

# Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики

С.Н.Авдеев<sup>1,6</sup>, Е.И.Кондратьева<sup>2,3</sup> ✉, Л.С.Намазова-Баранова<sup>4,5</sup>, С.И.Куцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117593, Россия, Москва, Литовский бульвар, 1А

<sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

## Резюме

На сайте Европейского респираторного общества (<https://europeanlung.org/en/information-hub/factsheets/rare-and-orphan-lung-diseases/>) приводится принятый в Европейском Союзе следующий критерий отнесения заболевания к редкому (орфанному): заболевание должно встречаться в популяции с частотой < 1 человека на 2 000 населения. Одним из хорошо изученных редких заболеваний легких является муковисцидоз (МВ) (кистозный фиброз), зачастую рассматриваемый как модель оказания медицинской помощи пациентам с другими орфанными заболеваниями. Однако в отличие от МВ, для многих других редких заболеваний действенные подходы к их раннему выявлению и эффективной терапии не разработаны. Более того, их истинная частота в популяции остается неизвестной, т. к. эти заболевания часто вообще не диагностируются. Одной из проблем диагностики редких заболеваний является недостаточная информированность врачей об этих болезнях. **Целью** обзора явилось описание краткой клинко-генетической характеристики редких наследственных заболеваний легких, оценка современных возможностей их генетической диагностики, а также повышение осведомленности врачей. Использовались данные 95 статей по наследственным заболеваниям легких. **Результаты.** Приведены результаты анализа заболеваний легких, сопровождающихся бронхоэктазами, фиброзом, пневмотораксом и наследственными болезнями накопления. Подробно рассмотрены генетика, диагностика, в т. ч. трехэтапное молекулярно-генетическое тестирование при МВ. Диагностика заболевания разработана как при неонатальном скрининге, так и по клиническим проявлениям. Появление таргетной терапии, основанной на генетическом диагнозе, делает неонатальный скрининг еще более актуальным, при этом продолжительность жизни пациентов увеличивается. Регистр пациентов создается в течение 10 лет. Приводится подробный анализ диагностики первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) с учетом отсутствия единого метода – «золотого стандарта» диагностики ПЦД, как при МВ. Обсуждаются генетические основы наиболее частых наследственных заболеваний и современные возможности их диагностики (секвенирование генов, ответственных за развитие орфанных заболеваний, с использованием стандартных методов секвенирования по Сэнгеру и секвенирование нового поколения, создание мультигенных панелей). **Заключение.** Новые молекулярно-диагностические методы помогут не только понять природу орфанных заболеваний легких, но и позволят изучить их эпидемиологию и создать новые диагностические алгоритмы. Исследование генетических причин редких заболеваний имеет фундаментальное значение, т. к. может служить основой для разработки таргетной терапии.

**Ключевые слова:** наследственные заболевания легких, молекулярная диагностика, гены, экзом, секвенирование, бронхоэктазы, болезни накопления, фиброз, пневмоторакс.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 151–169. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-151-169

## Hereditary lung diseases and modern possibilities of genetic testing

Sergey N. Avdeev<sup>1,6</sup>, Elena I. Kondratyeva<sup>2,3</sup> ✉, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>4,5</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

<sup>3</sup> Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

- <sup>4</sup> Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia: Litovskiy bulv. 1A, Moscow, 117593, Russia
- <sup>5</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- <sup>6</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

### Abstract

The European Respiratory Society website gives the following criterion for the disease to be classified as rare (orphan) – the disease occurs in 1 person per 2 000. One of the well-studied rare lung diseases is cystic fibrosis (CF), which is often considered a medical care model for patients with other orphan diseases. However, effective diagnostics and therapies have not yet been developed for many other rare diseases. Moreover, their true prevalence remains unknown because these diseases often go undiagnosed. One of the problems in diagnosing rare diseases is the lack of knowledge among physicians. **The aim** of this review is to provide a brief clinical and genetic description of rare hereditary lung diseases and to show modern genetic diagnostics to raise awareness among physicians. Data from 95 articles on hereditary lung diseases were used. **Results.** The results of the analysis of lung diseases associated with bronchiectasis, fibrosis, pneumothorax, and hereditary storage diseases are presented. Genetics and diagnostics, including the three-step molecular genetic testing for cystic fibrosis, are considered in detail. The diagnosis has been developed for both neonatal screening and clinical manifestations. The emergence of targeted therapy based on genetic diagnosis makes neonatal screening even more relevant and leads to an increase in life expectancy. A patient registry was established within 10 years. A detailed analysis of the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (PCD) is given, taking into account the absence of a single “golden” standard for the diagnosis of PCD. The genetic basis of the most common hereditary diseases and modern possibilities of their diagnosis are discussed, including sequencing of genes responsible for the development of orphan diseases using standard Sanger sequencing methods and next-generation sequencing, and creating multigene panels. **Conclusion.** New molecular diagnostic methods will help to understand the nature of orphan lung diseases, study their epidemiology, and develop new diagnostic algorithms. The study of the genetic causes of rare diseases may serve as a basis for the development of targeted therapy. **Key words:** Hereditary lung diseases, molecular diagnostics, genes, exome, sequencing, bronchiectasis, accumulation diseases, fibrosis, pneumothorax.

**Conflict of interests.** The authors did not declare any conflicts of interests.

**Funding.** The study did not have direct financial support.

© Avdeev S.N. et al., 2023

For citation: Avdeev S.N., Kondratyeva E.I., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I. Hereditary lung diseases and modern possibilities of genetic testing. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 151–169 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-151-169

На сайте Европейского респираторного общества (<https://europeanlung.org/en/information-hub/factsheets/rare-and-orphan-lung-diseases/>) приводится принятый в Европейском Союзе следующий критерий отнесения заболевания к редкому (орфанному): заболевание должно встречаться в популяции с частотой < 1 человека на 2 000 населения. По приблизительным подсчетам, при населении Европы 700 млн и примерно 7 000 описанных наблюдений редких заболеваний, орфанными болезнями страдают около 30 млн европейцев. Одним из хорошо изученных редких заболеваний легких является муковисцидоз (МВ) (кистозный фиброз), зачастую рассматриваемый как модель оказания медицинской помощи пациентам с другими орфанными заболеваниями. Действительно, кистозный фиброз во многих странах включен в программу неонатального скрининга, для этого заболевания разработан эффективный алгоритм диагностики, разработан комплекс реабилитационных мероприятий, а в последние годы появилась возможность ранней таргетной терапии, при этом продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием значительно увеличилась [1]. Однако для многих других редких заболеваний, в отличие от МВ, действенные подходы к их раннему выявлению и эффективной терапии не разработаны. Более того, их истинная частота в популяции остается неизвестной, т. к. эти заболевания часто вообще не диагностируются. Между тем отмечается тяжелое течение многих из этих заболеваний, при котором снижается функция легких и сокращается продолжительность жизни.

Полного списка всех орфанных заболеваний не существует, хотя на посвященном этим заболевани-

ям сайте (<https://www.orpha.net/>) размещена большая база данных. Распространенность заболеваний респираторного тракта сильно варьируется и точно неизвестна. Это могут быть заболевания, поражающие исключительно легкие (идиопатический легочный фиброз – ИЛФ), а также другие органы наряду с легкими (склеродермия) (см. таблицу).

Одной из проблем диагностики редких заболеваний является недостаточная информированность 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. Уже несколько десятилетий в мире существуют центры, где наблюдаются пациенты с МВ, первичной цилиарной дискинезией (ПЦД), бронхоэктазами (БЭ) и работают врачи, специализирующиеся по определенным орфанным заболеваниям. Аналогичные центры необходимо создать на функциональной основе и в России, при этом следует ожидать повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями дыхательной системы.

Создание регистров редких заболеваний помогает понять распространенность патологии, оценить гетерогенность клинических проявлений и определить генетические особенности заболеваний.

Частота орфанных заболеваний крайне вариабельна в различных популяциях. В России известна частота только тех редких наследственных заболеваний, которые включены в программу неонатального скрининга. В 2012–2014 гг. предпринята попытка создания

Таблица  
 Наследственные заболевания легких согласно данным базы ORPHANET (<https://www.orpha.net/>) с дополнениями\*  
 Table  
 Hereditary lung diseases according to the ORPHANET database (<https://www.orpha.net/>) with additions\*

Наименование	Код по МКБ-10	Orphanet, №	Распространенность	Тип наследования	Возраст начала заболевания	ОМIM	Генетическая диагностика (по данным мировой литературы)
МВ (кистозный фиброз)	E84.0	586	Средняя распространенность при рождении в Европе – 1 : 2 500; в РФ – 1 : 9–10 000	Аутосомно-рецессивный	Любой	219700	3-этапная ДНК-диагностика: 1. Поиск частых генетических вариантов в гене CFTR (30 вариантов) или мультigenная кастомная панель**: поиск мутаций в генах, 17 генах, ответственных за МВ, ПЦД, бронхоэктазы и подобные состояния (NGS) [2–5] 2. Расширенный поиск более редких вариантов с использованием секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование генома (MPS / NGS) [5] 3. Поиск последовательности гена, незначительные по протяженности – нуклеотидные замены, делеции / инсерции методом MLPA либо QFMP [5] Пренатальная диагностика [6–8]
	E84.8						
	E84.9						
ПЦД	Q33.8	244	Предполагаемая частота – 1 : 15 000–1 : 30 000 живорожденных	Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный с X-хромосомой рецессивный	Неонатальный	242650, 244400	1. Анализ наиболее частых патогенных вариантов в конкретном гене (актуально в первую очередь для лиц определенной этнической принадлежности) [9] 2. Целовое тестирование определенного гена [9, 10] 3. Генетическая панель диагностических тестов ПЦД [10] Мультigenная кастомная панель** с помощью секвенирования следующего поколения (NGS) – гены ПЦД, на долю которых приходится ≥ 3 % случаев (CCDC39 (4–9 %), CCDC40 (3–4 %), CCDC103 (< 4 %), DNAH5 (15–29 %), DNAH11 (6–9 %), DNAI1 (2–10 %), SPAG1 (< 4 %), ZMYND10 (< 2–4 %) – 8 генов, а также гены других заболеваний, сопровождающихся бронхоэктазами 4. Секвенирование экзона [11] • Измерение ААТ в плазме крови [12] • Генотипирование гена SERPINA1 [12] • Секвенирование всего гена SERPINA1 [12]
Дефицит ААТ	E88.0	60	1–5 : 10 000	Аутосомно-рецессивный	Любой		
СОРВ (наследственная геморрагическая телеангиэктазия)	I78.0	774	Примерно 1 : 6 000	Аутосомно-доминантный	Любой	187300, 600376, 601101, 610655, 615506	1. Анализ генетической последовательности ACVRL1 и ENG [13, 14] 2. Анализ делеции / дупликации ACVRL1 и ENG, если патогенный вариант не обнаружен [14] 3. Анализ последовательности GDF2, RASA1 и EPHB4 может быть рассмотрен для лиц с симптомами, у которых не выявлено патогенного варианта в ACVRL1, ENG или SMAD4 [14] 4. Мультigenная панель [14] 5. Секвенирование экзона [14] 6. Пренатальная диагностика / преимплантационное генетическое тестирование [13]

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 154

Продолжение таблицы Начало см. на стр. 153

СБХД	Q87	122	Примерно 1 : 200 000 (точная частота неизвестна)	Аутосомно-доминантный	Взрослые, пожилые	135150	1. Поиск генетических вариантов гена FLCN: небольших внутригенных делеций / вставок, а также миссенс-, нонсенс-вариантов и вариантов сайта сплайсинга [15] 2. Мультигенная панель [15] 3. Комплексное геномное тестирование (секвенирование экзома, генома, ДНК-микрочип) [15] 4. Если известен семейный патогенный вариант FLCN – использование молекулярно-генетического тестирования для раннего выявления членов семьи из группы риска [15] 5. Пренатальная ДНК-диагностика / преимплантационное генетическое тестирование [15] 6. Генетическое консультирование (включая обсуждение потенциальных рисков для потомства и репродуктивных возможностей) молодым людям, которые страдают или находятся в группе риска [15]
Семейный спонтанный пневмоторакс	J93.0	2903	Примерно 5–10 на 100 000 (точная частота неизвестна)	Аутосомно-доминантный	Подростки, взрослые	173600	1. Поиск генетических вариантов гена FLCN, FBX1 (синдром Марфана), COL3A1 (сосудистый синдром Эллерса-Данло), CBS (гомоцистинурия), SERPINA1 (дефицит A1AT) [16] 2. Поиск выявленной в данной семье «точечной» мутации у родственника [16]
Идиопатический легочный фиброз	J84.9	2032	0,2–94 на 100 000 в год	Мультигенный / многофакторный	Взрослые	178500, 616371, 616373, 619611	1. Измерение длины теломера с помощью протоценометри с флуоресцентной гибридизацией in situ (flow FISH) [17, 18] 2. Мультигенная панель, включающая гены, связанные с синдромом коротких теломер (TERT, RTEL1, PARN, TERC, DKC1, NAF1, ZCCHC8, TINF2), гены, связанные с метаболизмом сурфактанта (SFTPA1, SFTPA2, ABCA3, SFTPC) [17] 3. Другие гены, ассоциированные с фиброзом легких (CFTR, COPA, GBA, NF1, NKX2-1, RNF168, SMPD1, TMEIM173) [17] 4. Поиск генетических вариантов гена MUC5B [17] 5. ДНК-диагностика родственников пробанда [17] 6. Пренатальное и преимплантационное генетическое тестирование [17]
Комплекс туберозного склероза	Q85.1	805	1 : 5 000–10 000 населения	Мультигенное аутосомно-доминантное заболевание	Дети, взрослые	19100, 613254	1. Анализ нуклеотидных последовательностей и анализ делеции / дупликации генов TSC1 (кодирующий гамартин) и TSC2 (кодирующий туберин) [19] 2. Мультигенная панель (когда диагноз комплекса туберозного склероза не определен) [19]
Легочный альвеолярный микролитиаз	J84.0	60025	Неизвестно	Аутосомно-рецессивный или неизвестное наследование	Любой	265100	1. Мультигенная панель 2. Поиск генетических вариантов гена SLC34A2 3. Анализ делеции / дупликации SLC34A#
Наследственный легочный альвеолярный протеиноз	J84.0	264675	1 : 1 000 000	Аутосомно-рецессивный	Любой	300770, 614370	1. Поиск генетических вариантов генов SFTPB, SFTPC, ABCA3, CSF2RA, CSF2RB# 2. Анализ делеций / дупликаций#



