ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК [616–076.1:616.24–006::611.423]+[616–02::616–007.15]
doi:10.18499/2225-7357-2023-12-4-89-97
3.3.2 – патологическая анатомия

Патоморфологическая характеристика лимфангиолейомиоматоза легких

И. В. Половников✉, Г. Ю. Юкина, Е. Г. Сухорукова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – полисистемное заболевание, в основе которого лежит образование склонных к перерождению в кисты гранулем в легких, а также органах брюшной полости и малого таза. Поражение легких при ЛАМ сопровождается нарушением функции дыхания и может приводить к летальному исходу. ВОЗ относит это заболевание к группе мезенхимальных опухолей и считает его метастазирующим новообразованием низкой степени злокачественности. ЛАМ является орфанным заболеванием, и ранее считалось, что оно поражает только лиц женского пола, однако на настоящий момент описаны случаи заболевания у мужчин, в том числе младше 18 лет. Открытым остается вопрос этиологии ЛАМ и факторов, провоцирующих это заболевание. **Цель обзора** – сбор и систематизация данных о патоморфологической характеристике изменений, происходящих в тканях легкого при ЛАМ, оценка полноты и достаточности имеющихся данных. **Материал и методы.** Проанализировано 912 статей и монографий (включая дубли) из баз PubMed, eLibrary, Cyberleninka за пятидесятилетний период с 1973 г. по август 2023 г. с акцентом на более актуальные публикации и статьи в высокорейтинговых научных журналах, включающие информацию по теме обзора. Отобрано 55 оригинальных источников. **Результаты.** В статье представлены сводные данные о макроскопической и микроскопической картине поражения легких при ЛАМ, данные о морфологической и антигенной характеристике клеток, составляющих основу гранулем и их окружения, результаты экспериментов, демонстрирующих динамику патологических изменений при ЛАМ. **Заключение.** Несмотря на относительно большое количество данных о морфологической характеристике изменений при ЛАМ, достаточных для диагностики, открытым к настоящему времени остается вопрос о происхождение клеток ЛАМ, ответ на который лежит, в том числе, в плоскости системного патоморфологического анализа.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз легких, патоморфология, гистогенез, этиология, происхождение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Для цитирования*:** Половников И.В., Юкина Г.Ю., Сухорукова Е.Г. Патоморфологическая характеристика лимфангиолейомиоматоза легких // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №4. С. 89–97. https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-4-89-97

REVIEW ARTICLES

Review article

Pathomorphological Characteristic of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis

I.V. Polovnikov✉, G.Yu. Yukina, E.G. Sukhorukova

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

Abstract. Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a polysystemic disease based on the formation of granulomas prone to degenerate into cysts in the lungs, abdominal and pelvic organs. Lung involvement in LAM is accompanied by respiratory dysfunction and can be fatal. WHO classifies this disease into a group of mesenchymal tumors and considers it as a low-grade destructive metastasizing neoplasm. LAM is a rare disease and earlier it was only detected in women, but nowadays cases of pulmonary LAM in men (include teenagers) have been described. The etiology of LAM and the inducing factors are still unknown. **Objective** – to collect and systematize data on pathomorphological characteristic of changes in lung tissue in LAM to evaluate the completeness and sufficiency of the available data. **Material and methods.** There were analyzed 912 articles and monographs (including duplicates) from PubMed, eLibrary, and Cyberleninka databases over a fifty-year period from 1973 to August of 2023, with an emphasis on more relevant publications and articles in highly rated scientific journals that include information on the review topic. Eventually 55 original sources were selected. **Results.** The article presents summary data on macroscopic and microscopic picture of pulmonary LAM, data on morphological and antigenic characterization of cells forming the basis of granulomas and their surroundings, the results of experiments demonstrating dynamics of pathological changes in LAM. **Conclusion.** Despite the relatively large amount of data about morphological characteristics that is enough for diagnosis, he main issue is still

©Половников И.В., Юкина Г.Ю., Сухорукова Е.Г., 2023

open: what is the origin of LAM cells? A systematic pathomorphology analyze can help us to find an answer for this question.

Keywords: pulmonary lymphangioleiomyomatosis, pathomorphology, histogenesis, etiology, origin

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Polovnikov I.V., Yukina G.Yu., Sukhorukova E.G. Pathomorphological characteristic of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Journal of Anatomy and Histopathology. 2023. V. 12, №4. P. 89–97. https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-4-89-97

Введение

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – полистистемное заболевание. В основе патологического процесса лежит многоочаговая пролиферация так называемых «клеток ЛАМ» – «LAM cells» [20] с образованием склонных к перерождению в кисты узелков (гранулем) в стенках кровеносных и лимфатических сосудов легких, а также печени, почек и органов малого таза, а также в собственных тканях этих органов. Поражение легких при ЛАМ сопровождается нарушением функции дыхания и может приводить к летальному исходу [3].

Несмотря на то, что основу морфологических изменений при ЛАМ составляют гранулемы, его не относят к группе гранулематозных интерстициальных заболеваний легких. С 2015 г. по результатам генетического анализа клеток ЛАМ, который выявил наличие в них двуаллельных мутаций в гене комплекса туберозного склероза (tuberous sclerosis complex, TSC), и в связи с тем, что клетки ЛАМ демонстрируют признаки клонального происхождения, а также инвазивный и метастатический потенциал, ВОЗ относит это заболевание к группе мезенхимальных опухолей и считает его метастазирующим новообразованием низкой степени злокачественности [53].

Мутации в генах TSC – TSC1 и TSC2 – локализованных на длинном плече 9 хромосомы и на коротком плече 16 хромосомы соответственно – как следует из названия, могут приводить к развитию туберозного склероза (ТС) вследствие нарушения синтеза гамартина и туберина соответственно. В этой связи, еще с конца XX века выделяют ЛАМ ассоциированный с ТС и изолированный (спорадический) ЛАМ [13, 40]. При этом имеются данные клинических наблюдений за случаями ЛАМ, когда в клетках ЛАМ не были выявлены мутации ни в TSC1 ни в TSC2, что дает основание предполагать наличие альтернативного пути развития заболевания, ассоциированного с другими генами [10].

