

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2024

УДК 616.24-056.7-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

НЗ1

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 20.12.2023 г., протокол № 12

Авторы: канд. мед. наук, доц. В. И. Бобровничай, доц. Н. В. Микульчик, канд. мед. наук, доц. А. Г. Чистый, ст. преп. Е. Е. Чиркун

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета О. Н. Романа; 2-я каф. детских болезней Гродненского государственного медицинского университета

Наследственные болезни легких у детей : учебно-методическое
НЗ1 пособие / В. И. Бобровничай [и др.]. – Минск : БГМУ, 2024. – 36 с.
ISBN 978-985-21-1498-1.

Излагаются в краткой форме современные знания о частоте встречаемости, клинико-генетической характеристике, диагностике и лечении определенных наследственных болезней легких у детей.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.24-056.7-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-1498-1

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2024

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТ — альфа-1-антитрипсин

АВМ — артериовенозные мальформации

АДА — аденозиндезаминаза

МВ — муковисцидоз

МВТР — муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости

НБЛ — наследственные болезни легких

НГТ — наследственная геморрагическая телеангиэктазия

ОВИН — общий вариабельный иммунодефицит

ПВД — первичные иммунодефициты

ПЦД — первичная цилиарная дискинезия

СВО — синдром Вискотта–Олдрича

ТГСК — трансплантация гемопоэтической стволовой клетки

ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

ХГБ — хроническая гранулематозная болезнь

SP-A — белок сурфактанта А

SP-B — белок сурфактанта В

SP-D — белок сурфактанта D

SP-C — белок сурфактанта С

GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий
фактор

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 7 ч.

НБЛ являются одной из наиболее трудных проблем в педиатрии с точки зрения как диагностики, так и лечения и их профилактики. Успех терапевтических мероприятий во многом зависит от определения истинного характера патологического процесса, его ранней диагностики. В связи с этим важно формирование у врача соответствующей «диагностической настроенности», повышение его осведомленности в области знаний по НБЛ. Это позволит своевременно выявлять таких пациентов, правильно организовывать их обследование и лечение.

Цель занятия: изучить основные вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, диагностики и лечения НБЛ у детей.

Задачи занятия:

- разобрать классификацию НБЛ у детей, дать определение наиболее часто из них встречающимся;
- изучить частоту встречаемости, этиологию и патогенез наиболее часто встречающихся НБЛ у детей;
- разобрать особенности клинических проявлений наиболее часто встречающихся НБЛ у детей;
- изучить основные лабораторные и инструментальные диагностические критерии наиболее часто встречающихся НБЛ у детей;
- изучить основные принципы и методы лечения наиболее часто встречающихся НБЛ у детей.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из анатомии, гистологии, нормальной и патологической физиологии — анатомию и эмбриогенез органов дыхательной системы, внутриутробное и постнатальное функционирование дыхательной системы в норме и при патологии;
- из биологии — понятие о генах, хромосомах, типах наследования, роль генетических мутаций, правила составления родословных;
- из пропедевтики детских болезней — анатомо-физиологические особенности дыхательной системы, семиотику ее поражений, правила обследования детей с заболеваниями органов дыхания;
- из фармакологии — фармакокинетику и фармакодинамику антибактериальных, муколитических, бронхолитических и противовоспалительных лекарственных средств, препаратов для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей.

2. Понятие о моногенных, аутосомных заболеваниях, роль генетических мутаций.
3. Признаки доминантного и рецессивного наследования.
4. Патофизиологические и морфологические изменения в легких при заболеваниях органов дыхания.
5. Современные методы диагностики болезней легких у детей.
6. Механизм действия и характеристика муколитиков и мукоурегуляторов.
7. Принципы антибактериальной терапии болезней легких у детей.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения наследственного легочного альвеолярного протеиноза.
2. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения легочного альвеолярного микролитиаза.
3. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения ПИД.
4. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения первичной легочной гипертензии.
5. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения спонтанного семейного пневмоторакса.
6. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения МВ.
7. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения дефицита ААТ.
8. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения синдрома Ослера–Рандю–Вебера.
9. Определение, тип наследования, основные формы, клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения ПИД.
10. Определение, тип наследования, клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения первичных гипер-IgM-синдромов.
11. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения СВО.
12. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения ОВИН.
13. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения агаммаглобулинемии с дефицитом В-клеток.

14. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения селективного дефицита IgA.

15. Определение, тип наследования, основные клинические проявления, диагностические критерии и основные принципы лечения ХГБ.

ВВЕДЕНИЕ

НБЛ — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, клиническую картину которых определяет поражение легких. Они различаются дефектами, которые произошли в системе хранения генетической информации, имеют разные типы наследования, патогенез, клинические проявления, однако тяжесть заболевания и прогноз жизни пациента, как правило, обусловлены изменениями органов дыхания. Наиболее полно наследственные болезни, в том числе и бронхолегочной системы, обобщены и описаны в регистре наследственных болезней человека МИМ (Mendelian Inheritance of Man), где они сгруппированы, исходя из типа наследования патологии. НБЛ являются актуальной проблемой современной медицины, что обусловлено сложностью их диагностики и лечения, непрерывно прогрессирующим течением патологического процесса, ранней инвалидизацией пациентов.

Клинические варианты НБЛ многообразны. Выделяют собственно НБЛ без одновременного вовлечения других органов и наследственные болезни, при которых изменения в легких являются лишь одним из их проявлений. К первой группе заболеваний относятся такие болезни как первичный легочный альвеолярный протеиноз, легочный альвеолярный микролитиаз, ПИД, семейный спонтанный пневмоторакс, первичная легочная гипертензия, идиопатический фиброз легких и др., к второй — МВ, альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, все формы ПИД и др.

Изменения в легких при НБЛ отличаются вариабельностью. При одних болезнях (ПИД, ПЦД, синдром Марфана, синдром Элерса–Данлоса и др.) формируются преимущественно бронхоэктазы, при других (идиопатический фиброзирующий альвеолит, идиопатический гемосидероз легких, альфа-1-антитрипсиновая недостаточность) — преимущественно пневмосклероз, легочная гипертензия, а при муковисцидозе, например, указанные выше варианты изменений в легких могут сочетаться между собой в одинаковой степени. Большая база данных об этих заболеваниях размещена на сайте <https://www.orpha.net/>.

Частота наследственной патологии легких в структуре болезней органов дыхания у детей по данным разных авторов колеблется от 0,6 % до 6 %. Однако, их истинная частота в популяции остается неизвестной,

т. к. эти заболевания часто вообще не диагностируются. Нередко врачи ошибочно принимают НБЛ за обычные формы хронических неспецифических заболеваний легких. Вместе с тем, успех лечения и прогноз заболевания зависят от своевременности постановки правильного диагноза. Поэтому важно формирование у врача соответствующей «диагностической настроенности», умения выделить характерные клинические признаки. Одним из путей решения данной проблемы является повышение осведомленности врачей в области знаний по НБЛ.

В предлагаемом учебно-методическом пособии представлены в краткой форме современные знания о частоте встречаемости, клинико-генетической характеристике, диагностике и лечении НБЛ у детей.

СОБСТВЕННО НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Наследственный легочный альвеолярный протеиноз — генетически гетерогенные нарушения, приводящие к накоплению в альвеолярной и интерстициальной ткани легких SP-A и SP-C, кристаллов холестерина в виде Шик-положительных гранул без воспалительной реакции.

Этиология. Причиной возникновения заболевания являются мутации:

- в гене, кодирующем SP-B, расположенном в хромосоме 2;
- гене, кодирующем белок ABCA3, расположенном в хромосоме 16;
- генах, кодирующих рецептор GM-CSF.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Частота встречаемости: наследственный дефицит сурфактантного белка В 1 : 1 000 000 новорожденных, наследственный дефицит ABCA3 — неизвестна, мутации в генах, кодирующих рецептор GM-CSF — 0,2 : 1 000 000 новорожденных.

Патогенез. SP-B, SP-C и глицерофосфолипиды сурфактанта ответственны за уменьшение поверхностного натяжения на границе воздух-жидкость. SP-A и SP-D связаны с иммунной защитой респираторного тракта. Мутации гена, кодирующего SP-B, приводят к дефициту SP-B, что нарушает внутриклеточный транспорт и образование ламелярных телец в альвеолоцитах 2-го типа с вторичным накоплением SP-A и SP-C внутри альвеол. Возникает респираторный дистресс-синдром.

Белок ABCA3 локализуется в ламелярных тельцах и, вероятно, участвует в транспорте компонентов сурфактанта. Мутации в гене ABCA3 способствуют образованию аномальных ламелярных телец и нарушению функции альвеолоцитов 2-го типа.

GM-CSF принимает участие в удалении легочного сурфактанта альвеолярными макрофагами. Мутации в генах, кодирующих рецептор GM-CSF,

возможно нарушают передачу его сигналов и, тем самым, могут влиять на катаболизм сурфактанта.

