

Проект

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
J84.81	Лимфангиолейомиоматоз

1.2. Дата разработки протокола: 2023 г.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

АМЛ – ангиомиолипома
АСТ-аспартатаминотрансфераза
АЛТ- аланинаминотрансфераза
АЧТВ-активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ – бронхо-альвеолярный лаваж
ВАТС – видео ассистированная торакоскопия
ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография
ДКТ – длительная кислородотерапия
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз
ЛИП - лимфоидная интерстициальная пневмония
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МДО – мультидисциплинарное обсуждение
МРТ – магнитно-резонансная томография
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
НЯ – нежелательные явления
ОАК - общий анализ крови
ОБП – органы брюшной полости
ОГК - органы грудной клетки
ОАМ – общий анализ мочи
ОЕЛ - общая емкость легких
ООЛ - общий объем легких
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФВ1/ФЖЕЛ – объем форсированного выдоха за 1 секунду/форсированная жизненная емкость легких
ПТИ- протромбиновый индекс
РО - резервный объем
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РсрДЛА – среднее давление в легочной артерии
РаО2 – парциальное давление кислорода
ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легкого

ТС - туберозный склероз
 ТСК - Туберозный Склерозный Комплекс
 ФВД – функция внешнего дыхания
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ХЛС – хроническое легочное сердце
 COVID 19 – CoronaVirusDisease 19
 CPAP - Continious Positive Airway Pressure
 DLco – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
 HRCT – High-Resolution Computed Tomography
 HMB 45 - Human Melanoma Black 45
 NYHA - New York Heart Association
 mTOR - mammalian target of rapamycin
 PaO2 – парциальное давление кислорода
 proBNP – B-type Natriuretic Peptide
 SpO2 – сатурация крови по пульсоксиметру
 TSC2 - TSC complex subunit 2, tuberin
 VEGF-D - Vascular Endothelial Growth Factor-D
 6MWT – 6 Minute Walk Test

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, пульмонологи, аллергологи, врачи лучевой диагностики, врачи функциональной диагностики, патоморфологи, торакальные хирурги, эндоскописты.

1.5 Категория пациентов: взрослые

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение [1-4]:

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) - редкое заболевание легких, характеризующееся патологическим разрастанием атипичных гладкомышечных клеток по ходу кровеносных и лимфатических сосудов с разрастанием кистозных образований в легких, ангиолипом почек, лимфангиолейомиом и лимфаденопатии, поражающее в основном женщин детородного возраста.

1.8 Классификация [1-4] (рисунок 1):

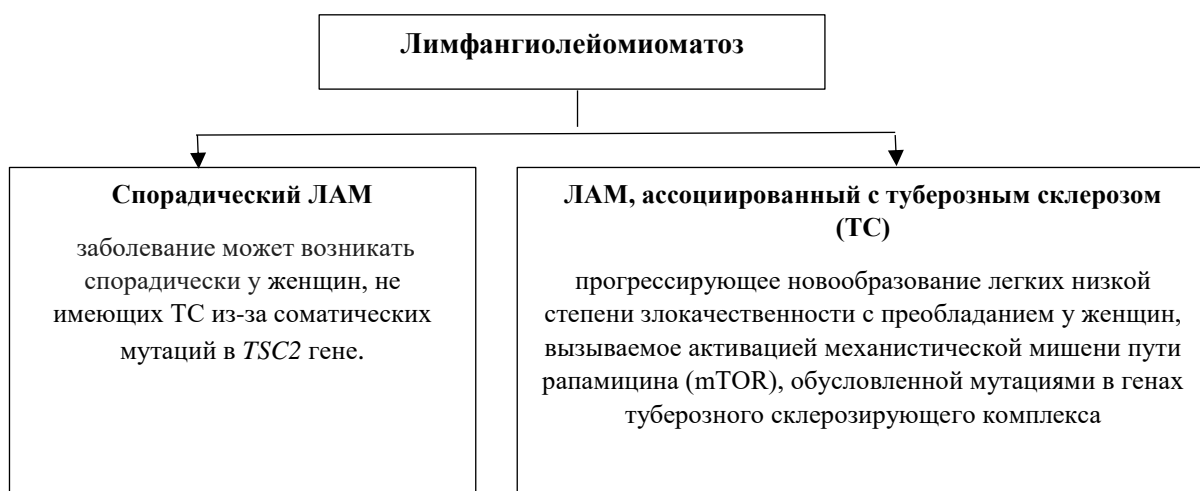


Рисунок 1 Классификация ЛАМ

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1-10]

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы:

- прогрессирующая одышка при нагрузке
- кашель, непродуктивный, на поздних стадиях болезни присоединение выделения мокроты
- боль в грудной клетке
- кровохарканье

Анамнез:

- женщины фертильного возраста
- рецидивирующие пневмотораксы
- рецидивирующие хилотораксы
- повторные респираторные инфекции

Физикальное обследование:

- ослабление дыхания при развитии пневмоторакса, хилоторакса
- неспецифические симптомы:

✓ наличие пальпируемых образований в брюшной полости и малом тазу

- ✓ парестезии
- ✓ синдромы сдавливания внутренних органов
- признаки дыхательной недостаточности
- признаки легочной гипертензии при прогрессировании заболевания:
 - ✓ диффузный серо-пепельный цианоз
 - ✓ усиление II тона над легочной артерией
 - ✓ тахикардия
 - ✓ периферические отеки

Лабораторные исследования:

Основные:

- общий анализ крови;
- биохимические анализы – билирубин общий, билирубин прямой, общий белок, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины
- коагулограмма – фибриноген, АЧТВ, ПТИ, тромбиновое время
- Д-димер
- общий анализ мочи

Дополнительные:

- Сывороточный VEGF-D ≥ 800 пг/мл

Тестирование необходимо для установления диагноза ЛАМ до рассмотрения вопроса о диагностической биопсии легких

- Исследование газов артериальной крови
- Цитология биологических сред (плевральная жидкость, БАЛ, асцитическая жидкость, лимфатический узел, лимфангиолейомиома)

Инструментальные исследования:

Основные:

Обзорная рентгенография грудной клетки - с подозрением на ЛАМ для верификации диагноза не рекомендуется в связи с ее низкой информативностью. В 50% могут быть полезной при выявлении спонтанного пневмоторакса.

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) является обязательным методом обследования для всех пациентов с предполагаемым ЛАМ [20].

Характерные особенности ЛАМ на КТВР (рис.2-7)

1. Кисты являются отличительным признаком ЛАМ и присутствуют у всех пациентов (рис. 2). Их внешний вид, размер и контур значительно различаются, обычно от 2–5 мм в диаметре, но иногда и до 25-30 мм [13], обычно округлые, чаще с верхним и центральным преобладанием [11]. Толщина стенки кисты колеблется от едва заметной до 2 мм в большинстве серий, есть наблюдения – до 4мм [13], [16].