Отличительной особенностью заболевания изначально считалась возможность его проявления исключительно [50] у лиц женского пола в период от менархе до менопаузы [26]. Однако на настоящий момент описаны клинические случаи ЛАМ у мужчин, в том числе без признаков ТС (спорадического ЛАМ). При этом диагноз выставлен как посмертно (при аутопсии) [1], так и прижизненно: впервые достоверно случай ЛАМ у генотипического и фенотипического мужчины зарегистрирован в 2000 г. в сочетании с ТС [8], а 2007 г. – без сочетания с ТС, что подтверждено клинически и лабораторно [46], аналогичный случай описан в 2023 г. [44]. Метаанализ данных клинических случаев ЛАМ у мужчин в период с 1986 по 2021 гг., собранных в авторскую стандартизированную таблицу, демонстрирует 36 случаев, при этом все случаи ЛАМ у мужчин были диагностированы во взрослом возрасте [57]. В 2023 г. впервые опубликованы данные о выявлении ЛАМ у подростка мужского пола на фоне ТС [47].

ЛАМ является заболеванием с низкой частотой встречаемости (орфанным). По статистической оценке, основанной на данных о зарегистрированных случаях ЛАМ в ряде стран (США, Германия, Канада, Великобритания, Австралия, Швейцария, Новая Зеландия) в период с 2004 по 2008 гг. распространенность заболевания составляла от 3,35 до 7,76 случаев на 1 млн. женщин [26]. В руководстве по диагностике и лечению ЛАМ от Европейского респираторного общества (European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis) приведена распространенность спорадической формы ЛАМ: 1 на 400 тысяч женщин. Оценить истинную распространенность заболевания до настоящего времени не представляется возможным не только по причине редкости заболевания, но и ввиду трудностей его диагностики [3]. С целью решения этой проблемы в мире существуют и продолжают создаваться национальные регистры пациентов с ЛАМ, в частности Российское респираторное общество инициировало создание регистра под научным кураторством С.Н. Авдеева [6].

Этиология ЛАМ остается неизвестной. Его преимущественное проявление у лиц женского пола может указывать на связь с женскими половыми гормонами, что подтверждается исследованием in vitro на ряде клеточных культур (MCF7, A589, ELT3), инактивированных по генам TSC, которые демонстрируют положительное влияние эстрогена на рост таких клеток [33]. Это предположение косвенно подтверждается выявленной у ряда пациенток с установленным ЛАМ связью тяжести проявления респираторных симптомов [48] и размеров забрюшинных абдоминальных образований при их наличии [45] с фазой менструального цикла. Так же оно подтверждается связью тяжести течения заболевания с нахождением женщины в репродуктивном

периоде, когда заболевание протекает тяжелее, или постменопаузальном периоде [24]. При этом отсутствуют данные об изменении характера течения заболевания при переходе из одного периода в другой.

В этом контексте интересны данные о течении ЛАМ во время беременности. Картина при этом неоднозначная: отмечается как относительно стабильное течение заболевания на протяжении всей гестации, так и значительные ухудшения показателей функции дыхания, в период беременности с предшествующим относительно стабильным течением заболевания [52]. Обратное влияние ЛАМ на беременность также требует дальнейшего изучения: с одной стороны, частота выкидышей в популяции пациенток с ЛАМ сопоставима с частотой в популяции здоровых женщин, с другой – значительная часть неблагоприятных исходов связана, в том числе, с нарушением функции дыхания на фоне беременности и развивающейся гипоксией [14].

Один из путей для получения однозначного ответа на вопрос об этиологии ЛАМ – систематизация и анализ накопленных данных. С этой целью в 2023 г. создан регистр клеток, выявленных при прижизненной и посмертной диагностике тканей пациентов, с установленным диагнозом ЛАМ [19]. Вместе с тем помимо знания клеточного разнообразия ЛАМ необходимо иметь четкое представление о патогенезе этого заболевания, и в первую очередь о динамической патоморфологической характеристике ЛАМ.

Цель обзора – сбор и систематизация данных о патоморфологической характеристике изменений, происходящих в тканях легкого при ЛАМ, оценка полноты и достаточности имеющихся данных.

Материал и методы исследования

Проанализировано 912 статей и монографий (включая дубли), из которых отобрано 55 оригинальных источников. Поиск источников проводили в базах PubMed, eLibrary, Cyberleninka за пятидесятилетний период с 1973 г. по август 2023 г. с акцентом на более актуальные публикации и статьи в высокорейтинговых научных журналах по ключевым словам: «lymphangioleiomyomatosis» / «лимфангиолейомиоматоз» изолированно и в сочетании с «легкие / pulmonary» «(patho)morphology» / «(пато)морфология», «(bio)marker» / «(био)маркер», «immunology» / «иммунология», «gene» / «ген», «diagnosis» / «диагностика», «experiment» / «эксперимент», «animal model» / «животная модель».

Для отбора источников была разработана стандартизированная форма извлечения данных, включающая информацию о времени и месте проведения исследования, предмете исследования, основных полученных результатах. Стандартизированная форма была апробирована на 15 случайных исследованиях, затем доработана и применена для сбора данных из всех отобранных источников. Сбор данных проведен одним исследователем, далее результаты сбора данных обсуждены всем коллективом исследователей. Автоматизированные методы сбора данных не применялись.

