УДК: 612.085.1; 612.216.2; 612.235; 616.079 DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(3).87-97

Корреляционные связи между структурными и функциональными изменениями дыхательной системы у больных с лимфангиолейомиоматозом

А.В. Черняк[1,2], М.Х. Мустафина[3,1], М.А. Макарова[4,1,2], П.В. Пахомов[5], Е.С. Першина[6], С.Д. Горбунков[1], Ф.Ю. Копылов[3]

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр.10
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 115487, г. Москва, ул. Академика Миллионщикова, д.1
[3]Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[4]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6
[5]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, Россия,123182, г. Москва, Волоколамское ш., 30, к. 2
[6]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8

Реферат. Введение. Лимфангиолейомиоматоз – редкое прогрессирующее системное заболевание, которое обычно приводит к кистозному поражению легких. При проведении компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки у подавляющего большинства женщин с лимфангиолейомиоматозом выявляют четко очерченные округлые тонкостенные кисты, расположенные симметрично и равномерно в обоих легких. Структурные изменения легких приводят к снижению функции системы дыхания. **Целью** данного исследования являлись оценка клинико-функциональных и структурных изменений легких и определение наличия корреляционных связей между ними у больных с лимфангиолейомиоматозом. **Материалы и методы.** Было проведено поперечное обсервационное исследование 36 женщин с лимфангиолейомиоматозом в возрасте от 28 до 68 лет, наблюдающихся в Национальном регистре Российского респираторного общества больных с лимфангиолейомиоматозом. У всех пациенток было проведено анкетирование, оценка одышки, анализ данных компьютерной томографии с определением объема кистозной трансформации легких (%) и результатов комплексного исследования функции дыхания. Статистический анализ проводили с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки характера распределения количественных переменных использовали критерий W-тест Шапиро-Уилка. Для переменных с нормальным распределением данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD), для остальных – как медиана (Me) (нижний квартиль; верхний квартиль). Для категориальных переменных определяли долю и абсолютное количество значений. Корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости в исследовании составил 0,05. **Результаты и их обсуждение**. Объем кист составил 22 (7;34) %. Снижение показателя диффузионной способности легких выявлено у 25 (69%) человек. У 19 (53%) человек диагностировали обструктивный тип вентиляционных нарушений. Рестриктивные нарушения, смешанный тип и неспецифический паттерн нарушения вентиляции диагностировали по 1 случаю. Значение индекса неравномерности распределения вентиляции составило 18% (12;26), этот показатель был увеличен у 21 (58%) пациентки. Выявлены статистически значимые корреляционные связи между клинико-функциональными и структурными показателями. Наиболее сильные связи выявлены между объемом кист в процентном отношении от общего объема легких и показателем диффузионной способности легких (R=-0,622, p<0,005), индексом неравномерности распределения вентиляции (R=0,561, p<0,005). **Выводы.** Диффузионная способность легких снижена у большинства женщин с лимфангиолейомиоматозом. Для больных с этим орфанным заболеванием характерны такие нарушения механики дыхания, как обструктивный тип вентиляционных нарушений, неравномерность распределения вентиляции и наличие воздушной ловушки легких. Клинико-функциональные показатели коррелируют с объемом кистозной трансформации легких у больных с лимфангиолейомиоматозом.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, кисты в легких, функция системы дыхания, спирометрия, диффузионная способность легких, компьютерная томография высокого разрешения.
Для цитирования: Черняк А.В., Мустафина М.Х., Макарова М.А., [и др.]. Корреляционные связи между структурными и функциональными изменениями дыхательной системы у больных с лимфангиолейомиоматозом // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 3. – С. 87–97. **DOI:** 10.20969/VSKM.2025.18(3).87-97.

Correlation between structural and functional changes in the respiratory system of patients with lymphangioleiomyomatosis

Alexander V. Cherniak[1,2], Malika Kh. Mustafina[3,1], Marina A. Makarova[4,1,2], Pavel V. Pakhomov[5], Ekaterina S. Pershina[6], Stanislav D. Gorbunkov[1], Philipp Yu. Kopylov[3]

[1]Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, 28 Orekhovy Blvd., Bldg. 10, 115682 Moscow, Russia
[2]City Clinical Hospital named after S.S. Yudin of Moscow Department of Health, 1 Academician Millionshchikov str., 115487 Moscow, Russia
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Trubetskaya str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia
[4]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Bldg. 6, 117513 Moscow, Russia
[5]National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, 30 Volokolamskoye Hwy, Bldg. 2, 123182 Moscow, Russia
[6]N.I. Pirogov City Clinical Hospital No.1, Moscow Health Department, 8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

Abstract. **Background.** Lymphangioleiomyomatosis is a rare progressive systemic disease that usually leads to cystic lung lesions. High-resolution computed tomography of the lungs reveals well-defined rounded thin-walled cysts located symmetrically and evenly in both lungs in the majority of women with lymphangioleiomyomatosis. Structural changes in the lungs lead to a reduced lung function. **Aim.** The aim of this study was to evaluate clinical, functional, and structural changes in the lungs and determine whether there are any correlations between them in patients with lymphangioleiomyomatosis. **Materials and Methods.** A cross-sectional observational study was conducted in 36 women with lymphangioleiomyomatosis, aged 28 to 68 years, observed in the National Registry of the Russian Respiratory Society of Lymphangioleiomyomatosis Patients. All patients underwent questionnaires, dyspnea assessment, and computed tomography data analysis with determination of the volume of lung cystic transformation (%) and pulmonary function results. Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10.0 applied software package (StatSoft Inc., USA). To assess the distribution characteristics of quantitative variables, the Shapiro-Wilk W-test was used. For variables with a normal distribution, data are presented as mean ± standard deviation (SD), while for the others they were presented as median (Me) (lower quartile; upper quartile). For categorical variables, the proportion and absolute number of values were determined. Correlation analysis was conducted using Spearman's rank correlation. The significance level was set at 0.05 in the study. **Results and Discussion.** The volume of cysts was 22 (7;34) %. In 25 (69%) patients, a decrease was detected in the diffusion capacity index. Obstructive impairments were diagnosed in 19 (53%) patients. Restrictive impairments, mixed disorder, and non-specific ventilatory impairment patterns were diagnosed in 1 case each. The value of the "poorly communicating fraction" was 18 (12; 26) %, this index was increased in 21 (58%) patients. Statistically significant correlations were found between clinical, functional, and structural indicators. The strongest correlations were found between the volume of lung cysts in %, the diffusion capacity index ($R=-0.622$, $p<0.005$), and "poorly communicating fraction" ($R=0.561$, $p<0.005$). **Conclusion.** The diffusion capacity of the lungs is reduced in the majority of women with lymphangioleiomyomatosis. Patients with lymphangioleiomyomatosis are characterized by respiratory mechanics disorders, such as obstructive impairments, ventilation distribution heterogeneity at rest, and air trapping. Clinical and functional indicators correlate with the volume of lung cystic transformation in lymphangioleiomyomatosis patients.

