

Роль дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей. Клинико-генетические аспекты

А.В. Горяинова¹, П.В. Шумилов¹, Н.Ю. Каширская², С.Ю. Семькин¹

¹Российская детская клиническая больница, г. Москва, Российская Федерация;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва, Российская Федерация

The Role of Connective Tissue Dysplasia in Children's Cystic Fibrosis. Clinical and Genetic Aspects

A.V. Goryainova¹, P.V. Shumilov¹, N.Yu. Kashirskaya², S.Yu. Semykin¹

¹Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

²Medical Genetics Research Center, Moscow, Russian Federation

Рассмотрена проблема муковисцидоза – моногенного аутосомно-рецессивного заболевания. Представлена история открытия гена *CFTR*, дальнейшего поиска генов-модификаторов для объяснения вариабельности клинических проявлений муковисцидоза. Обсуждаются вопросы дисплазии соединительной ткани и соматической патологии, формирующейся в результате дисморфогенеза соединительной ткани у больных муковисцидозом, приводятся обоснования ассоциации между формированием тяжелого фиброза легких, печени и наличием клинико-генетических маркеров дисплазии соединительной ткани. Высказано предположение о возможном влиянии клинических и генетических полиморфизмов соединительной ткани на течение муковисцидоза, формирование бронхоэктазов, интерстициального пневмофиброза, кистозно-фиброзной дисплазии, фиброза и цирроза печени.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, генотип, фенотип, металлопротеиназы, дисплазия соединительной ткани.

Для цитирования: Горяинова А.В., Шумилов П.В., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю. Роль дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей. Клинико-генетические аспекты. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 20–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-20-28

The article considers the issue of cystic fibrosis – a monogenic autosomal recessive disease. It describes the history of the *CFTR* gene discovery, the further search for modifier genes to explain the variability of the clinical manifestations of cystic fibrosis. The review discusses problems of connective tissue dysplasia and somatic pathology, which is formed due to the connective tissue dysmorphogenesis in patients with cystic fibrosis; and also the article contains justification for the connection between the formation of severe fibrosis of the lungs and liver and the presence of clinical and genetic markers of connective tissue dysplasia. The author assumes that the clinical and genetic polymorphisms of connective tissue influence the course of cystic fibrosis, formation of bronchiectasis, interstitial pneumofibrosis, cystic fibrosis dysplasia, liver fibrosis and cirrhosis.

Key words: children, cystic fibrosis, genotype, phenotype, metalloproteinase, connective tissue dysplasia.

For citation: Goryainova A.V., Shumilov P.V., Kashirskaya N.Yu., Semykin S.Yu. The Role of Connective Tissue Dysplasia in Children's Cystic Fibrosis: Clinical and Genetic Aspects. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63(5): 20–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-20-28

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – наследственное моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, распространенное среди населения всей Земли, с большей встречаемостью среди европеоидов (в среднем с частотой 1 на 2,5–4,5 тыс. новорожденных). Еще несколько десятилетий назад муковисцидоз характеризовался летальным исходом в периоде новорожденности, в настоящее время

заболевание определяется как резко сокращающее продолжительность и качество жизни пациентов без адекватного лечения.

В 1989 г. двумя группами ученых из Канады и США был идентифицирован ген *CFTR* (трансмембранный регулятор проводимости, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), мутации в котором вызывают развитие муковисцидоза [1, 2]. Клинические проявления муковисцидоза являются следствием взаимодействия нескольких факторов: мутаций в гене *CFTR*, модифицирующих факторов в гене *CFTR* и/или других генах и влияния окружающей среды [3]. Классическими клиническими проявлениями считаются экзокринная недостаточность поджелудочной железы (манifestация с периода новорожденности); постепенное развитие хронической патологии бронхолегочной системы (хронические гнойные бронхиты, развитие пневмофиброза и бронхоэктазов). Кроме того, имеет место формирование эндокринной недостаточности поджелудочной железы, фиброза и билиарного цирроза печени (частота фиброза/цирроза

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Горяинова Анастасия Васильевна – врач-педиатр, гастроэнтеролог отделения педиатрии Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-8302-1207

Шумилов Петр Валентинович – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зам. гл. врача Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-9567-6761

Семькин Сергей Юрьевич – к.м.н., зав. педиатрическим отделением Российской детской клинической больницы 119571 Москва, Ленинский проспект, д. 117

Каширская Наталья Юрьевна – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра 115478 Москва, улица Москворечье, д.1

составляет примерно 10–30%). При этом именно цирроз печени в общем списке причин смертности стоит на втором месте после бронхолегочных осложнений [4].

Белок CFTR относится к суперсемейству АТФ-связывающих кассетных белков, является трансмембранным протеином, располагающимся на поверхности большинства эпителиальных клеток, функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал [1, 2, 5]. Мутации в гене *CFTR* приводят к снижению секреции HCO_3^- ионов в поджелудочной железе и бронхах, что обуславливает повышенную вязкость панкреатического и бронхиального секрета. Поражение ткани поджелудочной железы развивается вторично из-за блокировки протоков вязким содержимым, вследствие чего происходит деструкция ацинусов и генерализованный фиброз органа. Нарушается баланс между секрецией жидкости и абсорбцией ионов. В результате сокращается объем поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости жидкого секрета и неэффективности бактериального клиренса в легких (накопление вязкой мокроты в дыхательных путях, развитие хронического воспалительного процесса легких) [6].

Развитие такого фатального заболевания, как муковисцидоз-ассоциированный цирроз печени, патофизиологически объясняют недостаточностью белка CFTR в эпителиальных клетках билиарного тракта. Вследствие этого происходит нарушение секреции желчи в протоках, стужение желчи и обструкция ею внутрипеченочных желчных протоков, задержка гидрофобных желчных кислот и прогрессирование фиброза печеночной паренхимы с переходом в билиарный цирроз органа [7].

