

Синдром Берта–Хогг–Дюбе: серия случаев

Ю.Л.Мельяновская¹✉, Е.И.Кондратьева¹, В.И.Елагина¹, Д.С.Михайленко¹, Н.О.Крюкова^{2,3},
В.Д.Золотницyna¹, В.В.Данилов³, Д.Г.Солдатов²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

Резюме

Семейный спонтанный пневмоторакс (СП) — это редкое генетическое заболевание легких, характеризуемое одно- или двусторонним накоплением воздуха в плевральной полости у лиц с отягощенным семейным анамнезом и без сопутствующих заболеваний легких или предшествующих травм грудной клетки. Одна из самых распространенных причин СП — синдром Берта–Хогг–Дюбе (СБХД). Целью данной работы явилась демонстрация клинических случаев СП, вызванного генетическими вариантами в гене *FLCN*, и необходимости проведения ДНК-диагностики. **Результаты.** Продемонстрированы 3 клинических наблюдения за пациентами разных пола, возраста и анамнеза, обратившимися в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с целью подтверждения диагноза СБХД. У всех пациентов исключено изменение уровня α_1 -антитрипсина, рентгенологически выявлен пневмоторакс. Несмотря на широкое разнообразие клинической картины у пациентов и их родственников, у всех был заподозрен диагноз СБХД, а в дальнейшем подтверждено наличие патогенного варианта в гене *FLCN*. Двоим пациентам оказана хирургическая помощь по поводу пневмоторакса, у 1 пациента выявлен рак почки, еще у 1 — кожные изменения по типу фиброфолликулом. Всем пациентам рекомендовано динамическое наблюдение, родственникам — дообследование. **Заключение.** Принимая во внимание факт, что СП может быть первым симптомом сложного мультисистемного генетического заболевания, о данной патологии должны быть осведомлены врачи различных специальностей на всех этапах оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, спонтанный пневмоторакс, ген *FLCN*, синдром Берта–Хогг–Дюбе.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова».

Этическая экспертиза. Участники исследования или их законные представители (при возрасте участников моложе 15 лет) подписали информированное добровольное согласие.

© Мельяновская Ю.Л. и соавт., 2026

Для цитирования: Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Елагина В.И., Михайленко Д.С., Крюкова Н.О., Золотницyna В.Д., Данилов В.В., Солдатов Д.Г. Синдром Берта–Хогг–Дюбе: серия случаев. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 305–314. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-305-314

Birt – Hogg – Dube syndrome: a case series

Yuliya L. Melyanovskaya¹✉, Elena I. Kondratyeva¹, Valeria I. Elagina¹, Dmitry S. Mikhaylenko¹,
Nadezhda O. Kryukova^{2,3}, Violetta D. Zolotnitsyna¹, Vitaly V. Danilov³, Dmitry G. Soldatov²

¹ Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, build. 6, Moscow, 117513, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682

Abstract

Familial spontaneous pneumothorax (SP) is a rare genetic lung disorder characterized by unilateral or bilateral accumulation of air in the pleural space in patients with a positive family history and no underlying lung disease or prior chest trauma. One of the most common causes of SP is Birt – Hogg – Dubé syndrome (BHDS). The aim of this study was to demonstrate clinical cases of spontaneous pneumothorax caused by genetic variants in the *FLCN* gene and the need for DNA testing. **Results.** We presented three clinical cases of patients of different genders, ages, and medical histories who contacted our tertiary center to confirm the diagnosis. All patients had no evidence of altered alpha-1 antitrypsin levels, and their radiographic findings revealed pneumothorax. Despite the wide variety of clinical presentations among patients and their relatives, the diagnosis of BHDS was suspected and the pathogenic variant in the *FLCN* gene was subsequently confirmed in all of them. Two patients underwent surgery for pneumothorax. One patient was diagnosed with kidney cancer, one had fibrofolliculoma-like skin lesions. All patients were recommended dynamic follow-up, and their relatives were recommended further examination. **Conclusion.** Since pneumothorax may be the first symptom of a complex

multisystem genetic disease, specialists of various specialties should be aware of this disorder at all stages of medical care.

