

Современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение

М.А.Макарова^{✉1,2}, С.Н.Авдеев^{1,2}, З.М.Мерзоева¹

¹ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 4;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №57 Департамента здравоохранения г. Москвы. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

В статье представлен современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз, освещены основные вопросы этиологии, патогенеза, клиники и лечения заболевания.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, ингибиторы mTOR.

✉mma123@list.ru

Для цитирования: Макарова М.А., Авдеев С.Н., Мерзоева З.М. Современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 60–63.

The modern view of lymphangiomyomatosis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment

M.A.Makarova^{✉1,2}, S.N.Avdeev^{1,2}, Z.M.Merzhoeva¹

¹Institute of pulmonology. 105007, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32, korp. 4;

²City Clinical Hospital №57 of the Department of Health of Moscow. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

The article presents a contemporary view of lymphangiomyomatosis, and is devoted to the main etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of disease.

Key words: lymphangiomyomatosis, inhibitors of mTOR.

✉mma123@list.ru

For citation: Makarova M.A., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M. The modern view of lymphangiomyomatosis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 60–63.

Введение

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое прогрессирующее системное заболевание, характеризующееся распространением в легких аномальных гладкомышечных клеток (ЛАМ-клеток), которые вызывают разрушение и кистозную дегенерацию легочной ткани, а также внелегочные поражения (инфильтрация ЛАМ-клетками грудных и абдоминальных лимфатических узлов – ЛУ, ЛУ малого таза, в результате образуются лимфангиолейомиомы, а также происходит развитие хилоторакса и асцита, ангиомиолипомы и др.) [1, 2]. Часто ангиомиолипомами поражаются почки, в меньшей степени установлено поражение селезенки и печени [3, 4].

Различают спорадический ЛАМ и ЛАМ, возникший на фоне туберозного склероза (ТС), так называемый ЛАМ, ассоциированный с ТС.

В 85–90% случаев преобладает спорадический ЛАМ. Распространенность составляет приблизительно 1–5 случаев на 1 млн женщин. Спорадическим ЛАМ преимущественно страдают пациентки детородного возраста, средний возраст начала заболевания составляет 34 года [5–8].

В недавних исследованиях было сообщено, что ассоциированный ЛАМ с ТС встречается у около 10% мужчин и 30% женщин [9–11].

Этиопатогенез

В настоящее время происхождение ЛАМ-клеток остается неясным.

В основе ЛАМ лежат мутации в генах TSC [11]. Кистозные изменения в легких при спорадическом ЛАМ и ассоциированным ЛАМ с ТС неотличимы [12, 13].

Развитие ТС определяется двумя генами, локализованными в участке 34 длинного плеча 9-й хромосомы (ТС 1-го типа TSC1, кодирует белок гамартин) и в участке 13 короткого плеча 16-й хромосомы (ТС 2-го типа TSC2, кодирует белок туберин) [15].

При ТС мутации в генах TSC обнаруживаются в эмбриональной линии, а у пациентов со спорадическим ЛАМ не выявляются. Мутации в генах TSC найдены в легких и почках у больных со спорадическим ЛАМ [16]. Эти данные показывают, что соматические мутации в любой TSC2-аллели (чаще) или TSC1-аллели после зачатия вызывают спорадический ЛАМ и могут привести к дефекту или дефициту туберина и гамартина [17, 18].

Отсутствие или дисфункция туберина или гамартина в итоге могут запустить активацию (фосфорилирование) двух белков S6 и eIF4E, которые вовлечены в регуляцию трансляции белка, а также фермента серинтреонинкиназы («мишень рапамицина млекопитающих»; mammalian target of rapamycin – mTOR), которая является основным регулятором клеточного роста и пролиферации. Результатом этой активации становится стимуляция синтеза белка, миграции и роста клеток [19–21].

Клиническая картина

В течение многих лет заболевание может носить бессимптомный характер.

В клинической картине ЛАМ преобладают респираторные жалобы [22, 23].

Одышка встречается примерно у 87% всех больных. Этот симптом нередко выступает как клиническое начало заболевания и носит медленный, но неуклонно прогрессирующий характер [24–26].

Примерно у 82% пациентов с ЛАМ первым проявлением заболевания становится спонтанный пневмоторакс. Частота рецидива пневмоторакса после первого эпизода составляет около 75%. В 66% случаев пневмоторакс возникает повторно. Часто пациенты до постановки диагноза ЛАМ уже имеют 2 пневмоторакса [25, 26].

