

Наследственные кожно-легочные синдромы

Т.А.Гостева¹ ✉, Р.В.Сараниук²

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Курчатовский центр современной медицины»: 307250, Россия, Курская обл., Курчатов, ул. Энергетиков, 10

² Кабинет дерматологии и венерологии “Derma Эксперт”: 305006, Россия, Курск, просп. Анатолия Дериглазова, 1, офис 3

Резюме

Кожа как орган часто вовлекается в патологические процессы, происходящие внутри различных систем организма. Это может наблюдаться в случаях патологии дыхательной системы, при которой на коже и ее придатках отмечается множество патологических изменений. Поражение той или иной системы может привести к вовлечению в патологический процесс другой системы, создавая порой сложную междисциплинарную проблему. Особенно ярко сочетанные поражения органов дыхания и кожи наблюдаются в качестве составляющих ряда наследственных синдромов, при которых патология кожи и органов дыхания зачастую являются ведущими симптомами заболевания. В случае наследственной патологии поражение кожи и органов дыхания происходит вследствие генетически обусловленного нарушения работы и созревания определенного физиологического звена. Генетически обусловленные нарушения со стороны сосудов (синдром Рандю–Ослера–Вебера, Клиппеля–Треноне), соединительной ткани (нейрофиброматоз I типа, синдром Элерса–Данлоса, *Cutis laxa*, туберозный склероз), меланоцитарной системы (синдром Германски–Пудлака) вовлекают в патологический процесс целый ряд органов и систем организма, включая кожу и органы дыхания. **Целью** данной работы явилось освещение имеющихся данных о наследственных заболеваниях и синдромах с вовлечением кожи и органов дыхания. **Заключение.** Знание о клинических взаимодействиях в рамках наследственных кожно-легочных синдромов, их своевременная диагностика и рациональное лечение могут помочь увеличить выживаемость пациентов и сохранить качество жизни. При рассмотрении данного междисциплинарного вопроса на стыке пульмонологии и дерматологии требуется дальнейшее изучение с целью совершенствования методов медицинской помощи пациентам данной группы.

Ключевые слова: кожно-легочные синдромы, легочный фиброз, пневмоторакс, дистрофии ногтей, поражения кожи.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

© Гостева Т.А., Сараниук Р.В., 2025

Для цитирования: Гостева Т.А., Сараниук Р.В. Наследственные кожно-легочные синдромы. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 854–865. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-854-865

Hereditary skin-pulmonary syndromes

Tatiana A. Gosteva¹ ✉, Roman V. Saraniuk²

¹ “Kurchatov Center for Modern Medicine” Limited Liability Company: ul. Energetikov 10, Kursk region, Kurchatov, 307250, Russia

² Cabinet of Dermatology and Venereology “Derma Expert”: prosp. Anatoliya Deriglazova 1, office 3, Kursk, 305006, Russia

Abstract

The skin, as an organ, is often involved in pathological processes occurring within various body systems. This can be observed in respiratory conditions associated with many pathological changes on the skin and its appendages. Damage to one system can lead to the involvement of another in the pathological process, sometimes creating a complex interdisciplinary problem. Especially vivid combined lesions of the respiratory organs and skin are observed as components of a number of hereditary syndromes, in which the skin and respiratory conditions are often the leading symptoms of the disease. In the case of hereditary pathology, lesions of the skin and respiratory organs occur due to a genetically determined disruption of the work and maturation of a certain physiological link. Genetically determined disorders of the vessels (Rendu – Osler – Weber syndrome, Klippel – Treunaunay syndrome), connective tissue (neurofibromatosis type I, Ehlers – Danlos syndrome, cutis laxa, tuberous sclerosis), melanocytic system (Hermansky – Pudlak syndrome) – all involve a number of organs and body systems in the pathological process, including the skin and respiratory organs. **The aim** of this work is to provide an overview of the available data on hereditary diseases and syndromes involving the skin and respiratory system. **Conclusion.** Knowledge of clinical interactions within hereditary skin and lung syndromes, their modern diagnostics and rational treatment can help to increase patient survival and maintain their quality of life. This interdisciplinary issue at the intersection of pulmonology and dermatology requires further study in order to improve the methods of medical care for this group of patients.

Key words: skin-pulmonary syndromes, pulmonary fibrosis, pneumothorax, nail dystrophy, skin lesions.

Conflict of interest. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. The manuscript was prepared using the personal funds of the authors.

© Gosteva T.A., Saraniuk R.V., 2025

For citation: Gosteva T.A., Saraniuk R.V. Hereditary skin-pulmonary syndromes. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 854–865 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-854-865

Для клиницистов кожа и дыхательная система всегда представляли собой объект диагностического поиска. Осмотр кожи и ее придатков так же, как и обследование дыхательной системы, являются базовыми этапами диагностики в рамках рутинного приема.

Целью данной работы является освещение имеющихся данных о наследственных заболеваниях и синдромах с вовлечением кожи и органов дыхания, ведь поражение одной из этих систем может вызвать изменения в другой. Впервые подобная закономерность была описана *H. Pride* (1991) [1]. Особенно наглядно сочетанные поражения кожи и органов дыхания наблюдаются при ряде наследственных синдромов, при которых поражения кожи и органов дыхания выступают как в качестве основных признаков заболевания, так и в качестве клинических признаков в рамках определенного симптомокомплекса. Знание клинической картины и закономерностей сочетанных поражений кожи и органов дыхания может сыграть важную роль в более ранней диагностике заболевания и, как следствие, выбора рациональной тактики ведения пациента. Учитывая тот факт, что патологические изменения кожи и органов дыхания не всегда являются ведущими симптомами того или иного заболевания, знание клинической картины других сочетанных поражений может помочь не только в выявлении определенных изменений со стороны опре-

деленной системы, но и поможет при установлении диагноза в целом.

В данной статье рассматривается клиническая картина наследственных заболеваний и синдромов с акцентом на клиническую картину сочетанных поражений кожи и органов дыхания. В рамках данной работы рассмотрены такие заболевания, как болезнь Берта–Хогга–Дюбе (ББХД), синдром Рандю–Ослера–Вебера (СРОВ), синдром Элерса–Данлоса (СЭД), нейрофиброматоз I типа, туберозный склероз (ТС), синдром Клиппеля–Треноне (СКТ), *Cutis laxa*, синдром Германски–Пудлака (СГП) и врожденный дискератоз (ВДК), сопровождающиеся яркой и разнообразной клинической картиной поражений кожи, ее придатков и органов дыхания.

Для упрощения процесса дифференциальной диагностики и установления диагноза необходима сводная таблица данных с указанием основных клинических проявлений со стороны кожи, ее придатков и органов дыхания. С учетом того, что при ряде наследственных заболеваний и синдромов наблюдается вовлечение сразу нескольких органов и систем, необходимо также обозначить другие важные в диагностическом плане патологические изменения (табл. 1).

Описываемые наследственные патологии разнообразны и достаточно многочисленны, поэтому для понимания их этиопатогенеза и частоты встречаемо-

Таблица 1
Ведущие клинические проявления наследственных заболеваний и синдромов с сочетанными поражениями кожи, ее придатков, органов дыхания, а также других систем органов

Table 1
Leading clinical manifestations of hereditary diseases and syndromes with combined lesions of the skin, its appendages, respiratory organs, and other body systems

Болезнь / синдром	Поражения кожи и ее придатков	Поражения органов дыхания	Поражения других органов и систем
ББХД	Гамартомы кожи лица	Множественные кисты легких	Злокачественные опухоли почек
		Спонтанный пневмоторакс	Доброкачественные и злокачественные опухоли различной локализации
СРОВ	Множественные телеангиэктазии	Артериовенозные мальформации легких	Сосудистые мальформации различной локализации
		Гемоторакс	
		Легочная гипертензия	
СЭД	Гиперэластичность кожи	БА	Поражение зубов, костно-суставной системы и внутренних органов
		Пневмоторакс	
		Внутрилегочное кровотечение	
Нейрофиброматоз I типа	Пятна «кофе с молоком»	Нейрофиброматоз-ассоциированные диффузные поражения легких	Поражение органов зрения, костно-суставной системы, нервной системы, риск развития злокачественных неоплазий
	Нейрофибромы		
	Веснушки	Легочный фиброз	
ТС	Пятна гипопигментации	Лимфангиолейомиоматоз	Поражение нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и органов зрения
	Ангиофибромы		
	Фибромы ногтей		
	«Шагреновая кожа»		
СКТ	Сосудистые мальформации	Тромбоз легочной артерии	Сосудистые мальформации различных органов
<i>Cutis laxa</i> (аутосомно-доминантный тип)	Снижение эластичности и упругости кожи	Эмфизема	Грыжи пищеварительного тракта
		Бронхоэктатическая болезнь	Выпадение гениталий
		Стеноз легочной артерии	