Окончание таблицы Начало см. на стр. 153

Синдром Херманского-Пудлака	E70.3	79430	1 : 500 000	Аутосомно-рецессивный	Неонатальный младенческий	203300, 608233, 614072, 614073	1. Поиск генетических вариантов генов HPS1, HPS4, HPS3, HPS5 и HPS6, AP3B, AP3D1 2. Мультигенная панель, включающая гены AP3B1, AP3D1, BLOC1S3, BLOC1S5, BLOC1S6, DTNBP1, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6 3. Секвенирование экзона, секвенирование генома [20]
Сурфактантная недостаточность	P22.0	217566	Примерно 1 : 1 000 000 (точная цифра неизвестна)	Аутосомно-рецессивный	Неонатальный младенческий	610913	1. Мультигенная панель, включающая гены ABCA3, SMDP4, SMDP2, CSF2RA, SMDP5, CSF2RB <sup>***</sup> 2. Секвенирование всей кодирующей последовательности генов <sup>***</sup>
Атаксия-телеангиктазия	G11.3	100	1–9 : 1 000 000	Аутосомно-рецессивный	Младенческий, детский	208900 208910	1. Мультигенная панель, включающая варианты гена ATM [21] 2. Поиск патогенных вариантов гена ATM [21]
X-сцепленная агаммаглобулинемия	D80.0	47	1 : 350 000–1 : 700 000	Сцепленный с X-хромосомой рецессивный	Детский	300310, 300755	1. Поиск патогенных вариантов гена ВТК [21] 2. Мультигенная панель, включающая варианты гена ВТК [22] 3. Комплексное геномное тестирование – секвенирование экзона, генома [22] 4. Поиск выявленной в данной семье «точковой» мутации у родственника [22] 5. Пренатальная ДНК-диагностика [22]
X-сцепленный иммунодефицит	D84.8	276	Примерно 1 : 200 000	Сцепленный с X-хромосомой рецессивный	Неонатальный	300400	1. Мультигенная панель иммунодефицита, включающая IL2RG [23] 2. Поиск частых генетических вариантов в гене IL2RG [23] 3. Секвенирование экзона [23] 4. Поиск выявленной в данной семье «точковой» мутации у родственника [23] 5. Пренатальная ДНК-диагностика [23]
Синдром Вильямса-Кемпбелла	Q33.4	411501	Точно неизвестно	Неизвестно	Дети, взрослые	211450	6. Скрининг новорожденных на поиск состояний, характеризующихся тяжелым комбинированным иммунодефицитом [24] Диагноз ставится путем исключения других заболеваний с бронхоэктазами и проведения КТ ОГК Генетические тесты не разработаны