Нередко клиническим дебютом ЛАМ выступает хилоторакс – скопление хилезной жидкости в плевральной полости с одной или обеих сторон. Хилоторакс при ЛАМ мо-

жет протекать почти бессимптомно, но может приводить к появлению и/или усилению одышки.

Другие признаки и симптомы ЛАМ могут присутствовать вначале или развиваться по мере прогрессирования заболевания. К ним относятся кашель, кровохарканье, боль в грудной клетке, усталость, внеторакальные хилезные проявления (хилезный асцит, хилоперикардит, хилорея, хилурия, лимфатическая метрорея) [27].

К внелегочным проявлениям ЛАМ также относятся ангиомиолипому почек, абдоминальная лимфаденопатия и лимфангиолейомиома.

Диагностические критерии

В 2010 г. группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества подготовлено руководство по диагностике и лечению ЛАМ [3].

Выделяют определенный, вероятный или возможный ЛАМ.

Определенный ЛАМ:

1. Характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и свойственная ЛАМ патологическая картина в биоптате легкого.

Или

2. Характерная картина изменений в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков:

- ангиомиолипома в почках;
- хилезный выпот в плевральной или брюшной полости;
- лимфангиолейомиома;
- поражение ЛАМ ЛУ;
- ТС.

Вероятный ЛАМ:

1. Характерная картина изменений в легких на КТВР и типичное клиническое течение заболевания.

2. Сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипома в почках, хилезный выпот в плевральной или брюшной полости.

Возможный ЛАМ:

• Характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР.

Лучевая диагностика ЛАМ

Наиболее предпочтительно для обнаружения ЛАМ проведение КТВР [3]. Характерными признаками ЛАМ являются четко очерченные округлые тонкостенные кисты, расположенные симметрично, равномерно в обоих легких [7, 28]. Размеры кист могут варьировать от 1 до 45 мм в диаметре, количество – от единичных кист до почти полного замещения ими легочной паренхимы, толщина стенки кист может колебаться от почти невидимой до 2 мм, реже – до 4 мм [6, 29] (см. рисунок).

Компьютерная томография легких при ЛАМ

Поражения центральной нервной системы, такие как корковые или субэпендимальные бугорки и астроцитомы, распространены у пациентов с ТС, в том числе с ассоциированным ЛАМ с ТС, но обычно отсутствуют у больных со спорадическим ЛАМ.

Функция внешнего дыхания

Лица с ЛАМ могут иметь нормальные показатели функции внешнего дыхания, однако часто выявляются изменения по обструктивному типу, снижение показателей диффузионной способности легких (DL_{CO}).

Уменьшение DL_{CO} выявляется у большей части больных, чем падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), и служит более чувствительным индикатором заболевания на ранней стадии.

Дополнительные маркеры ЛАМ

Последние исследования сосредоточены на поиске биомаркеров для диагностики ЛАМ. Особый интерес представляет определение в сыворотке крови факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) типов С (VEGF-C) и D (VEGF-D) [19].

В нескольких исследованиях было отмечено, что VEGF-D повышен у лиц с ЛАМ по сравнению со здоровыми людьми или с пациентами с другими кистозными поражениями легочной ткани [20]. Уровень в сыворотке VEGF-D по крайней мере более 800 пг/мл у больных с характерными кистозными изменениями на КТВР позволяет установить диагноз ЛАМ с чувствительностью и специфичностью 60 и 100% соответственно [30]. В связи с этим в будущем эти данные в сочетании с типичной картиной ЛАМ по данным КТВР могут помочь для неинвазивной диагностики ЛАМ [6].

Биопсийное исследование легких

Диагноз ЛАМ наиболее достоверен при наличии морфологического подтверждения и иммуногистохимического окрашивания HMB45.

Получение биопсийного материала трансбронхиально посредством бронхоскопии с соответствующим иммуногистохимическим окрашиванием в некоторых случаях представляет собой альтернативу хирургической биопсии [31].

При трансбронхиальной биопсии диагноз ЛАМ устанавливается более чем в 60% случаев, но вопрос о безопасности бронхоскопии для пациентов с ЛАМ остается открытым [32–34].

