

Описание случая семейного идиопатического легочного фиброза

1 – ГОУ ВПО "Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Росздрава": 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

2 – ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава: 119992, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

O.A.Tsvetkova, E.F.Rogova, O.O.Voronkova, O.Yu.Agapova, E.V.Generozov

Familial idiopathic pulmonary fibrosis: case report

Key words: familial pulmonary fibrosis, familial idiopathic interstitial pneumonia.

Ключевые слова: семейный легочный фиброз, семейная идиопатическая интерстициальная пневмония, семейная форма идиопатического легочного фиброза.

Семейным легочным фиброзом, или семейной идиопатической интерстициальной пневмонией (ИИП), считают подтвержденный случай ИИП у ≥ 2 членов одной семьи. При этом могут выявляться различные гистологические подтипы ИИП, что иногда затрудняет определение какого-либо одного исследуемого фенотипа заболевания [1–5]. Наиболее часто встречается в литературе обсуждение семейного варианта легочного фиброза по типу развития идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) / обычной интерстициальной пневмонии (*usual interstitial pneumonia* (UIP) – до 80 %, по данным M.P.Steel et al.) [2].

Семейная форма ИЛФ с гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии, возможно, наследуются по аутосомно-доминантному типу [1, 6, 7]. Наиболее известны 3 генетических мутации белков метаболизма сурфактанта, которые обуславливают заболевания легких, проявляющиеся уже в детском или даже новорожденном возрасте: сурфактантный протеин В (SFTP В, хромосома 2p12-p11.2), сурфактантный протеин С (SFTP С, хромосома 8p21) и, наиболее редко, аденозинфосфат-связывающий переносчик подсемейства А 3 (ABCA 3, хромосома 16p13.3). При этом мутации ABCA 3 и SFTP В являются аутосомно-рецессивными, а мутация SFTP С – аутосомно-доминантной. Эти мутации наблюдаются у детей при хорошо из-

вестных клинико-морфологических вариантах повреждения легких, которые приведены в табл. 1 (по M.K.Dishop и C. Langston [6]).

Есть исследования, в которых также выявлены мутации сурфактантного протеина С в нескольких семьях у пациентов со случаями интерстициальной пневмонии и легочного фиброза взрослых [8, 9].

Генетические исследования семейного легочного фиброза продемонстрировали взаимосвязь с генами сурфактантного белка С: были обнаружены 2 мутации белков, приводящие к повреждению эпителиальных клеток II типа [1]. Примечательно, что повреждения различались в зависимости от влияния модифицирующих генов и / или факторов окружающей среды. Однако варибельность с геном сурфактантного протеина С не выявляла связи со спорадическим ИЛФ. Возможно, в развитие ИЛФ вовлекаются комбинации полиморфизма взаимодействия между повреждением эпителиальных клеток II типа и патологическими механизмами репарации.

Исследования, применяемые для выявления генов-кандидатов, можно разделить на 3 группы. Во-первых, выполняется сцепленный анализ ДНК маркеров генома в семьях при выявлении специфического фенотипа (например, случаи легочного фиброза в одной семье), при этом необходимо исследо-

Таблица 1
Клинико-морфологические варианты повреждения легких, обусловленные генетическими мутациями белков метаболизма сурфактанта

	SP-B	ABCA 3	SP-C
Тип мутации	Аутосомно-рецессивная	Аутосомно-рецессивная	Аутосомно-доминантная
Дебют в возрасте	1–3 нед.	1 нед. – 1 год	3 мес. – годы
Гистологическая картина в легочной ткани	Альвеолярный протеиноз	Альвеолярный протеиноз, десквамативная интерстициальная пневмония, хронический пневмонит новорожденных, неспецифическая интерстициальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония, хронический пневмонит новорожденных, неспецифическая интерстициальная пневмония, легочный фиброз
Ультраструктурные особенности	Атипичные мультивезикулярные тельца	Атипичные	Норма
Прогноз	Летальность в новорожденном возрасте	Прогноз различен, однако летальность в новорожденном возрасте высока	Прогноз различен, наблюдается длительная выживаемость

вать ДНК представителей 3 поколений этой семьи. Во-вторых, проводятся исследования "случай—контроль", в которых выявляют взаимосвязь между аллелями генов-кандидатов или генетическими гаплотипами (серии полиморфизмов одного и того же гена) и фенотипическими особенностями выявленной аллели (или заболеванием). В этом случае не понадобится информация от старшего или младшего поколений, т. к. исследование направлено на выявление частоты в популяции и проводится за значительно более короткий период времени. В-третьих, используют метод исследования влияния признака в sibлинг-парах.