Примечание: OMMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – постоянно обновляемая электронная база данных «Менделеевское наследование у человека»; MB – мутационный номер; ПДД – первичная цилиарная дискинезия; СБХД – синдром Берта-Холта-Дьюбе; МЛРА (Multiplerex Ligand-dependent Probe Amplification) – мультиплексная лигазная зондовая амплификация; QFMP (Qualifying Family Member Participant) – количественная флуоресцентная мультиплексная полимеразная цепная реакция; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ААТ – α-1-антитрипсин; СОРВ – синдром Ослера-Рандю-Вебера; КТ – компьютерная томография; ОТК – органы грудной клетки; \* – наиболее часто встречающиеся; \*\* – мультигенная кастомная панель разработана специалистами Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (<https://www.med-gen.ru>), включает гены первичной цилиарной дискинезии, на долю которых приходится ≥ 3 % случаев (CCDC39 (4–9 %), CCDC40 (3–4 %), CCDC103 (< 4 %), ZMYND10 (< 2–4 %), SPAG1 (< 4 %), DVAH1 (2–10 %), DVAH5 (15–29 %), DVAH11 (6–9 %), DVAH12 (< 4 %), DVAH13 (< 4 %), DVAH14 (< 4 %), DVAH15 (15–29 %), DVAH16 (< 4 %), DVAH17 (< 4 %), DVAH18 (< 4 %), DVAH19 (< 4 %), DVAH20 (< 4 %), DVAH21 (< 4 %), DVAH22 (< 4 %), DVAH23 (< 4 %), DVAH24 (< 4 %), DVAH25 (< 4 %), DVAH26 (< 4 %), DVAH27 (< 4 %), DVAH28 (< 4 %), DVAH29 (< 4 %), DVAH30 (< 4 %), DVAH31 (< 4 %), DVAH32 (< 4 %), DVAH33 (< 4 %), DVAH34 (< 4 %), DVAH35 (< 4 %), DVAH36 (< 4 %), DVAH37 (< 4 %), DVAH38 (< 4 %), DVAH39 (< 4 %), DVAH40 (< 4 %), DVAH41 (< 4 %), DVAH42 (< 4 %), DVAH43 (< 4 %), DVAH44 (< 4 %), DVAH45 (< 4 %), DVAH46 (< 4 %), DVAH47 (< 4 %), DVAH48 (< 4 %), DVAH49 (< 4 %), DVAH50 (< 4 %), DVAH51 (< 4 %), DVAH52 (< 4 %), DVAH53 (< 4 %), DVAH54 (< 4 %), DVAH55 (< 4 %), DVAH56 (< 4 %), DVAH57 (< 4 %), DVAH58 (< 4 %), DVAH59 (< 4 %), DVAH60 (< 4 %), DVAH61 (< 4 %), DVAH62 (< 4 %), DVAH63 (< 4 %), DVAH64 (< 4 %), DVAH65 (< 4 %), DVAH66 (< 4 %), DVAH67 (< 4 %), DVAH68 (< 4 %), DVAH69 (< 4 %), DVAH70 (< 4 %), DVAH71 (< 4 %), DVAH72 (< 4 %), DVAH73 (< 4 %), DVAH74 (< 4 %), DVAH75 (< 4 %), DVAH76 (< 4 %), DVAH77 (< 4 %), DVAH78 (< 4 %), DVAH79 (< 4 %), DVAH80 (< 4 %), DVAH81 (< 4 %), DVAH82 (< 4 %), DVAH83 (< 4 %), DVAH84 (< 4 %), DVAH85 (< 4 %), DVAH86 (< 4 %), DVAH87 (< 4 %), DVAH88 (< 4 %), DVAH89 (< 4 %), DVAH90 (< 4 %), DVAH91 (< 4 %), DVAH92 (< 4 %), DVAH93 (< 4 %), DVAH94 (< 4 %), DVAH95 (< 4 %), DVAH96 (< 4 %), DVAH97 (< 4 %), DVAH98 (< 4 %), DVAH99 (< 4 %), DVAH100 (< 4 %), DVAH101 (< 4 %), DVAH102 (< 4 %), DVAH103 (< 4 %), DVAH104 (< 4 %), DVAH105 (< 4 %), DVAH106 (< 4 %), DVAH107 (< 4 %), DVAH108 (< 4 %), DVAH109 (< 4 %), DVAH110 (< 4 %), DVAH111 (< 4 %), DVAH112 (< 4 %), DVAH113 (< 4 %), DVAH114 (< 4 %), DVAH115 (< 4 %), DVAH116 (< 4 %), DVAH117 (< 4 %), DVAH118 (< 4 %), DVAH119 (< 4 %), DVAH120 (< 4 %), DVAH121 (< 4 %), DVAH122 (< 4 %), DVAH123 (< 4 %), DVAH124 (< 4 %), DVAH125 (< 4 %), DVAH126 (< 4 %), DVAH127 (< 4 %), DVAH128 (< 4 %), DVAH129 (< 4 %), DVAH130 (< 4 %), DVAH131 (< 4 %), DVAH132 (< 4 %), DVAH133 (< 4 %), DVAH134 (< 4 %), DVAH135 (< 4 %), DVAH136 (< 4 %), DVAH137 (< 4 %), DVAH138 (< 4 %), DVAH139 (< 4 %), DVAH140 (< 4 %), DVAH141 (< 4 %), DVAH142 (< 4 %), DVAH143 (< 4 %), DVAH144 (< 4 %), DVAH145 (< 4 %), DVAH146 (< 4 %), DVAH147 (< 4 %), DVAH148 (< 4 %), DVAH149 (< 4 %), DVAH150 (< 4 %), DVAH151 (< 4 %), DVAH152 (< 4 %), DVAH153 (< 4 %), DVAH154 (< 4 %), DVAH155 (< 4 %), DVAH156 (< 4 %), DVAH157 (< 4 %), DVAH158 (< 4 %), DVAH159 (< 4 %), DVAH160 (< 4 %), DVAH161 (< 4 %), DVAH162 (< 4 %), DVAH163 (< 4 %), DVAH164 (< 4 %), DVAH165 (< 4 %), DVAH166 (< 4 %), DVAH167 (< 4 %), DVAH168 (< 4 %), DVAH169 (< 4 %), DVAH170 (< 4 %), DVAH171 (< 4 %), DVAH172 (< 4 %), DVAH173 (< 4 %), DVAH174 (< 4 %), DVAH175 (< 4 %), DVAH176 (< 4 %), DVAH177 (< 4 %), DVAH178 (< 4 %), DVAH179 (< 4 %), DVAH180 (< 4 %), DVAH181 (< 4 %), DVAH182 (< 4 %), DVAH183 (< 4 %), DVAH184 (< 4 %), DVAH185 (< 4 %), DVAH186 (< 4 %), DVAH187 (< 4 %), DVAH188 (< 4 %), DVAH189 (< 4 %), DVAH190 (< 4 %), DVAH191 (< 4 %), DVAH192 (< 4 %), DVAH193 (< 4 %), DVAH194 (< 4 %), DVAH195 (< 4 %), DVAH196 (< 4 %), DVAH197 (< 4 %), DVAH198 (< 4 %), DVAH199 (< 4 %), DVAH200 (< 4 %), DVAH201 (< 4 %), DVAH202 (< 4 %), DVAH203 (< 4 %), DVAH204 (< 4 %), DVAH205 (< 4 %), DVAH206 (< 4 %), DVAH207 (< 4 %), DVAH208 (< 4 %), DVAH209 (< 4 %), DVAH210 (< 4 %), DVAH211 (< 4 %), DVAH212 (< 4 %), DVAH213 (< 4 %), DVAH214 (< 4 %), DVAH215 (< 4 %), DVAH216 (< 4 %), DVAH217 (< 4 %), DVAH218 (< 4 %), DVAH219 (< 4 %), DVAH220 (< 4 %), DVAH221 (< 4 %), DVAH222 (< 4 %), DVAH223 (< 4 %), DVAH224 (< 4 %), DVAH225 (< 4 %), DVAH226 (< 4 %), DVAH227 (< 4 %), DVAH228 (< 4 %), DVAH229 (< 4 %), DVAH230 (< 4 %), DVAH231 (< 4 %), DVAH232 (< 4 %), DVAH233 (< 4 %), DVAH234 (< 4 %), DVAH235 (< 4 %), DVAH236 (< 4 %), DVAH237 (< 4 %), DVAH238 (< 4 %), DVAH239 (< 4 %), DVAH240 (< 4 %), DVAH241 (< 4 %), DVAH242 (< 4 %), DVAH243 (< 4 %), DVAH244 (< 4 %), DVAH245 (< 4 %), DVAH246 (< 4 %), DVAH247 (< 4 %), DVAH248 (< 4 %), DVAH249 (< 4 %), DVAH250 (< 4 %), DVAH251 (< 4 %), DVAH252 (< 4 %), DVAH253 (< 4 %), DVAH254 (< 4 %), DVAH255 (< 4 %), DVAH256 (< 4 %), DVAH257 (< 4 %), DVAH258 (< 4 %), DVAH259 (< 4 %), DVAH260 (< 4 %), DVAH261 (< 4 %), DVAH262 (< 4 %), DVAH263 (< 4 %), DVAH264 (< 4 %), DVAH265 (< 4 %), DVAH266 (< 4 %), DVAH267 (< 4 %), DVAH268 (< 4 %), DVAH269 (< 4 %), DVAH270 (< 4 %), DVAH271 (< 4 %), DVAH272 (< 4 %), DVAH273 (< 4 %), DVAH274 (< 4 %), DVAH275 (< 4 %), DVAH276 (< 4 %), DVAH277 (< 4 %), DVAH278 (< 4 %), DVAH279 (< 4 %), DVAH280 (< 4 %), DVAH281 (< 4 %), DVAH282 (< 4 %), DVAH283 (< 4 %), DVAH284 (< 4 %), DVAH285 (< 4 %), DVAH286 (< 4 %), DVAH287 (< 4 %), DVAH288 (< 4 %), DVAH289 (< 4 %), DVAH290 (< 4 %), DVAH291 (< 4 %), DVAH292 (< 4 %), DVAH293 (< 4 %), DVAH294 (< 4 %), DVAH295 (< 4 %), DVAH296 (< 4 %), DVAH297 (< 4 %), DVAH298 (< 4 %), DVAH299 (< 4 %), DVAH300 (< 4 %), DVAH301 (< 4 %), DVAH302 (< 4 %), DVAH303 (< 4 %), DVAH304 (< 4 %), DVAH305 (< 4 %), DVAH306 (< 4 %), DVAH307 (< 4 %), DVAH308 (< 4 %), DVAH309 (< 4 %), DVAH310 (< 4 %), DVAH311 (< 4 %), DVAH312 (< 4 %), DVAH313 (< 4 %), DVAH314 (< 4 %), DVAH315 (< 4 %), DVAH316 (< 4 %), DVAH317 (< 4 %), DVAH318 (< 4 %), DVAH319 (< 4 %), DVAH320 (< 4 %), DVAH321 (< 4 %), DVAH322 (< 4 %), DVAH323 (< 4 %), DVAH324 (< 4 %), DVAH325 (< 4 %), DVAH326 (< 4 %), DVAH327 (< 4 %), DVAH328 (< 4 %), DVAH329 (< 4 %), DVAH330 (< 4 %), DVAH331 (< 4 %), DVAH332 (< 4 %), DVAH333 (< 4 %), DVAH334 (< 4 %), DVAH335 (< 4 %), DVAH336 (< 4 %), DVAH337 (< 4 %), DVAH338 (< 4 %), DVAH339 (< 4 %), DVAH340 (< 4 %), DVAH341 (< 4 %), DVAH342 (< 4 %), DVAH343 (< 4 %), DVAH344 (< 4 %), DVAH345 (< 4 %), DVAH346 (< 4 %), DVAH347 (< 4 %), DVAH348 (< 4 %), DVAH349 (< 4 %), DVAH350 (< 4 %), DVAH351 (< 4 %), DVAH352 (< 4 %), DVAH353 (< 4 %), DVAH354 (< 4 %), DVAH355 (< 4 %), DVAH356 (< 4 %), DVAH357 (< 4 %), DVAH358 (< 4 %), DVAH359 (< 4 %), DVAH360 (< 4 %), DVAH361 (< 4 %), DVAH362 (< 4 %), DVAH363 (< 4 %), DVAH364 (< 4 %), DVAH365 (< 4 %), DVAH366 (< 4 %), DVAH367 (< 4 %), DVAH368 (< 4 %), DVAH369 (< 4 %), DVAH370 (< 4 %), DVAH371 (< 4 %), DVAH372 (< 4 %), DVAH373 (< 4 %), DVAH374 (< 4 %), DVAH375 (< 4 %), DVAH376 (< 4 %), DVAH377 (< 4 %), DVAH378 (< 4 %), DVAH379 (< 4 %), DVAH380 (< 4 %), DVAH381 (< 4 %), DVAH382 (< 4 %), DVAH383 (< 4 %), DVAH384 (< 4 %), DVAH385 (< 4 %), DVAH386 (< 4 %), DVAH387 (< 4 %), DVAH388 (< 4 %), DVAH389 (< 4 %), DVAH390 (< 4 %), DVAH391 (< 4 %), DVAH392 (< 4 %), DVAH393 (< 4 %), DVAH394 (< 4 %), DVAH395 (< 4 %), DVAH396 (< 4 %), DVAH397 (< 4 %), DVAH398 (< 4 %), DVAH399 (< 4 %), DVAH400 (< 4 %), DVAH401 (< 4 %), DVAH402 (< 4 %), DVAH403 (< 4 %), DVAH404 (< 4 %), DVAH405 (< 4 %), DVAH406 (< 4 %), DVAH407 (< 4 %), DVAH408 (< 4 %), DVAH409 (< 4 %), DVAH410 (< 4 %), DVAH411 (< 4 %), DVAH412 (< 4 %), DVAH413 (< 4 %), DVAH414 (< 4 %), DVAH415 (< 4 %), DVAH416 (< 4 %), DVAH417 (< 4 %), DVAH418 (< 4 %), DVAH419 (< 4 %), DVAH420 (< 4 %), DVAH421 (< 4 %), DVAH422 (< 4 %), DVAH423 (< 4 %), DVAH424 (< 4 %), DVAH425 (< 4 %), DVAH426 (< 4 %), DVAH427 (< 4 %), DVAH428 (< 4 %), DVAH429 (< 4 %), DVAH430 (< 4 %), DVAH431 (< 4 %), DVAH432 (< 4 %), DVAH433 (< 4 %), DVAH434 (< 4 %), DVAH435 (< 4 %), DVAH436 (< 4 %), DVAH437 (< 4 %), DVAH438 (< 4 %), DVAH439 (< 4 %), DVAH440 (< 4 %), DVAH441 (< 4 %), DVAH442 (< 4 %), DVAH443 (< 4 %), DVAH444 (< 4 %), DVAH445 (< 4 %), DVAH446 (< 4 %), DVAH447 (< 4 %), DVAH448 (< 4 %), DVAH449 (< 4 %), DVAH450 (< 4 %), DVAH451 (< 4 %), DVAH452 (< 4 %), DVAH453 (< 4 %), DVAH454 (< 4 %), DVAH455 (< 4 %), DVAH456 (< 4 %), DVAH457 (< 4 %), DVAH458 (< 4 %), DVAH459 (< 4 %), DVAH460 (< 4 %), DVAH461 (< 4 %), DVAH462 (< 4 %), DVAH463 (< 4 %), DVAH464 (< 4 %), DVAH465 (< 4 %), DVAH466 (< 4 %), DVAH467 (< 4 %), DVAH468 (< 4 %), DVAH469 (< 4 %), DVAH470 (< 4 %), DVAH471 (< 4 %), DVAH472 (< 4 %), DVAH473 (< 4 %), DVAH474 (< 4 %), DVAH475 (< 4 %), DVAH476 (< 4 %), DVAH477 (< 4 %), DVAH478 (< 4 %), DVAH479 (< 4 %), DVAH480 (< 4 %), DVAH481 (< 4 %), DVAH482 (< 4 %), DVAH483 (< 4 %), DVAH484 (< 4 %), DVAH485 (< 4 %), DVAH486 (< 4 %), DVAH487 (< 4 %), DVAH488 (< 4 %), DVAH489 (< 4 %), DVAH490 (< 4 %), DVAH491 (< 4 %), DVAH492 (< 4 %), DVAH493 (< 4 %), DVAH494 (< 4 %), DVAH495 (< 4 %), DVAH496 (< 4 %), DVAH497 (< 4 %), DVAH498 (< 4 %), DVAH499 (< 4 %), DVAH500 (< 4 %), DVAH501 (< 4 %), DVAH502 (< 4 %), DVAH503 (< 4 %), DVAH504 (< 4 %), DVAH505 (< 4 %), DVAH506 (< 4 %), DVAH507 (< 4 %), DVAH508 (< 4 %), DVAH509 (< 4 %), DVAH510 (< 4 %), DVAH511 (< 4 %), DVAH512 (< 4 %), DVAH513 (< 4 %), DVAH514 (< 4 %), DVAH515 (< 4 %), DVAH516 (< 4 %), DVAH517 (< 4 %), DVAH518 (< 4 %), DVAH519 (< 4 %), DVAH520 (< 4 %), DVAH521 (< 4 %), DVAH522 (< 4 %), DVAH523 (< 4 %), DVAH524 (< 4 %), DVAH525 (< 4 %), DVAH526 (< 4 %), DVAH527 (< 4 %), DVAH528 (< 4 %), DVAH529 (< 4 %), DVAH530 (< 4 %), DVAH531 (< 4 %), DVAH532 (< 4 %), DVAH533 (< 4 %), DVAH534 (< 4 %), DVAH535 (< 4 %), DVAH536 (< 4 %), DVAH537 (< 4 %), DVAH538 (< 4 %), DVAH539 (< 4 %), DVAH540 (< 4 %), DVAH541 (< 4 %), DVAH542 (< 4 %), DVAH543 (< 4 %), DVAH544 (< 4 %), DVAH545 (< 4 %), DVAH546 (< 4 %), DVAH547 (< 4 %), DVAH548 (< 4 %), DVAH549 (< 4 %), DVAH550 (< 4 %), DVAH551 (< 4 %), DVAH552 (< 4 %), DVAH553 (< 4 %), DVAH554 (< 4 %), DVAH555 (< 4 %), DVAH556 (< 4 %), DVAH557 (< 4 %), DVAH558 (< 4 %), DVAH559 (< 4 %), DVAH560 (< 4 %), DVAH561 (< 4 %), DVAH562 (< 4 %), DVAH563 (< 4 %), DVAH564 (< 4 %), DVAH565 (< 4 %), DVAH566 (< 4 %), DVAH567 (< 4 %), DVAH568 (< 4 %), DVAH569 (< 4 %), DVAH570 (< 4 %), DVAH571 (< 4 %), DVAH572 (< 4 %), DVAH573 (< 4 %), DVAH574 (< 4 %), DVAH575 (< 4 %), DVAH576 (< 4 %), DVAH577 (< 4 %), DVAH578 (< 4 %), DVAH579 (< 4 %), DVAH580 (< 4 %), DVAH581 (< 4 %), DVAH582 (< 4 %), DVAH583 (< 4 %), DVAH584 (< 4 %), DVAH585 (< 4 %), DVAH586 (< 4 %), DVAH587 (< 4 %), DVAH588 (< 4 %), DVAH589 (< 4 %), DVAH590 (< 4 %), DVAH591 (< 4 %), DVAH592 (< 4 %), DVAH593 (< 4 %), DVAH594 (< 4 %), DVAH595 (< 4 %), DVAH596 (< 4 %), DVAH597 (< 4 %), DVAH598 (< 4 %), DVAH599 (< 4 %), DVAH600 (< 4 %), DVAH601 (< 4 %), DVAH602 (< 4 %), DVAH603 (< 4 %), DVAH604 (< 4 %), DVAH605 (< 4 %), DVAH606 (< 4 %), DVAH607 (< 4 %), DVAH608 (< 4 %), DVAH609 (< 4 %), DVAH610 (< 4 %), DVAH611 (< 4 %), DVAH612 (< 4 %), DVAH613 (< 4 %), DVAH614 (< 4 %), DVAH615 (< 4 %), DVAH616 (< 4 %), DVAH617 (< 4 %), DVAH618 (< 4 %), DVAH619 (< 4 %), DVAH620 (< 4 %), DVAH621 (< 4 %), DVAH622 (< 4 %), DVAH623 (< 4 %), DVAH624 (< 4 %), DVAH625 (< 4 %), DVAH626 (< 4 %), DVAH627 (< 4 %), DVAH628 (< 4 %), DVAH629 (< 4 %), DVAH630 (< 4 %), DVAH631 (< 4 %), DVAH632 (< 4 %), DVAH633 (< 4 %), DVAH634 (< 4 %), DVAH635 (< 4 %), DVAH636 (< 4 %), DVAH637 (< 4 %), DVAH638 (< 4 %), DVAH639 (< 4 %), DVAH640 (< 4 %), DVAH641 (< 4 %), DVAH642 (< 4 %), DVAH643 (< 4 %), DVAH644 (< 4 %), DVAH645 (< 4 %), DVAH646 (< 4 %), DVAH647 (< 4 %), DVAH648 (< 4 %), DVAH649 (< 4 %), DVAH650 (< 4 %), DVAH651 (< 4 %), DVAH652 (< 4 %), DVAH653 (< 4 %), DVAH654 (< 4 %), DVAH655 (< 4 %), DVAH656 (< 4 %), DVAH657 (< 4 %), DVAH658 (< 4 %), DVAH659 (< 4 %), DVAH660 (< 4 %), DVAH661 (< 4 %), DVAH662 (< 4 %), DVAH663 (< 4 %), DVAH664 (< 4 %), DVAH665 (< 4 %), DVAH666 (< 4 %), DVAH667 (< 4 %), DVAH668 (< 4 %), DVAH669 (< 4 %), DVAH670 (< 4 %), DVAH671 (< 4 %), DVAH672 (< 4 %), DVAH673 (< 4 %), DVAH674 (< 4 %), DVAH675 (< 4 %), DVAH676 (< 4 %), DVAH677 (< 4 %), DVAH678 (< 4 %), DVAH679 (< 4 %), DVAH680 (< 4 %), DVAH681 (< 4 %), DVAH682 (< 4 %), DVAH683 (< 4 %), DVAH684 (< 4 %), DVAH685 (< 4 %), DVAH686 (< 4 %), DVAH687 (< 4 %), DVAH688 (< 4 %), DVAH689 (< 4 %), DVAH690 (< 4 %), DVAH691 (< 4 %), DVAH692 (< 4 %), DVAH693 (< 4 %), DVAH694 (< 4 %), DVAH695 (< 4 %), DVAH696 (< 4 %), DVAH697 (< 4 %), DVAH698 (< 4 %), DVAH699 (< 4 %), DVAH700 (< 4 %), DVAH701 (< 4 %), DVAH702 (< 4 %), DVAH703 (< 4 %), DVAH704 (< 4 %), DVAH705 (< 4 %), DVAH706 (< 4 %), DVAH707 (< 4 %), DVAH708 (< 4 %), DVAH709 (< 4 %), DVAH710 (< 4 %), DVAH711 (< 4 %), DVAH712 (< 4 %), DVAH713 (< 4 %), DVAH714 (< 4 %), DVAH715 (< 4 %), DVAH716 (< 4 %), DVAH717 (< 4 %), DVAH718 (< 4 %), DVAH719 (< 4 %), DVAH720 (< 4 %), DVAH721 (< 4 %), DVAH722 (< 4 %), DVAH723 (< 4 %), DVAH724 (< 4 %), DVAH725 (< 4 %), DVAH726 (< 4 %), DVAH727 (< 4 %), DVAH728 (< 4 %), DVAH729 (< 4 %), DVAH730 (< 4 %), DVAH731 (< 4 %), DVAH732 (< 4 %), DVAH733 (< 4 %), DVAH734 (< 4 %), DVAH735 (< 4 %), DVAH736 (< 4 %), DVAH737 (< 4 %), DVAH738 (< 4 %), DVAH739 (< 4 %), DVAH740 (< 4 %), DVAH741 (< 4 %), DVAH742 (< 4 %), DVAH743 (< 4 %), DVAH744 (< 4 %), DVAH745 (< 4 %), DVAH746 (< 4 %), DVAH747 (< 4 %), DVAH748 (< 4 %), DVAH749 (< 4 %), DVAH750 (< 4 %), DVAH751 (< 4 %), DVAH752 (< 4 %), DVAH753 (< 4 %), DVAH754 (< 4 %), DVAH755 (< 4 %), DVAH756 (< 4 %), DVAH757 (< 4 %), DVAH758 (< 4 %), DVAH759 (< 4 %), DVAH760 (< 4 %), DVAH761 (< 4 %), DVAH762 (< 4 %), DVAH763 (< 4 %), DVAH764 (< 4 %), DVAH765 (< 4 %), DVAH766 (< 4 %), DVAH767 (< 4 %), DVAH768 (< 4 %), DVAH769 (< 4 %), DVAH770 (< 4 %), DVAH771 (< 4 %), DVAH772 (< 4 %), DVAH773 (< 4 %), DVAH774 (< 4 %), DVAH775 (< 4 %), DVAH776 (< 4 %), DVAH777 (< 4 %), DVAH778 (< 4 %), DVAH779 (< 4 %), DVAH780 (< 4 %), DVAH781 (< 4 %), DVAH782 (< 4 %), DVAH783 (< 4 %), DVAH784 (< 4 %), DVAH785 (< 4 %), DVAH786 (< 4 %), DVAH787 (< 4 %), DVAH788 (< 4 %), DVAH789 (< 4 %), DVAH790 (< 4 %), DVAH791 (< 4 %), DVAH792 (< 4 %), DVAH793 (< 4 %), DVAH794 (< 4 %), DVAH795 (< 4 %), DVAH796 (< 4 %), DVAH797 (< 4 %), DVAH798 (< 4 %), DVAH799 (< 4 %), DVAH800 (< 4 %), DVAH801 (< 4 %), DVAH802 (< 4 %), DVAH803 (< 4 %), DVAH804 (< 4 %), DVAH805 (< 4 %), DVAH806 (< 4 %), DVAH807 (< 4 %), DVAH808 (< 4 %), DVAH809 (< 4 %), DVAH810 (< 4 %), DVAH811 (< 4 %), DVAH812 (< 4 %), DVAH813 (< 4 %), DVAH814 (< 4 %), DVAH815 (< 4 %), DVAH816 (< 4 %), DVAH817 (< 4 %), DVAH818 (< 4 %), DVAH819 (< 4 %), DVAH820 (< 4 %), DVAH821 (< 4 %), DVAH822 (< 4 %), DVAH823 (< 4 %), DVAH824 (< 4 %), DVAH825 (< 4 %), DVAH826 (< 4 %), DVAH827 (< 4 %), DVAH828 (< 4 %), DVAH829 (< 4 %), DVAH830 (< 4 %), DVAH831 (< 4 %), DVAH832 (< 4 %), DVAH833 (< 4 %), DVAH834 (< 4 %), DVAH

