диагностике, наблюдению и ведению пациентов с ТС и обновлены в 2012 г. [18]. Выделяются большие и малые признаки ТС (табл. 2).

Около 96 % пациентов с ТС имеют один или несколько кожных признаков болезни, у 90 % выявляются изменения в головном мозге, 84 % больных страдают эпилепсией, более чем у 60 % диагностируется патология почек, у 50 % — гамартомы сетчатой оболочки и диска зрительного нерва [11].

ЛАМ, ассоциированный с ТС, чаще протекает бессимптомно (у мужчин он практически бессимптомен), чем спорадический ЛАМ [23], и чаще диагностируется

при активном скрининге. Однако следует отметить, что ЛАМ является первым событием у 28 % пациентов с ТС [24]. Однако нередко у пациенток с ЛАМ, ассоциированным с ТС, могут отсутствовать классические особенности ТС, включая когнитивные нарушения и судороги, т. е. «более мягкая» версия ТС [25], хотя это не всегда так [26]. Нервно-кожные проявления, типичные для ТС (ангиофибромы, шагреневые пятна, кортикальные бугорки, судороги, когнитивные нарушения и т. д.), отсутствуют при спорадическом ЛАМ.

В клинической картине наиболее часто выявляются легочные проявления ЛАМ, а именно — одышка, пневмоторакс, хилоторакс. Респираторные проявления спорадического ЛАМ и ЛАМ, ассоциированного с ТС, схожи. Однако чаще легочные жалобы при ЛАМ, ассоциированном с ТС, являются более поздним проявлением ТС, возникают обычно в период от позднего подросткового возраста до взрослой жизни, чаще в 30–40 лет у пациентов с более легкими проявлениями ТС (например, без когнитивных нарушений или судорог), протекают мягче и легче.

Лимфатические осложнения, такие как хилоторакс, хилезный асцит и лимфангиолейомиомы (доброкачественные опухоли, заполненные лимфатической жидкостью, чаще забрюшинного пространства и таза) менее распространены у пациентов с ЛАМ, ассоциированным с ТС, чем у пациентов со спорадическим ЛАМ [27].

Частое внелегочное проявление при любом клиническом варианте ЛАМ — ангиомиолипомы почек —

Таблица 1
Возраст больных к периоду манифестации симптомов туберозного склероза

Table 1
The age of patients at the manifestation of symptoms of tuberous sclerosis

Возраст	Признак / симптом
С 20-й недели гестации до рождения	Рабдомиома сердца
Перинатальный период	Субэпендимальные узлы / опухоли мозга
	Множественные кисты почек
	Синдром wrw
	Фиброзные бляшки на лбу
	Эпилептические приступы <i>in utero</i>
Период новорожденности	Фокальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией или без таковой
До 1 года	Инfantильные спазмы / синдром Веста
	Гипопигментные пятна на коже
	Задержка психомоторного развития
	Гамартомы сетчатой оболочки глаз
До 5 лет	Синдром Леннокса–Гасто
	Аутизм, нарушения обучения
	Ангиофибромы лица
6–12 лет	Умственная отсталость, тяжелое течение эпилепсии; субэпендимальные узлы, гигантоклеточная астроцитома
Взрослые	Нормальное умственное развитие, если не было эпилепсии; ангиомиолипомы почек (осложнения — гематурия и кровотечения)
	ЛАМ, пневмоторакс, дыхательная недостаточность

Примечание: ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз.

Таблица 2
Первичные и вторичные признаки туберозного склероза

Table 2
Primary and secondary signs of tuberous sclerosis

Первичные (большие) признаки	Ангиофибромы лица (≥ 3) или фиброзные бляшки на лбу
	Гипопигментные пятна (≥ 3 ; ≥ 5 мм в диаметре)
	Нетравматические околоногтевые фибромы (≥ 2)
	Участок «шагреневой кожи»
	Множественные гамартомы сетчатки
	Корковые дисплазии (≥ 3): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга
	Субэпендимальные узлы (≥ 2)
	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома
	Рабдомиомы сердца множественные или одиночные
	ЛАМ легких
Вторичные (малые) признаки	Множественные ангиомиолипомы почек (≥ 2)
	Многочисленные углубления в эмали зубов (≥ 3)
	Фибромы в полости рта (≥ 2)
	Гамартомы внутренних органов
	Ахроматический участок сетчатой оболочки глаза
	Пятна типа конфетти на коже
	Множественные кисты почек

Примечание: ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз.