Отобраны источники, в которых описаны оригинальные исследования, клинические наблюдения, ретроспективный анализ данных клинических наблюдений, метаанлиз экспериментальных исследований и клинических наблюдений, монографии и их отдельные главы. В обзор включены только те источники, в которых имелась информация об одном или нескольких из следующих аспектов ЛАМ с поражением легких: эпидемиология, патоморфологическая, генетическая характеристика изменений в тканях легкого. Предметом настоящего обзора не являются: внелегочные проявления ЛАМ, клиническая картина ЛАМ (симптоматика и семиотика), функциональные исследования, методы биохимического, лучевого и ультразвукового исследований, способы получения биологического материала для исследования.

Для анализа отобранных источников применены исторический и описательно-аналитический методы.

Дополнительно в обзор включены 3 источника, содержащие информацию, необходимую для уточнения отдельных понятий, определений, методов исследования, сопряженных с темой обзора.

Результаты и их обсуждение

Характеристика исследований. Из 58 исследований, принятых для систематического обзора, 24 – основаны на описании клинического случая, 1 описывает результаты клинических испытаний, 12 – основаны на эксперименте in vitro, 4 – на эксперименте in vivo, 10 – сочетают в себе результаты экспериментов in vitro и in vivo, 1 – исследование представляет собой метаанализ и 6 источников – монографии (в том числе 3 источника, взятых для уточнения отдельных понятий, определений, методов исследования и диагностики, сопряженных с темой обзора).

Макроскопическая картина ЛАМ с поражением легких в литературе описана очень скудно. Данные о наличии каких-либо пороков развития дыхательной системы у пациентов с ЛАМ отсутствуют.

Выделяют очаговую форму, которой свойственно только образование гранулем, и диффузную, при которой происходит кистозное перерождение «узелков». Макроскопически при очаговой форме легкие в целом соответствуют здоровым, невооруженным глазом изменения не видны, в то время как диффузная форма макроскопически проявляется

в виде множественных мелкокистозных вздутий размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, выступающих над поверхностью легких [2]. Диффузная форма наглядно продемонстрирована врачами Центрального госпиталя Сан-Хуан (Пуэрто-Рико) на примере клинического случая женщины 40 лет с установленным диагнозом ЛАМ, имевшей в анамнезе правосторонний пневмоторакс в 2013 г., левосторонний пневмоторакс с персистирующей утечкой воздуха в 2020 г. По поводу последнего ей потребовалось оперативное вмешательство в виде однопортовой видеоторакоскопии с проведением механического и химического плевродеза и с клиновидной апикальной резекцией [15].

Также показано, что на поздних стадиях ЛАМ возможно вовлечение в патологический процесс не только легких, но и бронхов. При этом макроскопически бронхи идентичны здоровым, что наглядно продемонстрировано группой исследователей из разных стран на операционном материале пациенток, не получавших таргетную терапию ЛАМ, но легкие которых были экстрагированы при трансплантации [27].

Микроскопическая картина ЛАМ в легких изучена достаточно подробно, однако в ней все еще остаются «белые пятна». В структуре патологических изменений можно выделить: специфический клеточный состав, включающий собственно клетки ЛАМ как минимум двух морфологических типов: веретенообразные (или веретеновидные) и эпителиоидные, а также – тучные клетки, альвеолоциты 2 типа и ЛАМ-ассоциированные фибробласты. Последние формируют специфическое окружение – соединительнотканную строму, которая, в свою очередь, пронизана лимфатическими и кровеносными сосудами, выстланными особыми эндотелиальными клетками. Отдельного внимания заслуживает каждый компонент.

Клетки ЛАМ

При окраске гематоксилином и эозином в микропрепаратах легких, пораженных узелковой формой ЛАМ, выявляются гранулемы, состоящие в основном из веретенообразных клеток, морфологически идентичных незрелым гладким миоцитам, с более бледной эозинофильной цитоплазмой, с признаками активного деления. Помимо этого, среди клеток ЛАМ также встречаются эпителиоидные клетки – округлые или овальные, с четкими границами и светлой эозинофильной цитоплазмой, размер ядер в клетках вариабелен, ядрышки могут быть хорошо визуализируемы. Однако в этих клетках обычно отсутствуют признаки митотического деления. В ряде случаев клетки ЛАМ могут быть расположены тяжами, в виде тонких инфильтратов, что в рамках диагностики может потребовать анализа срезов на нескольких уровнях [53]. В них отмечается повышенное содержание матриксных металлопротеиназ (matix metalloproteinases, MMPs), преимущественно 1-го, 2-го и 9-го типов, под действием которых, возможно и происходит образование кист, ограниченных клетками ЛАМ, характерных уже для диффузной формы заболевания [36, 37].

При иммуногистохимическом анализе клетки ЛАМ дают позитивное окрашивание на CD63 [58] и CD44v6 [42], а также с маркерами SMA (smooth muscle actin, актин гладких миоцитов), desmin (десмин), PRLr (prolactin receptor, рецептор пролактина), CatK (cathepsin K, катепсин К) ядерный Ki-67 (marker of proliferation Ki-67) [4, 5], наравне с последним также могут быть использованы моноклональные антитела к MIB-1 (mindbomb homolog 1) [11]. Помимо этого имеются данные о выявлении у клеток ЛАМ повышенной экспрессии HMGA2 (high-mobility group AT-hook 2), [17], β-катенина [21], Е-кадерина [23], остеопротегерина и рецепторов к нему, включая RANKL (receptor activator of NF-kB ligand) и syndecan-1/2 [49]. В отношении последнего маркера было установлено его значение в развитии герпетической инфекции, вызванной вирусом Herpes simplex virus type-1 [9], однако возможная связь ЛАМ с вирусами герпеса всех восьми типов, включая KSHV (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши) опровержена [41].

Еще в конце прошлого века было показано, что клетки ЛАМ дают позитивное окрашивание на виментин, что в большей степени характерно для гладкомышечных клеток сосудов, чем гладких миоцитов бронхов, что может указывать скорее на их сосудистое, нежели бронхиальное происхождение [43]. Аналогичных исследований в последующие годы не обнаружено.

