

ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Д.Ю. Овсянников, М.А. Жесткова

CHAPTER 4. HEREDITARY INTERSTITIAL LUNG DISEASES

Dmitry Yu. Ovsyannikov, Mariya A. Zhestkova

В отличие от взрослых, при интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) у детей чаще удается установить этиологию болезни. У детей чаще, чем у взрослых, встречаются семейные и генетически детерминированные ИЗЛ [1]. Клиническое значение имеет так называемый детский ИЗЛ-синдром, который включает 4 группы признаков:

- 1) респираторные жалобы (кашель, одышка, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки);
- 2) объективные симптомы, такие как крепитация, затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, симптом «барабанных палочек»;
- 3) гипоксемия при исследовании периферической сатурации крови кислородом (SpO_2);
- 4) распространенные рентгенологические изменения [4].

Наличие 3 из 4 групп данных признаков, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, при условии исключения таких заболеваний, как муковисцидоз и иммунодефицит, делает диагноз ИЗЛ весьма вероятным. Использование этого скрининга оказалось достаточно эффективным особенно у детей первых 2 лет жизни. Из 218 случаев, подтвержденных биопсией, ИЗЛ у детей в возрасте до 2 лет, 3 из 4 представленных признаков отмечались у 91% пациентов [2].

Приоритетность, с которой гены должны быть проанализированы, зависит от клинической картины заболевания, результатов проведенных исследований и подозреваемого заболевания. В случае детских ИЗЛ, вторичных по отношению к метаболическим заболеваниям, таким как болезнь Ниманна–Пика (гены *NPC1* и *NPC2*), мукополисахаридоз, легочный альвеолярный микролитиаз (ген *SLC34A2*) или непереносимость лизинурического белка (ген *SLC7A7*), проводится целевой анализ ассоциированных с болезнью генов [3].

В табл. 1 представлены данные об основных белках и кодирующих их генах, ассоциированных с ИЗЛ, типы их наследования и ассоциированные фенотипы. Грозным осложнением рассматриваемых заболеваний является легочная гипертензия, требующая своевременной диагностики и терапии [1, 3 с дополнениями].

Врожденные дисфункции сурфактанта

К данной группе относятся генетические заболевания, ассоциированные с мутациями генов, кодирующих сурфактантные белки (*SP-B*, *SP-C*, *ABCA3*), и синдром «мозг-легкие-щитовидная железа», развивающийся вследствие мутации гена тиреоидного фактора транскрипции-1 (*TTF1*) *NKX2-1* (табл. 2). Клинические проявления при данной патологии варьируют от неонатальной дыхательной недостаточности с развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС), сходного с РДС новорожденных (РДСН), родившихся преждевременно, до ИЗЛ с дебютом как в детском, так и во взрослом возрасте. Так как одной из функций сурфактантных протеинов является противоинфекционная защита, при их врожденном дефиците, легочном альвеолярном протеинозе (ЛАП) у пациентов одновременно с ИЗЛ возможно развитие пневмонии, включая пневмонию цитомегаловирусной, пневмоцистной этиологии, что свойственно пациентам с иммунодефицитами [4, 5].

Ранние симптомы дефицита *SP-B* сходны с РДСН. У некоторых детей имеет место «светлый промежуток», им не требуется проведение ИВЛ в течение периода от нескольких дней до нескольких недель. Преходящее улучшение может возникнуть при применении системных глюкокортикостероидов (сГКС) или препаратов экзогенного сурфактанта, однако в дальнейшем заболевание прогрессирует, перечисленные методы лечения оказываются неэффективными (это отличает заболевание от РДСН). Клиническая картина у пациентов с мутациями гена *SFTPB* может напоминать персистирующую легочную гипертензию новорожденных, однако стандартные методы ее лечения также не эффективны. Летальный исход обычно наступает в сроки от нескольких дней до 3–6 мес. даже при оказании максимальной медицинской помощи.

Возраст начала заболевания у пациентов с мутациями гена *SFTPC* широко варьирует. У некоторых детей сразу после рождения развивается РДС, у других – болезнь может длительно протекать бессимптомно. Дефицит *SP-C* обычно диагностируется у доношенных детей. В том случае, когда ребенок с дефицитом *SP-C* родился недоношенным, воз-

Таблица 1. Белки и кодирующие их гены, ассоциированные с интерстициальными заболеваниями легких у детей