Key words: interstitial lung diseases, spontaneous pneumothorax, *FLCN* gene, Birt – Hogg – Dubé syndrome.

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

Funding. The research was carried out within the state assignment by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics.

Ethical review. The study participants or their legal representatives (if the participants were less than 15 years old) signed an informed voluntary consent.

© Melyanovskaya Yu.L. et al., 2026

For citation: Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I., Elagina V.I., Mikhaylenko D.S., Kryukova N.O., Zolotnitsyna V.D., Danilov V.V., Soldatov D.G. Birt – Hogg – Dube syndrome: a case series. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 305–314 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-305-314

Согласно базе данных *Orphanet*, семейный спонтанный пневмоторакс (СП) – это редкое генетическое заболевание легких, характеризующееся одно- или двусторонним накоплением воздуха в плевральной полости у лиц с отягощенным семейным анамнезом и без сопутствующих заболеваний легких или предшествующих травм грудной клетки. Как правило, у пациентов наблюдается одышка, которая сопровождается острым началом острой и постоянной плевритической боли различной интенсивности (которая может проходить в течение 24 ч, даже если пневмоторакс все еще присутствует). Могут наблюдаться рефлекторная тахикардия и / или нарушения дыхания или кровообращения.

Семейный СП – это генетическое заболевание, вызывающее внезапный коллапс легкого без явного повреждения. Эпизоды могут повторяться в течение жизни, а их характер может варьироваться в зависимости от возраста и семейного анамнеза [1].

Лечение обычно включает в себя кислородную терапию, пункционную аспирацию или установку дренажной трубки в грудную клетку, по показаниям – хирургическое вмешательство, такое как плевротомия, для предотвращения будущих коллапсов. Большинство людей выздоравливают при своевременном лечении, но тяжелые или нелеченные приступы могут быть опасны.

Семейный СП часто передается потомкам из-за наследственных изменений, повышающих вероятность образования небольших воздушных кист в легких, которые могут разорваться [2]. Генетические причины семейного СП чаще всего связаны с мутациями соединительной ткани или развитием легочных кист, например, синдром Берта–Хогг–Дюбе (СБХД), синдром Марфана или синдром Элерса–Данло. При многих заболеваниях наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования, поэтому у каждого ребенка есть 50%-ный шанс унаследовать изменение, но вероятность развития пневмоторакса может сильно различаться. Наличие мутации в геноме не гарантирует появления заболевания.

Первичные СП в большинстве случаев (88–90 %) возникают без семейного анамнеза [3, 4].

Генетические исследования когорт пациентов со спорадическим пневмотораксом были сосредоточены в первую очередь на изучении гена *FLCN*, ответственного за развитие СБХД. Фенотип СБХД включает в себя кисты легких и пневмоторакс в дополнение к раку почек и кожным проявлениям. По данным

ряда исследований показано, что некоторые варианты гена *FLCN* могут приводить к фенотипу, характерному только для поражения легких. В отечественной литературе имеются единичные публикации, посвященные синдрому [5–7].

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) СБХД соответствует коду Q87 «Другие уточненные синдромы врожденных аномалий (пороков развития), затрагивающих несколько систем» (согласно классификации Европейского респираторного общества по СБХД) [8] или «Интерстициальное заболевание легких, связанное с геном *FLCN*» [9].

Целью работы явилась демонстрация клинических случаев СП, вызванного генетическими вариантами в гене *FLCN*, и необходимости проведения ДНК-диагностики.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка И. А. 40 лет (1985 года рождения) обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на периодические резкие боли в правой половине грудной клетки. Выполнена рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК), по данным которой выявлен правосторонний тотальный пневмоторакс. При госпитализации в хирургическое отделение проведено дренирование правой плевральной полости, выписана с улучшением.

