

ГЛАВА 1. РЕДКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИ ОПОСРЕДОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Е.И. Кондратьева, С.Н. Авдеев, Л.С. Намазова-Баранова, Г.Ю. Бабаджанова, С.И. Куцев

CHAPTER 1. RARE AND HEREDITARY LUNG DISEASES

Elena I. Kondratyeva, Sergey N. Avdeev, Leyla S. Namazova-Baranova,
Gulnara Yu. Babadzhanova, Sergey I. Kutsev

На сайте Европейского респираторного общества (europeanlung.org/en/information-hub/lung-conditions/rare-and-orphan-lung-disease) приводится принятый в Европейском союзе критерий отнесения заболевания к редкому (орфанному): оно должно встречаться в популяции с частотой < 1 чел. на каждые 2 000 жителей. При населении Европы в 700 млн чел. и ~ 7 000 описанных редких заболеваниях, согласно приблизительным подсчетам, орфанными болезнями страдает ~ 30 млн европейцев. Для многих редких заболеваний, в отличие от муковисцидоза [1], не разработаны действенные подходы к раннему выявлению и эффективной терапии, а их частота в популяции остается неизвестной. Между тем многие из них протекают тяжело, что приводит к снижению функции легких и сокращению продолжительности жизни.

Полного списка орфанных заболеваний не существует, хотя на посвященном им сайте www.orpha.net собрана достаточно обширная база данных. Распространенность заболеваний респираторного тракта сильно варьируется в мире или точно не известна. Они могут поражать как исключительно легкие (например, идиопатический легочный фиброз), так и другие органы.

Одна из проблем диагностики редких заболеваний — недостаточные знания врачей об этих болезнях. Важно, чтобы специалисты в области респираторной медицины имели достаточную квалификацию для того, чтобы, по крайней мере, заподозрить наличие редкого заболевания и передать пациента эксперту по данному заболеванию согласно существующей в мире практике.

Частота орфанных заболеваний крайне вариabельна в различных популяциях. В Российской Федерации известна частота только тех из них, что включены в программу неонатального скрининга. В 2012–2014 гг. была предпринята попытка создания регистра редких заболеваний легких [2, 3]. Проекты по формированию различных их реестров можно найти на сайте Российского респираторного общества, где, однако, представлено только одно орфанное заболевание — лимфангиолейомиоматоз (ЛЯМ; spulmo.ru/proekty/registr-lam).

В 2016 г. Ассоциация медицинских генетиков совместно с Медико-генетическим научным центром им. акад. Н.П. Бочкова (Москва) и консалтинговым агентством *Aston Health* запустили проект «Аудит оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями» (audit-orfan.clin-reg.ru). Целью программы является улучшение диагностики и повышение эффективности лечения. В настоящее время собраны данные > 10 тыс. пациентов.

Успешно функционирует регистр пациентов с муковисцидозом, который формируется с 2011 г. ежегодно по единому стандарту представления данных в соответствии с европейским регистром [4, 5].

Классификация

Все орфанные заболевания можно разделить на группы по основному клиническому признаку:

- заболевания, сопровождающиеся бронхоэктазами;
- интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), в т. ч.:
 - повреждения легких с болезнями накопления;
 - заболевания с преобладанием эмфиземы;
 - заболевания, сопровождающие сосудистыми аномалиями;
 - пневмоторакс.

При этом важно опираться на данные Международной классификации болезней (МКБ), делающие классификацию понятной для практикующих врачей, а также материалы баз данных *Orphanet* (с дополнениями) и *OMIM* (*Online mendelian inheritance in man*; www.omim.org), используемые генетиками в повседневной практике (табл. 1 и 2).

Наследственные заболевания, сопровождающиеся бронхоэктазами

Муковисцидоз

Муковисцидоз (МВ; 219700 по *OMIM*), или кистозный фиброз, — относительно распространенное наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена *CFTR*. Данный ген ответственен за синтез белка трансмембранного регулятора про-

Таблица 1. Классификация орфанных заболеваний

| Группа заболеваний* | Код по МКБ-10 | Код по Orphanet | Код по OMIM | Тип наследования |
|---|--|-----------------|--|---|
| Сопровождающиеся бронхоэктазами | Муковисцидоз E84.0, E84.8, E84.9. (в клинических рекомендациях 2021 г.: cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2) | 586 | 219700 | Аутосомно-рецессивный |
| | Первичная цилиарная дискинезия Q33.8 (в МКБ 11 – LA75.Y) | 244 | 242680, 244400 | Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или X-сцепленный |
| Интерстициальные заболевания легких | Идиопатический легочный фиброз J84.9 | 2032 | 178500, 616371, 616373, 619611 | Многофакторный |
| | Синдром Херманского–Пудлака E70.3 | 79430 | 203300 | Аутосомно-рецессивный |
| Болезни накопления | Легочный альвеолярный микролитиаз J84.0 | 60025 | 265100 | Аутосомно-рецессивный или неизвестное наследование |
| | Легочный альвеолярный протеиноз J84.0: • врожденная форма; • первичная форма; • вторичная форма | 264675 | 300770, 614370 | Аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный или X-сцепленный |
| С преобладанием эмфиземы легких | Дефицит α_1 -антитрипсина E88.0 | 60 | 613490 | Аутосомно-рецессивный |
| Сопровождающиеся сосудистыми аномалиями | Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Рандю–Ослера–Вебера) I78.0 | 774 | 187300, 600376, 601101, 610655, 615506 | Аутосомно-доминантный |
| | Атаксия-телеангиэктазия G11.3 | 100 | 208900, 208910 | Аутосомно-рецессивный |
| Пневмоторакс | Синдром Берта–Хогга–Дюбе Q87 | 122 | 135150 | Аутосомно-доминантный |
| | Комплекс туберозного склероза Q85.1 | 805 | 19100, 613254 | Аутосомно-доминантный |

Примечание: * – приведены наиболее часто встречающиеся заболевания; МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

водимости ионов хлора (белок CFTR – *Cystic fibrosis transmembrane regulator*; трансмембранный регулятор проводимости, связанный с развитием МВ). МВ является одним из самых частых наследственных заболеваний в Европе с частотой 1 : 2 500, в России – 1 : 9 000–10 000 новорожденных [6–9]. По состоянию на 7 апреля 2023 г. на веб-сайте CFTR2 (*cftr2.org*) аннотировано в общей сложности 804 варианта в гене CFTR: вызывающих МВ – 719; вариантов с различной клинической картиной – 49; не вызывающих МВ – 25; неизвестного значения – 11.

Классический фенотип заболевания является результатом наличия 2 мутантных аллелей гена CFTR и характеризуется хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и придаточных пазух носа, стеатореей вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, мужским бесплодием из-за обструктивной азооспермии, а также повышенной концентрацией хлоридов потовой жидкости [7–10].

Выработка густого вязкого секрета в дыхательных путях приводит к нарушению дренирования бронхи-

ального дерева и создает благоприятные условия для развития инфекционного процесса, а хроническое воспаление ведет к фатальному поражению легких с развитием дыхательной недостаточности, приводящей к гибели больного. При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей (НДП) в различных возрастных группах больных МВ исследователями разных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [7–9]. Рентгенологические признаки МВ – наличие бронхоэктазов, ателектазов, гипервентиляции легких или инфильтрация легких. Характерен хронический и/или продуктивный кашель, кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита. Экзокринная панкреатическая недостаточность наблюдается у 85–90% пациентов с МВ (мутации I–III классов).