Начало. Продолжение табл. 1 см. на стр. 856

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 855

СГП	Глазокожный альбинизм	Легочный фиброз Неспецифическая интерстициальная пневмония	–
ВДК	Узорчатая, сетчатая пигментация кожи	Легочный фиброз	Множественные поражения сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной и нервной систем, поражение зубов, костей, органов слуха и зрения
	Дистрофия ногтей		
	Раннее выпадение и поседение волос		
	Гипергидроз		
Буллезный эпидермолиз	Множественные эпидермо-дермальные пузыри и эрозии	Поражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей	Поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного и мочеполового тракта
Эпидермолитический гиперкератоз	Эритродермия	Неонатальная пневмония	Множественные пороки развития
	Ладонно-подошвенная кератодермия	Аномалии развития легких	
Синдром Гудпасчера	Васкулиты кожи	Геморрагическая пневмония	Поражение почек
		Легочное кровотечение	
ИЛФ	Гипертрофическая остеоартропатия (ногти Гиппократа)	Интерстициальная болезнь легких	Злокачественные неоплазии органов дыхания
		Легочный фиброз	

Примечание: ББХД – болезнь Берта–Хогга–Дюбе; СРОВ – синдром Рандю–Ослера–Вебера; СЭД – синдром Элерса–Данлоса; БА – бронхиальная астма; ТС – туберозный склероз; СКТ – синдром Клиппеля–Треноне; СГП – синдром Германски–Гудлака; ВДК – врожденный дискератоз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

сти важны генетико-эпидемиологические данные, представленные в табл. 2.

Клинические проявления кожно-легочных заболеваний и синдромов

Болезнь Берта–Хогга–Дюбе-1

Болезнь Берта–Хогга–Дюбе-1 (ББХД-1) представляет собой редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное мутациями гена *FLCN*, кодирующего белок фолликулин [2].

Клинические проявления ББХД зависят от степени мутации гена *FLCN*, но обычно всегда сопровождаются поражениями кожи и органов дыхания. Наиболее частыми поражениями органов дыхания при ББХД являются множественные двусторонние кисты в легких, отмечающиеся у > 80 % пациентов [3], что, в свою очередь, также обуславливает риск развития пневмоторакса [4, 5]. При этом следует отметить, что кисты в легких чаще всего носят асимптомный характер, не вызывают субъективных жалоб у пациентов и не оказывают влияния на дыхательную функцию легких [2, 6–8]. Также у пациентов с ББХД были описаны случаи различного рода гиперплазий доброкачественного и злокачественного характера [9], но достоверной ассоциации между заболеванием и развитием различных опухолей не выявлено.

Поражения кожи при ББХД характеризуются наличием множественных фиброфолликулов и триходиском, наблюдаемых у 80 % пациентов [3]. Структурно данные новообразования представляют собой гамартомы, клинически определяемые как небольшие множественные папулы телесного цвета, незначительно возвышающиеся над окружающей кожей [8]. Типичной локализацией поражений является кожа околоушной области, ретроаурикулярная и затылочная обла-

сти, а также кожа верхней трети спины [9]. К другим поражениям кожи при ББХД относятся различные опухоли кожи, такие как комедональный невус [10], перифолликулярные фибромы [11], соединительнотканые невусы [12], множественные ангиоматозные узлы и ангиофибромы [13], ангиолипомы [14], околоногтевые папулы [9] и папулы на слизистой оболочке полости рта [15, 16].

Помимо кожно-легочных проявлений, установлены ассоциации между злокачественными неоплазиями и ББХД. Так, для ББХД характерно развитие злокачественных и доброкачественных опухолей различной локализации: в частности, рак почки наблюдается у > 1/3 пациентов с ББХД [7, 9], выявляются также злокачественные неоплазии легких, толстой и прямой кишки, опухоли эндокринных желез [15].

Синдром Рандю–Ослера–Вебера

СРОВ (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) представляет собой редкое наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-доминантному типу и представляющее собой множественную системную дисплазию сосудов [17, 18]. У 90 % пациентов развитие заболевания обусловлено мутацией гена *ENG* (I тип) и гена *ALK1* (II тип) [19].

Со стороны органов дыхания СРОВ проявляется легочными артериовенозными мальформациями, которые отмечаются у 50 % пациентов [19]. Чаще всего вовлечение органов дыхания имеет бессимптомный характер, но в тяжелых случаях может привести к развитию септических и асептических эмболий с дальнейшим риском развития инсультов, транзиторных ишемических атак и абсцесса мозга [20, 21]. Также у пациентов с СРОВ могут наблюдаться кровохарканье и гемоторакс [22], что чаще наблюдается при беременности [23]. Также к редким проявлениям СРОВ относится развитие легочной гипертензии [24].

Таблица 2
Генетико-эпидемиологические данные наследственных заболеваний и синдромов с сочетанными поражениями
кожи, ее придатков, органов дыхания

Table 2
Genetic and epidemiological characteristics of hereditary diseases and syndromes with combined lesions of the skin,
its appendages, and respiratory organs

Болезнь / синдром	Частота встречаемости	Тип наследования	Вовлеченные гены	Эффекты вовлеченных генов
ББХД-1	1–9 / 1 000 000	Аутосомно-доминантный	<i>FLCN</i> (фолликулин)	Подавление опухолевого роста
СРОВ	1–5 / 10 000	То же	<i>ENG</i> (эндоглин) (I тип) <i>ALK1</i> (активин рецептор-подобная киназа 1) (II тип)	Выраженная ассоциация с эндотелием сосудов
СЭД	1 / 20 000–40 000 (классический I тип)	– « –	<i>COL5A1</i> (коллаген альфа-1 (V)) (для I классического типа)	Ведущая роль в контроле фибриллогенеза
Нейрофиброматоз 1 типа	1–5 / 10 000	– « –	<i>NF1</i> (нейрофибромин)	Подавление опухолевого роста
ТС	1–9 / 100 000	– « –	<i>TSC1</i> (гамартин)	Регуляция роста и пролиферации клеток
СКТ	< 1 / 1 000 000	– « – Парадоминантное наследование (предположительно)	<i>PI3K</i> (фосфатидилинозитол-4-5-бисфосфат 3-киназа)	Регуляция клеточных функций
<i>Cutis laxa</i> (аутосомно-доминантный тип)	< 1 / 1 000 000	Аутосомно-доминантный	<i>ELN</i> (эластин)	Развитие гладкой мускулатуры артерий
СГП	1–9 / 1 000 000	То же	<i>HPS1-10</i> (комплекс 1 биогенеза лизосом-связанных органелл, субъединица 3)	Развитие и созревание лизосом и лизосомоподобных органелл
ВДК	1–9 / 1 000 000	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный рецессивный	<i>TERC</i> (PHK-компонент теломеразы)	Ключевой компонент фермента теломеразы
Буллезный эпидермолиз	1 / 30 000–1 000 000	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	<i>KRT5</i> , <i>KRT14</i> , <i>DSP</i> , <i>PKP-1</i> , <i>PLEC</i> , <i>ITGA6</i> , <i>ITGB4</i> , <i>LAMA3</i> , <i>LAMB3</i> , <i>LAMC2</i> , <i>COL7A1</i> , <i>FERMT1</i>	Функциональность структурных белков различных слоев кожи
Эпидермолитический гиперкератоз	Не установлена	Аутосомно-доминантный	<i>KRT1</i> (кератин-1)	Терминальная дифференцировка эпидермиса
Синдром Гудпасчера	0,5–1 / 1 000 000	Не установлено	<i>COL4A3</i> (коллаген, тип 4 альфа-3)	Антиангиогенная активность
ИЛФ	1–5 / 10 000	Полигенный Мультифакториальный	<i>MUC5B</i> (муцин 5, подтип В)	Вязкость и способность смазывания