доброкачественная мезенхимальная опухоль, состав которой в различных соотношениях представлен жировой тканью, веретенообразными, эпителиоидными и гладкомышечными клетками, аномальными тонкостенными кровеносными сосудами. При ЛАМ, ассоциированном с ТС, такие опухоли почек встречаются в $\geq 80\%$ случаев и часто бывают двусторонними, множественными, крупными по сравнению со спорадическими ЛАМ (у 30 % больных) [9].

Компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения

Для спорадического ЛАМ и ЛАМ, ассоциированного с ТС, кисты в легких являются отличительной чертой изменений по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК). Кисты, характерные для ЛАМ, тонкостенные, диффузные, круглые, четко очерченные, двусторонние, распространенные, чаще без долевого преобладания (рис. 1).

Есть данные, что для ЛАМ, ассоциированного с ТС, характерно меньшее количество кист, чем при спорадическом варианте [27], а при ЛАМ на фоне ТС у женщин кисты могут быть больше и многочисленнее, чем у мужчин [16].

При ТС также характерным легочным проявлением по данным КТВР ОГК является мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов (ММГП), обусловленная очаговой пролиферацией альвеолоцитов II типа. ММГП может возникать у $2/3$ пациентов с ТС, с ЛАМ или без него, а при спорадическом варианте ЛАМ наблюдается редко [28]. Данные изменения визуализируются как множественные центрилобулярные плотные очаги размером 2–10 мм, разбросанные по легким в случайном порядке [29–32]. ММГП не имеет гендерных предпочтений, обычно протекает бессимптомно и без прогрессирования во времени и обнаруживается как случайная находка по данным КТВР ОГК [15] (рис. 2, 3).

Когда следует подозревать / исключить лимфангиолейомиоматоз?

ЛАМ следует подозревать / исключить в следующих случаях:

- при прогрессирующей одышке при физической нагрузке у женщин с проявлениями, нетипичными для ХОБЛ или бронхиальной астмы;
- при случайном обнаружении ангиомиолипомы, лимфангиолейомиомы, кист в легких по результатам КТ органов брюшной полости;
- у некурящих женщин молодого и среднего возраста с пневмотораксом;
- в случае хилоторакса и / или хилезного асцита неясного характера;
- у женщин 18 лет и старше с туберозным склерозом [33].

Значимые особенности ЛАМ, ассоциированного с ТС, по сравнению со спорадическим ЛАМ представлены в табл. 3.