Мутации гена сурфактантного протеина В, гена АВСА3 вызывают доминирующий гистологический паттерн — легочный альвеолярный протеиноз. Но мутации гена АВСА3, кроме легочного альвеолярного протеиноза, могут вызывать и хронический пневмонит младенцев, десквамативную интерстициальную пневмонию и неспецифическую интерстициальную пневмонию.

Клиника. Клинически наследственный дефицит сурфактантного белка В проявляется респираторным дистресс-синдромом у доношенных новорожденных, а также его осложнениями (сердечная недостаточность, внутрижелудочковые кровоизлияния, напряженный пневмоторакс, бронхолегочная дисплазия, сепсис и смерть в неонатальном периоде). 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. При прогрессировании дыхательной недостаточности развивается сердечная недостаточность. Гипоксемия, гиперкапния, артериальная гипотензия, колебания артериального давления и слабая перфузия головного мозга способствуют развитию внутричерепных осложнений. Рентгенологические признаки альвеолярного протеиноза характеризуются диффузными уплотнениями по типу «матового стекла», утолщением междольковых перегородок, что придает легким вид «булыжной мостовой».

Дебют, клинические проявления и прогноз у большинства детей с наследственным дефицитом АВСА3 идентичны таковым при наследственном дефиците SP-B, но описаны и менее острые формы у детей старше 2 лет. Возраст дебюта заболевания у пациентов с мутациями в гене GM-CSF обычно приходится на младенчество или детство, но может также возникать у взрослых, особенно у пациентов с мутациями в гене CSF2RB. Клиническая картина может быть как бессимптомной, так и с тяжелой дыхательной недостаточностью. 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. Течение прогрессирующее, летальный исход возможен через 1–2 года после появления симптомов.

Лечение. При дефиците сурфактантного белка В и АВСА3 единственным эффективным методом лечения является трансплантация легких.

Пятилетняя выживаемость у пациентов с дефицитом сурфактантного белка В составляет около 50 %. При болезни, обусловленной мутациями в генах, кодирующих рецептор GM-CSF, временное улучшение дают ингаляции с N-ацетилцистеином, эффективен периодический лаваж легких. В настоящее время разрабатываются и апробируются новые варианты медикаментозной терапии. К ним можно отнести применение ритуксимаба — препарата, содержащего синтетические моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов, а также лечение рекомбинантным GM-CSF.

Легочный альвеолярный микролитиаз — редкое наследственное заболевание, характеризующееся обширным отложением в альвеолах кристаллов трифосфата и карбоната кальция, в последствие вызывающих фиброзные изменения в межальвеолярных перегородках, что приводит к проблемам с дыханием.

Этиология. Заболевание обусловлено мутацией в гене SLC34A2, кодирующем котранспортер фосфата натрия, тип IIb в альвеолоцитах 2-го типа, расположенном в хромосоме 4.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный с полной пенетрантностью.

Частота встречаемости: неизвестна. Заболевание распространено во всем мире, особенно в Турции, Японии и Италии. Примерно в $\frac{1}{3}$ случаев патология носит семейный характер.

Патогенез. Альвеолоциты 2-го типа производят и перерабатывают сурфактант. Рециркуляция сурфактанта высвобождает фосфаты в альвеолы. Котранспортер фосфата натрия, типа IIb помогает выводить фосфаты из альвеол. Вследствие мутации гена SLC34A2 нарушается активность белка котранспортера фосфата натрия, типа IIb, что приводит к накоплению трифосфата и карбоната кальция в виде кристаллов слоистой структуры размером 50–200 мкм. Через много лет эти отложения в конечном итоге вызывают обширные фиброзные изменения легочной ткани, что приводит к дыхательной недостаточности.

Клиника. Клиническая картина отражает развитие фиброза, как правило, у взрослых пациентов, но описаны случаи и детей с симптомами болезни. На протяжении длительного времени заболевание протекает бессимптомно и выявляется случайно при рентгенографии легких по другим причинам. Состояние обычно медленно ухудшается в течение многих лет. У пациентов, преимущественно взрослых, с этой патологией могут развиваться постоянный кашель, боль в груди, одышка в покое и при физической нагрузке, глубоком вдохе и кашле. Симптоматика может развиваться раньше и быть более выраженной при неблагоприятном воздействии внешних факторов (курение, иные заболевания легких и др.). Рентгенологическими критериями являются диффузные симметричные мелкие образования костной плотности в легких (симптом «песчаной бури»), усиление рисунка. На компьютерной томограм-

ме органов грудной клетки выявляются микроочажки; у детей возможна картина по типу «матового стекла». Кальцинаты могут быть в других органах (почки, желчный пузырь, клапаны сердца).

Лечение. В настоящее время единственным эффективным методом лечения является трансплантация легких. Есть отдельные сообщения о применении динатрий-этиндроната, под влиянием которого отложение фосфатов в легких прекращается.

Первичная цилиарная дискинезия — наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе 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. Характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин), в половине случаев полным или неполным обратным расположением внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии.

Синдром Зиверта–Картагенера, включающий обратное расположение внутренних органов (или изолированную декстрокардию), хронический процесс в легких и хронический синусит, рассматривается как классическая форма ПЦД.

Этиология. На портале OMIM (<https://www.omim.org/>) указано 45 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД (мутации генов DNAH5, DNHI1, DNAH11, кодирующих синтез тяжелых цепей динеинов, мутации генов, вызывающие нарушения радиальных спиц и микротрубочек).

Тип наследования: чаще аутосомно-рецессивный, однако описаны и более редкие X-сцепленные формы заболевания.

Частота встречаемости: от 1 : 10 000 до 1 : 30 000 новорожденных.

Патогенез. Генетически детерминированные дефекты структуры ресничек вызывают их дисфункцию. Полная неподвижность или неадекватная активность ресничек мерцательного эпителия респираторной системы приводит к нарушению ее очищения, секрет застаивается, а затем инфицируется. Формируются рецидивирующие респираторные инфекции, а впоследствии — хронический бронхит, хронический синусит, назальный полипоз; из-за постоянного воспаления слуховой трубы — нередко и хронический средний отит со снижением слуха. Дефект динеиновых ручек реснитчатого эпителия кишки плода нарушает ротацию внутренних органов. Это приводит к их зеркальному расположению. Примерно 50 % больных ПЦД имеют обратное расположение внутренних органов. В условиях одной семьи возможны различные варианты ПЦД как с обратным расположением внутренних органов, так и без situs viscerum inversus. Дискинезия жгутика сперматозоидов

у лиц мужского пола часто обуславливает бесплодие. Фимбрии фаллопиевых труб у женщин также имеют аномальное строение, хотя при этом случаи женского бесплодия у больных с ПЦД единичны, однако нередко наблюдается внематочная беременность. Аномальное функционирование ресничек, расположенных в других органах и системах, ведет к формированию таких крайне редких проявлений, как пигментная ретинопатия, билиарный цирроз печени, внутренняя гидроцефалия, поликистоз почек.

Клиника. В клинической картине ПЦД на первый план выступает поражение респираторной системы: пневмонии и/или респираторный дистресс, требующих интенсивной терапии в периоде новорожденности, рецидивирующие воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием бронхоэктазов и пневмофиброза, поражение ЛОР-органов (нередко с первых дней жизни ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, прогрессирующее снижение слуха вплоть до его потери). Заболевание характеризуется нарушением в репродуктивной сфере (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). В настоящее время нет «золотого стандарта» диагностики ПЦД.

Диагноз ПЦД устанавливается на основании:

- характерных данных анамнеза и клинической картины;
- результатов анализа частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии;
- результатов электронной микроскопии биоптатов слизистой оболочки носа или бронха (обнаружение аномалий строения ресничек мерцательного эпителия);
- спермограммы лиц мужского пола в возрасте старше 15 лет (наличие тотальной или субтотальной астенозооспермии), результатов электронной микроскопии сперматозоидов (аномалии строения жгутиков), медико-генетического обследования (анализ родословной, данные молекулярно-генетического исследования генов, связанных с развитием ПЦД).

Лечение. Целью терапии ПЦД является восстановление или поддержание нормальной функции легких.

Рекомендовано использование различных методик, способствующих очистке дыхательных путей. Основным лечебно-реабилитационным мероприятием для детей с ПЦД является кинезитерапия. При назальных симптомах (заложенность носа, постоянное выделение слизи) показано промывание носовых ходов гипертоническим раствором натрия хлорида, назальный душ.