Примечание: ББХД-1 – болезнь Берта-Хогга-Дюбе-1; СРОВ – синдром Рандю-Ослера-Вебера; СЭД – синдром Элерса-Данлоса; ТС – tuberous склероз; СКТ – синдром Клиппеля-Треноне; СГП – синдром Германски-Пудлака; ВДК – врожденный дискератоз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

Со стороны кожи данный синдром клинически проявляется множественными телеангиэктазиями, которые определяются у 75–95 % пациентов [25]. Чаще всего телеангиэктазии появляются в детстве после первого эпизода носового кровотечения, достигая своего максимального распространения к 3–4-му десятилетию жизни [26]. Типичной локализацией поражений при СРОВ является лицо, губы, язык, слизистая полости рта и носа, кожа наружного слухового прохода, ладони и подошвы (преимущественно дистальные фаланги), туловище [27]. Однако выраженные кожные проявления наблюдаются только у 20–40 % пациентов. В большинстве случаев у пациентов отмечается изолированное поражение кожи ладоней, дистальных фаланг пальцев и сочетанное поражение губ и языка (71 и 66 % соответственно) [28]. Следует отметить, что телеангиэктазии при СРОВ являются очень чувствительными к механическим стимулам, что может существенно повлиять на качество жизни пациентов.

К другим важным (не кожно-легочным проявлениям СРОВ) относятся носовые кровотечения и развитие железодефицитной анемии, отмечающейся у 50–90 % пациентов в зависимости от возраста. Учитывая, что СРОВ является системной патологией развития сосудов, помимо легких и кожи, различного рода сосудистые мальформации могут наблюдаться в других системах органов, включая печень, головной мозг и желудочно-кишечный тракт [29].

Синдром Элерса-Данлоса

СЭД – группа генетических заболеваний соединительной ткани, главными клиническими признаками которых являются гиперрастяжимость и гипермобильность кожи, хрупкость сосудов и атрофические рубцы [30]. Различные фенотипы СЭД имеют свою генетическую основу, но в большинстве случаев заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования или возникает за счет мутации *de novo*.

Поражения кожи являются наиболее примечательным и хорошо визуализируемым диагностическим признаком при СЭД. У пациентов с СЭД отмечается выраженная гиперэластичность кожи; сама кожа имеет гладкую, бархатистую структуру. Также характерно образование атрофических рубцов и медленное заживление ран [31]. Поражения органов дыхания при СЭД, хоть и встречаются не так часто, имеют разнообразную клиническую картину. Бронхиальная астма отмечается у 23–43 % пациентов с СЭД (классический тип), что обусловлено в т. ч. ассоциацией данного синдрома с риском развития атопических расстройств [32]. Также для пациентов с СЭД характерно наличие диспноэ [33, 34], синдрома ночных апноэ [35] и дисфонии [36]. Что касается легочных поражений, для СЭД характерно развитие пневмо- и гемоторакса [35], эмфизематозные и буллезные изменения паренхимы легких, кисты и гематомы легких [36]. Также при СЭД описаны некоторые внелегочные нарушения со стороны дыхательной системы, включающие деформации грудной клетки, слабость дыхательных мышц и грыжи диафрагмы [37].

Клинический спектр прочих жалоб зависит от фенотипа СЭД. Несмотря на это, обычно общими жалобами для всех фенотипов заболевания являются мышечная слабость, падения и трудности при ходьбе, поражение зубов (гиподонтия, дисплазия зубов), вывихи и подвывихи суставов вследствие их гипермобильности, частые грыжи различной локализации, выпадение прямой кишки [38].

Нейрофиброматоз I типа

Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингаузена) — наследственное нейродерматологическое расстройство, характеризующееся развитием множественных гамартром различной локализации [39]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования [40]. Основу его развития составляет мутация в гене *NF1*, кодирующего белок нейрофибромин, который широко экспрессируется в различных тканях организма [41].

Кожные проявления нейрофиброматоза I типа являются наиболее ранними и хорошо визуализируемыми клиническими признаками заболевания. Так, пятна цвета «кофе с молоком» (*“café-au-lait” macules*) отмечаются у всех пациентов и являются одним из патогномоничных симптомов заболевания [42] (рис. 1). Пятна представляют собой очаги светло-коричневого цвета, с четкими границами, диаметром 0,5–50 см и тенденцией к росту и распространению в 1-е 10-летие жизни пациента. Обычно у пациентов с нейрофиброматозом I типа отмечается ≥ 6 таких образований [43]. Нейрофибромы — еще одно характерное поражение кожи при нейрофиброматозе I типа. Они представляют собой узлы, мягкие при пальпации, различного диаметра, розового или синюшно-розового цвета на широком основании с преимущественной локализацией на коже туловища [44] (рис. 2). В отношении нейрофибром при нейрофиброматозе I типа патогномоничным является «симптом петли»: инва-



Рис. 1. Пятна цвета «кофе с молоком» у пациента с нейрофиброматозом I типа

Figure 1. Café-au-lait spots in a patient with neurofibromatosis type I



Рис. 2. Нейрофиброма кожи туловища у пациента с нейрофиброматозом I типа

Figure 2. Neurofibroma of the trunk in a patient with neurofibromatosis type I

гинация нейрофибромы в толщу дермы при нажатии пальцем и восстановление ее формы после устранения давления [45]. Для нейрофиброматоза I типа также характерно появление веснушек на коже различных интертригинозных областей (симптом Кроу), которые встречаются у 70 % пациентов. Они представляют собой мелкие сгруппированные пятна, светло-желтого или коричневого цвета, с более поздней (на 3–5 лет) манифестацией по сравнению с пятнами «кофе с молоком» [46]. Также при нейрофиброматозе I типа отмечается выраженная ассоциация с развитием анемических невусов и ювенильных ксантогранулем, которые развиваются в ранние годы жизни [47].

Нейрофиброматоз-ассоциированные диффузные поражения легких являются основным клиническим проявлением основного заболевания со стороны дыхательной системы. Данные поражения чаще всего представляют собой клиническую картину кистозных поражений верхних долей легких и базиллярного интерстициального заболевания легких [48]. Обычно поражения легких у пациентов с нейрофиброматозом I типа отмечаются на 4–5-м десятилетии жизни и могут проявиться в виде спонтанного пневмоторакса, легочной гипертензии, хронической дыхательной недостаточности, кистозно-буллезных поражений легких, в некоторых случаях — аденокарциномой легких [49]. Следует отметить, что данные клинические проявления являются неспецифичными для основного заболевания и могут варьироваться в зависимости от тяжести течения основного заболевания и наличия факторов риска (курение) [50].

Другими важными клиническими проявлениями нейрофиброматоза I типа являются поражения органов зрения (узелки Лиша) [51], костно-суставной системы (кифосколиоз, псевдоартроз, остеопороз, дисплазия костной ткани) [52], неврологические расстройства (когнитивные нарушения, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивность, макроцефалия) [53], развитие злокачественных неоплазий различной локализации [54].

Туберозный склероз

ТС (болезнь Бурневилля, болезнь Прингла–Бурневилля, триада Фохта, EPILEPSIA) представляет собой редкое нейродерматологическое расстройство с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся наличием клеточной и тканевой дисплазии [55].

При ТС наблюдаются разнообразные клинические проявления на коже, которые встречаются у 90 % пациентов [55]. Гипопигментированные пятна, напоминающие «листья ясеня», являются одним из наиболее распространенных кожных признаков заболевания и встречаются более чем у 90 % пациентов [56]. Обычно пятна визуализируются с рождения или в первые годы жизни. Поражения представляют собой гипопигментированные пятна диаметром > 5 мм с четкими границами. В течение жизни у пациентов отмечается появление новых очагов в виде точечной лейкодермы (симптом конфетти) со спонтанной репигментаци-



Рис. 3. Опухоль Кенена у пациента с туберозным склерозом
Figure 3. Koenen tumor in a patient with tuberous sclerosis

ей некоторых очагов [57]. Другим важным кожным проявлением ТС являются ангиофибромы, отмечающиеся у 75–90 % пациентов [55]. Ангиофибромы при ТС представляют собой мелкие папулы краснокоричневого цвета (тип Прингла) с преимущественной локализацией в области кожи центральной части лица и лба [58]. Также для ТС характерно присутствие соединительнотканых невусов по типу «шагреневой кожи» преимущественно в пояснично-крестцовой области [59], фибромы ногтевого аппарата (опухоли Кенена) [57] (рис. 3), точечные углубления на эмали зубов и фибромы десен [59].

