

# Лимфангиолейомиоматоз: путь к диагнозу редкого кистозного заболевания легких на примере клинического наблюдения

М.А. Макарова<sup>1,2</sup> ✉, А.В. Черняк<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

## Резюме

Спорадический лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — это орфанное заболевание, поражающее преимущественно женщин детородного возраста. Повышение осведомленности врачей об этой болезни может способствовать своевременной его диагностике и проведению лечебных мероприятий. **Целью** данной работы явилось представление клинического наблюдения молодой женщины, страдающей редким кистозным заболеванием легких. При первичном обращении в клинику у пациентки были выявлены выраженные клиничко-рентгенологические и функциональные изменения бронхолегочной системы и заподозрена редкая патология. Вопрос установления окончательного диагноза в самые сжатые сроки был принципиален, т. к. при уточнении диагноза ЛАМ подразумевалась инициация патогенетической терапии ингибитором mTOR. До 2010 г. определенный диагноз ЛАМ устанавливался только посредством хирургической биопсии легочной ткани. Однако в настоящее время на практике наблюдается сдвиг диагностической концепции в сторону менее инвазивных методов, при использовании которых у большинства пациентов исключается необходимость хирургического вмешательства. **Заключение.** Продемонстрирован алгоритм установления определенного диагноза (спорадического ЛАМ) без морфологического исследования легкого.

**Ключевые слова:** лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), ангиомиолипома, ингибитор mTOR, сиролимус.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование и публикация статьи проводились в отсутствие внешнего финансирования.

**Этическая экспертиза.** Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У пациентки получено письменное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, результатов ее обследования и лечения.

© Макарова М.А., Черняк А.В., 2023

Для цитирования: Макарова М.А., Черняк А.В. Лимфангиолейомиоматоз: путь к диагнозу редкого кистозного заболевания легких на примере клинического наблюдения. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 427–433. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-427-433

# Lymphangiomyomatosis: diagnosis of a rare cystic lung disease in a clinical case

Marina A. Makarova<sup>1,2</sup> ✉, Alexander V. Cherniak<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

## Abstract

Sporadic lymphangiomyomatosis (LAM) is an orphan disease that primarily affects women of childbearing age. Increasing awareness of this disease among physicians can contribute to its timely diagnosis and treatment. **The aim** of this work was to present a case of a young woman with a rare cystic lung disease. At the first visit to the clinic, the patient showed pronounced clinical, radiological and functional changes in the bronchopulmonary system, and a rare pathology was suspected. Establishing the definitive diagnosis in the shortest possible time was essential because pathogenetic therapy with an mTOR inhibitor had to be initiated as soon as the diagnosis of LAM had been clarified. Until 2010, a definitive diagnosis of LAM was made only by surgical lung biopsy. However, there is currently a shift in practice toward less invasive diagnostic methods that eliminate the need for surgical intervention in most patients. **Conclusion.** An algorithm for making a definitive diagnosis (sporadic LAM) without morphologic examination of the lung is demonstrated.

**Key words:** lymphangiomyomatosis, LAM, angiomyolipomas, mTOR inhibitor, sirolimus.

**Conflict of Interest.** There is no conflict of interest.

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

**Ethical expertise.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Voluntary informed consent was obtained from the patient for the publication of her clinical case, the results of her examination and treatment.  
© Makarova M.A., Cherniak A.V., 2023

For citation: Makarova M.A., Cherniak A.V. Lymphangioliomyomatosis: diagnosis of a rare cystic lung disease in a clinical case. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 427–433 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-427-433

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — это редкое мультисистемное заболевание, относящееся к новообразованиям с периваскулярной эпителиоидной дифференцировкой (*Perivascular Epithelioid Cell tumors* — PEComa), которое поражает преимущественно женщин детородного возраста и характеризуется в первую очередь образованием кист в легких, а также разрастанием ЛАМ-клеток в пораженных органах [1–5].