Ядра клеток ЛАМ дают позитивное окрашивание на PRs (progesterone receptors, рецепторы прогестерона) и ERs (estrogen receptors, рецепторы эстрогена) [36]. При этом PRs представлены в относительно большем количестве [22], что согласуется с результатами исследования на клеточной культуре, демонстрирующими большее влияние прогестерона на активность клеток с дефицитом TSC2, в том числе на их способность к метастазированию [51].

При этом не было найдено работ, предметом которых был бы детальный морфологический и антигенный анализ клеток ЛАМ с четким сопоставлением иммунологических маркеров с морфофункциональной характеристикой клеток. Исключением является установленный факт, что для эпителиоидных клеток в большей степени, чем для веретенообразных, характерно позитивное окрашивание клеточных органелл на HMB-45 (human

melanoma black), из-за активной экспрессии белка GP100, характерного для меланоцитов [38, 58].

Происхождение клеток ЛАМ в настоящее время остается неясным. Описанное антигенное соответствие гладкомышечным клеткам сосудов может указывать на их развитие in situ, однако существуют данные, демонстрирующие циркуляцию клеток ЛАМ в системном кровотоке и возможно связанное с этим развитие рецидивов заболевания даже после трансплантации легких [16]. Отсутствие четкого понимания источника происхождения клеток ЛАМ не дает возможности создать точную животную модель для изучения заболевания. Тем не менее, еще с прошлого десятилетия в практике применяется широкий спектр животных моделей, основанных на пролиферации клеток с мутацией в гене TCS2. При этом добиться точной клинической картины ЛАМ не удается, но морфологически полученные модели во многом соответствуют ЛАМ [32].

Микроокружение клеток ЛАМ

Гранулемы при ЛАМ также могут включать в себя тучные клетки [41], в которых выявляют МСТ (mast cell tryptase, триптаза тучных клеток) [39]. Они также продуцируют bFGF (basic fibroblast growth factor, основной фактор роста фибробластов) [29], под действием которого между скоплениями гладкомышечных клеток образуются включения фиброзной ткани, состоящей из специфических – ассоциированных с клетками ЛАМ – фибробластов [5, 18], дающих положительную окраску на FSP (fibroblast surface protein, поверхностный белок фибробластов) [39]. Анализ коллагенного состава тканей, пораженных ЛАМ, демонстрирует снижение коллагена IVa3 и IVa5 типов [55]. При этом также показано, что контроль над метаболизмом гистамина может положительно сказываться на течении ЛАМ [28].

Помимо изменений, связанных с пролиферацией клеток ЛАМ и ассоциированных с ними фибробластов, отмечается повышение пролиферации альвеолоцитов II типа как в местах пролиферации клеток ЛАМ, так и в зоне «здорового» легкого из-за чего формируется представление, что пролиферация этих клеток при ЛАМ даже выше, чем собственно клеток ЛАМ. При этом в большинстве своем строение клеток соответствует нормальному, но иногда они могут уплощаться, что затрудняет их дифференциацию с пневмоцитами I типа при световой микроскопии. При электронной микроскопии в силу сохранности структурной организации клеток таких вопросов не возникает [35].

В окружении клеток ЛАМ выявляются мезенхимальные клетки, охарактеризованные, как HMB-45-/CD34-/CD90+ [7].

В качестве потенциальных диагностических маркеров можно выделить два белка сыворотки крови: фибронектин и калликреин III, применение которых возможно и для иммуногистохимического исследования (ИГХ) на парафиновых срезах легких. При этом для выявления калликренина III препараты окрашивают на активные формы кислорода, содержание которых может повышаться под его воздействием [12, 31].

Сосудистый компонент

Пространство вокруг гранулем при ЛАМ пронизано лимфатическими капиллярами, выстланными лимфатическими эндотелиальными клетками (ЛЭК) (LEC, lymphatic endothelial cells), в которых определяется VEGFR-3 (vessel endothelial growth factor receptor t-3, рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста 3 типа) [4]. Одним из основных маркеров, связанных с VEGFR-3, является VEGF-D (vascular endothelial growth factor D, фактор роста эндотелия сосудов D) [39, 56].

Имеются данные о сравнении капиллярной сети, представленной в патологически измененной легочной ткани при ЛАМ, ТС, идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) и саркоме Капоши. Отмечается отличие ЛЭК от эндотелиальных клеток кровеносных сосудов (blood vessels epithelial cells), которые характеризуются положительной реакцией на CD34, CD31 и фактор роста фон Виллебранда. Зрелые ЛЭК при этом содержат PDPN (podoplanin, подопланин), который распознается моноклональными антителами D2-40 [41]. При этом показано, что PDPN экспрессируют только клетки собственно лимфатических сосудов, окружающих клетки ЛАМ, но не сами клетки ЛАМ [25]. По данным исследования, приблизительно 90% эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды в зонах легких, пораженных ЛАМ и ИЛФ, реагировали как с антителами D2-40, так и с антителами против CD34, из чего авторы делают вывод о смешанном фенотипе клеток, выстилающих эпителий капилляров в области поражения при ЛАМ и ИЛФ, чего не наблюдается при саркоме Капоши и ТС. Отмечено, что это более характерно для ЛАМ, чем для ИЛФ. Также эпителиальные клетки капилляров при ЛАМ реагируют с PROX1 (prospero homeobox protein 1), который экспрессируется в поверхностных лимфатических сосудах вместе с VEGFR и участвует в детерминации лимфоцитов. Помимо этого, при ЛАМ обнаружены шунты, соединяющие кровеносные и лимфатические сосуды – в просветах лимфатических сосудов, окружающих узелки ЛАМ в тканях легкого, наблюдаются эритроциты [41].

