

Лимфангиолейомиоматоз легких: патогенез, патоморфология, проблемы лечения

В.С. Чулков¹, Т.И. Оконенко¹✉, Е.Е. Румянцев¹, Л.Г. Прошина¹, А.Ю. Лесько²

¹ ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»; Россия, г. Великий Новгород

² ООО «Поликлиника «Полимедика Новгород Великий»; Россия, г. Великий Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель. Обобщить современные литературные данные о патофизиологических механизмах, морфологических изменениях при лимфангиолейомиоматозе (ЛАМ) легких и проанализировать собственный клинический случай.

Основные положения. Изучено более 120 отечественных и зарубежных информационных источников в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, CyberLeninka, eLIBRARY.RU с применением ключевых слов: лимфангиолейомиоматоз, ЛАМ, сиролимус, mTOR ингибитор, lymphangioleiomyomatosis, LAM, sirolimus, mTOR inhibitor. Глубина поиска — 2004–2024 гг. Проанализированы актуальные данные об особенностях патогенеза, патоморфологических проявлениях и подходах к лечению ЛАМ. В качестве клинического примера представлена история болезни пациентки с диагнозом ЛАМ. Продемонстрировано прогрессирующее течение заболевания на фоне 3-летнего применения блокатора mTOR.

Заключение. ЛАМ — редкое поражающее женщин заболевание, вызванное соматическими мутациями в генах *TSC1* или *TSC2*. Базовым патогенетическим препаратом в лечении ЛАМ на сегодняшний день является ингибитор mTOR. Однако ЛАМ характеризуется нарушением регуляции многих клеточных сигнальных путей. Их изучение, понимание взаимодействия опухоли и хозяина при ЛАМ может привести к разработке новых лекарственных препаратов и терапевтических стратегий, в том числе комбинированных, превосходящих по эффективности сиролимус.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз легких, компьютерная томография, биопсия, ингибиторы mTOR, сиролимус.

Для цитирования: Чулков В.С., Оконенко Т.И., Румянцев Е.Е., Прошина Л.Г., Лесько А.Ю. Лимфангиолейомиоматоз легких: патогенез, патоморфология, проблемы лечения. Доктор.Ру. 2025;24(2):72–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-2-72-78

Lymphangioleiomyomatosis of the Pulmonary Body: Pathogenesis, Pathomorphology, Problems of Treatment

V.S. Chulkov¹, T.I. Okonenko¹✉, Ye.Ye. Rumyantsev¹, L.G. Proshina¹, A.Yu. Les'ko²

¹ Yaroslav-the-Wise Novgorod State University; Veliky Novgorod, Russian Federation

² Polyclinic "Polymedica Veliky Novgorod"; Veliky Novgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To summarize modern literature data on pathophysiological mechanisms, morphological changes in lung lymphangioleiomyomatosis and to analyze our own clinical case.

Key points. More than 120 sources of literature on this topic were studied, the sources that most fully corresponded to the aims of the article were selected for citation. Databases searched: PubMed, Scopus, Google Scholar, CyberLeninka, eLIBRARY.RU; keywords used: lymphangioleiomyomatosis, LAM, sirolimus, mTOR inhibitor. The depth of the search was 2004–2024. Current data on the peculiarities of pathogenesis, pathomorphologic manifestations and approaches to the treatment of LAM were analyzed. The case history of the patient who underwent treatment in Novgorod regional hospital with the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis of the lungs was analyzed. Progressive course of lymphangioleiomyomatosis was observed, despite 3-year administration of mTOR blocker.

Conclusion. Lymphangioleiomyomatosis is a rare disease affecting women caused by somatic mutations in *TSC1* or *TSC2* genes. The basic pathogenetic drug in the treatment of lymphangioleiomyomatosis to date is an mTOR inhibitor. However, lymphangioleiomyomatosis is characterized by dysregulation of many cellular signaling pathways. Their study and understanding of tumor-host interactions in lymphangioleiomyomatosis may lead to the development of new drugs and therapeutic strategies, including combination therapies superior to sirolimus.

Keywords: pulmonary lymphangioleiomyomatosis, computed tomography, biopsy, mTOR inhibitors, sirolimus.

For citation: Chulkov V.S., Okonenko T.I., Rumyantsev Ye.Ye., Proshina L.G., Les'ko A.Yu. Lymphangioleiomyomatosis of the pulmonary body: pathogenesis, pathomorphology, problems of treatment. Doctor.Ru. 2025;24(2):72–78. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-2-72-78

ВВЕДЕНИЕ

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — редкое генетическое системное опухолевое заболевание, поражающее почти исключительно женщин детородного возраста (распространенность составляет примерно 5 случаев на 1 млн женщин) [1]. ЛАМ характеризуется образованием кист, преимущественно в легких, в лимфатических сосудах и почках. Обычно ранние симптомы ЛАМ включают одышку, пневмото-

ракс и боль в груди. Помимо вышеперечисленных, основные клинические проявления ЛАМ составляют плевральный выпот (главным образом хилоторакс у 10–30% пациентов), почечные ангиомиолипomas, лимфангиолейомиомы и реже хилоперитонеум, хилурия и хилоперикардит. В силу своих метастатических особенностей ЛАМ считается низкодифференцированным неопластическим заболеванием с выживаемостью без трансплантации легких 10 лет в 86% случаев [2, 3].