Исторически ЛАМ считался интерстициальным заболеванием легких. Значительный прогресс в понимании патогенеза ЛАМ произошел с начала 2000-х годов. В Международной классификации опухолей костей и мягких тканей (2002) выделено семейство мезенхимальных опухолей, обозначенных общим термином «пекомы». Пекомы — это опухоли мезенхимальной природы, состоящие из периваскулярных эпителиоидных клеток, которые экспрессируют как меланоцитарные (HMB-45, Melan-A, MiTF), так и мышечные маркеры (SMA, десмин, миозин), а также виментин, рецепторы к эстрогену и др. По уровню экспрессии маркеров пекомы отличаются друг от друга [6]. В 2015 г. Всемирной организацией здравоохранения ЛАМ вместе с доброкачественными и злокачественными опухолями PEComa реклассифицированы в новую группу опухолей — PEComatous. Некоторые PEComas имеют злокачественные признаки, тогда как другие можно осторожно обозначить как имеющие «неопределенный злокачественный потенциал». При ЛАМ чрезмерная пролиферация ЛАМ-клеток обусловлена мутациями генов комплекса туберозного склероза (ТС) (*Tuberous Sclerosis Complex* — TSC), в частности, TSC2. Продемонстрированы клональное происхождение ЛАМ-клеток, а также их инвазивный и метастатический потенциал, что является дополнительным подтверждением теории неопластической основы заболевания [7].

Термин «спорадический ЛАМ» используется для пациентов с ЛАМ без ТС, в то время как при ТС выявляется ЛАМ, ассоциированный с ТС. Спорадическая форма ЛАМ преобладает и почти исключительно поражает женщин в пременопаузальном возрасте, хотя есть сообщение о случаях у мужчин [8]. По данным *E. S. Harknett et al.*, распространенность ЛАМ составляет от 3 до 8 случаев на 1 млн женщин [9].

В клинической картине ЛАМ преобладают респираторные нарушения, среди которых наиболее часто встречаются прогрессирующая одышка ( $\approx 2/3$  пациентов), рецидивирующие пневмотораксы ( $\approx 1/3$  случаев) и хилотораксы ( $\approx 25\%$  пациентов) [10].

Также нередко встречаются внелегочные проявления заболевания — ангиомиолипомы (АМЛ) почек, абдоминальная лимфаденопатия и лимфангиолейомиомы [11].

Наиболее частые абдоминальные поражения при ЛАМ — это АМЛ. Они наблюдаются примерно у 30 % пациентов со спорадическим ЛАМ. АМЛ представляют собой доброкачественные образования, содержащие кровеносные сосуды, мышечную ткань и жир. Однако небольшие почечные образования (< 4 см) представляют собой гетерогенную группу поражений от доброкачественных образований и кист до вялотекущих и агрессивных злокачественных новообразований. При дифференциальной диагностике АМЛ нередко требуется исключение других опухолей в почках, включая почечноклеточную карциному и онкокитома, а также метастатические поражения первичных опухолей из других органов. Кроме того, липосаркомы брюшинного пространства и миелолипомы надпочечников, особенно если они развиваются рядом с почкой, могут имитировать появление АМЛ. Диагностика АМЛ возможна с помощью визуализирующих инструментальных исследований, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография. В большинстве случаев диагностика возможна по данным УЗИ. Если диагноз не может быть определен с помощью КТ или МРТ, рекомендуется биопсия образования.

Основными руководствами по диагностике и лечению ЛАМ в настоящее время являются документы, подготовленные группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества (2010) [12], а также рекомендации Американского торакального / Японского респираторного обществ (2016, 2017) [13, 14].

При клинико-рентгенологическом подозрении на ЛАМ для установления диагноза биопсию легкого следует проводить в ситуациях, когда уровни эндотелиального фактора роста сосудов D (*Vascular Endothelial Growth Factor D* — VEGF-D) в норме и / или доказанные внелегочные проявления ЛАМ отсутствуют [12–14].

Эффективной патогенетической терапией при ЛАМ является ингибитор mTOR — сиролимус. При назначении сиролимуса стабилизируется или улучшается функция легких, уменьшается объем АЛП и / или лимфангиолейомиом, уменьшается или полностью регрессируется хилезный выпот, улучшается качество жизни пациентов [15–17]. Вариантом лечения на поздней стадии ЛАМ является трансплантация легких, но это не единственный метод лечения абсолютно для всех пациентов с установленным диагнозом ЛАМ. Показатели выживаемости за 10 лет различаются, но превышают 90 %, что более благоприятно, чем считалось ранее, а средняя выживаемость без трансплантации составляет > 20 лет [18].