Диагностика заболевания разработана как на основе неонатального скрининга, так и по клиническим проявлениям. Потовый тест является «золотым стандартом», а алгоритм генетической диагностики

Таблица 2. Классификация и основные проявления частых наследственных заболеваний легких

| Заболевание* | Клинические проявления | Рентгено-бронхологические признаки | Специфические параклинические признаки и исследования |
|--|--|--|--|
| Муковисцидоз (МВ) | Влажный длительный или постоянный кашель (с выделением мокроты, реже без мокроты) на протяжении 4–8 нед. и более; постоянные и/или персистирующие влажные хрипы в легких; неполное разрешение пневмонии после адекватной терапии или повторные пневмонии одной и той же локализации; стойкий синдром бронхиальной обструкции, торпидный к адекватно назначенной и проводимой терапии; кровохарканье. | Фиброзные изменения, ателектазы. Бронхоэктазы (кроме тракционных). Деформирующий бронхит. Диффузный гнойный эндобронхит. Затемнение придаточных пазух носа, полипозный риносинусит | Трехэтапная молекулярно-генетическая диагностика гена <i>CFTR</i> : 1-й этап – частые мутации; 2-й этап – секвенирование по Сенгеру или NGS; 3-й этап – перестройки, охватывающие несколько экзонов / интронов (MLPA или QFMP). Положительный неонатальный скрининг (ИПТ 1 и 2). Увеличение содержания хлоридов в поте или проводимости |
| Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) | Хронический риносинусит, назальный полипоз и полипы пазух. Отставание в физическом развитии. Нарушение репродуктивной функции у мужчин. Кишечный синдром на фоне хронической панкреатической недостаточности (только при МВ). Двусторонняя кондуктивная тугоухость, обратное расположение органов, пигментный ретинит, женское бесплодие трубного происхождения (только при ПЦД). Оценка > 5 баллов по предиктивной шкале для выявления признаков ПЦД PICADAR | | Световая микроскопия: изменение частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха. Электронная микроскопия: аномалии строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха, аномалии строения жгутиков и сперматозоидов. Результаты медико-генетического обследования: анализ родословной, данные молекулярно-генетического исследования генов, связанных с развитием ПЦД, методом секвенирования, чаще – секвенирования экзона |
| Идиопатический легочный фиброз | Одышка прогрессирующего характера; сухой или малопродуктивный кашель. Цианоз. Общие симптомы, в т. ч.: общая слабость и утомляемость, похудение, реже – повышение температуры тела | Преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких; диффузные 2-сторонние ретикулярные изменения (мелкие субплевральные воздушные кисты – «сотовое легкое» и/или периферические тракционные бронхо- или бронхиолоэктазы; «матовое стекло» как признак фиброза – более характерно для синдрома Херманского–Пудлака) | Бодиплетизмография: снижение диффузионной способности легких. Молекулярно-генетическая диагностика: <i>SNP</i> в промоторной области <i>MUC5B</i> (<i>rs35705950</i>) и интронной области рядом с <i>OLLIP</i> (<i>rs5743890</i>) |
| Синдром Херманского–Пудлака, 1-й тип, связанный с геном <i>HPS1</i> | Кожно-глазной альбинизм, геморрагический диатез, гранулематозный колит. Реже – косоглазие, нистагм и трансллюминация радужной оболочки | | Гистологический паттерн: наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиоло-альвеолярных переходов, в подплевральных / парасептальных зонах с формированием «сот». Гигантские пластинчатые тела в клетках альвеолярного эпителия II типа |
| Легочный альвеолярный микролитиаз | Отложение микролитов фосфата кальция в легких (легочный альвеолярный микролитиаз). Постоянный кашель, боль в груди, одышка в покое и при физической нагрузке, при глубоком вдохе и кашле | Диффузные мелкие образования костной плотности в легких (симптом «песчаной бури»). Кальцинаты в почках, желчном пузыре, клапанах сердца | Молекулярно-генетическая диагностика: мутации гена <i>SLC34A2</i> |
| Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП): • врожденная форма; • первичная форма; • вторичная форма | Респираторный дистресс-синдром (РДС) у доношенных детей, а также его осложнения (сердечная недостаточность, внутрижелудочковые кровоизлияния, напряженный пневмоторакс, бронхолегочная дисплазия, сепсис и смерть в неонатальном периоде). Среди симптомов РДС: частое затрудненное («кряхтящее») дыхание, | Диффузные уплотнения по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок (вид «булыжной мостовой») | Молекулярно-генетическая диагностика ЛАП: мутации метаболизма 3 видов сурфактанта – <i>SFTPA</i> , <i>SFTPB</i> , <i>SFTPC</i> ; мутации липидного транспортера – <i>ABCA3</i> ; мутации, влияющие на развитие легких, – <i>TTFI</i> (врожденный ЛАП); нарушение передачи сигналов <i>GM-CSF</i> (первичный ЛАП); мутации в генах, кодирующих рецептор <i>GM-CSF</i> , |

Таблица 2. Продолжение

| Заболевание* | Клинические проявления | Рентгено-бронхологические признаки | Специфические параклинические признаки и исследования |
|--|--|---|--|
| <p>Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП):</p> <ul style="list-style-type: none"> • врожденная форма; • первичная форма; • вторичная форма | <p>появляющееся немедленно или в течение нескольких часов после родов, с втяжениями грудины и раздуванием крыльев носа.</p> <p>Внутричерепные осложнения (связанные с гипоксемией, гиперкапнией, артериальной гипотензией, колебаниями артериального давления и слабой перфузией головного мозга).</p> <p>У старших детей и взрослых: одышка, гипоксемия, кашель, тахипноэ (15%), прогрессирующая дыхательная недостаточность.</p> <p>У взрослых: неспецифическое нарушение дыхания, постепенно прогрессирующее и проявляющееся продуктивным кашлем с обильной мокротой, часто с желеобразными включениями. Осложнение клинического течения инфекциями дыхательных путей</p> | | <p><i>NKX2-1</i> – тиреоидный фактор транскрипции-1 (наследственный ЛАП); мутации <i>MARS, GATA2, SLC7A7</i> (вторичный ЛАП).</p> <p>Аутоантитела к ГМ-КСФ (аутоиммунный ЛАП).</p> <p>Гистологически – альвеолярные преципитаты, положительная ШИК-реакция, содержание кристаллов холестерина (врожденный ЛАП).</p> <p>Имуногистохимически – белки SP-A и SP-C белки; при врожденном ЛАП дефицит только SP-B, при приобретенном – всех 3 белков сурфактанта.</p> <p>Биопсия легкого: наличие однородного зернистого преципитата в альвеолах с минимальной воспалительной реакцией в виде очагово-сливных фокусов в легких с большой площадью поражения</p> |
| Дефицит α_1 -антитрипсина | <p>Клинические признаки эмфиземы, хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктазов.</p> <p>Панникулит, жизнеугрожающее кровотечение, аневризмы, язвенный колит, васкулит и поражение клубочков почек.</p> <p>Механическая желтуха.</p> <p>Цирроз</p> | <p>Низкое стояние и уплощение диафрагмы.</p> <p>Вертикальное положение сердца, увеличение передне-заднего размера грудной клетки и расширение ретростерального пространства.</p> <p>Отдельные участки пониженной плотности без границ или ограниченные тонкими (< 1 мм) стенками, в центре таких просветлений возможна визуализация точки (ветвь легочной артерии).</p> <p>Буллы и бронхоэктазы. Панлобулярная эмфизема с преимущественным поражением нижних долей легких (классический признак)</p> | <p>Определение уровня α_1-антитрипсина.</p> <p>Молекулярно-генетическая диагностика: поиск частых генетических вариантов гена α_1-антитрипсина (<i>SERPINA1</i>), секвенирование.</p> <p>Спирометрия: обструктивный тип нарушений, снижение отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ</p> |
| Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ; синдром Рандю–Ослера–Вебера) | <p>Одышка (причина – право-левое шунтирование из-за артериовенозной мальформации в легком).</p> <p>Цианоз.</p> <p>Легочная гипертензия.</p> <p>Спонтанные рецидивирующие кровотечения, множественные телеангиэктазии в типичных местах, висцеральные артериовенозные мальформации (например, в легких, печени, головном мозге и позвоночнике), анемия.</p> <p>НГТ у членов семьи 1-й степени родства</p> | <p>Признаки бронхоэктазов, интерстициальных поражений легких.</p> <p>Артериовенозные мальформации в легких, печени, головном мозге и позвоночнике.</p> <p>Затемнение придаточных пазух носа</p> | <p>Молекулярно-генетическая диагностика: мутации в генах <i>ENG, ACVRL1</i> и <i>MADH4</i>.</p> <p>Железододефицитная анемия</p> |
| Атаксия-телеангиэктазия | <p>Хронический риносинусит.</p> <p>Рецидивирующие пневмонии, бронхоэктазы.</p> <p>Церебральная (мозжечковая) атаксия, глазо-кожные телеангиэктазии и рецидивирующие инфекции респираторного тракта.</p> <p>Респираторные поражения, возможно связанные с нервно-мышечным дефицитом (нарушение глотания и хроническая аспирация, неэффективный кашель).</p> <p>Гуморальный и клеточный иммунодефицит</p> | | <p>Молекулярно-генетическая диагностика: мутации в гене <i>ATM</i>.</p> <p>Низкие уровни IgA и высокие уровни сывороточного α_1-фетопротеина.</p> <p>Возможный дефицит IgA и IgE и дефекты Т-лимфоцитов</p> |