При обострении хронического процесса в легких, синусита рекомендуется агрессивное антибактериальное лечение в соответствии с чувствительностью выделенных возбудителей. Наиболее характерными микробными патогенами при ПЦД являются *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, реже *M. catarrhalis*, у взрослых *P. Aeruginosa*. Препаратом выбора в большинстве

случаев является амоксициллин + клавулановая кислота, могут быть использованы цефалоспорины 2–3-го поколения. Антибиотики назначают в максимально допустимых для данного возраста дозах и используют парентерально или внутрь (в зависимости от состояния пациента), также используется ступенчатый метод введения. Длительность курса лечения — от 1 до 3 нед. При высеве *P. aeruginosa* терапия проводится аналогично протоколам лечения больных МВ.

При наличии бронхоспазма показано назначение ингаляционной бронхоспазмолитической терапии.

Рекомендуется проведение курсового лечения пероральными муколитическими препаратами (наиболее часто используются ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин). Есть данные об эффективности ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида.

Хирургическое лечение. Резекции легких в настоящее время практически не производятся. Описаны случаи пациентов с ПЦД, которым проводилась трансплантация легких, однако они касаются взрослых больных. Полипэктомию рекомендуется проводить только в случаях тяжелой назальной обструкции, т. к. полипы у пациентов с ПЦД быстро рецидивируют. Терапия топическими интраназальными стероидами может быть рекомендована пациентам с сопутствующим аллергическим ринитом.

При частых обострениях хронического синусита рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении операции с целью улучшения аэрации и дренажа параназальных синусов.

Спонтанный семейный пневмоторакс — наследственное заболевание, характеризующееся накоплением воздуха в плевральной полости с развитием коллапса легкого, возникающее у субъектов, не имеющих травматического повреждения легких или грудной клетки, не страдающих каким-либо заболеванием легких.

Этиология. Мутации в гене *FLCN*, кодирующем синтез белка фолликулина, расположенном в хромосоме 17.

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Частота встречаемости: неизвестна.

Патогенез. Механизм разрыва легкого связан с повышением градиента давления легкое/плевра. Разрыву подвергаются участки буллезного вздутия, растяжимость которых меньше, чем нормальных альвеол.

Клиника. Основными клиническими симптомами заболевания являются внезапно возникающая боль в плече или груди со стороны пневмоторакса, диспноэ, цианоз, кашель. При осмотре — смещение сердечной тупости, верхушечного толчка и трахеи. Диагноз подтверждается характерными рентгенологическими признаками. В анамнезе семейные случаи спонтанного пневмоторакса, при исключении наследственных, врожденных и приобретенных

заболеваний, которые могут осложниться пневмотораксом. Большинство пациентов — подростки или взрослые мужчины. Независимые факторы риска пневмоторакса — астеническое телосложение, молодой возраст, курение, возникновение пневмоторакса в покое.

Лечение. При пневмотораксе без клапанного механизма оксигенотерапия (по 30–60 мин несколько раз в день). Если пневмоторакс не уменьшается, показана эвакуация воздуха через дренаж с подводным клапаном (с поддержанием давления в плевральной полости порядка 5 см H₂O). В случаях повторного пневмоторакса при наличии поверхностных булл прибегают к плевродезу — введению в полость плевры талька, тетрациклина и других веществ, способствующих склерозированию.

Первичная легочная гипертензия — прогрессирующее наследственное заболевание, характеризующееся сетевидным поражением эндотелиальных клеток легочных артериол, окклюзией малых легочных артерий, повышенным давлением легочных артерий, правосторонней сердечной недостаточностью и высоким риском внезапной смерти, не связанные с какой-либо врожденной или приобретенной патологией сердца и легких.

Этиология. Около 300 мутаций в гене BMPR2, кодирующем рецептор типа II к белку костного морфогенеза, расположенного в хромосоме 2, а также мутации в гене MADH9. Полагают, что 15–20 % пациентов с первичной легочной гипертензией имеют семейную форму заболевания; отдельные случаи могут быть следствием спорадической генетической мутации.

Тип наследования: аутосомно-доминантный. Описан случай аутосомно-рецессивного наследования заболевания.

Частота встречаемости: от 0,7 : 1 000 000 до 4,4 : 1 000 000 детей.

Патогенез. Мутации в гене BMPR2 мешают нормальной ответной реакции клеток легких на повреждающие агенты (например, инфекции). Повреждение сосудов легкого провоцирует эндотелиальную дисфункцию с повышением продукции вазоконстрикторного пептида эндотелина-1 при снижении выработки медиаторов вазодилатации (простациклина и оксида азота). Вазоконстрикция приводит к затруднению кровотока в сосудах легких, что в свою очередь запускает патологический каскад ремоделирования преимущественно дистальных легочных артерий (гиперплазия интимы, гипертрофия гладких мышечных клеток, фиброз адвентиции). Формируются периваскулярные воспалительные инфильтраты, локальные тромботические повреждения, окклюзия сосудов с развитием легочной гипертензии.

Клиника. Характерным для этой патологии является наличие выраженной легочной гипертензии при отсутствии признаков заболеваний легких и сердца. Клинически заболевание характеризуется быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, выраженным цианозом, повторными синкопальными состояниями. Иногда могут отмечаться боль в области сердца.

При объективном исследовании определяются раннее появление симптома «барабанных палочек», набухание шейных вен, пульсация правого желудочка, расщепление и акцент II тона над легочной артерией, систолический шум над трехстворчатым клапаном, возможен ритм галопа, увеличение печени, отеки нижних конечностей.

При выполнении электрокардиографии и эхокардиографии обнаруживаются признаки перегрузки и гипертрофии правого желудочка. Нередко регистрируются различные отклонения при исследовании дыхательной функции легких. Наблюдается сгущение крови с резким увеличением показателя гемоглобина и гематокрита.

Лечение. Поддерживающая терапия включает коррекцию гипоксемии (кислородотерапия), ацидоза, антикоагулянты (рутинно варфарин, альтернатива аспирин), диуретики (фуросемид, гидрохлортиазид, спиронолактон). При резком обострении — ингаляция оксида азота. При тяжелой легочной гипертензии с выраженной гипоксемией и низким сердечным выбросом с тяжелой сердечной и дыхательной недостаточностью показана процедура ЭКМО.

Специфическая терапия включает назначение детям бозентана (антагонист рецепторов эндотелина-1) и силденафила (влияет на путь NO-цГМФ).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ, СОЗДАЮЩИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ

Муковисцидоз — одно из наиболее частых наследственных заболеваний, характеризующееся нарушением функции экзокринных желез практически всех органов и систем, однако тяжесть заболевания и прогноз жизни пациента, как правило, обусловлены изменениями органов дыхательной системы.

Этиология. Около 600 мутаций в гене *МВ*, кодирующем белок трансмембранного регулятора проводимости *МВ*. Расположен в середине длинного плеча хромосомы 7.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Частота встречаемости: от 1 : 377 до 1 : 90 000 новорожденных; в Республике Беларусь 1 : 6000 новорожденных.

Патогенез. Мутации гена *МВ* ведут к нарушению синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости *МВ*. В результате в эпителиальных клетках, выстилающих выводные протоки экзокринных желез, хлорные каналы становятся патологически непроницаемыми для ионов хлора при гиперабсорбции натрия и одновременном поступлении в клетку воды. Следствием являются сгущение секретов экзокринных желез, затруднение их эвакуации и вторичные прогрессирующие изменения (фиброз

и функциональная недостаточность) заинтересованных органов, прежде всего легких, поджелудочной железы, печени, кишечника. Повышенная секреция густой и чрезмерно вязкой слизи тормозит движение ресничек эпителия дыхательных путей, что ведет к мукоцилиарной недостаточности, к застою секрета и создаются благоприятные условия для развития инфекционного процесса. При хроническом воспалении развивается фатальное поражение легких, приводящее к гибели больного. Основными возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы печени и кишечника нарушается расщепление пищи и прежде всего жирового компонента с развитием белково-энергетической недостаточности. Из-за обструктивной азооспермии лица мужского пола, как правило, бесплодны.

Клиника. МВ характеризуется широким спектром клинических проявлений. Обусловленные заболеванием нарушения в пораженных органах разнообразны как по степени тяжести, так и по скорости прогрессирования. Болезнь проявляется при рождении, чаще на первом году жизни, иногда в зрелом возрасте.

В неонатальном периоде МВ проявляется признаками меконияльного илеуса и в ряде случаев перитонитом, связанным с перфорацией стенки кишки. Причиной интестинальной обструкции могут быть разные заболевания, но в 80 % случаев это МВ.

В грудном возрасте типичными проявлениями МВ являются респираторные симптомы, и/или симптомы со стороны пищеварительной системы, и/или задержка физического развития. Респираторные симптомы в виде одышки, покашливания, постепенно усиливающегося до частого, малопродуктивного, принимающего коклюшеподобный характер кашля иногда отмечаются с рождения. Они могут быть рецидивирующими или постоянными. Бронхолегочная патология протекает в виде затяжных обструктивных бронхитов, бронхиолитов, пневмоний. Последние, как правило, двусторонние, они могут осложняться деструкцией. Заболевания рефрактерны к терапии, рецидивируют, у части детей — с высевом синегнойной палочки. Основными симптомами кишечного синдрома являются частый, неоформленный, замазкообразный, обильный, жирный, зловонный стул и метеоризм. Каловые массы с трудом смываются с пеленок и горшка. Симптомы появляются нередко при переходе с грудного на смешанное или искусственное вскармливание ребенка. Ректальный пролапс отмечается примерно у 15 % пациентов. Рецидивирующие респираторные нарушения и расстройство пищеварения закономерно приводят к белково-энергетической недостаточности.