регистра редких заболеваний легких [25, 26]. Проекты по созданию регистров различных болезней легких можно увидеть на сайте Российского респираторного общества. Однако на этом сайте представлено только одно орфанное заболевание – лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) (<https://spulmo.ru/proekty/registr-lam/>).

В 2016 г. Ассоциация медицинских генетиков совместно со специалистами Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и консалтингового агентства *Aston Health* запущен проект «Аудит оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями» (<http://audit-orfan.clin-reg.ru/>). Целью создания программы является улучшение диагностики и повышение эффективности лечения редких (орфанных) заболеваний. В настоящее время база программы содержит данные свыше 10 000 пациентов с орфанными болезнями.

История создания регистра пациентов с МВ в течение 10 лет является самым удачным проектом (<https://www.amg-genetics.ru>). На примере МВ показано, что распространенность его в Российской Федерации ниже, чем в европейских странах и значительно выше, чем в азиатских [27, 28]. Кроме того, для Российской Федерации характерен особый спектр генетических вариантов гена *CFTR* с отличающейся от мировых значений аллельной частотой различных вариантов [29–33]. В регистре (2020) ([http://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site\\_Registre\\_2020.pdf](http://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site_Registre_2020.pdf)) содержится информация о 230 патогенных вариантах, из которых 120 встречаются неоднократно, а 58 генетических вариантов отсутствуют в международных базах генетических вариантов гена *CFTR* [34].

Регистры пациентов, представляющие собой источник значимых сведений при принятии организационных и управленческих решений в сфере здравоохранения, являются действенным инструментом наблюдения над заболеваемостью населения, качеством оказываемой медицинской помощи и степени ее эффективности. Так, число пациентов, нуждающихся в таргетной терапии в соответствии с их генотипами, было рассчитано благодаря данным регистра МВ.

В доступной литературе системные данные о результатах молекулярно-генетических исследований пациентов с наследственными заболеваниями легких (за исключением МВ), содержащие актуальную для России информацию о клинически значимых патогенных вариантах генов, ответственных за развитие орфанных заболеваний легких, не обнаружены. Повидимому, это объясняется отсутствием регистров наследственных заболеваний респираторного тракта, даже второго по частоте орфанного заболевания легких – ПЦД. Эти задачи необходимо решать в ближайшее время.

Целью обзора явилось представление краткой клинико-генетической характеристики редких наследственных заболеваний легких и современных возможностей их генетической диагностики для повышения осведомленности врачей.

## Наследственные заболевания, сопровождающиеся бронхоэктазами

Краткая характеристика наследственных заболеваний, сопровождающихся БЭ, представлена в таблице, в которой подробно рассмотрены наиболее часто встречающиеся болезни.

МВ, 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 проводимости ионов хлора (белок *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), трансмембранный регулятор проводимости, связанный с развитием МВ). МВ является одним из самых распространенных наследственных заболеваний в Европе, частота встречаемости – 1 : 2 500, в России – 1 : 9 000–10 000 [2]. По состоянию на 29.04.22 на веб-сайте *CFTR2* (<https://cfr2.org>) аннотировано в общей сложности 485 вариантов в гене *CFTR*: вызывающих МВ – 401; вариантов с различной клинической картиной – 49; не вызывающих МВ – 24; вариантов неизвестного значения – 11.

При выработке густого вязкого секрета в дыхательных путях нарушается дренирование бронхиального дерева и создаются благоприятные условия для развития инфекционного процесса, а при хроническом воспалении развиваются фатальное поражение легких и дыхательная недостаточность, приводящая 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* [35]. При МВ экзокринная панкреатическая недостаточность наблюдается в 85–90 % случаев (мутации I–III классов).

Классический фенотип больного 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 [35].

Диагностика заболевания разработана как при неонатальном скрининге, так и по клиническим проявлениям. Потовый тест является «золотым стандартом», а алгоритм генетической диагностики утвержден в России в 2016 г. и до настоящего времени эффективно используется на практике [3]. Изменения претерпевает только 1 этап ДНК диагностики, включающий определение частых вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, согласно накопленным данным в регистре пациентов [36].

Со стороны дыхательных путей негативную роль играют хроническая инфекция, вызванная *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной флорой, БЭ преимущественно в верхних долях обоих легких, полипы носа и поражение околоносовых пазух. Рентгенологическими признаками МВ является наличие БЭ, ате-

лектазов, гипервентиляции легких или инфильтрация легких. Характерен хронический и / или продуктивный кашель, кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита.

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

Примером одного из частых орфанных заболеваний в мире служит ПЦД — наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе патогенеза которого 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 [37]. Частота ПЦД в мире значительно различается — от 1 : 10 000 до 1 : 30 000 новорожденных. В России распространенность ПЦД неизвестна, т. к. отсутствует регистр пациентов с ПЦД, аналогичный европейскому и американскому (*Foundation Registry* (PCD) (<https://pcfoundation.org/registry/>) и *The PCD Registry Europe* ([www.pcdregistry.eu](http://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. На портале OMIM (<https://www.omim.org/>) к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД. Генетическая структура ПЦД в России не изучена, алгоритм диагностики и диагностические панели для молекулярно-диагностических методов не разработаны.

Ведущими проявлениями болезни у пациентов с ПЦД являются рецидивирующие воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием БЭ, поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, прогрессирующее снижение слуха). Заболевание характеризуется нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Около 50 % пациентов с ПЦД имеют полное обратное расположение внутренних органов.

В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» — диагностики ПЦД. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований (определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, ДНК-диагностика, высокоскоростная видеомикроскопия, трансмиссионная электронная микроскопия), которые полностью внедрены в работу Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр

имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Согласно Европейскому консенсусу, целью терапии ПЦД является восстановление или поддержание нормальной функции легких [9]. Рандомизированных исследований лечения ПЦД не проводилось, а рекомендации по лечению основаны на доказательствах низкого уровня. Остаются открытыми вопросы об инвалидности и обеспечении лекарственными препаратами пациентов данной категории. В проекте клинических рекомендаций описываются подходы к диагностике и терапии ПЦД [37].

## Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина (OMIM #613490)

Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ) является наследственным заболеванием по аутосомно-кодминантному типу, основу которого составляет дефицит ингибитора легочных протеаз ААТ, приводящий к формированию эмфиземы и / или поражению печени. Ген *SERPINA1*, кодирующий ААТ, расположен на длинном плече хромосомы 14. Идентифицированы 153 генетических вариантов ААТ (*SERPINA1*), из них 49 имеют клиническую интерпретацию, при этом патогенными являются 19 ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar?LinkName=gene\\_dbvar&from\\_uid=5265](https://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 дефицита ААТ значительно различается в разных странах. По имеющимся данным, среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) у 2–3 % был обнаружен тяжелый дефицит ААТ [38]. По результатам прямых скрининговых исследований показано, что распространенность лиц с фенотипом  $PI^*Z$  и вытекающим из этого тяжелым дефицитом ААТ колеблется от 1 : 1 575 до 1 : 5 097. В Российской Федерации масштабных эпидемиологических исследований по распространенности дефицита ААТ не проводилось.

Имеются отечественные данные, что частота Z-аллели составляет от 0,3 до 1 %, а S-аллели — от 0,2 до 1,5 % [39]. По расчетам, в европейской части Российской Федерации насчитывается 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 [39]. Однако судить о частоте дефицита ААТ в российской популяции на основании этих сведений не представляется возможным.