К настоящему времени выявлено более 2000 мутаций в гене *CFTR*. В зависимости от механизма нарушения функции белка мутации разделяют на шесть классов [3]. Мутации I–III класса гораздо более серьезно нарушают функцию CFTR, чем мутации IV или V класса, и ассоциированы с классическим течением муковисцидоза. В 90-х годах прошлого века мутации были разделены на две группы, «тяжелые» (I–III) и «мягкие» (IV, V), при этом деление основывалось на тяжести панкреатического статуса больных (соответственно генотип заболевания детерминирует фенотип, определяемый степенью выраженности экзокринной недостаточности поджелудочной железы) [8].

Несмотря на интенсивные исследования гено-фенотипической взаимосвязи, вследствие многообразия мутаций в гене *CFTR* не удалось выявить четкую ассоциацию между генотипом и другими клиническими проявлениями – бронхолегочными, поражением кишечника и печени [9]. По мнению ряда авторов, вовлечение в патологический процесс легких и печени, в отличие от поджелудочной железы, обусловлено не только *CFTR* генотипом, но и действием других генов-модификаторов [10].

Доказано, что, помимо нарушенного мукоцилиарного клиренса, повышения вязкости легочных секретов в результате генетически-детерминированной измененной работы хлорного канала, важную роль в повреждении и ремоделировании легочной и бронхиальной ткани играют ферменты протеазы/протеиназы, относящиеся к белкам соединительной ткани. Данный факт открыл эру изучения ферментов и белков соединительной ткани, оказывающих влияние на патологическое ремоделирование тканей при муковисцидозе.

Модифицирующее действие могут оказывать как гены, продукты которых влияют на экспрессию, функцию и утилизацию белка CFTR, так и гены, продукты которых участвуют в процессах, задействованных в патогенезе клинических проявлений. Классы этих потенциальных генов-модификаторов включают воспалительные и противовоспалительные медиаторы, антиоксиданты, медиаторы реактивности дыхательных путей, молекулы, участвующие в функции CFTR, альтернативные ионные каналы. Наиболее изученные модификаторы – маннозосвязывающий лектин, глутатион-S-трансфераза, трансформирующий фактор роста- β_1 , фактор некроза опухоли- α , β_2 -адреногенный рецептор и антигены HLA класса II.

Гены-модификаторы, их возможное влияние на течение муковисцидоза

Трансформирующий фактор роста β_1 (TGF β_1) является цитокином и медиатором фиброза. Многочисленные исследования полиморфизма гена данного протеина показывают, что ген *TGF β_1* является модификатором функции легких у больных муковисцидозом [11, 12]; аллели -509C и аллели кодона 10 T ассоциированы с более высокими показателями вентилиционной функции легочной ткани [13, 14].

Маннозосвязывающий лектин 2 (MBL2). Ген *MBL2* кодирует MBL-коллектор. Белок MBL – лектин C-типа, играет центральную роль во врожденном иммунном ответе. MBL связывает микробные поверхностные углеводы и опосредует опсонификацию напрямую и путем активации комплемента лектина. Три полиморфизма в структурном гене *MBL2* и два полиморфизма гена промотора приводят к низкому сывороточному уровню MBL [15]. В исследованиях, посвященных продолжительности жизни больных [16], молекулярно-генетический анализ показал, что взрослые пациенты с муковисцидозом с генотипом *MBL2* O/O (генотип, обуславливающий низкую экспрессию *MBL2*) имеют более низкие показатели выживаемости, чем больные с генотипом A/A, A/O (гетерозиготные носители полиморфных аллелей). Таким образом, генотипы, связанные с уменьшением экспрессии гена *MBL2* (генотип O/O), ассоциированы клинически с более низкой функцией легких, что, вероятно, является причиной наблюдаемой повышенной смертности в данной группе пациентов с муковис-

цидозом. В другом исследовании путем определения сывороточной концентрации маннозосвязывающего лектина показано, что его дефицит обусловлен быстро прогрессирующим снижением вентиляционной функции легких, опосредованным большей восприимчивостью к инфекционным агентам (более ранней колонизацией респираторного тракта *Pseudomonas aeruginosa*) [17]. В этом же исследовании продемонстрировано, что снижение концентрации сывороточного лектина происходит в середине пубертатного периода и связано с началом полового созревания.

Фактор некроза опухоли α (TNF α). Полиморфизмы гена *TNF α* были исследованы в качестве потенциальных модификаторов гена *CFTR*, в том числе в области промотора (-851C> T [18], -308G> A [19] и -238G> A [18]) и в интроне 1 (+ 691G ins / del [19]), более пристальное внимание уделено полиморфизму -308G> A. Исследовалась корреляция с тяжелым поражением легких [12, 18], выживаемостью [12], повышенной восприимчивостью к инфекционным агентам (колонизации *Pseudomonas aeruginosa*), распространенностью сахарного диабета, влиянием на массово-ростовые показатели [18, 19]. В результате было продемонстрировано, что полиморфизмы генов *TNF α* (в особенности -308G>A), по-видимому, не влияют на вышеперечисленные клинические характеристики муковисцидоза.

α_1 -Антитрипсин. Известно более 100 мутаций в гене α_1 -антитрипсина (*SERPINA1*) [20], который кодирует ингибитор протеиназ. В основном изучались мутации S в экзоне 3 (Glu264Val или c2313T>A) и Z-мутации в экзоне 5 (Glu342Lys или c4627G>A), в результате которых снижается плазменный уровень α_1 -антитрипсина и + 1237G> A в 3'-нетранслируемой области, что может привести к снижению уровня белков острой фазы [21]. Выявлено преобладание мутаций Z аллелей в гене *SERPINA1* у пациентов с муковисцидоз-ассоциированными поражениями печени [22].