Ген	Продукт гена	Тип наследования	Форма ИЗЛ, симптомокомплекс
Врожденные дисфункции сурфактанта			
<i>SFTPA1, SFTPA2</i>	Сурфактантный протеин А	Аутосомно-доминантный	Очень редкое детское ИЗЛ, ИЗЛ взрослых или аденокарцинома легких
<i>SFTPB</i>	Сурфактантный протеин В	Аутосомно-рецессивный	Врожденная дисфункция сурфактанта (дефицит сурфактантного протеина В) – РДСН ± ЛГ
<i>SFTPC</i>	Сурфактантный протеин С	Аутосомно-доминантный	Врожденная дисфункция сурфактанта (дефицит сурфактантного протеина С) – РДСН; ИЗЛ у младенцев, детей и взрослых
<i>ABCA3</i>	АТФ-связывающий кассетный транспортер А3	Аутосомно-рецессивный	Врожденная дисфункция сурфактанта – РДСН ± ЛГ; ИЗЛ у младенцев, детей и взрослых
<i>NKX2-1</i>	Тиреоидный фактор транскрипции-1	Аутосомно-доминантный	Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»
Легочный альвеолярный протеиноз			
<i>MARS</i>	Метионил-тРНК синтетаза	Аутосомно-рецессивный	ЛАП; гепатомегалия с холестазом, анемия, неврологические симптомы
<i>GATA2</i>	GATA-связывающий белок 2	Аутосомно-рецессивный	Вторичный ЛАП; иммунодефицит с миелодисплазией
<i>CSF2RA</i>	Рецептор гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, α-субъединица	X-сцепленный рецессивный	ЛАП (младенцы, дети, взрослые)
<i>CSF2RB</i>	Рецептор гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, β-субъединица	Аутосомно-рецессивный	ЛАП (младенцы, дети, взрослые)
<i>SLC7A7</i>	Y + L-переносчик аминокислот 1	Аутосомно-рецессивный	ЛАП с непереносимостью лизинурического белка
Аутовоспалительные заболевания			
<i>TMEM173</i>	Трансмембранный протеин 173	Аутосомно-доминантный	Раннее детское ИЗЛ (легочный фиброз) с аутоиммунным и воспалительным заболеванием ± вовлечение суставов и кожи (STING-ассоциированная васкулопатия)
<i>COPA</i>	Субъединица коамера альфа	Аутосомно-доминантный	Раннее детское ИЗЛ и диффузное альвеолярное кровотечение с аутоиммунным и воспалительным заболеванием ± вовлечение суставов и почек
<i>OAS1</i>	Олигоаденилат-синтетаза 1	Аутосомно-доминантный	ЛАП с гипогаммаглобулинемией и спленомегалией
<i>ZNFX1</i>	Цинк-пальцевый NFX1-содержащий белок 1	Аутосомно-рецессивный	Детское ИЗЛ с тяжелой вирусной инфекцией, неврологические симптомы, тромботическая микроангиопатия
<i>PLCG2</i>	Фосфолипаза Cγ2	Аутосомно-доминантный	НСИП с респираторным бронхиолитом, аутовоспалительное заболевание, иммунная дисрегуляция, дефицит антител
Другие ИЗЛ			
<i>FLNA</i>	Филамин А	X-сцепленный рецессивный или доминантный	Заболевание, включающее поражение легких с эмфиземой, поражение ЦНС, сердечно-сосудистой системы, костно-суставной системы, системы коагуляции
<i>NHLRC2</i>	Белок, содержащий повторные участки NHL, 2	Аутосомно-рецессивный	FINCA (фиброз, нейродегенерация, церебральный ангиоматоз)
<i>EIF2AK4</i>	Эукариотический фактор инициации трансляции 2-альфа-киназы 4	Аутосомно-рецессивный	Детское ИЗЛ с ЛГ; легочный гемангиоматоз; вено-окклюзивное заболевание
Диффузные нарушения развития легких			
<i>TBX4</i>	Фактор транскрипции Т-бокса 4	Аутосомно-доминантный	Ацинарная дисплазия
<i>FOXF1</i>	Фактор транскрипции семейства <i>forkhead</i>	Аутосомно-доминантный	Детское ИЗЛ с ЛГ; альвеолярно-капиллярная дисплазия ± аномальное расположение легочных вен

Примечания: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика генетических заболеваний, вызывающих дисфункцию системы сурфактанта

Признаки	Дефицит SP-B	Дефицит SP-C	Дефицит ABCA3	Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа»
Код по МКБ-10	P28.0	J84.8	J84.8	E03.1
Код по МКБ-11	CV04.2	CV04.2	CV04.2	CV04.5
Номенклатура по OMIM	Дисфункция метаболизма сурфактанта 1 (265120)	Дисфункция метаболизма сурфактанта 2 (610913)	Дисфункция метаболизма сурфактанта 3 (610921)	Хореоатетоз и врожденный гипотиреоз с легочной дисфункцией или без нее (610978)
Код по Orphanet	217563	440392	440402	209905
Этиология	Мутации в гене <i>SFTPB</i>	Мутации в гене <i>SFTPC</i>	Мутации в гене <i>ABCA3</i>	Мутации в гене <i>NKX2-1</i>
Локус	2p11.2	8p21	16p13.3	14q13.3
Эпидемиология	Очень редко, менее 1 : 1 000 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны	Редко, от 1 : 4 000 до 1 : 17 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны
Возраст манифестации заболевания	Новорожденные	Любой возраст	Любой возраст, чаще новорожденные	Любой возраст
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Легочная патология	РДСН	ИЗЛ у детей и взрослых, РДСН	РДСН, детские ИЗЛ	РДСН, детские ИЗЛ, рецидивирующие респираторные инфекции или без вовлечения легких
Гистопатология	ЛАП, ХПМ, ДИП	ХМП, ДИП, НСИП, ЛАП	ЛАП, ДИП, ХПМ, НСИП	ХПМ, ДИП, НСИП, ЛАП
Электронная микроскопия	Неправильно сформированные мультивезикулярные ламеллярные тельца	Чаще нормальные ламеллярные тельца	Маленькие ламеллярные тельца с плотными эксцентрично расположенными включениями	Множественные ламеллярные тельца
Исходы	Смертельный в неонатальном периоде	Вариабельный	Часто смертельный в неонатальном периоде; вариабельный в детском возрасте	Высоковариабельный
Возможные варианты лечения	Респираторная поддержка, паллиативная помощь, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидроксиклорокин, азитромицин, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидроксиклорокин, азитромицин, трансплантация легких	Респираторная поддержка, ГКС, гидроксиклорокин, азитромицин, трансплантация легких, терапия гипотиреоза (левотироксин), терапия ДНХ

Примечания: МКБ – Международная классификация болезней; РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз; ХПМ – хронический пневмонит младенцев; ДИП – десквамативный интерстициальный пневмонит; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ГКС – глюкокортикостероиды; ДНХ – доброкачественная наследственная хорей.

можно более тяжелое течение заболевания из-за сопутствующей бронхолегочной дисплазии. У детей и взрослых при дефиците SP-C наиболее часто регистрируются хронические респираторные симптомы: тахипноэ, одышка, кашель, цианоз; реже встречаются влажные хрипы, крепитация, симптом «барабанных палочек». Мутации в гене *SFTPC* являются редкой причиной идиопатического легочного фиброза у взрослых.