Таблица 2. Окончание

| Заболевание* | Клинические проявления | Рентгено-бронхологические признаки | Специфические параклинические признаки и исследования |
|---|--|---|---|
| Синдром Берта–Хогга–Дюбе | Самопроизвольное развитие без предшествующих симптомов болезни на фоне видимого полного здоровья. Встречаемость у подростков или взрослых мужчин. Независимые факторы риска: астеническое телосложение, молодой возраст, курение, возникновение пневмоторакса в покое. Боль в грудной клетке со стороны пневмоторакса и остро возникшая одышка. Эмфизема. Основные критерии: не менее 5 фиброфолликулом или триходиском и не менее 1 гистологически подтвержденной опухоли с началом во взрослом возрасте и/или патогенные герминальные мутации гена <i>FLCN</i> . Второстепенные критерии: множественные 2-сторонние кисты легких, расположенные базально; мультифокальный или 2-сторонний рак почки в возрасте до 50 лет; смешанная хромофобная и онкоцитарная гистология и наличие родственника 1-й степени родства с синдромом | Рентгенопрозрачное скопление воздуха и отсутствие легочного рисунка между коллабированным легким или его долями и париетальным листком плевры. Отклонение трахеи и сдвиг средостения (при обширных пневмотораксах). Фиброз легочной ткани, буллы, кисты ближе к междольковым перегородкам или расположенные субплеврально (при пневмотораксе). Эмфизема. Кисты, локализованные в базальных отделах легких (при синдроме Берта–Хогга–Дюбе) | Молекулярно-генетическая диагностика: исследование гена фолликулина <i>FLCN</i> |
| Комплекс туберозного склероза (и лимфангиолейомиоматоз – ЛАМ) | Одышка и признаки пневмоторакса. Встречаемость у девочек и женщин. Инвалидизирующие неврологические расстройства при лимфангиолейомиоматозе (эпилепсия, умственная отсталость и аутизм). Субэпендимальная гигантоклеточная опухоль головного мозга. Лицевые ангиофибромы, почечные ангиомиолипумы и кистозное поражение легких | Изменения головного мозга и почек | Молекулярно-генетическая диагностика ЛАМ: поиск мутаций в одном из 2 генов – <i>TSC1</i> (кодирующий гамартин) или <i>TSC2</i> (кодирующий туберин) |

утвержден в России в 2016 г. и до настоящего времени эффективно используется на практике [8]. Изменения претерпевает только 1-й этап ДНК-диагностики, включающий определение частых вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, согласно накоплению данных в регистре пациентов [4, 5].

Хорошо разработана симптоматическая терапия заболевания, а с 2012 г. в мире стартовала таргетная терапия, которая в России стала массово доступна пациентам с МВ с 2021 г. благодаря регистрации препарата ивакафтор / лумакафтор и работе по обеспечению детей и подростков *CFTR*-модуляторами, проводимой Фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными), «Круг добра» [1].

Первичная цилиарная дискинезия

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД; 242680, 244400 по ОМIM) – наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе патогенеза кото-

рого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции [11]. Частота ПЦД значительно варьирует в мире от 1 : 10 000 до 1 : 30 000 новорожденных. В нашей стране распространенность ПЦД не известна, так как нет регистра таких пациентов, аналогичного европейскому и американскому (*PCD Foundation Registry* – pcdfoundation.org/registry; *The PCD Registry Europe* – www.pcdregistry.eu).

Большинство генетических форм ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением *FOXJ1-PCD*-ассоциированных ПЦД с аутосомно-доминантным и *PIH1D3-PCD*- и *OFD1-PCD*-ассоциированных ПЦД с X-сцепленным типами наследования [12]. На портале ОМIM к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД. Генетическая структура

заболевания в России не изучена, алгоритм диагностики и диагностические панели для молекулярно-диагностических методов не разработаны.

Ведущими проявлениями ПЦД являются рецидивирующие воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием бронхоэктазов (БЭ), поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, прогрессивное снижение слуха) [12, 13]. Заболевание характеризуется нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Около $1/2$ пациентов с ПЦД имеют полное обратное расположение внутренних органов [11, 12].

В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» — диагностики ПЦД. Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований (определение оксида азота в выдыхаемом воздухе, ДНК-диагностика, высокоскоростная видеомикроскопия, трансмиссионная электронная микроскопия), которые полностью внедрены в работу Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (Москва).

Согласно Европейскому консенсусу, целью терапии ПЦД является восстановление или поддержание нормальной функции легких [12]. Рандомизированных исследований лечения ПЦД не проводилось, и рекомендации по терапии основаны на доказательствах низкого уровня. Остается открытым вопрос об инвалидности и по обеспечению лекарственными препаратами данной категории пациентов. Проект клинических рекомендаций описывает подходы к диагностике и терапии ПЦД [11].

Следует отметить, что дифференциальная диагностика многочисленных заболеваний, сопровождающихся формированием БЭ и фиброза, до настоящего времени вызывает сложности, согласно отечественным и зарубежным исследованиям и консенсусам [14, 15]. При этом существует общее мнение, что МВ и ПЦД следует исключать в первую очередь (табл. 1, 2) и проводить их дифференциальную диагностику с заболеваниями без наследственной предрасположенности.

Интерстициальные заболевания легких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — гетерогенная группа диффузных паренхиматозных процессов в легких с перекрывающимися клиническими, рентгенологическими и гистопатологическими признаками. В патологический процесс вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям [16].

Среди наиболее распространенных выделяют идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГП). Причина ИЛФ остается невыясненной, однако идентифициро-

ваны различные генетические и инфекционные факторы риска. ХГП возникает в результате хронического вдыхания органического антигена, обычно птичьего или плесневого происхождения, и может возникать у пациентов с генетической предрасположенностью. Если ИЛФ лечат антифибротными препаратами [17], то ХГП — обычно путем подавления иммунной системы и элиминации возбудителя [18].

Идиопатический легочный фиброз

ИЛФ (178500, 616371, 616373, 619611 по OMIM) — гетерогенное заболевание с различными экзогенными и генетическими факторами риска и индивидуальными темпами прогрессирования, особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или компьютерно-томографическим (КТ) паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Гистологический паттерн ОИП включает наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиоло-альвеолярных переходов, в субплевральных / парасептальных зонах с формированием «сот». При КТ высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки паттерн ОИП включает распространенные двухсторонние ретикулярные изменения, признаки «сотового легкого» и/или тракционных бронхоэктазов с преобладанием изменений в кортикальных и базальных отделах легких [17, 19]. Прогноз в целом неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость больных часто ниже, чем при многих злокачественных опухолях [20].

Генетические факторы. На сегодняшний день было выполнено 3 полногеномных ассоциативных исследований (GWAS — *genome-wide association studies*, полногеномный поиск ассоциаций) у пациентов с ИЛФ. Выявлены SNPs (*single-nucleotide polymorphisms* — однонуклеотидные полиморфизмы) в ряде локусов, которые связаны с предрасположенностью к ИЛФ. Среди вариантов, идентифицированных с помощью этого подхода, было несколько на коротком плече хромосомы 11, включая SNP в промоторной области *MUC5B* (*rs35705950*) и в интронной области рядом с *TOLLIP* (*rs5743890*).

MUC5B кодирует один из нескольких генов, продуцирующих муцины, которые облегчают очистку дыхательных путей и функцию поддержания иммунного гомеостаза. Ген *TOLLIP* регулирует механизмы врожденного иммунитета посредством влияния на *Toll*-подобные рецепторы и сигнальные пути трансформирующего фактора роста-β (TGF-β). Показано, что минорная аллель *rs5743890* в гене *TOLLIP* является фактором защиты против развития ИФЛ, но при наличии ИФЛ ассоциирована с повышенной летальностью [21].