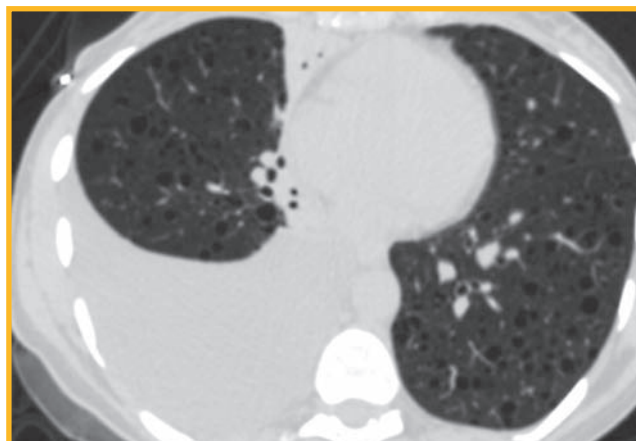
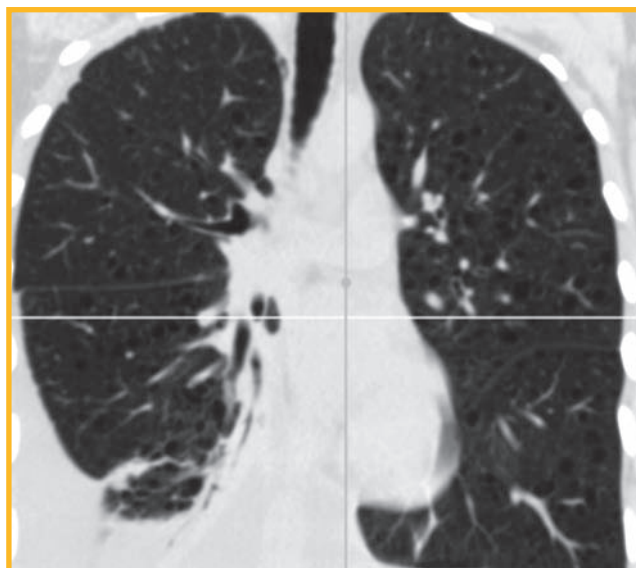
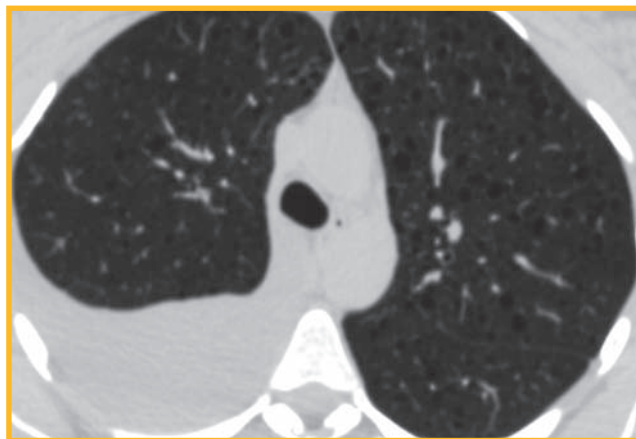


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: кисты в легких и хилотораксомы при лимфангиолейомиоматозе

Figure 1. Computed tomography of the chest: cysts in the lungs and chylothoraxomas associated with lymphangioleiomyomatosis

Диагностика

Диагноз ТС устанавливается с высокой степенью достоверности (определенный ТС), если присутствует мутация в одном из генов *TSC* или есть 2 больших клинических признака или 1 большой и ≥ 2 малых клинических признаков. Возможный диагноз ТС ставится, если встречается либо только 1 большой

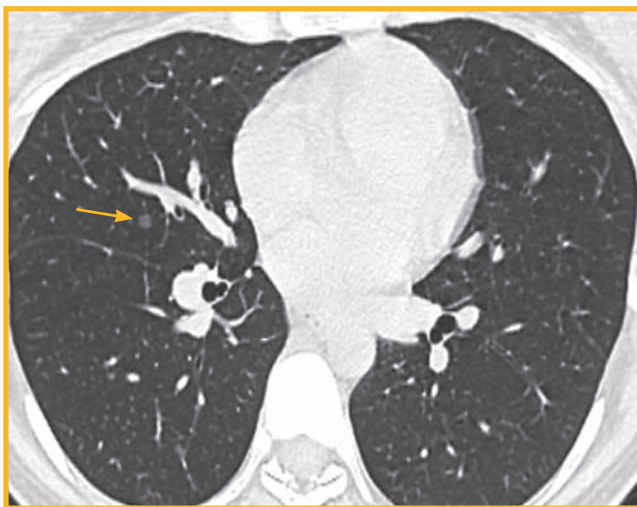
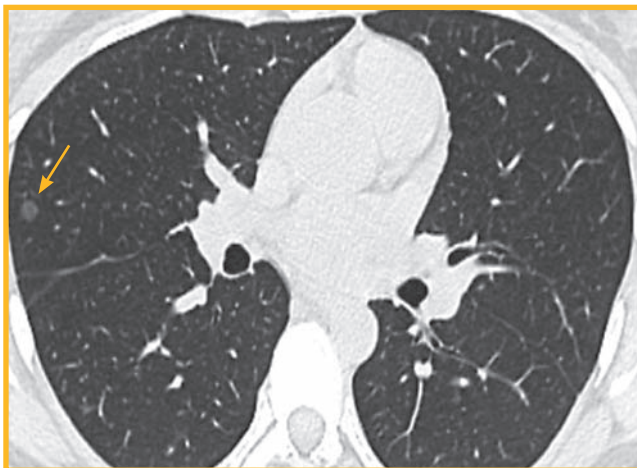