Заболевания легких, ассоциированные с мутациями в гене *ABCA3*, также имеют вариабельный фенотип. Манифестация заболевания может быть идентична таковой у младенцев с дефицитом SP-B, с картиной тяжелого РДСН, быстрым прогрессированием и летальным исходом на 1-м году жизни (при биаллельной мутации сдвига рамки считыва-

ния), в то время как у других пациентов состояние может стабилизироваться или улучшиться (при миссенс-мутациях, мутациях сайта сплайсинга, вставках и делециях). Первые симптомы (кашель, тахипноэ, гипоксемия и задержка физического развития, непереносимость физической нагрузки) у носителей патогенных мутаций *ABCA3* могут появиться в любом возрасте. Крепитация и влажные хрипы редко встречаются у пациентов младше 2 лет. При физикальном обследовании у детей старше 2 лет с мутациями *ABCA3* обычно наблюдаются втяжения уступчивых мест грудной клетки, влажные хрипы, деформация грудной клетки и дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и низкая масса тела. Полагают, что среди врожденных дисфункций сурфактантных белков дефицит *ABCA3* является самым частым.

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика клинической манифестации заболеваний легких вследствие мутаций генов *SFTPC* и *ABCA3* [2, 5–8].

На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки младенцев с данными заболеваниями и течением РДСН обнаруживаются диффузные инфильтраты, симптом «матового стекла». Общим и частым симптомом, выявляемым на КТ органов грудной клетки, у пациентов с мутациями в генах, кодирующих сурфактантные протеины, являются диффузные участки снижения пневматизации по типу «матового стекла», утолщение междольковых и внутридольковых перегородок, что придает легким вид «булыжной мостовой». При проведении КТ органов грудной клетки у детей с дефицитом SP-C могут быть выявлены также участки консолидации легочной ткани, утолщение междольковых перегородок, периацинарная эмфизема, кистозные изменения [9, 10]. У пациентов с мутациями гена *ABCA3* наиболее частыми КТ-симптомами являются утолщения междольковых перегородок, паренхиматозные кисты и воронкообразная деформация грудной клетки.

Генетическое исследование позволяет проводить неинвазивную диагностику врожденного дефицита белков сурфактанта, определить прогноз заболевания, уменьшает потребность в проведении биопсии легких. Данное исследование следует рекомендовать доношенным новорожденным с тяжелым, быстро прогрессирующим, не отвечающим на стандартную терапию РДСН [10, 11]. У недоношенных новорожденных с РДСН поиск мутаций в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* возможен у пациентов с необычно тяжелым течением РДСН, рефрактерным к стандартной терапии, в случае отягощенного семейного анамнеза по хроническим заболеваниям легких (ХЗЛ), в том числе ИЗЛ, или младенческой смертности. Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *SFTPC*, и их клиническую вариабельность, рекомендовано проводить генетическое исследование с поиском мутаций в данном гене у членов семьи пробанда. Выявление причинных мутаций также позволяет информировать семьи о возможной патологии при будущих беременностях [11]. Мутации гена *SFTPC* могут быть наследственными, либо появляться *de novo*. В первом случае при генетическом обследовании членов семьи больного ребенка может быть верифицирован неясный до этого генез ХЗЛ у родителей, кровных родственников, у которых «масками» врожденного дефицита SP-C могут быть также другие ИЗЛ, саркоидоз, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) [6, 10]. Кроме того, генетическое исследование на мутации генов, прежде всего *SFTPC* и *ABCA3*, рекомендовано детям любого возраста с хроническими респираторными симптомами, с положительным семейным анамнезом по ХЗЛ, необъяснимыми респираторными симптомами в первые годы жизни или кровным родством родителей [10].

Таблица 3. Клинические симптомы заболеваний, ассоциированных с мутациями генов *SFTPC* и *ABCA3*

Симптомы	<i>SFTPC</i>	<i>ABCA3</i>
Тахипноэ	+++	+++
Кашель	+++	+++
Гипоксемия	+++	+++
Задержка физического развития	+++	++
Влажные хрипы	+	++
Деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»	+	++
Воронкообразная деформация грудной клетки	–	++

Примечания: + – выраженность симптома у $< 1/3$ пациентов; ++ – у от $1/3$ до $2/3$ больных; +++ – у $> 2/3$ пациентов.

Биопсия легкого позволяет установить гистопатологический диагноз в случаях, когда генетический диагноз сомнителен или, когда скорость прогрессирования заболевания легких, ассоциированного с мутацией в генах, кодирующих белки сурфактанта, не позволяет ожидать результатов генетического исследования [11]. При патоморфологическом исследовании легочной ткани пациента с дефицитом определенного сурфактантного протеина могут быть выявлены несколько различных патогистологических паттернов (табл. 2). Общие характерные изменения в легочной ткани включают расширение интерстиция, обнаружение пенистых альвеолярных макрофагов в воздушных пространствах, гиперплазию альвеолоцитов II типа. Диагноз генетической дисфункции сурфактантных протеинов должен быть заподозрен у детей с прогрессивными формами ИЗЛ, особенно при наличии таких результатов биопсии как ЛАП, НСИП, десквамативная интерстициальная пневмония или хронический пневмонит младенцев. Для постановки диагноза врожденной дисфункции сурфактанта может быть полезно исследование легочной ткани с помощью электронной микроскопии (табл. 2).

Эффективность терапии при заболеваниях легких, ассоциированных с мутациями генов *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3*, вариабельна, также широко варьирует длительность терапии применяемыми лекарственными средствами (табл. 2). Терапия считается эффективной и должна быть продолжена, если у пациента наблюдается отчетливая клиническая динамика в виде уменьшения тахипноэ и тахикардии, отсутствия необходимости в продолжении ИВЛ, снижения потребности в кислородотерапии. Решение вопроса об отмене терапии требует индивидуального подхода и, главным образом, зависит от клинической и рентгенологической динамики [12]. Высококачественная осцилляторная ИВЛ, экстракорпоральная мембранная оксигенация могут помочь стабилизировать младенцев с дефицитом сурфактантных белков. Кроме того, пациентам зачастую требуется длительная респираторная поддержка, в том числе

домашняя кислородотерапия или ИВЛ. Для некоторых пациентов ИВЛ становится единственным методом терапии в ожидании трансплантации легких. Детям с дефицитом сурфактантных протеинов может потребоваться длительная нутритивная поддержка из-за повышения энергозатрат на дыхание. Введение препаратов экзогенного сурфактанта пациентам с РДС, ассоциированным с мутациями в генах, кодирующих сурфактантные белки, не способно полностью нормализовать состав и активность сурфактанта, обеспечивает только кратковременное улучшение оксигенации в связи со сложным патогенезом данных генетических заболеваний.