SNP промоторной области *MUC5B* увеличивает риск развития ИЛФ примерно в три раза, в то время

как интронный SNP *TOLLIP* снижает риск примерно на 70%. Помимо влияния на восприимчивость к ИЛФ, SNP в *MUC5B* и *TOLLIP* также могут иметь прогностическое значение и влиять на эффективность терапии [21–23].

Наиболее часто (у 34% больных с семейным легочным фиброзом и у 38% пациентов с ИЛФ) встречается мутация *MUC5B*; реже (в 25% случаев ИЛФ и в 15% случаев семейного легочного фиброза) – мутации генов, связанных с теломеразой (*TERT*, *TERC*, *DKC1*, *TINF2*, *RTEL1*, *PARN*), вызывающие укорочение теломерных участков; в 3%, в основном при семейном легочном фиброзе, – мутации в генах сурфактантных протеинов С (*SPC*) и А2 (*SP-A2*) [19].

В основе патогенеза ИЛФ лежат повторные микрповреждения альвеолярного эпителия с нарушением механизмов его регенерации. Кардинальным фактором при ИЛФ является TGF- β , мощный профибротический медиатор, вовлеченный в привлечение и дифференцировку миофибробластов, а также в индукцию продукции внеклеточного матрикса. В результате нормальная легочная паренхима постепенно замещается фиброзной тканью.

Современные подходы к диагностике ИЛФ впервые описаны в соответствующем международном руководстве (2022) [24] и клинических рекомендациях [18, 25]. Диагностические критерии ИЛФ основаны на клинической, рентгенологической и морфологической картине, что является «золотым стандартом». В соответствии с современным руководством в $\frac{2}{3}$ всех случаев достоверный диагноз ИЛФ может быть поставлен на основании клинической картины и типичной симптоматики обычной ОИП по данным КТВР.

В клинической картине заболевания определяющая роль принадлежит дыхательной недостаточности (ДН). Одышка – главный симптом практически у всех больных ИЛФ, наблюдается у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста и служит наиболее ранним признаком заболевания. ДН вначале возникает или усиливается при физической нагрузке, но неуклонно прогрессирует. Как правило, у пациентов отмечается кашель – непродуктивный или со скудной слизистой мокротой. Цианоз – менее постоянный и более поздний признак болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке.

Клиническое подозрение на ИЛФ у взрослого больного должно возникать в следующей ситуации: возраст старше 60 лет; отсутствие клинически значимых внешне средовых или лекарственных воздействий; отсутствие признаков системных заболеваний соединительной ткани [25].

Синдром Херманского–Пудлака

Синдром Херманского–Пудлака (*Hermansky–Pudlak syndrome* – HPS, 203300 по OMIM) – редкое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, характеризующееся кожно-глазным альбинизмом, геморрагическим диатезом и гранулематозным колитом. В настоящее время выделяют 10 подтипов забо-

левания; среди них HPS-1, HPS-2 и HPS-4 связаны с легочным фиброзом и обычно проявляются более тяжелым течением [26]. HPS поражает от 500 тыс. до 1 млн человек во всем мире. Более всего данный синдром распространен в Пуэрто-Рико: 1 на 1 800 человек на северо-западе острова, что составляет 50% случаев в мире, большинство из них – подтипы HPS-1 и HPS-3 [27, 28]. Также имеются сообщения о случаях HPS, особенно HPS-3, у лиц еврейского происхождения – ашкенази.

Гены *HPS* кодируют белки, которые образуют комплексы, называемые биогенезом комплексов лизосом-связанных органелл (BLOC). Данные комплексы являются критическими регуляторами переноса белков в лизосомоподобные органеллы, такие как меланосомы и плотные гранулы тромбоцитов, что объясняет многие проявления синдрома. Продукт гена *HPS1* является компонентом BLOC3, а мутации *HPS1* вызывают высокопенетрантный легочный фиброз [27, 28]. Имеющиеся данные указывают на то, что воспаление, опосредованное макрофагами, предшествует легочному фиброзу [28]. Диагноз HPS, независимо от типа, включает альбинизм и дисфункцию тромбоцитов, возникающие в результате дефицита накопительного пула. К другим проявлениям относятся косоглазие, нистагм и трансиллюминация радужной оболочки. ИЛФ и легочный фиброз, связанный с HPS, имеют типичную картину ОИП, однако при HPS он характеризуется образованием гигантских пластинчатых тел в клетках альвеолярного эпителия II типа [29]. Практически у всех пациентов с HPS-1 развивается легочный фиброз, обычно в возрасте примерно 40 лет (в отличие от ИЛФ, который обычно проявляется после 60 лет), со средней выживаемостью после появления первых симптомов ~10 лет.

Хотя картина легочного фиброза, связанного с HPS, имеет некоторое сходство с ИЛФ, существуют отчетливые различия, в частности высокая частота КТ-изменений по типу «матового стекла», широкая распространенность субплевральных ретикулярных изменений – как правило, меньше выраженное «сотовое легкое» [30]. Эффективность антифиброзной терапии (пирфенидоном или нинтеданибом) при легочном фиброзе, связанном с HPS, в настоящее время не подтверждена [31]. Несмотря на геморрагический диатез, пациенты с легочным фиброзом, связанным с HPS, успешно переносят трансплантацию легких. Учитывая потенциальную потребность в трансплантации легких в будущем, пациентов следует вести с осторожностью, чтобы избежать аллоиммунизации при переливании тромбоцитарной массы [32].

Наследственные болезни накопления легких

Болезни накопления легких достаточно редки в клинической практике. Объединяющим звеном данной группы заболеваний является накопление в альвеолах легких различных по составу веществ

(сурфактанта при альвеолярном протеинозе, микролитов при альвеолярном микролитиазе, костной ткани при остеопластической пульмопатии и амилоида при первичном амилоидозе легких), что ведет к различным нарушениям функции легких [33, 34]. В некоторых классификациях заболевания из группы болезней накопления легких относятся к группе редких интерстициальных заболеваний легких вместе с другими нозологиями [35]. Рассмотрим генетически детерминированные нарушения.

Легочный альвеолярный микролитиаз

Легочный альвеолярный микролитиаз (265100 по OMIM) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание с полной пенетрантностью, характеризующееся обширным отложением микролитов фосфата кальция в легких. Обусловлено мутацией в гене *SLC34A2* (локализация – 4p15.31-p15.2.), кодирующем котранспортер фосфата натрия типа IIb в альвеолярных клетках II типа.

Заболевание распространено во всем мире, но наиболее распространено в Турции, Японии и Италии [36]. Чуть более 1/3 случаев являются семейными. Альвеолярные клетки II типа производят и перерабатывают сурфактант. Рециркуляция сурфактанта высвобождает фосфат в альвеолы, выведению которого обычно помогает котранспортер натрия и фосфата типа IIb. Считается, что мутации гена *SLC34A2* нарушают активность котранспортера натрия и фосфата типа IIb, что приводит к накоплению фосфата в альвеолах [37]. Накопленный фосфат образует микролиты. Эти отложения в конечном итоге вызывают обширное повреждение альвеол и окружающей легочной ткани (интерстициальное заболевание легких), что приводит к проблемам с дыханием.

Легочный альвеолярный микролитиаз часто имеет бессимптомное течение и обычно диагностируется в возрасте до 40 лет, когда по другим причинам проводится медицинская визуализация легких. Рентгенологические критерии: диффузные мелкие образования костной плотности в легких (симптом «песчаной бури»). Состояние обычно медленно ухудшается в течение многих лет, хотя у некоторых больных признаки и симптомы остаются стабильными в течение длительного периода времени. У людей с этим расстройством может развиваться постоянный кашель, боль в груди, одышка в покое и при физической нагрузке, при глубоком вдохе и кашле.

Более тяжелые симптомы могут быть связаны с экзогенными факторами (курение, переохлаждение, хроническое воспаление, инфекционные заболевания легких), и поэтому прямая корреляция «генотип–фенотип» может отсутствовать. Кальцинаты встречаются и в других органах (почки, желчный пузырь, клапаны сердца).

