

Болезнь Берта–Хогга–Дюбе: клинические наблюдения

С.Н.Авдеев^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2} ✉, И.С.Авдеев¹, А.М.Николенко¹, Г.В.Неклюдова^{1,2}

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Болезнь Берта–Хогга–Дюбе (ББХД) – редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями зародышевой линии в гене-супрессоре опухолевого роста *FLCN*, кодирующем белок фолликулин. ББХД характеризуется развитием кожных доброкачественных образований, опухолей почек, легочных кист и спонтанного пневмоторакса. В настоящее время в мире описано не менее 600 случаев данного заболевания. Диагностика ББХД основывается на клинических проявлениях, отягощенном семейном анамнезе и генетическом тестировании. Приводятся 2 клинических наблюдения за пациентками 43 лет и 51 года, обратившихся с жалобами на персистирующую одышку. В анамнезе отмечены перенесенные случаи спонтанных пневмотораксов. На основании характерных особенностей, выявленных по данным компьютерной томографии высокого разрешения, и внелегочных проявлений пациентки были направлены на генетическое тестирование, по результатам которого подтвердилась ББХД. **Целью** работы явилось изучение существующей практики ведения взрослых пациентов с ББХД. С учетом высокого риска развития у таких пациентов рака почки важное клиническое значение имеет своевременная диагностика ББХД. **Заключение.** По результатам представленных клинических наблюдений продемонстрированы типичные проявления ББХД с преимущественным вовлечением легких и кожи. Окончательный диагноз подтверждается с помощью генетического исследования кодирующей последовательности гена *FLCN* методом прямого автоматического секвенирования. На сегодняшний день специфические методы лечения ББХД отсутствуют, а терапия клинических проявлений со стороны дыхательной системы ограничивается мерами профилактики и лечения пневмотораксов.

Ключевые слова: болезнь Берта–Хогга–Дюбе, спонтанный пневмоторакс, кистозные заболевания легких, *FLCN*-мутация, клиническое наблюдение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. В описанных клинических наблюдениях использованы данные пациентов в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Авдеев И.С., Николенко А.М., Неклюдова Г.В. Болезнь Берта–Хогга–Дюбе: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 266–272. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272

Birt – Hogg – Dubé disorder: case reports

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natalya V. Trushenko^{1,2} ✉, Ivan S. Avdeev¹, Alexandra M. Nikolenko¹, Galina V. Neklyudova^{1,2}

¹ 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

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Birt – Hogg – Dubé (BHD) disorder is a rare inherited autosomal dominant disorder caused by germline mutations in the tumor suppressor gene *FLCN*, which encodes the protein folliculin. BHD disorder is characterized by benign skin hamartomas, kidney cancer, pulmonary cysts, and spontaneous pneumothorax. Currently, more than 600 cases of this disease have been described worldwide. Diagnosis of BHD disorder is based on clinical manifestations, family history, and genetic testing. We describe two patients (43 and 51 years old) who presented with a history of long-standing dyspnea and spontaneous pneumothorax. Based on the radiological characteristics and skin lesions, the patients were referred for genetic testing to confirm the diagnosis of BHD disorder. **Aim.** To study the current management of adult patients with BCD disorder. Timely diagnosis of BHD disorder has important preventive value because patients with this disease are at much higher risk for kidney cancer. **Conclusion.** The presented clinical cases demonstrate typical manifestations of BCD disorder with predominant involvement of the lungs and skin. The final diagnosis is confirmed by genetic testing of the coding sequence of the *FLCN* gene by direct automated sequencing. To date, there are no specific therapies for BCD disorder and treatment of the respiratory manifestations is limited to prevention and treatment of pneumothorax.

Key words: Birt – Hogg – Dubé syndrome, spontaneous pneumothorax, pulmonary cysts, *FLCN* mutation, clinical case.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. The patient's data were used in accordance with the signed voluntary informed consent.

© Avdeev S.N. et al., 2023

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V., Avdeev I.S., Nikolenko A.M., Neklyudova G.V. Birt – Hogg – Dubé disorder: case reports. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 266–272 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272

При широком использовании компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) существенно улучшились возможности диагностики ряда редких заболеваний органов дыхания, в т. ч. болезней, протекающих с формированием множественных кист в легких. В настоящее время кистозные заболевания легких выделены в отдельную группу редких заболеваний легких, к которой относятся легочный лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), лангергансоклочный гистиоцитоз легких (ЛКГЛ), болезнь Берта–Хогга–Дюбе (ББХД) и др. При этом дифференциальная диагностика кистозных заболеваний легких остается крайне сложной задачей.