✉ Оконенко Татьяна Ивановна / Okonenko, T.I. — E-mail: Tatyana.Okonenko@novsu.ru

Суть ЛАМ заключается в наличии кист в легких, которые приводят к постепенной потере функции органа. Кисты состоят из аномальных гладкомышечных клеток (так называемых ЛАМ-клеток), которые попадают в легкие через лимфатические сосуды. Источник клеток ЛАМ неизвестен: в качестве возможных вариантов рассматривают само легкое, ангиомиолипому, миометрий и лимфатическую систему. Проявления ЛАМ наблюдаются не только в легких, но и в других органах, включая почки, лимфатическую систему, печень, желудочно-кишечный тракт и даже оболочки мозга [4].

Прогрессирующая потеря функциональной легочной ткани и следующее за этим необратимое ухудшение диффузионной способности легких приводят к дыхательной недостаточности, инвалидизирующей пациентов, что определяет актуальность исследования ЛАМ.

Цель данной работы — обобщить современные литературные данные о патофизиологических механизмах, морфологических изменениях при ЛАМ легких и проанализировать собственный клинический опыт.

Изучено более 120 отечественных и зарубежных информационных источников в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, CyberLeninka, eLIBRARY.RU, представляющих актуальные данные об особенностях патогенеза, патоморфологических проявлениях и подходах к лечению ЛАМ. Глубина поиска — 2004–2024 гг. Анализ осуществлялся с применением ключевых слов: лимфангиолейомиоматоз, ЛАМ, сиролimus, mTOR ингибитор. Для цитирования отобраны источники, наиболее полно соответствовавшие цели статьи.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗА

Патофизиология ЛАМ изучена лишь частично. Выделяют две его основные формы: первая ассоциирована с наследственным заболеванием — туберозным склерозом (ТС-ЛАМ), а вторая, спорадическая форма (S-ЛАМ) — ненаследственная, возникает при соматической мутации и отмечается преимущественно у женщин. S-ЛАМ встречается у 1 из 400 000 взрослых пациенток [5], ТС-ЛАМ — у 26–49% женщин и 10% мужчин с туберозным склерозом (TSC) [6]. В 80% случаев при обследовании пациентов с ТС-ЛАМ обнаруживались мутации генов *TSC1* и *TSC2*, а у больных S-ЛАМ установлены мутации гена *TSC2* [6, 7].

Гены *TSC1* и *TSC2* ответственны соответственно за синтез таких белков, как гамартин и туберин [8]. Туберин — регулятор клеточного цикла, роста и пролиферации, а гамартин играет важную роль в организации актинового цитоскелета. Оба эти белка ингибируют фермент цитоплазматическую серин/треонин-киназу, которую еще называют «мишенью рапамицина млекопитающих» (mTOR) [8].

Пролиферация ЛАМ-клеток — результат нарушения регуляции (активации) сигнального пути mTOR, который индуцируется мутациями в генах *TSC1/2*¹. Известно, что mTOR является главным регулятором клеточного роста, метаболизма и аутофагии. ЛАМ-клетки циркулируют в кровеносных и лимфатических сосудах, имплантируются в ткань легких, вызывая разрушение паренхимы и образование кист [9–11].

Пациенты с ЛАМ, кроме точечных мутаций гена *TSC2*, могут являться носителями таких мутаций, как утрата гете-

розиготности локуса *TSC2*. Эти аномалии приводят к потере функции подавления опухолевого роста клетки и могут объяснить бесконтрольную пролиферацию гладкомышечных клеток при ЛАМ [7].

Известно, что клетки ЛАМ экспрессируют лимфангиогенные факторы роста (факторы роста эндотелия сосудов (VEGF-C и VEGF-D)), которые способствуют их метастатическому распространению и разрушению внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами (ММП), участвующими в образовании кист [2, 12]. ММП представляют семейство эндопептидаз, являющихся компонентами внеклеточного матрикса; они участвуют в деградации коллагена и эластина, в пролиферации, дифференцировке, передаче сигналов и миграции клеток, а также связаны с лимфангиогенезом и ремоделированием легких. Была продемонстрирована повышенная активность ММП-2 которая может быть ответственна за кистозное разрушение паренхимы легких при ЛАМ. Диспропорция между ММП и их тканевыми ингибиторами также может приводить к кистозному разрушению паренхимы легких [13].

На основании многочисленных исследований, согласно рекомендациям Американского торакального общества / Японского респираторного общества, диагноз ЛАМ основывается на данных компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения, наличии внелегочных проявлений, таких как ангиомиолипома, мутаций в генах *TSC* и повышенного уровня VEGF-D в сыворотке, равного или превышающего 800 пг/мл [12]. Однако необходимо отметить, что для верификации степени активности ЛАМ, по результатам последних исследований, предложен новый биомаркер — FGF23 (белок массой 32 кДа, секретируемый остеоцитами) [14].