Keywords: lymphangioleiomyomatosis, cysts in the lungs, lung function, spirometry, diffusion capacity, high-resolution computed tomography

For citation: Cherniak, A.V.; Mustafina, M.Kh.; Makarova, M.A.; et al. Correlation between structural and functional changes in the respiratory system of patients with lymphangioleiomyomatosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (3), 87-97. **DOI:** 10.20969/VSKM.2025.18(3).87-97.

Введение. Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое прогрессирующее системное заболевание, которое обычно приводит к кистозному поражению легких. ЛАМ вызывается мутациями в генах туберозного склероза (ТС), кодирующих гамартин (TSC1) и туберин (TSC2). В результате мутаций в этих белках возникает индуцированная mTOR (сигнальный комплекс мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) регулирует клеточный метаболизм, рост и выживание клеток) аномальная пролиферация ЛАМ–клеток [1]. Диагностируется ЛАМ преимущественно у женщин. Спорадическая форма ЛАМ преобладает [2] и обусловлена соматическими мутациями в генах ТС. Распространенность составляет приблизительно 1–8 случаев на 1 миллион женщин [3,4], по данным Evelyn Lynn до 21 случая на 1 млн женщин [5]. Также встречается и ЛАМ, ассоциированный с ТС, при котором характерная кистозная трансформация легких выявлена на фоне ТС.

Поражение легких при ЛАМ является следствием диффузной инфильтрации неопластическими гладкомышечными клетками лимфатических сосудов, стенок дыхательных путей, кровеносных сосудов и интерстициального пространства [6]. При проведении компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения органов грудной клетки около 80% женщин с ЛАМ после 40 лет имеют четко очерченные округлые тонкостенные кисты, расположенные симметрично и равномерно в обоих легких [7]. Кисты в легких могут образовываться вследствие сдавления бронхиол в результате пролиферации ЛАМ-клеток. Причиной образования таких кист также может быть нарушение структуры эластических волокон в участках гладкомышечных разрастаний [8].

В клинической картине ЛАМ преобладают респираторные изменения, чаще всего прогрессирующая одышка, рецидивирующие пневмоторакс и хилоторакс. Также могут отмечаться жалобы на кашель, кровохарканье, боль в грудной клетке, усталость. Кроме поражения легких, при ЛАМ могут диагностироваться ангиомиолипомы почек, абдоминальная лимфаденопатия и лимфангиолейомиомы, экстраторакальные хилезные изменения такие, как хилезный асцит, хилоперикардит, хилорея, хилурия, лимфатическая метрорея.

При клиническом подозрении у женщин с типичной кистозной трансформацией по данным КТ легких и выявлением внелегочных проявлений заболевания и/или уровнем в сыворотке эндотелиального фактора сосудов D (VEGF-D) 800 пг/мл и более, и/или при наличии ТС диагноз ЛАМ может быть с уверенностью выставлен без хирургической биопсии легкого [9].

Выраженные структурные изменения системы дыхания при ЛАМ приводят к характерным функциональным нарушения системы дыхания – обструктивным нарушениям вентиляции и снижению диффузионной способности легких (DLCO) [10]. Исследование функции системы дыхания рекомендуется проводить планово каждые 6–12 месяцев [11], поскольку результаты обследования играют важную роль не только при диагностике заболевания, но и при определении тактики и эффективности проводимой терапии [12]. Кроме того, показано, что такие функциональные показатели, как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и DLCO являются основными факторами, определяющими выживаемость при ЛАМ [10].

При сравнении данных КТ и спирометрии выявляется корреляционная связь между объемной площадью поражения на КТ и ОФВ1 [8,12,13]. Несмотря на наличие в литературе свидетельство том, что нарушение газообмена, оцениваемое по DLCO, наблюдают у 82–96% пациентов [10,14-17] и считают наиболее частым патофизиологическим проявлениями ЛАМ, как и увеличение остаточного объема легких (ООЛ), данные о зависимости газообменной функции легких от структурных изменений легких носят противоречивый характер, как и для ОФВ1 [13,18]. В доступной нам литературе отсутствуют работы о связи выраженности неравномерности вентиляции и воздушной ловушки от кистозной трансформации легких по данным КТ.

Цель исследования.

Целью данного исследования являлись оценка клинико-функциональных и структурных изменений легких и определение наличия корреляционных связей между ними у больных с ЛАМ.

Материалы и методы.

Проведено поперечное обсервационное исследование 36 женщин с ЛАМ в возрасте от 28 до 68 лет, наблюдающихся в Национальном регистре Российского респираторного общества (РРО) больных с лимфангиолейомиоматозом. Диагноз заболевания устанавливали на основании диагностических критериев ЛАМ, сформулированных группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества (ERS) в руководстве по диагностике и лечению ЛАМ [12]: характерной кистозной трансформации легких по данным КТ легких и свойственной ЛАМ патологической картины в биоптате легкого или пациентки имели характерные изменения в легких на КТ в сочетании с хотя бы одним внелегочным проявлением заболевания (ангиомиолипомой в почках, хилотораксом, хилезным асцитом, забрюшинной лимфангиолейомиомой или поражением ЛАМ лимфатических узлов) или уровнем VEGF-D 800 пг/мл и более или наличие ТС [9].

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, доступность способность технически приемлемо выполнить комплексное функциональное исследование в соответствии с критериями качества исследования [19-22]. Критериями исключения являлись возраст менее 18 лет и перенесенный пневмоторакс в течение 4 недель.

Комплексное функциональное исследование, включающее в себя форсированную спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (CO) методом одиночного вдоха с задержкой дыхания, выполняли в 2 медицинских учреждениях – в ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России (НИИ пульмонологии) и в Университетской клинической больнице №1 ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовском университете) в рамках гранта РНФ № 24-15-00549 и инициативной научно-исследовательской работы «Разработка методов неинвазивной диагностики хронических заболеваний лёгких с использованием протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха».

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование прошло одобрение этическим комитетом Сеченовского университета (Локальный этический протокол № 02-23 от 26.01.2023), а также проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT05727852).

Функциональные исследования проводили с соблюдением стандартов качества исследования [19-22] с помощью оборудования PowerCube Diffusion (Ganshorn, Германия) и MasterScreen Body (Jaeger Erich Viasys Healthcare, Германия). До выполнения комплексного обследования у всех пациенток измеряли рост и массу тела (без обуви и верхней одежды).

Анализировали следующие параметры:

1) форсированной спирометрии: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, среднюю объемную скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ (СОС25-75), максимальную объёмную скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ (МОС75);

2) бодиплетизмографии: жизненную и общую емкости легких (ЖЕЛ и ОЕЛ, соответсвенно), ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ), резервный объем выдоха (РОвыд) и емкость вдоха (Евд);

3) измерения диффузионной способности легких: DLCOc – DLCO с коррекцией на гемоглобин, альвеолярный объем (VA) и фактор, который отражает потребление CO в легких (KCOc).