Целью данной работы явилось представление алгоритма установления определенного диагноза спо-

радикального ЛАМ у молодой пациентки без морфологического исследования легочной ткани.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Г. 1981 года рождения обратилась в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ») в июле 2020 г. с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке (подъем > 1 этажа, ходьба > 100 м), непродуктивный кашель. Впервые стала отмечать снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) с августа 2018 г., затем стали беспокоить непродуктивный кашель, свисты в грудной клетке. При обследовании по данным рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК) выявлена эмфизема, по данным спирометрии диагностировано нарушение вентиляции легких по обструктивному типу (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) – 60 %, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 90 %,  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  – 58 %), проба с сальбутамолом отрицательная. Установлен диагноз бронхиальная астма (БА). На фоне рекомендованной ингаляционной терапии в виде комбинации глюкокортикостероида (ГКС) и длительно действующего  $\beta_2$ -агониста адренорецепторов (ДДБА) свисты в грудной клетке и кашель регрессировали, однако сохранялась выраженная одышка. Одышка со временем прогрессировала и значительно усилилась в апреле 2020 г., в связи с этим впервые выполнена КТ ОГК, по результатам которой обнаружена тотальная кистозная трансформация легких (см. рисунок).

Курение, профессиональные вредности пациентка отрицает. Наследственность по бронхолегочной патологии не отягощена. Аллергологический анамнез: сенсibilизация к пыльце деревьев.

По данным эхокардиографии (апрель 2020 г.) полости сердца не расширены, систолическое давление в легочной артерии – в норме. По данным УЗИ органов брюшной полости (эхография) и почек от апреля 2020 г. выявлены признаки микролитов правой почки, диффузные изменения паренхимы обеих почек.

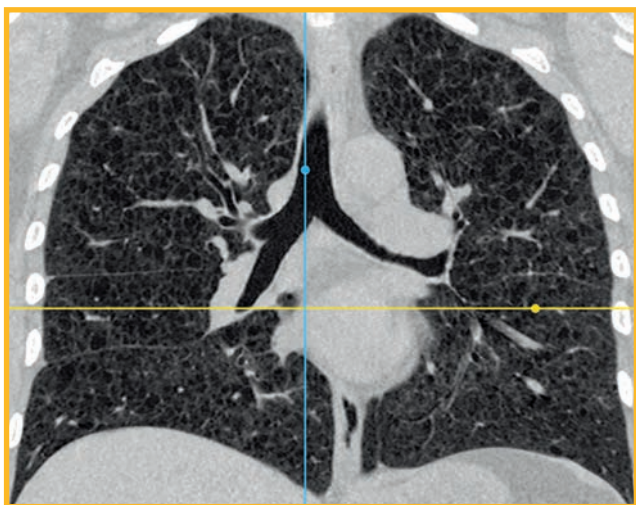


Рисунок. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (апрель 2020 г.)

Figure. Computed tomogram of the chest (April, 2020)

При первом визите в ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ» отмечено общее удовлетворительное состояние. Индекс массы тела – 30 кг / м<sup>2</sup>; частота дыхательных движений – 20 в минуту; частота сердечных сокращений – 100 в минуту; артериальное давление – 120 / 80 мм рт. ст. периферическая сатурация кислородом ( $SpO_2$ ) в покое – 84–85 %, снижение  $SpO_2$  при ходьбе  $\leq 70$  %. Дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

При первичной консультации в июле 2020 г. рекомендованы кислородотерапия в домашних условиях, увеличение объема базисной терапии по БА, а также дообследование.

В рамках дообследования выполнено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрия, проба с бронхолитическим препаратом, бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ )). Заключение: нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу ( $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  – 47 %), среднетяжелая степень ( $ОФВ_1$  – 58 %<sub>долж.</sub>) – генерализованное снижение скорости форсированного выдоха; увеличение бронхиального сопротивления. Данных о нарушении легочной вентиляции по рестриктивному типу не получено (общая емкость легких (ОЕЛ) не снижена). Жизненная емкость легких – в пределах нормы. Гиперинфляция легких (увеличение внутригрудного объема, ОЕЛ), наличие «воздушных ловушек» (увеличение остаточного объема легких и его доли в структуре ОЕЛ). Снижение  $DL_{CO}$  тяжелой степени (гемоглобин – 13,0 г / дл; скорректированная  $DL_{CO}$  ( $DL_{CO\text{ корр.}}$ ) – 30 %<sub>долж.</sub>) непропорционально альвеолярному объему ( $V_A$ ) –  $DL_{CO\text{ корр.}} / V_A$  – 30 %<sub>долж.</sub>. При проведении пробы с сальбутамолом (400 мкг) прирост  $ОФВ_1$  составил 210 мл (11,4 %<sub>исх.</sub>) (см. таблицу).