В настоящее время выделение семейных форм заболеваний (генетически обусловленных) основано на выявлении одинаковых фенотипов у членов одной семьи, при этом в случае полигенно обусловленной патологии у родственников могут обнаруживаться различные генетические дефекты (полиморфизмы). Доказать принадлежность спорадических случаев мутаций заболеваний к наследственно обусловленным не всегда возможно, т. к. для этого требуются большие материально затраты, связанные с обследованием всех здоровых членов семьи пациента.

В результате генетического анализа генов кандидатов у пациентов с семейным легочным фиброзом выявлена одна наиболее характерная особенность: при этом заболевании чаще выявляется мутация в гене сурфактантного протеина (SFTP) С [1, 10, 11]. В исследовании *A.Q.Thomas et al.* [3], наблюдавшем случаи семейной ИИП среди кровных родственников, выявили замену глутамина на лейцин в структуре сурфактантного протеина С. Интересно, что мутации протеина С (SFTP) регистрировались при различных гистологических паттернах — как при UIP, так и при неспецифической интерстициальной пневмонии.

Генетическая информация структуры сурфактантного протеина С (SFTP-С) локализована на коротком плече 8-й хромосомы, при этом ген имеет всего 6 экзонов, экспрессия которых и обуславливает строение альвеоцитов II типа [1]. У пациентов с семейным легочным фиброзом мутации в гене SFTP-С в исследованиях *J.E.Loyd* и *A.W.Musk et al.* [10, 11] наблюдались в 4-м экзоне гена (замена глутамина на аргинин), а в исследовании *A.Q.Thomas et al.* [3] — мутации в 5-м экзоне гена SFTP-С (замена глутамина на лейцин). Более того, 2 других вида мутации в 3-м и 5-м экзонах гена SFTP-С обнаруживались в различных исследованиях у новорожденных с альвеолярным протеинозом в сочетании с интерстициальным поражением легких или без него [1, 6, 8].

Распространенность легочного фиброза в популяции составляет 7–10 случаев на 100 000 человек, по данным *D.B.Coultas et al.* [12]. Впервые большую группу пациентов с семейным легочным фиброзом описали в своем исследовании *R.P.Marshall et al.* [13], в котором было выявлено 25 семей Великобритании с 67 случаями подтвержденного диагноза ИЛФ с помощью компьютерной томографии (КТ) и гистологически. При этом оказалось, что среди всех пациен-

тов с легочным фиброзом случаи семейного заболевания составляют 0,5–2,2 %. Большое исследование семей было проведено в США *D.Schwartz* [1], где было обследовано 75 семей, в которых наблюдалось ≥ 2 случаев заболевания. При этом из 56 случаев в 25 семьях возникали фенотипически однотипные варианты ИЛФ, а в 31 семье наблюдались фенотипически гетерогенные заболевания легких.

Несмотря на то, что в литературе описано множество исследований семейного ИЛФ, в подавляющем большинстве случаев этой патологии являются спорадическими [1, 5, 7, 10, 12, 14]. Среди пациентов мужчины преобладают над женщинами, заболевание чаще выявляется у лиц старше 50 лет. В большом популяционном исследовании *D.B.Coultas et al.* [5], проведенном среди американцев, оказалось, что только 2,7 случаев ИЛФ на 100 000 приходится на возраст 35–44 года, а в возрасте 75 лет — 175 случаев на 100 000, и крайне редко данная патология встречается у детей. Пик заболеваемости приходится на возраст 66 лет. По данным многих авторов, распространенность семейного ИЛФ составляет всего 0,5–2 % всех случаев [7]. При этом клинически семейные случаи каких-либо отличий от спорадического ИЛФ, кроме раннего дебюта в молодом возрасте, не имеют.