Клетки ЛАМ также экспрессируют рецепторы эстрогена (ER) и прогестерона (PR), а, как известно, функция легких снижается при высоких уровнях циркулирующего эстрогена. Во многих исследованиях показана роль этого гормона как важного фактора в процессах пролиферации, миграции и метастазирования клеток ЛАМ [15–17]. Отмечается обострение ЛАМ при значительных перепадах уровней женских половых гормонов при беременности, гормональной контрацепции и во время менструации. Прием эстроген-содержащих лекарств или контрацептивов утяжеляет течение ЛАМ и ухудшает прогноз [18]². В постменопаузальном периоде у пациенток с ЛАМ часто наблюдается стабилизация заболевания, что подтверждается, например, снижением скорости уменьшения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) [18]. Эти данные свидетельствуют о том, что эстрогены могут влиять на прогрессирование ЛАМ, хотя значимость этого воздействия остается спорной в связи с небольшим количеством исследований. Объем клинических наблюдений и доклинических доказательств, подтверждающих, что эстрогены способствуют прогрессированию ЛАМ, требует пересмотра исследований, в частности, у женщин в пременопаузе [15].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗА

Клеточные компоненты ЛАМ очень разнообразны: к ним относят в том числе мезенхимальные, эпителиальные, эндотелиальные и иммунные клетки [19]. При микроскопическом

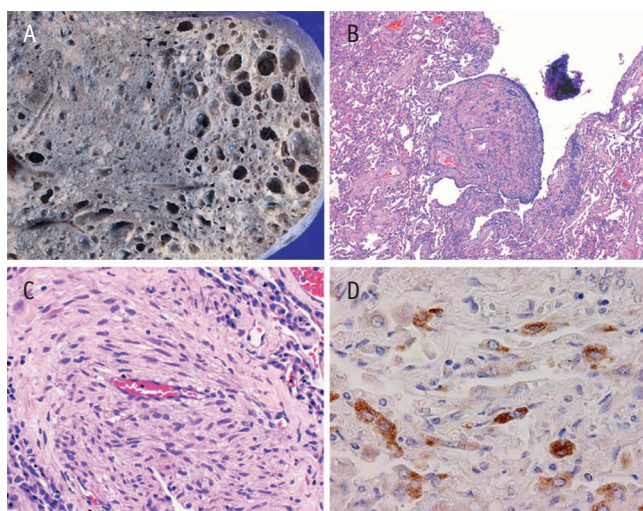
¹ McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R., Young L.R. et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194(6):748–61. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST

² Там же

исследовании легких обнаруживается пролиферация пухлых веретенообразных клеток с бледной эозинофильной цитоплазмой. Архитектурный рисунок может значительно различаться: рост гнездами, скоплениями или в виде узелков (рис. 1). Неопластические клетки при ЛАМ в целом описывают как веретенообразные или эпителиоидные [6].

Рис. 1. Морфологические проявления лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ): А — макроскопический вид легкого на разрезе при ЛАМ — «сотовое» легкое [20]; В — узелок ЛАМ, расположенный на периферии кисты легкого. Определяется сопутствующий хронический воспалительный клеточный инфильтрат (окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение) [6]; С — узелок ЛАМ, охватывающий сосуд. Неопластические клетки веретенообразной или эпителиоидной формы с ярко выраженной эозинофильной цитоплазмой и умеренно плеоморфными ядрами с мелкозернистым хроматином. В прилегающей паренхиме легкого видна хроническая воспалительная инфильтрация (окраска гематоксилином и эозином, 400-кратное увеличение) [6]; D — HMB-45-позитивные ЛАМ-клетки, иммуногистохимическое исследование, 400-кратное увеличение [20]

Fig. 1. Morphological manifestation of lymphangiomyomatosis (LAM): A — macroscopic lung section in LAM patient — honeycomb lung [20]; B — LAM node on the lung cyst periphery. Chronic inflammatory infiltrating cells can be seen (H&E staining, 100x magnification) [6]; C — LAM node involving a vessel. Spindle-shaped or epithelioid neoplastic cells with marked eosinophilic cytoplasm and moderately pleomorphic nuclei with fine chromatin. Adjacent lung parenchyma shows chronic inflammatory infiltration (H&E staining, 400x magnification) [6]; D — HMB-45-positive LAM cells, immunohistochemistry, 400x magnification [20]



Веретенообразные клетки обычно располагаются в центральных областях узелков, тогда как эпителиоидные — на периферии. Ядра опухолевых клеток овальные или сигарообразные, с мелким или везикулярным хроматином. Митотические фигуры встречаются редко. ЛАМ-клетки обычно обнаруживаются по краям кист и вдоль стенок альвеол, легочных кровеносных сосудов, лимфатических путей и бронхиол. В некоторых случаях изменения малозаметны, что требует целенаправленных усилий для окончательной идентификации клеток ЛАМ. Незначительные проявления на ранних стадиях заболевания могут быть ошибочно интерпретированы как эмфизема или даже как нормальная легочная ткань [6]. В некоторых случаях можно увидеть гиперплазию альвеолоцитов 2-го типа или микронодулярную гиперплазию альвеолоцитов (чаще при ТС-ЛАМ) [6].