Микроскопическая картина поражения бронхов может быть представлена пролиферацией клеток ЛАМ во всех слоях стенок

бронхов. Это также наглядно демонстрирует группа исследователей, упомянутая ранее в контексте описания макроскопической картины поражения бронхов при ЛАМ. Авторы отмечают утолщение базальной мембраны бронхиального эпителия и то, что клетки ЛАМ инфильтрируют всю стенку бронха, включая собственную пластинку с умеренной инфильтрацией отечной стромы мононуклеарными клетками [27]. Все представленные изменения подтверждены авторами методами ИГХ, однако приведенные в статье изображения соответствующих микропрепаратов являются менее демонстративными, чем окрашенные гематоксилином и эозином.

Оценка динамики патоморфологических изменений при ЛАМ актуальна не только с позиции уточнения патогенеза. С позиции гистологической диагностики ЛАМ и оценке прогрессирования заболевания она используется наравне с функциональными и лучевыми методами обследования и дает возможность установить ключевые изменения. Впервые коснулись вопроса динамики патоморфологических изменений при ЛАМ еще в начале XXI века, когда была предложена шкала прогностической оценки ЛАМ по данным гистологической диагностики (LAM histological scale, LHS), однако широкого применения предложенный метод не получил [34]. При этом в значительно более поздних исследованиях была продемонстрирована статистически значимая связь клинической (функциональной) тяжести ЛАМ и степени экспрессии таких маркеров, как VEGF-D, MMP-9 и mTOR (mechanistic/mammalian target of rapamycin, цель рапамицина у млекопитающих). Помимо этого показано, что связь между экспрессией PDPN и тяжестью течения ЛАМ – отсутствует [25].

И, наконец, в 2020 г. проведено исследование, целью которого была оценка выраженности и распределения ряда маркеров клеток ЛАМ и их окружения у пациентов с клинически и функционально различной тяжестью течения заболевания. В частности оценивалась выраженность SMA, CatK, VEGF-D, FSP, PDPN, MCT, pS6 (маркер нарушения метаболизма mTOR). По итогам исследования авторами сформулирована теория о предполагаемом развитии патологических изменений при ЛАМ. Изначально клетки ЛАМ немногочисленны и изолированы в альвеолярных перегородках. Со временем клетки ЛАМ привлекают фибробласты, при этом паренхима легкого деформируется. Клетки ЛАМ (относительное число которых больше) и ЛАФ организуются в узелки, содержащие лимфатические щели, выстланные ЛЭК, положительными на PDPN и покрытые пневмоцитами II типа. Присутствуют клетки воспалительного ряда, включая тучные клетки. Отдельные узелки выстилают мелкие дыхательные пути (диаметром менее 2 мм, начиная с 8-й генерации бронхов [54]) или вдаются в кистозные пространства. На этом этапе отмечается снижение ответа на ингибиторы mTOR. На поздних стадиях заболевания относительное число ЛАФ превышает количество клеток ЛАМ и связано с отложением внеклеточного матрикса (состав которого авторы не уточняют). Узелки ЛАМ могут выглядеть менее организованными, сливаясь друг с другом и полностью искажая фоновую паренхиму легких [39].

Отдельного внимания заслуживает морфологическая характеристика биопсийного материала при цитологическом исследовании. Хотя подобное исследование в рутинной практике практически никогда не проводится, уступая место классическому гистологическому анализу, в этом случае при ЛАМ обнаруживается паттерн «плавучего острова» («floating island») – скоплений клеток ЛАМ, окруженных эпителиоидными клетками. Подобное явление описано при цитологическом исследовании биопсийного материала, полученного от женщины 35 лет, которой впоследствии был установлен диагноз ЛАМ [30].

Заключение

ЛАМ по-прежнему остается в числе орфанных заболеваний легких, а выживаемость при нем неуклонно растет благодаря совершенствованию методов, в том числе, медикаментозного лечения. С другой стороны, непрестанно развивается диагностика – благодаря успехам в ее совершенствовании на настоящий момент фактически опровергнут постулат о том, что ЛАМ – заболевание, которым болеют исключительно женщины. А развитие неинвазивных и малоинвазивных методов обследования позволило верифицировать диагноз в тех случаях, когда проведение морфологического исследования не представлялось возможным, относительно «повысив» распространенность заболевания.

Однако, несмотря на относительно большое количество данных о подтвержденных и потенциальных звеньях патогенеза ЛАМ, его морфологической характеристике, достаточной для диагностики, открытым по настоящее время остается главный о происхождение клеток ЛАМ. Отсутствие ответа на этот вопрос в первую очередь не позволяет создать животную модель заболевания, не связанную с «приживлением» инородных клеток, а значит, во многом ограничивает применимость результатов, полученных в эксперименте, в клинической практике. Во-вторых, без понимания этиологии заболевания нельзя адекватно разработать комплекс мер по его первичной профилактике, и значительно затруднен этот процесс в отношении вторичной профилактики, что оставляет для клинической практики только один путь – лечить уже развившееся заболевание, не предотвращая его.

Решение этого вопроса лежит, в том числе, в плоскости системного патоморфологического анализа. Для изменений в тканях легкого при ЛАМ характерно разнообразие клеток как морфологическое, так и антигенное. В настоящее время не проведено полноценного сопоставления этих двух характеристик, однако оно могло бы лечь в основу уточнения происхождения клеток ЛАМ и этиологии заболевания.