Хотя мутации SFTP-С чаще всего, но не обязательно, наблюдаются в случаях семейного легочного фиброза. К тому же большинство пациентов с ИЛФ не имеют семейного анамнеза. Таким образом, в развитии спорадических случаев данного заболевания играют роль множество модифицирующих факторов, которые требуют генетических исследований. В первую очередь рассматривались мутации в системе воспалительного ответа — мутации в генах тумор-некротического фактора, его рецепторов, хемокин-регулирующих генов и мутации генов интерлейкинов 1, 6, 8 и 10, однако значимость данных мутаций на сегодняшний момент не столь высока [1, 14]. Крайне интересными представляются исследования мутаций в системе репарации — генетический полиморфизм генов эпителиоцитов и фибробластов (трансформирующий фактор роста фибробластов- β_1 и ангиотензин-конвертирующий фермент ACE) [1, 14, 15].

Роль генетической мутации SFTP-С, которая рассматривалась как крайне значимая при развитии семейного легочного фиброза, в исследовании *W.E.Lawson et al.*, в котором изучались 89 случаев спорадического легочного фиброза, оказалась значимой только в 1 % случаев [16].

Актуальной представляется оценка роли теломеразной активности при развитии ИЛФ. Генетический полиморфизм теломераз проведен в исследовании на животных, в котором была доказана роль защитных свойств теломеразы при индукции апоптоза в исследовании *Z.G.Fridlender et al.* [17]. Поврежденные эпителиоциты или эпителиоциты, находящиеся в состоянии апоптоза, выявляются как ранние признаки ИЛФ и при создании блеомицин-индуцированного фиброза у мышей. Создав подобную модель фиброза,

исследователи доказали важность теломеразной активности для создания защитных механизмов при апоптозе эпителиоцитов, а также при развитии прогрессирования легочного фиброза.

Особенно интересным представляется одно из исследований среди пациентов с семейным ИЛФ, в котором помимо вариабельности структуры SFTP-C изучался полиморфизм генов теломераз *M.Y.Armanios et al.* [4]. Выявлены 2 гена теломераз — hTERT и hTR, полиморфизму которых авторы придают центральное значение в формировании процесса клеточной смерти, созревания и старения. Проводился генетический анализ 6 семей на протяжении 4 поколений пробандов, при этом учитывалось наличие мутаций hTERT и hTR в сочетании с ИЛФ или наличие апластической анемии в этих семьях. При гистологическом исследовании у всех пробандов с ИЛФ в ткани легких был выявлен паттерн обычной интерстициальной пневмонии (UIP), однако КТ-картина легких была различной, что отражало разную степень прогрессирования "сотового легкого".

При сравнении клинических, рентгенологических и гистологических проявлений семейного и не семейного ИЛФ существенных различий не установлено [18]. Однако семейное заболевание обычно проявляется в более молодом возрасте и имеет более тяжелое течение. Тем не менее самая большая продолжительность — у больных, заболевание у которых выявлено в возрасте 10–20 лет. Это, возможно, происходит из-за переоценки продолжительности выживания, которая обусловлена ранним обнаружением патологии и началом терапии.

Приводим описание случая семейного ИЛФ.

Больная П.И.В. 51 года наблюдается в клинике с ноября 2006 г. Поступила с жалобами на одышку, возникающую при физической нагрузке (подъем на 2-й этаж, прохождение 150 м). Из анамнеза пациентки известно, что изменение формы пальцев рук и ногтей в виде "барабанных палочек" и "часовых стекол" происходит с детства. С 1983 г. (в возрасте 26 лет) в анализах крови прослеживается тенденция к лейкоцитозу (max до 13 тыс.) и повышению скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 20–40 мм/ч. При этом самочувствие оставалось удовлетворительным. Лабораторно-рентгенологическое обследование причину не выявило. С весны 2006 г. стали появляться сухой кашель и одышка при физической нагрузке. При очередном профилактическом осмотре осенью 2006 г. выявлены изменения в легких на флюорограмме. При дообследовании в противотуберкулезном диспансере туберкулез не выявлен. Больная была направлена на консультацию в клинику госпитальной терапии и госпитализирована в отделение пульмонологии.