По данным КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза с внутривенным усилением в верхнем сегменте левой почки выявлено узловое образование размерами 16 × 30 × 30 мм с четкими бугристыми контурами, интенсивно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу с постепенным снижением плотности. Вокруг образования – инфильтрация и отек клетчатки. Чашечно-лоханочная система не расширена. Увеличено количество парааортальных лимфатических узлов (ЛУ) справа и слева  $\leq 11$  мм. Множественные подвздошные ЛУ слева  $\leq 12$  мм с кистозной перестройкой. Заключение: КТ-картина опухоли левой почки. Лимфаденопатия забрюшинных ЛУ.

В связи со впервые выявленным объемным образованием в почке пациентка госпитализирована в онкоурологическое отделение ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ», 05.08.20 выполнена лапаротомия, резекция левой почки. Гистологическое заключение: опухоль состоит преимущественно из гладкомышечных клеток, некоторые концентрически располагаются вокруг сосудов, с наличием клеток со светлой цитоплазмой. Для проведения дифференциального диагноза между АМЛ и хромофобной карциномой выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. ИГХ-заключение – АМЛ.

На основании характерной картины изменений в легких по данным КТ и морфологической верификации АМЛ почки установлен определенный диагноз ЛАМ. Проводимая терапия дополнена ингибитором mTOR сиролimusом. Сохранялась ингаляционная терапия: формотерол + будесонид 4,5 / 160 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки, тиотропия бромид 2,5 мг по 2 дозы 1 раза в сутки, ипратропия бромид + фенотерол 20 мкг / 50 мкг по 1 дозе по потребности, а также кислородотерапия в домашних условиях  $\geq 15$  ч с обязательным включением ночного периода сна. В июне 2021 г. па-

**Таблица**  
**Результаты комплексного исследования функции внешнего дыхания от 15.07.20**  
**Table**  
**The results of a comprehensive testing of respiratory function on July 15, 2020**

Показатели	Значение					
	долж.	исходно	% допж.	после пробы с бронхо-дилататором	% допж.	коэффициент бронхо-дилатации, %
<b>Спирометрия:</b>						
• ФЖЕЛ, л	3,67	3,90	106	4,43	121	+ 13,6
• ОФВ <sub>1</sub> , л	3,18	1,85	58	2,06	65	+ 11,4
• ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %		47,50		46,60		
• ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ, %		45,00		46,60		
• ПСВ, л / с	7,13	4,50	63	4,58	64	
• МОС <sub>25</sub> , л / с	6,13	1,84	30	2,16	35	
• МОС <sub>50</sub> , л / с	4,37	0,90	21	0,85	19	
• МОС <sub>75</sub> , л / с	1,93	0,38	20	0,35	18	
• СОС <sub>25-75</sub> , л / с	3,73	0,79	21	0,74	20	
<b>Бодиплетизмография:</b>						
• ЖЕЛ, л	3,75	4,12	110			
• ВГО, л	2,87	4,34	151			
• ОЕЛ, л	5,50	7,37	134			
• ООЛ, л	1,72	3,25	189			
• ООЛ / ОЕЛ, %	32,20	44,10	137			
• R <sub>O<sub>выд.</sub></sub> , л	1,15	1,09	95			
• E <sub>вд.</sub> , л	2,60	3,03	116			
• Raw <sub>выд.</sub> , кПа × с / л	≤ 0,3	0,56				
• Raw <sub>вд.</sub> , кПа × с / л	≤ 0,3	0,30				
• Raw <sub>общ.</sub> , кПа × с / л	≤ 0,3	0,42				
<b>Диффузионный тест:</b>						
• DL <sub>СО</sub> , мл / мин / мм рт. ст.	27,88	8,36	30			
• V <sub>A</sub> , л	5,35	5,53	103			
• Hb, г / дл		13,00				
• DL <sub>СО<sub>корр.</sub></sub> , мл / мин / мм рт. ст.	27,88	8,47	30			
• DL <sub>СО<sub>корр.</sub></sub> / V <sub>A</sub> , мл / мин / мм рт. ст. / л	5,07	1,53	30			