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



Механизм развития дефицита ААТ может быть связан либо с потерей функции (легкие), либо с усилением функции (печень). Дефицит ААТ приводит к снижению ингибирования нейтрофильной эластазы в легких (повышена у курильщиков), что приводит к чрезмерному разрушению эластина в альвеолярных стенках и проявляется респираторными симптомами. Накопление аномального белка ААТ связано с заболеванием печени [40].

Клинические проявления variabelны – от поражения легких с формированием эмфиземы до развития ХОБЛ, БЭ. Другими заболеваниями, возможно, связанными с аллельными вариантами ААТ, являются панникулит (воспаление подкожно-жировой клетчатки), жизнеугрожающее кровотечение, аневризмы, язвенный колит, АНЦА-положительный васкулит и поражение клубочков почек. Заболевания печени могут развиваться в любом возрасте, включая механическую желтуху в младенчестве.

Первым шагом в диагностике является измерение ААТ в плазме крови, что позволяет выделить больных с наиболее тяжелым дефицитом (ZZ, Znull, Nul/null и большинство лиц с вариантом SZ), M-гетерозигот с умеренным дефицитом (MZ, MS и Mnull) и пациентов с нормальным уровнем ААТ (вариант MM). Следующими этапами являются генотипирование или секвенирование целого гена [41].

Следует отметить, что дифференциальная диагностика многочисленных заболеваний, сопровождающихся формированием БЭ и фиброза, до настоящего времени вызывает сложности согласно отечественным и зарубежным исследованиям и консенсусам [9, 10]. Согласно общему мнению, в первую очередь следует исключать МВ и ПЦД (см. таблицу) и проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями без наследственной предрасположенности.

### Сосудистые аномалии при наследственных заболеваниях респираторного тракта

**Синдром Ослера–Рандо–Вебера (СОРВ)**, или наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ). По данным эпидемиологических исследований, распространенность СОРВ составляет от 1 : 5 000 до 1 : 8 000, при этом в Европе поражено около 85 000 человек. В России, по некоторым данным, частота составляет 1 : 50 000 [42]. СОРВ наследуется аутосомно-доминантно с различной пенетрантностью и экспрессивностью. Клинические проявления НГТ связаны с аномальным образованием кровеносных сосудов и включают кожно-слизистые телеангиэктазии, артериовенозные мальформации (АВМ), в частности, в легких, и кровотечения с последующей железодефицитной анемией.

У более чем 80 % пациентов отмечаются патогенные варианты в последовательности ДНК в одном из следующих генов: *ENG* – гене эндоглина (61 %, НГТ 1-го типа, ОМIM #187300), *ACVRL1* – кодирует активин-рецептороподобную киназу 1 (37 %, НГТ 2-го типа, ОМIM #600376), *SMAD4* (*Mothers against decapentaplegic homolog 4*) – кодирует белок, участвующий

в сигнальном пути, в котором задействован трансформирующий  $\beta$ -фактор роста (TGF- $\beta$ ). TGF- $\beta$  контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку в большинстве клеток и составляет примерно 2 % случаев НГТ [43]. У пациентов с мутациями в гене *SMAD4* наблюдаются типичная клиническая картина НГТ, а также перекрестные симптомы с ювенильным полипозом (примерно 1 %, ОМIM #175050). 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 генов *ENG*, *ACVRL1* и *MADH4* могут быть полезными у некоторых пациентов с атипичными признаками или при скрининге членов семьи, у которых симптомы отсутствуют [6].

По данным литературы [44–46], легочные АВМ развиваются у 15–50 % пациентов с НГТ в течение жизни. 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 АВМ в легком. В запущенных случаях шунт может привести к одышке при физической нагрузке и цианозу. Также легочная гипертензия чаще возникает у пациентов с НГТ.

Критерии диагностики НГТ включают спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения, множественные телеангиэктазии в типичных местах, документированные висцеральные АВМ (например, в легких, печени, головном мозге и позвоночнике), наблюдаются также случаи у членов семьи 1-й степени родства с НГТ. НГТ является достоверной при наличии 3 из этих критериев и возможна, если присутствуют 2 из них [47].

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

**Атаксия-телеангиэктазия (АТ)** (ОМIM #208900) будет рассмотрена в главе «Первичные иммунодефициты».

### Пневмоторакс при орфанных заболеваниях легких

**Синдром Берга–Хогга–Дюбе (СБХД)** (ОМIM #135150), впервые описанный в 1977 г., представляет собой аутосомно-доминантное заболевание и проявляется доброкачественными гамартомами кожи, чаще всего расположенными на голове и шее, множественными кистами легких и спонтанным пневмотораксом, повышенным риском развития рака почки и прямой кишки [48, 49].

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



и потере функции белка фолликулина. Частота возникновения СБХД неизвестна. Во всем мире выявлено около 200 семей [50–56].

Кисты легких при СБХД чаще локализуются в базальных отделах легких. Гистология плевропульмональных поражений при СБХД изучались у нескольких пациентов и согласуется с таковой при эмфизематозных изменениях в легких [57–59]. При гистологическом исследовании кист, связанных с СБХД, установлено, что они локализуются очень близко к междольковым перегородкам или расположены субплеврально [60], что увеличивает риск их спонтанного или повторного разрыва.

По данным *B.Zbar et al.* [61], у лиц с СБХД отмечается 50-кратное увеличение риска пневмоторакса, что может быть связано с наличием кист легких. В одной группе пациентов с СБХД распространенность пневмоторакса составляла 24 %, средний возраст диагностики — 38 (22–71) лет [62].

Диагностические критерии СБХД опубликованы *F.H.Menko et al.* (2009) [48]. Для установления диагноза необходимы 1 большой или 2 малых критерия.

#### Основные критерии:

- $\geq 5$  фиброфолликулом или триходиском и  $\geq 1$  гистологически подтвержденной опухоли с дебютом во взрослом возрасте и / или
- патогенные герминальные мутации гена *FLCN*.

При отрицательном *FLCN*-генном тестировании не исключается диагноз, поскольку  $\leq 40$  % пациентов с отрицательным результатом тестирования соответствуют диагностическим критериям.

#### Второстепенные критерии:

- множественные двусторонние кисты легких, расположенные базально;
- мультифокальный или двусторонний рак почки в возрасте до 50 лет;
- смешанная хромофобная и онкоцитарная гистология;
- наличие родственника I степени родства с СБХД [48].

Пневмоторакс характеризуется самопроизвольным развитием без предшествующих симптомов болезни, на фоне видимого полного здоровья. По данным литературы, ежегодная заболеваемость первичным спонтанным пневмотораксом в общей популяции оценивается от 5 до 10 на 100 000. Среди детей и подростков, проживающих в США, заболеваемость составляет 4 случая на 100 000 у мужчин и 1,1 на 100 000 — у женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст от 16 до 24 лет [63]. Бессимптомный пневмоторакс встречается у 1–2 % новорожденных, тогда как симптоматический пневмоторакс встречается примерно у 2 из 10 000 живорожденных (0,02 %). Описаны семейные случаи спонтанного пневмоторакса [64–66].

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 первичном спонтанном пневмотораксе составляет 30 %. В большинстве случаев рецидив наступает в первые 6 мес. после первого эпизода. Рентгенологически определяются фиброз легочной ткани и буллы.

## Комплекс туберозного склероза

Комплекс туберозного склероза (*Tuberous sclerosis complex* — TSC) — мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание, поражающее детей и взрослых, возникает в результате мутаций в одном из 2 генов — *TSC1* (кодирующий гамаргин) или *TSC2* (кодирующий туберин). Заболеваемость составляет приблизительно 1 случай на 5 000–10 000. Впервые TSC подробно описан *D.M.Bourneville* (1880) [67]. TSC часто вызывает инвалидизирующие 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 — ЛАМ. TSC включает широкий клинический спектр проявлений, у многих пациентов наблюдаются минимальные признаки и симптомы без неврологической инвалидности [68].

Поражения кожи выявляются в любом возрасте более чем у 90 % пациентов с TSC. Гипопигментированные пятна (ранее известные как «пепельные пятна») обычно обнаруживаются в младенчестве или раннем детстве, тогда как т. н. шагреньевые пятна выявляются с возрастающей частотой у детей старше 5 лет [69]. 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. Субэпендимальная гигантоклеточная опухоль головного мозга может развиваться в детском или подростковом возрасте. Кисты почек обнаруживаются в младенчестве или раннем детстве, тогда как ангиомиолипомы развиваются в детстве, подростковом или взрослом возрасте [69].

ЛАМ поражает почти исключительно женщин и характеризуется широко распространенной легочной пролиферацией аномальных гладкомышечных клеток и кистозными изменениями в легочной паренхиме. ЛАМ обычно диагностируется в раннем взрослом возрасте и вначале проявляется одышкой или пневмотораксом. Согласно рентгенологическим данным, частота ЛАМ среди женщин с TSC составляет 26–39 % [70, 71]; у многих из этих женщин заболевание протекает бессимптомно.

Понимание и знание центральной роли мишени активации пути рапамицина (mTOR) в патогенезе ЛАМ изменили эту область и обусловили проведение основных испытаний, которые составляют основу современного фармакологического лечения ЛАМ. Первым успешным исследованием, в котором

оценивалась роль ингибитора mTORC1 сиролимуса у пациентов с TSC, являлось *Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial (CAST)* [72]. Другой ингибитор mTORC1 эверолимус более подробно изучался для лечения других проявлений, связанных с TSC, таких как ангиомиолипомы и субэпидимальные гигантоклеточные астроцитомы, одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA, США*) для лечения обоих этих состояний [73].

## Интерстициальные заболевания легких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают гетерогенную группу 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 [74].

Среди наиболее распространенных ИЗЛ выделяются ИЛФ и хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГП). Причина ИЛФ остается невыясненной, но идентифицированы 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 лечится антифиброзными препаратами [75], то ХГП обычно лечится путем подавления иммунной системы и элиминации возбудителя [76].

ИЛФ – 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 бронхиолоальвеолярных переходов, субплевральных / парасептальных зонах с формированием «сот». Паттерн ОИП по данным КТ высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки включает распространенные двухсторонние ретикулярные изменения, признаки «сотового легкого» и / или тракционных БЭ с преобладанием изменений в кортикальных и базальных отделах легких [75, 77]. Прогноз в целом неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость больных часто ниже, чем при многих злокачественных опухолях [78].

**Генетические факторы.** На сегодняшний день у пациентов с ИЛФ выполнено 3 полногеномных ассоциативных исследования (GWAS, *genome-wide association studies*, полногеномный поиск ассоциаций),

по данным которых выявлены SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*, однонуклеотидные полиморфизмы) в ряде локусов, которые связаны с предрасположенностью к ИЛФ. Среди вариантов, идентифицированных с помощью этого подхода, обнаружено несколько на коротком плече хромосомы 11, включая SNP в промоторной области *MUC5B (rs35705950)* и интронной области рядом с *TOLLIP (rs5743890)*.

*MUC5B* кодирует один из нескольких генов, продуцирующих муцин, которые облегчают очистку дыхательных путей и функцию поддержания иммунного гомеостаза. Ген *TOLLIP* регулирует механизмы врожденного иммунитета посредством влияния на рецепторы, *Toll*-подобные и сигнальные пути TGF- $\beta$ . Показано, что минорная аллель rs5743890 в гене *TOLLIP* является фактором защиты против развития ИЛФ, но при наличии ИЛФ ассоциирована с повышенной летальностью [79].

*SNP* промоторной области *MUC5B* увеличивает риск развития ИЛФ примерно в 3 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 [80–82].

Наиболее часто (у 34 % больных с семейным легочным фиброзом и 38 % пациентов с ИЛФ) встречается мутация *MUC5B*; реже (в 25 % случаев ИЛФ и 15 % случаев семейного легочного фиброза) – мутации генов, связанных с теломеразой (*TERT, TERC, DKC1, TINF2, RTEL1, PARN*), вызывающие укорочение теломерных участков; в 3 % случаев, в основном при семейном легочном фиброзе, – мутации в генах сурфактантных протеинов С (*SPC*) и А2 (*SP-A2*) [77].

Основу патогенеза ИЛФ составляют повторные микроповреждения альвеолярного эпителия с нарушением механизмов его регенерации. Кардинальным фактором при ИЛФ является TGF- $\beta$  – 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 международном руководстве по ИЛФ (2022) [83] и клинических рекомендациях [77].

Диагностические критерии ИЛФ основаны на клинической, рентгенологической и морфологической картине, что является «золотым стандартом» для установления диагноза ИЛФ. В соответствии с современным руководством, в  $2/3$  всех случаев достоверный диагноз ИЛФ может быть установлен на основании клинической картины и типичной симптоматики обычной ОИП по данным КТВР.

В клинической картине заболевания определяющая роль принадлежит дыхательной недостаточности. Одышка – главный симптом практически у всех больных ИЛФ, наблюдается у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста и служит наиболее ранним признаком заболевания. Дыхательная недостаточность вначале возникает или усиливается

при физической нагрузке, но неуклонно прогрессирует. У больных, как правило, 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 внешнесредовых или лекарственных воздействий;
- отсутствие признаков системных заболеваний соединительной ткани [84].