В дошкольном, школьном или зрелом возрасте признаки болезни становятся особенно выраженными. В легких формируются вторичный хрониче-

ский бронхит, бронхоэктазы, пневмосклероз, буллы. Развиваются симптомы легочной и сердечной недостаточности, легочного сердца. Появляются деформации пальцев в виде барабанных палочек, ногтей в виде часовых стекол. Хронические синуситы развиваются практически у всех пациентов. У детей часто формируются полипы в носу, рецидивирующие после оперативного лечения. В печени прогрессирует фиброз с развитием у части пациентов цирроза печени, портальной гипертензии и гиперспленизма. Пациенты отстают в физическом развитии.

Диагноз МВ подтверждается при наличии неонатальной гипертрипсиногемии и/или характерных клинических проявлений МВ в сочетании с доказательствами нарушения функции МВТР, такими как увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез пациента и/или две патогенные мутации в гене МВТР, вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2, <http://www.cftr2.org>) (критерии, утвержденные Европейскими стандартами 2014 г. (пересмотр 2018 г.).

Лечение. Лечение МВ комплексное и направлено на поддержание хорошего нутритивного статуса (высококалорийная диета с большим содержанием жиров, заместительная терапия панкреатическими ферментами в рН-чувствительной оболочке, жирорастворимые витамины), уменьшение обструкции дыхательных путей (ингаляции растворов натрия хлорида, дорназы-альфа, прием муколитиков, бронхолитики и стероидные гормоны по показаниям, кинезитерапия), контроль инфекции дыхательных путей (агрессивная антибактериальная терапия, в том числе и профилактическая), лечение осложнений. В настоящее время в мире широкое распространение получила таргетная терапия МВТР-модуляторами (корректоры, потенциаторы, их комбинации), направленная на восстановление ионного транспорта при МВ. Корректоры — это лекарственные средства, позволяющие мутантному белку МВТР пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (кукурмин и др.). Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком МВТР (ивакафтор).

Дефицит α -1-антитрипсина — наследственное заболевание, основу которого составляет дефицит ингибитора протеаз ААТ, приводящий к формированию эмфиземы и/или поражению печени.

Этиология. 19 мутаций гена SERPINA1, расположенного на длинном плече хромосомы 14, кодирующего ААТ.

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Частота встречаемости: PiZZ от 1 : 3000 до 1 : 5000.

Патогенез. ААТ — это белок, большая часть которого синтезируется гепатоцитами и моноцитами, некоторая часть — альвеолярными макрофагами и эпителиальными клетками, относится к группе ингибиторов протеаз.

Его основная функция — инактивация избытка протеаз (в основном эластазы), выделяемых как нейтрофилами для уничтожения микробных тел и мельчайших ингалированных частиц, так и микроорганизмами. Содержится в альфа-1-фракции сыворотки крови и ее протективная активность 11 мкмоль/л. При дефиците ААТ эластаза разрушает легочный каркас (эластин в альвеолярных стенках) и способствует развитию деструкции легких, бронхоэктазов, эмфиземы. Накопление дефектного белка ААТ в печени вызывает ее поражение.

Здоровые люди в 90 % случаев имеют фенотип PiMM и уровень ААТ 20–25 мкмоль/л (150–350 мг%), в 5–9 % — фенотипы PiMS, PiMZ, PiM-ноль и 35 % нормального уровня. Болезнь развивается при фенотипах PiZZ, PiZS (уровень ААТ 3–7 мкмоль/л). При фенотипе PiZZ аномальный ААТ накапливается в гепатоцитах и вызывает цирроз печени в раннем возрасте.

Клиника. Начало заболевания в детском возрасте наблюдается крайне редко. У маленьких детей клинических проявлений нет. Редко у подростков, особенно курильщиков, возникают кашель, одышка при небольшой физической нагрузке, эпизоды бронхиальной обструкции. Первым проявлением заболевания могут быть пневмонии с быстрым развитием буллезной эмфиземы, легочной деструкции, обеднение кровотока в участках легких. К 35–40 годам развивается одышка, признаки хронического бронхита, эмфизема.

Заболевания печени могут развиваться в любом возрасте, включая механическую желтуху и цирроз в младенчестве.

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.

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.

Лечение. Еженедельное внутривенное введение ААТ (концентрат плазмы человека — Проластин и др.). Агрессивное лечение легочных инфекций, вакцинация против инфекций, контроль аэрополлютантов.

Синдром Ослера–Рандю–Вебера или наследственная геморрагическая телеангиэктазия — наследственное заболевание, характеризующееся сосудистыми дисплазиями с образованием телеангиэктазий на коже, слизистых оболочках респираторного и пищеварительного трактов, АВМ во внутренних органах.

Этиология. Описано пять генетических форм НГТ, обусловленных мутациями разных генов. Все эти мутации (> 600) связаны с TGF β -сигнальным путем и выявляются у 90 % больных с диагнозом НГТ, клинически подтвержденным согласно диагностическим критериям Curasao. Наиболее частые мутации в гене эндоглина (ENG), расположенном на длинном плече хромосомы 9 (61 % случаев НГТ 1-го типа); в гене активин-рецептороподобной киназы 1-го типа (ACVRL1), расположенном в хромосоме 12 (37 % случаев НГТ 2-го типа), в гене SMAD4 (кодирует белок, участвующий в сигнальном пути, в котором задействован трансформирующий β -фактор роста), расположенном в хромосоме 18 (2 % случаев НГТ).

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Частота встречаемости: от 1 : 5000 до 1 : 10 000.

Патогенез. В патогенезе заболевания ведущую роль играют морфологические и функциональные изменения сосудов. В их стенках развивается дегенерация и гипоплазия мышечного и эластического слоев, очаговое их истончение, а затем расширение просвета микрососудов. На ранней стадии патологического процесса развивается локальная дилатация посткапиллярной венулы. Затем это растяжение распространяется на артериолу, что в итоге приводит к формированию прямого их соединения без образования промежуточной капиллярной сети. В результате снижается давление крови и скорость ее тока в артериолах. Легочные артериовенозные аневризмы обуславливают развитие гипоксии, дыхательной недостаточности с формированием «барабанных палочек» и «часовых стекол». Вследствие чрезвычайно легкой ранимости сосудистой стенки в месте ее расширения, а также повышения фибринолитической активности крови пациенты склонны к кровотечениям и железодефицитной анемии.

Клиника. Наиболее ранним и частым проявлением НГТ являются носовые кровотечения. У трети больных они появляются в возрасте до 10 лет. Их частота и тяжесть увеличиваются с возрастом и рецидивируют, в среднем 18 раз в месяц, вызывая развитие железодефицитной анемии. На коже лица, рук и слизистых оболочек развиваются телеангиэктазии. Как правило, они имеют ярко-красный цвет, размером 3–10 мм, не пульсируют, бледнеют при надавливании. Со временем их количество увеличивается. В основном телеангиэктазии выявляются позже, чем появляются носовые кровотечения. АВМ в легких обычно имеют множественный характер и поражают преимущественно нижние доли легких, бессимптомны. Развитие право-левого шунтирования крови проявляется гипоксией, одышкой и, в конечном итоге, легочной гипертензией. Основным симптомом легочных АВМ является одышка при физической нагрузке. АВМ могут разрываться и вызывать кровохарканье, легочные кровотечения. Наиболее опасным осложнением право-левого шунтирования крови считают неврологические нарушения, разви-

вающиеся вследствие парадоксальной эмболии. Легочные АВМ в 80–90 % являются проявлением болезни Рандю–Ослера–Вебера.

Наиболее часто церебральные сосудистые мальформации располагаются в головном мозге, реже — в спинном. Они могут кровоточить и быть причиной внутричерепных кровоизлияний и/или судорог. Средний возраст больных с внутричерепными кровоизлияниями при НГТ составляет 25 лет, реже оно может развиться в неонатальном периоде. Симптоматические спинальные АВМ встречаются редко, однако могут стать причиной серьезных потерь чувствительности и паралича в зависимости от уровня и степени поражения.

Печеночные АВМ наблюдаются у 40–75 % пациентов с НГТ. Клинические проявления зависят от преобладающего типа внутривенного шунтирования: сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, ишемическая холангиопатия и мезентериальная ишемия связаны с шунтированием крови между печеночной артерией и печеночной веной, портальная гипертензия при шунтировании крови между воротной веной и печеночной артерией, печеночная энцефалопатия при шунтировании крови между воротной веной и печеночной веной. Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом является наиболее частым проявлением печеночных АВМ.