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая объемная скорость выдоха; МОС<sub>25-75</sub> – максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ВГО – внутригрудной объем газа; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; R<sub>O<sub>выд.</sub></sub> – резервный объем выдоха; E<sub>вд.</sub> – емкость вдоха; Raw<sub>выд.</sub> – бронхиальное сопротивление дыхательных путей на выдохе; Raw<sub>вд.</sub> – бронхиальное сопротивление дыхательных путей на вдохе; Raw<sub>общ.</sub> – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; DL<sub>СО</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V<sub>A</sub> – альвеолярный объем; Hb – гемоглобин.

пациентка консультирована трансплантологом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выдано заключение, что в настоящий момент трансплантация легких не показана, для определения тактики ведения и внесения в лист ожидания пациентка нуждается в динамическом наблюдении пульмонолога и трансплантолога. Рекомендован контрольный осмотр трансплантологом

через 6 мес., однако по настоящее время пациентка повторно врача-трансплантолога не посетила.

За более чем 2-летний период наблюдения у пациентки повысилась ТФН, уменьшилась выраженность дыхательной недостаточности: SpO<sub>2</sub> в покое – 94 %, при ходьбе снижение SpO<sub>2</sub> ≤ 77 %. По данным КТ ОГК – без достоверной динамики размеров полостей и их распространенности, при КТ и МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным усилением выявлены отсутствие увеличения забрюшинных и абдоминальных ЛУ, а также

локальные постоперационные рубцово-атрофические изменения в левой почке.

При сравнении данных ФВД исходно и через 6 мес. наблюдения отмечалось значимое улучшение показателей легочной вентиляции (улучшение бронхиальной проходимости, снижение сопротивления дыхательных путей и степени «воздушных ловушек»). При дальнейшем динамическом контроле отмечено значимое нарастание бронхообструкции через 10 мес., отсутствие изменений в последующие 6 мес. Существенных изменений  $DL_{CO}$  за весь период наблюдения не выявлено.

## Обсуждение

В дифференциально-диагностическом ряду диффузных кистозных поражений легких следует рассматривать широкий спектр заболеваний, большинство из которых чрезвычайно редки. В течение длительного времени кистозная болезнь легких может протекать бессимптомно и может быть случайно выявлена при выполнении КТ ОГК по другой причине или при обследовании для уточнения генеза респираторных жалоб. Наиболее часто приходится дифференцировать кисты в легких с ЛАМ, гистиоцитозом из клеток Лангерганса, синдромом Берта–Хогга–Дюбе и лимфоидной интерстициальной пневмонией.

По данным представленного клинического наблюдения состояние у молодой женщины с прогрессирующей одышкой в течение 2 лет на фоне обструктивных нарушений вентиляции легких и эмфиземой по РГ ОГК расценивалось как БА. Однако одышка, которая стала первопричиной обращения за медицинской помощью, сохранялась на фоне проводимой ингаляционной базисной терапии ГКС + ДДБА. Анализируя сложившуюся ситуацию, можно предположить, что неэффективность терапии наиболее вероятно может быть ассоциирована с нарушением техники ингаляции, недостаточным объемом базисной терапии или диспноэ, не связанным с БА.

Важно помнить, что молодой возраст, респираторные жалобы и бронхообструктивный тип нарушения вентиляции не всегда могут расцениваться как БА. Так, по данным комплексного исследования ФВД (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест) у женщин ( $n = 131$ ; средний возраст —  $41 \pm 10$  лет) с диагнозом ЛАМ в 75 % случаев выявлялся обструктивный тип вентиляционных нарушений. Снижение  $DL_{CO}$  регистрировалось у 87 % пациенток, что лишний раз подчеркивает важность выполнения этого исследования при проведении дифференциальной диагностики генеза диспноэ [19].

Хотя наличие кист в легких можно заподозрить при РГ ОГК, КТ высокого разрешения является приоритетным. КТ у пациентки Г. выполнена спустя 2 года после обращения за медицинской помощью.