На сегодняшний день легочный альвеолярный микролитиаз является орфанным заболеванием, и трансплантация легких является единственным эффективным методом лечения [38, 39].

Наследственный легочный альвеолярный протеиноз

Наследственный легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП; 265120, 610913, 610921, 300770, 614370 по OMIM) – наследственное диссеминированное заболевание легких, характеризующееся накоплением в альвеолярной интерстициальной ткани фосфолипидопротеидных соединений, производных сурфактанта. Это происходит из-за нарушения метаболизма сурфактанта (гены *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*), мутаций в гене *GM-CSF* рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Выделяют также мутации в генах *MARS*, *STING*, *COPA* и *GATA2*. ЛАП может развиваться на фоне метаболических (непереносимость лизинурического белка, болезнь Ниманна–Пика), иммунодефицитных и аутоиммунных заболеваний, которые чаще встречаются у взрослых. В связи с этим различают следующие типы ЛАП [40, 41]:

- врожденный (мутации метаболизма сурфактанта [*SFTPА*, *SFTPB*, *SFTPC*]; мутации липидного транспортера [*ABCA3*]; мутации, влияющие на развитие легких [*TTF1*]);
- первичный (нарушение передачи сигналов *GM-CSF*; аутоиммунный [аутоантитела к ГМ-КСФ], наследственный [мутации в генах, кодирующих рецептор *GM-CSF*]);
- вторичный – развивается во взрослом возрасте при воздействии высокой концентрации пыли (например, кремния, алюминия, титана, оксида индия-олова), при гематологических заболеваниях (например, миелодиспластическом синдроме, дефиците *GATA2*, гематологических злокачественных новообразованиях), после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток при миелоидных злокачественных опухолях и хронических воспалительных заболеваниях.

В детском возрасте ЛАП относится к врожденным нарушениям метаболизма легочного сурфактанта. Легочный сурфактант – эмульсия фосфолипидов, белков и углеводов. Среди белков сурфактанта выделяют SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Белки SP-B, SP-C и глицерофосфолипиды сурфактанта ответственны за уменьшение поверхностного натяжения на границе воздух-жидкость. Особо выделяют гидрофильные сурфактантные протеины А (SP-A) и Dт (SP-D), функции которых связаны с иммунной защитой в легких.

Различают варианты нуклеотидной последовательности в нескольких генах:

- в гене *SFTPB*, кодирующем сурфактантный белок В (аутосомно-рецессивный тип наследования);
- в гене *SFTPC*, кодирующем сурфактантный белок С (аутосомно-доминантный тип наследования);
- в гене *ABCA3*, кодирующем члене А3 семейства белков, связывающих АТФ (аутосомно-рецессивный тип наследования);
- в гене *KX2-1/TTF1*, кодирующем транскрипционный фактор-1 щитовидной железы (аутосомно-доминантный тип наследования).

Белок ABCA3, вероятно, участвует в транспорте компонентов сурфактанта. Дефицит SP-B чаще всего вызван мутациями, вызывающими сдвиг рамки считывания при транскрипции гена, кодирующего белок SP-B. Это приводит к нестабильности мРНК SP-B, снижению или отсутствию SP-B, вторичным нарушениям SP-C и накоплению SP-A и SP-C внутри альвеол.

Заболевание может быть связано с нарушением передачи сигналов с α - и β -рецептора ГМ-КСФ, который имеет решающее значение для выведения легочного сурфактанта альвеолярными макрофагами. Причинные мутации выявлены в генах *CSF2RA* (*Xp22.32*) и *CSF2RB* (*22q12.2 q13.1*), кодирующих рецептор ГМ-КСФ. Сообщается, что распространенность составляет от 3,7 до 40 случаев на 1 млн в разных странах. Заболеваемость оценивается в 0,2 случая на 1 млн. Возраст начала обычно приходится на младенчество или детство, но ЛАП может также развиваться у взрослых, особенно у пациентов с мутациями в гене *CSF2RB*.

Рентгенологические признаки ЛАП характеризуются диффузными уплотнениями по типу «матового стекла», утолщением междольковых перегородок, что придает легким вид «булыжной мостовой» [42]. В остальных случаях наследственного ЛАП симптомы варьируются от бессимптомной клинической картины до тяжелой дыхательной недостаточности. Заболевание обычно протекает подостро, с бессимптомным периодом от месяцев до нескольких лет. Симптомы включают одышку гипоксемию, кашель, а также тахипноэ (15%) и прогрессирующую ДН. У взрослых пациентов в основном отмечают неспецифическое нарушение дыхания, которое постепенно прогрессирует и проявляется продуктивным кашлем с обильной мокротой, часто имеющей желеобразные включения. Клиническое течение может осложняться инфекциями дыхательных путей.

Критериями рентгенологической диагностики являются множественные мелкоочаговые тени в легких. При биопсии легкого выявляются морфологические особенности: наличие однородного зернистого преципитата в альвеолах с минимальной воспалительной реакцией в виде очагово-сливных фокусов в легких с большой площадью поражения. Данные изменения приводят к заметному увеличению размеров и массы легкого. Гистологически альвеолярные преципитаты характеризуются положительной ШИК-реакцией, содержат кристаллы холестерина. Иммуногистохимически выявляются белки SP-A и SP-C. При врожденном легочном альвеолярном протеинозе обнаруживается дефицит только SP-B, а при приобретенном — всех 3 белков сурфактанта. При ультраструктурном исследовании выявляют нарушение образования пластинчатых телец в пневмоцитах II типа, что сочетается с мутациями генов *SP-B*, *SP-C* и *ABCA3*.

Заболевания, сопровождающиеся эмфиземой легких

Дефицит α_1 -антитрипсина

Дефицит α_1 -антитрипсина (ДААТ; 613490 по OMIM) — наследственное заболевание, в основе которого лежит дефицит ингибитора легочных протеаз α_1 -антитрипсина, приводящий к формированию эмфиземы и/или поражению печени. Наследуется по аутосомно-кододоминантному типу. Ген *SERPINA1*, кодирующий α_1 -антитрипсин, расположен на длинном плече хромосомы 14. Идентифицировано 153 генетических варианта α_1 -антитрипсина (*SERPINA1*), из них 49 имеют клиническую интерпретацию, при этом патогенными являются 19 (www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar?LinkName=gene_dbvar&from_uid=5265). В исследованиях часто используется нетрадиционная номенклатура аллелей гена *SERPINA1*, основанная на электрофоретических вариантах белка: наиболее распространенный (нормальный) аллель называется PI*M, а наиболее распространенный патогенный аллель — PI*Z, где PI — ингибитор протеазы.

Распространенность ДААТ значительно варьирует в разных странах. По имеющимся данным, среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) у 2–3% был обнаружен тяжелый ДААТ [43]. Прямые скрининговые исследования населения показывают, что распространенность лиц с фенотипом PI*Z и вытекающим из этого тяжелым ДААТ колеблется от 1 на 1 575 до 1 на 5 097 чел. В Российской Федерации не проводились масштабные эпидемиологические исследования, посвященные распространенности ДААТ. Имеются отечественные данные, сообщающие о частоте Z-аллели от 0,3 до 1%, частоте S-аллели — от 0,2 до 1,5% [44]. По расчетам, в европейской части РФ около 17,7 тыс. гомозиготных или компаунд-гетерозиготных лиц по S- или Z-аллели, а также 2,6 млн носителей. В азиатской части эти цифры составляют 1,2 тыс. и 500 тыс. соответственно [44]. Однако судить о частоте ДААТ в российской популяции на основании этих сведений не представляется возможным.

α_1 -антитрипсин — это ингибитор эластазы нейтрофилов (антипротеаза), основной функцией которой является защита легких от протеаз, которые приводят к деструкции легких. Большая его часть синтезируется гепатоцитами и моноцитами и пассивно с током крови попадает в легкие; некоторая часть образуется альвеолярными макрофагами и эпителиальными клетками.

Механизм развития ДААТ может быть связан либо с потерей функции легких, либо с усилением функции печени. Нарушение приводит к снижению ингибирования нейтрофильной эластазы в легких (которая повышена у курильщиков), что приводит к чрезмерному разрушению эластина в альвеолярных стенках и проявляется респираторными симптомами. Накопление аномального белка α_1 -антитрипсина связано с заболеванием печени [45].