В настоящее время для диагностики НГТ остаются актуальными критерии Curacao (1999 г.):

- рецидивирующие спонтанные носовые кровотечения;
- множественные телеангиэктазии на коже и слизистых оболочках;
- артериовенозные аневризмы внутренних органов (легких, головного и спинного мозга, печени, ЖКТ);
- наличие родственника первой линии родства, соответствующего первым трем критериям.

Диагноз считается подтвержденным, если у пациента имеются три или четыре критерия, возможным — при наличии двух критериев, сомнительным — менее двух критериев.

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.

Лечение. При острых носовых кровотечениях используется тампонирование полости носа, для минимизации возможного повреждения слизистой используются физиологический раствор или пневматическое тампонирование. Хирургическое лечение включает лазерные, химические и электрические методы эндоназальной коагуляции, дермопластику перегородки носа (пересадка кожи или буккальной слизистой), эмболизацию носовой артерии и закрытие носовой полости.

В настоящее время для лечения легочных АВМ методом выбора является эмболизация питающих мальформацию сосудов с помощью специальных спиралей и отделяемых надувных баллонов. Показанием к эмболизации является наличие АВМ размером более 3 мм даже при отсутствии симптомов.

В зависимости от локализации и размеров АВМ головного мозга для лечения могут применяться эмболизация АВМ, микрохирургические методики, использование стереотаксического радиоактивного облучения, а также их различные комбинации.

Для пациентов с анемией показан прием препаратов железа. Для остановки кровотечения из ЖКТ используют эндоскопическую лазерную коагуляцию. Эффективной терапии поражений печени нет.

Первичные иммунодефициты 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. Клинические проявления вариабельны 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. 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). Лечение и прогноз при ПИД зависят от конкретных нарушений. 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 экзома и микроматричный анализ геномного дисбаланса.

Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Барр) — это наследственное мультисистемное заболевание, характеризующееся неврологическими нарушениями, вариабельным иммунодефицитом, телеангиэктазиями, повышенным уровнем α -фетопротеина в сыворотке и хромосомной нестабильностью.

Этиология. Мутации в гене ATM, расположенном в хромосоме 11.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Частота встречаемости: от 1 : 40 000 новорожденных. Встречается во всем мире, чаще — в популяциях с повышенным уровнем кровного родства.

Патогенез. Продукт гена АТМ — АТМ-киназа контролирует клеточный цикл, внутриклеточный сигналинг, генную регуляцию и репарацию ДНК. Вследствие дефекта репарации ДНК, который часто вызывает гуморальный и клеточный иммунодефицит, приводит к прогрессирующей церебральной атаксии, глазокожной телеангиэктазии и рецидивирующим инфекциям респираторного тракта.

Клиника. На 2-м году жизни у детей появляется неустойчивая походка в результате нарушений в мозговых центрах. Позже у них возникают спонтанные движения верхних и нижних конечностей, косоглазие, мышечная слабость и затруднение речи. В возрасте 2–8 лет появляются телеангиэктазии сначала на склере глаз, затем коже ушей, шеи и конечностей. Дети часто болеют обычными респираторными инфекциями с формированием бронхоэктазов и пневмофиброза в легких. Оппортунистические инфекции не характерны. Респираторные поражения могут быть связаны также с нервно-мышечным дефицитом (нарушение глотания и хроническая аспирация, неэффективный кашель). При диагностике измеряется уровень иммуноглобулина (Ig) А и сывороточного α -1-фетопротеина, определяются дефекты Т-лимфоцитов. Генетическое тестирование необходимо для подтверждения диагноза.

Лечение. Специфические методы лечения не разработаны. Заместительная терапия иммуноглобулином. Антибактериальная терапия проводится профилактически для купирования инфекций. Лечение неврологических расстройств.

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся отсутствием либо резким снижением Т-лимфоцитов с (или без) вовлечения В-лимфоцитов, ранним развитием легочных изменений. Без ТГСК, заместительной терапии патология не совместима с жизнью.

T⁺ В⁺ТКИН, X-сцепленная — это тяжелое генетическое заболевание, встречающееся только у мальчиков, характеризуется отсутствием циркулирующих Т-лимфоцитов, нормальным или повышенным количеством В-лимфоцитов.

Этиология. Мутации в гене γ -цепи рецепторов для цитокинов (IL-2, 4, 7, 9, 15, 21), расположенном в хромосоме X.

Тип наследования: сцепленный с X-хромосомой.

Частота встречаемости: от 1 : 20 000 до 1 : 50 000 новорожденных.

Патогенез. В результате мутации гена гамма-цепи рецепторов для цитокинов (IL-2, 4, 7, 9, 15, 21) нарушается экспрессия рецепторов цитокинов.

Это приводит к нарушению передачи сигнала к клеткам и развитию блока дифференцировки Т-лимфоцитов и естественных киллеров. Вследствие этого у пациентов Т-лимфоциты либо полностью отсутствуют, или их количество резко снижено. Количество В-лимфоцитов, как правило нормальное, но может быть повышенным, но из-за отсутствия Т-лимфоцитов они не могут нормально функционировать. Уровень иммуноглобулинов резко снижен. Функция естественных клеток-киллеров обычно ухудшается.

Клиника. С первых дней или месяцев жизни инфекции дыхательных путей, пищеварительного тракта, кожи с плохим ответом на антибактериальную терапию, приобретающие рецидивирующий, а затем хронический характер. Гипоплазия вилочковой железы, периферические лимфоидные структуры недоразвиты. Вследствие атрофии ворсинок кишечника развивается мальабсорбция, диарея, не поддающаяся лечению, отставание в физическом развитии. Характерен упорный кандидоз. Экзема, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, как правило, ассоциированы с реакцией «трансплантат против хозяина», вызванной материнскими Т-лимфоцитами, проникшими через плаценту, либо в результате переливания необлученной крови. Диагноз ставится на основании клинических проявлений, анамнеза (близкородственный брак, смерть сибса в раннем возрасте от инфекций, наличие ПИД у родственников), лейкопении и лимфоцитопении в общем анализе крови, выраженной гипогаммаглобулинемии в сыворотке крови, отсутствии циркулирующих Т-лимфоцитов, нормального или повышенного количества В-лимфоцитов, молекулярно-генетического обследования.

Лечение. ТГСК. Противовирусная, антибактериальная и противогрибковая профилактика и лечение.

T⁻ В⁺ТКИН с аутосомно-рецессивным наследованием — это тяжелое генетическое заболевание, встречающееся как у мальчиков, так и у девочек, характеризуется отсутствием циркулирующих Т-лимфоцитов, нормальным или повышенным количеством В-лимфоцитов.

Этиология. Мутации в гене Jak3 (Janus activating kinase 3), гене IL7R α (α -цепи рецептора к интерлейкину 7), других генов.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Частота встречаемости: от 1 : 15 000 до 1 : 35 000 новорожденных.

Патогенез. Вследствие генетических дефектов нарушается передача сигналов к клеткам и развивается блок дифференцировки Т-лимфоцитов. Это приводит к тому, что у пациентов Т-лимфоциты либо полностью отсутствуют, либо их количество резко снижено. Содержание В-лимфоцитов соответствует норме или превышает ее.

Клиника. Выраженные инфекционные поражения дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, слизистых, кожи, поствакцинальные осложнения. Характерны постоянная молочница, кандидоз кожи и слизистых

оболочек, диарея, тяжелые вирусные инфекции (герпес, аденовирусы, цитомегаловирус). Диагностика, как и X-сцепленной T⁺ V⁺ТКИН.

Лечение. Единственным методом лечения является ТГСК. До ТГСК и после нее проводится заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного или подкожного введения до восстановления В-лимфоцитов донора. Этиотропная терапия вирусной, бактериальной и грибковой инфекции. С целью профилактики заболеваний, вызванных *Pneumocystis jiroveci* рекомендуется Ко-тримоксазол.

T- V- ТКИН-АДА недостаточность — это тяжелое генетическое комбинированное иммунодефицитное заболевание, характеризующееся недостаточностью фермента АДА.

Этиология. Мутации в гене ADA, расположенном в хромосоме 20.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Частота встречаемости: от 1 : 375 000 до 1 : 600 000 новорожденных.

Патогенез. Дефицит АДА в эритроцитах и лимфоцитах ведет к накоплению в них дезоксирибонуклеозидтрифосфата. Это подавляет синтез ДНК, вызывает преждевременный апоптоз лимфоцитов и приводит к лимфоцитопении, отсутствию основных факторов клеточного и гуморального иммунитета и, как следствие, к рецидивирующим инфекциям. Тяжесть нарушений зависит от дефекта в гене ADA. Если мутации полностью «выключают» работу фермента, то T-, V-лимфоциты и естественные киллеры отсутствуют полностью с младенчества, если мутации гена сохраняют частично активность фермента, то ТКИН может манифестировать в более позднем возрасте и характеризуется более легкими нарушениями.