4) индекс неравномерности распределения вентиляции (ИНВ), где ИНВ=(1- VA/ОЕЛ)*100% [23].

Результаты представлены в процентах от должных значений (%долж.: отношение полученного значения к должному значению, результат умножен на 100%) и z-оценке, где z-оценка – это число стандартных отклонений (SD) между измеренной величиной и должным значением). В качестве должных значений использовали уравнения референсных (должных) величин GLI (Global Lung function Initiative), разработанная и рекомендуемая для использования Европейским респираторным обществом (ERS) [24,25].

Наличие патологических отклонений индексов функции системы дыхания определяли по значению z-оценки, где нормальными значениями z-оценки считали диапазон от –1,645 до +1,645 и выделяли 3 степени тяжести снижения или увеличения индексов: легкую, среднюю и тяжелую [25].

Для оценки типов вентиляционых нарушений использовали стандартные критерии: для обструктивных нарушений – снижение отношения ОФВ1/ФЖЕЛ ниже 5-процентиля (нижняя граница нормы (НГН) равна z-оценке=-1,645); для рестриктивных нарушений – снижение ОЕЛ ниже 5-процентиля; для смешанных - снижение отношения ОФВ1/ФЖЕЛ и ОЕЛ одновременно ниже 5-процентиля [25]. Также выделяли неспецифический паттерн нарушения вентиляции – снижение ФЖЕЛ или ОФВ1 при отношении ОФВ1/ФЖЕЛ и ОЕЛ > НГН [25].

Всем пациентам проводилась КТ органов грудной кости на томографе Canon Aquilion One 640 (Canon Medical Systems Corporation, Япония). Исследования проводились в положении пациента лежа на спине с задержкой дыхания на максимальном вдохе, без внутривенного контрастирования. Область сканирования охватывала верхушку и основание легких. Напряжение трубки составляло 120 кВ, сила тока настраивается автоматически в зависимости от топограммы; направление сканирования – от диафрагмы к верхушкам легких; поле обзора (FOV) – 500 мм; толщина срезов – от 0,5 до 1,25 мм; фильтр реконструкции (kernel) – FC56/FC30. Сканирование выполнялось при задержке дыхания на глубине вдоха.

Постобработка полученных данных производилась на рабочей станции AW GE HealthCare (Advantage Workstation версии 4.7, GE HealthCare, США) с помощью программного обеспечения Thoracic VCAR (Volume Computer-Assisted Reading), которое использует сложные алгоритмы для автоматического выявления и сегментации легких и дыхательных путей, что снижает время и повышает точность работы. Программное обеспечение также позволяет разделить легкие на доли для более детального анализа.

Количественный анализ

Программа количественно оценивает легочную паренхиму по диапазонам плотности и предоставляет цветовое картирование на основе пороговых значений в пределах сегментированной области (что позволяет выявить кисты, эмфизему, консолидацию или матовое стекло). Мы использовали для анализа пороговые значения для получения сегментации обоих легких и количественной оценки кист (−1024/−950 ед. Хаунсфилда; синий цвет), здоровой легочной паренхимы (−950/−703 ед. Хаунсфилда; желтый цвет).

Анализ дыхательных путей

Thoracic VCAR автоматически сегментирует и трассирует бронхиальное дерево, начиная от трахеи и заканчивая более мелкими бронхами. Мы оценивали диаметр и длину бронхов B1 и B10 в правом легком.

Одышку оценивали с помощью модифицированной шкалы MRC (Medical Research Council) в день проведения функционального исследования до проведения тестирования.

Статистический анализ проводили с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки характера распределения количественных переменных использовали критерий W-тест Шапиро-Уилка. Для переменных с нормальным распределением данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD), для остальных – как медиана (Me) (нижний квартиль; верхний квартиль). Для категориальных переменных определяли долю и абсолютное количество значений. Корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости в исследовании составил 0,05.

Результаты и их обсуждение.

Клиническая характеристика.

Пациенты различались по стадии и длительности заболевания. Средний возраст составил 49±11 лет, рост – 165±5 см, масса тела 66±13 кг и ИТМ – 24,0±4,7 кг/м^2.

Медиана одышки по шкале mMRC = 2 (1;2).

Курение: 35 (97 %) женщин никогда не курили, одна пациентка – активный курильщик.

Частота встречаемости легочных и внелегочных проявлений, а также принимаемые лекарственные препараты представлены в *таблице 1.*

Пневмоторакс в анамнезе был однократно у 6 пациенток (17%), дважды – у 2(6%), трижды – у 4(11%), четыре раза – у 1 (3%), пять – у 2(6%) и шесть – у 2 пациенток (6%).

Функциональная характеристика пациентов с ЛАМ представлена в *таблице 2*.

Легочная вентиляция

У 22 (61%) пациенток с ЛАМ были выявлены вентиляционные нарушения, из них у 19 (53%) человек диагностировали обструктивный тип нарушения вентиляции. Рестриктивные нарушения, смешанный тип и неспецифический паттерн нарушения вентиляции диагностировали значительно реже – по 1 случаю (по 3 % каждого, соответственно).

По степени тяжести вентиляционных нарушений пациенты распределились следующим образом: не было выявлено вентиляционных нарушений у 8 (22%) пациентов, нарушения легкой степени (-2,50 ≤ z-оценка $ОФВ_1$) – в 21%, средней степени (-4,00 ≤ z-оценка $ОФВ_1$ < -2,50) – у 7 (19%) пациенток с

Таблица 1

Частота встречаемости легочных и внелегочных проявлений, а также принимаемые лекарственные препараты у больных с лимфангиолейомиоматозом

Table 1

Frequency of pulmonary and extrapulmonary manifestations and medications used in patients with lymphangioleiomyomatosis

	N (%)
Пневмоторакс	17 (49%)
Легочное кровотечение, кровохарканье в анамнезе	10 (29%)
Ангиомиолипомы почек	23 (71%)
Хилозный плевральный/абдоминальный выпот в анамнезе	11 (31%)
Лимфангиолейомиома	16 (46%)
Поражение лимфатических узлов	2 (6%)
Терапия ингибиторами mTOR (сиролимус, эверолимус)	13 (37%)
Бронходилататорами	17 (49%)
стероидами (прогестерон)	0 (0%)
системными стероидами	0 (0%)
Химический/хирургический плевродез в анамнезе	1 (3%)
Кислородотерапия	1 (3%)