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ повышает точность идентификации неопластических клеток и позволяет отличать клетки ЛАМ от других неопластических гладкомышечных клеток. ЛАМ-клетки экспрессируют миогенные маркеры, такие как альфа-гладкомышечный актин и десмин, но характерным иммунофенотипом является совместная экспрессия гладкомышечных и меланоцитарных маркеров, включая HMB-45, мелан-А и фактор транскрипции микрофальмии. Наиболее информативной для диагностики ЛАМ считается коэкспрессия миогенных маркеров и HMB-45. Еще один белок, бета-катенин, обсуждается в качестве более эффективного ИГХ-маркера ЛАМ [6, 21].

Таким образом, ЛАМ имеет несколько отличительных признаков злокачественных опухолей: неконтролируемую пролиферацию клеток, устойчивость к гибели клеток, повышенную экспрессию генов, контролирующих метастазирование, иммунное уклонение [22].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 45 лет, 07.09.2023 поступила в ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница» с диагнозом: *ЛАМ легких, диффузная форма, прогрессирующее течение*. Осложнение основного клинического диагноза: *Дыхательная недостаточность 1–2 степени*. Сопутствующие диагнозы: *Кисты печени. Железистый полип эндометрия. Миома матки малых размеров. Кисты левого яичника. Миокардиострофия. Тахикардальный синдром*.

Анамнез жизни: профессиональную вредность, курение отрицает. Аллергоанамнез без особенностей.

Гинекологический анамнез: беременности — 3, неразвивающиеся беременности — 2, роды — 1 (кесарево сечение). В 2004 г. пациентка перенесла лапаротомию по поводу пельвиоперитонита, развившегося на фоне правостороннего гнойного сальпингита, разрыва кисты левого яичника: проведена сальпингэктомия справа. Позднее выполнен сальпинголизис слева. После проведенной в 2022 г. гистероскопии выставлен диагноз: *Железистый полип эндометрия*.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считает себя больной с 2019 г., когда впервые отметила появление одышки и снижение толерантности к физическим нагрузкам. С жалобами на одышку, возникающую при физической нагрузке, и слабость обратилась к терапевту в г. Томске.

Объективно: грудная клетка симметрична, частота дыхательных движений (ЧДД) в покое — 20 в минуту, дыхание везикулярное, ослабленное, единичные сухие хрипы на выдохе. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 78 уд/мин. Артериальное

давление (АД) — 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий. Отеков нет.

Спирометрия: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 65%, ОФВ1 — 33%, индекс Тиффно — 53%. После теста с сальбутамолом (3 вдоха) зафиксирован прирост ОФВ1 на 48%. Отмечено улучшение проходимости по крупным бронхам на 76%, по средним — на 35%, по мелким — на 95%. Определена выраженная дыхательная недостаточность по обструктивному типу, тест с бронхолитиком положительный.

Для исключения тромбоэмболии ветвей легочной артерии (ТЭЛА) выполнена сцинтиграфия легких: при полипозиционном исследовании в планарном режиме визуализировалось достаточно однородное распределение радиофармпрепарата в проекции легкого. Участков гипоперфузии индикатора в легочных полях выявлено не было, признаки ТЭЛА отсутствовали.

В 2020 г. в связи с сохраняющимися жалобами на одышку при физической нагрузке проведена КТ органов грудной клетки (ОГК), на которой выявлена картина интерстициального заболевания легких, в большей степени соответствующая ЛАМ. Назначена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, по результатам которой отмечалась картина кист правой доли печени.

Для верификации диагноза выполнена видеоторакоскопическая биопсия легкого справа. На гистологическом препарате фрагмента легкого установлен очаговый фиброз висцеральной плевры, интерстициальный перибронхиальный периваскулярный пневмофиброз. В просвете некоторых альвеол отмечались свежие очаговые кровоизлияния, единичные альвеолы были эмфизематозно расширены, капилляры межальвеолярных перегородок неравномерно полнокровны. На этом фоне привлекало внимание наличие распространенной очаговой пролиферации эпителиоподобных и гладкомышечных клеток в стенках мелких бронхов, бронхиол по ходу кровеносных и лимфатических сосудов легких, в плевре.

ИГХ-исследование: опухолевые клетки (миофибробластоподобные клетки веретенообразной формы с малыми ядрами и эпителиоподобные клетки с крупными ядрами и прозрачной цитоплазмой) экспрессируют SMA, melanosome (clone HMB-45, меланоцитарный маркер), desmin (мышечный маркер), в атипичных гладкомышечных клетках также отмечена ядерная экспрессия ER и PR; CD34 экспрессируется эндотелием опухолевых пролифератов; экспрессии cytokeratin не выявлено. Заключение: *гистологическая картина с учетом иммунофенотипа опухолевых клеток соответствует ЛАМ легких.*

Пациентка с гистологическим материалом консультирована в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, где в 2020 г. подтвержден диагноз: *ЛАМ легких, прогрессирующее течение.* Назначен сиролimus 1 мг 1 раз в день.