Клиника. Полное отсутствие активности АДА проявляется сразу после рождения ребенка тяжелыми респираторными инфекциями и упорной диареей. Характерно наличие хондроостеодисплазии, нарушений со стороны ЦНС, легких, печени, почек, признаков инволюции тимуса. Имеются особенности поведения, такие как дефицит внимания, гиперактивность, агрессивность. Частичный дефицит АДА манифестирует у детей старше 1 года, но может и у пациентов в возрасте 15–39 лет. Частичное отсутствие активности фермента вызывает иммунологическую дисрегуляцию в виде аутоиммунной патологии: сахарный диабет I типа, гипопаратиреоидит, аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия. Возможна аллергическая манифестация (высокий уровень IgE). Диагноз подтверждает снижение либо полное отсутствие активности АДА в эритроцитах и лимфоцитах, молекулярно-генетическое исследование.

Лечение. ТГСК. Неспецифическая заместительная терапия проводится препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного или подкожного введения. Специфическая заместительная терапия заключается в регулярном введении полиэтилен-гликолизированной АДА, что приводит к клиническо-

му улучшению и 70–80 % выживаемости пациентов. Противовирусная, антибактериальная и противогрибковая профилактика и лечение.

Гипер-IgM-синдромы — это группа генетических заболеваний, характеризующихся рецидивирующими инфекциями при нормальном или повышенном уровне IgM в комплексе с резким снижением уровня IgG, IgA и IgE и нормальным числом В-лимфоцитов. Смертность обусловлена, в основном, интерстициальными пневмониями и поражениями печени.

Этиология. Мутации в гене CD40L (CD154) (кодирует формирование CD40L-лиганда на Т-лимфоцитах), расположенного в X хромосоме; болеют только мальчики; мутации в гене AID (кодирует активационную цитидин дезаминазу), расположенном в хромосоме 12; мутации в гене UNG (кодирует урацил-N-гликозилазы); и др.

Тип наследования: CD40L — дефицит, X-сцепленный;

AID — дефицит аутосомно-рецессивный;

CD40 — дефицит, аутосомно-рецессивный;

UNG — дефицит, аутосомно-рецессивный.

Частота встречаемости: от 1 : 500 000 до 1 : 600 000 населения.

Патогенез. Зависит от молекулярного дефекта. Например, вследствие мутации в гене AID, дефицит активационной цитидин дезаминазы нарушает дифференцировку В-лимфоцитов в зародышевых центрах. При этом уровни IgG и IgA в сыворотке крови снижаются, уровень IgM повышается, В-клетки памяти в норме, есть дефект соматической гипермутации. При аутосомно-доминантном наследовании уровень IgG значительно снижается, IgA не детектируется, IgM повышается, В-клетки памяти в норме без дефекта соматической гипермутации.

Клиника. Рецидивирующие и хронические болезни органов дыхания, часто обусловленные оппортунистическими инфекциями, в частности *P. carinii*; органов пищеварения (диарея, обусловленная *Giardia*, *Campylobacter*, *Rotavirus*; склерозирующий холангит, вызванный *Cryptosporidium* с последующим развитием хронического гепатита и цирроза), нервной системы (менингоэнцефалиты неизвестной этиологии, а также вызванные энтеровирусами или цитомегаловирусом). Клиническими проявлениями гипер-IgM-синдромов также являются злокачественные новообразования (аденокарцинома печени, лимфомы), аутоиммунные заболевания (гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, нейтропения). У некоторых больных могут быть спленомегалия, увеличенные лимфатические узлы, но в них не развиты или даже отсутствуют герминативные центры. Диагноз ставится на основании клиники, анамнеза (наличие в семье близкородственных браков, смерти sibса в младенческом возрасте от инфекций, наличие ПИД у родственников, хроническая диарея, рецидивирующие и хронические инфекции), данных общего анализа крови (анемия, нейтропения),

иммунологического исследования (резкое снижение числа В-клеток памяти при нормальном содержании В-лимфоцитов), отсутствие или снижение в сыворотке крови уровня IgA (менее 0,05 г/л) и IgG (менее 2 г/л) при нормальной или повышенной концентрации (от 0,5 г/л до 40 г/л) IgM, молекулярно-генетического обследования.

Лечение. Регулярное введение препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутривенного или для подкожного введения. Мониторинг инфекционного статуса, лечение инфекций, коррекция нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. При комбинированных вариантах возможно применение ТГСК.

Синдром Вискотта–Олдрича — это тяжелое комбинированное первичное иммунодефицитное заболевание, характеризующееся тромбоцитопенией с малым размером тромбоцитов, атопическим дерматитом, комбинированным иммунодефицитом, повышенным риском развития аутоиммунных и опухолевых осложнений.

Этиология. Мутации в гене WASP (кодирует белок Вискотта–Олдрича, регулятора полимеризации актина в гемопоэтических клетках), располагающемся в X-хромосоме.

Тип наследования: X-сцепленный.

Частота встречаемости: от 1 : 250 000 новорожденных мужского пола.

Патогенез. Белок WASP экспрессируется на всех клетках гематопоэтического ряда. WASP необходим для реорганизации клеточного цитоскелета, что играет важную роль в таких функциях клетки, как формирование иммунологических синапсов, движение клеток, а также перемещение белков внутри клетки. Мутации гена приводят к значительному снижению или полному отсутствию белка WASP. Степень выраженности проявлений варьирует между больными и частично коррелирует с концентрацией белка в клетках, что в свою очередь, зависит от локализации и вида мутации. Имеющиеся исследования позволяют предположить, что тромбоцитопения при СВО в основном связана с повышенным разрушением тромбоцитов.

Клиника. Тяжесть заболевания варьирует от интермиттирующей тромбоцитопении с минимальными геморрагическими проявлениями до тяжелого заболевания с выраженным инфекционным и аутоиммунным синдромами. Тромбоцитопения, как правило, отмечается с рождения и может манифестировать кровотечениями из пупочной ранки, меленой, петехиальной сыпью на коже и слизистых, гематурией, носовыми кровотечениями, а также жизнеугрожающими внутричерепными и желудочно-кишечными кровотечениями. Кровотечения являются основной причиной летальности при СВО.

Атопический дерматит различной степени выраженности проявляется, как правило, на первом году жизни и часто сопровождается местным инфи-

цированием. С возрастом его проявления уменьшаются. У части больных дерматит может отсутствовать или носить легкий, преходящий характер.

Вследствие нарушений гуморального и клеточного иммунитета, у больных детей в возрасте старше 3 мес. наблюдаются частые инфекции. Из них наиболее распространены отиты (78 %), пневмония (45 %), синуситы (24 %), сепсис (24 %), инфекции желудочно-кишечного тракта (3 %), менингит (7 %). Наиболее частыми возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. carinii*, *C. albicans*. Реже встречаются вирусные инфекции, в первую очередь цитомегаловирусные поражения глаз, легких, других органов. Грибковые заболевания встречаются редко. У больных с СВО легкой степени упоминания о частых инфекциях могут отсутствовать. Аутоиммунные нарушения (гемолитическая анемия, васкулиты, IgA-нефриты, иммунная тромбоцитопения) характерны для тяжелого течения болезни. Злокачественные новообразования (неходжкинские лимфомы, лейкозы) чаще развиваются у подростков или взрослых с СВО.

Согласно диагностическому консенсусу, принятому ESID (Европейским обществом иммунодефицитов) абсолютным критерием постановки диагноза СВО является выявление значительного снижения концентрации белка WASP в клетках крови и/или выявление мутации гена.

Лечение. ТГСК при наличии HLA-идентичного донора. Регулярное введение препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутривенного или для подкожного введения. Лечение инфекций и осложнений по общепринятым протоколам.

Общий переменный иммунодефицит — это группа генетически обусловленных болезней, характеризующихся нарушением продукции защитных антител.

Этиология. Описано несколько генетических дефектов, лежащих в основе ОВИН: мутации в гене ICOS (Inducible CoStimulator, кодирует белок, передающий сигнал с активированных Т-лимфоцитов, необходимый для дифференцировки В-лимфоцитов), располагающемся в хромосоме 2; мутации в гене CD19 (кодирует белок, передающий сигнал дифференцировки В-клеток через В-клеточный рецептор), располагающемся в хромосоме 16; мутации в гене TACI (кодирует белок Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor, семейство TNF рецепторов, участвует в переключении синтеза классов иммуноглобулинов), располагающемся в хромосоме 17 и др.

Тип наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный, но в > 90 % случаев мутации в генах возникают спорадически.

Частота встречаемости: от 1 : 10 000 до 1 : 100 000 населения.