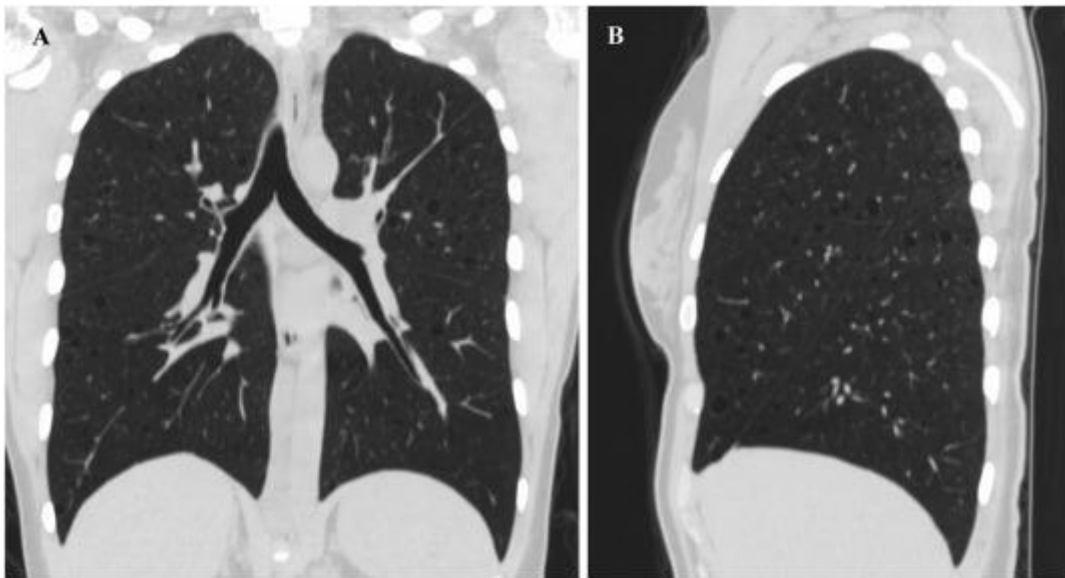


Рисунок 2. Множественные кисты при ЛАМ. А - коронарная реконструкция, В - сагиттальная реконструкция [11].

Характерное количество кист 10 и более [11], но КТВР совместима с легочным ЛАМ, когда имеется даже небольшое количество (>2 и <10) [13]. Окружающая кисты легочная паренхима содержит мелкие эмфизематозные изменения, не связанные с курением.

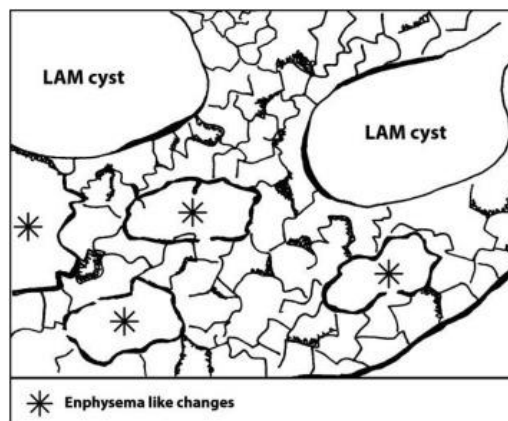


Рисунок 3. Приближенная к кистам паренхима имеет мелкие эмфизематозные изменения, отмеченные звездочками [11], [12].

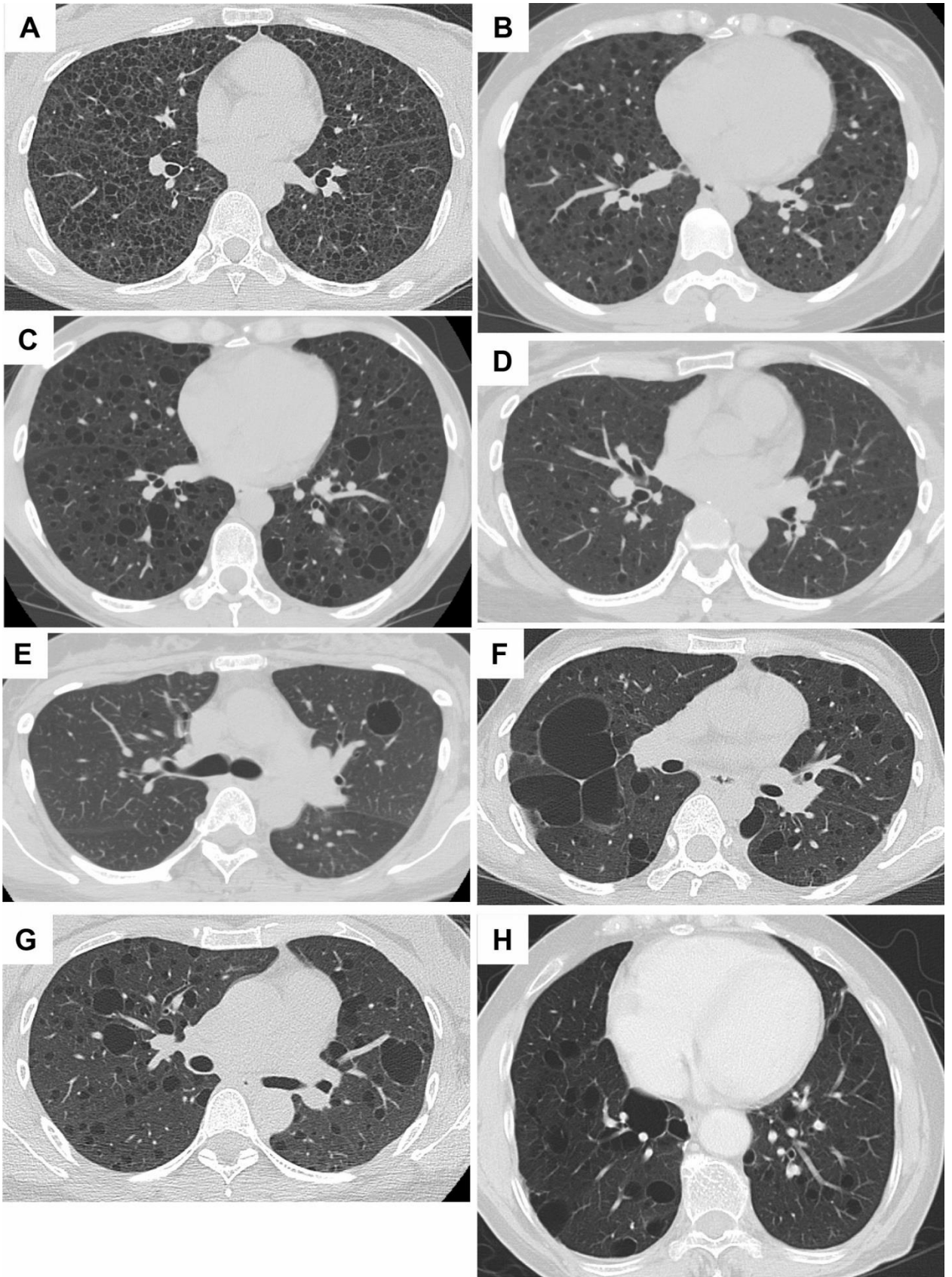


Рисунок 4. Обычные кистозные проявления в отдельности или с
сосуществованием крупных кист [15]:

- многочисленные легочные кисты (А)

- кисты от умеренной до тяжелой степени (В)
- не выраженные кисты (С, D)
- немногочисленные кисты (Е)
- большие кисты с типичными характеристиками (F)
- несколько крупных кист(G)
- Большие кисты преобладают правом легком (H)