При первом визите у пациентки Г. по результатам пальцевой пульсоксиметрии выявлена дыхательная недостаточность III степени, а по данным КТ ОГК отмечена выраженная кистозная трансформация легких. Таким образом, стало очевидным, что прогрессирующая одышка обусловлена развитием дыхательной недостаточности на фоне множественных кист

в легких. В первую очередь предполагался диагноз ЛАМ.

Исходно «золотым стандартом» диагностики для установления окончательного диагноза ЛАМ является хирургическая биопсия легкого. Однако в настоящее время при использовании наименее инвазивных методов, объединяющих клинические, радиологические и лабораторные данные, потребность в проведении хирургической биопсии снижается на 60–80 % [20]. Следуя этой парадигме, диагностический поиск был направлен на выявление внелегочных проявлений заболевания. При КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза с внутривенным усилением были обнаружены объемное образование в почке и внутрибрюшная лимфаденопатия. Объемное образование в почке составляло 3 см, однако в данной клинической ситуации оно не было выявлено при УЗИ. Выявленные по данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства изменения трактовались в первую очередь как внелегочные проявления ЛАМ, однако было необходимо морфологическое и ИГХ-подтверждение. К тому же в случае подтверждения АМЛ пациентке с характерными кистами в легких по данным КТ ОГК биопсия легкого для установления определенного диагноза ЛАМ не требовалась. По мнению большинства экспертов, при использовании этих критериев клинический диагноз ЛАМ устанавливается достаточно достоверно для инициации длительного лечения ингибитором mTOR. Отказ от биопсии у таких пациентов обоснован высокой распространенностью АМЛ у женщин со спорадическим ЛАМ, редкостью АМЛ при других кистозных заболеваниях легких, имитирующих ЛАМ, и рисками биопсии [12–14].

Таким образом, клинический диагноз был подтвержден, что позволило иницировать патогенетическую терапию спорадического ЛАМ сиролимусом.

## Заключение

В статье представлен диагностический путь установления диагноза орфанного заболевания легких (ЛАМ) в рамках наименее инвазивной стратегии, которая позволила избежать хирургической биопсии легочной ткани. К сожалению, в данном случае диагноз установлен уже на стадии выраженного кистозного поражения легких. Однако при мультидисциплинарном подходе к ведению пациентки отмечено повышение ТФН, улучшение качества жизни, что в целом позволило отсрочить время включения в лист ожидания трансплантации и пересадки легких.

## Литература

1. Thway K., Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann. Diagn. Pathol.* 2015; 19 (5): 359–368. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003.
2. Kalassian K.G., Doyle R., Kao P. et al. Lymphangioleiomyomatosis: new insights. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (4):1183–1186. DOI: 10.1164/ajrcm.155.4.9105053.
3. Sullivan E.J. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Chest.* 1998; 114 (6): 1689–1703. DOI: 10.1378/chest.114.6.1689.