β_2 -Адренергический рецептор (ADRB2). Ген *ADRB2* кодирует рецепторы дыхательных путей, которые модулируют реактивность бронхов. Проведено несколько исследований, сфокусированных на полиморфизмах Arg16Gly и Gln27Glu данного гена. В трех крупных работах [14, 23, 24] не найдено связи патологии бронхолегочной системы с полиморфизмами кодонов 16 и 27, но имеется сообщение [25] о более тяжелых нарушениях легочной функции у больных муковисцидозом с генотипом Gly/Gly или Arg/Gly в кодоне 16 или генотипом Glu/Glu или Gln/Glu в кодоне 27.

Известно, что эффекты генов-модификаторов обнаруживаются при взаимодействии с другими генами в/вне локуса *CFTR*, при воздействии определенных условий окружающей среды. В данном контексте проведены многочисленные исследования взаимодействия полиморфизмов различных генов-модификаторов с геном *CFTR*, факторами окружающей среды.

Изучалось взаимодействие гена маннозосвязывающего лектина 2 *MBL2* с геном *CFTR*, взаимодействие *MBL2* – *Pseudomonas* [26] и *MBL2* – *Staphylococcus aureus* [27]. Показано, что при наличии полиморфизмов в гене *MBL2* (генотипы O/O, O/A) отмечается более ранняя колонизация и инфицирование указанными патогенами и более быстрое ухудшение легочной функции. Также проводились исследования взаимодействия полиморфизмов генов *MBL2* и *TGFB1* [28], *CFTR* и *GCLC* (глутамат-цистеин лигаза) [29], *FC γ R11* [30], *NOS1* [31], *TGFB1* [12, 13]. Установлено, что большинство полиморфизмов данных генов дают эффект при наличии у больного двух гомозиготных аллелей F508del *CFTR* гена. Исследования 2008–2009 гг. показали влияние ассоциаций генов, локализованных в регионах хромосом 11p13 (гены *APIP*, *EHF*, *ELF*, *PDHX*) и 20q13.2 (гены *CBLN4*, *MC3R*, *CASS4*, *CSTFI*, *AURKA*), на формирование тяжелой бронхолегочной патологии при муковисцидозе [32].

У российских пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации F508del, проводились исследования ряда генов – *eNOS*, *TNFA*, *LTA*, *MBL2*, *GSTM1*, гена гемохроматоза *HFE1*. Анализ полиморфизмов шести генов, влияющих на функцию легких, выявил ассоциацию аллеля A VNTR в 4-м экзоне гена *eNOS* со снижением функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста и ранней колонизацией *P.aeruginosa*, а также ассоциацию мутации *G54D* с более частым высевом *Achromobacter xylosoxidans* [33, 34].

В исследованиях 2006 г. показано увеличение экспрессии гена *eNOS* эндотелиоцитами сосудов у больных с циррозом печени, что рассматривалось как адаптационный механизм клеток эндотелия к стойкому повышению давления в системе портальной вены [35]. Отмечена связь мутаций гена гемохроматоза *HFE1* с развитием мекониевого илеуса и поражением печени, четкая корреляция была установлена для мутации C282Y [36].

Матричные металлопротеиназы и их роль в фиброгенезе, формировании соматической патологии

На современном этапе активно исследуются белки межклеточного вещества (семейство матричных металлопротеиназ) и их роль в формировании соматической патологии, в частности бронхолегочной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем. Известно, что основной группой ферментов, ответственных за деградацию коллагена, фибронектина, различных протеогликанов и других белков во внеклеточном матриксе, являются матричные металлопротеиназы (протеазы). К металлопротеиназам также относятся пептидазы, принимающие участие в процессах коагуляции крови, регулирующие факторы роста, хемотаксис и клеточную адгезию молекул. Таким образом, данные ферменты играют ключевую роль в воспалительном ответе, физиологическом ремоделировании тканей, включая эмбриогенез,

морфогенез тканей, ангиогенез, миграцию клеток, пролиферацию, апоптоз, изменение подвижности клеток, восстановление ран. Металлопротеиназы представляют собой семейство, состоящее из более чем 25 ферментов. Это семейство можно разделить на шесть групп: коллагеназы (ММР-1, -8, -13), желатиназы (ММР-2 и -9), стромелизины (ММР-3, -7, -10, -11), матрилисины, мембранные протеазы (ММР-14, -15, -16, -17, -24, -25) и другие неклассифицированные энзимы. Мощная протеолитическая активность регулируется преобразованием профермента в активированную форму и балансом со специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [37]. Доказано, что данная группа энзимов и их ингибиторы имеют множество биологических функций на всех стадиях развития онкологических заболеваний: от начала до появления клинически значимых метастазов, а также при апоптозе и ангиогенезе. В данном контексте они исследуются как потенциальные противоопухолевые препараты [38].

Металлопротеиназы могут вносить свой вклад в патогенез муковисцидоза путем протеолитической модификации CFTR. Однако до настоящего времени сообщалось, что только один энзим из представленной группы (ММР-2) модулирует поток хлорид-ионов через эпителиальные клетки дыхательных путей, регулируя CFTR. Доказано, что активированная ММР-2 ингибирует активацию CFTR *in vitro* [39], что может дополнительно уменьшать секрецию хлорид-ионов и бикарбоната в дыхательных путях и способствовать дегидратации клеток и колонизации дыхательных путей бактериями. Первыми протеиназами, исследуемыми у пациентов с муковисцидозом, были нейтрофильные сериновые протеиназы, особенно пристально была изучена нейтрофильная эластаза [40]. В 1995 г. у больных муковисцидозом впервые идентифицировали и исследовали ММР-9 [40]. Уровень металлопротеиназ (в частности, ММР-8, -9) был определен в образцах мокроты, бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови у больных муковисцидозом [41, 42]. Показано, что повышение уровня ММР-8 и -9 в мокроте и сыворотке крови связано с обострениями бронхолегочного процесса у данной категории больных, выявлена корреляция уровня ММР-8 в плазме с объемом форсированного выдоха за первую секунду. Уровень плазменных ММР-1, -8 и -9 был выше у пациентов с муковисцидозом, чем у здоровых людей [41]; показатели достоверно увеличивались во время обострений и уменьшались после терапии антибиотиками [42].