Однако «золотым стандартом» для постановки диагноза ЛАМ остается видеоторакоскопическая биопсия легких. Необходимость в проведении хирургической биопсии может сократиться до 15–20% при проведении определения в сыворотке крови VEGF-D, магнитно-резонансной томографии, компьютерно-томографической диагностики брюшной полости, трансбронхиальной биопсии с получением данных, характерных для ЛАМ [32–34].

Лечение пациентов с ЛАМ

Общие положения

- Информирование о риске пневмоторакса: всех пациентов с ЛАМ (как со спорадическим, так и при ТС) даже с отсутствием симптомов следует предупреждать о возможности возникновения пневмоторакса и необходимости срочно обратиться за медицинской помощью при появлении его признаков [3].
- Рекомендации относительно беременности: всех женщин, включая тех, у кого симптомы отсутствуют или выражены минимально, необходимо информировать о повышенных рисках развития во время беременности пневмоторакса, хилоторакса, кровотечения из ангиомиолипом, а также об ускорении падения функции легких [7, 35–39, 40].
- Отказ от приема эстрогенов: больным с ЛАМ следует избегать приема эстрогенов, включая комбинированные оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию [3]. Эстрогенсодержащие препараты могут иметь неблагоприятные эффекты [41].
- Информирование об авиаперелетах: пациенткам с минимально выраженными симптомами спорадического или ассоциированного с ТС ЛАМ воздушные перелеты не противопоказаны. Им следует воздерживаться от перелетов до оценки специалистом вновь появившихся респираторных симптомов. Женщинам с выраженным ЛАМ следует определить необходимость кислородной поддержки во время перелета и посоветовать воздерживаться от перелетов до оценки специалистом вновь появившихся респираторных симптомов. Пациенткам с наличием пневмоторакса или перенесшим его в течение предыдущего месяца авиаперелеты противопоказаны [3].

Медикаментозная терапия

В настоящее время нет эффективного лечения ЛАМ [42]. Антиэстрогенная терапия, которая широко применялась при лечении ЛАМ в течение последних десятилетий, оказалась в большинстве случаев неэффективной и остается недоказанным методом терапии [7, 43, 44]. Двустороннее удаление яичников также не продемонстрировало замедления темпов снижения функции легких при ЛАМ [5–7].

Несмотря на широкое использование прогестерона при ЛАМ, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, такого лечения не проводились. Результаты ряда наблюдений позволяют предполагать, что у некоторых пациентов подобная терапия эффективна. Прогестерон (внутри или внутримышечно) не следует рутинно применять у лиц с ЛАМ. В случаях быстрого ухудшения функции легких или симптомов может быть назначена пробная терапия прогестероном внутримышечно. Лечение прогестероном следует продолжать 12 мес, каждые 3 мес исследуя функцию легких. Если выраженность симптомов и темпы падения функции легких в течение года не уменьшаются, терапию следует прекратить [3].

Пациентам с бронхиальной обструкцией показано пробное назначение бронхолитиков, и в случае наступления эффекта их применение следует продолжить [3].

Наиболее перспективными в консервативной терапии ЛАМ являются ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус). Имеющиеся немногочисленные исследования, посвященные терапии ЛАМ, свидетельствуют об эффективности лечения ингибиторами mTOR. Терапия ингибиторами mTOR приводила к уменьшению объема ангиомиолипом, лимфангиолейомиом, улучшению или стабилизации функции легких, уменьшению или прекращению хилезного выпота, улучшению качества жизни.

По результатам, полученным в исследованиях CAST, MILES и т.д., можно сделать вывод, что ингибиторы mTOR снижают проникновение ЛАМ-клеток или подавляют пролиферацию в органах, но не индуцируют апоптоз ЛАМ-клеток. В связи с этим вполне возможно, что терапия ингибиторами mTOR должна проводиться непрерывно для предотвращения прогрессирования заболевания [45].

Результаты ретроспективных исследований показали влияние на клиническое течение ЛАМ как низкой концентрации ингибиторов mTOR (менее 5 нг/мл), так и обычной (5–15 нг/мл) дозы [46].

Учитывая возможность практической пользы от лечения ингибиторами mTOR, несмотря на отсутствие научного обоснования его применения, возможно их назначение отдельным пациентам, а именно больным с нарушением функции легких, быстрым снижением ОФВ₁ или DL_{CO}, лимфатическими осложнениями.