ББХД является редким наследственным аутосомно-доминантным заболеванием, вызванным мутацией зародышевой линии в гене-супрессоре опухолевого роста *FLCN*, кодирующем белок фолликулин. Точные данные о распространенности ББХД в мире на текущий момент отсутствуют, хотя описано не менее 600 семейных случаев с данным заболеванием [1].

Кожные проявления ББХД впервые были описаны Бурнье и Рейсек (1925) у женщин с образованиями вокруг волосяных фолликулов на лице, шее и груди. Канадскими врачами Бёртом, Хоггом и Дюбе (1977) описан семейный случай кожных поражений (фиброфолликулом) [2]. *O. Binet et al.* (1986) установлена связь между фиброфолликуломами и спонтанным пневмотораксом [3]. Рак почки при ББХД впервые зарегистрирован в 1993 г. [4].

ББХД характеризуется развитием доброкачественных кожных фиброфолликулом, расположенных преимущественно на голове и шее, множественных кист в легких и спонтанным пневмотораксом, а также опухолями почек различных гистологических типов [5].

В настоящее время хорошая осведомленность врача-пульмонолога об этом синдроме стала необходимым условием для установления диагноза и ведения пациентов с кистозными заболеваниями легких. В данной статье представлены 2 клинических наблюдения над пациентами с этим редким заболеванием.

Клиническое наблюдение № 1

Больная К. 51 года обратилась за консультацией с жалобами на общую слабость и одышку при физической нагрузке (1 балл по модифицированной шкале одышки (*The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC)).

Из анамнеза известно о развитии двух спонтанных правосторонних пневмотораксов в 2013 и 2014 гг. В 2014 г. выполнена атипичная резекция средней доли и плеврэктомия справа. В 2014 г. впервые выполнена КТВР легких. Выявленные изменения были расценены как буллезная эмфизема легких. В декабре 2017 г. пациентка перенесла левосторонний спонтанный пневмоторакс, в связи с этим была вновь госпитализирована в отделение торакальной хирургии, в котором проведено дренирование плевральной полости. В дальнейшем наблюдалась пульмонологом с диагнозом эмфизема легких. Лекарственную терапию не получала.

Пациентка никогда не курила, профессиональные вредности в анамнезе отсутствовали. Аллергологический анамнез не отягощен. Бытовые условия удовлетворительные. Наследственность по патологии бронхолегочной системы и почек не отягощена.



Рис. 1. Кожные высыпания (фиброфолликулемы) у пациентки К. (клиническое наблюдение № 1)

Figure 1. Skin rashes (fibrofolliculomas) in the patient K. (clinical case 1)

Данные физикального обследования. Пациентка нормостенического телосложения (индекс массы тела (ИМТ) – 23 кг / м²). Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски. На коже лица и шеи – высыпания в виде мелких куполообразных папул телесного цвета (рис. 1).

Костно-мышечная система не изменена. Аускультативно в легких выслушивалось ослабленное везикулярное дыхательное дыхание слева. При перкуссии – ясный легочный звук. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂) – 94 % в покое. Изменений со стороны других органов и систем при проведении физикального осмотра не выявлено.

Результаты исследования функции внешнего дыхания (ФВД):

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 1,90 л (75 %_{долж.});
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 2,41 (82 %_{долж.});
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 78,6 %;
- общая емкость легких (ОЕЛ) – 5,32 л (108,5 %_{долж.});
- остаточный объем легких (ООЛ) – 2,82 л (161,6 %_{долж.});
- ООЛ / ОЕЛ – 53,1 %;
- диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) – 20,2 мл / мин / мм рт. ст. (84 %_{долж.}).

По результатам КТВР ОГК выявлены множественные тонкостенные полости, расположенные субплеврально и интрапаренхиматозно, больше – в средних и нижних отделах, максимальный размер – до 32 мм (рис. 2).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек выявлены диффузные изменения поджелудочной железы, патологии со стороны почек не отмечено.

В связи с подозрением на ББХД пациентка направлена на генетическое исследование кодирующей последовательности гена *FLCN* методом прямого автоматического секвенирования, по данным которого выявлена мутация с.1755 G>C в гетерозиготном состоянии, т. е. диагноз ББХД подтвержден молекулярно-генетическими методами.