Патогенез. Вследствие генетических дефектов нарушается пост-антигенное развитие В-лимфоцитов, в виде снижения уровня изотип-переключен-

ных В-клеток памяти, увеличения незрелых В-лимфоцитов, нарушения переключения классов иммуноглобулинов и дифференцировки В-лимфоцитов в плазмциты, что приводит к нарушению синтеза антиген — специфических антител. Таким образом, ОВИН характеризуется низким уровнем Ig с фенотипически нормальными В-лимфоцитами, которые способны к пролиферации, но не развиваются до уровня Ig-продуцирующих клеток.

Клиника. ОВИН может манифестировать как в детском возрасте (между 5–10 годами), так и у взрослых (между 20–30 годами). Наиболее частым проявлением заболевания являются тяжелые рецидивирующие и хронические инфекции органов дыхания. Для них характерен плохой ответ на антибактериальную терапию, формирование бронхоэктазов, интерстициального фиброза легких, развитие гранулематозной/лимфоцитарной интерстициальной болезни легких. Наиболее частыми патогенами являются *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacteria*, *Pneumocystis jiroveci*.

Со стороны пищеварительной системы ОВИН проявляется в виде атрофического гастрита, ахлоргидрии, гепатита, биллиарного цирроза, пернициозной анемии, Спру-подобного синдрома, неспецифического язвенного колита. Главным инфекционным фактором являются *Salmonella*, *Campylobacter*, *Giardia Lamblia*, *Citomegalovirus*, *Cryptosporidium enteritis*, *Helicobacter pylori*.

Клиническими проявлениями ОВИН являются аутоиммунные заболевания (иммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Эванса, ревматоидный артрит, алопеция), лимфопролиферативные осложнения, злокачественные новообразования (лимфома, лимфогранулематоз, лейкемия).

Диагноз ОВИН ставится при наличии инфекционного анамнеза (4 и более инфекционных заболеваний органов дыхания в течение года, потребовавших обоснованного применения антибиотиков (отит, синусит, бронхит, пневмония) и/или 2 и более рентгенологически подтвержденных пневмонии в течение 3 лет, и/или сочетание повторных бактериальных респираторных инфекций с рецидивирующей диареей), снижения уровней IgG, IgM, IgA (2SD от возрастной нормы) в сыворотке крови, исключении других причин гипогаммаглобулинемии.

Лечение. Пожизненная заместительная терапия иммуноглобулином человека нормального для внутривенного или для подкожного введения. Лечение инфекций и осложнений по общепринятым протоколам.

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток — это генетическое нарушение иммунной системы, характеризующееся отсутствием или недостаточным количеством всех классов сывороточных иммуноглобулинов и циркулирующих В-лимфоцитов.

Этиология. Мутации в гене ВТК (тирозин киназа Брутона, белок, необходимый для развития зрелых В-лимфоцитов и производства иммуногло-

булинов), расположенном на X-хромосоме; мутации в нескольких разных генах, связанных в основном с формированием пре-B-клеточного рецептора и молекул его сигналинга.

Тип наследования: X-сцепленный (болезнь Брутона), аутосомно-рецессивный.

Частота встречаемости: от 1 : 100 000 до 1 : 500 000 населения.

Патогенез. В результате мутации гена ВТК блокируется дифференцировка В-лимфоцитов на уровне пре-B-клеток в костном мозге. Вследствие этого нарушается продукция сывороточных иммуноглобулинов. При аутосомно-рецессивном варианте заболевания мутации в генах, связанных, как правило, с формированием пре-B-клеточного рецептора и молекул его сигналинга, вызывают блок дифференцировки на стадии до пре-B-лимфоцитов в костном мозге.

Клиника. Клинические проявления обеих форм агаммаглобулинемии одинаковы. Симптомы болезни обычно начинают проявляться в раннем детстве, когда материнские антитела перестают действовать. Дети с агаммаглобулинемией подвержены частым и тяжелым бактериальным инфекциям, вызванным инкапсулированными микробами, в частности *S. pneumoniae*, *H. Influenza*. Рецидивирующие и хронические инфекции в легких приводят к развитию бронхоэктазов, бул, ателектазов, прогрессирующей дыхательной недостаточности, деформации грудной клетки, пальцев конечностей (по типу «барабанных палочек»). Клиническими проявлениями агаммаглобулинемии являются менингит, сепсис, пиодермия, остеомиелит, артрит. После вакцинации живыми вакцинами развиваются вакцин-ассоциированные инфекции (полимиелит, туберкулез). Повышен риск развития аутоиммунных болезней.

На воспалительный процесс лимфоидная ткань (миндалины, аденоиды, лимфатические узлы, селезенка, печень) не реагирует. Диагноз выставляется на основании клиники, анамнеза, резко низких уровней иммуноглобулинов и отсутствие В-лимфоцитов, генетических тестов.

Лечение. Пожизненная заместительная терапия иммуноглобулином человека нормального для внутривенного или для подкожного введения. Лечение инфекций и осложнений по общепринятым протоколам.

Селективный дефицит IgA — это самое частое, генетически обусловленное нарушение иммунной системы, характеризующееся резким или пролонгированным снижением циркулирующего IgA (ниже 0,05 г/л).

Тип наследования: не установлен, встречаются семейные случаи наследования.

Частота встречаемости: 1 : 500 населения.

Патогенез. Вследствие возможной функциональной неполноценности Т-хелперов, угнетается дифференцировка В-лимфоцитов в IgA-секретирующие клетки, что приводит к нарушению выработки IgA-антител.

Клиника. У многих пациентов с селективной недостаточностью IgA-типа заболевание протекает бессимптомно; у других отмечаются рецидивирующие респираторные инфекции, диарея, аллергические заболевания (астма, сопровождающаяся носовыми полипами), аутоиммунные нарушения (такие, как целиакия, воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, хронический активный гепатит). Диагноз ставится на основании клиники, полного отсутствия или низкого содержания (ниже 0,05 г/л) IgA в крови и в секретах при нормальном уровне IgM и IgG. У детей до возраста 6 мес. имеется физиологическое снижение IgA.

Лечение. Специфического лечения нет. Инфекционные, аллергические, аутоиммунные заболевания лечатся по общепринятым принципам.

Хроническая гранулематозная болезнь — это генетически обусловленное нарушение иммунной системы, характеризующееся неспособностью фагоцитов продуцировать супероксидные анионы, играющие решающую роль в киллинге патогенных бактерий и грибков, что сопровождается развитием тяжелых бактериальных и грибковых инфекций с гранулемами.

Этиология. ХГБ вызывается мутациями в любом из 6 генов, кодирующих субъединицы или стабилизатор никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидазы фагоцитов.

Мутация в гене CYBB, локализованном в X-хромосоме и отвечающем за синтез субъединицы gp91-phox (60 % всех случаев). Мутации генов остальных субъединиц носят аутосомно-рецессивный характер и картированы на следующих хромосомах CYBA (16q24), NCF1 (7q11.23), NCF2 (1q25), NCF4 (22q13.1), CYBC1 (17q25.3).

Тип наследования: X-сцепленный, аутосомно-рецессивный.

Частота встречаемости: от 1 : 125 000 мальчиков (X-сцепленная ХГБ), от 1 : 100 000 до 1 : 217 000.

Патогенез. НАДФН-оксидаза катализирует биохимические реакции, в результате которых образуются свободные радикалы кислорода, которые принимают участие в бактерицидных реакциях при фагоцитозе. В результате мутаций генов, кодирующих субъединицы или стабилизатор НАДФН-оксидазы фагоцитов, фагоцитирующие клетки образуют фаголизосомы с микроорганизмами внутри, но не могут произвести их киллинг и расщепление. Это приводит к тяжелым инфекциям и образованию воспалительных гранул.

Клиника. ХГБ может проявиться в любом возрасте, но чаще всего диагностируется в возрасте до 5 лет. Проявления включают тяжелые и рецидивирующие инфекции респираторного тракта, пищеварительной системы, кожи, чаще всего вызванные *Staphylococcus aureus* и *Aspergillus spp.* При ХГБ образуются воспалительные гранулемы, которые вначале в основном локализуются в коже, легких, лимфатических узлах. Со временем

они поражают практически все органы, включая печень, кости и головной мозг. После вакцинации живыми вакцинами развиваются вакцин-ассоциированные инфекции. «Золотым стандартом» диагностики ХГБ является определение степени свечения гидрородамина-123 в нейтрофилах после восстановления дигидрородамина-123 свободными радикалами NADPH-оксидазы методом проточной цитофлюориметрии («кислородный взрыв»). У пациентов с ХГБ «кислородный взрыв» полностью отсутствует, а при X-сцепленной ХГБ у части нейтрофилов мамы «кислородный взрыв» присутствует, а у части отсутствует. Молекулярно-генетическое тестирование может использоваться для подтверждения диагноза и идентификации конкретной пораженной субъединицы в случае, если предполагается генная терапия или аллогенная трансплантация.