В 2021 г. в связи с отсутствием стабилизации процесса доза сиролимуса увеличена до 2 мг 1 раз в день, добавлен Ультибро бризхалер 50 мкг + 110 мкг 1 раз в сутки.

В 2022 г. на контрольной КТ ОГК отмечались множественные диффузные кисты обоих легких, отдельно в S3 слева с умеренным увеличением их размеров. Очаги в S9 слева без динамики. Уплотнение, умеренное утолщение стенок бронхов. КТ-признаки кист в печени без динамики.

По данным спирометрии бронхообструкция сохранялась. В целях купирования бронхообструкции назначен ингалятор Спиролто 2,5/2/5 мкг/доза по 2 вдоха утром.

В 2023 г. после смены места жительства и в связи с жалобами на прогрессирующую одышку при физической нагрузке, снижение толерантности к физической нагрузке, редкий малопродуктивный кашель пациентка госпитализирована в ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница».

Объективно: грудная клетка симметрична, ЧДД — 20 в минуту, дыхание везикулярное, ослабленное. С обеих сторон выслушивались сухие свистящие хрипы в нижних долях на форсированном выдохе. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС — 86 уд/мин. АД — 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий.

Электрокардиография: синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография: отклонений не выявлено

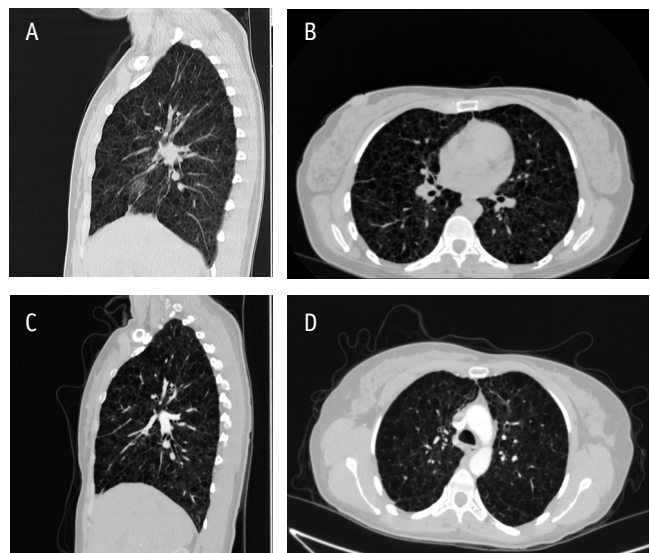
КТ ОГК: грудная клетка обычной формы. В плевральных полостях жидкости не выявлено. По легочным полям распространённые тонкостенные кисты до 10 мм диаметром с интактной паренхимой между ними. Паренхиматозные тяжи, спайки S5 с двух сторон. Трахея и главные бронхи не изменены. Средостение расположено по срединной линии. Внутригрудные, подмышечные лимфоузлы на уровне исследования не увеличены.

Таким образом, в 2023 г. по сравнению с 2019 г. по результатам КТ наблюдалось прогрессирование заболевания в виде увеличения диаметра кист и их тенденции к сливанию (рис. 2).

Спирометрия: ЖЕЛ — 94,0%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 84,9%, ОФВ1 — 45,8%, индекс Тиффно — 48,6%, пиковая объемная скорость — 55,9%, максимальная объемная скорость выдоха при выдохе 25–50–75% ФЖЕЛ — 23,9–16,2–17,5%, средняя объемная скорость — 23,1%. Проба с бронхолитиком отрицательная.

Рис. 2. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациентки в год обращения (А, В) и через четыре года лечения ингибитором mTOR (С, D). *Иллюстрации авторов*

Fig. 2. Chest CT scans of the patient taken at initial visit (A, B) and after four years of mTOR inhibitor therapy (C, D). *Illustrations: courtesy of authors*



Несмотря на увеличение ЖЕЛ, прирост ОФВ1 в динамике (на фоне регулярного использования длительно действующих бронхолитиков), сохранялось нарушение бронхиальной проходимости.

При бактериологическом исследовании мокроты обнаружены *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*.

Выполнены лабораторные исследования. Общий анализ крови: эритроциты — $4,76 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 139 г/л, гематокрит — 39,3%, лейкоциты — $6,4 \times 10^9/л$, тромбоциты — $305 \times 10^9/л$, нейтрофилы — 63,8%, лимфоциты — 26,2%, моноциты — 8,4%, базофилы — 0,5%, эозинофилы — 1,1%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 38 мм/ч.

Биохимия крови: глюкоза — 4,5 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 12,3 U/L, аспартатаминотрансфераза — 20,7 U/L, общий билирубин — 8,8 мкмоль/л, С-реактивный белок — 5,35 мг/л, креатинин — 82,2 мкмоль/л, общий белок — 69,0 г/л, мочевины — 2,8 ммоль/л, холестерин общий — 5,51 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности — 1,56 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности — 3,95 ммоль/л, триглицериды — 0,92 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 2,55, натрий — 140 ммоль/л, калий — 4,1 ммоль/л, хлор — 108 ммоль/л.