Таблица 2

Функциональные показатели больных с лимфангиолейомиоматозом

Table 2

Functional indicators of patients with lymphangioleiomyomatosis

	%долж.	z-оценка
ФЖЕЛ	92 (70;102)	-0,65 (-2,16;0,12)
ОФВ1	79 (46;97)	-1,64 (-3,48;-0,19)
ОФВ1/ФЖЕЛ	85 (72;95)	-1,82 (-2,89;-0,64)
$СОС_{25-75}$	42 (20;88)	-2,21 (-3,27;-0,38)
$МОС_{75}$	57 (33;88)	-1,32 (-2,00;-0,23)
ОЕЛ	104 (98;117)	0,36 (-0,18;1,37)
ЖЕЛ	83 (71;96)	-1,32 (-2,22;-0,31)
ООЛ	148 (121;193)	1,55 (0,69;2,46)
ООЛ/ОЕЛ	147 (128;177)	1,89 (1,17;2,99)
ФОЕ	122 (107;152)	1,03 (0,35;2,25)
РОвыд	100 (64;125)	0,03 (-0,92;0,48)
Евд	83 (66;99)	-0,88 (-1,75;-0,07)
DLCOc	63 (46;86)	-2,90 (-4,62;-0,99)
KCOc	71 (55;88)	-2,26 (-3,53;-0,90)
VA	93 (84;100)	-0,58 (-1,44;0,02)

Примечание: Евд – емкость вдоха; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ЛАМ: лимфангиолейомиоматоз. $МОС_{75}$ – максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; РОвыд – резервный объем выдоха; $СОС_{25-75}$ – средняя объемная скорость; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость; DLCOc – показатель диффузионной способности легких корректированный по гемоглобину; KCOc – отношение DLCO к альвеолярному объему корректированное по гемоглобину; VA – альвеолярный объем. Данные представлены как медиана (Me) (нижний квартиль; верхний квартиль). %долж.: % от должных значений.

ЛАМ и тяжелой степени (z-оценка $ОФВ_1$ < -4,00) – у 7 (19%) пациенток.

Гиперинфляция легких (z-оценка ФОЕ > 1,645 при наличии обструкции) была выявлена у 9 (25%) пациентов с ЛАМ. Наличие воздушных ловушек (z-оценка ООЛ и z-оценка ООЛ/ОЕЛ более 1,645 при наличии обструкции) обнаружили у 12 (33%) пациентов с ЛАМ.

Диффузионная способность легких

Показатели легочного газообмена (DLCOc и KCOc) в группе были снижены (табл. 2). При этом снижение DLCOc было выявлено у 25 (69%) человек, KCOc – у 23 (64%) пациенток с ЛАМ. По степени тяжести снижения DLCOc пациенты распределились следующим образом: легкую степень (-2,50 ≤ z-оценка DLco < -1,645) диагностировали у 5 (14%) человек, среднюю степень (-4,00 ≤ z-оценка DLco < -2,50) – у 7 (19%), тяжелую степень (z-оценка DLco < -2,50) – у 13 (36%).

Неравномерность вентиляции

Значение ИНВ в группе составил 18% (12;26). При этом отношение VA к ОЕЛ от 85 до 105% было выявлено у 15 (42%) пациенток. У 21 пациентки этот показатель составил менее 85%.

Данные КТ

Результаты КТ представлены в таблице 3. Наличие кистозных изменений в легких было выявлено у всех пациенток, степень выраженности кистозной трансформации широко варьировалась и медиана составила 22% (7;34) *(табл.3)*. Пример сегментации воздушных полостей (кист) в обоих легких представлен на *рисунке 1.*

Были посчитаны также для правого легкого длина бронхов Б1 и Б10 – 38,5 (28,7;45,7) мм и 57,9 (46,9;73,5) мм, соответственно, а также значения площадей в проксимальной и дистальной части бронхов Б1 (4,15 (3,60;4,70) мм^2 и 1,30 (0,95;1,75) мм^2, соответственно) и Б10 (4,30 (3,55;4,85) мм^2 и 1,15 (0,80;1,60) мм^2, соответственно). Пример подсчета представлен на *рисунке 2*.

Таблица 3

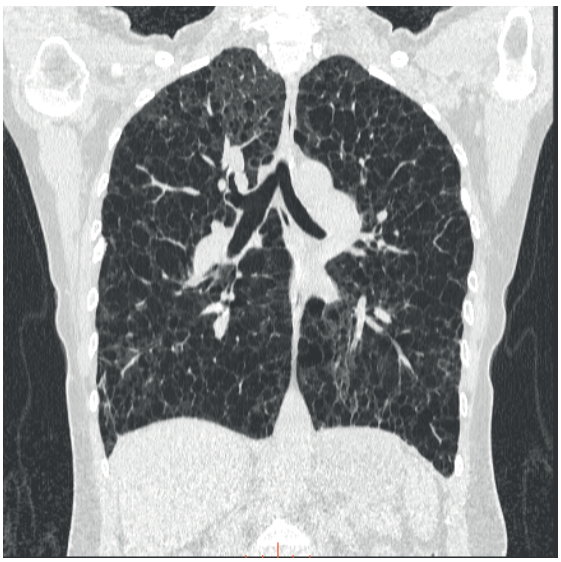
Результаты компьютерной томографии высокого разрешения у больных лимфангиолейомиоматозом

Table 3

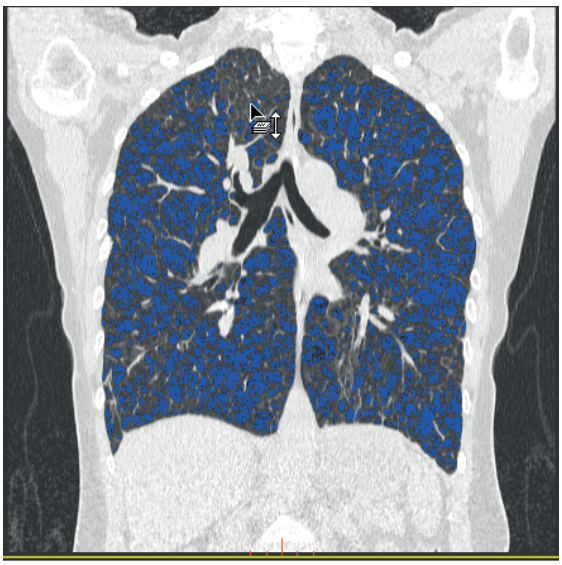
High-resolution computed tomography findings in patients with lymphangioleiomyomatosis

	Литры	%
Правое легкое		
Общий объем	2,50 (2,26;2,88)	100
Объем кист	0,49 (0,17;0,89)	21 (7;35)
Левое легкое		
Общий объем	2,21 (2,00;2,51)	100
Объем кист	0,41 (0,16;0,78)	22 (7;35)
Правое и левое легкие		
Общий объем	4,72 (4,30;5,42)	100
Объем кист	0,87 (0,33;1,62)	22 (7;34)

Примечание: ЛАМ: лимфангиолейомиоматоз. Данные представлены как медиана (Me) (нижний квартиль; верхний квартиль). %долж.: % от должных значений.