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов при туберозном склерозе

Figure 2. Chest computed tomography scan showing multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis

признак, либо только 2 малых признака (см. табл. 2) Обычно генетическое тестирование не требуется для подтверждения или исключения ТС, но может быть полезным для лиц, которые не соответствуют клиническим критериям [18].

При характерных кистах в легочной ткани по данным КТВР ОГК в сочетании с наличием ТС устанавливается ЛАМ, ассоциированный с ТС.

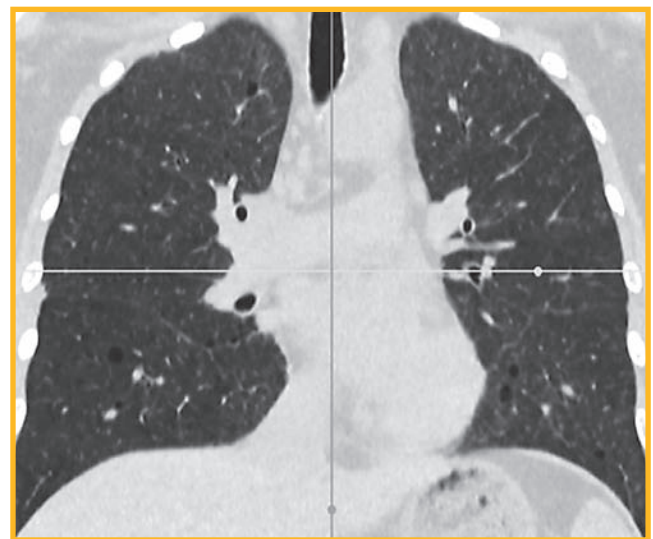


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: кисты в легких и мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов при туберозном склерозе

Figure 3. Computed tomography of the chest: cysts in the lungs and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis

Диагностика спорадического ЛАМ может быть более сложной по сравнению с ЛАМ, ассоциированным с ТС. При клиническом подозрении на ЛАМ диагноз спорадического варианта может быть установлен при выявлении типичных кист в легких по данным КТВР ОГК и наличии одного из следующих признаков:

- свойственной ЛАМ патологической картины в биоптате легкого;
- ангиомиолипомы;
- хилезного выпота в плевральной или брюшной полости;
- лимфангиолейомиомы или гистологических признаков ЛАМ при биопсии лимфатического узла;
- при уровне эндотелиального фактора роста сосудов-D в сыворотке (VEGF-D) ≥ 800 пг / мл [34].

Важно тщательно собирать анамнез, оценивать объективный статус и данные лабораторно-инструментальных исследований для исключения других альтернативных диагнозов диффузного кистозного

Таблица 3
Значимые особенности лимфангиолейомиоматоза, ассоциированного с туберозным склерозом, по сравнению со спорадическим лимфангиолейомиоматозом

Table 3
Significant features of lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis complex compared with sporadic lymphangiomyomatosis