ММР-8 представляет собой мощную интерстициальную коллагеназу, может способствовать деградации коллагена и, таким образом, структурным изменениям (включая развитие бронхоэктазов) дыхательных путей пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, муковисцидозом [43]. ММР-8 способствует воспалению и нейтрофильному повреждению легкого

совместно ММР-9; кроме того, ММР-8 инактивирует α_1 -антитрипсин и может обусловить опосредованное нейтрофильными эластазами повреждение дыхательных путей [44].

Источниками ММР-9 являются лейкоциты, эпителиальные клетки, клетки эндотелия и фибробласты. Показано, что ММР-9, вероятно, способствует прогрессированию муковисцидоза; поскольку является эластазой, способствует деградации эластина (а также коллагена) [45], расщепляет и активирует интерлейкин-8, посредством чего происходит усиление воспалительного ответа дыхательных путей. Доказано, что уровень ММР-9 повышается в крови и легких во время острых легочных обострений, положительно коррелирует со скоростью деградации коллагена IV типа, снижением функции легких и прогрессированием бронхоэктазов у пациентов с муковисцидозом.

Две металлопротеиназы (ММР-7 и -12) могут проявлять защитные свойства в дыхательных путях пациентов, контролируя воспалительный ответ, активируя механизмы, связанные с бактериальным уничтожением. ММР-7 демонстрирует защитные эффекты при инфицировании дыхательных путей *P. aeruginosa*, способствует восстановлению или ремоделированию дыхательных путей посредством активации факторов роста [46]. Показано, что ММР-7 и -12 влияют на клиренс дыхательных путей больных муковисцидозом с грамположительной и грамотрицательной флорой [47].

Сведения литературы на сегодняшний день носят в основном описательный характер, а исследования сосредоточены на небольшом числе металлопротеиназ и их ингибиторов. Эти работы, как правило, свидетельствуют о повышении уровня ряда металлопротеиназ в образцах крови и легких у пациентов с муковисцидозом. Несомненно, необходимы дополнительные исследования для определения вклада данных ферментов в патогенез болезни.

На современном этапе разрабатываются и тестируются моноклональные антитела и одноименные антитела (наночастицы) к металлопротеиназам (включая ММР-8), чтобы избирательно ограничить прогрессирование патологического процесса в бронхолегочной системе [48]. Тем не менее следует иметь в виду, что ферменты данного семейства могут оказывать пагубное влияние при одной нозологии и выступать с протективным эффектом при других заболеваниях [49].

Представляет интерес оценка роли ММР-3. Доказано участие данного энзима в патогенезе идиопатического фиброза легких и блеомицин-индуцированного фиброза легких [50, 51].

ММР-3 (также стромелизин-1, STR1 и STMY1) является важным членом семейства металлопротеиназ. Этот энзим является ключевым членом семейства с широкой субстратной специфичностью, разрушает коллаген I, III–V, IX–XI типов, протеогликаны,

ламнин, фибронектин, желатин, эластин и другие белки межклеточного матрикса. MMP-3 активирует другие металлопротеиназы, такие как MMP-1, -2 и -9, а также собственный профермент – про-MMP-3. MMP-3 продуцируется различными типами клеток, такими как фибробласты, гладкомышечные клетки, макрофаги, синовиальные клетки и хондроциты [52]; экспрессия энзима в основном регулируется на уровне транскрипции, промотор гена реагирует на различные раздражители, включая факторы роста, цитокины, промоторы опухолей и продукты онкогена [53]. MMP-3 может быть особенно значима для ремоделирования артериальной стенки, поскольку энзим потенциально способствует развитию структурных изменений стенки сосуда путем деградации белков межклеточного вещества. Сверхэкспрессия MMP-3 некоторыми типами неопластических образований связана с ангиогенезом опухоли, инвазией и метастазами [52].

В 90-х годах XX века ген *MMP3* был картирован на хромосоме 11 (11q22.3). В течение многих лет анализируются полиморфные варианты данного гена. Существует много исследований по изучению влияния полиморфизма rs3025058 (-1171>5A/6A) на формирование сердечно-сосудистой патологии, развитие неопластических образований, индукции фиброза органов и тканей. MMP-3 может быть особенно значимой для ремоделирования артериальной стенки, поскольку энзим способствует развитию структурных изменений стенки сосуда путем деградации белков межклеточного матрикса. Сверхэкспрессия энзима некоторыми типами неопластических образований связана с ангиогенезом опухоли, инвазией и метастазами. Проведен обширный генетический поиск с оценкой влияния полиморфизмов гена *MMP3* на формирование соматической патологии. Полиморфизмы 5A/6A в гене *MMP3* ассоциируют с развитием следующих заболеваний: ревматоидный артрит, дегенерация поясничного диска, миопия, анкилозирующий спондилит, неопластические процессы, в том числе гепатоцеллюлярная карцинома, рак легких и рак молочных желез, колоректальный рак, заболевания сердечно-сосудистой системы (острый коронарный синдром, стеноз каротидного синуса, веноокклюзионная болезнь) [54, 55].

Примечательна роль металлопротеиназ в формировании фиброза/цирроза печени. Известно, что мутации, полиморфизмы, ведущие к снижению синтеза коллагенов, приводят к ухудшению процесса заживления ран и переломов. В то же время следствием избыточного синтеза коллагенов, металлопротеиназ может быть формирование фиброза печеночной, легочной и почечной тканей. Паренхима печени, измененная фибротическими процессами, отличается от здоровой паренхимы как по количественному, так и по качественному составу матрикса, общее содержание коллагена увеличивается в 3–10 раз.