Через 1 нед. пациентка отметила ухудшение состояния. По данным РГ ОГК установлен повторный правосторонний тотальный пневмоторакс. Госпитализирована в стационар, где выполнено дренирование правой плевральной полости. Принято решение о выполнении оперативного вмешательства в следующем объеме: торакотомия справа, иссечение булл, перевязка булл, плеврэктомия, санация и дренирование плевральной полости.

По данным патологоанатомического исследования биопсийного материала: кусочки ткани легкого со стенками хронической эмфизематозной буллы и плевры с неравномерным кровенаполнением.

При плановом осмотре через 2 мес. после госпитализации по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК:

- состояние после оперативного вмешательства;
- массивные фиброзные изменения в правом легком;
- в обоих легких полисегментарно определяются тонкостенные воздушные кисты до 23 × 17 мм (парамедиастинально – в S7–10 правого легкого, 40 × 25 мм парамедиастинально – в S10 левого легкого).

По результатам МСКТ консультирована торакальным хирургом: учитывая наличие кист в левом легком, у паци-

ентки имеется высокий риск развития СП слева. Рекомендована госпитализация в отделение торакальной хирургии для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

Из анамнеза:

- табакокурение в течение 24 лет 5 сигарет в сутки (индекс курения – 6 пачко-лет);
- неоднократное удаление родинок на коже лица, рук (результат гистологического исследования не представлен).

Гинекологический анамнез: 4 беременности, 1 роды, 3 самопроизвольных аборта. Наследственный анамнез не огушен.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы не изменены, обычной окраски, на коже лица, верхней части груди отмечаются высыпания по типу фиброфолликулом (рис. 1). Слизистые оболочки без изменений.

Лимфатические узлы – без изменений. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. Сатурация – 97 %. Приглушения перкуторного тона нет. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, ослаблено, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система без патологии, тоны сердца ясные. Артериальное давление – 125 / 90 мм рт. ст. Пульс – 70 в минуту, ритмичный, нормального наполнения. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70 в минуту. По остальным органам и системам – без патологии.

При обследовании:

- общий и биохимический анализы крови – в пределах возрастной нормы;



Рис. 1. Высыпания по типу фиброфолликулом на коже пациентки
Figure 1. Fibrofolliculoma-type rash on the patient's skin

- уровень α_1 -антитрипсина (ААТ) в крови – 1 188 мг / л (норма – 900–2 000 мг / л).
По данным спирометрии:
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – в пределах нормы (3,59 л (94 %_{долж.}));
- легкие нарушения проходимости дыхательных путей:
 - объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 2,61 л (83 %_{долж.});
 - ОФВ₁ / ЖЕЛ – 68,68 %;
 - ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 72,75 %;
 - средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75}) – 57 %_{долж.};
- проба с бронхолитическим препаратом (Сальбутамол 400 мкг) – положительная (прирост ОФВ₁ – +0,38 л (15 %_{исх.}), ОФВ₁ после бронхолитического препарата – 2,99 л (95 %_{долж.});
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 76,78 %;
- оценка выдыхаемого монооксида азота (NO):
 - тест № 1 – 24 ppb;
 - тест № 2 – 28 ppb;
 - тест № 3 – 23 ppb.

Заключение: умеренное повышение концентрации NO в выдыхаемом воздухе, что указывает на умеренно выраженное эозинофильное воспаление.

Эхокардиография (ЭхоКГ):

- визуализация затруднена; исследование проводилось на фоне периодических нарушений ритма (E_х);
- глобальная и локальная сократимость миокарда левого желудочка (ЛЖ) не нарушена (фракция выброса (ФВ) – 62 % по Simpson);
- митральная регургитация 1-й степени;
- трикуспидальная регургитация 1-й степени;
- регургитация на клапане легочной артерии 1-й степени;
- признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии – 27 мм рт. ст.);
- жидкость в плевральных полостях и полости перикарда в диастолу не выявлена;
- камеры сердца не расширены;
- толщина стенок ЛЖ в пределах нормы;
- диастолическая функция миокарда ЛЖ не нарушена.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек: патологии не выявлено.