### Синдром Херманского–Пудлака

Синдром Херманского–Пудлака (*Hermansky – Pudlak syndrome – HPS*) – редкое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, характеризующееся кожно-глазным альбинизмом, геморрагическим диатезом и гранулематозным колитом. Сегодня выделяются 10 подтипов заболевания; среди них HPS-1, HPS-2 и HPS-4 связаны с легочным фиброзом и обычно проявляются более тяжелым заболеванием [85]. HPS поражено от 500 000 до 1 млн человек в мире. Самая высокая распространенность наблюдается в Пуэрто-Рико – 1 : 1 800 на северо-западе острова, что составляет 50 % случаев в мире, большинство из них – подтипы HPS-1 и HPS-3 [86, 87]. Также есть 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), которые 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 [86, 87]. Легочному фиброзу предшествует воспаление, опосредованное макрофагами [65]. Диагноз HPS, независимо от типа, включает альбинизм и дисфункцию тромбоцитов, возникающие в результате дефицита накопительного пула. Другие проявления включают косоглазие, нистагм и трансиллюминацию радужной оболочки. При ИЛФ и легочном фиброзе, которые связаны с HPS, наблюдается типичная картина ОИП, но при HPS она характеризуется образованием гигантских пластинчатых тел в клетках альвеолярного эпителия 2-го типа [88]. Практически у всех пациентов с HPS-1 развивается легочный фиброз, обычно около 4-го десятилетия жизни (в отличие от ИЛФ, который обычно проявляется после 60 лет). Средняя выживаемость после появления первых симптомов составляет около 10 лет.

Хотя картина легочного фиброза, связанного с HPS, имеет некоторое сходство с ИЛФ, существуют отчетливые различия, в частности, большая частота КТ-изменений по типу «матового стекла», большая распространенность субплевральных ретикулярных

изменений, как правило, менее выраженное «сотовое легкое» [89]. Эффективность антифиброзной терапии (пирфенидоном или нинтеданибом) при легочном фиброзе, связанном с HPS, в настоящее время не подтверждена [90]. 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 [91].

### Наследственные болезни накопления легких

Болезни накопления легких являются достаточно редкими в клинической практике. Объединяющим звеном данной группы заболеваний является накопление в альвеолах легких различных по составу веществ (сурфактант при альвеолярном протеинозе, микролиты при альвеолярном микролитиазе, костная ткань при остеопластической пульмопатии и амилоид при первичном амилоидозе легких), что приводит к различным нарушениям функций легких [92, 93]. В некоторых классификациях заболевания из группы болезней накопления легких относятся к группе редких ИЗЛ вместе с другими нозологиями [94]. Далее рассматриваются генетически детерминированные нарушения.

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

Заболевание распространено во всем мире, особенно в Турции, Японии и Италии [95]. Чуть более 1/3 случаев являются семейными. Альвеолярные клетки II типа производят и перерабатывают сурфактант. Рециркуляция сурфактанта высвобождает фосфаты в альвеолы. Котранспортер натрия и фосфата типа IIb обычно помогает выводить этот фосфат. Считается, что мутации гена *SLC34A2* нарушают активность котранспортера натрия и фосфата типа IIb, что приводит к накоплению фосфата в альвеолах [96].

Накопленный фосфат образует микролиты. Эти отложения в конечном итоге вызывают обширное повреждение альвеол и окружающей легочной ткани (ИЗЛ), что приводит к проблемам с дыханием.

При легочном альвеолярном микролитиазе часто наблюдается бессимптомное течение, заболевание обычно диагностируется в возрасте до 40 лет, когда проводится медицинская визуализация легких по другим причинам. Рентгенологическими критериями являются 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. У людей с этой патологией могут развиваться



постоянный кашель, боль в груди, одышка в покое и при физической нагрузке, глубоким 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 могут быть в других органах (почки, желчный пузырь, клапаны сердца).

На сегодняшний день легочный альвеолярный микролитиаз является орфанным заболеванием, единственным эффективным методом лечения в настоящее время является трансплантация легких.

**Наследственный легочный альвеолярный протеиноз** (ОМIM #265120, 610913, 610921, 300770, 614370) — наследственное диссеминированное заболевание легких, характеризующееся накоплением в альвеолярной интерстициальной ткани фосфолипидопротеидных соединений, производных сурфактанта. Относится к врожденным нарушениям метаболизма легочного сурфактанта.

Легочный сурфактант — эмульсия фосфолипидов, белков и углеводов. Среди белков сурфактанта выделяются SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Белки SP-B, SP-C и глицерофосфолипиды сурфактанта ответственные за уменьшение поверхностного натяжения на границе воздух-жидкость. Особо выделяются гидрофильные сурфактантные протеины А (SP-A) и Dт(SP-D), функции которых связаны с иммунной защитой в легких.

Врожденные нарушения метаболизма легочного сурфактанта представляют собой генетически гетерогенные нарушения, приводящие к тяжелой дыхательной недостаточности или дыхательной недостаточности у доношенных новорожденных или детей раннего возраста.

Врожденный альвеолярный протеиноз встречается достаточно редко (2 % случаев) и проявляется в неонатальном периоде тяжелой гипоксией.

Различаются варианты нуклеотидной последовательности в нескольких генах:

- *SFTPB*, кодирующем поверхностно-активный белок В (аутосомно-рецессивный тип наследования);
- *SFTPC*, кодирующем поверхностно-активный белок С (аутосомно-доминантный тип наследования);
- *ABCA3*, кодирующем член А3 семейства белков, связывающих АТФ (аутосомно-рецессивный тип наследования);
- *NKX2-1/TTF1*, кодирующем транскрипционный фактор-1 щитовидной железы (аутосомно-доминантный тип наследования).

Белок ABCA3, вероятно, участвует в транспорте компонентов сурфактанта. Дефицит SP-B чаще всего обусловлен 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.

Мутации гена сурфактантного протеина С (*SFTPC*) вызывают доминирующий гистологический паттерн —

хронический пневмонит младенцев, а также десквамативную интерстициальную пневмонию и неспецифическую интерстициальную пневмонию. Мутации гена *ABCA3*, кроме легочного альвеолярного протеиноза, могут вызывать хронический пневмонит младенцев, десквамативную интерстициальную пневмонию и неспецифическую интерстициальную пневмонию [97].

Заболевание может быть связано с нарушением передачи сигналов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), 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 GM-CSF. Рецептор, кодируемый геном *GMCSF*, состоит из 2 субъединиц. Мутации в любой из субъединиц могут влиять на катаболизм сурфактанта.

Сообщается, что распространенность составляет от 3,7 до 40 случаев на 1 млн в разных странах. Заболеваемость оценивается 0,2 случая на 1 млн. Возраст дебюта заболевания обычно приходится на младенчество или детство, но может также возникать у взрослых, особенно у пациентов с мутациями в гене *CSF2RB*.

Показатель заболеваемости врожденным дефицитом сурфактантного белка В составляет 1 : 1 000 000 [98, 99]. Наиболее частая мутация 121ins2 составляет примерно  $\frac{2}{3}$  мутантных аллелей, выявленных на сегодняшний день. Частота гетерозиготного носительства мутации 121ins2 — примерно 1 на 1 000 в США [77]. Вместе с тем относительная частота заболевания в других странах может быть различной. Также дефицит SP-B стал причиной возникновения заболеваний легких у 12–18 % обследованных доношенных новорожденных с патологией легких неясной этиологии [100].

Клинически наследственный дефицит сурфактантного белка В проявляется респираторным дистресс-синдромом у доношенных детей, а также его осложнениями (сердечная недостаточность, внутрижелудочковые кровоизлияния, напряженный пневмоторакс, бронхолегочная дисплазия, сепсис и смерть в неонатальном периоде) [101]. Симптомы респираторного дистресс-синдрома включают частое затрудненное «кряхтящее» дыхание, появляющееся немедленно или в течение нескольких часов после родов, с втяжениями грудины и раздуванием крыльев носа. Если ателектазы и дыхательная недостаточность прогрессируют, симптомы ухудшаются, что приводит к сердечной недостаточности. Внутричерепные осложнения связаны с гипоксемией, гиперкапнией, артериальной гипотензией, колебаниями артериального давления и слабой перфузией головного мозга.

Рентгенологические признаки альвеолярного протеиноза характеризуются диффузными уплотнениями по типу «матового стекла», утолщением междольковых перегородок, что придает легким вид «бульжной мостовой» [102].

В остальных случаях наследственного легочного альвеолярного протеиноза симптомы различаются от бессимптомной клинической картины до тяжелой дыхательной недостаточности. Заболевание обычно протекает подостро, с бессимптомным периодом



от нескольких месяцев до нескольких лет. Симптомы включают одышку, гипоксемию, кашель, а также тахипноэ (15 %) и прогрессирующую дыхательную недостаточность. У взрослых пациентов в основном отмечается неспецифическое нарушение дыхания, которое постепенно прогрессирует и проявляется продуктивным кашлем с обильной мокротой, часто с желеобразными включениями. 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 выявляются нарушение образования пластинчатых телец в пневмоцитах II типа, что сочетается с мутациями генов *SP-B*, *SP-C* и *ABCA3*.

## Орфанные заболевания в неонатальном периоде

Наследственные заболевания в неонатальном периоде описаны в монографии «Неонатальная пульмонология» под редакцией Д. Ю. Овсянникова в разделе «Общая характеристика интерстициальных заболеваний легких младенцев» [97]. Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве, приведены согласно классификации ИЗЛ у детей [102].

**Первичные иммунодефициты (ПИД).** Врожденные нарушения иммунитета (ПИД) охватывают группу из более чем 400 наследственных заболеваний (по состоянию на 2021 г. выявлено > 450 генетических дефектов иммунитета), часто обусловлены вариантами нуклеотидной последовательности одного гена, которые приводят к специфическим нарушениям нормального развития и функции иммунитета. Хотя по отдельности они редки, в совокупности распространенность этих состояний составляет примерно от 1 на 1 000.

Клинические проявления варьируемы и включают тяжелые или необычные инфекции, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования. Эти заболевания генетически детерминированы; они могут проявляться отдельными синдромами или быть их составной частью. Экспертным комитетом Международного союза иммунологических обществ (IUIS) (1999) ПИД классифицированы на 9 категорий состояний, в зависимости от пораженного сегмента иммунной системы; в 2019 г. IUIS также опубликовано сообщение о том, что с ПИД ассоциированы 354 врожденных нарушения иммунитета и 430 – гена,

при этом молекулярные механизмы изучены приблизительно на 80 % [103].

ПИД обычно проявляются в младенчестве или в детском возрасте патологически частыми или необычно протекающими инфекционными процессами. Проявление иммунодефицитов у 70 % пациентов происходит в возрасте до 20 лет; поскольку многие синдромы являются ассоциированными с X-хромосомой, около 60 % таких больных – мужчины. Общая частота симптоматических заболеваний – около 1 случая на 280 человек.

Классификация ПИД проводится по основному дефицитному, отсутствующему или дефектному компоненту иммунной системы (гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, сочетание гуморального и клеточного иммунитета, фагоцитирующие клетки, белки системы комплемента). Поскольку выявляется все большее число молекулярных дефектов, классификация иммунодефицитов по их молекулярным дефектам становится все более точной [104]. Лечение и прогноз при ПИД зависят от конкретных нарушений [105].

Синдромы ПИД являются генетически предопределенными иммунодефицитами с иммунными и неиммунными проявлениями. Неиммунные проявления часто легче распознать, чем сам иммунодефицит.

Существует множество типов генетического тестирования, включая тестирование 1 гена, панельное тестирование, секвенирование экзона и микроматричный анализ геномного дисбаланса. Далее приведены описания некоторых ПИД.

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

АТ является редким заболеванием с предполагаемой распространенностью от 1 на 40 000 до 100 000 [106]. Это заболевание встречается во всем мире, чаще – в популяциях с повышенным уровнем кровного родства. Частота гетерозиготного носительства мутантного аллеля гена *ATM* у американцев-европеоидов составляет 2,8 %.

Вследствие дефекта репарации ДНК, который часто вызывает гуморальный и клеточный иммунодефицит, заболевание приводит к прогрессирующей церебральной атаксии, глазокожной телеангиэктазии и рецидивирующим инфекциям респираторного тракта. При диагностике измеряется уровень иммуноглобулина (Ig) А и сывороточного  $\alpha_1$ -фетопротеина, определяются дефекты Т-лимфоцитов. Генетическое тестирование необходимо для подтверждения диагноза. АТ прогрессирует с возрастом, при этом у пациентов часто встречаются заболевания легких [107]. Основные поражения легких связаны с рецидивирующими инфекциями верхних и нижних отделов респираторного тракта [108] с формированием БЭ,

интерстициальными поражениями [109]. Респираторные поражения могут быть связаны с нервно-мышечным дефицитом (нарушение глотания и хроническая аспирация, неэффективный кашель). Лечение состоит в профилактической антибактериальной терапии или назначении Ig.

### ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта

Методы, используемые для генетического тестирования, первоначально основывались на целевом секвенировании выбранных генов на основе клинической картины (фенотипа) с использованием стандартных методов секвенирования по Сэнгеру. При секвенировании нового поколения (*Next-Generation Sequencing* – NGS) используется одновременное химическое секвенирование нескольких небольших фрагментов гена или генов, а затем применяются компьютерные алгоритмы для сопоставления фрагментов данных последовательности с эталонными последовательностями [110]. Основное преимущество NGS заключается в том, что несколько генов могут быть секвенированы одновременно, при этом существенно снижаются затраты на секвенирование и генетическое тестирование и создаются панели ДНК-зондов для нескольких генов, мутации в которых могут приводить к клинически сходным заболеваниям [111, 112].

Экзомное секвенирование – целенаправленный метод NGS, который ограничен областями генома, кодирующими белок. Экзомное секвенирование показано при диагнозе, предполагающем генетическую гетерогенность, когда велико число генов, мутации в которых могут привести к заболеванию, при атипичной клинической картине заболевания, когда по результатам других генетических исследований диагноз установить не удалось [112, 113].

При подходах секвенирования всего генома (*Whole-Genome Sequencing* – WGS) анализируется весь геном человека, включая некодирующие области. Продемонстрирована потенциальная осуществимость подходов WGS для очень быстрой диагностики предполагаемых генетических поражений легких новорожденных. При этом для определения потенциального клинического значения очень большого количества вариантов нуклеотидной последовательности, идентифицированных у обследуемого человека, требуется сложный анализ.

В настоящее время существует несколько клинико-диагностических лабораторий, предлагающих NGS-панели нескольких генов как для легочных, так и для других заболеваний. Стоимость и время обработки (от 14 дней до 8 нед.) при этом различны. Эти панели могут быть основаны на экзомной платформе, что означает секвенирование всего экзома, но привлекаются данные только для интересующих генов. Преимущество такого подхода заключается в том, что, если есть подозрение на роль дополнительных генов, которые изначально не исследовались, или обнаруживаются новые гены, которые могут привести к ин-

тересующему фенотипу, необходимо просто извлечь соответствующие данные для этого пациента, а не выполнять дополнительное секвенирование. Это способствует сокращению затрат и времени на получение результатов. Создание мультигенных панелей является перспективным для диагностики редких заболеваний легких, в т. ч. отдельно – для заболеваний раннего возраста.

### Заключение

Таким образом, применение новых молекулярно-диагностических методов дает возможность не только понять природу орфанных заболеваний легких, но и изучить их эпидемиологию и создать новые диагностические алгоритмы. Исследование генетических причин редких заболеваний имеет не только фундаментальное значение, но и может служить основой для разработки таргетной терапии. При этом посредством создания регистров для сбора данных пациентов из регионов Российской Федерации и специализированных центров повышаются возможности изучения клинических, лабораторных и инструментальных особенностей орфанных заболеваний легких, а также улучшается организация медицинской помощи таким пациентам.

### Литература / References

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. / Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
2. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> / [Clinical guidelines: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (in Russian).
3. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\\_consensus\\_2017.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf) / Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2016. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\\_consensus\\_2017.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf) (in Russian).
4. Castellani C., Cuppens H., Macek M.Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
5. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
6. Ивашченко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб: Интермедика; 2002. / Ivashchenko T.E., Baranov V.S. [Biochemical and molecular genetic basis of the pathogenesis of cystic fibrosis]. St. Petersburg: Intermedika; 2002 (in Russian).
7. Айламазян Э.К., Баранов В.С., ред. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. 2-е изд. М. МЕДпресс-информ; 2007. Доступно на: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Prenatalnaya-diagnostika-nasledstvennyh-i-vrozhdennyh-boleznej.pdf> / Aylamazyan E.K., Baranov V.S., eds. [Prenatal diagnosis of hereditary and congenital diseases].

- 2<sup>nd</sup> Edn. Moscow: MEDpress-inform; 2007. Available at: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Prenatalnaya-diagnostika-nasledstvennyh-i-vrozhdennyh-boleznej.pdf> (in Russian).
8. Harper J.C., Wilton L., Traeger-Synodinos J. et al. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18 (3): 234–247. DOI: 10.1093/humupd/dmr052.
  9. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
  10. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
  11. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
  12. Miravittles M., Dirksen A., Ferrarotti I. et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2017.
  13. Faughnan M.E., Mager J.J., Hets S.W. 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.
  14. McDonald J., Stevenson D.A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>
  15. Sattler E.C., Steinlein O.K. Birt-Hogg-Dubé syndrome. [Updated: 2020]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
  16. Boone P.M., Scott R.M., Marciniak S.J. et al. The genetics of pneumothorax. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (11): 1344–1357. DOI: 10.1164/rccm.201807-1212CI.
  17. Garcia C.K., Talbert J.L. Pulmonary fibrosis predisposition overview. [Updated: 2022]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1230/>
  18. Kropski J.A., Young L.R., Cogan J.D. et al. Genetic evaluation and testing of patients and families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (11): 1423–1428. DOI: 10.1164/rccm.201609-1820PP.
  19. Northrup H., Koenig M.K., Pearson D.A., Au K.S. Tuberosclerosis complex. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
  20. Huizing M., Malicdan M.C.V., Gochuico B.R., Gahl W.A. Hermansky-Pudlak syndrome. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>
  21. Gatti R., Perlman S. Ataxia-telangiectasia. [Updated: 2016]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>
  22. Smith C.E., Berglöf A. X-linked agammaglobulinemia. [Updated: 2016]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1453/>
  23. Allenspach E.J., Rawlings D.J., Petrovic A. et al. X-linked severe combined immunodeficiency. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410/>
  24. Shearer W.T., Dunn E., Notarangelo L.D. et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the primary immune deficiency treatment consortium experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (4): 1092–1098. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.044.
  25. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., ред. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 12. М.: Медпрактика-М; 2012. Доступно на: <https://pedklin.ru/images/images/uploads/pages/v12.pdf> / Mizernitskiy Yu.L., Tsaregorodtsev A.D., eds. [Pulmonology of childhood: problems and solutions]. Issue 12. Moscow: Medpraktika-M; 2012. Available at: <https://pedklin.ru/images/images/uploads/pages/v12.pdf> (in Russian).
  26. Кобринский Б.А., Подольная М.А., Богорад А.Е. и др. Регистр редких хронических заболеваний легких у детей. *Врач и информационные технологии.* 2015; (3): 64–69. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/registr-redkih-hronicheskikh-zabolevaniy-legkih-u-detey?ysclid=lewwn975rj382571824> / Kobrinskiy B.A., Podol'naya M.A., Bogorad A.E. [Register of rare chronic lung diseases in children]. *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2015; (3): 64–69. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/registr-redkih-hronicheskikh-zabolevaniy-legkih-u-detey?ysclid=lewwn975rj382571824> (in Russian).
  27. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014. / Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. [Cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
  28. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: <http://www.medpraktika.ru/books/new/?id=316> / Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondrat'eva E.I., eds. [Cystic fibrosis]. 2<sup>nd</sup> Edn. Moscow: Medpraktika-M; 2021. Available at: <http://www.medpraktika.ru/books/new/?id=316> (in Russian).
  29. Petrova N., Balinova N., Marakhonov A. et al. Ethnic differences in the frequency of CFTR gene mutations in populations of the European and North Caucasian part of the Russian Federation. *Front. Genet.* 2021; 12: 678374. DOI: 10.3389/fgene.2021.678374.
  30. Ильенкова Н.А., Чикунев В.В., Кондратьева Е.И. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена CFTR у больных муковисцидозом в Красноярском крае. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 178–181. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15043. / Il'enkova N.A., Chikunov V.V., Kondratyeva E.I. [Features of spectrum of pathogenic genetic variants of the CFTR gene in patients with cystic fibrosis from Krasnoyarsk territory]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15 (2): 178–181. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15043 (in Russian).
  31. Шадрин В.В., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г. и др. Основная клинико-лабораторная и генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом, проживающих на территории Пермского края, других регионов Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России. *Пермский медицинский журнал.* 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj37148-62. / Shadrina V.V., Kondrat'eva E.I., Furman E.G. et al. [Basic clinico-laboratory and genetic characteristic of patients with mucoviscidosis living in Perm krai, other regions of Privolzhsky federal district and Central federal district of Russia]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj37148-62 (in Russian).
  32. Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Воронкова А.Ю. и др. Многообразие протяженных перестроек в гене CFTR у российских больных муковисцидозом. *Медицинская генетика.* 2020; 19 (2): 28–34. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.02.28-34. / Kondratyeva E.I., Petrova N.V., Voronkova A.Yu. et al. [Variety of large rearrangements in the CFTR gene in Russian patients with Cystic Fibrosis]. *Meditsinskaya genetika.* 2020; 19 (2): 28–34. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.02.28-34 (in Russian).
  33. Петрова Н.В., Марахонов А.Ю., Васильева Т.А. и др. Особенности спектра мутаций, выявленных при комплексном исследовании гена CFTR у российских больных муковисцидозом. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (1): 38–46. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-004. / Petrova N.V., Marakhonov A.Yu., Vasil'eva T.A. et al. [Characteristics of the mutation spectrum identified by comprehensive investigation of the CFTR gene in the Russian patients]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2019; 47 (1): 38–46. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-004 (in Russian).
  34. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: [https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site\\_registre\\_2020.pdf](https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf)



- Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: [https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site\\_registre\\_2020.pdf](https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf) (in Russian).
35. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. 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.
  36. 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. / Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
  37. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
  38. Lieberman J., Winter B., Sastre A. Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest.* 1986; 89 (3): 370–373. DOI: 10.1378/chest.89.3.370.
  39. Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Строкова Т.В. и др. Недостаточность α<sub>1</sub>-антитрипсина у детей с патологией печени. *Педиатрия.* 2008; 87 (3): 138–141. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/nedostatochnost-1-antitripsina-u-detey-s-patologiy-pecheni> / Zhurkova N.V., Kondakova O.B., Strokovaya T.V. et al. [α<sub>1</sub>-Antitrypsin deficiency in children with liver pathology]. *Pediatrya.* 2008; 87 (3): 138–141. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nedostatochnost-1-antitripsina-u-detey-s-patologiy-pecheni> (in Russian).
  40. Stoller J.K., Hupertz V., Aboussouan L.S. Alpha-1 antitrypsin deficiency. [Updated: 2020]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/>
  41. Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците альфа-1-антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества. *Пульмонология.* 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295. / [Diagnosis and treatment of pulmonary disease in α<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency: a statement of European Respiratory Society]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295 (in Russian).
  42. Страхов С.Н., Розина Н.Н., Соколова Л.В. и др. Болезнь Ослера-Рандю-Вебера с поражением легких у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 1994; 39 (4): 31–33. / Strakhov S.N., Rozinova N.N., Sokolova L.V. et al. [Osler-Rendu-Weber disease with lung involvement in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 1994; 39 (4): 31–33 (in Russian).
  43. 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.
  44. van Gent M.W., Post M.C., Snijder R.J. et al. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest.* 2010; 138 (4): 833–839. DOI: 10.1378/chest.09-1849.
  45. 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.
  46. Shovlin C.L., 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.
  47. 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.202008739.
  48. Menko F.H., van Steensel M.A., 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.
  49. Gunji Y., Akiyoshi T., Sato T. et al. Mutations of the Birt-Hogg-Dubé gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. *J. Med. Genet.* 2007; 44 (9): 588–593. DOI: 10.1136/jmg.2007.049874.
  50. Schmidt L.S., Nickerson M.L., Warren M.B. 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.
  51. Graham R.B., Nolasco M., Peterlin B., Garcia C.K. 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.
  52. Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M. 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 (6): 321–331. DOI: 10.1136/jmg.2007.054304.
  53. 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.
  54. Fröhlich B.A., 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.
  55. Leter E.M., Koopmans A.K., Gille J.J. 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.
  56. Woodward E.R., 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.
  57. Butnor K.J., Guinee D.G. 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.
  58. Ayo D.S., Aughenbaugh G.L., Yi E.S. et al. Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Chest.* 2007; 132 (2): 679–684. DOI: 10.1378/chest.07-0042.
  59. Graham R.B., Nolasco M., Peterlin B., Garcia C.K. 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.
  60. Furuya M., Nakatani Y. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinicopathological features of the lung. *J. Clin. Pathol.* 2013; 66 (3): 178–186. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201200.
  61. Zbar B., Alford W.G., 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. Available at: <https://aacrjournals.org/cebip/article/11/4/393/166608/Risk-of-Renal-and-Colonic-Neoplasms-and>
  62. 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.
  63. 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.
  64. Berlin R. Familial occurrence of pneumothorax simplex. *Acta Med. Scand.* 1950; 137 (4): 268–275. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1950.tb11378.x.
  65. Boyd D.H. Familial spontaneous pneumothorax. *Scott. Med. J.* 1957; 2 (5): 220–221. DOI: 10.1177/003693305700200506.
  66. 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.
  67. Bourneville D.M. Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique. *Arch. Neurol. (Paris).* 1880; 1: 81–91.
  68. Orlova K.A., Crino P.B. The tuberous sclerosis complex. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010; 1184: 87–105. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05117.x.
  69. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (13): 1345–1356. DOI: 10.1056/NEJMra055323.
  70. Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioliomyomatosis 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.
71. Costello L.C., Hartman T.E., Ryu J.H. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75 (6): 591–594. DOI: 10.4065/75.6.591.
  72. Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (2): 140–151. DOI: 10.1056/NEJMoa063564.
  73. Goldberg H.J., Harari S., Cottin V. et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 783–794. DOI: 10.1183/09031936.00210714.
  74. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Интерстициальные заболевания легких у детей. *Вестник современной клинической медицины.* 2014; 7 (6): 71–76. Доступно на: [http://vskjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2014/Issue\\_6/VSKM\\_2014\\_N\\_6\\_p71-76.pdf](http://vskjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2014/Issue_6/VSKM_2014_N_6_p71-76.pdf) / Boytsova E.V., Ovsyannikov D.Yu., Belyashova M.A. [Interstitial lung disease in children]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2014; (6): 71–76. Available at: [http://vskjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2014/Issue\\_6/VSKM\\_2014\\_N\\_6\\_p71-76.pdf](http://vskjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2014/Issue_6/VSKM_2014_N_6_p71-76.pdf) (in Russian).
  75. Авдеев С.Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh201789112-122 / Avdeev S. N. [Idiopathic pulmonary fibrosis: a new paradigm]. *Terapevicheskij arkhiv.* 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh201789112-122 (in Russian).
  76. Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. *Пульмонология.* 2021; 31 (1): 88–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99. / Avdeev S.N. [Hypersensitivity pneumonitis]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (1): 88–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99
  77. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Идиопатический легочный фиброз. 2021. Доступно на: [https://spulmo.ru/upload/kr/ILF\\_2021.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/ILF_2021.pdf) / Russian Respiratory Society [Clinical guidelines: Idiopathic pulmonary fibrosis]. 2021. Available at: [https://spulmo.ru/upload/kr/ILF\\_2021.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/ILF_2021.pdf) (in Russian).
  78. 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.
  79. Newton C.A., Molyneaux P.L., Oldham J.M. Clinical genetics in interstitial lung disease. *Front. Med. (Lausanne).* 2018; 5: 116. DOI: 10.3389/fmed.2018.00116.
  80. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
  81. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
  82. Oldham J.M., Ma S.F., Martinez F.J. 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.
  83. 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): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
  84. 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. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal guidelines]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
  85. Huizing M., Malicdan M.C.V., Wang J.A. et al. Hermansky-Pudlak syndrome: mutation update. *Hum. Mutat.* 2020; 41: 543–580. DOI: 10.1002/humu.23968.
  86. El-Chemaly S., Young L.R. Hermansky-Pudlak syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 505–511. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.012.
  87. Vicary G.W., 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.
  88. 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/INTERNALMEDICINE.53.2239.
  89. Bin Saeedan M., Faheem Mohammed S., Mohammed T.L. 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.
  90. O'Brien K.J., Introne W.J., 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.
  91. El-Chemaly S., O'Brien K.J., Nathan S.D. et al. Clinical management and outcomes of patients with Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis evaluated for lung transplantation. *PLoS One.* 2018; 13 (3): e0194193. DOI: 10.1371/journal.pone.0194193.
  92. 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. / Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495 (in Russian).
  93. Шамсутдинова Н.Г., Нуруллина Г.И., Ильинский В.И. и др. Редкие заболевания легких, связанные с накоплением. *Практическая медицина.* 2018; 16 (7-2): 109–112. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/reddie-zabolevaniya-legkih-svyazannye-s-nakopleniem/viewer> (in Russian).
  94. Bourke S.J. Interstitial lung disease: progress and problems. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82 (970): 494–499. DOI: 10.1136/pgmj.2006.046417.
  95. 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.
  96. Saito A., McCormack F.X. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 441–448. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.007.
  97. Овсянников Д.Ю., Бойцова У.В., Жесткова М.А. и др. Неонатальная пульмонология. М.; 2022. Доступно на: <https://kingmed.info/media/book/5/4700.pdf> / Ovsyannikov D.Yu., Boytsova U.V., Zhestkova M.A. et al. [Neonatal pulmonology]. Moscow; 2022. Available at: <https://kingmed.info/media/book/5/4700.pdf> (in Russian).
  98. Cole F.S., Hamvas A., Rubinstein P. et al. Population-based estimates of surfactant protein B deficiency. *Pediatrics.* 2000; 105 (3, Pt 1): 538–541. DOI: 10.1542/peds.105.3.538.
  99. Hamvas A., Trusgnich M., Brice H. et al. Population-based screening for rare mutations: high-throughput DNA extraction and molecular amplification from Guthrie cards. *Pediatr. Res.* 2001; 50 (5): 666–668. DOI: 10.1203/00006450-200111000-00021.
  100. Овсянников Д. Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А. Врожденный дефицит белков сурфактанта. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014; (1 (3)): 80–90. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyuy-defitsit-belkov-surfaktanta/viewer> / Ovsyannikov D. Yu., Belyashova M.A., Krushel'nitskiy A.A. [Congenital deficiency of surfactant proteins]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2014; (1 (3)): 80–90. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyuy-defitsit-belkov-surfaktanta/viewer> (in Russian).
  101. Floros J., Fan R. Surfactant protein A and B genetic variants and respiratory distress syndrome, allele interactions. *Biol. Neonate.* 2001; 80 (Suppl. 1): 22–25. DOI: 10.1159/000047173.
  102. Kurland G., Deterding R.R., Hagoood 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.
  103. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International

- Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.* 2020; 40 (1): 24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x.
104. Chinn I.K., Chan A.Y., Chen K. et al. Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: A working group report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (1): 46–69. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.009.
105. Leonardi L., Rivalta B., Cancrini C. et al. Update in primary immunodeficiencies. *Acta Biomed.* 2020; 91 (11, Suppl.): e2020010. DOI: 10.23750/abm.v91i11-S.10314.
106. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1684065/>
107. 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.
108. 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. Schroeder S.A., Swift M., Sandoval C., Langston C. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 39 (6): 537–543. DOI: 10.1002/ppul.20209.
110. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. / Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B. et al. [Mass gain manual for human DNA mass gain analytical sequencing (MPS) mass gain (2018 Revision, Version 2)]. *Meditsinskaya genetika.* 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (in Russian).
111. Анникаев А.Ю., Ломоносов А.М. Применение секвенирования нового поколения (NGS) в клинической практике. *Лабораторная служба.* 2014; 3 (1): 32–36. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2014/1/032305-2198201415/> / Anikaev A.Yu., Lomonosov A.M. [Clinical applications of next-generation sequencing (NGS)]. *Laboratornaya sluzhba.* 2014; 3 (1): 32–36. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2014/1/032305-2198201415/> (in Russian).
112. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
113. Воинова В.Ю., Николаева Е.А., Щербакова Н.В., Яблонская М.И. Высокопроизводительное секвенирование ДНК для идентификации генетически детерминированных заболеваний в педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019; 64 (1): 103–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-103-109. / Voinova V.Yu., Nikolaeva E.A., Shcherbakova N.V., Yablonskaya M.I. [High-performance DNA sequencing to identify genetically determined diseases in pediatric practice]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2019; 64 (1): 103–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-103-109 (in Russian).

Поступила: 16.01.23

Принята к печати: 03.03.23

Received: January 16, 2023

Accepted for publication: March 03, 2023

#### Информация об авторах / Authors Information

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Director, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”, Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Кондратьева Елена Ивановна** — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Elena I. Kondratyeva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of

Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Союза педиатров России; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: [orgkomitet@pediatr-russia.ru](mailto:orgkomitet@pediatr-russia.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

**Leyla S. Namazova-Baranova**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; Head of Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief freelance pediatric specialist in preventive medicine, Healthcare Ministry of the Russian Federation, President of the Union of Pediatricians, Russia; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: [orgkomitet@pediatr-russia.ru](mailto:orgkomitet@pediatr-russia.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

**Кутев Сергей Иванович** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: [mgnc@med-gen.ru](mailto:mgnc@med-gen.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

**Sergey I. Kutsev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: [mgnc@med-gen.ru](mailto:mgnc@med-gen.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

## Участие авторов

**Кондратьева Е.И.** — концепция и дизайн исследования, подготовка текста и литературы, описание особенностей наследственных заболеваний у детей

**Авдеев С.Н.** — описание наследственных заболеваний взрослых, редактирование текста

**Намазова-Баранова Л.С.** — концепция и дизайн исследования, обсуждение наследственных заболеваний легких у детей, редактирование текста

**Кутев С.И.** — координация работы авторской группы, проверка статьи, концепция и дизайн табличных данных по генетике наследственных заболеваний, подготовка части по молекулярной диагностике

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

## Authors Contribution

**Kondratyeva E.I.** — concept and design of the study, preparation of text and literature, description of the features of hereditary diseases in children

**Avdeev S.N.** — description of hereditary diseases in adults, text editing.

**Namazova-Baranova L.S.** — study concept and design, discussion of hereditary lung diseases in children, text editing

**Kutsev S.I.** — coordination of the work of the author's group, review of the article, concept and design of tabular data on the genetics of hereditary diseases, preparation of the part on molecular diagnostics

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.



**Николай Семенович Молчанов (1899–1972)** — академик АМН СССР, доктор медицинский наук, профессор, генерал-лейтенант медицинской службы, главный терапевт военно-медицинского управления МО СССР, начальник кафедры терапии усовершенствования врачей № 1 Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, председатель Санкт-Петербургского общества терапевтов имени С.П.Боткина.

Николай Семенович Молчанов родился в городе Гдове Псковской губернии в большой семье священника. В 1918 г. с отличием окончил 10-ю Петербургскую гимназию и поступил на лечебный факультет Военно-медицинской академии. В годы Гражданской войны совмещал учебу с работой санитаром дезинфекционного отдела по борьбе с сыпным тифом.

В 1923 г. по окончании академии Н.С.Молчанов начал практическую деятельность в качестве ординатора инфекционного, а затем 2-го терапевтического отделения 1-го Московского коммунистического военного госпиталя № 3 (ныне ГВКГ им. Н.Н.Бурденко), а также служил младшим врачом 61-го кавалерийского полка. В 1925 г. в составе группы военных советников командирован в особый район Китая. По возвращении назначен старшим ординатором терапевтического отделения, а затем начальником физиотерапевтического отделения Московского военного госпиталя № 3 (ныне ЦВКГ им. П.В.Мандрыка).

В 1931 г. Н.С.Молчанов вернулся в Военно-медицинскую академию в качестве младшего преподавателя кафедры физиотерапии и курортологии, параллельно под руководством профессора Н.Н.Савицкого активно занимался научной деятельностью. В 1935 г. получил ученую степень кандидата медицинских наук, в 1937 г. — назначение на должность старшего преподавателя кафедры пропедевтики внутренних болезней, в 1938 г. защитил докторскую диссертацию, в 1940 г. стал профессором кафедры внутренних болезней.

В годы Великой Отечественной войны Н.С.Молчанов был главным терапевтом армии на Брянском фронте, с июля 1942 г. — главным терапевтом 54-й армии, а затем Волховского (1942–1944), Карельского (1944–1945) и 1-го Дальневосточного (1945) фронтов, а также участником обороны Москвы, Ленинграда, Ленинградско-Новгородской, Выборгско-Петрозаводской, Петсамо-Киркинесской и Маньчжурской наступательных операций. Даже в такие тяжелые времена Николай Семенович не прекращал научной деятельности. Признание и известность в медицинском сообществе ему принесли исследования в области пульмонологии. Военные условия заставили глубоко изучить различные поражения легких — пневмониты, кровоизлияния, ателектазы, нагноительные процессы, пневмонии, а также сепсис и газовую инфекцию. Работы, проведенные в эти годы, имеют огромную практическую значимость. Николай Семенович предложил классификацию пневмоний у раненых (1943), одним из первых начал успешно применять для их лечения пенициллин и другие антибактериальные препараты. Под руководством Н.С.Молчанова создан первый терапевтический полевой подвижный госпиталь. Собранный материал по выявлению и лечению заболеваний внутренних органов у раненых и контуженых обобщен в 29-м томе труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1951).

В 1946 г. Н.С.Молчанов в звании генерал-майора медицинской службы вернулся в Военно-медицинскую академию на должность заместителя начальника кафедры госпитальной терапии с курсом военно-полевой терапии, а в 1948 г. возглавил ее. Этой кафедрой, позднее преобразованной в кафедру терапии для усовершенствования врачей, Николай Семенович руководил до конца своей жизни. С 1956 г. он являлся главным терапевтом Министерства обороны СССР, одновременно с 1956 по 1958 гг. возглавлял кафедру клинической и военно-полевой терапии ЦИУВ.

Окончание см. на стр. 272