В целом наблюдается типичное для процесса ремоделирования ткани накопление интерстициального матрикса, имеющего в составе фибриллформирующий коллаген (I–III тип), фибриллнеформирующий коллаген (IV, V), гликопротеины (фибронектин, ламинин, остеоонектин, тенасцин, фактор фон Виллебранда), большое количество протеогликанов и глюкозамингликанов (в том числе перлекан, декорин, люмикан, фибромодулин). Патологический распад межклеточного вещества в печени заключается в ранней деградации субэндотелиального матрикса, участие в которой принимают в основном четыре фермента: MMP-2, MMP-9 (разрушающие коллаген IV типа), MMP-1 (главная протеаза, активирующая латентную MMP-2 и способная снизить количество коллагена I типа – основного коллагена в фиброзированной печени) и MMP-3 (разрушает гликопротеины и протеогликаны, активирует неактивные коллагеназы), продуцируемые звездчатыми клетками печени [56]. Для цирроза печени любой этиологии характерно увеличение экспрессии *MMP2* [56]. Решающим фактором прогрессирования фиброза/цирроза печени становится невозможность уменьшения количества рубцового вещества, являющегося результатом избыточной экспрессии/продукции протеинов рыхлой соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани, бронхолегочная патология при недифференцированных и моногенных формах дисплазии

Достоверно известно, что гетерогенные заболевания мультифакториальной природы – недифференцированные дисплазии соединительной ткани – нередко ассоциированы с развитием хронической патологии бронхолегочной системы. Это проявляется нарушением строения бронхиального дерева, слабостью и разрушением эластического каркаса легких, деструкцией межальвеолярных перегородок, снижением дренажной функции бронхов и нарушением мукоцилиарного клиренса. Описаны проявления буллезного варианта бронхолегочного синдрома, апикальные субплевральные буллы у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани без муковисцидоза, генетическим субстратом которых, по всей вероятности, можно считать носительство мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ *MMP1* и *MMP9* [57].

Российскими исследователями проводится целенаправленный поиск фенотипических критериев дисплазии соединительной ткани и оценка корреляции с тяжелой патологией бронхолегочной системы. При обследовании 642 пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом было установлено, что 75% больных имели признаки дисплазии соединительной ткани (астенический тип конституции, низкий индекс массы тела, деформация грудной

клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, пролапс митрального клапана, миопия, варикозное расширение вен и др.). Результаты работы показали, что наследственные нарушения соединительной ткани могут иметь существенное значение в генезе буллезной эмфиземы и спонтанного пневмоторакса, что также доказывает частота выраженной дисплазии соединительной ткани (31%) среди пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом, значительно превышающая популяционные данные [58]. Распространенность соединительнотканной дисплазии в популяции, по данным разных авторов, составляет от 8–9 до 26–30%; распространенность тяжелых форм – 5–10% и менее [59].

Известно также, что наследственные дисплазии соединительной ткани проявляются развитием тяжелого легочного фиброза, первичной легочной гипертензии, эмфиземы легких, спонтанного пневмоторакса, формированием бронхоэктазов (синдром «citus laxa», ген *FBLN5*, фибулин 5.), альвеолярного протеиноза легких (ген *SFTPB*, сурфактант ассоциированный белок В), идиопатического фиброза легких (*SFTTPC*, сурфактант ассоциированный белок С), первичной легочной гипертензией (*BMPR2*, рецептор II костных морфогенетических белков), синдрома Кутеля (множественный периферический легочный стеноз, ген *MGLAP*, матриксный витамин-К-зависимый GLA-белок), синдромом Мунье Куна, Вильямса–Кэмпбелла, бронхоэктатической болезнью, бронхиолоэктатической болезнью Лешке, поликистозом, гипоплазией легких, для которых идентифицированы мутации в генах коллагена, эластина и белков межклеточного вещества [60].

На патологию легких при моногенных заболеваниях соединительной ткани было впервые обращено внимание в 1926 г. – у больного с синдромом Марфана обнаружили эмфизему правого легкого с одновременным недоразвитием левого легкого. Частота встречаемости поражений органов дыхания при моногенных болезнях соединительной ткани составляет 10% при синдроме Марфана и 12 % при синдроме Элерса–Данло [61].

Патогенез бронхолегочных изменений весьма сложен. Основную роль отводят нарушениям легочной архитектоники, что влечет за собой деструкцию межальвеолярных перегородок, изменение мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева, его повышенную растяжимость. Все это обуславливает экспираторный коллапс бронхов, формирование клапанного механизма бронхиальной обструкции с последующей задержкой воздуха в терминальных респираторных отделах с образованием эмфизематозных булл.

Изменения в легких при моногенных заболеваниях соединительной ткани многообразны. Наиболее частая легочная патология – буллезная эмфизема. По имеющимся данным, эмфизема диагностируется у 5–10% пациентов с синдромом Марфана [62].

В литературе проводят параллели между развитием бронхоэктазов (муковисцидоз-неопосредованных) и заболеваниями соединительной ткани. Так, у пациентов с системным склерозом бронхоэктазы были идентифицированы в 59% случаев. Ведется анализ ассоциации бронхоэктазов с системной красной волчанкой, анкилозирующим спондилитом, синдромами Марфана и Элерса–Данло [63]. При многих моногенных и мультифакториальных болезнях легких, вызванных дисморфогенезом соединительной ткани, выявлена ассоциация с полиморфными аллелями трех групп генов – матриксных металлопротеиназ, сурфактант-ассоциированных белков и трансформирующего фактора роста β_1 типа.