Медикаментозная терапия включает сГКС, гидрохлорохин и азитромицин. Использование сГКС описано у детей с дефицитом SP-C и ABCA3 [4, 5, 9]. Препараты назначаются перорально (преднизолон 1–2 мг/кг в суткм) либо в виде пульс-терапии (метилпреднизолон 10–30 мг/кг или 500 мг/м² в течение 3 дней каждые 3–4 нед.) [12]. Эмпирически ГКС назначаются либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с гидрохлорохином и азитромицином. У детей с мутациями в генах *SFTPC* и *ABCA3*, не ответивших на стартовую терапию ГКС либо при наличии серьезных побочных эффектов ГКС, используется гидрохлорохин в дозе 5–10 мг/кг в сутки в 2 приема [4, 5, 9, 12, 13]. Возможно использование гидрохлорохина при дефиците SP-C в качестве эффективной терапии 1-й линии [14]. Применение азитромицина в качестве препарата дополнительной терапии основано у детей с ИЗЛ, ассоциированными с мутациями в генах *SFTPC* и *ABCA3*, на его противовоспалительном действии [4, 5, 15]. В настоящее время рекомендовано использование азитромицина в качестве терапии второй линии или в качестве монотерапии при легкой форме ИЗЛ у детей. Рекомендуемая схема применения – 10 мг/кг в сутки 3 дня в неделю с интервалом 2 дня [12].

Тотальный бронхоальвеолярный лаваж применяется для лечения детей старшего возраста и взрослых с ЛАП. Поскольку мутации в генах *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3* могут приводить к ЛАП, было описано несколько наблюдений с использованием данного варианта лечения в качестве поддерживающей терапии.

При неэффективности консервативной терапии у пациентов с врожденной дисфункцией сурфактантных белков рекомендовано проведение трансплантации легких [11, 12, 15]. *W.B. Eldridge et al.* опубликовали данные 44 пациентов, подвергшихся трансплантации легких ввиду заболеваний, ассоциированных с мутациями в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*; Выживаемость в течение 1 года после операции составила 88,6%, 5-летняя выживаемость – 64% [15]. Альтернативным вариантом ведения пациентов с хронической дыхательной недостаточностью при невозможности проведения трансплантации легких является длительная, в т. ч. домашняя, ИВЛ.

Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа»

Первое описание пациента с мутацией в гене *NKX2-1*, врожденным гипотиреозом (ВГ) и респираторными симптомами, манифестировавшими в неонатальном периоде, было опубликовано в 1998 г. [16]. При синдроме «мозг – легкие – щитовидная железа» (СМЛЩЖ) поражаются одноименные органы, что и дало ему название. Данный синдром характеризуется вариабельной клинической картиной поражения головного мозга, щитовидной железы (ЩЖ), легких (у одного больного возможно поражение только одного либо двух или всех трех органов), представляя собой мультидисциплинарную проблему. В генетическом обследовании для исключения СМЛЩЖ нуждаются все больные с ВГ и любыми респираторными, особенно тяжелыми и хроническими, симптомами, а также необъяснимой ВГ неврологической симптоматикой.

Неврологические нарушения являются наиболее распространенными проявлениями мутаций гена *NKX2-1*, они обнаруживаются у 92% пациентов [5, 17, 18]. Наиболее частой патологией со стороны нервной системы при СМЛЩЖ является доброкачественная наследственная хорea (ДНХ), развивающаяся в младенчестве или раннем детстве, обычно ее возникновению предшествует задержка моторного развития или генерализованная мышечная гипотония. Возраст, в котором дети начинают ходить без посторонней помощи, варьирует от 15 мес. до 5,5 года. ДНХ характеризуется небольшими спонтанными подергиваниями, не связанными с преднамеренными движениями. Другими ассоциированными с СМЛЩЖ неврологическими симптомами являются атаксия, миоклонусы, двигательные и вокальные тики, нистагм, аномальные саккады (быстрые, строго согласованные движения глаз, одновременно в одном направлении), пирамидные нарушения, дизартрия, интенционный тремор, психоз, синдром беспокойных ног, дисграфия и связанные с ней трудности в обучении [19–21].

Патология ЩЖ обнаруживается у 70% пациентов с данным синдромом. Заболевания ЩЖ могут варьировать от бессимптомного увеличения уровня тиреотропного гормона до гипоплазии или полной агенезии ЩЖ с развитием ВГ. Гормоны ЩЖ играют важную роль в раннем развитии нервной системы. Отсутствие терапии при ВГ приводит к различным неврологическим нарушениям, в том числе к тяжелой умственной отсталости, мышечной спастичности, нарушению походки и координации. Патология ЩЖ при мутациях гена *NKX2-1* может развиваться постепенно в течение долгого времени, поэтому не все случаи гипотиреоза будут обнаружены во время неонатального скрининга.

Легочные проявления являются наименее частыми симптомами СМЛЩЖ, они встречаются у 67% пациентов, однако данные нарушения могут быть фатальными. Частота летальных исходов у пациентов с легочной манифестацией синдрома достигает 16–24%,

при этом не было зарегистрировано ни одного летального исхода у пациентов с мутацией гена *NKX2-1* без легочных проявлений [17, 18]. Респираторные проявления могут манифестировать уже в неонатальном периоде, а могут появиться только в подростковом возрасте [5, 22]. Спектр легочных расстройств включает в себя РДСН, в т. ч. у доношенных детей, рецидивирующие респираторные инфекции, острый РДС, ИЗЛ, фиброз легких, бронхиальную астму [23–25]. У детей с ИЗЛ при СМЛЩЖ отмечаются такие хронические респираторные симптомы как одышка, тахипноэ, кашель, некоторым детям требуется проведение длительной кислородотерапии, в том числе домашней [5, 22, 26]. У ряда пациентов были выявлены легочная карцинома, расщелина гортани, апноэ во сне, легочный фиброз и эмфизема [21–23]. При проведении исследования функции внешнего дыхания у детей старшего возраста с СМЛЩЖ обнаруживались рестриктивные изменения [22]. Патоморфологические находки представлены в табл. 2, при проведении КТ легких можно обнаружить симптом «матового стекла», зоны консолидации, гиперинфляции, фиброза, кисты, утолщение междольковых перегородок [5, 17, 18]. У пациентов с мутацией гена *NKX2-1* обнаруживаются дисморфические черты лица и черепа такие, как гипертелоризм, микрогнатия, высокое дугообразное небо, выдающийся лоб [27, 28].