Рис. 1. Изменение дистальных фаланг рук в виде "барабанных палочек" и "часовых стекол"

При осмотре состояние средней тяжести, сознание ясное. Нормостенического телосложения. Цианоз губ. Развитие подкожно-жирового слоя умеренное. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышечная система развита хорошо, дистальные фаланги рук и ног изменены в виде "барабанных палочек" и "часовых стекол" (рис. 1, 2).

Дыхание через нос свободное. Голос громкий, чистый. Грудная клетка цилиндрической формы, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания, перкуторно над легкими легочный звук с коробочным оттенком. Частота дыхательных движений — 18 мин⁻¹. Дыхание жесткое, грубые сухие хрипы над всей поверхностью легких, крепитация в базальных отделах легких с обеих сторон. Тоны сердца приглушены. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 мин⁻¹, ритм правильный. Артериальное давление — 100 / 70 мм рт. ст. Пульсация периферических сосудов сохранена. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Дизурических явлений нет. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный. Грубой очаговой неврологической симптоматики нет. Щитовидная железа — увеличение I степени.

Пациентка родилась в 1957 г. Образование высшее, инженер. С 2001 г. — инвалид II группы (по поводу последствий автоаварии). Воздействию профессиональных вредностей не подвергалась. Замужем, 2 детей. Курит с 16 лет по 1–2 пачке сигарет в день. Алкоголем не злоупотребляет, наркотические вещества не употребляет. Перенесенные заболевания: хронический пиелонефрит, нефроптоз справа, аппендэктомия, автоавария в 1994 г., люмбаго, несахарный диабет с 1997 г., диффузный зоб I–II степени с 1997 г., хронический тиреоидит с 1999 г., правосторонняя нижнедолевая пневмония в 2006 г., хроническая экзема.

Наследственный анамнез: мать 78 лет с сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, отец умер в возрасте 62 лет от хронического заболевания легких. Известно, что отец работал на шахте, где контактировал с вольфрамом. Со слов больной, отмечалось изменение пальцев рук в виде симптома Гиппократата и до работы на шахте. Отец курил по 2 пачки сигарет в день. Брат и сестра отца умерли от хронического легочного заболевания до 35 лет (конкретных данных нет). Младшая сестра больной активных жалоб не предъявляет, однако форма пальцев рук изменена.

При анализе крови у больной обнаружены лейкоцитоз до 13 тыс., СОЭ до 43 мм/ч, повышено содержание α_2 - и β -глобулинов (13,7 % и 14 % соответственно), СРБ — 2,16 мг/дл (норма — 0–0,8).

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены незначительные вентиляционные нарушения по смешанному типу (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 3,54 л (85 %), объем форсированного выдоха за 1-ю с — 3,05 л (76 %), индекс Тиффно — 77 %). При бодиплетизмографии отмечено снижение общей емкости легких (до 76 %) с умеренным снижением ЖЕЛ (80 %) — признаки рестрикции. Общее бронхиальное сопротивление в норме. При исследовании диффузной способности легких зарегистрировано ее умеренное снижение до 36 %. Посредством фибробронхоскопии выявлен диффузный 2-сторонний катаральный эндобронхит I степени.