В период терапии ингибиторами mTOR необходимо внимательно следить за переносимостью препарата и каждые 3 мес контролировать показатели функции дыхания. Лечение ингибиторами mTOR должно проводиться только в специализированных медицинских учреждениях, в которых занимаются терапией и наблюдением лиц с ЛАМ [3].

Кислородотерапия

Артериальная гипоксемия часто встречается при ЛАМ, особенно по мере прогрессирования заболевания. Исследование газового состава артериальной крови может быть выполнено при первоначальном обследовании пациентов с ЛАМ для получения исходных данных и у лиц с тяжелым заболеванием, в частности перед направлением на трансплантацию легких (ТЛ) [3].

На основе экстраполяции данных по хронической обструктивной болезни легких использование кислорода может продлить жизнь пациентов с ЛАМ с гипоксемией:

- PaO₂ ≤ 55 мм рт. ст. и SaO₂ ≤ 88%.
- PaO₂ 55–59 мм рт. ст. и SaO₂ 89% при наличии легочной гипертензии, отеков, полицитемии (Ht > 55%)

Лечение хилоторакса

Метод терапии хилоторакса выбирают с учетом объема выпота, клинических проявлений и сопутствующих заболеваний. Для уменьшения выработки хилезной жидкости пациентам назначают безжировую диету (возможно, с добавлением среднецепочечных триглицеридов) или безжировое парентеральное питание. Выбор вмешательства для лечения манифестного хилоторакса проводят индивидуально с учетом объема выпота, склонности к рецидиву, состояния больного и возможности ТЛ в будущем [3].

Терапия пневмоторакса

Пневмоторакс, возникающий у большинства пациентов, служит причиной длительных госпитализаций и часто рецидивирует. При консервативном лечении рецидивы пневмоторакса развиваются чаще, чем после плеврореза. ТЛ у пациентов, ранее подвергавшихся торакальным операциям, связана с техническими сложностями и более высоким риском кровотечения во время операции [3].

Трансплантация легких

По поводу ЛАМ проводят 1,1% всех трансплантаций. ЛАМ является более благоприятным заболеванием по сравнению с другими показаниями для ТЛ. В недавнем исследовании выживаемость больных после ТЛ по поводу ЛАМ составила 86% через 1 год, 76% – через 3 года и 65% – через 5 лет [47–50]. В качестве основных показаний для ТЛ рассматривают: дыхательную недостаточность, требующую назначения кислородотерапии, гиперкапнию, легочную гипертензию [51].

Прогноз и течение ЛАМ

Темпы и факторы прогрессирования заболевания в каждом конкретном случае предсказать сложно. Среднегодовой темп снижения ОФВ₁ и DL_{CO} в одном исследовании был 75±9 и 0,69±0,07 мл/мин/мм рт. ст. соответственно [52]. В другой серии исследований снижение ОФВ₁ было значительно выше, от 100 до 120 мл в год [7, 53, 54].

Оценка выживаемости по разным данным сильно варьирует. Отмечена тенденция последних лет к увеличению выживаемости, что может быть связано с широким применением компьютерно-томографической диагностики и раннего обнаружения кистозной дегенерации легочной ткани.

Клиническое течение ЛАМ сильно варьирует, но, как правило, медленно прогрессирующее, с 10-летней выживаемостью приблизительно от 80 до 90%; медианы выживаемости после появления симптомов приближаются к 30 годам [5–7, 9, 11, 55–57].

Литература/References

1. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR et al. Lymphangioleiomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 486–97.
2. Ando K, Tobino K, Kurihara M et al. Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangioleiomyomatosis. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3925–30.
3. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14–26.
4. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008; 133: 507.
5. Taylor JR, Ryu J, Colby TV et al. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254–60.
6. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527–33.