А



Б

-950 HU Mar 17 2023

Название диапазона	Значения диапазона	Правое легкое Правое легкое	Левое легкое Левое легкое	Общий объем легких Комбинированные легкие
-950 HU	[-1024 / -950[	33,9271 %	35,0541 %	34,4265 % / 1,6551 L
>= -950 HU	[-950 / 3071[	66,0729 %	64,9459 %	65,5735 % / 3,1526 L
	Всего	2,6774 L	2,1304 L	4,8078 L

В

Рис. 1. А. Корональное КТ изображение легких. Б. Корональное КТ изображение с сегментацией кист в обоих легких. В. Результаты сегментации воздушных полостей (кист) в обоих легких в литрах и процентах
Fig.1. A. Coronal CT image of the lungs. B. Coronal CT image with segmentation of cysts in both lungs. C. Results of segmentation of air cavities (cysts) in both lungs in liters and in percentages

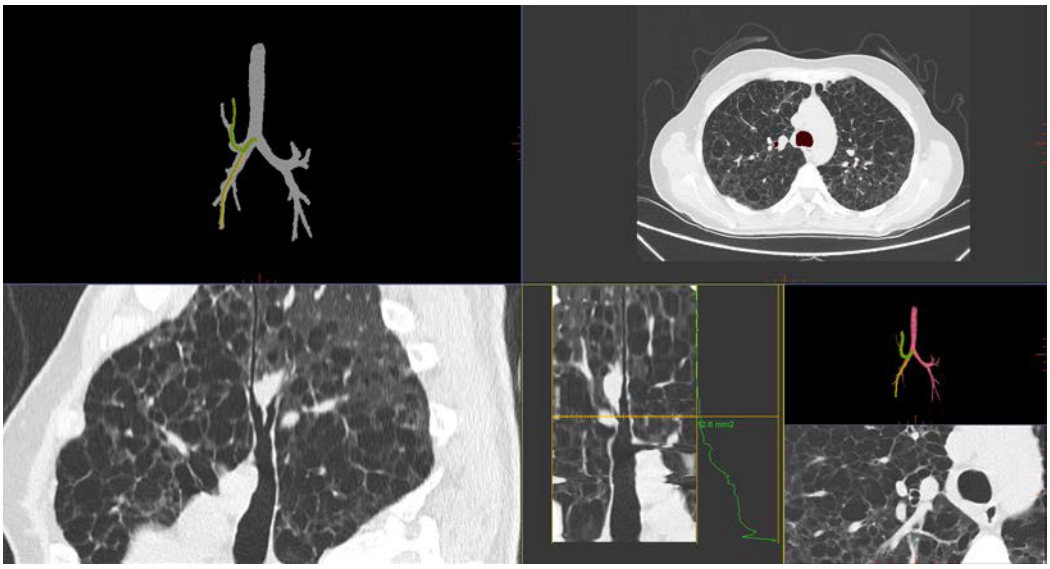


Рис. 2. Сегментация бронхов В1 и В10 в правом легком для проведения морфометрии данных сегментарных бронхов
Fig. 2. Segmentation of bronchi B1 and B10 in the right lung to perform the morphometry of these segmental bronchi

Корреляционные связи

Результаты корреляционного анализа представлены в *таблице 4.*

Наиболее сильные корреляционные связи выявлены между объемом кист в % от общего объема легких и DLCO, ИНВ *(рис.3)*, ФОЕ.

Обсуждение

В настоящей работе продемонстрировано, что у всех пациенток с ЛАМ, принявших участие в исследовании, выявлена кистозная трансформация легких по данным КТ органов грудной клетки. Кисты равномерно распределялись в обоих легких, и медиана объема кист составила 22%. Объем кистозных изменений широко варьировал у обследованных пациенток, нижний и верхний квартили составили 7 и 34%, соответственно.

При комплексном функциональном обследовании наиболее частым патофизиологическим отклонением было снижение диффузионной способности легких, которое выявлялось в 69% случаев. По литературным данным частота нарушения газообменной функции, как правило, имеет более высокие значения 82–96% [10,15-17]. Эти различия могут быть связаны с выбором системы референсных (должных) значений DLCO. До 2017 года широкое распространение получила система должных значений Европейского сообщества угля и стали (ECCS) [26], однако усовершенствование оборудования и программного обеспечения привели к разработке экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов (GLI) новой системы должных значений [27]. В новой системе GLI должные значения для DLCO оказались ниже, как и НГН. Так если использовать систему ECCS в обследованной нами группе пациенток с ЛАМ, то медиана DLCOc составила бы 54 (39;74) %долж. (z-оценка -3,14 (-4,04;-1,80), а снижения диффузионной способности легких выявлялось бы у 29 (81%) пациенток. При снижении DLCOc в большинстве случаев выявляются и обструктивные нарушения вентиляции, но у 5 пациенток снижение DLCOc определено у пациентов с нормальными показателями спирометрии и бодиплетизмографии. Это согласуется с наблюдениями других исследователей, что у некоторых пациентов с ЛАМ наблюдается изолированное снижение DLCO. Некоторые фенотипы, характеризующиеся многочисленными мелкими кистами, как правило, связаны с более выраженным нарушением газообмена, чем механики дыхания [28]. Недавнее исследование показало, что ультрамалые кисты в первую очередь способствуют снижению DLCO, с минимальным влиянием на ОФВ1 [29]. Courtwright с соавторами высказали предположение, что изолированное снижение DLCO может быть также связано с сопутствующей легочной гипертензией, либо из-за инвазии ЛАМ-клеток и ремоделирования стенки легочной артерии, либо с легочной вазодилатацией и шунтированием из-за повышенной продукции синтазы оксида азота III типа ЛАМ-клетками [30].

Кистозная трансформация легких при ЛАМ приводит не только к снижению диффузионной способности легких, но и неравномерности вентиляции и нарушениям механики дыхания. Обструктивный паттерн являлся преимущественным типом вентиляционных нарушений и встречался у 53% пациенток, тогда как в 39% случаев нарушений вентиляции не выявлено. Аналогичный результат получен при анализе данных 230 пациентов, включенных в регистр больных ЛАМ Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI): обструктивный тип вентиляционных нарушений диагностирован у 57,3% пациентов, тогда как у 33,9% результаты спирометрии были нормальными [31]. Сужение просвета бронхов, особенно мелких дыхательных путей возникают в результате их сдавления ЛАМ-клетками, которые располагаются вдоль бронхиол, а также кровеносных и лимфатических сосудов, образуя узлы разной величины. В результате сдавления мелких

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа между структурными и клинико-функциональными проявлениями у больных лимфангиолейомиоматозом