Со стороны дыхательной системы ведущим проявлением ТС является лимфангиолейомиоматоз паренхимы легких — замещение альвеолярной ткани кистами [60]. Данное проявление основного заболевания встречается у 40 % пациентов ТС и характерно для женского пола [61]. Еще одним более редким проявлением ТС со стороны дыхательной системы является мультифокальная микронодулярная пневмоцитарная гиперплазия [62]. Вследствие поражения легких у пациентов с ТС можно наблюдать кашель, диспноэ, кровохарканье, наличие плеврального выпота и пневмоторакс [63].

К другим важным клиническим проявлениям ТС относятся поражения почек (ангиомиолипомы, множественные кисты, карцинома) [62], поражения сердечно-сосудистой системы (рабдомиома сердца) [63], психоневрологические нарушения (эпилепсия, расстройства аутистического спектра) [64], поражение органов зрения (гамартома и гипопигментация сетчатки) [65].

Синдром Клиппеля–Треноне

СКТ (синдром Клиппеля–Треноне–Вебера, Клиппеля–Треноне–Орлова, остеогипертрофический варикозный невус, сосудисто-костная дисэмбриопа-

тия) — тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся триадой симптомов — капиллярные и венозные мальформации в сочетании с гипертрофией конечностей [66]. В настоящее время считается, что основу заболевания составляет нарушение регуляции mTORC2-пути за счет мутации в каталитической субъединице гена *PI3K*, что приводит к нарушению ангиогенеза уже на этапе эмбрионального развития [67, 68].

Клиническая картина заболевания обусловлена его генетической основой. На коже, в органах дыхания и других системах отмечаются множественные сосудистые мальформации. В частности, на коже у 90–100 % пациентов можно наблюдать наличие «винного пятна», представляющего собой плоское пятно красно-фиолетового цвета, увеличивающееся по мере роста ребенка [66]. Со стороны органов дыхания наиболее характерным поражением является тромбоэмболия легочной артерии вследствие рецидивирующего тромбоза глубоких вен конечностей [69].

Наиболее опасным проявлением заболевания являются сосудистые мальформации органов пищеварения, преимущественно толстого кишечника, с высоким риском кровотечений [70, 71].

Cutis laxa (аутосомно-доминантный тип)

Cutis laxa (эластоз) — группа наследственных расстройств соединительной ткани, проявляющаяся потерей эластичности и преждевременным старением кожи [72]. Существуют несколько типов заболевания, отличающиеся типом наследования, однако разновидностью с наиболее яркими кожно-легочными проявлениями является аутосомно-доминантный тип. Причиной развития заболевания данного типа является мутация в гене *ELN*, кодирующем белок эластин, что приводит к развитию клинической картины заболевания [72].

Кожные проявления аутосомно-доминантного типа заболевания идентичны другим типам данного расстройства. У пациентов отмечается потеря эластичности и преждевременное старение кожи, но данные симптомы проявляются позднее относительно других форм заболевания. Со стороны органов дыхания у пациентов с аутосомно-доминантным типом *Cutis laxa* отмечаются эмфизема и бронхоэктазы в легких [73].

Синдром Германски–Пудлака

СГП представляет собой редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся наличием глазокожного альбинизма, геморрагического диатеза и различными поражениями внутренних органов в зависимости от подтипа заболевания [74]. Основу заболевания составляет мутация генов *HPS-1–HPS-10* в зависимости от подтипа заболевания. Данные гены кодируют белки, которые участвуют в биогенезе комплексов органелл, связанных с лизосомами (BLOC), которые необходимы для синтеза меланосом, плотных телец тромбоцитов, пластинчатых телец и литических гранул цитотоксических Т-лимфоцитов [75]. Дефекты

в данных компонентах клеток приводят к гипопигментации и дефициту тромбоцитов, наблюдаемых у всех пациентов с СГП [76].

Также у всех пациентов с СГП отмечается глазокожный альбинизм. Пациенты с гипопигментированной кожей подвержены риску развития солнечного кератоза, фотостарению кожи и развитию злокачественных неоплазий [76].

Патология органов дыхания отмечается преимущественно у пациентов с 1, 2 и 4-м подтипами заболевания [77]. У 100 % пациентов развивается Германски–Пудлак–ассоциированный легочный фиброз с манифестацией в возрасте 30–40 лет [78]. Легочный фиброз является жизнеугрожающим состоянием при СГП, обуславливает появление одышки и нарастающей гипоксемии, приводящей к смерти [79].

Врожденный дискератоз

ВДК (синдром Цинссера–Энгмана–Коула) — наследственное заболевание с различными вариантами наследования, проявляющееся множественными аномалиями со стороны кожи и слизистых, костно-суставной системы и риском развития злокачественных неоплазий [80–82]. Предполагается, что основу заболевания составляет мутация генов, отвечающих за биологические функции теломера, вследствие чего у пациентов с ВДК отмечается их укорочение [83].

Долгое время ВДК рассматривался только в отношении патологии кожи и слизистых, но по мере изучения заболевания выявлено большое количество сопутствующей системной патологии [83]. Кожно-слизистыми проявлениями ВДК являются гипоплазия ногтей, сетчатая гипопигментация кожи шеи и верхней трети туловища и лейкоплакия полости рта. Также у пациентов с ВДК может развиваться рак кожи, наблюдается преждевременное поседение и поредение волос [80]. У 10–50 % пациентов с ВДК может отмечаться легочный фиброз [82].

Другие проявления ВДК включают выраженные изменения показателей крови, риск развития злокачественных неоплазий, тяжелые поражения внутренних органов [83].

Также сочетанные поражения в рамках наследственных заболеваний и синдромов отмечаются при таких заболеваниях, как буллезный эпидермолиз [84–86], эпидермолитический гиперкератоз (эпидермолитический ихтиоз) [87–89], синдром Гудпасчера [90, 91] и идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [92]. Выраженность поражений кожи, ее придатков и органов дыхания зависит от формы заболевания (буллезный эпидермолиз) и характера клинической картины — изначально в большей степени пораженной системы органов (ИЛФ).

Заключение

При рассмотренных в данной статье заболеваниях наблюдается достаточно выраженная и разнообразная клиническая картина со стороны многочисленных систем органов. Несмотря на это, кожно-легочные

поражения в большинстве представленных наследственных заболеваний и синдромов выступают как одни из основных критериев диагностического поиска и установления диагноза в целом. Низкая частота встречаемости и разный возраст манифестации многих из описанных расстройств могут повлиять на сроки установления диагноза и выбор тактики ведения пациента.

Знание закономерностей и сочетанных клинических проявлений поражений кожи и органов дыхания в рамках наследственных синдромов поможет лучше разобраться в основе заболеваний и значительно ускорить дифференциально-диагностический поиск как на дерматологическом, так и пульмонологическом приеме.