Биохимия крови (онкомаркеры): СА125 — 24,79 ед/мл, НЕ4 — 52,6 пмоль/л, индекс Рома — 8,57%.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время — 28,1 сек, протромбиновое время — 10,5 сек, протромбин по Квику — 103,6%, международное нормализованное отношение — 1,05, тромбиновое время — 18,6 сек, фибриноген — 4,11 г/л, D-димер — 0,18 нг/мл.

Анализ крови на иммуноглобулин Е общий: 6,29 МЕ/мл.

Общий анализ мочи: без особенностей.

Микроскопическое исследование мазка влагалища: плоский эпителий — 2–5, лейкоциты — 1–3, кокки ++, гонококки, трихомонады не обнаружены.

КТ-признаки кист в печени без динамики.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза: миома матки; кистозноизмененный левый яичник.

Пациентка находилась на кислородотерапии (в среднем поток 5 л в минуту), так как уровень сатурации опускался до 92–93%; при кислородотерапии поднимался до 99%. В связи с выраженным бронхообструктивным синдромом и низкими показателями спирометрии пациентке был назначен дексаметазон внутримышечно.

Состояние больной стабилизировалось. Однако с учетом резких нарушений показателей функции внешнего дыхания, низкой концентрации сиролимуса в крови (менее 1 нг/мл) пациентка была направлена на консультацию в НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний (г. Санкт-Петербург).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном наблюдении о диагнозе ЛАМ заставляют задуматься возраст и пол пациентки [23], нарастающая одышка при физической нагрузке, данные КТ легких (выявление диффузных легочных кист), хотя эти изменения требуют проведения дифференциальной диагностики с многими заболеваниями, имеющими схожие признаки [24].

Такие респираторные симптомы, как кашель, боль в груди, вторичные инфекционные процессы, встречаются примерно у четверти больных ЛАМ [24]. В нашем случае жалобы на боль в груди, кровохарканье не наблюдались. В общем анализе крови у больных нередко увеличивается СОЭ (часто при развитии пневмохилоторакса).

В отличие от многих интерстициальных заболеваний легких, для ЛАМ характерно первоначальное появление симптомов бронхиальной обструкции и присоединение рестриктивных признаков на более поздних стадиях. Часто диагностику затрудняет положительная проба с бронходилататорами, встречающаяся примерно у трети больных [7], что отмечалось и у данной пациентки.

КТ-картина была достаточно характерна, однако для дифференциальной диагностики с другими интерстициальными поражениями легких требуются дополнительные методы исследования, такие как биопсия легких и УЗИ органов живота и малого таза. Проведенная нашей пациентке биопсия легких верифицировала диагноз ЛАМ, а наличие миомы матки, кисты яичника, кисты печени требует динамического наблюдения в связи с возможным развитием мультифокального ЛАМ. Т. Pongsuvareeyakul и соавт. (2021) обобщили случаи мультифокального ЛАМ, затрагивающего матку, яичники, периадренальные сосуды и печень [25].

Одной из причин ухудшения состояния больной в описываемом наблюдении могла быть смена места жительства.

Базовым патогенетическим препаратом в лечении ЛАМ на сегодняшний день является сиролимус — ингибитор mTOR, подавляющий функцию VEGF-D и пролиферацию лимфоцитов, стабилизирующий функцию легких, что позволяет замедлить в них морфологические изменения [24, 26].

Поскольку, согласно Руководству Европейского респираторного общества по диагностике и лечению лимфангиолейомиоматоза (2010), сиролимус должен назначаться только врачами, имеющими опыт иммуносупрессивной терапии при лечении таких больных, целесообразным представляется наблюдение данной пациентки в НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний (г. Санкт-Петербург).

Ингибиторы mTOR часто замедляют прогрессирование ЛАМ, они не обращают вспять кистозные изменения при ЛАМ, неэффективны у некоторых пациентов и могут иметь побочные эффекты, которые исключают их использование; таким образом, разработка альтернативных методов лечения ЛАМ имеет решающее значение [15]. mTOR регулирует клеточный метаболизм, пролиферацию путем передачи сигналов через белковые комплексы mTORC1 и mTORC2. Первый из них чувствителен к рапамицину, второй — устойчив. Поэтому активно изучается путь mTORC2, модулирующий актиновый цитоскелет, и другие, например путь ERK, связанный с передачей сигналов эстрогена. ERK принадлежит к семейству митоген-активируемых протеинкиназ и играет ключевую роль в онкогенезе, включая пролиферацию, миграцию и инвазию раковых клеток.

Малоизученный путь mTORC2 влияет на миграцию клеток ЛАМ, регулируя передачу сигналов RhoA (клеточных сигнальных белков), которые играют ключевую роль в процессе эпителиально-мезенхимального перехода, вносящего значительный вклад в миграцию и инвазивность клеток ЛАМ. Терапевтический потенциал сигнального пути mTORC2 — RhoA подтверждают результаты исследования комбинированного использования сиролимуса (mTORC1-путь) и симвастина (mTORC2-путь) [26, 27]. mTORC2-зависимая активация RhoA блокирует активацию апоптоза TSC2-мутантных клеток, что предположительно объясняет эффект комбинации симвастина и сиролимуса в *in vitro* и *in vivo* моделях ксенографтных опухолей из ЛАМ-клеток.