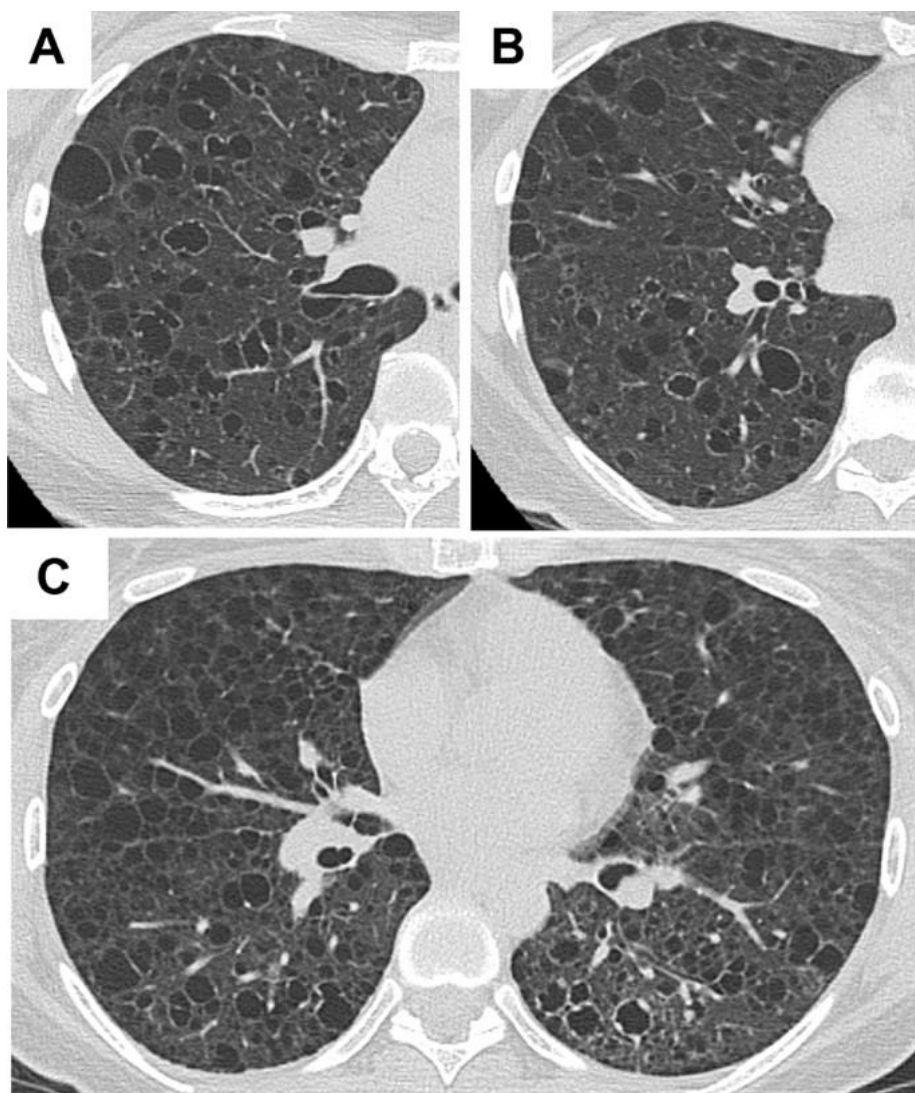


Рисунок 5. Кисты с толстыми стенками.

Некоторые из кист с неравномерно утолщенными стенками, имеющие «точечный вид» (А,В).

Плотность паренхимы легких вокруг кист с неравномерно утолщенными стенками в левом легком увеличилась по сравнению с правым легким, что указывает на застой лимфы в левом легком(С).

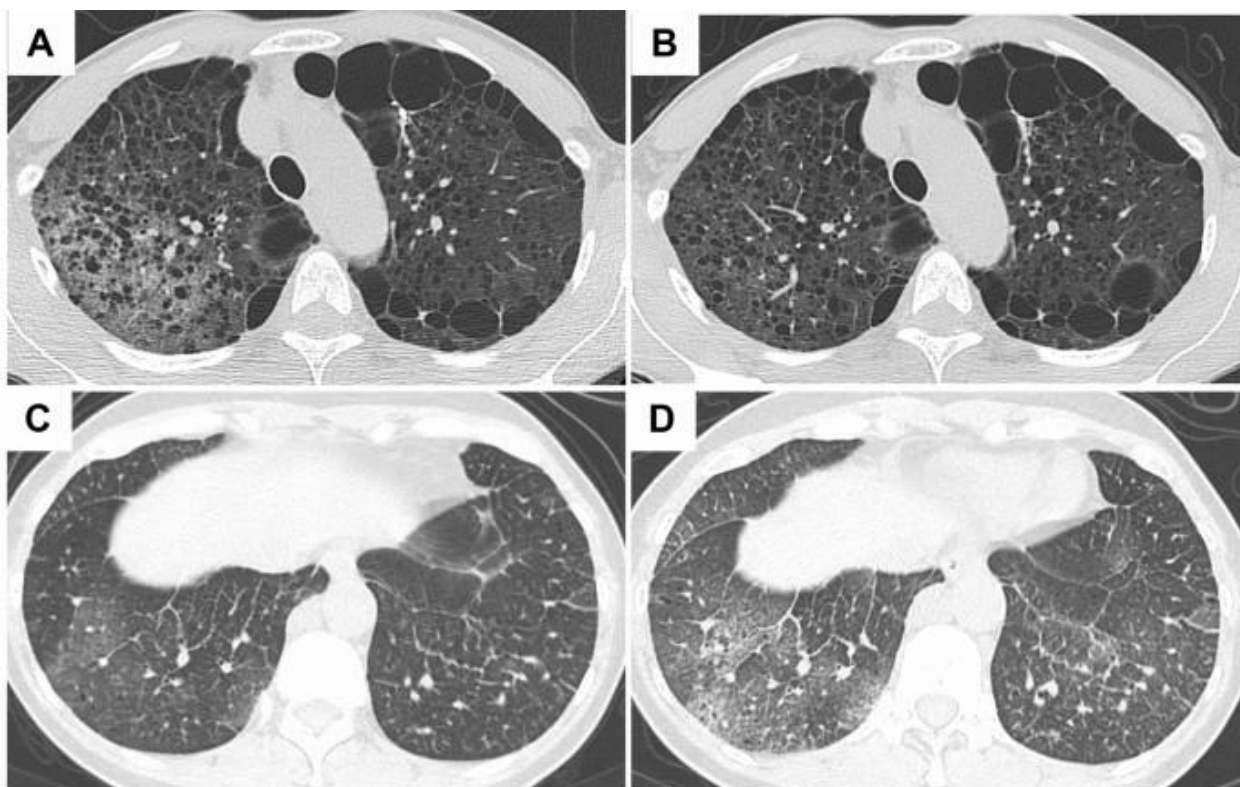


Рисунок 6. Симптом матового стекла.

- Матовость в правой верхней доле (нарушение лимфооттока) (А)
- Уменьшение матовости в динамике (В).
- Матовость с утолщением междолькового интерстиция (нарушение лимфооттока) (С).
- Нарастание матовости в динамике (D).

2. Паренхиматозные узелки.

Чаще наблюдаются у пациентов с ЛАМ, ассоциированным с туберозным склерозом, реже при спорадической форме. Размер узелков варьирует от 1 до 10 мм, обычно преобладает в верхних долях и по периферии.

3. Плевральные изменения.

Пневмоторакс встречается примерно в 40–70% случаев. У трети пациентов может возникнуть односторонний или двусторонний хилоторакс.

4. Грудная лимфаденопатия.