По данным МСКТ ОГК:

- послеоперационные изменения (цепочки металлических швов субплеврально в S4, 6, 8 правого легкого);
- субсегментарные ателектазы в S2, S3 правого легкого;
- минимальный правосторонний плевральный выпот с признаками осумкования – прослойки жидкости паракостально, парамедиастинально толщиной до 15 мм;
- в паренхиме обоих легких – многочисленные разнокалиберные тонкостенные кисты неправильной формы размерами 3–20 мм (в S10 левого легкого).

В сравнении с исследованием от 05.11.21 – увеличение размеров единичных кист (в S10 правого легкого – до 22 × 23 мм, ранее – до 15 × 10 мм) (рис. 2).

С учетом клинико-рентгенологической картины и анамнестических данных обоснована необходимость генетического исследования.

Проведен поиск патогенных вариантов, ассоциированных с кистозной болезнью легких, СП, а также другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Выявлен описанный ранее как патогенный (HGMD_ID CD2116243) [10] вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 6 гена *FLCN* (chr17:17224049CT>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания (NM_144997.7:

c.490del, p.(Arg164GlyTer13)). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке *Genome Aggregation Database* (gnomAD v3.1.2) с аллельной частотой 0,0007 %. При помощи алгоритмов предсказания влияния на сплайсинг *mmsplice*, *squirrels*, *spip* данный вариант оценивается как нейтральный. Большая часть описанных патогенных вариантов в гене *FLCN* приводят к синтезу белка измененной длины. По совокупности сведений данный вариант следует расценивать как патогенный.

Пациентка была выписана домой с улучшением и рекомендацией наблюдения пульмонологом и терапевтом по месту жительства. Рекомендовано также обследовать детей на носительство варианта в гене *FLCN*.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А. А. 16 лет (2009 года рождения) консультирована по вопросу уточнения диагноза.

Активных жалоб нет. Родословная наследственной патологией не отягощена.

Родители не состоят в кровном родстве. Есть брат 20 лет, здоров.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне изжоги, тахикардии, угрозы прерывания беременности (3 госпитализации); срочных самостоятельных родов. При рождении длина тела – 50 см, масса тела – 3 430 г, оценка по шкале Апгар – 9 / 9 баллов. Выписана в срок. Раннее развитие по возрасту. Избирательна в еде с рождения, плохой набор массы тела. Занималась спортом, переносимость физических нагрузок хорошая. Кратковременно пробовала курить.

Анамнез заболевания: в возрасте 3 мес. перенесла двусторонний отит. В 9 лет после падения с высоты 2 м получила черепно-мозговую травму, находилась в реанимации (последствия травмы – кратковременная потеря памяти).

В связи с выявленным у бабушки туберкулеза (правое легкое, *Mycobacterium tuberculosis* – отрицательно) в августе 2023 г. у всех членов семьи выполнена контрольная флюорография, по данным которой у пациентки были выявлены патологические изменения – признаки бронхоэктатических и пневмофиброзных изменений в верхней доле слева.

В связи с выявленными изменениями было решено провести МСКТ ОГК, по данным которой обнаружены линейный плевропневмофиброз и многочисленные буллы верхней доли левого легкого (рис. 3).



Рис. 2. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии пациентки И. А.
Figure 2. Results of multi-slice computed tomography of the patient I. A.



Рис. 3. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии пациента А. А.

Figure 3. Results of multi-slice computed tomography of patient A. A.

При дообследовании:

- общий анализ крови однократно – эозинофилия (17 %);
- уровень общего IgE – 819 МЕ / мл
- специфические IgE не выявлены
- спирометрия – показатели в пределах возрастной нормы.