Признаки	ЛАМ, ассоциированный с ТС	Спорадический ЛАМ
Генетические особенности	Зародышевые мутации в TSC1 или TSC2	Соматические мутации TSC2 в пораженных органах
	Более распространены мутации TSC2	Мутации TSC1 крайне редки
Эпидемиология	На момент постановки диагноза более молодой возраст	Исключительно у женщин, чаще молодого и среднего возраста
	Могут страдать мужчины, часто бессимптомно	
Клиническая картина	Менее симптоматична. Чаще спонтанный пневмоторакс	Одышка, спонтанный пневмоторакс, нередко выявляется как случайные кисты при визуализации
	Нередко выявляется при скрининговом обследовании пациентов с ТС	
КТ ОГК	Чаще кисты в легких немногочисленны, особенно у мужчин	Многочисленные кисты в легких
	ММГП	
Внегочные проявления	Ангиомиолипomas почек (особенно двусторонние) и печени	Лимфангиолейомиомы и хилоторакс встречаются чаще
	Признаки экстраторакального ТС	
ФВД	Нормальная функция легких встречается чаще	Нарушение вентиляции легких по обструктивному типу и снижение диффузионной способности легких встречаются чаще
	Возможны обструктивные нарушения вентиляции и снижение диффузионной способности легких	Возможна нормальная функция легких
Уровень VEGF-D в сыворотке крови (> 800 пг / мл)	Повышен у более чем у 95 % пациентов	Повышенный уровень у 60–70 % пациентов
	Более высокие концентрации	
Показания к применению ингибитора mTOR	Те же показания, что и при спорадическом ЛАМ	
	Может быть показан при внегочных проявлениях ТС	У симптомных пациентов с нарушенной ФВД (ОФВ ₁ ≤ 70 %) и / или хилезным выпотом
Прогноз	Как правило, более мягкий	Чаще проводится трансплантация легких

Примечание: ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ТС – туберозный склероз; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; VEGF-D ((vascular endothelial growth factor D) – эндотелиальный фактор D роста сосудов в сыворотке крови; mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) – протеинкиназа серин-треониновой специфичности; ФВД – функция внешнего дыхания; ММГП – мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

заболевания легких, в первую очередь гистиоцитоза из клеток Лангерганса, синдрома Берта–Хогга–Дьюбе, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии.

Лечение

Терапия ЛАМ до 2008 г. в основном была основана на мероприятиях по отказу от курения, вакцинации и исключении приема экзогенных эстрогенов, а также рекомендациях относительно авиаперелетов, пневмоторакса и беременности [34]. Позднее в связи с выявленными мутациями в генах при ЛАМ научный акцент был направлен на ингибиторы mTOR. В мае 2015 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA), а в 2016 г. – в Российской Федерации для лечения пациентов с ЛАМ был одобрен сиролимус. В настоящее время сиролимус – иммунодепрессант из группы ингибиторов mTOR назначается для профилактики отторжения трансплантатов органов, лечения ЛАМ и терапии взрослых с периваскулярными эпителиоидноклеточными опухолями. На сегодняшний день сиролимус является

единственным ингибитором mTOR, одобренным для пациентов с ЛАМ во всем мире. Рекомендуется использовать сиролимус у пациентов с ЛАМ с нарушенной функцией легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ≤ 70 %), а также с хилезным выпотом [35]. Хотя ингибитор mTOR эффективен для стабилизации функционального состояния легких, скорость снижения функции легких возобновляется прежними темпами после прекращения приема препарата [36], поскольку ингибитор mTOR обладает цитостатическим, а не цитотоксическим эффектом на ЛАМ-клетки.

Для лечения ТС одобрен другой ингибитор mTOR – эверолимус. Он эффективен в лечении различных проявлений ТС, включая субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, кожные изменения, ЛАМ, ангиомиолипomas, почечноклеточный рак и поликистоз почек, а также связанные с ТС эпилепсии, умственную отсталость и аутизм [37]. По сравнению с сиролимусом эверолимус имеет более короткий период полувыведения и лучшую биодоступность, что делает его интересным вариантом для пациентов, ожидающих трансплантацию [38]. Для пациентов

со спорадическим ЛАМ прием эверолимуса — терапия «вне инструкции» (*off-label*).