Расширение грудного протока и увеличение размеров медиастинальных лимфоузлов (1 см и более по короткой оси и 1,5 см и более по длинной оси) являются типичными проявлениями ЛАМ. Ретрокуральная лимфаденопатия встречается у 26% больных.

5. Хилезный выпот, пневмоторакс.

6. Уплотнение по типу матового стекла не часто, указывает на застой лимфы [15].

7. Диффузные очаги не часто [15].



Рисунок 7. Диффузные узелки отмечены черными стрелками. Единичные кисты белыми стрелками.

КТ-дифференциальная диагностика [14]

1. Эмфизема

- эмфизема на поздних стадиях может выглядеть аналогично запущенной кистозной болезни легких при ЛАМ
- фиброз может имитировать стенки кисты
- распространение эмфиземы зависит от этиологии
- при ЛАМ типичные кисты, разделенные нормальной паренхимой в наименее пораженных участках.

2. Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) и амилоидоз:

- у женщин фертильного возраста ЛИП обычно сочетается с заболеваниями соединительной ткани, особенно с синдромом Шегрена.
- меньшее количество периваскулярных кист с преобладанием в нижней зоне, некоторые с внутренними мягкими тканями могут сосуществовать с узелками, помутнением по типу «матового стекла», помутнением по типу «дерева в почках», лимфомой или амилоидными отложениями
- изменения в легких могут предшествовать типичным аутоиммунным маркерам заболевания соединительной ткани, что задерживает диагностику

3. Легочный лангергансаклеточный гистиоцитоз X:

- преобладание в верхних зонах и бронхоцентрические кавитирующие узелки, ветвящиеся или нерегулярные кисты
- сохраненные реберно-диафрагмальный и реберно-средостенный углы

- чаще у молодых курильщиков, особенно мужчин
4. Синдром Бирта-Хогга-Дюбе:
 - меньше кист с характерным субплевральным расположением и характерной формой кист
 - аутосомно-доминантное наследование:
 - семейный анамнез пневмоторакса или опухолей почек
 - характерные поражения кожи
 5. Инфекции с ассоциированными с ними кистозными и очаговыми изменениями.
 6. Метастатические заболевания и трахеобронхиальный папилломатоз (солидные и кистозные узелки хаотичного распределения).

Спирометрия

Функциональные тесты легких следует повторять каждые 3–6 месяцев у пациентов с прогрессирующим заболеванием и каждые 6–12 месяцев у пациентов со стабильным течением болезни.

Обструктивные вентиляционные нарушения:

- ОФВ1/ФЖЕЛ <70%
- ОФВ1 <80%

Пульсоксиметрия:

- прогрессирующая десатурация крови < 95%.

Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) для оценки:

- степени утраты физической активности и трудоспособности
- прогрессирования заболевания
- ответа на лечение

УЗИ брюшной полости и органов малого таза:

- выявление ангиомиолипом/лимфангиолейомиом или лимфаденопатии

Дополнительные:

Исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco):

- DLco <60% от д.в - более чувствительный, чем спирометрия, индикатор ранней стадии заболевания

Бодиплетизмография

- снижение ОЕЛ<81-85%, ЖЕЛ<81-85% и /или ОЕЛ<81-85%
- снижение ООЛ <85%
- снижение РО выдоха <80% должной величины

ЭхоКГ с определением РсрЛА

Показания:

- тяжелое течение заболевания
- на фоне длительной кислородной терапии
- при планировании трансплантации легких

КТ брюшной полости и малого таза

Показания:

- выявление ангиомиолипом/лимфангиолейомиом или лимфаденопатии
- уточнение локализации ангиолипом
- оценка динамики размеров ангиолипом

Более чувствительный и специфичный метод, чем ультразвуковое исследование, и может обнаруживать опухоли <1 см в диаметре.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и малого таза:

- диагностика жиросодержащих опухолей, при противопоказании применения йодсодержащего контраста

МРТ головного мозга:

- выявление менингиом при наличии симптомов
- в случаях терапии прогестероном.

Биопсии:

Показания:

На ВРКТ - кистозные аномалии в легких, характерные для ЛАМ при отсутствии подтверждающих клинических или внелегочных рентгенологических признаков (комплекс туберозного склероза, ангиомиолипомы, хилезный плевральный выпот или асцит, кистозные лимфангиолейомиомы) и/или недоступности проведения исследования VEGF-D.

Трансбронхиальная биопсия легких

Малоинвазивный, безопасный и эффективный метод установления диагноза ЛАМ, исключающий необходимость хирургической биопсии легких более чем у 50% пациентов.

Осложнения (риск 2 - 14%):

- кровотечения
- пневмоторакс

Видеоторакоскопическая биопсия легких

Осложнения (риск 10-19%):

- кровотечения
- пневмоторакс

Смертность от осложнений 1,5-4,5%.

Морфологическое исследование ткани легкого:

- **Макроскопически:** легочная ткань плотная, множественные мелкие кисты с субплевральным расположением от 0,5-1,5 см в диаметре, белесоватые, заполненные жидкостью.

- **Микроскопическая картина:** одновременное присутствие множественных мелких воздушных кист и наличие мультифокальной узловой пролиферации 2 основных видов ЛАМ-клеток - незрелых гладкомышечных и периваскулярных эпителиоидных клеток.

При неспецифической морфологической картине, особенно на ранних стадиях заболевания, целесообразно проведение иммуногистохимического исследования для выявления экспрессии α -гладкомышечного актина и НМВ-45.(рис.8)

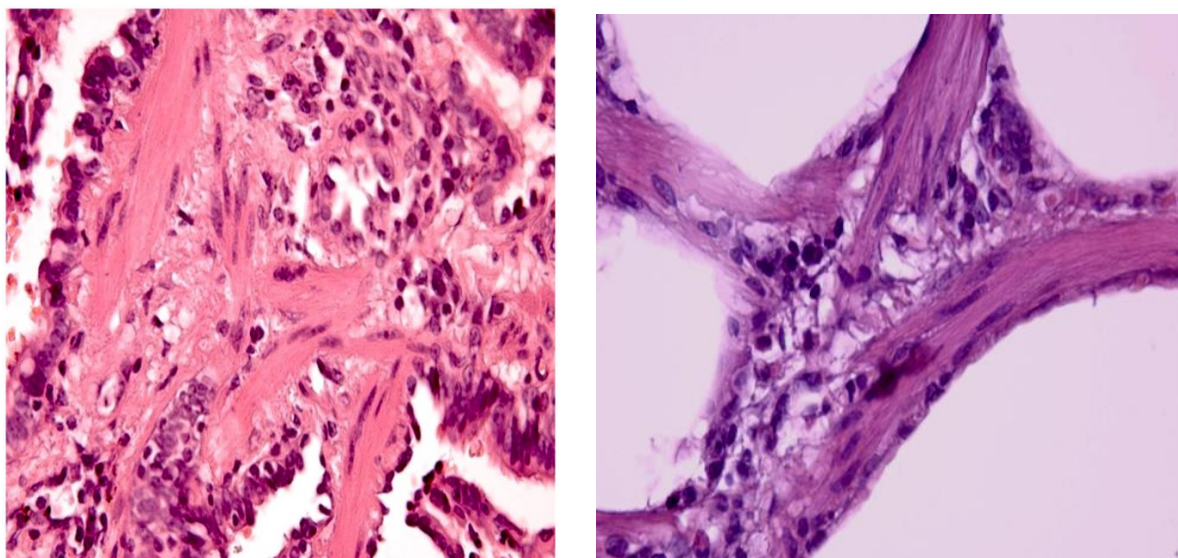


Рисунок 8 Морфологическая картина ЛАМ - хаотическое расположение пучков гладкомышечных клеток в стенке альвеол и строме.