Список источников / References

1. Башмаков А.Б., Кирьянов Н.А. Лимфангиолейомиоматоза легких у мужчины. Клиническое наблюдение. Znanstvena misel. 2020;39-1(39):19–20.
   Bashmakov A, Kiryanov N. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis in Male. Clinical Observation. Znanstvena misel. 2020;39-1(39):19–20 (In Russ.).
2. Илькович М.М., Кокосов А.Н. Интерстициальные заболевания лёгких. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Нормедиздат; 2005.
   Il'kovich MM, Kokosov AN. Interstitsial'nye zabolevaniya legkikh. Rukovodstvo dlya vrachei. Saint Petersburg: Normedizdat; 2005 (In Russ.).
3. Илькович М.М. Диффузные и паренхиматозные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. doi: 10.33029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440
   Il'kovich MM. Diffuznye i parenkhimatoznye zabolevaniya legkikh. Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (In Russ.). doi: 10.33029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440
4. Крамарь Т.В., Голубинская Е.П., Кальфа М.А. Морфологические особенности лимфангиолейомиоматоза. Научно-методический электронный журнал "Концепт". 2017;41:171–4.
   Kramar' TV, Golubinskaya EP, Kal'fa MA. Morfologicheskie osobennosti limfangioleiomiomatoza. Nauchno-metodicheskii elektronnyi zhurnal "Kontsept". 2017;41:171–4 (In Russ.).
5. Платонова И.С., Двораковская И.В., Трунина Т.В., Гайдарова А.А., Раскин Г.А., Винничук С.А. Случай системного лимфангиолейомиоматоза. Медицинский альянс. 2020;8(3):46–53. doi: 10.36422/23076348-2020-8-3-46-53
   Platonova I, Dvorakovskaya I, Trunina T, Gaidarova A, Raskin G, Vinnichuk S. A case of systemic lymphangioleiomyomatosis. MedAlliance. 2020;8(3):46–53 (In Russ.). doi: 10.36422/23076348-2020-8-3-46-53
6. Черняк А.В., Макарова М.А., Авдеев С.Н. Функция внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021;(79):21–31. doi: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31
   Chernyak AV, Makarova MA, Avdeev SN. Lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2021 Apr 2;(79):21–31 (In Russ.). doi: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31
7. Ando K, Fujino N, Mitani K, Ota C, Okada Y, Kondo T, et al. Isolation of individual cellular components from lung tissues of patients with lymphangioleiomyomatosis. American Journal of Physiology-lung Cellular and Molecular Physiology. 2016 May 15;310(10):L899–908. doi: 10.1152/ajplung.00365.2015
8. Aubry MC, Myers JN, Ryu JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM, et al. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis in a Man. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2000 Aug 1;162(2):749–52. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9911006
9. Bacsa S, Karasneh GA, Dosa S, Liu J, Valyi-Nagy T, Shukla D. Syndecan-1 and syndecan-2 play key roles in herpes simplex virus type-1 infection. Journal of General Virology. 2010 Dec 9;92(4):733–43. doi: 10.1099/vir.0.027052-0
10. Badri KR, Gao L, Hyjek E, Schuger N, Schuger L, Qin W, et al. Exonic Mutations of TSC2/TSC1 Are Common but Not Seen in All Sporadic Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013 Mar 15;187(6):663–5. doi: 10.1164/ajrccm.187.6.663
11. Bánkfalvi À, Simon R, Brandt B, Bürger H, Vollmer I, Dockhorn-Dworniczak B, et al. Comparative methodological analysis of erbB-2/HER-2 gene dosage, chromosomal copy number and protein overexpression in breast carcinoma tissues for diagnostic use. Histopathology. 2000 Nov;37(5):411–9. doi: 10.1046/j.1365-2559.2000.00984.x
12. Banville N, Burgess JK, Jaffar J, Tjin G, Richeldi L, Cerri S, et al. A Quantitative Proteomic Approach to Identify Significantly Altered Protein Networks in the Serum of Patients with Lymphangioleiomyomatosis (LAM). PLOS ONE. 2014 Aug 18;9(8):e105365–5. doi: 10.1371/journal.pone.0105365
13. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000 May 23;97(11):6085–90. doi: 10.1073/pnas.97.11.6085
14. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. Respiratory Medicine. 2009 May;103(5):766–72. doi: 10.1016/j.rmed.2008.11.007
15. Costa R, Lopes D, Fernandes P, Pinho P. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis in the Operating Room. Portuguese Journal of Cardiac Thoracic and Vascular Surgery. 2021 Nov 7;28(3):69–9. doi: 10.48729/pjctvs.203
16. Crooks D, Pacheco-Rodríguez G, DeCastro R, McCoy JP, Jian W, Kumaki F, et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004 Dec 6;101(50):17462–7. doi: 10.1073/pnas.0407971101
17. D'Armiento J, Imai K, Schiltz JF, Kolesnekova N, Sternberg D, Benson KF, et al. Identification of the Benign Mesenchymal Tumor Gene HMGA2 in Lymphangiomyomatosis. Cancer Research. 2007 Mar 1;67(5):1902–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1122
18. Dongre A, Clements D, Fisher AJ, Johnson SR. Cathepsin K in Lymphangioleiomyomatosis: LAM Cell-Fibroblast Interactions Enhance Protease Activity by Extracellular Acidification. The American Journal of Pathology. 2017 Aug;187(8):1750–62. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.04.014