Литература

- Pride H. The dermatology of chronic lung disease. *Cutis*. 1991; 48 (5): 398–403.
- 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.
- Schmidt L.S., Nickerson M.L., Warren M.B. et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76 (6): 1023–1033. DOI: 10.1086/430842.
- 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.
- Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Авдеев И.С. и др. Болезнь Берта–Хогга–Дюбе: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 266–272. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272.
- Tomassetti S., Carloni A., Chilosi M. et al. Pulmonary features of Birt–Hogg–Dubé syndrome: cystic lesions and pulmonary histiocytoma. *Respir. Med.* 2011; 105 (5): 768–774. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.002.
- Nishida C., Yatera K., Yamasaki K. et al. Possible familial case of Birt–Hogg–Dubé syndrome complicated with lung cancer: a possible link between these two disease entities. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 923–925. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.005.
- Spring P., Fellmann F., Giraud S. et al. Syndrome of Birt–Hogg–Dubé, a histopathological pitfall with similarities to tuberous sclerosis: a report of three cases. *Am. J. Dermatopathol.* 2013; 35 (2): 241–245. DOI: 10.1097/DAD.0b013e318259b593.
- Requena L., Sanguenza O. Fibrofolliculoma and trichodiscoma. In: Requena L., Sanguenza O., eds. *Cutaneous adnexal neoplasms*. Cham: Springer; 2017: 503–515. DOI: 10.1007/978-3-319-45704-8_44.
- Sprague J., Landau J.W. Birt–Hogg–Dubé syndrome presenting as a nevus comedonicus-like lesion in an 8-year-old boy. *Pediatr. Dermatol.* 2016; 33 (5): e294–295. DOI: 10.1111/pde.12945.
- Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M. et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt–Hogg–Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J. Med. Genet.* 2008; 45 (6): 321–331. DOI: 10.1136/jmg.2007.054304.
- Weintraub R., Pinkus H. Multiple fibrofolliculomas (Birt–Hogg–Dubé) associated with a large connective tissue nevus. *J. Cutan. Pathol.* 1977; 4 (6): 289–299. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1977.tb00920.x.
- DiCicco B., Johnson W., Allred J. et al. Koenen’s tumor and facial angiofibromas in a case of Birt–Hogg–Dubé syndrome: a cutaneous contribution to growing evidence of a relationship with tuberous sclerosis complex. *JAAD Case Rep.* 2016; 2 (3): 196–198. DOI: 10.1016/j.jder.2016.03.014.
- Chung J.Y., Ramos-Caro F.A., Beers B. et al. Multiple lipomas, angiolipomas, and parathyroid adenomas in a patient with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35 (5): 365–367. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03642.x.
- Nadershahi N.A., Wescott W.B., Egbert B. Birt–Hogg–Dubé syndrome: a review and presentation of the first case with oral lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1997; 83 (4): 496–500. DOI: 10.1016/s1079-2104(97)90152-9.
- 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.
- Nahorski M.S., Lim D.H., Martin L. et al. Investigation of the Birt–Hogg–Dubé tumour suppressor gene (FLCN) in familial and sporadic colorectal cancer. *J. Med. Genet.* 2010; 47 (6): 385–390. DOI: 10.1136/jmg.2009.073304.
- Meier N.M., Foster M.L., Battaille J.T. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: clinical aspects. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018; 8 (3): 316–324. DOI: 10.21037/cdt.2017.12.07.
- Bernabeu C., Bayrak-Toydemir P., McDonald J., Letarte M. Potential second-hits in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3571. DOI: 10.3390/jcm9113571.
- McDonald J., Woodechak-Donahue W., VanSant Webb C. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front. Genet.* 2015; 6: 1. DOI: 10.3389/fgene.2015.00001.
- Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Соколова Л.В. Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) с поражением органов дыхания. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 216–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224.
- Faughnan M.E., Palda V.A., Garcia-Tsao G. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J. Med. Genet.* 2011; 48 (2): 73–87. DOI: 10.1136/jmg.2009.069013.
- Bari O., Cohen P.R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pregnancy: potential adverse events and pregnancy outcomes. *Int. J. Womens Health.* 2017; 9: 373–378. DOI: 10.2147/IJWH.S131585.
- Parambil J.G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 513–521. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.013.
- Plauchu H., de Chadarevian J.P., Bideau A., Robert J.M. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 32 (3): 291–297. DOI: 10.1002/ajmg.1320320302.
- Sharathkumar A.A., Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia*. 2008; 14 (6): 1269–1280. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01774.x.
- Viteri-Noël A., González-García A., Patier J.L. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics, pathophysiology, diagnosis, and management. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (17): 5245. DOI: 10.3390/jcm11175245.
- Barbosa A.B., Hans-Filho G., Vicari C.F.S. et al. Rendu–Osler–Weber syndrome: dermatological approach. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90 (3, Suppl. 1): 226–228. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20152563.
- Faughnan M.E., Mager J.J., Hets S.W. et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (12): 989–1001. DOI: 10.7326/M20-1443.
- Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017; 175 (1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.
- Morgan A.W., Pearson S.B., Davies S. et al. Asthma and airways collapse in two heritable disorders of connective tissue. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (10): 1369–1373. DOI: 10.1136/ard.2006.062224.
- Ayres J.G., Pope F.M., Reidy J.F., Clark T.J. Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers–Danlos syndrome. *Thorax*. 1985; 40 (4): 300–305. DOI: 10.1136/thx.40.4.300.
- Castori M., Camerota F., Celletti C. et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers–Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. *Am. J. Med. Genet. A*. 2010; 152A (3): 556–564. DOI: 10.1002/ajmg.a.33231.
- Verbraecken J., Declerck A., Van de Heyning P. et al. Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers–Danlos syndrome and Marfan: a questionnaire study. *Clin. Genet.* 2001; 60 (5): 360–365. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2001.600507.x.
- Ayres J., Rees J., Cochrane G.M. Haemoptysis and non-organic upper airways obstruction in a patient with previously undiagnosed Ehlers–Danlos syndrome. *Br. J. Dis. Chest.* 1981; 75 (3): 309–310. DOI: 10.1016/0007-0971(81)90011-5.
- Kawabata Y., Watanabe A., Yamaguchi S. et al. Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers–Danlos syndrome: spontaneous lacer-