Консультация специалиста: активные жалобы не предъявляет. Состояние средней степени тяжести, самочувствие не страдает. Кашля и одышки в покое не отмечено. Носовое дыхание не затруднено. Форма грудной клетки цилиндрическая, дыхание в легких проводится во все отделы, хрипов нет, равномерно ослаблено. По остальным органам и системам – без патологии. Рост – 152 см (10 %), масса тела – 39,5 кг (7 %). ЧСС – 64 ударов в минуту, сатурация – 97 %.

По результатам обследования:

- ОАК – без патологических изменений;
- биохимический анализ крови: IgE – 164,3 МЕ / мл (норма \leq 83,3 МЕ / мл), остальные показатели в пределах нормы;
- аллерготесты на смесь трав, плесневых аллергенов, аллергенов деревьев, сорных трав – отрицательные;
- панкреатическая эластаза-1 в кале $>$ 500 мкг / г кала (норма);
- ААТ – 1,4 г / л (норма – 0,9–2,0 г / л);
- УЗИ органов брюшной полости:
- реактивные изменения поджелудочной железы;
- повышение подвижности правой почки.

РГ придаточных пазух носа: искривление носовой перегородки.

РГ ОГК: признаки бронхоэктатических и пневмофиброзных изменений в верхней доле слева, бронхита.

Спирометрия:

- ЖЕЛ – 106 %;
- ФЖЕЛ – 102 %;
- ОФВ₁ – 117 %;
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 92 %;
- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅) – 119 %, МОС₇₅ – 108 %.

Заключение гастроэнтеролога: хроническая белково-энергетическая недостаточность легкой степени. Убедительных данных за наличие патологии органов желудочно-кишечного тракта в настоящее время нет.

После анализа собранного анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных исследований заподозрен СБХД (МКБ-10 – Q87) (согласно классификации Европейского респираторного общества по СБХД) [8].

Проведено генетическое исследование: методом секвенирования по Сэнгеру проведено исследование кодирующей последовательности и прилегающих интронных областей гена *FLCN* (NM_144997), мутации в котором приводят к развитию СБХД. В результате анализа экзона 7 гена *FLCN* выявлен вариант неопределенного значения с.715C>T (p.Arg239Cys) в гетерозиготном состоянии.

По данным сегрегационного анализа подтверждено наличие ранее выявленного варианта с.715C>T у матери (требуются дополнительные функциональные исследования).

Клиническое наблюдение № 3

Пациент Р. А. 50 лет (1975 года рождения) консультирован по вопросу уточнения диагноза.

Из анамнеза: в 2014 г. в связи с длительным кашлем проведена компьютерная томография (КТ) ОГК: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, на всем протяжении легких – множественные зоны центрилобулярной и в значительной степени парасептальной эмфиземы с формированием тонкостенных кист максимальным диаметром в язычковых сегментах левого легкого до 54,5 × 56,9 мм.

В марте 2015 г. госпитализирован в стационар с жалобами на одышку при физической нагрузке, боль в правой половине грудной клетки. Выполнена РГ ОГК: правосторонний пневмоторакс; проведено дренирование плевральной полости с положительным эффектом, рентгенологически пневмоторакс сохранялся, выявлена кистозная трансформация.

Выполнено оперативное вмешательство – атипичная резекция булл средней доли справа, плевродез. Через 9 мес. (в ноябре 2015 г.) повторно госпитализирован в стационар в плановом порядке, проведена атипичная резекция булл верхней доли слева, плевродез.

Контрольная КТ ОГК: левое легкое – в полном объеме, правое уменьшено – состояние после атипичной резекции средней доли. В обоих легких сохраняются рассеянные кисты (максимальные размеры – до 52 × 58 мм). Субплеврально в S9 – участок уплотнения легочной паренхимы. Бронхи визуализируются как обычные. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Свободной жидкости в задних синусах не определяется.

В 2022 г. пациент вновь госпитализирован с жалобами на одышку при физической нагрузке, боль в правой половине грудной клетки.