К сожалению, в настоящее время ни в российских, ни в иностранных медицинских источниках литературы нет исследований по определению фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у больных муковисцидозом, выявлению клинико-генетических корреляций, соотнесению найденных полиморфизмов в генах металлопротеиназ и других белков межклеточного матрикса с клиническими признаками поражения бронхолегочной и гепато-билиарной систем. Имеются разрозненные доказательства роли полиморфизма белков соединительной ткани, в частности различных металлопротеиназ в формировании тяжелой патологии легких, фиброза/цирроза печени при муковисцидозе и других нозологиях. Однако нет понимания несомненной связи генотипических особенностей дисплазии соединительной ткани и фенотипических признаков у больных муковисцидозом.

Тем не менее практические наблюдения, проведенные в период с 2015–2017 гг. в отделении педиатрии Российской детской клинической больницы, где динамически обследовались 188 детей в возрасте 5–17 лет с муковисцидозом, показали, что встречаемость среднетяжелых и тяжелых форм недифференцированной дисплазии соединительной ткани у этих больных составляет 64% (120 детей). Среднетяжелые формы, по данным балльной оценки по таблицам Т.И. Кадуриной [60], имели место у 55 детей, тяжелые формы – у 65. Эти результаты подтверждают возможную роль дисморфогенеза соединительной ткани в формировании бронхоэктазов, кистозно-фиброзной дисплазии, спонтанных пневмотораксов, интерстициального пневмофиброза, фиброза/цирроза печени у данной категории детей [64].

Заключение

Необходимы дальнейшие клинические и молекулярно-генетические исследования для понимания значения дефектов соединительнотканых структур у больных с муковисцидозом для правильной трактовки течения бронхолегочной и гепатобилиарной патологии, разработки новых алгоритмов лечения, реабилитации и диспансерного ведения детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922): 1066–1073.
- Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A., Markiewicz D., Cox T.K., Chakravarti A. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245(4922): 1073–1080.
- Castellani C., Cuppens H., Macek M.Jr. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibr* 2008; 7(3): 179–96. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009
- Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver-disease. *J Cyst Fibrosis* 2011; 10 (2): 29–36. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4
- Jentsch T.J., Maritzen T., Zdebek A.A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest* 2005; 115(8): 2039–2046. DOI: 10.1172/JCI25470
- Durie P.R., Kent G., Phillips M.J., Ackerley C.A. Characteristic multiorgan pathology of cystic fibrosis in a long-living cystic fibrosis transmembrane regulator knockout murine model. *Am J Pathol* 2004; 164(4): 1481–1493. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63234-8
- Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(6): 529–536. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3282f10a16
- Ahmed N., Corey M., Forstner G., Zielenski J., Tsui L.C., Ellis L. et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003; 52(8): 1152–1164.
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67(2): 117–133. DOI:10.1159/000029497
- McKone E.F., Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130(5): 1441–1447. DOI:10.1378/chest.130.5.1441
- Brazova J., Sismova K., Vavrova V., Bartosova J., Macek M.Jr., Lauschman H. et al. Polymorphisms of TGF-beta1 in cystic fibrosis patients. *Clin Immunol* 2006; 121(3): 350–357. DOI: 10.1016/j.clim.2006.08.015
- Arkwright P.D., Laurie S., Super M., Pravica V., Schwarz M.J., Webb A.K. et al. TGF-beta(1) genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2000; 55(6): 459–462.
- Bremer L.A., Blackman S.M., Vanscoy L.L., McDougal K.E., Bowers A., Naughton K.M. et al. Interaction between a novel TGFB1 haplotype and CFTR genotype is associated with improved lung function in cystic fibrosis. *Hum Mol Genet* 2008; 17(14): 2228–2237. DOI:10.1093/hmg/ddn123
- Drumm M.L., Konstan M.W., Schluchter M.D., Handler A., Pace R., Zou F. et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353(14): 1443–1453. DOI:10.1056/NEJMoa051469