19. Du Y, Guo M, Wu Y, Wagner AJ, Perl AT, Wikenheiser-Brokamp KA, et al. Lymphangioleiomyomatosis (LAM) Cell Atlas. Thorax. 2022 Sep 7;78(1):85–7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2022-218772
20. Finlay G. The LAM cell: what is it, where does it come from, and why does it grow? American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2004 Apr;286(4):L690–3. doi: 10.1152/ajplung.00311.2003
21. Flavin R, Cook JKA, Fiorentino M, Bailey, Brown M, Loda M. β-Catenin Is a Useful Adjunct Immunohistochemical Marker for the Diagnosis of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. American Journal of Clinical Pathology. 2011 May 1;135(5):776–82. doi: 10.1309/AJCPPC9EX1ZHMRMA
22. Gao L, Yue MM, Davis J, Hyjek E, Schuger L. In pulmonary lymphangioleiomyomatosis expression of progesterone receptor is frequently higher than that of estrogen receptor. Virchows Archiv. 2014 Feb 26;464(4):495–503. doi: 10.1007/s00428-014-1559-9
23. Grzegorek I, Lenze D, Chabowski M, Janczak D, Małgorzata Szołkowska M, Langfort R, et al. Immunohistochemical Evaluation of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. Anticancer Research. 2015 Jun 1;35(6):3353–60.
24. Gupta N, Lee HS, Ryu JH, Taveira-DaSilva AM, Beck GJ, Lee JC, et al. The NHLBI LAM Registry: Prognostic Physiologic and Radiologic Biomarkers Emerge From a 15-Year Prospective Longitudinal Analysis. Chest. 2019 Feb 1;155(2):288–96. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.016
25. Hansen T, Katenkamp K, Bittinger F, Charles James Kirkpatrick, D. Katenkamp. D2-40 labeling in lymphangiomyoma/lymphangiomyomatosis of the soft tissue: further evidence of lymphangiogenic tumor histogenesis. Virchows Archiv. 2007 Feb 15;450(4):449–53. doi: 10.1007/s00428-007-0376-9
26. Harknett EC, Chang WYC, Byrnes S, Johnson J, Lazor R, Cohen MM, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. QJM: An International Journal of Medicine. 2011 Nov 1;104(11):971–9. doi: 10.1093/qjmed/hcr116
27. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Okada Y, Kondo T, Date H, et al. Bronchial involvement in advanced stage lymphangioleiomyomatosis: histopathologic and molecular analyses. Human Pathology. 2016 Apr 1;50:34–42. doi: 10.1016/j.humpath.2015.11.002
28. Herranz C, Mateo F, Baiges A, Ruiz de Garibay G, Junza A, Johnson SR, et al. Histamine signaling and metabolism identify potential biomarkers and therapies for lymphangioleiomyomatosis. EMBO Molecular Medicine. 2021 Sep 7;13(9):e13929. doi: 10.15252/emmm.202113929
29. Inoue Y, King TE, Barker E, Daniloff E, Newman LS. Basic Fibroblast Growth Factor and Its Receptors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lymphangioleiomyomatosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002 Sep;166(5):765–73. doi: 10.1164/rccm.2010014
30. Jawaid T, Swanson AA, Bois MC, Folpe AL, Rivera M, Hartley C, et al. Lymphangioleiomyomatosis in lymph node cytology: Another “Floating Island” to visit. Diagnostic Cytopathology. 2023 Mar 28;51(6):E204–8. doi: 10.1002/dc.25131
31. Koumandou VL, Scorilas A. Evolution of the Plasma and Tissue Kallikreins, and Their Alternative Splicing Isoforms. Sotiropoulou G, editor. PLoS ONE. 2013 Jul 10;8(7):e68074. doi: 10.1371/journal.pone.0068074
32. Kwiatkowski DJ. Animal Models of Lymphangioleiomyomatosis (LAM) and Tuberous Sclerosis Complex (TSC). Lymphatic Research and Biology. 2010 Mar;8(1):51–7. doi: 10.1089/lrb.2009.0013
33. Lu Y, Liu X, Zhang E, Kopras EJ, Smith EP, Astreinidis A, et al. Estrogen activates pyruvate kinase M2 and increases the growth of TSC2-deficient cells. PLOS ONE. 2020 Feb 20;15(2):e0228894–4. doi: 10.1371/journal.pone.0228894
34. Matsui K, Beasley MB, Nelson W, Barnes P, Bechtle J, Falk RT, et al. Prognostic Significance of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis Histologic Score. The American Journal of Surgical Pathology. 2001 Apr 1;25(4):479–84. doi: 10.1097/00000478-200104000-00007
35. Matsui K, Riemenschneider WK, Hilbert SL, Yu ZX, Takeda K, Travis WD, et al. Hyperplasia of Type II Pneumocytes in Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2000 Nov 1;124(11):1642–8. doi: 10.5858/2000-124-1642-HOTIPI
36. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Valencia JC, Travis WD, Moss J, et al. Downregulation of Estrogen and Progesterone Receptors in the Abnormal Smooth Muscle Cells in Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis Following Therapy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2000 Mar 1;161(3):1002–9. doi: 10.1164/ajrccm.161.3.9904009
37. Matsui K, Takeda K, Yu Z, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for Activation of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2000 Feb 1;124(2):267–75. doi: 10.5858/2000-124-0267-RFAOMM
38. Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, Chu SC, Ferrans VJ, Moss J. Markers of Cell Proliferation and Expression of Melanosomal Antigen in Lymphangioleiomyomatosis. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 1999 Sep 1;21(3):327–36. doi: 10.1165/ajrcmb.21.3.3693
39. Miller S, Stewart ID, Clements D, Soomro I, Babaei-Jadidi R, Johnson SR. Evolution of lung pathology in lymphangioleiomyomatosis: associations with disease course and treatment response. The Journal of Pathology: Clinical Research. 2020 Apr 30;6(3):215–26. doi: 10.1002/cjp2.162
40. Moss J, Avila NA, Barnes P, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Lymphangioleiomyomatosis (LAM) in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001 Aug 15;164(4):669–71. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2101154
41. Pacheco-Rodriguez G, Glasgow CG, Ikeda Y, Steagall WK, Yu Z, Tsukada K, et al. A Mixed Blood-Lymphatic Endothelial Cell Phenotype in Lymphangioleiomyomatosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis but Not in Kaposi’s Sarcoma or Tuberous Sclerosis Complex. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2022 Mar 1;66(3):337–40. doi: 10.1165/rcmb.2021-0293LE
42. Pacheco-Rodriguez G, Steagall WK, Crooks D, Stevens LA, Hashimoto H, Li S, et al. Loss in Lymphangioleiomyomatosis Cells Correlated with Expression of CD44v6, a Molecular Determinant of Metastasis. Cancer Research. 2007 Nov