Остеоденситометрия

Показания:

- Всем пациенткам с ЛАМ, особенно в постменопаузе.

Выявляется снижение минеральной плотности костной ткани

Показания для консультации специалистов:

- эндоскопист - для решения вопроса о проведении ТББЛ
- торакальный хирург – для решения вопроса о возможности проведения хирургической биопсии легких
- мультидисциплинарное обсуждение (МДО) - врач-пульмонолог, врач-рентгенолог, эндоскопист и врач-патоморфолог с опытом диагностики ЛАМ с целью определения лечебно-диагностической тактики.

Критерии установления диагноза/состояния: (таблица 1)

1. Жалобы на одышку и редкие эпизоды кровохарканья.
2. Повторные пневмотораксы/хилотораксы.

Таблица 1 Критерии диагноза ЛАМ [1-4]

Достоверный диагноз	Вероятный диагноз	Сомнительный диагноз
Характерная картина КТВР ОГК + морфологическое подтверждение ИЛИ Характерные для ЛАМ КТВР паттерн в сочетании с любым из следующих признаков <ul style="list-style-type: none"> - ангиолипома почки - хилезный выпот в грудной или брюшной полости - лимфангиолейомиома или поражение лимфоузлов характерное для ЛАМ - верифицированный или подозреваемый туберозный склероз 	Характерные для ЛАМ КТВР-паттерн и клиническая картина ИЛИ Возможные при ЛАМ изменения по КТВР в сочетании с любым из следующих признаков <ul style="list-style-type: none"> - ангиолипома почки - хилоторакс или хилезный асцит 	Характерные или возможные радиологический признак

2.2. Диагностический алгоритм: (схема) (рис.9)





Рисунок 9. Диагностический алгоритм при ЛАМ

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований (таблица 2):

Таблица 2. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [2,4,17-18,19,21]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Гистиоцитоз X	Непродуктивный кашель, одышка, боль и припухлость мягких тканей, кожная сыпь, полидипсия, полиурия. Факторы риска - курение	ВРКТ ОГК Биопсия Радиологическое исследование скелета (череп, лицевая кость, позвоночник) МРТ головного мозга УЗИ ОБП	Мелкие тонко- и толстостенные деформированные кисты до 10 мм., преимущественно в верхних долях, интерстициальные очажки 1-5 мм, непораженные реберно-диафрагмальные углы. Рентген костей (череп, лицевая кость, позвоночник) выявляет очаги деструкции, в

			<p>челюсти при выраженной альвеолярной резорбции эффект «парящих зубов».</p> <p>МРТ головного мозга в гипоталамо-гипофизаной области визуализируется новообразование как едва заметное утолщение ножки и в виде крупной опухоли.</p> <p>УЗИ ОБП – гепатомегалия, холангит и спленомегалия.</p> <p>Гистологически – деструктивный бронхиолит с формированием бронхоцентрических и перибронхиоларных макрофагов, клетки Лангерганса (дендритные клетки – один из вариантов клеток моноклеарного ряда)</p>
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Одышка, с развитием заболевания прогрессирует, малопродуктивный кашель.	ВРКТ ОГК ТББЛ DLco	<p>Крупные единичные кисты, преимущественно в базальных отделах, «матовое стекло», утолщение междольковых перегородок, зоны консолидации.</p> <p>Гистология: лимфоцитарная интерстициальная инфильтрация, перибронхиальная лимфоидная пролиферация</p>

			Снижение DLco
Буллезная эмфизема легких	Одышка, кашель не продуктивный.	ВРКТ ОГК Бодиплетизмография Альфа-1-антитрипсин	Крупные размеры кист, субплевральное расположение, утолщение стенок бронхов, парасептальная, центриацинарная и панацинарная эмфизема. Снижение уровня альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови. Бодиплетизмография: снижение ОЕЛ
Кистозные метастазы в легкие	Одышка, кашель с прожилками крови, похудание	ВРКТ ОГК Биопсия Онкомаркеры УЗИ брюшной полости, почек, молочной железы, матки.	Единичные тонкостенные кисты разных размеров в средне-базальных отделах легких. На УЗИ брюшной полости, почек, молочной железы и матки визуализируются образования различных размеров. Гистология: аденокарцинома, хориокарцинома, плоскоклеточный. Повышение уровня СА 125, СА 15-3, РЭА, АФП
Синдром Берта-Хогга-Дюбе	Одышка, папулезная сыпь на лице	ВРКТ Бодиплетизмография УЗИ почек Онкомаркеры	Ограниченное число тонкостенных кист в среднебазальных отделах, без признаков прогрессирования. Отягощенная наследственность, наличие рака почек.

			Мутация в гене FLCN. Снижение ОЕЛ на бодиплетизмографии. УЗИ почек визуализирует образования в почках, гистологических различных типов.
--	--	--	---

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1,28]:

3.1 Немедикаментозное лечение:

- Длительная кислородотерапия (ДКТ) пациентам с ЛАМ с клинически значимой гипоксемией в покое (SpO₂ менее 88% при дыхании комнатным воздухом).
- Легочная реабилитация (включающие аэробные и силовые тренировки).
- Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, COVID-19.

3.2. Медикаментозное лечение [1,2,17-18,29,30]:

Сиролимус, рапамицин – иммунодепрессант, ингибитор mTOR и киназ.

До начало терапии сиролимусом определить:

- ОАК
- липидный профиль (холестерин, триглицериды, холестерин-ЛПВП, холестерин-ЛПНП)
- ОАМ

Показания к назначению сиролимуса:

- ОФВ₁ < 70% от должного значения;
- При ОФВ₁ > 70% от должного значения:
 - ✓ повышенный остаточный объем (>120% от должного);
 - ✓ уменьшение диффузионной способности (DL_{CO} < 80% от должного);
 - ✓ десатурация, индуцированная физической нагрузкой (SaO₂ < 90% от должного при 6MWT);
 - ✓ гипоксемия покоя (PaO₂ < 70 мм рт. ст.);
 - ✓ прогрессирование заболевания (годовая потеря ОФВ₁ > 90мл/год).
- рефрактерные хилезные выпоты, ангиомиолипомы ≥ 4 см

Таблица 3. Перечень основных лекарственных средств [1,17,18,29,30].

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения, доза, кратность, длительность	Уровень доказательности
Иммунодепрессант, ингибитор mTOR и киназ	Сиролимус, рапамицин 1 мг	1-2 мг/сутки внутрь, принимать в одно и то же время. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. Избегать воздействия прямых солнечных	В

		лучей во время приема сиролимуса. Через 14 дней лечения измерить минимальный уровень сиролимуса в сыворотке. Уровень сиролимуса в крови должен быть 5-15 нг/мл. Попросить пациента подождать 24 часа (20–28 часов) после приема лекарства (непосредственно перед следующей дозой), прежде чем измерять минимальный уровень сиролимуса в сыворотке. Если заболевание не прогрессирует быстро, начальная доза сиролимуса 1 мг/сутки. Для быстро прогрессирующих пациентов начинать с 2 мг/сутки и постепенно снижать дозу, как только будет достигнут ответ. В случаях крупных ангиомиолипом почек до 6 мг/сутки.	
--	--	---	--

Таблица 4. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятность назначения) [17,18,22,24,25,26].