По данным КТ ОГК: в правой плевральной полости определяется газ (толщина слоя – 185 мм), субтотально коллабирована паренхима правого легкого. Полисегментарно в левом легком и воздушных отделах правого легкого определяются множественные тонкостенные кисты до 20 мм. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Бронхи визуализируются как обычные. Выражена эпикардальная жировая клетчатка (толщина слоя – до 8,5 мм). В стенках аорты – кальцинированные бляшки. На исследуемом уровне, деформируя контур левой почки, определяется образование плотностью до 28–51 НУ, размерами 44 × 42 мм. В теле правого надпочечника определяется очаговое образование плотностью 1 НУ, до 9 мм диаметром; картина характерна для гистиоцитоза X (?) (рис. 4).

ЭхоКГ: гипертрофия миокарда ЛЖ. Аортальная регургитация. ФВ – 55 %. Проведена резекция булл справа.

В июле 2023 г. в связи с жалобами на затрудненное мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, частые позывы к мочеиспусканию в течение 1 мес. обратился к урологу по месту жительства.

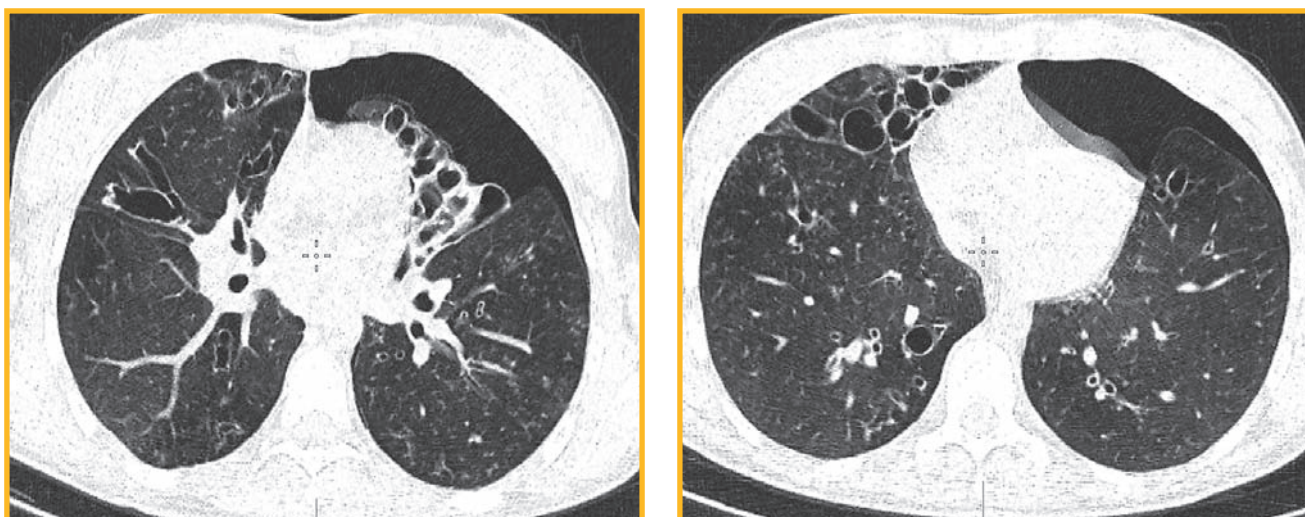


Рис. 4. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии пациента Р. А.
Figure 4. Results of multi-slice computed tomography of patient R. A.

По результатам КТ почек с контрастом – картина образования в левой почке (вероятно, почечноклеточный рак). Оценка по шкале RENAL – 9 «а» баллов. Гепатомегалия, мелкие кисты правой доли печени, аортосклероз, дегенеративно-дистрофические изменения. Проведена роботическая резекция почки, селективная эмболизация опухолевых сосудов. По гистологическим данным в резецированной почке – хромофобная карцинома почки, опухоль ограничена тканью почки pT1, T1AN0M0. Пациент консультирован генетиком: рекомендовано определение уровня ААТ с последующей повторной консультацией генетика по результатам дообследования.

Лабораторно: уровень ААТ – в пределах нормы.