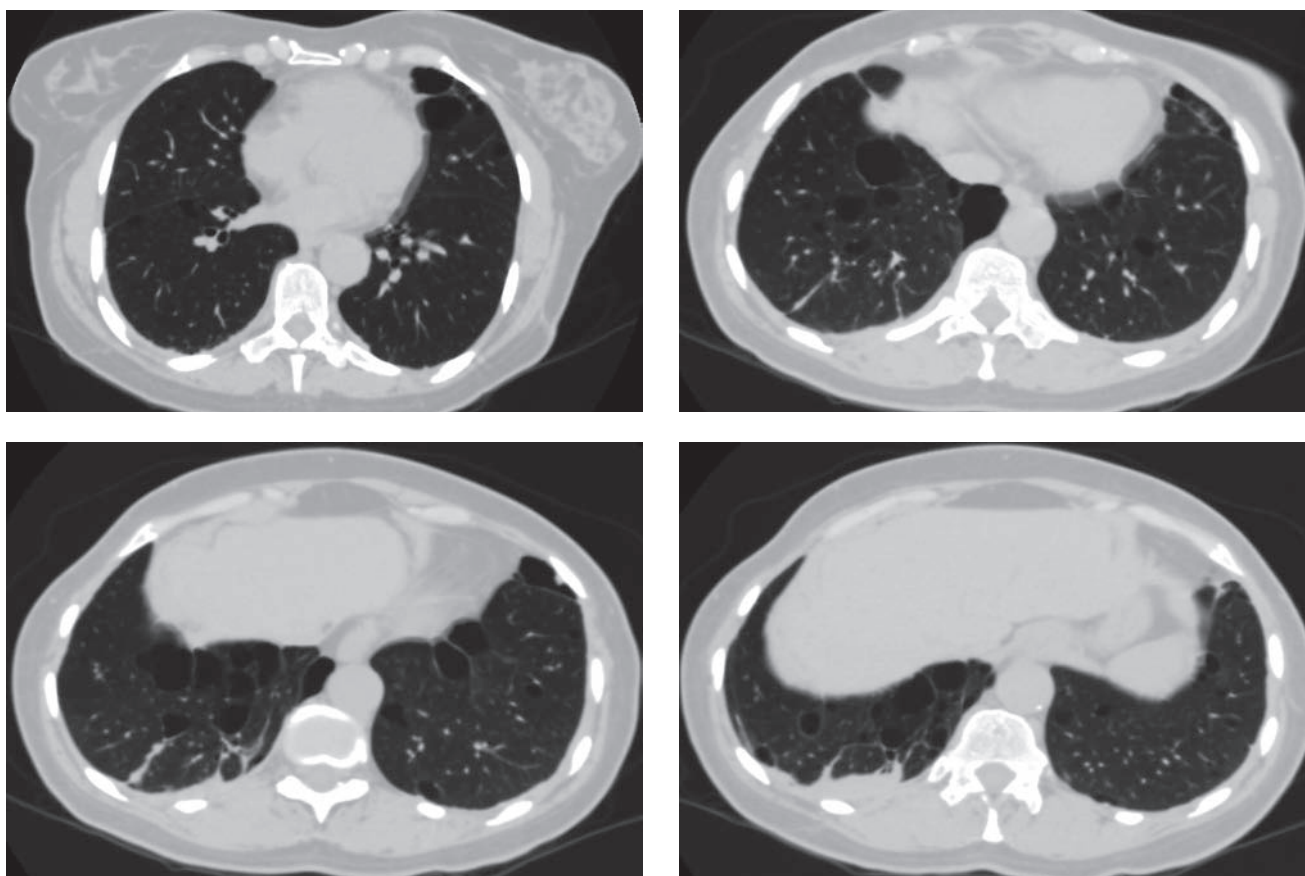


Рис. 2. Клиническое наблюдение № 1. Компьютерная томограмма высокого разрешения легких пациентки К.

Figure 2. Clinical case 1. High resolution computed tomography of lungs of patient K.

Пациентке К. рекомендованы контроль над ФВД и КТВР легких каждые 12 мес., УЗИ почек – каждые 24 мес. В ходе дальнейшего наблюдения состояние пациентки оставалось стабильным, одышка не прогрессировала, пневмотораксы не рецидивировали. Функциональные параметры и паттерн по КТВР легких сохранялись без существенной динамики.

Клиническое наблюдение № 2

Больная Ф. 43 лет в 2017 г. впервые обратилась с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке (1 балл по шкале mMRC).