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения и дозировка	Уровень доказательности
Статины (при гиперлипидемии)	Симвастатин в дозах 10, 20 мг.	10 или 20 мг 1 раз в сутки вечером, внутрь, не разжевывая и не измельчая таблетку, проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды.	A
М-холинолитик/ β_2 -агонист	Фенотерола гидробромид 500мкг / ипратропия бромида моногидрат 261 мкг	Ингаляционно по 10-20 капель + 0,9% раствор натрия хлорида 4-5 мл через небулайзер 2-3 раза в сутки.	A

При развитии осложнений ЛАМ требуется дополнительная терапия, в соответствии с КП развившихся патологических состояний – тяжелая ДН, пневмоторакс, присоединение вторичных инфекций, бронхообструктивный синдром [20,21,23].

Статины (*симвастатин*) назначается при ЛАМ пациентам с хилотораксом (С), гиперлипидемией (А).

Бронхолитическая терапия небулизированной комбинацией М-холинолитика с β_2 -агонистом - *фенотерола гидробромид 500мкг / ипратропия бромида моногидрат 261 мкг* - показана пациентам с ЛАМ в случае развития бронхиальной обструкции на фоне прогрессирования ЛАМ в соответствии с КП МЗ РК «Хроническая обструктивная болезнь легких» №169 от 16.09.2022 г.

Антибактериальная терапия показана пациентам с ЛАМ в случаях присоединения вторичной бактериальной пневмонии в соответствии с КП «Внебольничная пневмония» МЗ РК №169 от 16.09.22 года. При развитии госпитальной инфекции у пациентов с ЛАМ антибактериальная пневмония

проводится в соответствии с международными клиническими рекомендациями [23].

3.3 Дальнейшее ведение [1]:

1. 1 раз в месяц в течение первых 3 месяцев, затем через каждые 3 месяца контроль:

- уровня сиrolимуса в крови
- общий анализ крови
- липидный профиль (холестерин, триглицериды, холестерин-ЛПВП, холестерин-ЛПНП)
- общий анализ мочи

2. Спирометрия каждые три месяца для пациентов с прогрессированием заболевания, 1 раз в год для стабильных пациентов

3. Контроль веса, отказ от курения

4. Легочная реабилитация,

5. Вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции, избегать применения живых вакцин во время приема сиrolимуса.

6. Отказ от приема комбинированных пероральных контрацептивов (содержащих эстроген, прогестерон), планирование беременности после консультации со специалистом, запрещение приема заместительной гормональной терапии в период постменопаузы.

4 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для плановой госпитализации

- проведение биопсии легких
- подготовка к трансплантации легких
- трансплантация легких

Показания для экстренной госпитализации:

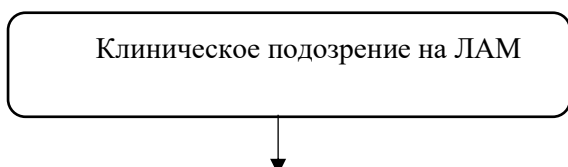
- обострении ЛАМ (нарастание одышки, ухудшение оксигенации)
- развитие осложнений ЛАМ (тромбоэмболия легочной артерии, пневмоторакс, острая инфекция нижних дыхательных путей).

Показания к выписке пациента из стационара:

- стабилизация клинического состояния;
- SpO₂ не ниже 93% в покое при дыхании комнатным воздухом или на фоне кислородотерапии.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1,29-32]:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (рисунок 10):



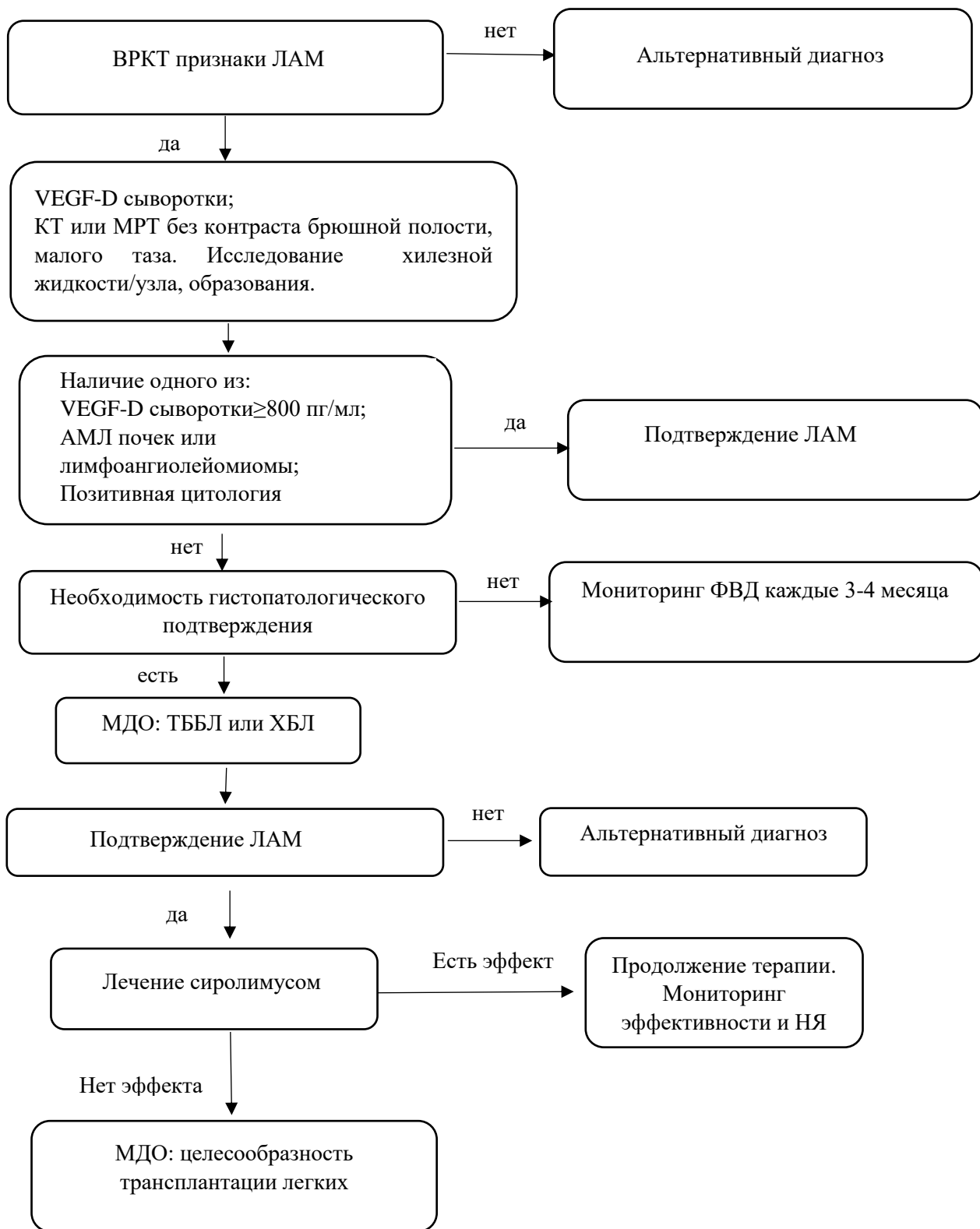


Рисунок 10. Карта наблюдения пациента с ЛАМ

5.2 Немедикаментозное лечение:

- Длительная кислородотерапия (ДКТ) пациентам с ЛАМ с клинически значимой гипоксемией в покое (при SpO₂ менее 88% при дыхании комнатным воздухом).
- Легочная реабилитация (включающие аэробные и силовые тренировки).