Таким образом, изучение интеграции взаимосвязанных путей может способствовать раскрытию патогенеза этого

сложного заболевания и определению эффективных методов терапии [27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛАМ — редкое поражающее женщин заболевание, вызванное соматическими мутациями в генах *TSC1* или *TSC2* и харак-

теризующееся нарушением регуляции многих сигнальных путей клеток, различными популяциями клеток ЛАМ. Понимание взаимодействия опухоли и хозяина при ЛАМ может дать представление о разработке новых терапевтических стратегий, в том числе комбинированных, превосходящих по эффективности сиролиму

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Чулков В.С. — создание концепции статьи, утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного содержания; Оконенко Т.И. — проверка критически важного содержания, обработка материала, написание и редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Румянцев Е.Е. — написание и редактирование текста рукописи, обработка материала; Прошина Л.Г. — редактирование текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лесько А.Ю. — сбор и анализ данных (курация пациентки).

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Chulkov, V.S. — concept of the article, approval of the text of the manuscript for publication, verification of critical content; Okonenko, T.I. — approval of the text of the manuscript for publication, data processing, preparation and editing of the text of the article, verification of critical content; Rumyantsev, Ye.Ye. — preparation and editing of the text of the article, data processing; Proshina, L.G. — editing of the text of the article, verification of critical content, approval of the text of the manuscript for publication; Les'ko, A.Yu. — data collection and processing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare that there was no external funding for this study.

Этическое утверждение / Ethics approval

Пациентка предоставила письменное информированное согласие на публикацию данных.
The patient provided written informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Чулков Василий Сергеевич / Chulkov, V.S. — д. м. н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «НовГУ». eLIBRARY.RU SPIN: 8001-0051. <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>. E-mail: Vasily.Chulkov@novsu.ru
Оконенко Татьяна Ивановна / Okonenko, T.I. — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой общей патологии ФГБОУ ВО «НовГУ». eLIBRARY.RU SPIN: 5595-3709. <https://orcid.org/0000-0002-7431-3777>. E-mail: Tatyana.Okonenko@novsu.ru
Румянцев Егор Евгеньевич / Rumyantsev, Ye.Ye. — старший преподаватель кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «НовГУ». eLIBRARY.RU SPIN: 9624-5883, <https://orcid.org/0000-0003-4350-5503>. E-mail: Egor.Rumyantsev@novsu.ru
Прошина Лидия Григорьевна / Proshina, L.G. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой морфологии человека ФГБОУ ВО «НовГУ». eLIBRARY.RU SPIN: 7455-4958. <https://orcid.org/0000-0002-0791-4353>. E-mail: Lidiya.Proshina@novsu.ru
Лесько Алеся Юрьевна / Les'ko, A.Yu. — врач-терапевт поликлиники «Поликлиника «Полимедика Новгород Великий». eLIBRARY.RU SPIN: 2161-1244. <https://orcid.org/0000-0002-6428-1409>. E-mail: alesyalesko@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Criner R.N., Al-Abcha A., Lambert A.A., Han M.K. Lung diseases unique to women. *Clin. Chest Med.* 2021;42(3):507–16. DOI:10.1016/j.ccm.2021.04.014
- McCarthy C., Gupta N., Johnson S.R., Yu J.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(11):1313–27. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00228-9
- Mendonça L.P., Costa N.S.X., do Nascimento E.C.T., de Oliveira M.R. et al. Small airways morphological alterations associated with functional impairment in lymphangioleiomyomatosis. *BMC Pulm. Med.* 2024;24(1):22. DOI: 10.1186/s12890-023-02837-2
- Glasgow C.G., El-Chemaly S., Moss J. Lymphatics in lymphangioleiomyomatosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2012;21(125):196–206. DOI: 10.1183/09059180.00009311
- Shah J.M., Patel J.T., Shah H., Dadigiri H. et al. The epidemiology and clinical features of lymphangioleiomyomatosis (LAM): a descriptive study of 33 case reports. *Cureus.* 2023;15(8):e43513. DOI: 10.7759/cureus.43513
- Sathirareuangchai S., Shimizu D., Vierkoetter K.R. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case report and literature review. *Hawaii J. Health Soc. Welf.* 2020;79(7):224–9.
- Илькович М.М., ред. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 440 с. Ilkovich M.M., ed. *Diffuse parenchymal lung diseases*. M.: GEOTAR-Media; 2021. 440 p. (in Russian)
- Fidalgo da Silva E., Fong J., Roye-Azar A., Nadi A. et al. Beyond protein synthesis; the multifaceted roles of tuberin in cell cycle regulation. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;9:806521. DOI:10.3389/fcell.2021.806521
- 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):1354–66. DOI: 10.1164/rccm.201411-2094CI
- Корнилов Д.О., Тряпицын М.А., Гребнев Д.Ю. mTOR: сигнализация, регуляция, влияние на метаболизм, роль в регуляции продолжительности жизни и опухолевого роста. *Известия Коми научного центра УрО РАН.* 2021;5(51):104–15. Kornilov D.O., Tryapitsyn M.A., Grebnev D.Yu. mTOR: signaling, regulation, effect on metabolism, role in the regulation of life expectancy and tumor growth. *Proceedings of the Komi Science Centre Ural Branch Russian Academy of Sciences.* 2021;5(51):104–15. (in Russian). DOI: 10.19110/1994-5655-2021-5-104-115
- Park S., Lee E.J. Lymphangioleiomyomatosis and mTOR inhibitors in real world — a narrative review. *J. Thorac. Dis.* 2023;15(11):6333–44. DOI: 10.21037/jtd-23-778
- Yoon H.Y., Moon S.J., Kim S.Y., Park J.S. et al. Diagnostic value of serum vascular endothelial growth factor-D in Korean patients with lymphangioleiomyomatosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2024;18:17534666241272928. DOI:10.1177/17534666241272928