Из анамнеза известно, что одышка впервые появилась около 11 лет назад. В 2012 г. впервые выполнена КТВР легких, по результатам которой установлены изменения по типу «матового стекла» и множественные тонкостенные кисты, максимальный размер – до 12,5 см. В том же году выполнена хирургическая биопсия легкого, по результатам которой установлен предварительный диагноз гиперчувствительный пневмонит. Назначена терапия системными глюкокортикостероидами, однако какого-либо клинического эффекта не достигнуто. В дальнейшем у пациентки сохранялась одышка при физической нагрузке (1–2 балла по шкале mMRC).

Пациентка не курит, аллергологический анамнез не отягощен. Профессиональные вредности в анамнезе отрицает. Бытовые условия без особенностей. Наследственность по патологии бронхолегочной системы и почек, со слов пациентки, не отягощена.

Данные физического обследования. Пациентка нормального телосложения (ИМТ – 22,4 кг / м²). Кожные покровы

и видимые слизистые – обычной окраски, без высыпаний. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. SpO₂ – 96 % (в покое). Изменений со стороны других органов и систем при проведении физикального осмотра не выявлено.

Данные функциональных методов исследования (2017):

- ОФВ₁ – 2,47 л (91,9 %_{долж.});
- ФЖЕЛ – 3,04 л (97,4 %_{долж.});
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 81,2 %;
- ОЕЛ – 4,81 (99,4 %_{долж.});
- ООЛ – 1,76 (110,2 %_{долж.});
- ООЛ / ОЕЛ – 36,7 %;
- DL_{CO} – 16,7 мл / мин / мм рт. ст. (67 %_{долж.}).

По данным КТВР легких определялись множественные кисты обоих легких без существенной динамики по сравнению с таковыми результатами от 2012 г. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек патологических изменений не выявлено.

Пациентка направлена на генетическое исследование кодирующей последовательности гена *FLCN* (метод прямого автоматического секвенирования). Зарегистрирована мутация с.1285delC в 11-м экзоне гена *FLCN* в гетерозиготном состоянии, т. е. диагноз ББХД подтвержден молекулярно-генетическими методами.

В 2017 г. пациентка госпитализирована в отделение торакальной хирургии в связи с развитием левостороннего спонтанного пневмоторакса. Выполнена краевая резекция верхней и нижней долей, кистальная плеврэктомия левого легкого. При повторном визите в 2022 г. состояние пациентки оставалось стабильным, одышка несколько уменьшилась, повысилась толерантность к физической нагрузке,