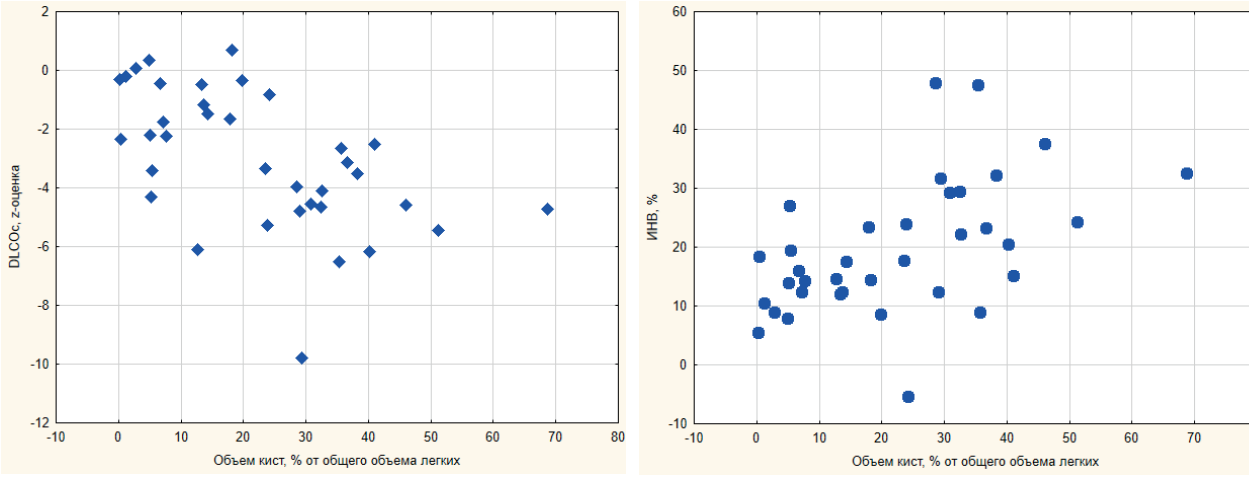
Table 4

Results of analyzing the correlation between structural and clinical-functional manifestations in patients with lymphangioleiomyomatosis

	Объем легких, л	Объем кист, %
Возраст, годы	0,237	0,455**
ИМТ, кг/м^2	0,013	0,025
mMRC, баллы	0,292	0,492***
ФЖЕЛ, z-оценка	0,266	-0,231
ОФВ1, z-оценка	0,022	-0,385*
ОФВ1/ФЖЕЛ, z-оценка	-0,225	-0,490***
$СОС_{25-75}$, z-оценка	-0,063	-0,417*
МОС75, z-оценка	-0,069	-0,366*
ОЕЛ, z-оценка	0,574***	0,371*
ЖЕЛ, z-оценка	0,313	-0,208
ООЛ, z-оценка	0,278	0,483**
ООЛ/ОЕЛ, z-оценка	-0,009	0,419*
ФОЕ, z-оценка	0,492***	0,524***
РОвыд, z-оценка	0,440**	0,222
Евд, z-оценка	-0,049	-0,406*
DLCOc, z-оценка	-0,131	-0,622***
KCOc, z-оценка	-0,325	-0,662***
VA, z-оценка	0,375*	-0,174
ИНВ, %	0,075	0,561***
VA/ОЕЛ, %	-0,077	-0,562***

Примечание: Евд – емкость вдоха; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ИМТ – индекс массы тела; ЛАМ - лимфангиолейомиоматоз. $МОС_{75}$ - максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; РОвыд – резервный объем выдоха; $СОС_{25-75}$ – средняя объемная скорость; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость; DLCOc – показатель диффузионной способности легких корректированный по гемоглобину; KCOc – отношение DLCO к альвеолярному объему корректированное по гемоглобину; mMRC – шкала одышки; VA – альвеолярный объем.

Данные представлены как коэффициент ранговой корреляции R-Спирмена. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,005.



А Б

Рис. 3. Изменение функциональных показателей в зависимости от объема кистозных изменений легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения: А – диффузионной способности легких по монооксиду углерода с коррекцией на гемоглобин (DLCOc); Б – индекса неравномерности вентиляции

Fig. 3. Changes in functional parameters depending on the volume of cystic changes in the lungs according to high-resolution computed tomography: A – diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide with correction for hemoglobin (DLCOc); B – ventilation unevenness index

дыхательных путей, кистозной трансформации происходит нарушение равномерности распределения вентиляции и возникновение невентилируемых или плохо вентилируемых участков в легких, которые функционально можно выявить с помощью бодиплетизмографии и исследованию DLCO. ИНВ показывает насколько VA недооценивает ОЕЛ. У больных ХОБЛ ИНВ является лучшим предиктором снижения толерантности к физической нагрузке и тяжести одышки, чем ОФВ1 [23]. Из литературных данных нормальными значениями ИНВ являются 10±3% [23], 9±3% [32], т.е. ВГН является 14-15%, В нашем исследовании ИНВ увеличен у 21 (58%) пациентки с ЛАМ. что свидетельствует о значительном наличии воздуха в невентилируемых участках легких. Тогда как традиционные критерии наличия воздушной ловушки (ООЛ и ООЛ/ОЕЛ выше ВГН) позволили диагностировать ее только в 33% случаев. Корреляционная зависимость ИНВ с объемом кистозных изменений была также более сильной, чем у традиционных индексов.

Наиболее сильные корреляционные связи были выявлены между структурными изменениями легких и индексами диффузионного теста (DLCOc, KCOc), что еще раз подчеркивает важность измерения DLCO при ЛАМ. Тогда как между объемом кист в легких и ОФВ1 связь была хоть и статистически значимой, но менее сильной. В литературных источниках коэффициент корреляции значительно отличается от −0,357 [13] до -0,886 [8] для ОФВ1 и от −0,447 [13] до -0,85 [18] для DLCO. Avila с коллегами оценили корреляционные связи между объемом легких без кист (%) и функциональными показателями у 37 женщин с ЛАМ и нашли статистически значимые корреляции с ОФВ1 (0,67; p<0,001), DLCO (0,48; p<0,005), ООЛ/ОЕЛ (-0,65; p<0,001) и ОЕЛ (0,34; p<0,04) [33]. Такие выраженные различия значений корреляционных коэффициентов могут быть обусловлены размером выборки, возрастом пациентов в анализируемых группах, длительности заболевания, осложнений заболевания, принимаемой терапии и выбором референсных значений для функциональных показателей. Так в работе Самсоновой М.В. и коллег проанализированы данные 6 пациенток с ЛАМ, при этом ОФВ1 составил 71 %долж., а доля кистозного поражения по данным КТ – 3,8 (2,2-6,1) % [8], тогда как пациенты в исследовании Taveira-DaSilva и соавт. характеризовались более выраженной симптоматикой (33 пациентам рекомендовали пройти предоперационный отбор в центрах трансплантации, 8 - проведена трансплантация легких), при этом объем кистозного поражения в данном исследовании составил 48,1± 9,4%, ОФВ1 = 36,5 ± 9,1 %долж., а DLCO =35,0±10,7 %долж. [13]. В нашей работе для оценки функциональных показателей использовали систему должных значений GLI и z-оценка в качестве значений показателей в корреляционном анализе. Несмотря на существующие различия в выборке пациентов, оценке показателей, можно с уверенностью констатировать наличие статистически значимых корреляционных связей между объемом кистозной трансформации легких и показателями функции системы дыхания, чем больше объем поражения, тем хуже функциональные индексы.