Семейный анамнез отягощен: у отца примерно в 33–34 года – СП, умер в 43 года от сердечной недостаточности. У родного брата (45 лет) – 3 эпизода СП (резекция правого легкого). Есть дочь (22 года), на данный момент клинически здорова (рис. 5).

По результатам дообследований повторно консультирован генетиком: согласно рекомендациями Европейского консорциума СБХД (2009) установлен диагноз СБХД (клинически). Решено провести генетический анализ. Методом секвенирования по Сэнгеру проведено исследование кодирующей последовательности гена *FLCN* (NM_144997). В результате исследования определен патогенный вариант с.499С>Т (p.Gln167*) в экзоне 6 гена *FLCN* в гетерозиготном состоянии.

У дочери подтверждено носительство варианта с.499С>Т (p.Gln167*) в гене *FLCN*, рекомендованы КТ легких и УЗИ почек и динамическое наблюдение.

Обсуждение

СБХД – наиболее распространенная моногенная причина пневмоторакса. По данным крупных геномных реестров (Биобанк Великобритании (UKB), проект «100 000 геномов», *East London Genes & Health*; $n > 550\,000$) продемонстрировано, что частота клинически подтвержденных вариантов с потерей функции *FLCN* составляет от 1 : 2 710 до 4 190. Хотя риск развития пневмоторакса в течение жизни у носителей мутации *FLCN* по данным UKB и в клинической когорте СБХД был значительным (28,4 и 37,3 % соот-

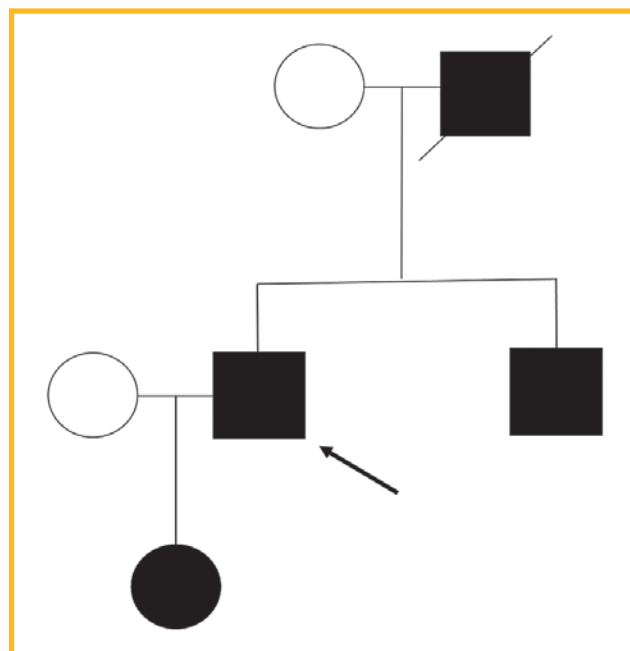


Рис. 5. Генеалогическое древо пациента Р. А.
Figure 5. Genealogical tree of the patient R. A.

ветственно у пациентов в возрасте до 65 лет), риск развития рака почки в течение жизни был значительно ниже у пациентов UKB, чем у пациентов клинической когорты СБХД (1 % vs 32,1 %) [11].

Точная распространенность СБХД неясна. Широко цитируется показатель 1 на 200 000 [12, 13], но это состояние обычно считается недостаточно диагностируемым, а по данным крупномасштабных геномных исследований невыбранных клинических популяций предполагается, что распространенность вариантов потери функции *FLCN* примерно в 40 раз выше [14].

Пневмоторакс обычно является признаком мультисистемного генетического синдрома. Эти синдромы можно разделить на 3 механистических класса [15]:

- возникающие в результате мутаций в генах-супрессорах опухолей;

- заболевания соединительной ткани;
- хронические, в т. ч. наследственные заболевания, при которых нарушается нормальная архитектура легких.

Учитывая, что эти синдромы имеют серьезные, часто предотвратимые осложнения, крайне важно установить правильный диагноз, когда пневмоторакс является первым проявлением.