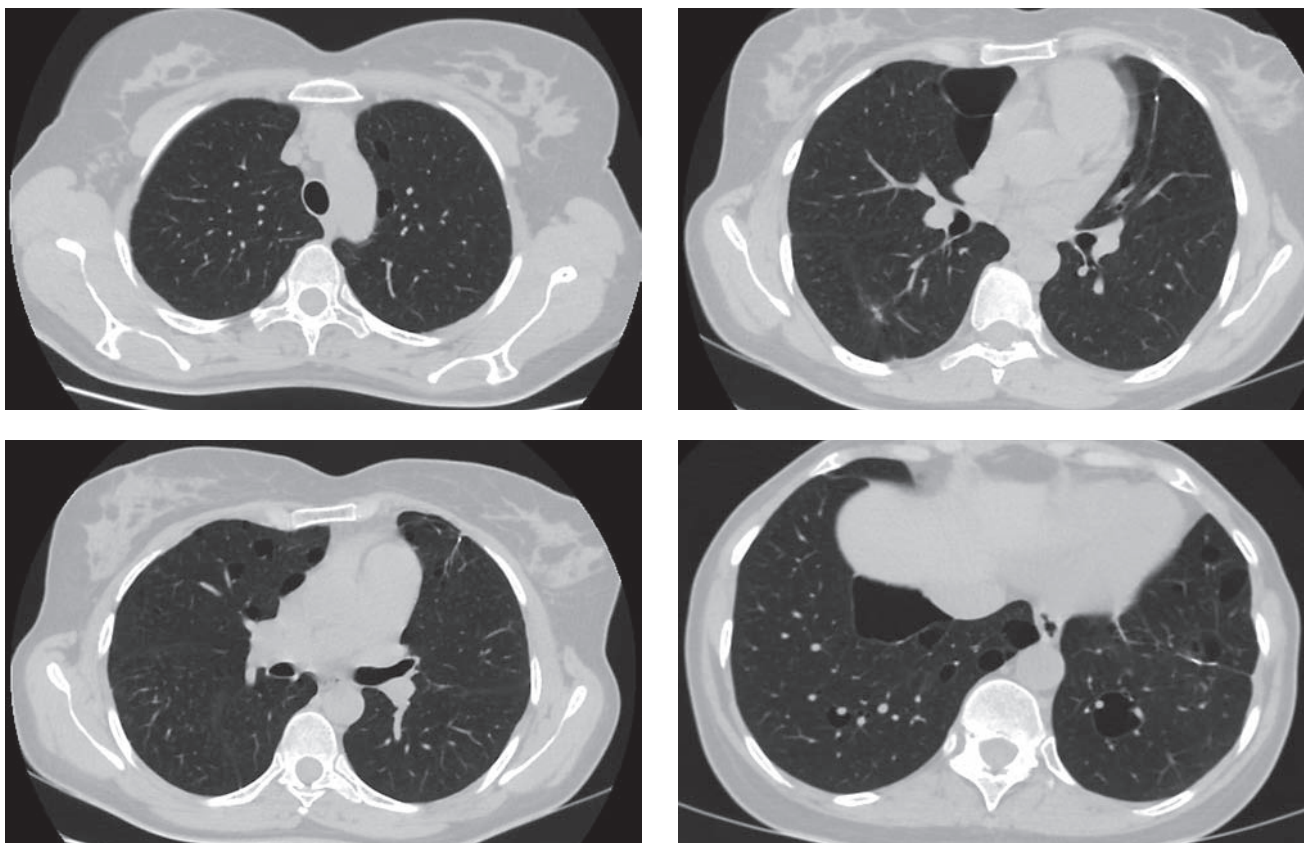


Рис. 3. Клиническое наблюдение № 2. Компьютерная томограмма высокого разрешения легких пациентки Ф. (2022)

Figure 3. Clinical case 2. High resolution computed tomography of lungs of patient F., 2022 (clinical case 2)

пневмотораксы не рецидивировали. При объективном осмотре физикальный статус – без существенной динамики, SpO_2 – 97 % в покое. Кожные высыпания отсутствовали.

По данным ФВД (2022):

- ОФВ₁ – 2,70 л (91 %_{долж.});
- ФЖЕЛ – 3,39 (101 %_{долж.});
- DL_{CO} – 21,2 мл / мин / мм рт. ст. (85 %_{долж.}).

По данным КТВР легких (2022) сохранились множественные тонкостенные кисты, расположенные субплевраль-но и интрапаренхимально (рис. 3).

Пациентке рекомендовано проведение ФВД и КТВР легких каждые 12 мес., а также УЗИ почек каждые 24 мес.

Обсуждение

По данным представленных клинических наблюдений наглядно проиллюстрирован не только сложный путь установления диагноза у пациентов с кистозными заболеваниями легких, но и высокий риск рецидивирующих пневмотораксов, при этом часто требуется хирургическое лечение.

Генетический дефект, ответственный за ББХД, картирован с геном, кодирующим *FLCN*, на хромосоме 17p11.2 [6]. Существуют > 200 уникальных вариантов *FLCN*, выявленных в семьях с ББХД. По данным *D.H.Lim et al.*, большинство мутаций *FLCN* приводят к усечению белка в результате сдвига рамки (небольшие делеции или инсерции), нонсенс- или сплайс- сайт-мутаций, которые приводят к потере функции фолликулина [7]. Мутации часто являются

наследственными, однако у ряда больных они появляются *de novo* при отсутствии данных об отягощенной наследственности [8]. На сегодняшний день нет данных о четкой корреляции между типом мутации *FLCN* и фенотипом ББХД [9], хотя имеются данные об увеличении риска пневмоторакса у пациентов с мутациями с.1300G>C и с.250-2A>G по сравнению с мутацией с.1285dupC [10].

Точные функции фолликулина, который экспрессируется в большинстве тканей, включая легкие, кожу и почки, пока не установлены. Предполагается, что он вовлечен в регуляцию роста, пролиферации и выживаемости клеток, в т. ч. опосредованно через mTOR-сигнальный путь. Основу формирования кист в легких, вероятно, составляет нарушение регуляции ряда сигнальных путей, включая mTOR и 5'AMФ-активируемые протеинкиназой механизмы межклеточного взаимодействия и дисбаланс в продукции матриксных металлопротеиназ [11].

ББХД отличается гетерогенностью клинических проявлений. В отличие от ЛАМ, ББХД не характеризуется принадлежностью к определенному полу, может обнаруживаться в любом возрасте, хотя наиболее частый возраст дебюта клинических проявлений ББХД – 30–40 лет [11]. Наиболее типичными проявлениями ББХД со стороны дыхательной системы являются развитие множественных кист в легких и спонтанные пневмотораксы.