- ation, haematoma and fibrous nodules. *Histopathology*. 2010; 56 (7): 944–950. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03574.x.
37. Reyckler G., Liistro G., Piérard G.E. et al. Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Med. Genet. A*. 2019; 179 (3): 356–364. DOI: 10.1002/ajmg.a.61016.
 38. De Paep A., Malfait F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin. Genet*. 2012; 82 (1): 1–11. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x.
 39. Solares I., Vinal D., Morales-Conejo M. Diagnostic and follow-up protocol for adult patients with neurofibromatosis type 1 in a Spanish reference unit. *Rev. Clin. Esp. (Barc.)*. 2022; 222 (8): 486–495. DOI: 10.1016/j.rceng.2022.02.007.
 40. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V. et al. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.)*. 2019; 8 (1): 62–72. DOI: 10.22608/APO.2018182.
 41. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H. et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017; 3: 17004. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4.
 42. DeBella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000; 105 (3, Pt 1): 608–614. DOI: 10.1542/peds.105.3.608.
 43. Nunley K.S., Gao F., Albers A.C. et al. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch. Dermatol.* 2009; 145 (8): 883–887. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.169.
 44. Adil A., Koritala T., Munakomi S. et al. Neurofibromatosis type 1. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>
 45. Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 61 (1): 1–14; quiz 15–16. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.
 46. Crowe F.W. Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Ann. Intern. Med.* 1964; 61: 1142–1143. DOI: 10.7326/0003-4819-61-6-1142.
 47. García-Martínez F.J., Duat-Rodríguez A., Andrés Esteban E. et al. Cutaneous manifestations not considered diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1. A case-control study. *Actas. Dermosifiliogr.* 2022; 113 (10): 923–929. DOI: 10.1016/j.ad.2022.05.014.
 48. Dehal N., Arce Gastelum A., Millner P.G. Neurofibromatosis-associated diffuse lung disease: a case report and review of the literature. *Cureus*. 2020; 12 (6): e8916. DOI: 10.7759/cureus.8916.
 49. de Melo A.S.A., Alves S.F., de Moraes Antunes P. et al. Lung cancer and parenchymal lung disease in a patient with neurofibromatosis type 1. *J. Bras. Pneumol.* 2019; 45 (3): e20180285. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180285.
 50. Oikonomou A., Vadikolias K., Biribilis T. et al. HRCT findings in the lungs of non-smokers with neurofibromatosis. *Eur. J. Radiol.* 2011; 80 (3): e520–523. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.11.033.
 51. Lewis R.A., Riccardi V.M. Von recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology*. 1981; 88 (4): 348–354. DOI: 10.1016/s0161-6420(81)35034-9.
 52. Crawford A.H., Herrera-Soto J. Scoliosis associated with neurofibromatosis. *Orthop. Clin. North Am.* 2007; 38 (4): 553–562, vii. DOI: 10.1016/j.ocl.2007.03.008.
 53. Lorenzo J., Barton B., Arnold S.S., North K.N. Developmental trajectories of young children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study from 21 to 40 months of age. *J. Pediatr.* 2015; 166 (4): 1006–12.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.012.
 54. Suarez-Kelly L.P., Yu L., Kline D. et al. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2019; 17: 12. DOI: 10.1186/s13053-019-0110-z.
 55. Hyman M.H., Whittemore V.H. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Arch. Neurol.* 2000; 57 (5): 662–665. DOI: 10.1001/archneur.57.5.662.
 56. Jóźwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K. et al. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37 (12): 911–917. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1998.00495.x.
 57. Rodrigues D.A., Gomes C.M., Costa I.M.C. Tuberous sclerosis complex. *An. Bras. Dermatol.* 2012; 87 (2): 184–196. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
 58. Куклин И.А., Кениксфест Ю.В., Волкова Н.В. и др. Болезнь Прингла–Бурневилля: диагностика на стыке дисциплин. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010; 11 (4): 55–62. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15231842>
 59. Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
 60. Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 661–668. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2011025.
 61. Islam M.P., Roach E.S. Tuberous sclerosis complex. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 132: 97–109. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00006-8.
 62. Lam H.C., Nijmeh J., Henske E.P. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J. Pathol.* 2017; 241 (2): 219–225. DOI: 10.1002/path.4827.
 63. Ng K.H., Ng S.M., Parker A. Annual review of children with tuberous sclerosis. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2015; 100 (3): 114–121. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304948.
 64. Luat A.F., Makki M., Chugani H.T. Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20 (2): 142–150. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3280895d93.
 65. Hodgson N., Kinori M., Goldbaum M.H., Robbins S.L. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 45 (1): 81–86. DOI: 10.1111/ceo.12806.
 66. Naganathan S., Tadi P. Klippel–Trenaunay–Weber syndrome. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558989/>
 67. Martínez-López A., Salvador-Rodríguez L., Montero-Vilchez T. et al. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019; 31 (6): 747–753. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000812.
 68. Alwalid O., Makamure J., Cheng Q.G. et al. Radiological aspect of Klippel–Trenaunay syndrome: a case series with review of literature. *Curr. Med. Sci.* 2018; 38 (5): 925–931. DOI: 10.1007/s11596-018-1964-4.
 69. Yamaki T., Konoeda H., Fujisawa D. et al. Prevalence of various congenital vascular malformations in patients with Klippel–Trenaunay syndrome. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2013; 1 (2): 187–193. DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.07.010.
 70. Wang S.K., Drucker N.A., Gupta A.K. et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel–Trenaunay syndrome. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2017; 5 (4): 587–595. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.10.084.
 71. Berk D.R., Bentley D.D., Bayliss S.J. et al. Cutis laxa: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66 (5): 842.e1–17. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.01.004.
 72. Tassabehji M., Metcalfe K., Hurst J. et al. An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7 (6): 1021–1028. DOI: 10.1093/hmg/7.6.1021.
 73. Gara S., Riley C.A., Litaïem N. Cutis laxa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532944/>
 74. Hermansky F., Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies; 1959; 14 (2): 162–169.
 75. Dell’Angelica E.C. The building BLOC(k)s of lysosomes and related organelles. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004; 16 (4): 458–464. DOI: 10.1016/j.ceb.2004.05.001.
 76. Huizing M., Anikster Y., Gahl W.A. Hermansky–Pudlak syndrome and related disorders of organelle formation. *Traffic*. 2000; 1 (11): 823–835. DOI: 10.1034/j.1600-0854.2000.011103.x.
 77. Bachli E.B., Brack T., Eppler E. et al. Hermansky–Pudlak syndrome type 4 in a patient from Sri Lanka with pulmonary fibrosis. *Am. J. Med. Genet. A*. 2004; 127A (2): 201–207. DOI: 10.1002/ajmg.a.20683.
 78. Velázquez-Díaz P., Nakajima E., Sorkhdini P. et al. Hermansky–Pudlak syndrome and lung disease: pathogenesis and therapeutics. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 644671. DOI: 10.3389/fphar.2021.644671.

79. Seward S.L. Jr, Gahl W.A. Hermansky–Pudlak syndrome: health care throughout life. *Pediatrics*. 2013; 132 (1): 153–160. DOI: 10.1542/peds.2012-4003.
80. Zinsser F. Atrophica cutis reticularis cum pigmentatione dystrophica unguium et leukoplakia oris. *Ikonogr. Dermat. Kioto*. 1910; 5: 219–223. Available at: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571698599890769536>
81. Walne A.J., Dokal I. Dyskeratosis congenita: a historical perspective. *Mech. Ageing Dev.* 2008; 129 (1-2): 48–59. DOI: 10.1016/j.mad.2007.10.006.
82. Alter B.P., Baerlocher G.M., Savage S.A. et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood*. 2007; 110 (5): 1439–1447. DOI: 10.1182/blood-2007-02-075598.
83. Vulliamy T.J., Marrone A., Knight S.W. et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006; 107 (7): 2680–2685. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2622.
84. Khanna D., Bardhan A. Epidermolysis Bullosa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599531/>
85. Babić I., Karaman-Ilić M., Pustisek N. et al. Respiratory tract involvement in a child with epidermolysis bullosa simplex with plectin deficiency: a case report. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2010; 74 (3): 302–305. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.10.002.
86. Чуров А.В. Врожденный буллезный эпидермолиз. *Генокарта. Генетическая энциклопедия*. 2020. Доступно на: https://www.genokarta.ru/disease/Vrozhdennyj_bulleznyj_epidermoliz
87. Рюмина И.И., Марычева Н.М., Динев Б.А. и др. Клиническое наблюдение ребенка с эпидермолитическим ихтиозом и врожденным пороком развития легкого. *Акушерство и гинекология*. 2020; (8): 194–200. DOI: 10.18565/aig.2020.8.194-200.
88. Rice A.S., Crane J.S. Epidermolytic hyperkeratosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544323/>
89. Pokidysheva E.N., Seeger H., Pedchenko V. et al. Collagen IV^{α345} dysfunction in glomerular basement membrane diseases. I. Discovery of a COL4A3 variant in familial Goodpasture's and Alport diseases. *J. Biol. Chem.* 2021; 296: 100590. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100590.
90. Шейх Ж.В., Николаев Э.В., Газарян Я.Р. и др. Синдром Гудпасчера с умеренным поражением почек и торпидным течением легочного процесса: клинический случай. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2022; 67 (4): 96–100. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-96-100.
91. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
92. Gross T.J., Hunninghake G.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (7): 517–525. DOI: 10.1056/NEJMra003200.