Заключение

Спорадический ЛАМ и ТС — многогранные редкие заболевания со значительной гетерогенностью. По данным большинства регистров и исследований отмечено преобладание пациентов со спорадическим вариантом ЛАМ. Однако среди пациентов с ТС распространены легочные проявления, особенно ЛАМ, который является одной из основных причин заболеваемости и смертности при ТС. Согласно международным рекомендациям по диагностике, наблюдению и ведению пациентов с ТС (2012), необходимо проводить скрининг для поиска кист в легких у пациентов с ТС с 18 лет посредством КТВР ОГК каждые 5–10 лет у бессимптомных лиц и каждые 2–3 года — после обнаружения кистозного поражения, наряду с ежегодным проведением позитронно-эмиссионной томографии и 6-минутного шагового теста [39]. Аналогичным образом, Европейским респираторным обществом (2010) по диагностике и лечению ЛАМ женщинам с ТС в возрасте 18 лет рекомендуется проводить КТВР ОГК; в случае отсутствия кист в легких экспертами рекомендуется повторить КТВР ОГК в 30–40 лет [34]. Несмотря на орфанность обоих заболеваний, в арсенале врачей есть эффективная патогенетическая терапия — ингибитор mTOR, который показан пациентам с клиническими и функциональными нарушениями. Все это делает актуальным вопросы ранней диагностики обоих вариантов ЛАМ и своевременных лечебных и профилактических мероприятий для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

Литература

- Kristof A.S., Li P.Z., Major P., Landry J.S. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex in Quebec: prevalence and health-care utilization. *Chest*. 2015; 148: 444–449. DOI: 10.1378/chest.14-3095.
- Cudzilo C.J., Szczesniak R.D., Brody A.S. et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest*. 2013; 144 (2): 578–585. DOI: 10.1378/chest.12-2813.
- Zak S., Mokhallati N., Su W. et al. Lymphangioleiomyomatosis mortality in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (4): 509–512. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807-471RL.
- Zöllner J.P., Franz D.N., Hertzberg C. et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 23. DOI: 10.1186/s13023-019-1258-3.
- Shepherd C.W., Gomez M.R. Mortality in the mayo clinic tuberous sclerosis complex study. *Ann. NY Acad. Sci.* 1991; 615: 375–377. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb37786.x.
- Amin S., Lux A., Calder N. et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev. Med. Child Neurol.* 2017; 59 (6): 612–617. DOI: 10.1111/dmcn.13352.
- Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S. et al. 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.
- Lynn E., Forde S.H., Franciosi A.N. et al. Updated prevalence of lymphangioleiomyomatosis in Europe. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 209 (4): 456–459. DOI: 10.1164/rccm.202310-1736LE.
- Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 105–111. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
- Черняк А.В., Макарова М.А., Авдеев С.Н. Функция внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021; (79): 21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31.
- Дорофеева 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.medicasphe.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014310?ysclid=m9ml3ex5f7665743097>
- Costello L.C., Hartman T.E., Ryu J.H. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75 (6): 591–594. DOI: 10.4065/75.6.591.
- Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 661–668. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2011025.
- Moss J., Avila N.A., Barnes P.M. et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 669–671. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2101154.
- Muzykewicz D.A., Sharma A., Muse V. et al. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J. Med. Genet.* 2009; 46 (7): 465–468. DOI: 10.1136/jmg.2008.065342.
- Adriaensen M.E., Schaefer-Prokop C.M., Duyndam D.A. et al. 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.
- Ryu J.H., Sykes A.M., Lee A.S., Burger C.D. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir. Med.* 2012; 106 (11): 1586–1590. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.007.
- Northrup H., Krueger D.A. International tuberous Sclerosis Complex Consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 12th International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- Nellist M., Brouwer R.W.W., Kockx C.E.M. et al. Targeted next generation sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med. Genet.* 2015; 16: 10. DOI: 10.1186/s12881-015-0155-4.
- Tyburczy M.E., Dies K.A., Glass J. et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet.* 2015; 11 (11): e1005637. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005637.
- Badri K.R., Gao L., Hyjek E. et al. Exonic mutations of TSC2/TSC1 are common but not seen in all sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (6): 663–665. DOI: 10.1164/ajrccm.187.6.663.
- Sengupta S., Peterson T.R., Sabatini D.M. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol. Cell.* 2010; 40 (2): 310–322. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.026.
- 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.
- Taveira-DaSilva A.M., Jones A.M., Julien-Williams P. et al. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (1): 171–810. DOI: 10.1183/09031936.00088314.
- Seibert D., Hong C.H., Takeuchi F. et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (12): 806–813, W-294. DOI: 10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00008.
- 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.
- Avila N.A., Dwyer A.J., Rabel A., Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology*. 2007; 242 (1): 277–285. DOI: 10.1148/radiol.2421051767.