5.3 Медикаментозное лечение

При госпитализации, независимо от ее причин, показано назначение или продолжение терапии сиролимусом, при отсутствии клинически значимых побочных эффектов.

Таблица 5. Перечень основных лекарственных средств [1,17,18,29,30].

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения, доза, кратность, длительность	Уровень доказательности
Иммунодепрессант, ингибитор mTOR и киназ ингибитор	Сиролимус, рапамицин 1 мг	1-2 мг/сутки внутрь, принимать в одно и то же время. Таблетки проглатывать целиком, запивая водой. Избегать воздействия прямых солнечных лучей во время приема сиролимуса. Через 14 дней лечения измерить минимальный уровень сиролимуса в сыворотке. Уровень в крови должен быть 5-15 нг/мл. Попросить пациента подождать 24 часа (20–28 часов) после приема лекарства (непосредственно перед следующей дозой), прежде чем измерять минимальный уровень сиролимуса в сыворотке. При медленном прогрессировании болезни начальная доза сиролимуса 1 мг/сутки. При быстром прогрессировании - начинать с 2 мг/сутки постепенно снижая дозу до достижения ответа. В случаях крупных ангиомиолипом почек - до 6 мг/сутки.	В

Таблица 6. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятность назначения) [17,18,22,24,25,26].

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения и дозировка	Уровень доказательности
Статины	Симвастатин в дозах 10, 20 мг,	10 или 20 мг 1 раз в сутки вечером, внутрь, не разжевывая и не измельчая таблетку, проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды.	А

Антикоагулянты (при гиперкоагуляционном синдроме, риске/ развитии тромбоэмболических осложнений)	Эноксапарин натрия 8 тыс. анти-Ха МЕ/0.8 мг Нодрапарин кальция 9500 анти-Ха МЕ/мл: 0.3 мл, 0.4 мл, 0.6 мл, 0.8 мл, 1 мл Ривароксабан 15 мг, 20 мг.	Подкожно параумбиликально Доза по показаниям Перорально (ривароксабан)	А
М-холинолитик/ β_2 -агонист (при развитии бронхообструктивного синдрома)	Фенотерола гидробромид 500мкг / ипратропия бромида моногидрат 261 мкг	Ингаляционно по 10-20 капель + 0,9% раствор натрия хлорида 4-5 мл через небулайзер 2-3 раза в сутки.	А

При развитии осложнений ЛАМ требуется дополнительная терапия, в соответствии с КП развившихся патологических состояний – тяжелая ДН, ТЭЛА, пневмоторакс, присоединение вторичных инфекций, бронхообструктивный синдром, гиперлипидемии [20,21,23].

Симвастатин назначается при ЛАМ пациентам с хилотораксом (С), гиперлипидемией (А).

Бронхолитическая терапия небулизированной комбинацией М-холинолитика с β_2 -агонистом - фенотерола гидробромид 500мкг / ипратропия бромида моногидрат 261 мкг - показана пациентам с ЛАМ в случае развития бронхиальной обструкции на фоне прогрессирования ЛАМ в соответствии с КП МЗ РК «Хроническая обструктивная болезнь легких» №169 от 16.09.2022 г.

Антибактериальная терапия показана пациентам с ЛАМ в случаях присоединения вторичной бактериальной пневмонии в соответствии с КП «Внебольничная пневмония» МЗ РК №169 от 16.09.22 года. При развитии госпитальной инфекции у пациентов с ЛАМ антибактериальная пневмония проводится в соответствии с международными клиническими рекомендациями [23].

5.4 Хирургическое вмешательство

Трансплантация легких.

Показания к трансплантации легких [27]:

1. Функциональный класс III или IV по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)
2. Тяжелые нарушения функции легких:
 - $ОФВ1 \leq 25\%$ от должного значения
 - $DL_{CO} \leq 27\%$ от должного значения
 - гипоксемия в покое

Выживаемость после трансплантации 76, 56 и 51% через 1, 3 и 5 лет соответственно [19]

5.5 Дальнейшее ведение [1]:

1. 1 раз в месяц в течение первых 3 месяцев, затем через каждые 3 месяца контроль:

- уровня сиролимуса в крови
 - общий анализ крови
 - липидный профиль (холестерин, триглицериды, холестерин-ЛПВП, холестерин-ЛПНП)
 - общий анализ мочи
3. Спирометрия каждые 3 месяца для пациентов с прогрессированием заболевания, 1 раз в год - для стабильных пациентов
 4. Контроль веса, отказ от курения
 5. Легочная реабилитация,
 6. Вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции, избегать применения живых вакцин во время приема сиролимуса.
 7. Отказ от приема комбинированных пероральных контрацептивов (содержащих эстроген, прогестерон), планирование беременности после консультации со специалистом, запрещение приема заместительной гормональной терапии в период постменопаузы.

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

Клиническое улучшение: наличие не менее двух следующих критериев в течение двух последовательных визитов в период от 3 до 6 месяцев лечения:

1. уменьшение степени одышки;
2. снижение уровня VEGF-D в сыворотке;
3. уменьшение объема ангиомиолипом, лимфангиолейомиом и хилезных скоплений;
4. Функциональное улучшение (наличие не менее 2х критериев):
 - увеличение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ (минимум 200 мл);
 - увеличение DLco $\geq 15\%$ (минимум 3 мл/мин/мм Hg);
 - повышение SaO₂ или PaO₂ при проведении 6MWT ($\geq 4\%$ единиц, ≥ 4 мм Hg).

Таблица 7. Критерии оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту с ЛАМ.

Событийные критерии качества		
Определена ли тактика ведения больного, сделаны назначения	Да	Нет
Проведено ли исследование ФВД	Да	Нет
Проведена ли ВРКТ	Да	Нет

Проведено ли обследование больного в динамике	Да	Нет
Даны ли рекомендации по назначению ДКТ пациенту с гипоксемией ($SpO_2 < 88\%$, $PaO_2 < 55$ мм рт.ст.).	Да	Нет
Временные критерии качества		
Полное обследование не позднее 10 суток от обращения пациента	Да	Нет
Проведена ли пульсоксиметрия не позднее 1 суток от обращения пациента	Да	Нет
Контроль состояния пациента не реже 1 раза в 3 месяца	Да	Нет
Результативные критерии качества		
Диагностические исследования выполнены в полном объеме	Да	Нет
Даны ли рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или пневмококковой инфекции	Да	Нет
Даны ли рекомендации по отказу от курения	Да	Нет

Таблица 8. Результат оценки качества медицинской помощи

Событийные критерии	Временные критерии	Результативные критерии	Оценка
5	3	3	Качественное
5	2	2	Недостаточное качество
4	2	1	Некачественное

5. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Бакенова Роза Агубаевна – доктор медицинских наук, ассоциированный профессор. Главный терапевт/пульмонолог Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. Высшая категория по терапии.
2. Жумагалиева Ардак Назиловна – PhD, врач-пульмонолог, ведущий научный сотрудник отдела науки Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. Высшая категория по терапии.
3. Есенгельдинова Мадина Айтпековна - Магистр медицины. Врач-пульмонолог Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. Главный внештатный пульмонолог г. Астана. Высшая категория по пульмонологии.