Клинические проявления variabelны: поражение легких с формированием эмфиземы, ХОБЛ, БЭ. Другими заболеваниями, возможно связанными с аллельными вариантами α_1 -антитрипсина, являются панникулит (воспаление подкожно-жировой клетчатки), жизнеугрожающее кровотечение, аневризмы, язвенный колит, АНЦА-положительный васкулит и поражение клубочков почек. Заболевания печени могут быть в любом возрасте, включая механическую желтуху в младенчестве, формирование цирроза печени.

Первым шагом в диагностике ДААТ является измерение α_1 -антитрипсина в плазме крови, что позволяет выделить больных с наиболее тяжелым дефицитом (ZZ, Znull, Nul/null и большинство лиц с вариантом SZ), М-гетерозигот с умеренным дефицитом (MZ, MS и Mnull) и пациентов с нормальным уровнем ААТ (вариант MM). Следующими этапами являются генотипирование или секвенирование целого гена [46].

Сосудистые аномалии при наследственных заболеваниях респираторного тракта

Синдром Ослера–Рандю–Вебера

Синдром Ослера–Рандю–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия – НГТ; 187300, 600376, 601101, 610655, 615506 по OMIM) наследуется аутосомно-доминантно с различной пенетрантностью и экспрессивностью. Эпидемиологические исследования предполагают распространенность от 1 : 5 000 до 1 : 8 000, при этом в Европе число больных составляет ~ 85 тыс. чел. В России, по некоторым данным, частота составляет 1 : 50 000 [47]. Клинические проявления НГТ связаны с аномальным образованием кровеносных сосудов и включают кожно-слизистые телеангиэктазии, артериовенозные мальформации (АВМ), в частности в легких, и кровотечения с последующим развитием железодефицитной анемии.

Более 80% пациентов имеют патогенные варианты в последовательности ДНК в одном из следующих генов:

- *ENG* – гене эндоглина (61%; НГТ 1-го типа; 187300 по OMIM);
- *ACVRL1* – кодирует активин-рецептороподобную киназу-1 (37%; НГТ 2-го типа; 600376 по OMIM);
- *SMAD4* (*Mothers against decapentaplegic homolog 4*) – кодирует белок, участвующий в сигнальном пути, в котором задействован TGF- β .

На последний тип приходится ~ 2% случаев НГТ [48]. TGF- β контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку в большинстве клеток. Пациенты с мутациями в гене *SMAD4* имеют типичную клиническую картину НГТ, а также перекрестные симптомы с ювенильным полипозом (~ 1%: 175050 по OMIM).

Описано > 600 различных патогенных или вероятно патогенных вариантов генов НГТ, при этом

ни один из них не встречается особенно часто в различных популяциях и при различных типах НГТ по всему миру. Тесты на мутацию в генах *ENG*, *ACVRL1* и *MADH4* могут быть полезными у некоторых пациентов с атипичными признаками или при скрининге членов семьи, у которых симптомы отсутствуют [49].

По данным литературы, легочные АВМ развиваются у 15–50% пациентов с НГТ в течение жизни [49–51]. Их частота выше (85%) у пациентов с НГТ 1-го типа, у $\frac{1}{3}$ пациентов они связаны с одышкой. Причиной обычно является право-левое шунтирование из-за артериовенозной мальформации в легком. В запущенных случаях шунт может привести к одышке при физической нагрузке и цианозу. Также у пациентов с НГТ чаще возникает легочная гипертензия.

Критерии диагностики НГТ включают:

- спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения;
- множественные телеангиэктазии в типичных местах;
- документированные висцеральные АВМ (например, в легких, печени, головном мозге и позвоночнике);
- НГТ у членов семьи 1-й степени родства.

НГТ является достоверной при наличии 3 из этих критериев и возможна, если присутствуют 2 из них [50].

Легочные и церебральные АВМ чаще встречаются у пациентов с НГТ 1-го типа, в то время как печеночные АВМ, легочная артериальная гипертензия и легочная гипертензия, связанная с АВМ печени, чаще наблюдаются у пациентов с НГТ 2-го типа – как у взрослых, так и у детей [51, 52].

Атаксия-телеангиэктазия

Атаксия-телеангиэктазия (АТ; 208900 по OMIM) – это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене *ATM*, локализованном в хромосоме 11 в районе 11q22. Продукт гена *ATM* – АТМ-киназа, активность которой индуцируется двуниевыми разрывами ДНК, а фосфорилирование этой киназой некоторых белков обуславливает ее участие в контроле клеточного цикла и репарации ДНК.

АТ – редкое заболевание с предполагаемой распространенностью от 1 : 40 000 до 1 : 100 000 чел. [53]. Это заболевание встречается во всем мире, чаще – в популяциях с повышенным уровнем кровного родства. Частота гетерозиготного носительства мутантного аллеля гена *ATM* оценивается у белых американцев в 2,8%.

Вследствие дефекта репарации ДНК, зачастую вызывающего гуморальный и клеточный иммунодефицит, заболевание приводит к прогрессирующей церебральной атаксии, глазо-кожной телеангиэктазии и рецидивирующим инфекциям респираторного тракта. Для диагностики измеряют уровни

иммуноглобулина А и сывороточного α_1 -фетопротеина, определяют дефекты Т-лимфоцитов. Генетическое тестирование необходимо для подтверждения диагноза. Заболевания легких часто встречается у пациентов с АТ и прогрессирует с возрастом [54]. Основные поражения легких связаны с рецидивирующими инфекциями верхних и нижних отделов респираторного тракта с формированием бронхоэктазов, интерстициальными поражениями [55]. Респираторные поражения могут быть связаны с нервно-мышечным дефицитом (нарушение глотание и хроническая аспирация, неэффективный кашель). Лечение состоит в профилактической антибиотикотерапии или в назначении иммуноглобулина.

Пневмоторакс при орфанных заболеваниях легких

Пневмоторакс характеризуется самопроизвольным развитием, без предшествующих симптомов болезни, на фоне видимого полного здоровья. По данным литературы, ежегодная заболеваемость первичным спонтанным пневмотораксом (ПСП) в общей популяции оценивается от 5 : 100 000 до 10 : 100 000. Среди детей и подростков, проживающих в США, заболеваемость оценивается как 4 : 100 000 среди мужчин и 1,1 : 100 000 — у женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст от 16 до 24 лет [56]. Бессимптомный пневмоторакс встречается у 1–2% новорожденных, тогда как симптоматический — примерно у 2 из 10 000 живорожденных (0,02%). Описаны семейные случаи спонтанного пневмоторакса [57–59].

Большинство пациентов — подростки или взрослые мужчины. Независимые факторы риска пневмоторакса — астеническое телосложение, молодой возраст, курение, возникновение пневмоторакса в покое. Практически все больные жалуются на боль в грудной клетке со стороны пневмоторакса и остро возникшую одышку.

Средняя частота рецидивов при ПСП составляет 30%. В большинстве случаев рецидив наступает в первые 6 мес. после первого эпизода. Рентгенологически определяются фиброз легочной ткани и буллы.

Синдром Берта–Хогга–Дюбе

Синдром Берта–Хогга–Дюбе (БХД; 135150 по OMIM) — аутосомно-доминантное заболевание, впервые описанное в 1977 г. Проявляется доброкачественными гамартомами кожи, чаще всего расположенными на голове и шее, множественными кистами легких и спонтанным пневмотораксом, повышенным риском рака почки и прямой кишки [60–62].

Заболевание вызывается патогенными вариантами в гене фолликулина (*FLCN*), кодирующем белок фолликулин с не вполне понятной функцией и расположенном на хромосоме 17p11.2. Эти варианты включают небольшие инсерции / делеции, мутации в сайте сплайсинга и нонсенс-мутации, которые в большинстве случаев приводят к преждевремен-

ному усечению и потере функции белка фолликулина. Частота возникновения синдрома Берта–Хогга–Дюбе неизвестна. Во всем мире выявлено около 200 семей [63–70].