Поражение легких часто является самым ранним и одним из наиболее типичных проявлений ББХД. У > 80 % пациентов выявляются множественные двусторонние кисты в легких. Кисты могут быть выявлены в любом возрасте, хотя чаще обнаруживаются в возрасте 40–50 лет. При этом даже при довольно значимых изменениях по данным КТВР легких клинические проявления ББХД со стороны дыхательной системы обычно довольно скудные – умеренный кашель и / или одышка при физической нагрузке [11].

Несмотря на наличие множественных кист, функциональные нарушения при ББХД также часто отсутствуют или выражены слабо. Так, в работе *C. Daccord et al.* при оценке довольно большой выборки пациентов с ББХД ($n = 96$) показано, что средние величины $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ были в пределах референсных значений при некотором увеличении ООЛ и снижении DL_{CO} . С поправкой на возраст, пол, стаж курения и наличие плевродеза в анамнезе за 6-летний период наблюдения не отмечалось значимого снижения функции легких, что отличает ББХД от ЛАМ и ЛКГЛ [11].

Для картины КТВР легких при ББХД характерно формирование кист округлой формы, содержащих кровеносные сосуды и расположенных преимущественно субплеврально, медиастинально, а также в нижних долях легких. Кисты часто имеют связь с междолевой и париетальной плеврой, а также сосудами легких. Большинство кист при ББХД имеют неправильную, часто овальную, лентовидную форму, при этом их размеры обычно не меняются с течением времени. Размер кист варьируется от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Количество кист также может различаться, хотя большинство пациентов характеризуются наличием < 20 кист в легких с вовлечением < 30 % легочного объема [12–14].

При этом у некоторых пациентов пневмоторакс – единственный манифестирующий признак ББХД. Риск пневмоторакса у пациентов с ББХД в 50 раз выше, чем в общей популяции [15]. При этом стоит отметить, что риск пневмоторакса при ББХД существенно ниже, чем, например, при ЛАМ, который характеризуется увеличением риска в 1 000 раз по сравнению с общей женской популяцией. У 75–82 % больных ББХД пневмоторакс носит рецидивирующий характер, среднее число рецидивов составляет 3,6 случая. Риск развития пневмотораксов зависит от количества, размера, локализации легочных кист, а также наличия семейного анамнеза по развитию данного осложнения. Так, при наличии больших кист в базальных отделах существенно увеличивается риск развития пневмоторакса [8].

Наиболее типичные проявления со стороны кожных покровов при ББХД – это развитие фиброфолликулем, триходиском. Наличие ≥ 5 таких элементов с гистологическим подтверждением хотя бы одного рассматривается в качестве одного из основных критериев для установления диагноза ББХД [8]. Наиболее типичная локализация указанных кожных проявлений – лицо, особенно в области вокруг носа, а также за ушами, в затылочной области и в области верхней половины грудной клетки [11].

Одним из наиболее серьезных проявлений ББХД является рак почки. Опухоли почки встречаются примерно в 30 % случаев, преимущественно у лиц старшей возрастной группы (средний возраст – 50 лет), при этом почти в 50 % случаев являются двусторонними. Гистологический тип опухоли может быть разным – как доброкачественным, так и злокачественным, при этом риск развития рака почки у пациентов с ББХД выше в 7 раз по сравнению с таковым в общей популяции [16].

ББХД представляет собой одну из трех наиболее значимых причин кистозной болезни легких, наравне с ЛАМ и ЛКГЛ. Каждая из указанных нозологий характеризуется некоторыми клиническими и функциональными особенностями, определенной картиной по данным КТВР ОГК, отличиями в клинических проявлениях со стороны других органов и систем.

В связи с низкой частотой встречаемости и плохой осведомленностью врачей о данной патологии случаи ББХД часто принимаются за эмфизему, ЛАМ или другие кистозные заболевания легких. В то же время ранняя диагностика ББХД крайне важна, в т. ч. для своевременного скрининга и выявления рака почек.

При подозрении на ББХД рекомендуется тщательно собирать анамнез, включая семейный, и обследовать больного на предмет характерных изменений на коже, пневмоторакса в анамнезе, кист в легких и опухолей в почках [8].

Следующий этап после клинического обследования – это направление пациента на генетическое тестирование. Генетическое секвенирование у пациентов с типичной картиной ББХД позволяет поставить диагноз в 90 % случаев, в то же время следует помнить о том, что отрицательные результаты тестирования гена *FLCN* не позволяют полностью исключить диагноз [17].