13. Revilla-López E., Ruiz de Miguel V., López-Meseguer M., Berastegui C. et al. Lymphangioleiomyomatosis: searching for potential biomarkers. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023;10:1079317. DOI: 10.3389/fmed.2023.1079317
14. Esposito A.J., Imani J., Shrestha S., Bagwe S. et al. Lymphangioleiomyomatosis: circulating levels of FGF23 and pulmonary diffusion. *J. Bras. Pneumol.* 2023;49(2):e20220356. DOI: 10.36416/1806-3756/e20220356
15. Gibbons E., Minor B.M.N., Hammes S.R. Lymphangioleiomyomatosis: where endocrinology, immunology and tumor biology meet. *Endocr. Relat. Cancer.* 2023;30(9):e230102. DOI: 10.1530/ERC-23-0102
16. Tai J., Liu S., Yan X., Huang L. et al. Novel developments in the study of estrogen in the pathogenesis and therapeutic intervention of lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2024;19(1):236. DOI: 10.1186/s13023-024-03239-1
17. Johnson S.R. Lymphangioleiomyomatosis. In: Cottin V., Richeldi L., Brown K., McCormack F.X., eds. *Orphan lung diseases: a clinical guide to rare lung disease*. Cham: Springer; 2023: 335–51.
18. Gupta N., Lee H.S., Ryu J.H., Taveira-DaSilva A.M. et al. The NHLBI LAM Registry: prognostic physiologic and radiologic biomarkers emerge from a 15-year prospective longitudinal analysis. *Chest.* 2019;155(2):288–96. DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.016
19. Kundu N., Holz M.K. Lymphangioleiomyomatosis: a metastatic lung disease. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2023;324(2):C320–6. DOI: 10.1152/ajpcell.00202.2022
20. Wakamiya T., Sugita Y., Hashiguchi M., Iwasaka T. et al. Tuberous sclerosis complex associated with papillary serous carcinoma of the peritoneum, lymphangioleiomyomatosis, and angiomyolipoma. *Case Rep. Pathol.* 2011;2011:564260. DOI: 10.1155/2011/564260
21. Marciniak A., Nawrocka-Rutkowska J., Brodowska A., Starczewski A. et al. Lymphangioleiomyomatosis with tuberous sclerosis complex — a case study. *J. Pers. Med.* 2023;13(11):1598. DOI:10.3390/jpm13111598
22. Pacheco-Rodriguez G., Steagall W.K., Samsel L., Dagur P.K. et al. Circulating lymphangioleiomyomatosis tumor cells with loss of heterozygosity in the TSC2 gene show increased aldehyde dehydrogenase activity. *Chest.* 2019;156(2):298–307. DOI: 10.1016/j.chest.2019.03.040
23. Johnson S.R., Whale C.I., Hubbard R.B., Lewis S.A. et al. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax.* 2004;59(9):800–3. DOI: 10.1136/thx.2004.023283
24. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J., Fabre A. et al. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.)*. 2020;16(2):200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020
25. Pongsuwareeyakul T., Maleki S., DeNardo B.D., Dizon D.S. et al. Sporadic uterine lymphangioleiomyomatosis (LAM): report of a unique case arising in the lower uterine segment with short review. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2021;37:100812. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100812
26. Wang Q., Luo M., Xiang B., Chen S. et al. The efficacy and safety of pharmacological treatments for lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Res.* 2020;21(1):55. DOI: 10.1186/s12931-020-1316-3
27. Song X., Cai H., Yang C., Xue X. et al. Possible novel therapeutic targets in lymphangioleiomyomatosis treatment. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020;7:554134. DOI: 10.3389/fmed.2020.554134
28. Goncharova E.A., Goncharov D.A., Li H., Pimtong W. et al. mTORC2 is required for proliferation and survival of TSC2-null cells. *Mol. Cell. Biol.* 2011;31(12):2484–98. DOI: 10.1128/MCB.01061-10 

Поступила / Received: 04.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 31.03.2025