Кисты легких при синдроме Берта–Хогга–Дюбе чаще локализируются в базальных отделах легких. Гистология плевропульмональных поражений при БХД изучалась у нескольких пациентов и согласуется с эмфизематозными изменениями легких [69–71]. При гистологическом исследовании кист, связанных с БХД, установлено, что они располагаются очень близко к междольковым перегородкам или расположены субплеврально [72], что повышает риск их спонтанного или повторного разрыва.

По данным *B. Zbar et al.* [73] у лиц с БХД риск пневмоторакса повышен в 50 раз, что может быть связано с наличием кист легких. В одной группе пациентов с БХД распространенность пневмоторакса составила 24% со средним возрастом диагностики 38 лет (в диапазоне от 22 лет до 71 года) [74].

В 2009 г. *F.H. Menko et al.* опубликовали диагностические критерии синдрома [60]. Для постановки диагноза необходимы 1 основной или 2 второстепенных критерия. Основные критерии включают:

- не менее 5 фиброфолликулом или триходиском и не менее 1 гистологически подтвержденной опухоли с началом во взрослом возрасте;
- патогенные герминальные мутации гена *FLCN*.

Отрицательный результат *FLCN*-генного тестирования не исключает диагноз, поскольку до 40% пациентов с отрицательным результатом соответствуют диагностическим критериям.

К второстепенным критериям относятся:

- множественные 2-сторонние кисты легких, расположенные базально;
- мультифокальный или 2-сторонний рак почки в возрасте до 50 лет, смешанная хромофобная и онкоцитарная гистология;
- БХД у родственника 1-й степени родства.

Комплекс туберозного склероза

Комплекс туберозного склероза (КТС; 191100, 613254 по OMIM) — мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание, поражающее детей и взрослых. Возникает в результате мутаций в одном из 2 генов: *TSC1* (кодирует гамартин) или *TSC2* (кодирует туберин). Заболеваемость составляет ~ 1 : 5 000–10 000 населения. Впервые заболевание было подробно описано *D.-M. Bourneville* в 1880 г. [75]. КТС часто вызывает инвалидирующие неврологические расстройства, включая эпилепсию, умственную отсталость и аутизм. Дополнительные основные признаки заболевания включают дерматологические проявления, такие как лицевые ангиофибромы, почечные ангиомиолипомы и кистозное поражение легких — лимфангиомиоматоз (ЛАМ). КТС включает широкий клинический спектр проявлений, и многие пациенты имеют минимальные признаки и симптомы без неврологической инвалидности [76].

Поражения кожи выявляют в любом возрасте у > 90% пациентов с КТС. Гипопигментированные пятна (ранее известные как пепельные пятна) обычно обнаруживаются в младенчестве или раннем детстве, тогда как т. н. шагреневые пятна выявляются с возрастающей частотой после 5 лет [77]. Фибромы ногтей обычно появляются после полового созревания и могут развиваться во взрослом возрасте. Ангиофибромы лица, ранее называемые сальной аденомой, могут быть обнаружены в любом возрасте, но, как правило, чаще встречаются в позднем детстве или подростковом возрасте. Субэпидимальная гигантоклеточная опухоль головного мозга может развиваться в детском или подростковом возрасте. Кисты почек можно обнаружить в младенчестве или раннем детстве, тогда как ангиомиолипомы развиваются в детстве, подростковом или взрослом возрасте [79].

ЛАМ поражает почти исключительно женщин и характеризуется широко распространенной легочной пролиферацией аномальных гладкомышечных клеток и кистозными изменениями в легочной паренхиме. Обычно ЛАМ диагностируется в раннем взрослом возрасте и вначале проявляется одышкой или пневмотораксом. Рентгенологические данные показывают, что частота данного заболевания среди женщин составляет 26–39%, причем у многих протекает бессимптомно [78, 79].

Понимание и знание центральной роли мишени активации пути рапамицина (mTOR) в патогенезе ЛАМ изменили область исследований. Это привело к проведению испытаний, благодаря которым были заложены основы современного фармакологического лечения. CAST (*Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial*) стало первым успешным исследованием, в котором оценивалась роль ингибитора mTORC1 сиролимуса у пациентов с КТС [80]. Другой ингибитор mTORC1, эверолимус, более подробно изучался для лечения других проявлений, связанных с КТС, таких как ангиомиолипомы и субэпидимальные гигантоклеточные астроцитомы, и одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения обоих этих состояний [81].

Заключение

Таким образом, новые молекулярно-диагностические методы помогут понять природу орфанных заболеваний легких, а также изучить их эпидемиологию и разработать новые диагностические алгоритмы. Исследование генетических причин редких заболеваний имеет фундаментальное значение и может служить основой для разработки таргетной терапии. Изучение клинических, лабораторных и инструментальных особенностей орфанных заболеваний легких, организация медицинской помощи пациентам возможны посредством создания регистров для сбора данных из регионов РФ и специализированных центров.

Литература

1. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. Пульмонология 2021; 31(2): 226–236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
2. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. Вып.12. М.: Медпрактика-М, 2012.
3. Кобринский Б.А., Подольная М.А., Богорад А.Е. и др. Регистр редких хронических заболеваний легких у детей. Врач и информационные технологии 2015; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/registr-redkih-hronicheskikh-zabolevaniy-legkih-u-detey> (дата обращения: 08.01.2023).
4. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. Пульмонология 2023; 33(2): 171–181. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181.
5. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой и др. М.: Медпрактика-М, 2022. URL: <https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1668233733&tld=ru>.
6. Муковисцидоз / под ред. Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова и Е.И. Кондратьевой. 2-е изд. М.: Медпрактика-М, 2021.
7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018; 17(2): 153–178. doi: 10.1016/j.jcf. 2018.02.006.
8. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. М.: Компания «Боргес», 2016. URL: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consenus_2017.pdf.
9. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу), 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
10. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). Пульмонология 2021; 31(2): 135–146. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
11. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. Пульмонология 2022; 32(4): 517–538. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
12. Lucas JS, Barbato A, Collins SA et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2017; 49(1): 1601090. Published 2017 Jan 4. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
13. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art of review. Pediatr Pulmonol 2016; 51(2): 115–132. doi: 10.1002/ppul.23304.

14. Чучалин А.Г. Бронхоэктазы: клинические проявления и диагностические программы. Пульмонология 2005; 1: 5–10. doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-1-5-10.
15. Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации Европейского респираторного общества. Пульмонология 2018; 28(2): 147–168. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168.
16. Авдеев С. Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. Терапевтический архив 2017; 89(1): 112–122. doi: 10.17116/terarkh2017891112-122.
17. Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. Пульмонология 2021; 31(1): 88–99. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99.
18. Клинические рекомендации. Идиопатический легочный фиброз: J84.1 Возрастная группа: взрослые. Год утверждения: 2021 Разработчик клинической рекомендации: Российское респираторное общество.
19. Vancheri C., Failla M., Crimi N., Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J* 2010; 35(3): 496–504. doi: 10.1183/09031936.00077309.
20. Newton CA, Molyneaux PL, Oldham JM. Clinical Genetics in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 116. doi: 10.3389/fmed.2018.00116.
21. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2093–2101. doi: 10.1056/NEJMoa1401739.
22. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(21): 1968–1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354.
23. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(12): 1475–1482. doi: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
24. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(9): e18–e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
25. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология 2016; 26(4): 399–419. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
26. Huizing M, Malicdan MCV, Wang JA et al. Hermansky–Pudlak syndrome: mutation update. *Hum Mutat* 2020; 41: 543–580. doi: 10.1002/humu.23968.
27. El-Chemaly S, Young LR. Hermansky–Pudlak Syndrome. *Clin Chest Med* 2016; 37(3): 505–511. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.012.
28. Vicary GW, Vergne Y, Santiago-Cornier A et al. Pulmonary fibrosis in Hermansky–Pudlak syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(10): 1839–1846. doi: 10.1513/AnnalsATS.201603-186FR.
29. Harada T, Ishimatsu Y, Nakashima S et al. An autopsy case of Hermansky–Pudlak syndrome: a case report and review of the literature on treatment. *Intern Med* 2014; 53(23): 2705–2709. doi: 10.2169/internal-medicine.53.2239.
30. Bin Saeedan M, Faheem Mohammed S, Mohammed TL. Hermansky–Pudlak syndrome: high-resolution computed tomography findings and literature review. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015; 44(4): 383–385. doi: 10.1067/j.cpradiol.2015.01.003.
31. O’Brien KJ, Introne WJ, Akal O et al. Prolonged treatment with open-label pirfenidone in Hermansky–Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. *Mol Genet Metab* 2018; 125(1–2): 168–173. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.07.012.
32. El-Chemaly S, O’Brien KJ, Nathan SD et al. Clinical management and outcomes of patients with Hermansky–Pudlak syndrome pulmonary fibrosis evaluated for lung transplantation. *PLoS One* 2018; 13(3). doi: 10.1371/journal.pone.0194193.
33. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология 2022; 32(3): 473–495. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
34. Шамсутдинова Н.Г., Нуруллина Г.И., Ильинский В.И. и др. Редкие заболевания легких, связанные с накоплением. П.М. 2018; 7-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/redkie-zabolevaniya-legkih-svyazannye-s-nakopleniem> (дата обращения: 07.01.2023).
35. Bourke SJ. Interstitial lung disease: progress and problems. *Postgrad Med J* 2006; 82(970): 494–499. doi: 10.1136/pgmj.2006.046417.
36. Castellana G, Castellana G, Gentile M et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of the 1022 cases reported worldwide. *Eur Respir Rev* 2015; 24(138): 607–620. doi: 10.1183/16000617.0036-2015.
37. Saito A, McCormack FX. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Clin Chest Med* 2016; 37(3): 441–448. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.007.
38. Овсянников Д.Ю., Алексеева О.В., Тания Р.В. и др. Легочный альвеолярный микролитиаз: обзор литературы и клиническое наблюдение заболевания, подтвержденного биопсией легких у младенца. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2021; 100(5): 170–175.
39. Неонатальная пульмонология: монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М., 2022.
40. Salvaterra E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe (Sheff)* 2020; 16(2): 200018. doi: 10.1183/20734735.0018-2020.
41. Bush A, Pabary R. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Breathe (Sheff)* 2020; 16(2): 200001. doi: 10.1183/20734735.0001-2020.
42. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S. et al. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of

- childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 (3): 376–394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
43. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha-1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 1986; 89(3): 370–373. doi: 10.1378/chest.89.3.370.
44. Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Строкова Т.В. и др. Недостаточность α_1 -антитрипсина у детей с патологией печени. *Педиатрия* 2008; 87(3): 138. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nedostatochnost-1-antitripsina-u-detey-s-patologiyey-pecheni> (дата обращения: 07.08.2023).
45. Stoller J.K., Hupertz V., Aboussouan L.S. Alpha-1-antitrypsin deficiency. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al (ed.) *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
46. Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците α_1 -антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества. *Пульмонология* 2018; 28(3): 273–295. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295-22.
47. Страхов С.Н., Розина Н.Н., Соколова Л.В. и др. Болезнь Ослера–Рандю–Вебера с поражением легких у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии* 1994; 39(4): 31–33.
48. Kühnel T, Wirsching K, Wohlgemuth W et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51(1): 237–254. doi: 10.1016/j.otc.2017.09.017.
49. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med* 2020; 173(12): 989–1001. doi: 10.7326/M20-1443.
50. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood* 2021; 137(7): 888–895. doi: 10.1182/blood.2020008739.
51. Blivet S., Cobarzan D, Beauchet A et al. Impact of pulmonary arteriovenous malformations on respiratory-related quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *PLoS One* 2014; 9(3): e90937. doi: 10.1371/journal.pone.0090937.
52. Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V et al. Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia: associations with iron deficiency and platelets. *PLoS One* 2014; 9(2): e88812. doi: 10.1371/journal.pone.0088812.
53. Swift M., Morrell D., Cromartie E. et al. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am. J. Hum. Genet.* 1986; 39(5): 573–583. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1684065>.
54. Bott L., Lebreton J., Thumerelle C. et al. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr* 2007; 96(7): 1021–1024. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00338.x.
55. Nowak-Wegrzyn A., Crawford T.O., Winkelstein J.A. et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J. Pediatr* 2004; 144(4): 505–511. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.12.046.109.
56. Davis A.M, Wensley D.F, Phelan P.D. Spontaneous pneumothorax in paediatric patients. *Respir Med* 1993; 87(7): 531–534. doi: 10.1016/0954-6111(93)90009-o.
57. Berlin R. Familial occurrence of pneumothorax simplex. *Acta Med Scand* 1950; 137(4): 268–275. doi: 10.1111/j.0954-6820.1950.tb11378.x.
58. Boyd D.H. Familial spontaneous pneumothorax. *Scott Med J.* 1957; 2(5): 220–221. doi: 10.1177/003693305700200506.
59. Ren H.Z, Zhu C.C, Yang C. et al. Mutation analysis of the FLCN gene in Chinese patients with sporadic and familial isolated primary spontaneous pneumothorax. *Clin Genet* 2008; 74(2): 178–183. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01030.x.
60. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009; 10(12): 1199–1206. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70188-3.
61. Gunji Y, Akiyoshi T, Sato T et al. Mutations of the Birt Hogg Dube gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. *J Med Genet* 2007; 44(9): 588–593. doi: 10.1136/jmg.2007.049874.
62. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 76(6): 1023–1033. doi: 10.1086/430842.
63. Graham RB, Nolasko M, Peterlin B, Garcia CK. Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 39–44. doi: 10.1164/rccm.200501-143OC.
64. Toro JR, Wei M-H, Glenn GM et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008; 45: 321–31. doi: 10.1136/jmg.2007.054304.
65. Misago N, Joh K, Yatsuki H et al. A BHD germline mutation identified in an Asian family with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Acta Derm Venereol* 2008; 88(4): 423–425. doi: 10.2340/00015555-0439.
66. Fröhlich BA, Zeitz C, Mátyás G et al. Novel mutations in the folliculin gene associated with spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2008; 32(5): 1316–1320. doi: 10.1183/09031936.00132707.
67. Leter EM, Koopmans AK, Gille JJ et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 20 families. *J Invest Dermatol* 2008; 128(1): 45–49. doi: 10.1038/sj.jid.5700959.
68. Woodward ER, Ricketts C, Killick P et al. Familial non-VHL clear cell (conventional) renal cell carcinoma: clinical features, segregation analysis, and mutation analysis of FLCN. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(18): 5925–5930. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0608.
69. Butnor KJ, Guinee DG Jr. Pleuropulmonary pathology of Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(3): 395–399. doi: 10.1097/01.pas.0000183571.17011.06.

70. Ayo DS, Aughenbaugh GL, Yi ES et al. Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dube syndrome. *Chest* 2007; 132(2): 679–684. doi: 10.1378/chest.07-0042.

71. Graham RB, Nolasco M, Peterlin B, Garcia CK. Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(1): 39–44. doi: 10.1164/rccm.200501-1430C.

72. Furuya M, Nakatani Y. Birt-Hogg-Dube syndrome: clinicopathological features of the lung. *J Clin Pathol* 2013; 66(3): 178–186. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201200.

73. Zbar B, Alvord WG, Glenn G et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(4): 393–400.

74. Toro J.R., Pautler S.E., Stewart L. et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(10): 1044–1053. doi: 10.1164/rccm.200610-1483oc.

75. Bourneville DM. Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique. *Arch Neurol (Paris)* 1880; 1: 81–91.

76. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 87–105. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05117.x.

77. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1345–56. doi: 10.1056/nejmra055323.

78. Franz DN, Brody A, Meyer C et. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661–668. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2011025.

79. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591–594. doi: 10.4065/75.6.591.

80. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *New Engl J Med* 2008; 358(2): 140–151. doi: 10.1056/NEJMoa063564.

81. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46: 783–794. doi: 10.1183/09031936.00210714.

Информация об авторах

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и до-

полнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; зам. директора по науке ГБУЗ «НИКИ детства» Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУ «Центральная клиническая больница РАН»; главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения РФ; президент Союза педиатров России; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: orgkomitet@pediatr-russia.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

Бабаджанова Гульнара Юсуповна — д. м. н., профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 411-45-00; e-mail: babadjanova@rambler.ru

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик РАН; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения РФ; президент Ассоциации медицинских генетиков; директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)