Ограничения исследования

Не у всех пациенток, прошедших комплексное функциональное обследование, были доступны для анализа результаты КТ органов грудной клетки, что не позволило дать полную характеристику пациентов, участвующих в работе по теме «Разработка методов неинвазивной диагностики хронических заболеваний легких с использованием протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха и мето-

дов искусственного интеллекта» и наблюдающихся в Национальном регистре Российского респираторного общества (РРО) больных с лимфангиолейомиоматозом.

Выводы.

Диффузионная способность легких снижена у большинства женщин с ЛАМ. При этом заболевании характерны такие нарушения механики дыхания, как обструктивный тип вентиляционных нарушений, неравномерность распределения вентиляции в покое и наличие воздушных ловушек в легких. Клинико-функциональные показатели статистически значимо коррелируют с объемом кистозной трансформации легких у больных с ЛАМ.

Прозрачность исследования. *Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 24-15-00549 по теме «Разработка методов неинвазивной диагностики хронических заболеваний легких с использованием протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха и методов искусственного интеллекта») и в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Разработка методов неинвазивной диагностики хронических заболеваний лёгких с использованием протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха» Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. *Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hodges AK, Li S, Maynard J, Parry L, et al. Pathological mutations in TSC1 and TSC2 disrupt the interaction between hamartin and tuberin. Hum Mol Genet. 2001 Dec 1;10(25):2899-905. DOI: 10.1093/hmg/10.25.2899
2. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Мержоева З.М. Современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение // Consilum Medicum. – 2015. – №17 (11). – С.60–63. [Makarova MA, Avdeev SN, Merzhoeva ZM. Sovremenniy vzglyad na lymphangioleiomyomatos: ethiologiya, pathogenes, clinica, diagnostika, lecheniye [The modern view of lymphangioleiomyomatosis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment]. Consilum Medicum. 2015; 17 (11): 60–63. (In Russ.).]
3. Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. QJM. 2011 Nov; 104(11):971-9. DOI: 10.1093/qjmed/hcr116
4. Макарова М.А. Лимфангиолейомиоматоз // В кн.: Респираторная медицина. Руководство: в 3 т.; Т. 3 / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Литтерра, 2017. – 464 с. [Makarova MA. Limfangioleyomiomatoz; V knige; Respiratornaya meditsina: Rukovodstvo v 3 tomakh; tom 3; pod redaktsiyey AG Chuchalina [Lymphangioleiomyomatosis; In the book; Respiratory Medicine: Manual in 3 volumes; Volume 3; edited by A.G. Chuchalin]. Moskva: Litterra [Moscow: Publishing house «Litterra»]. 2017; 464 p. (In Russ.).
5. Lynn E, Forde SH, Franciosi AN, et al.; Northern European LAM Prevalence Consortium. Updated Prevalence of Lymphangioleiomyomatosis in Europe. Am J Respir Crit Care Med. 2024 Feb 15;209(4):456-459. DOI: 10.1164/rccm.202310-1736LE
6. Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, et al. Lymphangioleiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. J Nippon Med Sch. 2000 Oct;67(5):311-29. DOI: 10.1272/jnms.67.311
7. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. Chest. 2013 Aug;144(2):578-585. DOI: 10.1378/chest.12-2813
8. Самсонова М.В., Тимофеева А.С., Пахомов П.В., [и др.]. Лимфангиолейомиоматоз: рентгеноморфологические сопоставления // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 1. – С. 50–58. [Samsonova MV, Timofeeva AS, Pakhomov PV, et al. Lymphangioleiomyomatos: rentgenomorfologicheskiye sopostavleniya [Lymphangioleiomyomatosis: X-ray morphological comparisons]. Pulmonologiya [Pulmonology]. 2024; 34(1):50-58. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-50-58
9. Макарова М.А., Черняк А.В. Лимфангиолейомиоматоз: путь к диагнозу редкого кистозного заболевания легких на примере клинического наблюдения // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 3. – С. 427–433. [Makarova MA, Chernyak AV. Lymphangioleiomyomatos: put' k diagnozu redkogo kistoznogo zabolevaniya legkih na primere klinicheskogo nabludeniya [Lymphangioleiomyomatosis: diagnosis of a rare cystic lung disease in a clinical case]. Pulmonologiya [Pulmonology]. 2023; 33 (3): 427-433. (In Russ.)]. DOI :10.18093/0869-0189-2023-33-3-427-433
10. Черняк А.В., Макарова М.А., Авдеев С.Н. Функция внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 79. – С. 21–31. [Chernyak AV, Makarova MA, Avdeev SN. Legochnaya functiya u bolnih lymphangioleiomyomatosom [Lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis]. Bulleten' fiziologii I patologii dihaniya [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2021; (79): 21–31. (In Russ.)]. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31
11. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. Chest. 2008 Feb;133(2):507-16. DOI: 10.1378/chest.07-0898
12. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al.; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J. 2010 Jan;35(1):14-26. DOI: 10.1183/09031936.00076209
13. Taveira-DaSilva AM, Gopalakrishnan V, Yao J, et al. Computer grading of lung disease severity in patients with lymphangioleiomyomatosis referred for transplantation. BMC Pulm Med. 2022 Sep 24; 22(1): 362. DOI: 10.1186/s12890-022-02123-7
14. Yao J, Taveira-DaSilva AM, Colby TV, Moss J. CT grading of lung disease in lymphangioleiomyomatosis. AJR Am J Roentgenol. 2012 Oct; 199(4): 787-93. DOI: 10.2214/AJR.11.7888
15. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Feb;151(2 Pt 1):527-33. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842216

16. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. N Engl J Med. 1990 Nov 1; 323(18): 1254-60. DOI: 10.1056/NEJM199011013231807
17. Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore). 1999 Sep; 78(5): 321-37. DOI: 10.1097/00005792-199909000-00004
18. Yao J, Avila N, Dwyer A, et al. Computer-Aided Grading of Lymphangioleiomyomatosis (LAM) using HRCT. Proc IAPR Int Conf Pattern Recogn. 2008 Jan 23; 2008(8-11 Dec. 2008): 1-4. DOI: 10.1109/ICPR.2008.4760991
19. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. [и др.] Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов / Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество»; Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики»; Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов» // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 3. – С. 307–340. [Kameneva MYu, Cherniak AV, Aisanov ZR, et al. Spirometriya: metodicheskoye rukovodstvo po provedeniyu issledovaniya I interpretatsii resultatov Mezhregionalnaya obschestvennaya organizatsiya «Rossiyskoe respiratornoye obschestvo» Obscherossiyskaya obschestvennaya organizatsiya «Rossiyskaya assotiatiya spetsialistov functional'noy diagnostiki» Obscherossiyskaya obschestvennaya organizatsiya «Rossiyskoye nauchno-meditsinskoye obschestvo terapevtov» [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization "Russian Respiratory Society" All-Russian Public Organization "Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics" All-Russian Public Organization "Russian Scientific Medical Society of Therapists"]. Pulmonologiya [Pulmonology]. 2023; 33 (3): 307-340. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340
20. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 15; 200(8): e70-e88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST
21. Bhakta NR, McGowan A, Ramsey KA, et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. Eur Respir J. 2023 Oct 12; 62(4): 2201519. DOI: 10.1183/13993003.01519-2022
22. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2017 Jan 3; 49(1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016
23. Neder JA, O'Donnell CD, Cory J, et al. Ventilation Distribution Heterogeneity at Rest as a Marker of Exercise Impairment in Mild-to-Advanced COPD. COPD. 2015 Jun; 12(3): 249-56. DOI: 10.3109/15412555.2014.948997
24. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al.; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012 Dec; 40(6): 1324-43. DOI: 10.1183/09031936.00080312
25. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J. 2022 Jul 13; 60(1): 2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021
26. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl. 1993 Mar; 16: 41-52. DOI: https://doi.org/10.1183/09041950.041s1693
27. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, et al.; Global Lung Function Initiative TLCO working group; Global Lung Function Initiative (GLI) TLCO. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. Eur Respir J. 2017 Sep 11; 50(3): 1700010. DOI: 10.1183/13993003.00010-2017
28. Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007 Sep; 293(3): L800-8. DOI: 10.1152/ajplung.00176.2007
29. Matthew BP, Hasani AM, Chen YC, et al. Ultra-Small Lung Cysts Impair Diffusion Without Obstructing Air Flow in Lymphangioleiomyomatosis. Chest. 2021 Jul; 160(1):199-208. DOI: 10.1016/j.chest.2021.01.077
30. Courtwright AM, Baldi BG, Kidambi P, et al. Characterization of lymphangioleiomyomatosis patients with discordance between spirometric and diffusion measurements of pulmonary function. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2018; 35(3): 206-212. DOI: 10.36141/svdld.v35i3.6321
31. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jan 1; 173(1): 105-11. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC
32. Chernyak A, Krasovsky S, Naumenko Z, et al. Ventilation heterogeneity in adult patients with cystic fibrosis (CF). J of Cystic Fibrosis. 2022; 21 (suppl 1): S87-88 (P089). DOI: 10.1016/S1569-1993(22)00422-2
33. Avila NA, Kelly JA, Dwyer AJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis: correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis. Radiology. 2002 Apr; 223(1): 189-197. DOI: 10.1148/radiol.2231010315

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ЧЕРНЯК АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ, *ORCID ID: 0000-0002-2001-5504; канд. мед. наук, e-mail: achi2000@mail.ru; заведующий лабораторией патофизиологии дыхания, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; врач функциональной диагностики отделения респираторной медицины, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28, стр.10. 2.*

ABOUT THE AUTHORS:

ALEXANDER V. CHERNIAK. *ORCID ID: 0000-0002-2001-5504; Cand. sc. med., e-mail: achi2000@mail.ru;*
Head of the Laboratory of Respiratory Pathophysiology, 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, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Department of Health; 28 Orekhovy Blvd., Bldg. 10, 115682 Moscow, Russia.

МУСТАФИНА МАЛИКА ХАРИСОВНА, *ORCID ID: 0000-0002-0250-9949; канд. мед. наук, e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru; доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.*

МАКАРОВА МАРИНА АЛЕКСЕЕВНА*, ORCID ID: 0000-0003-4913-087X; канд. мед. наук, e-mail: mma123@list.ru; доцент кафедры пульмонологии, институт непрерывного образования и профессионального развития, ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; Врач – пульмонолог отделения респираторной медицины, ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6.*

ПАХОМОВ ПАВЕЛ ВЛАДИМИРОВИЧ*, ORCID ID: 0000-0002-7608-9334; e-mail: pavel.v.pakhomov@gmail.com; младший научный сотрудник научно-клинического отдела лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА», Россия, 123182, г. Москва, Волоколамское ш., 30, к. 2.*

ПЕРШИНА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА*, ORCID ID: 0000-0002-3952-6865; канд. мед. наук, e-mail: pershina86@:mail.ru; руководитель Центра лучевой диагностики ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8.*

ГОРБУНКОВ СТАНИСЛАВ ДМИТРИЕВИЧ*, ORCID ID: 0000-0002-8899-4294; докт. мед. наук, e-mail: sdgorbunkov@mail.ru; доцент, первый заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28, стр.10.*

КОПЫЛОВ ФИЛИПП ЮРЬЕВИЧ*, ORCID ID: 0000-0002-4535-8685; докт. мед. наук, e-mail: kopylov_f_yu@staff.sechenov.ru; профессор, директор Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.*

MALIKA KH. MUSTAFINA*. ORCID ID: 0000-0002-0250-9949; Cand. sc. med., e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru; Associate Professor at Cardiology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; 8 Trubetskaya str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia.*

MARINA A. MAKAROVA. *ORCID ID: 0000-0003-4913-087X; Cand. sc. med., e-mail: mma123@list.ru; Associate Professor at the Department of Pulmonology, Institute of Continuing Education and Professional Development, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal Research Institute for Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Pulmonologist at the Respiratory Medicine Department, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Department of Health; 1 Ostrovityanov str., Bldg. 6, 117513 Moscow, Russia.*

PAVEL V. PAKHOMOV. *ORCID ID: 0000-0002-7608-9334; e-mail: pavel.v.pakhomov@gmail.com; Junior Researcher, Scientific and Clinical Department of Radiation Diagnostics, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 30 Volokolamskoye Hwy., Bldg. 2, 123182 Moscow, Russia.*

EKATERINA S. PERSHINA. *ORCID ID: 0000-0002-3952-6865; Cand. sc. med., e-mail: pershina86@mail.ru; Head of the Radiation Diagnostics Center, N.I. Pirogov City Clinical Hospital No.1, Moscow Health Department; 8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia.*

STANISLAV D. GORBUNKOV. *ORCID ID: 0000-0002-8899-4294; Dr. sc. med., e-mail: sdgorbunkov@mail.ru; Associate Professor, First Deputy Director for Clinical Activities; Chief Physician, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; 28 Orekhovy Blvd., Bldg. 10, 115682 Moscow, Russia.*

PHILIPP YU. KOPYLOV. *ORCID ID: 0000-0002-4535-8685; Dr. sc. med., e-mail: kopylov_f_yu@staff.sechenov.ru; Professor, Director, World-Class Research Center of Digital Biodesign and Personalized Healthcare, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Trubetskaya str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia.*