Поступила: 25.02.25
Принята к печати: 28.09.25

References

1. Pride H. The dermatology of chronic lung disease. *Cutis*. 1991; 48 (5): 398–403.
2. 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.
3. Schmidt L.S., Nickerson M.L., Warren M.B. et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76 (6): 1023–1033. DOI: 10.1086/430842.
4. Zbar B., Alvard 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.
5. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Avdeev I.S. et al. [Birt–Hogg–Dubé disorder: case reports]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 266–272. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272 (in Russian).
6. Tomassetti S., Carloni A., Chilosi M. et al. Pulmonary features of Birt–Hogg–Dubé syndrome: cystic lesions and pulmonary histiocytoma. *Respir. Med.* 2011; 105 (5): 768–774. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.002.
7. Nishida C., Yatera K., Yamasaki K. et al. Possible familial case of Birt–Hogg–Dubé syndrome complicated with lung cancer: a possible link between these two disease entities. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 923–925. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.005.
8. Spring P., Fellmann F., Giraud S. et al. Syndrome of Birt–Hogg–Dubé, a histopathological pitfall with similarities to tuberous sclerosis: a report of three cases. *Am. J. Dermatopathol.* 2013; 35 (2): 241–245. DOI: 10.1097/DAD.0b013e318259b593.
9. Requena L., Sanguenza O. Fibrofolliculoma and trichodyscomma. In: Requena L., Sanguenza O., eds. Cutaneous adnexal neoplasms. Cham: Springer; 2017: 503–515. DOI: 10.1007/978-3-319-45704-8_44.
10. Sprague J., Landau J.W. Birt–Hogg–Dubé syndrome presenting as a nevus comedonicus-like lesion in an 8-year-old boy. *Pediatr. Dermatol.* 2016; 33 (5): e294–295. DOI: 10.1111/pde.12945.
11. Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M. et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt–Hogg–Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J. Med. Genet.* 2008; 45 (6): 321–331. DOI: 10.1136/jmg.2007.054304.
12. Weintraub R., Pinkus H. Multiple fibrofolliculomas (Birt–Hogg–Dubé) associated with a large connective tissue nevus. *J. Cutan. Pathol.* 1977; 4 (6): 289–299. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1977.tb00920.x.
13. DiCicco B., Johnson W., Allred J. et al. Koenen's tumor and facial angiofibromas in a case of Birt–Hogg–Dubé syndrome: a cutaneous contribution to growing evidence of a relationship with tuberous sclerosis complex. *JAAD Case Rep.* 2016; 2 (3): 196–198. DOI: 10.1016/j.jdc.2016.03.014.
14. Chung J.Y., Ramos-Caro F.A., Beers B. et al. Multiple lipomas, angiolipomas, and parathyroid adenomas in a patient with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35 (5): 365–367. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03642.x.
15. Nadershahi N.A., Wescott W.B., Egbert B. Birt–Hogg–Dubé syndrome: a review and presentation of the first case with oral lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1997; 83 (4): 496–500. DOI: 10.1016/s1079-2104(97)90152-9.
16. 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.
17. Nahorski M.S., Lim D.H., Martin L. et al. Investigation of the Birt–Hogg–Dubé tumour suppressor gene (FLCN) in familial and sporadic colorectal cancer. *J. Med. Genet.* 2010; 47 (6): 385–390. DOI: 10.1136/jmg.2009.073304.
18. Meier N.M., Foster M.L., Battaile, J.T. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: clinical aspects. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018; 8 (3): 316–324. DOI: 10.21037/cdt.2017.12.07.
19. Bernabeu C., Bayrak-Toydemir P., McDonald J., Letarte M. Potential second-hits in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3571. DOI: 10.3390/jcm9113571.
20. McDonald J., Wooderchak-Donahue W., VanSant Webb C. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front. Genet.* 2015; 6: 1. DOI: 10.3389/fgene.2015.00001.
21. Mizernitskiy Yu.L., Shatokha P.A., Sokolova L.V. [Randu–Osler–Weber disease (or hereditary hemorrhagic telangiectasia) with respiratory involvement]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 216–224 DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224 (in Russian).
22. Faughnan M.E., Palda V.A., Garcia-Tsao G. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J. Med. Genet.* 2011; 48 (2): 73–87. DOI: 10.1136/jmg.2009.069013.
23. Bari O., Cohen P.R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pregnancy: potential adverse events and pregnancy outcomes. *Int. J. Womens Health*. 2017; 9: 373–378. DOI: 10.2147/IJWH.S131585.
24. Parambil J.G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 513–521. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.013.
25. Plauchu H., de Chadarevian J.P., Bideau A., Robert J.M. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 32 (3): 291–297. DOI: 10.1002/ajmg.1320320302.
26. Sharathkumar A.A., Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia*. 2008; 14 (6): 1269–1280. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01774.x.
27. Viteri-Noël A., González-García A., Patier J.L. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics, pathophysiology, diagnosis,

- and management. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (17): 5245. DOI: 10.3390/jcm11175245.
28. Barbosa A.B., Hans-Filho G., Vicari C.F.S. et al. Rendu–Osler–Weber syndrome: dermatological approach. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90 (3, Suppl. 1): 226–228. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20152563.
 29. Faughnan M.E., Mager J.J., Hetts S.W. et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (12): 989–1001. DOI: 10.7326/M20-1443.
 30. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017; 175 (1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.
 31. Morgan A.W., Pearson S.B., Davies S. et al. Asthma and airways collapse in two heritable disorders of connective tissue. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (10): 1369–1373. DOI: 10.1136/ard.2006.062224.
 32. Ayres J.G., Pope F.M., Reidy J.F., Clark T.J. Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers–Danlos syndrome. *Thorax.* 1985; 40 (4): 300–305. DOI: 10.1136/thx.40.4.300.
 33. Castori M., Camerota F., Celletti C. et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers–Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. *Am. J. Med. Genet A.* 2010; 152A (3): 556–564. DOI: 10.1002/ajmg.a.33231.
 34. Verbraecken J., Declerck A., Van de Heyning P. et al. Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers–Danlos syndrome and Marfan: a questionnaire study. *Clin. Genet.* 2001; 60 (5): 360–365. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2001.600507.x.
 35. Ayres J., Rees J., Cochrane G.M. Haemoptysis and non-organic upper airways obstruction in a patient with previously undiagnosed Ehlers–Danlos syndrome. *Br. J. Dis. Chest.* 1981; 75 (3): 309–310. DOI: 10.1016/0007-0971(81)90011-5.
 36. Kawabata Y., Watanabe A., Yamaguchi S. et al. Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers–Danlos syndrome: spontaneous laceration, haematoma and fibrous nodules. *Histopathology.* 2010; 56 (7): 944–950. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03574.x.
 37. Reyckler G., Liistro G., Piérard G.E. et al. Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Med. Genet A.* 2019; 179 (3): 356–364. DOI: 10.1002/ajmg.a.61016.
 38. De Paepe A., Malfait F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin. Genet.* 2012; 82 (1): 1–11. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x.
 39. Solares I., Vinal D., Morales-Conejo M. Diagnostic and follow-up protocol for adult patients with neurofibromatosis type 1 in a Spanish reference unit. *Rev. Clin. Esp. (Barc.).* 2022; 222 (8): 486–495. DOI: 10.1016/j.rceng.2022.02.007.
 40. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V. et al. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.).* 2019; 8 (1): 62–72. DOI: 10.22608/APO.2018182.
 41. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listerick R.H. et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17004. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4.
 42. DeBella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000; 105 (3, Pt 1): 608–614. DOI: 10.1542/peds.105.3.608.
 43. Nunley K.S., Gao F., Albers A.C. et al. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch. Dermatol.* 2009; 145 (8): 883–887. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.169.
 44. Adil A., Koritala T., Munakomi S. et al. Neurofibromatosis type 1. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>
 45. Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 61 (1): 1–14; quiz 15–16. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.
 46. Crowe F.W. Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Ann. Intern. Med.* 1964; 61: 1142–1143. DOI: 10.7326/0003-4819-61-6-1142.
 47. García-Martínez F.J., Duat-Rodríguez A., Andrés Esteban E. et al. Cutaneous manifestations not considered diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1. A case-control study. *Actas. Dermosifiliogr.* 2022; 113 (10): 923–929. DOI: 10.1016/j.ad.2022.05.014.
 48. Dehal N., Arce Gastelum A., Millner P.G. Neurofibromatosis-associated diffuse lung disease: a case report and review of the literature. *Cureus.* 2020; 12 (6): e8916. DOI: 10.7759/cureus.8916.
 49. de Melo A.S.A., Alves S.F., de Moraes Antunes P. et al. Lung cancer and parenchymal lung disease in a patient with neurofibromatosis type 1. *J. Bras. Pneumol.* 2019; 45 (3): e20180285. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180285.
 50. Oikonomou A., Vadikolias K., Birbilis T. et al. HRCT findings in the lungs of non-smokers with neurofibromatosis. *Eur. J. Radiol.* 2011; 80 (3): e520–523. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.11.033.
 51. Lewis R.A., Riccardi V.M. Von recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology.* 1981; 88 (4): 348–354. DOI: 10.1016/s0161-6420(81)35034-9.
 52. Crawford A.H., Herrera-Soto J. Scoliosis associated with neurofibromatosis. *Orthop. Clin. North Am.* 2007; 38 (4): 553–562, vii. DOI: 10.1016/j.jocl.2007.03.008.
 53. Lorenzo J., Barton B., Arnold S.S., North K.N. Developmental trajectories of young children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study from 21 to 40 months of age. *J. Pediatr.* 2015; 166 (4): 1006–12.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.012.
 54. Suarez-Kelly L.P., Yu L., Kline D. et al. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2019; 17: 12. DOI: 10.1186/s13053-019-0110-z.
 55. Hyman M.H., Whittemore V.H. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Arch. Neurol.* 2000; 57 (5): 662–665. DOI: 10.1001/archneur.57.5.662.
 56. Jóźwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K. et al. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37 (12): 911–917. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1998.00495.x.
 57. Rodrigues D.A., Gomes C.M., Costa I.M.C. Tuberous sclerosis complex. *An. Bras. Dermatol.* 2012; 87 (2): 184–196. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
 58. Kuklin I.A., Kenikfest Yu.V., Volkova N.V. et al. [Pringle–Burnevilla: disease diagnosis at the interface of disciplines]. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii.* 2010; 11 (4): 55–62. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15231842> (in Russian).
 59. Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
 60. Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 661–668. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2011025.
 61. Islam M.P., Roach E.S. Tuberous sclerosis complex. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 132: 97–109. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00006-8.
 62. Lam H.C., Nijmeh J., Henske E.P. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J. Pathol.* 2017; 241 (2): 219–225. DOI: 10.1002/path.4827.
 63. Ng K.H., Ng S.M., Parker A. Annual review of children with tuberous sclerosis. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2015; 100 (3): 114–121. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304948.
 64. Luat A.F., Makki M., Chugani H.T. Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20 (2): 142–150. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3280895d93.
 65. Hodgson N., Kinori M., Goldbaum M.H., Robbins S.L. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 45 (1): 81–86. DOI: 10.1111/ceo.12806.
 66. Naganathan S., Tadi P. Klippel–Trenaunay–Weber syndrome. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558989/>
 67. Martínez-López A., Salvador-Rodríguez L., Montero-Vilchez T. et al. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019; 31 (6): 747–753. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000812.
 68. Alwalid O., Makamure J., Cheng Q.G. et al. Radiological aspect of Klippel–Trenaunay syndrome: a case series with review of literature. *Curr. Med. Sci.* 2018; 38 (5): 925–931. DOI: 10.1007/s11596-018-1964-4.