7. Urban T, Lazor R, Lacronique J et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"OP). *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 321–37.
8. Sieker HO, Jr McCarty KS. Lymphangiomyomatosis: a respiratory illness with an endocrinologic therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1987; 99: 57–67.
9. Franz DN, Brody A, Meyer C et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661–8.
10. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591–4.
11. Moss J, Avila NA, Barnes PM et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 669–71.
12. Astrinidis A, Henske EP. Tuberous sclerosis complex: linking growth and energy signaling pathways with human disease. *Oncogene* 2005; 24: 7475–81.
13. Cornog JL Jr, Enterline HT. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer* 1966; 19: 1909–30.
14. Stovin PG, Lum LC, Flower CD et al. The lungs in lymphangiomyomatosis and in tuberous sclerosis. *Thorax* 1975; 30: 497–509.
15. Kwiatkowski DJ, Reeve MP, Cheadle JP, Sampson JR. Molecular Genetics. In: *Nuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes*. Ed: P.Curatolo. London: Mac Keith Press, 2003; p. 228–63.
16. Astrinidis A, Khare L, Carsillo T et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Med Genet* 2000; 37: 55–7.
17. Franz DN, Brody A, Meyer C et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661–8.
18. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1305–15.
19. Harari S et al. Lymphangiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur Respir Rev* 2011; 20 (119): 34.
20. Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ et al. Molecular pathogenesis of lymphangiomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 398–408.
21. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Progress in the treatment of lymphangiomyomatosis: from bench to bedside. *Rev Port Pneumol* 2012; 18: 142–4.
22. Taylor JR, Ryu J, Colby TV et al. Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254–60.
23. Kim NR, Chung MP, Park CK et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. *Pathol Int* 2003; 53: 231–5.
24. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS et al. Lymphangiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013.
25. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052–7.
26. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J et al. Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274–81.
27. Moua T, Olson EJ, St Jean HC et al. Resolution of chylous pulmonary congestion and respiratory failure in lymphangiomyomatosis with sirolimus therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 389–90.
28. Chu SC, Horiba K, Usuki J et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangiomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041–52.
29. Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis: a review. *Chest* 1998; 114: 1689–703.
30. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM et al. Serum vascular endothelial growth factor-d prospectively distinguishes lymphangiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010; 138: 674–81.
31. Jr Guinee DG, Feuerstein I, Koss MN et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis. Diagnosis based on results of transbronchial biopsy and immunohistochemical studies and correlation with high-resolution computed tomography findings. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 846–9.
32. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR et al. Utility of transbronchial biopsy in the diagnosis of lymphangiomyomatosis. *Front Med* 2012; 6: 395–405.
33. Harari S, Torre O, Cassandro R et al. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangiomyomatosis. *Respir Med* 2012; 106: 1286–92.
34. Ye L, Jin M, Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangiomyomatosis (PLAM) in mainland china. *Respir Med* 2010; 104: 1521–6.
35. Hughes E, Hodder RV. Pulmonary lymphangiomyomatosis complicating pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1987; 32: 553–7.
36. Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986; 87: 277–8, 293.
37. Sleiman C, Mal H, Jebrak G et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis treated by single lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 964–6.
38. Kerr LA, Blute ML, Ryu JH et al. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangiomyomatosis: forme fruste of tuberous sclerosis? *Urology* 1993; 41: 440–4.
39. Johnson SR, Tattersfield AE. Pregnancy in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A807.
40. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052–7.
41. Shen A, Iseman MD, Waldron JA et al. Exacerbation of pulmonary lymphangiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91: 782–5.
42. Kim NR, Chung MP, Park CK et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. *Pathol Int* 2003; 53: 231–5.
43. Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ et al. Molecular pathogenesis of lymphangiomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 398–408.
44. Cordier JE, Johnson SR. *Orphan Lung Diseases*. Ed. By J.F.Cordier. *Eur Respir Mon* 2011; 54: 46–83.
45. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M et al. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011; 154: 797–805, W-292–3.
46. Katsutoshi A, Masatoshi K, Hideyuki K et al. The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangiomyomatosis. *Respir Investig* 2013; 51: 175–83.
47. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL et al. Lymphangiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 714–9.
48. O'Brien JD, Lium JH, Parosa JF et al. Lymphangiomyomatosis recurrence in the allograft after single lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2033–6.
49. Bittmann I, Rolf B, Amann G et al. Recurrence of lymphangiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 2003; 34: 95–8.
50. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 976–82.
51. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745–55.
52. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangiomyomatosis. *Cancer Control* 2006; 13: 276–85.
53. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J et al. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Respir Med* 2004; 98: 536–41.
54. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 628–33.
55. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y et al. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007; 12: 523–30.
56. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 479–84.
57. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S et al. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* 2013; 191: 35–42.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Марина Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ НИИ пульмонологии, ГБУЗ ГКБ №57. E-mail: mma123@list.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. клин. отд. ФГБУ НИИ пульмонологии, ГБУЗ ГКБ №57. E-mail: serg_avdeev@list.ru

Мержоева Замира Магомедовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: Zamira.merzhoeva@bk.ru