При выявлении гипотиреоза необходимо своевременное назначение заместительной гормональной терапии. Для лечения ДНХ используются дофаминиметики, противозипилептические средства, тетрабенезин, М-, Н-холинолитики (тригексифенидил), хотя у некоторых пациентов с возрастом отмечалось постепенное улучшение неврологической симптоматики без какого-либо лечения [21]. Лечение патологии легких зависит от клинических проявлений. При манифестации в неонатальном периоде в виде РДС проводится терапия препаратами экзогенного сурфактанта, а также при необходимости ИВЛ. При развитии ИЗЛ у детей с СМЛЩЖ проводится медикаментозная терапия, сопоставимая с лечением ряда других ИЗЛ, в том числе врожденного дефицита белков сурфактанта [22].

STING-ассоциированная васкулопатия с началом в младенчестве

Вариант редко встречающихся моногенных ауто-воспалительных заболеваний — группы патологических состояний, которые характеризуются наличием хронического или рецидивирующего системного воспаления и часто развиваются без провоцирующих факторов [29]. Это моногенное (OMIM 615934) орфанное заболевание (ORPHA 425120), частота его встречаемости составляет 1 : 1 000 000. STING-ассоциированная васкулопатия с началом в младенчестве (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy — SAVI*; код по МКБ X: M35.8) представляет собой васкулопатию, манифестирующую в младенческом возрасте, ассоциированную с мутацией гена

TMEM (transmembrane protein) 173, кодирующего белок STING (*stimulator of interferon genes*); SAVI относится к группе интерферопатий I типа. Интерферопатии — группа моногенных заболеваний, характеризующихся нарушением гомеостаза опосредованных интерферонами (IFN) I типа, включающих IFN- α , IFN- β и ряд других [29–31]. STING — ключевой адапторный белок, усиливающий экспрессию гена IFN- β . STING активно экспрессируется в альвеолярных макрофагах, эпителии бронхов и альвеолоцитах. Мутации гена *STING* приводят к повышению функции и постоянной активации IFN I типа.

Клиническая картина SAVI характеризуется триадой признаков: 1) системное воспаление с лихорадкой и повышением острофазовых белков; 2) васкулопатия (эритематозная сыпь на лице, кончике носа, ушных раковинах, синюшные пятна от воздействия холода или ознобыши, гангрена дистальных отделов, телеангиоэктазии, перфорация носовой перегородки, ливедо, феномен Рейно); 3) ИЗЛ [29–32]. Кроме того, могут отмечаться миозиты, фасцииты, артриты без деструкции хрящей, артралгии, рецидивирующие бактериальные инфекции, лимфаденопатия. При лабораторном обследовании выявляется анемия хронической болезни, возможно обнаружение антинуклеарных, антифосфолипидных, антицитоплазматических антител, ревматоидного фактора. При биопсии кожи обнаруживается нейтрофильная инфильтрация с повреждением кровеносных сосудов, отложения IgM, C3-компонента комплемента [32, 33]. Тахипноэ и другие симптомы ИЗЛ могут проявляться как на 1-м году жизни, так и у взрослых [34, 35]. Описаны семейные случаи синдрома с манифестацией симптомов ИЗЛ, начиная с рождения и в возрасте 1,5 года, а у родителей, бабушки пациентов — в более старшем возрасте. Как правило, респираторные проявления появляются после кожных [33, 35]. По данным литературы, поражение легких присутствует у 90% больных с SAVI. Несмотря на то, что у половины из них респираторные симптомы отсутствовали, у большинства отмечались изменения на КТ легких, у 40–75% определялись признаки легочного фиброза [36, 37]. Другими рентгенологическими находками являются интерстициальная и перибронхиальная инфильтрация, диффузное сетчатое помутнение, у 60% больных — лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов [32–34]. Морфологические изменения при биопсии легких представлены гиперплазией альвеолоцитов II типа, лимфоидной инфильтрацией, интерстициальным фиброзом и эмфизематозными изменениями [33, 34, 36].

Терапия цитостатиками, ингибиторами фактора некроза опухолей α и анти-CD20 препаратами неэффективна. ГК оказывают непродолжительный положительный эффект, при снижении дозы наблюдается обострение заболевания [32, 38]. Наибольшую эффективность при лечении SAVI показали препараты, действующие на сигнальный путь IFN I типа, в частности ингибиторы янус-киназ (JAK-ингибитор барицитиниб) [39].

Дефицит филамина А

Белок филамин А представляет собой актин-связывающий белок цитоскелета, связывающий цитоскелет с внеклеточным матриксом и участвующий в миграции нейронов, развитии сердечно-сосудистой системы и поддержании целостности соединительной ткани [40]. Синтез белка филамина А кодируется геном *FLNA*, расположенным в сегменте Xq28. Нулевые мутации в гене *FLNA* приводят к дефектам миграции нейронов, клеток сосудов, кожи и соединительной ткани. Миссенс-мутации с усилением функции в этом же гене вызывают широкий спектр врожденных пороков развития во многих органах, особенно в костной системе [41]. Наиболее часто у пациентов с мутациями в гене *FLNA* наблюдается неврологическая, респираторная и сердечно-сосудистая патология [42].