Заключение

Продемонстрированы типичные проявления ББХД с преимущественным вовлечением легких и кожи, со скудными клиническими проявлениями со стороны дыхательной системы, но при этом частыми рецидивами пневмоторакса и наличием крупных кист в легочной паренхиме характерной формы и локализации. Установление диагноза ББХД было существенно облегчено при наличии фиброфолликулем на лице у 1-й пациентки. Обращает на себя внимание также стабильное течение заболевания с точки зрения основных функциональных показателей.

На сегодняшний день отсутствуют специфические методы лечения БХД, терапия клинических проявлений со стороны дыхательной системы ограничивается мерами профилактики и лечения пневмотораксов. В связи с высоким риском рецидива в настоящее время рекомендуется проводить плевродез после 1-го эпизода спонтанного пневмоторакса [8].

Литература / References

- Marziali V., Geropoulos G., Frasca L. et al. Focus on the pulmonary involvement and genetic patterns in Birt-Hogg-Dubé syndrome: literature review. *Respir. Med.* 2020; 168: 105995. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105995.
- Birt A.R., Hogg G.R., Dubé W.J. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch. Dermatol.* 1977; 113 (12): 1674–1677. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/538004>
- Binet O. Robin J., Vicart M. et al. Fibromes perifolliculaires polypose colique familiale pneumothorax spontanes familiaux. *Ann. Dermatol. Venerol.* 1986; 113: 928–930.
- Roth J.S., Rabinowitz A.D., Benson M., Grossman M.E. Bilateral renal cell carcinoma in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 29 (6): 1055–1056. DOI: 10.1016/s0190-9622(08)82049-x.
- Gupta N., Sunwoo B.Y., Kotloff R.M. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 475–486. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.010.
- Daccord C., Good J.M., Morren M.A. et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (157): 200042. DOI: 10.1183/16000617.0042-2020.
- Lim D.H., Rehal P.K., Nahorski M.S. et al. A new locus-specific database (LSDB) for mutations in the folliculin (FLCN) gene. *Hum. Mutat.* 2010; 31 (1): E1043–1051. DOI: 10.1002/humu.21130.
- Menko F.H., Johannesma P.C., van Moerselaar R.J. et al. A de novo FLCN mutation in a patient with spontaneous pneumothorax and renal cancer; a clinical and molecular evaluation. *Fam. Cancer.* 2013; 12 (3): 373–379. DOI: 10.1007/s10689-012-9593-8.
- Schmidt L.S., Linehan W.M. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nat. Rev. Urol.* 2015; 12 (10): 558–569. DOI: 10.1038/nrurol.2015.206.
- Sattler E.C., Syunyaeva Z., Mansmann U., Steinlein O.K. Genetic risk factors for spontaneous pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Chest.* 2020; 157 (5): 1199–1206. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.019.
- Daccord C., Cottin V., Prévôt G. et al. Lung function in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a retrospective analysis of 96 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 120. DOI: 10.1186/s13023-020-01402-y.
- Abolnik I.Z., Lossos I.S., Zlotogora J., Brauer R. On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax. *Am. J. Med. Genet.* 1991; 40 (2): 155–158. DOI: 10.1002/ajmg.1320400207.
- Tobino K., Gunji Y., Kurihara M. et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur. J. Radiol.* 2011; 77 (3): 403–409. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.09.004.
- Tobino K., Hirai T., Johkoh T. et al. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (6): 1340–1346. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.03.039.
- Kilincer A., Ariyurek O.M., Karabulut N. Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a case series of three patients. *Eurasian J. Med.* 2014; 46 (2): 138–1341. DOI: 10.5152/eajm.2014.31.
- Zbar B., Alvord 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>
- Sattler E.C., Steinlein O.K. Birt-Hogg-Dubé syndrome. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>

Поступила: 01.02.23

Принята к печати: 01.03.23

Received: February 01, 2023

Accepted for publication: March 01, 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 (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 (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджет-

ного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, 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), Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Авдеев Иван Сергеевич — студент IV курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-47-94; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

Ivan S. Avdeev, 4th year student, 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); tel.: (499) 245-47-94; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

Николенько Александра Михайловна — студентка V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-47-94; e-mail: alexandranik.an@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8299-0025>)

Alexandra M. Nikolenko, 5th year student, 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); tel.: (499) 245-47-94; e-mail: alexandranik.an@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8299-0025>)

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., доцент кафедры пульмонологии 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 лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного уч-

реждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Galina V. Nekludova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Pulmonology, 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); tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. – идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста (40%)

Трушенко Н.В. – написание и редактирование текста (30%)

Авдеев И.С. – сбор и обработка материала (10%)

Николенко А.М. – поиск и анализ литературы (10%)

Неклюдова Г.В. – редактирование текста (10%)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Avdeev S.N. – idea of the article, collecting and processing the material, writing and editing the text (40%)

Trushenko N.V. – writing and editing the text (30%)

Avdeev I.S. – collection and processing of the material (10%)

Nikolenko A.M. – the literature search and analysis (10%)

Neklyudova G.V. – editing the article (10%)

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and writing the article, read and approved the final version before publication.

Окончание. Начало см. на стр. 169

Николай Семенович как ученый и терапевт широкого профиля успешно исследовал актуальные проблемы не только военной, но и гражданской медицины. Он плодотворно работал в области пульмонологии, кардиологии, гастроэнтерологии, ревматологии, клинической фармакологии, физиологии и функциональной диагностики, экстремальной медицины. Глубокие исследования проблемы острых пневмоний позволили Н.С.Молчанову в 1962 г. предложить оптимальную классификацию острых пневмоний по этиологическому принципу (бактериальные, вирусные, обусловленные химическим и физическим раздражением, смешанные), клинико-морфологическим признакам (крупозная, очаговая, интерстициальная формы) и течению (остротекучие, затяжные). Эта классификация и в настоящее время не потеряла своей актуальности, а монографии «Острая пневмония» (1965), «Клиника и лечение острых пневмоний» (1971) стали настольными книгами для многих поколений врачей. Признанием заслуг в области пульмонологии явилось назначение Н.С.Молчанова руководителем проблемной комиссии «Физиология и патология легких» при Ученом совете Министерства здравоохранения СССР и выделение ему президентом АМН СССР персональной академической группы для дальнейшей разработки актуальных проблем легочной патологии. Заслуживают внимания работы Н.С.Молчанова и его учеников по проблемам затянувшихся и хронических пневмоний, хронических неспецифических заболеваний легких, исследования гемодинамики малого круга кровообращения и патогенеза легочного сердца, изучению функции внешнего дыхания у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, применению оксигенотерапии при легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях. В дальнейшем все эти материалы были обобщены в монографиях «Затянувшиеся пневмонии» (1968) и «Хронические пневмонии» (1978).

Николай Семенович – автор более 250 научных публикаций, в т. ч. 4 монографий и 5 учебников. Под его руководством защищены 31 докторская и 58 кандидатских диссертаций.

Николай Семенович являлся видным общественным деятелем. На протяжении многих лет он был заместителем председателя Всесоюзного общества терапевтов (1946–1972), председателем Ленинградского научно-общества терапевтов им. С.П.Боткина (1956–1972), заместителем председателя правления Всесоюзного общества «Знание», членом бюро клинического отделения АМН СССР, членом правления Всероссийского общества терапевтов, Всесоюзного общества гастроэнтерологов, Всесоюзного и Ленинградского научных обществ кардиологов, заместителем ответственного редактора раздела «Внутренние болезни» БМЭ, членом редколлегии журналов «Клиническая медицина», «Терапевтический архив», «Вестник АМН СССР» и «Военно-медицинский журнал».

Признанием заслуг Н.С.Молчанова стало избрание его в 1954 г. членом-корреспондентом, а в 1960 г. – действительным членом АМН СССР. В 1968 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель наук РСФСР», а в 1969 г. – звание Героя Социалистического труда, он награжден 4 орденами Ленина, 2 орденами Красного Знамени, 2 орденами Отечественной войны 1-й степени, орденом Отечественной войны 2-й степени, орденом Красной Звезды, медалями «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией», «За победу над Японией» и др.

В памяти коллег и учеников Н.С.Молчанов остался чутким и внимательным врачом и учителем, великолепным клиницистом и педагогом. Несмотря на невероятную занятость, он регулярно проводил клинические разборы, обосновывал диагноз, намечал пути дальнейшего обследования и лечения и никогда не боялся признавать свои ошибки и говорить о несовершенствах тех или иных методов диагностики. Доброта, отзывчивость, проникательность, тактичность, способность заглянуть во внутренний мир больного производили незабываемое впечатление на всех свидетелей его врачебной деятельности.

Имя Николая Семеновича Молчанова золотыми буквами вписано в летопись Военно-медицинской академии и присвоено клинике терапии усовершенствования врачей № 1.