28. Muir T.E., Leslie K.O., Popper H. et al. Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22 (4): 465–472. DOI: 10.1097/0000478-199804000-00012.
29. Seaman D.M., Meyer C.A., Gilman M.D., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (6): 1305–1311. DOI: 10.2214/AJR.10.4420.
30. Kobashi Y., Sugiu T., Mouri K. et al. Clinicopathological analysis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis in Japan. *Respirology.* 2008; 13 (7): 1076–1081. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2008.01382.x.
31. Muir T.E., Leslie K.O., Popper H. et al. Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22 (4): 465–472. DOI: 10.1097/0000478-199804000-00012.
32. Popper H.H., Juettner-Smolle F.M., Pongratz M.G. Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes – a new lung lesion associated with tuberous sclerosis. *Histopathology.* 1991; 18 (4): 347–354. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00856.x.
33. Gupta N., Vassallo R., Wikenheiser-Brokamp K.A., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease. Part I. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (12): 1354–1366. DOI: 10.1164/rccm.201411-2094CI.
34. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. 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.
35. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. 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. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
36. McCormack F.X., Inoue Y., Moss J. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (17): 1595–606. DOI: 10.1056/NEJMoa1100391.
37. Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2009; 31 (2): 104–113. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.09.013.
38. Wang Q., Luo M., Xiang B. et al. The efficacy and safety of pharmacological treatments for lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 55. DOI: 10.1186/s12931-020-1316-3.
39. Krueger D.A., Northrup H., International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 255–265. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2013.08.002.
40. Lynn E., Forde S.H., Franciosi A.N. et al. Updated prevalence of lymphangioleiomyomatosis in Europe. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 209 (4): 456–459. DOI: 10.1164/rccm.202310-1736LE.
41. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 105–111. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
42. Chernyak A.V., Makarova M.A., Avdeev S.N. [Lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2021; (79): 21–31 DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31 (in Russian).
43. Dorofeeva M.Iu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. [Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2014; 114 (3): 58–74. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014310?ysclid=m9ml3ex5f7665743097> (in Russian).
44. Costello L.C., Hartman T.E., Ryu J.H. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75 (6): 591–594. DOI: 10.4065/75.6.591.
45. Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 661–668. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2011025.
46. Moss J., Avila N.A., Barnes P.M. et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 669–671. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2101154.
47. Muzykewicz D.A., Sharma A., Muse V. et al. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J. Med. Genet.* 2009; 46 (7): 465–468. DOI: 10.1136/jmg.2008.065342.
48. Adriaenssens M.E., Schaefer-Prokop C.M., Duyndam D.A. et al. 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.
49. Ryu J.H., Sykes A.M., Lee A.S., Burger C.D. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir. Med.* 2012; 106 (11): 1586–1590. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.007.
50. 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.pediatr-neurol.2013.08.001.
51. Nellist M., Brouwer R.W.W., Kockx C.E.M. et al. Targeted next generation sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med. Genet.* 2015; 16: 10. DOI: 10.1186/s12881-015-0155-4.
52. Tyburczy M.E., Dies K.A., Glass J. et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet.* 2015; 11 (11): e1005637. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005637.
53. Badri K.R., Gao L., Hyjek E. et al. Exonic mutations of TSC2/TSC1 are common but not seen in all sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (6): 663–665. DOI: 10.1164/ajrccm.187.6.663.
54. Sengupta S., Peterson T.R., Sabatini D.M. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol. Cell.* 2010; 40 (2): 310–322. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.026.
55. 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.
56. Taveira-DaSilva A.M., Jones A.M., Julien-Williams P. et al. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (1): 171–810. DOI: 10.1183/09031936.00088314.
57. Seibert D., Hong C.H., Takeuchi F. et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (12): 806–813, W-294. DOI: 10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00008.
58. 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.