Неврологическая патология, обусловленная мутацией и потерей функции гена *FLNA*, ассоциирована с X-сцепленной доминантно наследуемой формой перивентрикулярной нодулярной гетеротопии (ПНГ), в основном наблюдаемой у лиц женского пола. Перивентрикулярная нодулярная (узловая) гетеротопия – это врожденный порок развития головного мозга, обусловленный нарушением нейрональной миграции и характеризующийся узловыми массами нормальных нейронов и глиальных клеток без ламинарной организации, расположенных близко к перивентрикулярному герминальному матриксу, хорошо визуализируемых при проведении МРТ головного мозга [43]. Наиболее частым клиническим проявлением ПНГ являются судороги, также возможны мышечная гипотония, задержка психомоторного развития.

Патология респираторной системы вследствие дефицита филамина А характеризуется эмфизематозными изменениями паренхимы в результате нарушения роста легких. Данные изменения проявляется в виде мультилобарной гиперинфляции, преимущественно поражающей верхнюю и нижнюю доли легких, с грубым утолщением междолевых перегородок и преходящим ателектазом нижних долей легких [44]. Сроки манифестации респираторной патологии весьма вариабельны. У ряда пациентов симптомы дыхательной недостаточности манифестируют сразу после рождения или в первые месяцы жизни, у других – во взрослом возрасте [42, 45, 46]. Вариабельной является и клиническая картина респираторных симптомов: от эпизодов рецидивирующих респираторных инфекций до тяжелой прогрессирующей дыхательной недостаточности, требующей проведения дополнительной кислородотерапии или респираторной поддержки (ИВЛ, СРАР). Частым осложнением прогрессирующего заболевания легких у пациентов с мутациями в гене *FLNA* является легочная гипертензия [46–49]. При гистологическом исследовании ткани легкого выявляется панлобулярная эмфизема с заметным уменьшением хрящевой ткани бронхов [47]. У некоторых пациентов с течени-

ем времени наблюдается уменьшение респираторных симптомов, однако ряду пациентов с обширными эмфизематозными изменениями в легких требуется хирургическое вмешательство в виде резекции долей легких [47, 50]. Кроме того, имеются сообщения о необходимости трансплантации легких детям с мутациями гена *FLNA* и прогрессирующей дыхательной недостаточностью [48].

Патология сердечно-сосудистой системы при мутациях в гене *FLNA* характеризуется наличием врожденных пороков сердца. Наиболее часто встречается открытый артериальный проток, реже – дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, двустворчатый аортальный клапан, коарктация и дилатация корня аорты, пролапс и миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, легочная гипертензия, сосудистые аневризмы [42]. Подозрения на мутации в гене *FLNA* должны возникать у пациентов, преимущественно женского пола, с ПНГ, хирургическими хроническими заболеваниями легких (лобарная эмфизема, трахео-, бронхомаляция), ИЗЛ, врожденными пороками и малыми аномалиями развития сердца (изолированно или в сочетании).

Интерстициальные поражения легких при синдроме Дауна

Синдром Дауна (ORPHA: 870; OMIM: 190685; МКБ-10: Q90.0; МКБ-11: LD40.0) – одна из самых частых наследственных болезней человека, наиболее распространенная хромосомная аномалия (трисомия 21). Помимо характерного внешнего вида, множественных поражений сердечно-сосудистой (врожденные пороки сердца, легочная гипертензия), центральной нервной (тяжелая умственная отсталость), иммунной (гипогаммаглобулинемия, дефекты фагоцитоза, гипоплазия и дисплазия тимуса), эндокринной (гипотиреоз) систем, желудочно-кишечного тракта (дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, болезнь Гиршпрунга), опорно-двигательного аппарата (нестабильность атланта-затылочного и атланта-аксиального сочленений, вывихи, килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, 11 пар ребер, мышечная гипотония), весьма распространенными у пациентов с синдромом Дауна являются заболевания респираторного тракта. Поражение легочного интерстиция манифестируют у пациентов с синдромом Дауна такими клиническими симптомами, как одышка, кашель, свистящие хрипы и гипоксемия, а также стойкими рентгенологическими изменениями, которые могут случайно выявляться и у больных без респираторных симптомов. Диффузные легочные поражения при синдроме Дауна могут развиваться как самостоятельный первичный патологический процесс (легочная гипоплазия, легочная лимфангиоэктазия, лимфоцитарная интерстициальная пневмония), а также вторично. Оценка первичности патологического процесса основана на исключении тех заболева-

ний, которые ведут к вторичному поражению легких, например, бронхолегочной дисплазии, инфекций, постинфекционных осложнений, легочного гемосидероза, заболеваний сердца и сосудов легких, хронической аспирации. При КТ выявляются нарушения легочной архитектоники, перилобулярные затенения и обеднение легочного рисунка на уровне дольки [51, 52].

Для интерстициального поражения легких у пациентов с синдромом Дауна типичными являются периферические субплевральные кисты, а также кисты, расположенные вдоль междолевых щелей и бронхососудистых пучков, хорошо идентифицируемые на КТ грудной клетки и при гистологическом исследовании. Частота обнаружения кист у детей с синдромом Дауна колеблется от 23 до 36%. В качестве причин развития субплевральных кист рассматриваются эпизоды легочной гипоперфузии, приводящие к ишемическому повреждению легочной ткани; сдавление мелких дыхательных путей интерстициальной жидкостью; легочная гипоплазия. Полагают, что уменьшение общего числа альвеол и общей площади альвеолярной поверхности у пациентов с синдромом Дауна может привести к компенсаторной кистозной дилатации альвеол. Легочные кисты при синдроме Дауна в типичных случаях многочисленны, малого размера (обычно 1–4 мм в диаметре), сообщаются с проксимальным воздушным пространством и гистологически отличаются от других кистозных поражений легких, сопровождаясь кубической метаплазией альвеолярного эпителия [51, 53, 54]. Субплевральные кисты при синдроме Дауна отсутствуют внутриутробно и возникают на первом году жизни [53, 55]. Диагностика субплевральных кист важна по причине риска пневмоторакса, паренхиматозных легочных поражений после оперативных вмешательств или при проведении ИВЛ.