Мокрота слизистая, лейкоциты — 5–10–15 в поле зрения, эритроциты — 0–1 в поле зрения, эозинофилы единичные в препарате, содержание цилиндрического и плоского эпителия не-



Рис. 2. Изменение дистальных фаланг ног в виде "барабанных палочек" и "часовых стекол"

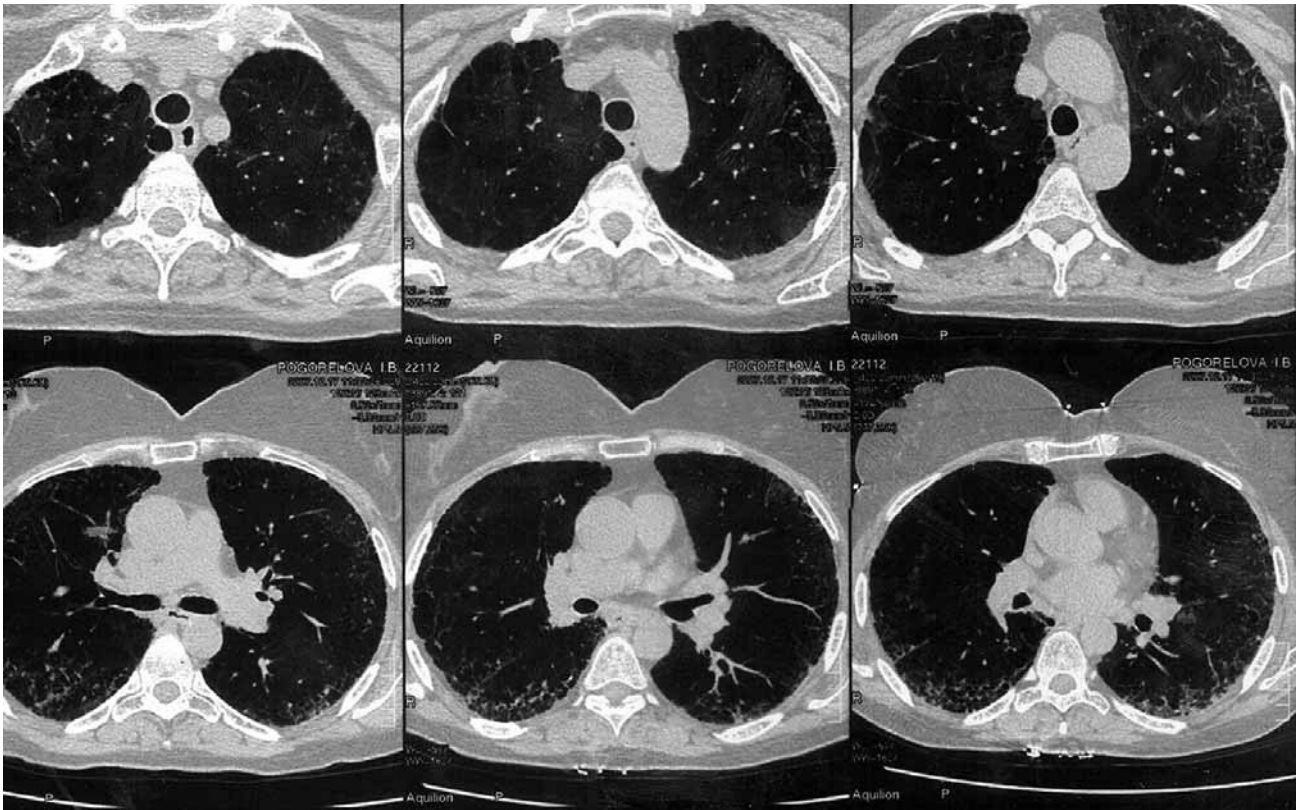


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки больной И.В.П.

лико, содержание макрофагов высокое, спирали Куршмана — 1 в препарате, кристаллы Шарко–Лейдена, эластические волокна, атипичные клетки не найдены. Макрофаги с явлением жирового перерождения.

На электрокардиограмме ритм синусовый, правильный, ЧСС — 82–83 мин⁻¹. Выявлены горизонтальное положение электрической оси сердца и перегрузка правого предсердия. На эхокардиограмме левый желудочек — 4,3 см (норма — до 5,5 см), левое предсердие — 3,0 см (норма — до 4,0 см), правый желудочек — 1,8 см (норма — до 2,6 см). Толщина стенок: межжелудочной перегородки — 0,8 см (норма — до 1 см), задней стенки — 0,9 см (норма — до 1,1 см), правого желудочка — 0,3 см (норма — до 0,4 см). Характер движения стенок не изменен. Общая сократительная функция не нарушена, фракция выброса — 63 % (норма — 55 %). Митральный и аортальный, трикуспидальный клапаны и клапан легочной артерии не изменены. Стенки аорты умеренно уплотнены. Допплер-кардиографическая картина — без особенностей.