Поступила: 05.09.24
Принята к печати: 07.11.24

References

1. Kristof A.S., Li P.Z., Major P., Landry J.S. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex in Quebec: prevalence and health-care utilization. *Chest.* 2015; 148: 444–449. DOI: 10.1378/chest.14-3095.
2. Cudziło C.J., Szczesniak R.D., Brody A.S. et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest.* 2013; 144 (2): 578–585. DOI: 10.1378/chest.12-2813.
3. Zak S., Mokhallati N., Su W. et al. Lymphangioleiomyomatosis mortality in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (4): 509–512. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807-471RL.
4. Zöllner J.P., Franz D.N., Hertzberg C. et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet. J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 23. DOI: 10.1186/s13023-019-1258-3.
5. Shepherd C.W., Gomez M.R. Mortality in the mayo clinic tuberous sclerosis complex study. *Ann. NY Acad. Sci.* 1991; 615: 375–377. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb37786.x.
6. Amin S., Lux A., Calder N. et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev. Med. Child Neurol.* 2017; 59 (6): 612–617. DOI: 10.1111/dmcn.13352.
7. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S. et al. 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.

27. Avila N.A., Dwyer A.J., Rabel A., Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology*. 2007; 242 (1): 277–285. DOI: 10.1148/radiol.2421051767.
28. Muir T.E., Leslie K.O., Popper H. et al. Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22 (4): 465–472. DOI: 10.1097/00000478-199804000-00012.
29. Seaman D.M., Meyer C.A., Gilman M.D., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (6): 1305–1311. DOI: 10.2214/AJR.10.4420.
30. Kobashi Y., Sugiu T., Mouri K. et al. Clinicopathological analysis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis in Japan. *Respirology*. 2008; 13 (7): 1076–1081. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2008.01382.x.
31. Muir T.E., Leslie K.O., Popper H. et al. Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22 (4): 465–472. DOI: 10.1097/00000478-199804000-00012.
32. Popper H.H., Jettner-Smolle F.M., Pongratz M.G. Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes – a new lung lesion associated with tuberous sclerosis. *Histopathology*. 1991; 18 (4): 347–354. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00856.x.
33. Gupta N., Vassallo R., Wikenheiser-Brokamp K.A., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease. Part I. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (12): 1354–1366. DOI: 10.1164/rccm.201411-2094CI.
34. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. 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.
35. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. 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. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
36. McCormack F.X., Inoue Y., Moss J. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (17): 1595–606. DOI: 10.1056/NEJMoa1100391.
37. Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2009; 31 (2): 104–113. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.09.013.
38. Wang Q., Luo M., Xiang B. et al. The efficacy and safety of pharmacological treatments for lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 55. DOI: 10.1186/s12931-020-1316-3.
39. Krueger D.A., Northrup H., International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 255–265. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.

Received: September 05, 2024

Accepted for publication: November 07, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Макарова Марина Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; врач-пульмонолог отделения респираторной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», тел.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN-код: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

Marina A. Makarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Continuous Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology

Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Pulmonologist, Department of Respiratory Medicine, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin, Moscow Healthcare Department”; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-код: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor; Head of the Pulmonology Department, Institute of Continuous Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Участие авторов

Макарова М.А. — сбор и обработка материала, написание текста
Белевский А.С. — научное консультирование, редактирование текста
 Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Makarova M.A. — collection and processing of the material, writing the text
Belevskiy A.S. — scientific consulting, text editing
 Both authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.