- Eisen D.P., Minchinton R.M. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003; 37(11): 1496–1505. DOI:10.1086/379324
- Buranawuti K., Boyle M.P., Cheng S., Steiner L.L., McDougal K., Fallin M.D. et al. Variants in mannose-binding lectin and tumor necrosis factor {alpha} affect survival in cystic fibrosis. *J Med Genet* 2007; 44(3): 209–214. DOI:10.1136/jmg.2006.046318
- Muhlebach M.S., MacDonald S.L., Button B.M., Hubbard J.J., Turner M.L., Boucher R.C. et al. Association between mannan-binding lectin and impaired lung function in cystic fibrosis may be age-dependent. *Clin Exp Immunol* 2006; 145(2):302–307. DOI:10.1111/j.1365-2249.2006.03151.x
- Yarden J., Radojkovic D., Boeck K., Macek M., Zemkova D., Vavrova V. et al. Association of tumour necrosis factor alpha variants with the CF pulmonary phenotype. *Thorax* 2005; 60(4): 320–325. DOI: 10.1136/thx.2004.025262
- Schmitt-Grohe S., Stuber F., Book M., Bargon J., Wagner T.O., Naujoks C. et al. TNF-alpha promoter polymorphism in relation to TNF-alpha production and clinical status in cystic fibrosis 1. *Lung* 2006; 184: 99–104. DOI 10.1007/s00408-005-2568-x
- Fregonese L., Stolk J., Frants R.R., Veldhuisen B. Alpha-1 antitrypsin null mutations and severity of emphysema. *Respir Med* 2008; 102(6): 876–884. DOI:10.1016/j.rmed.2008.01.009
- Mahadeva R., Westerbeek R.C., Perry D.J., Lovegrove J.U., Whitehouse D.B., Carroll N.R. et al. Alpha1-antitrypsin deficiency alleles and the Taq-1 G→A allele in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 1998; 11: 873–879. DOI: 10.1183/09031936.98.11040873
- Stonebraker J.R., Friedman K.J., Ling S.C. Genetic modifiers of severe liver disease in cystic fibrosis: a replication study. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2007; 30: 381.
- Hart M.A., Konstan M.W., Darrah R.J., Schluchter M.D., Storfer-Isser A., Xue L. et al. Beta 2 adrenergic receptor polymorphisms in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(6): 544–550. DOI:10.1002/ppul.20210
- Steagall W.K., Barrow B.J., Glasgow C.G., Mendoza J.W., Ehrmantraut M., Lin J.P. et al. Beta-2-adrenergic receptor polymorphisms in cystic fibrosis. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(6): 425–430. DOI:10.1097/FPC.0b013e3280119349
- Buscher R., Eilmes K.J., Grasmann H., Torres B., Knauer N., Sroka K. et al. beta2 adrenoceptor gene polymorphisms in cystic fibrosis lung disease. *Pharmacogenetics* 2002; 12 (5): 347–353.
- Trevisiol C., Boniotto M., Giglio L., Polic F., Morgutti M., Crovella S. et al. MBL2 polymorphisms screening in a regional Italian CF center. *J Cyst Fibros* 2005; 4(3): 189–191. DOI:10.1016/j.jcf.2005.04.001
- Carlsson M., Sjöholm A.G., Eriksson L., Thiel S., Jensenius J.C., Segelmark M. et al. Deficiency of the mannan-binding lectin pathway of complement and poor outcome in cystic fibrosis: bacterial colonization may be decisive for a relationship. *Clin Exp Immunol* 2005; 139(2): 306–313. DOI:10.1111/j.1365-2249.2004.02690.x
- Dorfman R., Sandford A., Taylor C., Huang B., Frangolias D., Wang Y. et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 2008; 118(3): 1040–1049. DOI: 10.1172/JCI33754
- McKone E.F., Shao J., Frangolias D.D., Keener C.L., Shephard C.A., Farin F.M. et al. Variants of the glutamate-cysteine-ligase gene are associated with lung disease of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(4): 415–419. DOI:10.1164/rccm.200508-1281OC
- De R.V., Arduino C., Cappello N., Piana R., Salmin P., Bardesono M. et al. Fc-gamma receptor IIA genotype and susceptibility to P. aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(1): 96–101. DOI:10.1038/sj.ejhg.5201285
- Grasmann H., Knauer N., Buscher R., Hübner K., Drazen J.M., Ratjen F. et al. Airway nitric oxide levels in cystic fibrosis patients are related to a polymorphism in the neuronal nitric oxide synthase gene. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2172–2176. DOI:10.1164/ajrccm.162.6.2003106
- Gallati S. Disease-modifying genes and monogenic disorders: experience in cystic fibrosis. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 133–146. DOI: 10.2147/TACG.S18675
- Тимковская Е.Е., Петрова Н.В., Каширская Н.Ю. Анализ полиморфизма генов TNFA, LTA, eNOS, GTTМ1 у больных муковисцидозом. VIII Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых». Сборник статей