4. NHLBI workshop summary. Report of workshop on lymphangi-oleiomyomatosis. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (2): 679–683. DOI: 10.1164/ajrccm.159.2.9803107.
5. Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangioliomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax.* 1999; 54 (3): 254–264. DOI: 10.1136/thx.54.3.254.
6. Нечушкина И.В. Пекомы. *Онкопедиатрия.* 2016; 3 (4): 267–276. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/pekomy/viewer>
7. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10 (9): 1243–1260. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630.
8. Wakida K., Watanabe Y., Kumasaka T. et al. Lymphangioliomyomatosis in a Male. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 100 (3): 1105–1107. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.11.069.
9. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S. et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioliomyomatosis. *QJM.* 2011; 104 (11): 971–979. DOI: 10.1093/qjmed/hcr116.
10. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. 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.
11. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Ананьева Л.П. и др. Респираторная медицина: руководство. 2-е изд. М.: Литтерра; 2017. Т. 3.
12. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1):14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
13. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioliomyomatosis diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (6): 748–761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
14. Gupta N., Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymphangioliomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. ATS assembly on clinical problems. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (10): 1337–1348. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
15. Ohara T, Oto T, Miyoshi K. et al. Sirolimus ameliorated post lung transplant chylothorax in lymphangioliomyomatosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (6): e7–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.062.
16. Hussein M., Aljehani Y.M., Nizami I. et al. Successful management of bilateral refractory chylothorax after double lung transplantation for lymphangioliomyomatosis. *Ann. Thorac. Med.* 2014; 9 (2): 124–126. DOI: 10.4103/1817-1737.128862.
17. Morton J.M., McLean C., Booth S.S. et al. Regression of pulmonary lymphangioliomyomatosis (PLAM)-associated retroperitoneal angiomyolipoma post-lung transplantation with rapamycin treatment. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (4): 462–465. DOI: 10.1016/j.healun.2008.01.005.
18. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioliomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.).* 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.
19. 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.
20. Chang W.Y., Cane J.L., Blakey J.D. et al. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioliomyomatosis. *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 34. DOI: 10.1186/1465-9921-13-34.
21. Kalassian K.G., Doyle R., Kao P. et al. Lymphangioliomyomatosis: new insights. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (4):1183–1186. DOI: 10.1164/ajrccm.155.4.9105053.
22. Sullivan E.J. Lymphangioliomyomatosis: a review. *Chest.* 1998; 114 (6): 1689–1703. DOI: 10.1378/chest.114.6.1689.
23. NHLBI workshop summary. Report of workshop on lymphangi-oleiomyomatosis. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (2): 679–683. DOI: 10.1164/ajrccm.159.2.9803107.
24. Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangioliomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax.* 1999; 54 (3): 254–264. DOI: 10.1136/thx.54.3.254.
25. Nechushkina I.V. [PEComa]. *Онкопедиатрия.* 2016; 3 (4): 267–276. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pekomy/viewer> (in Russian).
26. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10 (9): 1243–1260. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630.
27. Wakida K., Watanabe Y., Kumasaka T. et al. Lymphangioliomyomatosis in a Male. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 100 (3): 1105–1107. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.11.069.
28. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S. et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioliomyomatosis. *QJM.* 2011; 104 (11): 971–979. DOI: 10.1093/qjmed/hcr116.
29. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. 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.
30. Avdeev S.N., Anaev J.E., Anan'eva L.P. et al. [Respiratory medicine: manual]. 2<sup>nd</sup> Edn. Moscow: Litterra; 2017. Vol. 3 (in Russian).
31. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1):14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
32. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioliomyomatosis diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (6): 748–761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
33. Gupta N., Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymphangioliomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. ATS assembly on clinical problems. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (10): 1337–1348. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
34. Ohara T, Oto T, Miyoshi K. et al. Sirolimus ameliorated post lung transplant chylothorax in lymphangioliomyomatosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (6): e7–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.062.
35. Hussein M., Aljehani Y.M., Nizami I. et al. Successful management of bilateral refractory chylothorax after double lung transplantation for lymphangioliomyomatosis. *Ann. Thorac. Med.* 2014; 9 (2): 124–126. DOI: 10.4103/1817-1737.128862.
36. Morton J.M., McLean C., Booth S.S. et al. Regression of pulmonary lymphangioliomyomatosis (PLAM)-associated retroperitoneal angiomyolipoma post-lung transplantation with rapamycin treatment. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (4): 462–465. DOI: 10.1016/j.healun.2008.01.005.
37. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioliomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.).* 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.
38. Chernyak A.V., Makarova M.A., Avdeev S.N. [Lung function in patients with lymphangioliomyomatosis]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* 2021; (79): 21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31 (in Russian).
39. Chang W.Y., Cane J.L., Blakey J.D. et al. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioliomyomatosis. *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 34. DOI: 10.1186/1465-9921-13-34.

Поступила: 31.01.23  
Принята к печати: 20.04.23

## References

1. Thway K., Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann. Diagn. Pathol.* 2015; 19 (5): 359–368. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003.

Received: January 31, 2023  
Accepted for publication: April 20, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

**Макарова Марина Алексеевна** — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования 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; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

**Marina A. Makarova**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, 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; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

**Черняк Александр Владимирович** — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

**Alexander V. Cherniak**, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Physician of Functional Diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

## Участие авторов

**Макарова М.А.** — концепция, дизайн, сбор, анализ и интерпретации полученных данных, написание текста

**Черняк А.В.** — анализ и интерпретации полученных данных, редактирование текста.

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

**Makarova M.A.** — concept, design, collection, analysis and interpretation of the obtained data, writing the text

**Cherniak A.V.** — analysis and interpretation of the obtained data, text editing.

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