1;67(21):10573–81. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1356
43. Peyrol S, Gindre D, Cordier JF, Loire R, Grimaud JA. Characterization of the smooth muscle cell infiltrate and associated connective matrix of lymphangiomyomatosis. Immunohistochemical and ultrastructural study of two cases. The Journal of Pathology. 1992 Dec;168(4):387–95. doi: 10.1002/path.1711680409
44. Prakash A, Chatterjee SG, Datta B, Jaiswal A. Cystic lung disease lymphangioleiomyomatosis (LAM) in a male patient. Case Reports. 2023 Apr 1;16(4):e251513–3. doi: 10.1136/bcr-2022-251513
45. Sandrini A, Silverstone E, Yates DH. Menstrual cycle variation of retroperitoneal lymphangioleiomyomas in lymphangioleiomyomatosis. Internal Medicine Journal. 2011 Dec;41(12):832–5. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02593.x
46. Schiavina M, Valerio Di Scioscio V, Contini P, Cavazza A, Fabiani A, Barberis M, et al. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis in a Karyotypically Normal Man without Tuberous Sclerosis Complex. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007 Jul 1;176(1):96–8. doi: 10.1164/rccm.200610-1408CR
47. Schütz K, Länger F, Dingemann J, Hardenberg S von, Scharff AZ, Renz D, et al. The Exception Proves the Rule: First Case of Tuberous Sclerosis-Related Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis (LAM) in a Male Adolescent. Klinische Pädiatrie. 2023 Jan 19;235(02):103–6. doi: 10.1055/a-1998-6747
48. Shaw BM, Kopras EJ, Gupta N. Menstrual Cycle–related Respiratory Symptom Variability in Patients with Lymphangioleiomyomatosis. Annals of the American Thoracic Society. 2022 Sep 1;19(9):1619–21. doi: 10.1513/AnnalsATS.202202-144RL
49. Steagall WK, Pacheco-Rodriguez G, Glasgow CG, Ikeda Y, Lin JP, Zheng G, et al. Osteoprotegerin Contributes to the Metastatic Potential of Cells with a Dysfunctional TSC2 Tumor-Suppressor Gene. The American Journal of Pathology. 2013 Sep;183(3):938–50. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.05.024
50. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis. Chest. 1998 Dec;114(6):1689–703. doi: 10.1378/chest.114.6.1689
51. Sun Y, Zhang E, Lao T, Pereira AM, Li C, Xiong L, et al. Progesterone and Estradiol Synergistically Promote the Lung Metastasis of Tuberin-Deficient Cells in a Preclinical Model of Lymphangioleiomyomatosis. Hormones and Cancer. 2014 Jul 29;5(5):284–98. doi: 10.1007/s12672-014-0192-z
52. Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Julien-Williams P, Johnson J, Stylianou M, Moss J. Pregnancy in lymphangioleiomyomatosis: clinical and lung function outcomes in two national cohorts. Thorax. 2020 Aug 11;75(10):904–7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214987
53. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Journal of Thoracic Oncology. 2015 Sep;10(9):1243–60. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630
54. Virchow JC. Asthma – eine Erkrankung der kleinen Atemwege: Konzept und Evidenz. Pneumologie. 2009 Dec 1;63(S 02):S96–101. doi: 10.1055/s-0029-1214715
55. Weckmann M, Moir LM, Heckman CA, Black JL, Oliver BG, Burgess JK. Lamstatin - a novel inhibitor of lymphangiogenesis derived from collagen IV. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2012 Dec 1;16(12):3062–73. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01648.x
56. Young LR, VanDyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangioleiomyomatosis From Other Diseases. CHEST. 2010 Sep 1;138(3):674–81. doi: 10.1378/chest.10-0573
57. Song XY, Hu Z, Wang S, Wu K, Yang Q. Clinical features and outcomes of male patients with lymphangioleiomyomatosis: A review. Medicine (Baltimore). 2022 Dec 30;101(52):e32492–2. doi: 10.1097/MD.0000000000324923
58. Zhe X, Schuger L. Combined Smooth Muscle and Melanocytic Differentiation in Lymphangioleiomyomatosis. Journal of Histochemistry and Cytochemistry. 2004 Dec 1;52(12):1537–42. doi: 10.1369/jhc.4A6438.2004

Информация об авторах

✉Половников Илья Вячеславович – врач-пульмонолог, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия; policrats@mail.ru;
https://orcid.org/0000-0002-8633-8496

Юкина Галина Юрьева – зав. лабораторией патоморфологии научно-клнического центра патоморфологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; pipson@inbox.ru;
https://orcid.org/0000-0001-8888-4135

Сухорукова Елена Геннадьевна – старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии научно-клнического центра патоморфологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; len48@inbox.ru;
https://orcid.org/0000-0001-5521-7248

Information about the authors

✉Il'ya V. Polovnikov – pulmonologist, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, 197022, Russia;
policrats@mail.ru;
https://orcid.org/0000-0002-8633-8496

Galina Yu. Yukina – head laboratory of pathomorphology of the scientific and clinical center of pathomorphology of Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University;
pipson@inbox.ru;
https://orcid.org/0000-0001-8888-4135

Elena G. Sukhorukova – senior researcher of laboratory of pathomorphology, scientific and clinical center of pathomorphology of Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University;
len48@inbox.ru;
https://orcid.org/0000-0001-5521-7248

Статья поступила в редакцию 15.12.2023; одобрена после рецензирования 22.12.2023; принята к публикации 26.12.2023.
Submitted 15.09.2023; Revised 22.12.2023; Accepted 26.12.2023.