Кроме ИЗЛ у пациентов с синдромом Дауна легко развивается обструкция верхних дыхательных путей, сопровождающаяся обструктивным апноэ сна. Ее причинами могут быть дисморфичные черты лица, большой язык, малый гипофаринкс, гипотония мышц глотки, увеличение небных миндалин и аденоидов, ларингомалиция, трахеомалиция. Пациенты с синдромом Дауна также предрасположены к рецидивирующим заболеваниям нижних дыхательных путей вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, иммунодефицита, трахеального бронха, малиции дыхательных путей, врожденных пороков сердца, легочной гипоплазии. Заболевания респираторного тракта – наиболее распространенная причина госпитализаций и летального исхода у детей с синдромом Дауна. Пациенты с синдромом Дауна – группа риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, а также развития острого респираторного дистресс-синдрома [51, 56–59]. Свистящие хрипы часто (31%) встречаются у детей с синдромом Дауна, однако бронхиальная астма у таких пациентов редка (3,1%), что позволяет расценивать взаимосвязь

астмы и синдрома Дауна в качестве обратной коморбидности [60, 61].

Литература

1. Nathan N., Griese M., Michel K. et al. Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32(167): 220188. doi: 10.1183/16000617.0188-2022.
2. Deterding R.R. Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatric, Allergy, Immunology, and Pulmonology.* 2010; 23(1): 25–31. doi: 10.1089/ped.2010.0011.
3. Ferraro V.A., Zanconato S., Zamunaro A., Carraro S. Children's interstitial and diffuse lung diseases (Child) in 2020. *Children (Basel).* 2020; 7(12): 280. doi: 10.3390/children7120280.
4. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. Генетические дисфункции сурфактантных протеинов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (5): 82–89. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-82-89.
5. Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., и др. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования. *Доктор.Ру* 2023;22(3): 22–31. doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31.
6. Kröner C., Wittmann T., Reu S. et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax* 2017; 72(3): 213–220. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208649.
7. Kröner C., Reu S., Teusch V. et al. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in pediatric patients. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(1): 197–206. doi: 10.1183/09031936.00129414.
8. Litaio M.K., Hayes D. Jr., Chiwane S. et al. A novel surfactant protein C gene mutation associated with progressive respiratory failure in infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(1): 57–68. doi: 10.1002/ppul.23493.
9. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Кузнецова А.А., и др. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С: обзор литературы и первые клинические наблюдения в Российской Федерации. *Педиатрия* 2019; 98(3): 265–273. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-265-273.
10. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S. et al.; American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. 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.
11. Gupta A., Zheng S.L. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child.* 2017; 102(1): 84–90. doi: 10.1136/archdischild-2012-303143.
12. Bush A., Cunningham S., de Blic J. et al.; chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015; 70(11): 1078–1084. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.

13. Williamson M., Wallis C. Ten-year follow up of hydroxychloroquine treatment for ABCA3 deficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49: 299–301. doi: 10.1002/ppul.22811.
14. Hepping N., Griese M., Lohse P. et al. Successful treatment of neonatal respiratory failure caused by a novel surfactant protein C p.Cys 121Gly mutation with hydroxychloroquine. *J. Perinatol.* 2013; 33(6): 492–494. doi: 10.1038/jp.2012.131.
15. Eldridge W.B., Zhang Q., Faro A. et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J. Pediatr.* 2017; 184: 157–164.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.017.
16. Devriendt K., Vanhole C., Matthijs G., De Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (18): 1317–1318. doi: 10.1056/nejm199804303381817.
17. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г. и др. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(5): 85–93. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93.
18. Неонатальная пульмонология / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Севен-Принт, 2022.
19. Tozawa T., Yokochi K., Kono S. et al. A video report of brain-lung-thyroid syndrome in a Japanese female with a novel frameshift mutation of the NKX2-1 gene. *Child Neurol. Open.* 2016; 3: 2329048X16665012. doi: 10.1177/2329048X16665012.
20. Provenzano C., Zamboni M., Veneziano L. et al. Functional characterization of two novel mutations in TTF-1/NKX2-1 homeodomain in patients with benign hereditary chorea. *J. Neurol. Sci.* 2016; 360: 78–83. doi: 10.1016/j.jns.2015.11.050.
21. Iodice A., Carecchio M., Zorzi G. et al. Restless Legs Syndrome in NKX2-1-related chorea: An expansion of the disease spectrum. *Brain Dev.* 2019; 41(3): 250–256. doi: 10.1016/j.braindev.2018.10.001.
22. Nattes E., Lejeune S., Carsin A. et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir. Med.* 2017; 129: 16–23. doi: 10.1016/j.rmed.2017.05.014.
23. Invernizzi F., Zorzi G., Legati A. et al. Benign hereditary chorea and deletions outside NKX2-1: What's the role of MBIP? *Eur. J. Med. Genet.* 2018; 61(10): 581–584. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.03.011.
24. Hayasaka I., Cho K., Akimoto T. et al. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. *Pediatr. Res.* 2018; 83(2): 477–483. doi: 10.1038/pr.2017.217.
25. Gauquelin L., Tran L.T., Chouinard S., Bernard G. The movement disorder of brain-lung-thyroid syndrome can be responsive to methylphenidate. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017; 7: 508. doi: 10.7916/D84X5M9Z.
26. Moya C.M., Zaballos M.A., Garzón L. et al. TAZ/WWTR1 mediates the pulmonary effects of NKX2-1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103(3): 839–852. doi: 10.1210/jc.2017-01241.
27. Kharbanda M., Hermanns P., Jones J. et al. A further case of brain-lung-thyroid syndrome with deletion proximal to NKX2-1. *Eur. J. Med. Genet.* 2017; 60(5): 257–260. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.03.001.
28. Villafuerte B., Natera-de Benito D., González A. et al. The brain-lung-thyroid syndrome (BLTS): a novel deletion in chromosome 14q13.2-q21.1 expands the phenotype to humoral immunodeficiency. *Eur. J. Med. Genet.* 2018; 61(7): 393–398. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.02.007.
29. Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Аутовоспалительные заболевания. *Клин. фармакол. тер.* 2020; 29(4): 49–60. doi: 10.32756/0869-5490-2020-4-49-60.
30. Melki I., Frémond M.L. Type I Interferonopathies: from a Novel Concept to Targeted Therapeutics. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020; 22(7): 32. doi: 10.1007/s11926-020-00909-4.
31. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 55(4): 452–461. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461.
32. Liu Y., Jesus A.A., Marrero B. et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(6): 507–518. doi: 10.1056/NEJMoal312625.
33. Салугина С.О., Федоров Е.С., Лев Н.С. и др. Синдром SAVI: обзор литературы и семейный случай в практике ревматолога и пульмонолога. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100(5): 180–118. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-180-187.
34. Chia J., Eroglu F.K., Ozen S. et al. Failure to thrive, interstitial lung disease, and progressive digital necrosis with onset in infancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74: 186–189. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.007.
35. Clarke S.L.N., Robertson L., Rice G.I. et al. Type 1 interferonopathy presenting as juvenile idiopathic arthritis with interstitial lung disease: report of a new phenotype. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020; 18: 37. doi: 10.1186/s12969-020-00425-w.
36. Tarantino G., Esposito S., Andreozzi L. Lung involvement in children with hereditary autoinflammatory disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 2111. doi: 10.3390/ijms17122111.
37. Torreggiani S., Almeida de Jesus A., Alehashemi S. et al. Clinical features and outcomes in sting-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). *Pediatric Rheumatology* 2020; 18(Suppl. 2): 83. doi: 10.1186/s12969-020-00469-y.
38. Rodero M.P., Crow Y.J. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: the type I interferonopathies, a conceptual overview. *J. Exp. Med.* 2016; 213(12): 2527–2538. doi: 10.1084/jem.20161596.
39. Kim H., Brooks K.M., Tang C.C. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and proposed dosing of the oral JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib in pediatric and young adult CANDLE and SAVI patients. *Clinical*