69. Yamaki T., Konoeda H., Fujisawa D. et al. Prevalence of various congenital vascular malformations in patients with Klippel–Trenaunay syndrome. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2013; 1 (2): 187–193. DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.07.010.
70. Wang S.K., Drucker N.A., Gupta A.K. et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel–Trenaunay syndrome. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2017; 5 (4): 587–595. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.10.084.
71. Berk D.R., Bentley D.D., Bayliss S.J. et al. Cutis laxa: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66 (5): 842.e1–17. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.01.004.
72. Tassabehji M., Metcalfe K., Hurst J. et al. An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7 (6): 1021–1028. DOI: 10.1093/hmg/7.6.1021.
73. Gara S., Riley C.A., Litaie N. Cutis laxa. In: StatPearls [Интернет]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532944/>
74. Hermansky F., Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies; 1959; 14 (2): 162–169.
75. Dell'Angelica E.C. The building BLOC(k)s of lysosomes and related organelles. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004; 16 (4): 458–464. DOI: 10.1016/j.ceb.2004.05.001.
76. Huizing M., Anikster Y., Gahl W.A. Hermansky–Pudlak syndrome and related disorders of organelle formation. *Traffic.* 2000; 1 (11): 823–835. DOI: 10.1034/j.1600-0854.2000.011103.x.
77. Bachli E.B., Brack T., Eppler E. et al. Hermansky–Pudlak syndrome type 4 in a patient from Sri Lanka with pulmonary fibrosis. *Am. J. Med. Genet. A.* 2004; 127A (2): 201–207. DOI: 10.1002/ajmg.a.20683.
78. Velázquez-Díaz P., Nakajima E., Sorkhdini P. et al. Hermansky–Pudlak syndrome and lung disease: pathogenesis and therapeutics. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 644671. DOI: 10.3389/fphar.2021.644671.
79. Seward S.L. Jr, Gahl W.A. Hermansky–Pudlak syndrome: health care throughout life. *Pediatrics.* 2013; 132 (1): 153–160. DOI: 10.1542/peds.2012-4003.
80. Zinsser F. Atrophica cutis reticularis cum pigmentatione dystrophica unguium et leukoplakia oris. *Ikonogr. Dermat. Kioto.* 1910; 5: 219–223. Available at: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571698599890769536>
81. Walne A.J., Dokal I. Dyskeratosis congenita: a historical perspective. *Mech. Ageing Dev.* 2008; 129 (1–2): 48–59. DOI: 10.1016/j.mad.2007.10.006.
82. Alter B.P., Baerlocher G.M., Savage S.A. et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood.* 2007; 110 (5): 1439–1447. DOI: 10.1182/blood-2007-02-075598.
83. Vulliamy T.J., Marrone A., Knight S.W. et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood.* 2006; 107 (7): 2680–2685. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2622.
84. Khanna D., Bardhan A. Epidermolysis Bullosa. In: StatPearls [Интернет]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599531/>
85. Babić I., Karaman-Ilić M., Pustisek N. et al. Respiratory tract involvement in a child with epidermolysis bullosa simplex with plectin deficiency: a case report. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2010; 74 (3): 302–305. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.10.002.
86. Churov A.V. [Congenital epidermolysis bullosa]. *Genokarta. Geneticheskaya entsiklopediya.* 2020. Available at: https://www.genokarta.ru/disease/Vrozhdennyj_bulleznyj_epidermoliz (in Russian).
87. Ryumina I.I., Marycheva N.M., Dinov B.A. et al. [Clinical observation of an infant with epidermolytic ichthyosis and congenital lung]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; (8): 194–200. DOI: 10.18565/aig.2020.8.194–200 (in Russian).
88. Rice A.S., Crane J.S. Epidermolytic hyperkeratosis. In: StatPearls [Интернет]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544323/>
89. Pokidysheva E.N., Seeger H., Pedchenko V. et al. Collagen IV^{α345} dysfunction in glomerular basement membrane diseases. I. Discovery of a COL4A3 variant in familial Goodpasture's and Alport diseases. *J. Biol. Chem.* 2021; 296: 100590. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100590.
90. Sheikh Zh.V., Nikolaev E.V., Gazaryan Ya.R. [Anti-Glomerular basement membrane antibody disease with mild kidney failure and without progression of lung pathology: case report]. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'.* 2022; 67 (4): 96–100. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-96-100 (in Russian).
91. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
92. Gross T.J., Hunninghake G.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (7): 517–525. DOI: 10.1056/NEJMra003200.

Received: February 25, 2025

Accepted for publication: September 28, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Гостева Татьяна Александровна — врач-терапевт, пульмонолог, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Общества с ограниченной ответственностью «Курчатовский центр современной медицины», член Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии»; тел.: (908) 120-40-45; e-mail: gosteva.t.tatyana@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>)

Tatyana A. Gosteva, Physician-Therapist, Pulmonologist, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Limited Liability Company “Kurchatov Center for Modern Medicine”; Member of the Kursk regional public organization “Society of Integrative Dermatology”; tel.: (908) 120-40-45; e-mail: gosteva.t.tatyana@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>)

Саранюк Роман Владимирович — врач-дерматовенеролог, руководитель Кабинета дерматологии и венерологии “Derma Эксперт”, президент Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии»; тел.: (910) 214-95-17; e-mail: roman.saranuk@gmail.com (SPIN-код: 5120-9250; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>)

Roman V. Saranyuk, Dermatovenerologist, Head of the Cabinet of Dermatology and Venereology “Derma Expert”, President, Kursk Regional Public Organization “Society of Integrative Dermatology”; tel.: (910) 214-95-17; e-mail: roman.saranuk@gmail.com (SPIN-code: 5120-9250; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>)

Участие авторов

Гостева Т.А., Саранюк Р.В. — сбор материала, обработка, написание текста
Саранюк Р.В. — редактирование текста
 Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Gosteva T.A., Saranyuk R.V. — data collection and processing, writing the text
Saranyuk R.V. — editing the text
 Both authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.