При КТ органов грудной клетки обнаружены изменения легочного рисунка в виде альвеолита, эмфизематозных булл. Определяется увеличение лимфатических узлов средостения. Необходи-

мо сделать диагностический выбор между различными формами альвеолита и саркоидозом (рис. 3).

В ноябре 2006 г. была проведена видеоторакоскопическая биопсия легкого. По заключению патоморфологов, диагностирована обычная интерстициальная пневмония с умеренной активностью воспаления и формированием "сотового легкого". Материалы биопсии были повторно пересмотрены и в НИИ пульмонологии (проф. А.Л. Черняевым), где диагноз подтвердился.

В связи с изменениями формы пальцев рук была обследована сестра больной — П.М.В. 49 лет — не в полном объеме. Изменения дистальных фаланг рук в виде симптома "барабанных палочек" и "часовых стекол" также отмечает с детства. Курит с 15 лет по 1 пачке в день. Жалоб не предъявляет.

При осмотре выявлены изменения фаланг пальцев рук (рис. 4–6). Аускультативно выслушивалась крепитация в нижних отделах в небольшом количестве. Жизненный объем легких в пределах нормы. Признаков обструкции нет. На МСКТ органов грудной клетки в обоих легких, преимущественно в субплевральных и базальных отделах, отмечается неравномерное понижение воздушности легочной ткани типа "матового стекла", на фоне которого визуализируется резко утолщенный легочный интерстиций (преимущественно междольковый и внутридольковый). В субплевральных отделах определяются участки "сотового легкого". Стенки бронхов утолщены. Корни легких расширены за счет ветвей



Рис. 4. Изменение фаланг пальцев сестры больной И.В.П. (вид сверху)



Рис. 5, 6. Изменение фаланг пальцев сестры больной И.В.П. (вид сбоку)