4. Бакиева Кымбат Манаткызы - Магистр медицины. Врач-пульмонолог Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. Высшая категория по пульмонологии.
5. Дунь Александр Павлович – Врач-радиолог Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. Первая категория по лучевой диагностике.
6. Нурпеисова Алтын Алданышовна – Клинический фармаколог Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: конфликта интересов у членов группы разработчиков нет.

6.3 Рецензенты:

Гаркалов Константин Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент НАО «Медицинский Университет Астана». Председатель «Республиканской междисциплинарной пульмонологической комиссии» МЗ РК.

Пак Алексей Михайлович – кандидат медицинских наук. Директор Центра внутренней медицины АО ННМЦ, председатель Национального общества респираторной медицины.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или ранее - при появлении новых методов диагностики и лечения ЛАМ с высоким уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Francis X. McCormack et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 194, Iss 6, pp 748–761. 2017.

2. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Cottin V, Sahn SA, Ryu JH, Seyama K, Inoue Y, Downey GP, Han MK, Colby TV, Wikenheiser-Brokamp KA, Meyer CA, Smith K, Moss J, McCormack FX; ATS Assembly on Clinical Problems. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Nov 15;196(10):1337-1348. doi: 10.1164/rccm.201709-1965ST. PMID: 29140122; PMCID: PMC5694834.

3. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, Reynaud-Gaubert M, Boehler A, Brauner M, Popper H, Bonetti F, Kingswood C; 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. PMID: 20044458.

4. C McCarthy, N Gupta, SR Johnson, JJ Yu, FX. McCormack
Lymphangiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management *Lancet Respir Med*, 9 (11) (2021), pp. 1313-1327
5. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangiomyomatosis from other diseases. *Chest*. 2010 Sep;138(3):674-81. doi: 10.1378/chest.10-0573. Epub 2010 Apr 9. PMID: 20382711; PMCID: PMC2940071.
6. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, Young LR, McCormack FX, Inoue Y. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangiomyomatosis. *PLoS One*. 2019 Feb 28;14(2):e0212776. doi: 10.1371/journal.pone.0212776. PMID: 30818375; PMCID: PMC6395035.
7. Li M, Zhu WY, Wang J, Yang XD, Li WM, Wang G. Diagnostic performance of VEGF-D for lymphangiomyomatosis: a meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2022 Mar 14;48(1):e20210337. doi: 10.36416/1806-3756/e20210337. PMID: 35293487; PMCID: PMC8964149.
8. Cottin V, Harari S, Humbert M, Mal H, Dorfmüller P, Jaïs X, Reynaud-Gaubert M, Prevot G, Lazor R, Taillé C, Lacronique J, Zeghmar S, Simonneau G, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J*. 2012 Sep; 40(3):630-40. doi: 10.1183/09031936.00093111. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22362861.
9. Koba T, Arai T, Kitaichi M, Kasai T, Hirose M, Tachibana K, Sugimoto C, Akira M, Hayashi S, Inoue Y. Efficacy and safety of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangiomyomatosis: A report of 24 consecutive patients. *Respirology*. 2018 Mar; 23(3):331-338. doi: 10.1111/resp.13190. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28960664.
10. Xu W, Cui H, Liu H, Feng R, Tian X, Yang Y, Xu KF. The value of transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lymphangiomyomatosis. *BMC Pulm Med*. 2021 May 3;21(1):146. doi: 10.1186/s12890-021-01518-2. PMID: 33941134; PMCID: PMC8091759.17. Eva Revilla López et al. Multidisciplinary Cystic Lung Disease Group. Long term results of sirolimus treatment in lymphangiomyomatosis: a single referral centre experience. *Scientific Reports*. (2021) 11:10171.
11. Paola Crivelli, Roberta Eufrosia Ledda, Silvia Terraneo, Maurizio Conti, Gianluca Imeri, Elena Lesma, Fabiano Di Marco. Role of thoracic imaging in the management of lymphangiomyomatosis. *Respiratory Medicine* Volume 157, October 2019, Pages 14-20.
12. J. Yao, A.M. Taveira-DaSilva, T.V. Colby, J. Moss. CT grading of lung disease in lymphangiomyomatosis. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 199 (2012), pp. 787-793.

13. S. R. Johnson, J. F. Cordier, R. Lazor, V. Cottin, U. Costabel, S. Harari, M. Reynaud-Gaubert, A. Boehler, M. Brauner, H. Popper, F. Bonetti, C. Kingswood, the Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. 2017.
14. <https://radiopaedia.org/articles/7334>. Last revised by Rania Adel Anan on 16 Aug 2023. Acknowledgement: Professor Deborah Yates.
15. Yasuhito Sekimoto, Kazuhiro Suzuki, Makiko Okura, Takuo Hayashi, Hiroki Ebana, Toshio Kumasaka, Keiko Mitani, Koichi Nishino, Shouichi Okamoto, Etsuko Kobayashi, Kazuhisa Takahashi & Kuniaki Seyama. Uncommon radiologic computed tomography appearances of the chest in patients with lymphangiomyomatosis. *Scientific Reports* volume 11, Article number: 7170 (2021) Cite this article.
16. Gupta, N. et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur. Respir. J.* 46, 1196–1199 (2015).
17. Eva Revilla-López et al. Multidisciplinary Cystic Lung Disease Group. Long-term results of sirolimus treatment in lymphangiomyomatosis: a single referral centre experience. *Scientific Reports*. (2021) 11:10171.
18. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, Doi T, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K, et al. Efficacy and safety of lowdose sirolimus for treatment of lymphangiomyomatosis. *Respir Investig* 2013;51:175–183
19. Krishnan Warrior, Daniel F. Dilling. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis. *Heart and Lung transplantation*.<https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.09.02>.
20. <https://diseases.medelement.com/disease/спонтанный-пневмоторакс-2018/16089>.
21. <https://diseases.medelement.com/disease/тромбоэмболия-легочной-артерии-2019/16466>.
22. V. P. Krymskaya et al. A phase II clinical trial of the Safety of Simvastatin (SOS) in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis and with tuberous sclerosis complex. *Respiratory Medicine*, Volume 163; 2020:doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105898
23. Rafael Zaragoza et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical care* 2020; 24:383 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03091-2>
24. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826 [doi:10.15829/1560-4071-2020-3826](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3826)
25. <https://www.dynamed.com/drug-monograph/enoxaparin>
26. <https://www.dynamed.com/drug-monograph/rivaroxaban>
27. Joohyung S, Changwon Sh. Indications for Lung Transplantation and Patient Selection. *J Chest Surg* 2022; 55(4): 255-264. <https://doi.org/10.5090/jcs.22.05>.
28. Victoria Maria Garcia de Medeiros, Jéssica Gonçalves de Lima, Claudia Rosa et al. Physiotherapy in lymphangiomyomatosis: a systematic review. *Ann Med*. 2022; 54(1): 2744–2751. [doi: 10.1080/07853890.2022.2128401](https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2128401).

29. Hu et al. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:206 <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1178-2>

30. Vincent Cottin. Treatment of lymphangioleiomyomatosis: building evidence in orphan diseases. *European Respiratory Journal* 2014 43: 966-969; DOI: 10.1183/09031936.00025314