Pharmacology and Therapeutics 2017; 104(2): 364–373. doi: 10.1002/cpt.936.

40. Nakamura F., Stossel T.P., Hartwig J.H. The filamins: organizers of cell structure and function. *Cell. Adh. Migr.* 2011; 5(2): 160–169. doi: 10.4161/cam.5.2.14401.

41. Robertson S.P. Filamin A: phenotypic diversity. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2005; 15(3): 301–307. doi: 10.1016/j.gde.2005.04.001.

42. Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (*FLNA*). *Росс. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2021; 66(3): 20–26. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-20-26.

43. Fox J.W., Lamperti E.D., Eksioğlu Y.Z. et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron.* 1998; 21: 1315–1325. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80651-0.

44. Sasaki E., Byrne A.T., Phelan E. et al. A review of filaminA mutations and associated interstitial lung disease. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178(2): 121–129. doi: 10.1007/s00431-018-3301-0.

45. Yoshii K., Matsumoto H., Hirasawa K. et al. Microdeletion in Xq28 with a polymorphic inversion in a patient with *FLNA*-associated progressive lung disease. *Respir. Investig.* 2019; 57(4): 395–398. doi: 10.1016/j.resinv.2019.02.008.

46. Овсянников Д.Ю., Котлукова Н.П., Тележникова Н.Д., и др. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А: трудный путь к диагнозу (два клинических наблюдения). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2022; 101(1): 202–208. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-202-208.

47. Masurel-Paulet A., Naan E., Thompson E.M. et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an *FLNA* mutation. *Eur. J. Med. Genet.* 2011; 54(1): 25–28. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.09.010.

48. Burrage L.C., Guillerman R.P., Das S. et al. Lung Transplantation for *FLNA*-Associated Progressive Lung Disease. *J. Pediatr.* 2017; 186: 118–123.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.045.

49. Sasaki E., Byrne A.T., Phelan E. et al. A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178(2): 121–129. doi: 10.1007/s00431-018-3301-0.

50. Shelmerdine S.C., Semple T., Wallis C. et al. Filamin A (*FLNA*) mutation—A newcomer to the childhood interstitial lung disease (ChILD) classification. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(10): 1306–1315. doi: 10.1002/ppul.23695.

51. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Колтунов И.Е. Респираторные заболевания у детей с синдромом Дауна. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96(2): 58–64.

52. Pandit C., Fitzgerald D.A. Respiratory problems in children with Down syndrome. *J. Paediatr. Child. Health.* 2012; 48(3): E147–52. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02077.x.

53. Biko D.M., Schwartz M., Anupindi S.A., Altes T.A. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr. Radiol.* 2008; 38: 280–284. doi: 10.1007/s00247-007-0699-3.

54. Лев Н.С., Костюченко М.В., Зорина И.Е. и др. Множественные субплевральные кисты в легких у ребенка с синдромом Дауна. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр* 2021; 66(4): 95–100. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-95-100.

55. Gonzalez O.R., Gomez I.G., Recalde A.L., Landing B.H. Postnatal development of the cystic lung lesion of Down syndrome: suggestion that the cause is reduced formation of peripheral air spaces. *Pediatr. Pathol.* 1991; 11: 623–633. doi: 10.3109/15513819109064794.

56. Day S.M., Strauss D.J., Shavelle R.M., Reynolds R.J. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2005; 47: 171–176. doi: 10.1017/s0012162205000319.

57. Colvin K.L., Yeager M.E. What people with Down syndrome can teach us about cardiopulmonary disease. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26(143): 160098. doi: 10.1183/16000617.0098-2016.

58. Zachariah P., Ruttener M., Simoes E.A.F. Down Syndrome and Hospitalizations due to Respiratory Syncytial Virus: A Population-Based Study. *J. Pediatr.* 2012; 160: 827–831. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.004.

59. Bruijn M., van der Aa L.B., van Rijn R.R. High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 2179–2182. doi: 10.1007/s00134-007-0803-z.

60. Weijerman M.E., Brand P.L.P., van Furth M.A. et al. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: is it asthma? *Acta Paediatr.* 2011; 100(11): e194–7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02367.x.

61. Овсянников Д.Ю., Елисеева Т.И., Халед М. и др. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100(2): 127–137. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-127-137.

Информация об авторах

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д. м. н., зав. кафедрой педиатрии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ; тел.: (499) 154-03-33; e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Жесткова Мария Александровна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ; тел.: (499) 154-03-33; e-mail: dr.zhestkova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4937-716X>)