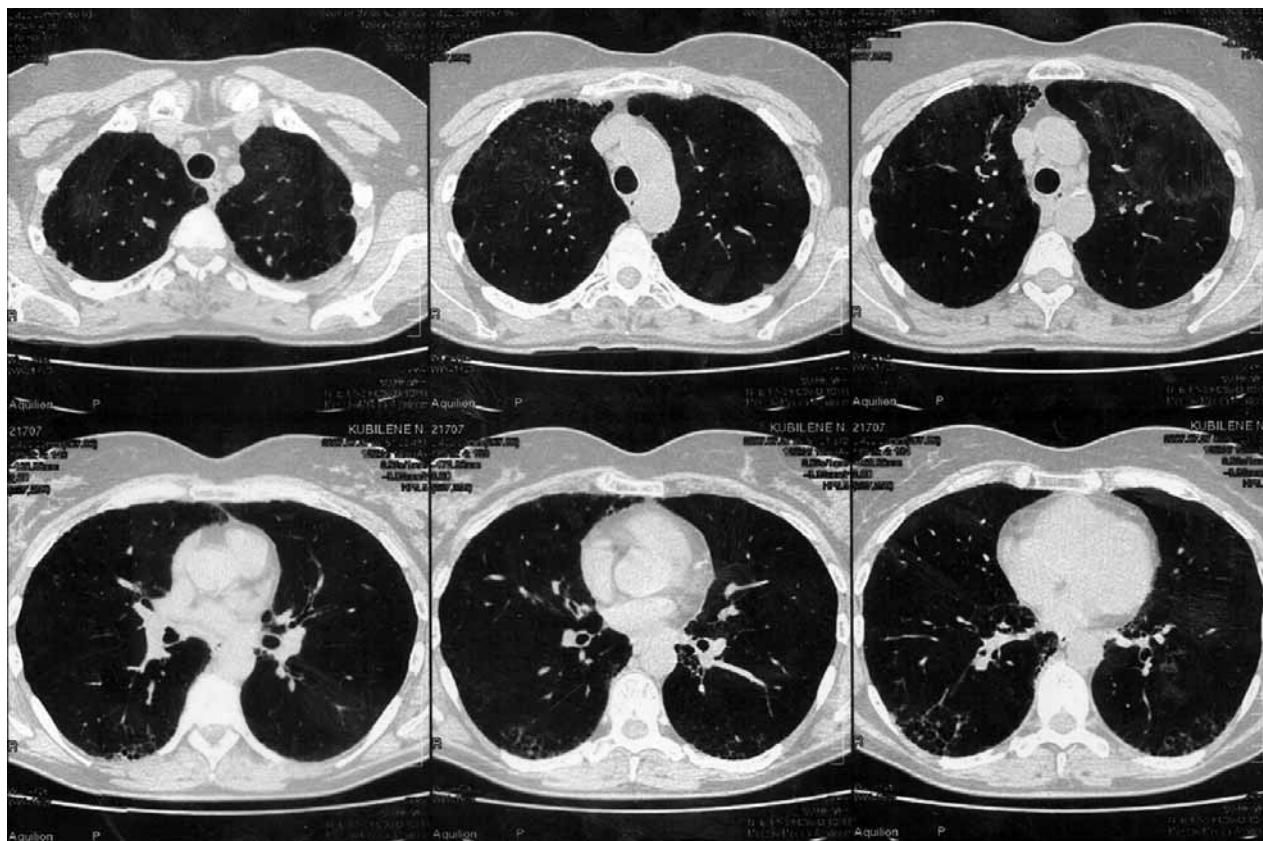


Рис. 7. МСКТ органов грудной клетки сестры больной И.В.П.

легочной артерии. Лимфатические узлы не увеличены. Заключение: КТ-картина интерстициальной пневмонии (рис. 7).

Полученные результаты обследования сестры больной, данные наследственного анамнеза позволили на основании лабораторно-инструментально-рентгенологического исследования выставить диагноз: семейный идиопатический легочный фиброз (обычная интерстициальная пневмония) с умеренной активностью воспаления и формированием "сотового легкого"; хронический бронхит курильщика в стадии обострения; буллезная эмфизема; хронические вентиляционные нарушения по смешанному типу; несахарный диабет центральной формы; первичная гипертрофическая остеоартропатия.

Проведено 3 курса пульсотерапии: преднизолон в дозе 600 мг внутривенно капельно 3 раза в день, циклофосфан — 600 мг внутривенно. Затем проводилась терапия системными глюкокортикоидными: метилпреднизолон — 16 мг в сутки, спиронолактон, ипратропия бромид, омепразол, энноксапарин натрий — подкожно, сукральфат, пентоксифиллин — внутривенно капельно. На фоне терапии состояние улучшилось, уменьшилась выраженность кашля и одышки, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам.

Для решения вопроса об оценке возможного вклада генетических факторов в развитие ИФЛ у пациентки П.И.В., ее сестры П.М.В. и сына К.И.Б. был проведен генетический анализ (табл. 2).

Как следует из полученных данных, известных аллелей риска ИФЛ при анализе маркеров TERT R865H, TERT R865C, TERT (V747-X)1-BP DEL T, TERT (rs2736100), MMP1 (1607 delG), а также мутаций в кодирующей области гена TERC у обследованных не обнаружено. Анализ полиморфизма R219W OT гена SFTPA1 показал наличие гетерозиготного варианта у пациентки П.М.В. и отсутствие изменений у П.И.В. и К.И.Б.