Лечение. ТГСК. При тяжелых инфекциях гамма-интерферон человеческий 3 раза в неделю. Антибактериальная и противогрибковая профилактика для предотвращения инфекций (пожизненное ежедневное применение триметоприм-сульфаметоксазола (антибактериальный препарат) и итраконазола (противогрибковый препарат). У пациентов с тяжелыми инфекциями иногда используется переливание гранулоцитов.

В нескольких случаях была успешной генная терапия и ее применение продолжает расширяться.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Тип наследования при МВ:

- а) аутосомно-доминантный;
- б) аутосомно-рецессивный;
- в) X-сцепленный доминантный;
- г) X-сцепленный рецессивный.

2. Белок МВТР регулирует:

- а) транспорт электролитов (главным образом кальция и фосфора) между клетками и межклеточной жидкостью;
- б) превращение непрямого билирубина в прямой в гепатоцитах печени;
- в) транспорт электролитов (главным образом хлора) между клетками и межклеточной жидкостью;
- г) реабсорбцию фосфора в почечных канальцах.

3. Характерные клинические проявления МВ у детей грудного возраста:

- а) затяжные, рецидивирующие бронхиты и пневмонии;
- б) соленый вкус кожи;
- в) отставание в физическом развитии;
- г) тубулоинтерстициальный нефрит.

4. Характерные клинические проявления МВ у детей дошкольного возраста:

- а) стойкий кашель с гнойной мокротой;
- б) деформация костей лицевого скелета;
- в) симптом «барабанных палочек»;
- г) артериальная гипотония.

5. Характерные клинические проявления МВ у детей школьного возраста:

- а) стойкий кашель с гнойной мокротой;
- б) хронический синусит;
- в) симптом «барабанных палочек»;
- г) панкреатит.

6. Нормальный уровень электролитов при потовом тесте:

- а) менее 60 ммоль/л;
- б) 70–90 ммоль/л во всех возрастных группах;
- в) 120–150 ммоль/л у детей первого года жизни;
- г) 150–170 ммоль/л у детей в возрасте от 6 до 12 лет.

7. Антибактериальная терапия, применяемая при хронической синегнойной инфекции, предусматривает применение:

- а) синтетических аминопенициллинов;
- б) аминогликозидов;
- в) цефалоспоринов 2-го поколения;
- г) цефалоспоринов 3-го поколения.

8. С целью снижения процессов воспаления у пациентов с МВ могут применяться:

- а) стероидные препараты системного действия;
- б) антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- в) макролиды в субтерапевтических дозах;
- г) нестероидные противовоспалительные средства.

9. С целью разжижения бронхиального секрета и очищения бронхиального дерева от мокроты у пациентов с МВ используется:

- а) ацетилцистеин;
- б) амброксола гидрохлорид;
- в) дифенгидрамин;
- г) 4 % раствор хлорида натрия.

10. В терапии поражений печени при МВ применяется:

- а) цефдинир и его производные;
- б) препараты урсодезоксихолевой кислоты;
- в) дифенгидрамин в субтерапевтических дозах;
- г) мометазона фуруат.

11. ПЦД — это:

- а) генетически детерминированное заболевание, обусловленное аутоиммунным воспалением ресничек мерцательного эпителия;
- б) генетически детерминированное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички и жгутики) мерцательного эпителия;
- в) генетически детерминированное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез;
- г) генетически детерминированное заболевание, характеризующееся приступами клонико-тонических судорог, которые охватывают всю произвольную и произвольную мускулатуру.

12. ПЦД преимущественно наследуется по:

- а) аутосомно-доминантному типу наследования;
- б) X-сцепленному доминантному типу наследования;
- в) Y-сцепленному доминантному типу наследования;
- г) аутосомно-рецессивному типу наследования.

13. Ведущим клиническим проявлением ПИД у детей является:

- а) мекониальный илиус;
- б) частые рецидивирующие заболевания верхних и нижних дыхательных путей;
- в) поражения печени;
- г) нарушения со стороны вегетативной нервной системы.

14. Синдром Зиверта–Картагенера включает в себя:

- а) инверсию внутренних органов или изолированную декстракардию;
- б) инверсию внутренних органов или изолированную декстракардию с циррозом и панкреатитом;
- в) инверсию внутренних органов или изолированную декстракардию со стенозом клапана легочной артерии и дефектом межжелудочковой перегородки;
- г) инверсию внутренних органов или изолированную декстракардию с бронхоэктазами и синуситом.

15. Сахаринный тест заключается в:

- а) измерении уровня глюкозы крови после внутривенного введения 150 мл 5%-ного раствора глюкозы;
- б) измерении времени от момента внутривенного введения 150 мл 5%-ного раствора глюкозы до появления ощущения сладкого вкуса во рту;
- в) измерении времени от момента введения сахарина в носовую полость до появления ощущения сладкого вкуса во рту;
- г) определении уровня гликированного гемоглобина в зависимости от времени суток.

16. Дифференциальный диагноз первичной цилиарной дискинезии проводят с:

- а) МВ;
- б) неспецифическим язвенным колитом;
- в) бронхиальной астмой;
- г) иммунодефицитными состояниями.

17. Лечение ПЦД включает:

- а) кинезиотерапию;
- б) антигистаминные средства 1-го или 2-го поколения;
- в) муколитическую терапию;
- г) желчегонные препараты.

18. Выбор антибактериальных препаратов при обострении бронхолегочного процесса у детей определяется:

- а) в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры;
- б) в соответствии с возрастными ограничениями;
- в) назначается эмпирически;
- г) в соответствии с данными микробиологического мониторинга, осуществляемого в рамках эпидемиологического надзора и микробиологического мониторинга резистентности к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам штаммов клинически значимых микроорганизмов на территории Республики Беларусь.

19. В качестве муколитической терапии при ПЦД можно использовать:

- а) амброксол;
- б) ацетилцистеин;
- в) карбоцистеин;
- г) инозин пранобекс.

20. Тип наследования наследственного легочного альвеолярного протеиноза:

- а) аутосомно-доминантный;
- б) аутосомно-рецессивный;
- в) Х-сцепленный доминантный;
- г) Х-сцепленный рецессивный.

21. Основной механизм повреждения легких при спонтанном семейном пневмотораксе связан с:

- а) дефицитом ААТ;
- б) с повышением градиента давления легкое/плевра;
- в) дисэлектролитными нарушениями;
- г) дефицитом селена.

22. К основным клиническим проявлениям первичной легочной гипертензии относятся:

- а) наличие выраженной легочной гипертензии при отсутствии признаков заболеваний легких и сердца;

б) наличие выраженной легочной гипертензии ассоциированной с заболеваниями легких;

в) наличие выраженной легочной гипертензии ассоциированной с заболеваниями сердца.

23. Тип наследования дефицита ААТ:

а) аутосомно-доминантный;

в) Х-сцепленный доминантный;

б) аутосомно-рецессивный;

г) Х-сцепленный рецессивный.

24. Дефицит ААТ может вызывать поражения:

а) легких и печени;

б) легких и головного мозга;

в) легких и зрительного аппарата;

г) легких и опорно-двигательного аппарата.

25. СВО относится к:

а) группе первичных иммунодефицитных заболеваний;

б) группе вторичных иммунодефицитных заболеваний;

в) группе заболеваний, в основе которых лежит недостаток гидроксилазы;

г) группе заболеваний, в основе которых лежит недостаток гидроксилазы ААТ.

Ответы: 1 — б; 2 — в; 3 — а, б, в; 4 — а, в; 5 — а, б, в, г; 6 — а; 7 — б; 8 — а, в, г; 9 — а, б, г; 10 — б; 11 — б; 12 — г; 13 — б; 14 — г; 15 — в; 16 — а, б, в; 17 — а, в, г; 18 — а, в; 19 — а, в; 20 — б; 21 — б; 22 — а; 23 — а; 24 — а; 25 — а.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики* / С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. 2023. № 33 (2). С. 151–169.

2. *Кистозный фиброз (муковисцидоз) [Электронный ресурс]* : клинические рекомендации. Режим доступа: minzdrav.gov.by. Дата доступа: 15.12.2023.

3. *The genetics of pneu-mothorax* / Р. М. Boone [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. N 199 (11). P. 1344–1357.

4. *Регистр редких хронических заболеваний легких у детей* / Б. А. Кобринский [и др.] // Врач и информационные технологии. 2015. № 3. С. 64–69.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы	4
Введение	6
Собственно наследственные болезни легких	7
Наследственные болезни, создающие изменения в легких	14
Самоконтроль усвоения темы.....	30
Список использованной литературы.....	34

Учебное издание

Бобровничай Владимир Иванович
Микульчик Наталья Владимировна
Чистый Антон Геннадьевич
Чиркун Екатерина Евгеньевна

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. И. Саванович
Редактор А. М. Мурашко
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 18.03.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,9. Тираж 50 экз. Заказ 127.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.