- и тезисов. Ярославль, 2007; 151–152. [Timkovskaya E.E., Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu. Analysis of the gene polymorphism of TNFA, LTA, Enos, GTTM1 in patients with cystic fibrosis. VIII National Congress “Cystic fibrosis in children and adults.” Collection of articles and abstracts. Yaroslavl, 2007; 151–152. (in Russ)].
34. Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Шаронова Е.И., Каширская Н.Ю., Тереховская И.Г. и др. Полиморфизм гена маннозсвязывающего лектина 2 у больных муковисцидозом, гомозиготных по мутациям F508 del. Медицинская генетика 2007; 6: 27–32. [Petrova N.V., Timkovskaya E.E., Sharonova E.I., Kashirskaya N.Yu., Terekhovskaya I.G. et al. Polymorphism of the gene for mannose-binding lectin 2 in patients with cystic fibrosis homozygous for mutations F508 del. Meditsinskaya genetika (Medical Genetics) 2007; 6: 27–32. (in Russ)]
 35. Goh B.J., Tan B.T., Hon W.M. Nitric oxide synthase and heme oxygenase expressions in human liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2006; 12(4): 588–594.
 36. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. Am J Med Genet 2002; 111(1): 88–95. DOI:10.1186/1471-2350-5-8
 37. Owen C.A., Campbell E.J. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. J Leukoc Biol 1999; 65(2): 137–150.
 38. Jabłońska-Trypuć A., Matejczyk M., Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. Enzyme Inhib Med Chem 2016; 31(1): 177–183. DOI: 10.3109/14756366.2016.1161620
 39. Duszyk M., Shu Y., Sawicki G., Radomski A., Man S.F., Radomski M.W. Inhibition of matrix metalloproteinase MMP-2 activates chloride current in human airway epithelial cells. Can J Physiol Pharmacol 1999; 77(7): 529–535.
 40. Delacourt C., Le Bourgeois M., D’Ortho M.P., Doit C., Scheinmann P., Navarro J. et al. Imbalance between 95 kDa type IV collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases in sputum of patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(2): 765–774.
 41. Roderfeld M., Rath T., Schulz R., Seeger W., Tschuschner A., Graf J. et al. Serum matrix metalloproteinases in adult CF patients: relation to pulmonary exacerbation. J Cyst Fibros 2009; 8(5): 338–347. DOI:10.1016/j.jcf.2009.06.001
 42. Devereux G., Steele S., Jagelman T., Fielding S., Muirhead R., Brady J. et al. An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13(5): 557–563. DOI:10.1016/j.jcf.2014.01.010
 43. Craig V.J., Polverino F., Lauchó-Contreras M.E., Shi Y., Liu Y., Osorio J.C. et al. Mononuclear phagocytes and airway epithelial cells: novel sources of matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. PLoS One 2014; 9(5): e97485. DOI:10.1371/journal.pone.0097485
 44. Owen C.A., Hu Z., Lopez-Otin C., Shapiro S.D. Membrane-bound matrix metalloproteinase-8 on activated polymorphonuclear cells is a potent, tissue inhibitor of metalloproteinase-resistant collagenase and serpinase. J Immunol 2004; 172(12): 7791–7803.
 45. Owen C.A., Hu Z., Barrick B., Shapiro S.D. Inducible expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-resistant matrix metalloproteinase-9 on the cell surface of neutrophils. Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 29(3): 283–294. DOI:10.1165/rcmb.2003-0034OC
 46. Nakamura M., Miyamoto S., Maeda H., Ishii G., Hasebe T., Chiba T. et al. Matrix metalloproteinase-7 degrades all insulin-like growth factor binding proteins and facilitates insulin-like growth factor bioavailability. Biochem Biophys Res Commun 2005; 333(3): 1011–1016. DOI:10.1016/j.bbrc.2005.06.010
 47. Houghton A.M., Hartzell W.O., Robbins C.S., Gomis-Ruth F.X., Shapiro S.D. Macrophage elastase kills bacteria within murine macrophages. Nature 2009; 460(7255): 637–641. DOI:10.1038/nature08181.
 48. Demeestere D., Dejonckheere E., Steeland S., Hulpiau P., Haustraete J., Devoogdt N. et al. Development and validation of a small single-domain antibody that effectively inhibits matrix metalloproteinase 8. Mol Ther 2016; 24(5): 890–902. DOI:10.1038/mt.2016.2
 49. Craig V.J., Zhang L., Hagood J.S., Owen C.A. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2015; 53(5): 585–600. DOI:10.1165/rcmb.2015-0020TR
 50. Yamashita C.M., Dolgonos L., Zemans R.L., Young S.K., Robertson J., Briones N. et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. Am J Pathol 2011; 179(4): 1733–1745. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.06.041
 51. Cabrera S., Selman M., Lozano-Bolaños A., Konishi K., Richards T.J. et al. Gene expression profiles reveal molecular mechanisms involved in the progression and resolution of bleomycin-induced lung fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013; 304: L593–601. DOI: 10.1152/ajplung.00320.2012
 52. Johansson N., Ahonen M., Kahari V.M. Matrix metalloproteinases in tumor invasion. Cell Mol Life Sci 2000; 57(1): 5–15. DOI:10.1007/s000180050495
 53. Constantin A., Lauwers-Cancès V., Navaux F. Stromelysin 1 (matrix metalloproteinase 3) and HLA-DRB1 gene polymorphisms – association with severity and progression of rheumatoid arthritis in a prospective study. Arthritis Rheum 2002; 46(7): 1754–1762. DOI: 10.1002/art.10336
 54. Scherer S., de Souza T.B., de Paoli J. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol 2010; 30: 369–373. DOI: https://doi.org/10.1007/s00296-009-0974-8
 55. Su L., Zhou W., Asomaning K. Genotypes and haplotypes of matrix metalloproteinase 1, 3 and 12 genes and the risk of lung cancer. Carcinogenesis 2006; 27(5): 1024–1029. DOI: https://doi.org/10.1093/carcin/bgi283
 56. Han Y.P., Zhou L., Wang J., Xiong S., Garner W.L., French S.W. et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen. J Biol Chem 2004; 279(6): 4820–4828. DOI:10.1074/jbc.M310999200
 57. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М., Хомеина А.А., Говорова С.Е. Клинические фенотипы респираторного синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Российская пульмонология 2013; 6: 21–26. [Verшинina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M., Khomenya A.A., Govorova S.E. Clinical phenotypes of respiratory syndrome in patients with connective tissue dysplasia. Rossijskaya pul'monologiya (Russian Pulmonology) 2013; 6: 21–26. (in Russ)]
 58. Вершинина М.В., Гринберг Л.М., Нечаева Г.И., Говорова С.Е., Гершевич В.М. и др. Спонтанные фемоторакс и дисплазия соединительной ткани: характеристики фенотипа. Российская пульмонология 2011; 6: 43–47. [Verшинina M.V., Grinberg L.M., Nechaeva G.I., Govorova S.E., Gershevich V.M. et al. Spontaneous pneumothorax and dysplasia of the connecting tissue: phenotype characteristics. Rossijskaya pul'monologiya (Russian Pulmonology) 2011; 6: 43–47. (in Russ)]
 59. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями. Врач 2006; 1: 19–23. [Nechaeva G.I., Viktorova I.A., Druk I. Connective tissue dysplasia: prevalence, phenotypic signs, associations with other diseases. Doctor 2006; 1: 19–23. (in Russ)]
 60. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб: Элби-СПб 2009; 451–455. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective

tissue dysplasia. A guide for doctors. Saint Petersburg: Elbi-SPb 2009; 451–455. (in Russ)]

61. Kolekar S., Sandaram P. Bullous lungs: diverse aetiology. Postgrad Med J 2002; 78(925): 689–692. DOI: 10.1136/pmj.78.925.689
62. Wood J.R., Bellamy D., Child A.H., Citron K.M. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. Thorax 1984; 39: 780–784.
63. Cohen M., Sahn S.A. Bronchiectasis in systemic diseases. Chest 1999; 116(4): 1063–1074.
64. Горяинова А.В., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю., Донников А.Е., Абрамов Д.Д., Зобкова Г.Ю. Роль недифферен-

цированной дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей. Материалы XXV Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2018; 245–249. [Goryainova A.V., Kashirskaya N.Yu., Semykin S.Yu., Donnikov A.E., Abramov D.D., Zobkova G.Yu. The role of non-differentiated connective tissue dysplasia during cystic fibrosis in children. Materials of the XXV Congress of Children’s Gastroenterologists of Russia and CIS countries “Actual problems of abdominal pathology in children”. Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2018; 245–249. (in Russ)]

Поступила 21.05.18

Received on 2018.05.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.