Заключение

Таким образом, единственным обнаруженным неблагоприятным вариантом, ассоциированным с повышенным риском ИФЛ, является R219W OT у пациентки П.М.В. Клиническая значимость указанного варианта для развития ИФЛ была впервые показана в ходе ассоциативного исследования, выполненного M.Selman et al. [14]. Данные о распространенности варианта (T) указанного полиморфизма в европейской популяции ограничены. Так, в базе данных по нуклеотидным полиморфизмам генома человека dbSNP для европейцев указана распространенность

Таблица 2
Результаты генетического анализа

Ген / полиморфизм	Аллель риска	Генотип		
		П.М.В.	П.И.В.	К.И.Б.
SFTPA1 R219W OT	T	CT	CC	CC
TERT R865H (2594 G>A)	A	GG	GG	GG
TERT R865C (2593 OT)	T	CC	CC	CC
TERT (V747-X)1-BP DEL T	delT	wt	wt	wt
TERT(rs2736100) G>T	T	GG	GG	GG
MMP1 (1607 delG)	2G	1G	1G	1G
Секвенирование гена TERC	—	Мутаций не обнаружено	Мутаций не обнаружено	Мутаций не обнаружено

варианта Т около 4 %. По другим данным, она может достигать 8 %. В отличие от мутаций в генах теломераз TERT и TERC, жестко сцепленных с развитием ИФЛ, полиморфизм R219W ОТ гена SFTPA1 является относительно распространенным. Несмотря на то, что указанный полиморфизм встречается чаще у пациентов с ИФЛ, делать выводы о наследственном характере развития заболевания только по наличию единственного варианта 219W необоснованно. Также следует отметить отсутствие этого варианта у других членов семьи. Анализ полученных в ходе генетического исследования данных не позволяет нам судить о значении генов SFTPA1, TERT, MMP1 и TERC в развитии идиопатического фиброза легких у обследованных пациентов.

Литература

1. Grutters J.C., Bois R.M. Genetics of fibrosing lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 915–927.
2. Steel M.P., Speer M.C., Loyd J.E. et al. Familial pulmonary fibrosis (FPF) in the United States: clinical characteristics and patterns of inheritance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: A550.
3. Thomas A.Q., Lane K., Phillips J. III et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1322–1328.
4. Armanios M.Y., Chen J.J., Cogan J.D. et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (13): 1317–1326.
5. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972.
6. Dishop M.K., Langston C. Pathology of diffuse lung disease in infancy. In: *Patology of the lung*. Edited by W. Timens and H.H. Popper. ERS. Volume 12. Monograph 39, March 2007.
7. Meltzer E.B., Noble P.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2008; 3: 8.
8. Chibbar R., Shih F., Baga M. et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia with mutation in surfactant protein C in familial pulmonary fibrosis. *Mod. Pathol.* 2004; 17: 973–980.
9. Lawson W.E., Grant S.W., Ambrosini V. et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59: 977–980.
10. Loyd J.E. Pulmonary fibrosis in families. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29 (suppl. 3): S47–S50.
11. Musk A.W., Zilko P.J., Manners P. et al. Genetic studies in familial fibrosing alveolitis. Possible linkage with immunoglobulin allotypes (Gm). *Chest* 1986; 89: 206–210.
12. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 967–972.
13. Marshall R.P., Puddicombe A., Cookson W.O., Laurent G.J. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000; 55: 143–146.
14. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136–151.
15. Selman M., Pardo A. The epithelial / fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29 (suppl. 3): S93–S97.
16. Lawson W.E., Grant S.W., Ambrosini V. et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59: 977–980.
17. Fridlender Z.G., Cohen P.Y., Golan O. et al. Telomerase activity in bleomycin-induced epithelial cell apoptosis and lung fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 205–213.
18. Lee H.-L., Ryu J.H., Wittmer M.H. et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical features and outcome. *Chest* 2005; 127 (6): 2034–2041.

Информация об авторах

Цветкова Ольга Александровна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-73-12; e-mail: oatsvetkova@mail.ru
 Рогова Елена Филимоновна – зав. отделением пульмонологии клиники госпитальной терапии им. А.А.Остроумова ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-17-00; e-mail: rogovae@yandex.ru
 Воронкова Ольга Олеговна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-73-12
 Агапова Ольга Юрьевна – аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (495) 503-20-17; e-mail: aglo07@rambler.ru
 Генерозов Эдуард Викторович – к. б. н., зав. лабораторией молекулярной генетики человека НИИ ФХМ Росздрава; тел.: (495) 246-44-01; e-mail: info@ripcom.org.ru

Поступила 04.09.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.24-004-07