По данным описанных клинических наблюдений выявлены варианты в гене *FLCN*. Варианты в гене *FLCN* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с СБХД (ОМIM: 135150), *pneumothorax, primary spontaneous* (ОМIM: 173600). Соматические варианты в гене *FLCN* описаны у пациентов с раком толстой кишки (ОМIM: 114500), хромофобной почечнопочечной карциномой (ОМIM: 144700).

Полный фенотип СБХД включает в себя поражения кожи, рак почек, кисты легких и пневмоторакс [13]. Характерной чертой является неполная и зависящая от возраста пенетрантность признаков [16]. У представленных пациентов не выявлено всех признаков заболевания до первого пневмоторакса. К кожным проявлениям относятся фиброфолликуломы (гамартумы волосяных фолликулов) и триходискомы (опухоль волосяного диска) [13], которые были выявлены только у пациентки, представленной в клиническом наблюдении № 1. Эти поражения клинически идентичны, проявляются в виде небольших куполообразных папул, обычно на лице, шее, груди, спине и руках. Также часто наблюдаются кожные папилломы.

Подтипы рака почек при СБХД включают в себя гибридные онкоцитарные / хромофобные опухоли, хромофобные карциномы, светлоклеточные карциномы, онкоцитомы и папиллярные почечнопочечные карциномы [17]. Скрининг опухолей почек с помощью визуализации является ключевым вмешательством при СБХД, однако до настоящего времени нет единого мнения относительно оптимального метода (например, магнитно-резонансная томография, контрастная КТ, УЗИ) или времени проведения визуализации (т. е. самый ранний возраст, интервал между исследованиями), хотя были предложены алгоритмы [13, 18]. Рак почки выявлен только у пациента, представленного в клиническом наблюдении № 3.

Кисты легких при синдроме СБХД обычно неправильной формы, разного размера, преобладают в нижней медиальной зоне легких [19, 20]. Они различаются по количеству и размеру, большинство из них имеют несферическую форму [19]. Легочные кисты при СБХД имеют пенетрантность от 83 до 100 % [16, 20–23] и обнаруживаются у 10 % здоровых членов семей пациентов с СБХД [20]. Кисты при СБХД обычно бессимптомны, показатели спирометрии, как правило, в норме.

Распространенность пневмоторакса при СБХД составляет от 22 до 41 % [16, 20–23]. Пневмоторакс при СБХД обычно возникает в раннем и среднем взрослом возрасте [23], но может поражать и детей [24, 25]. Он может быть первым проявлением СБХД [26], как и было у пациентов в представленных клинических

наблюдениях. Часто он рецидивирует (40–75 %) [21, 23]. У 2 взрослых пациентов наблюдалось рецидивирование пневмоторакса.

Среди пациентов с СБХД к факторам риска пневмоторакса относятся семейный анамнез пневмоторакса [22], большие размер и число кист [23], степень поражения нижних отделов легких [21], авиаперелеты [27, 28] и подводное плавание [28]. Любопытно, что курение не является фактором риска. Во всех клинических наблюдениях заболевание манифестировало в разном возрасте, что подтверждает высокую пенетрантность заболевания; в 2 случаях установлен семейный характер заболевания. Однако описано, что мутации могут возникать *de novo* [29].

Корреляция генотипа и фенотипа или ген-модификатор, влияющий на риск пневмоторакса при СБХД, неизвестны [22], так же, как и механизм, посредством которого мутации в гене *FLCN* приводят к образованию кист. Одно из предположений основано на наблюдении, что фолликулин участвует в межклеточной адгезии через десмосомальный белок РКР4/p0071 [30, 31]. Предполагается, что плохая устойчивость к растяжению под действием давления в легких может способствовать образованию кист [32].

Клинические примеры отнесены к одному из наследственных заболеваний — СБХД, сопровождающемуся СП, среди других генетических причин, которые исследователи со временем выявят путем формирования и изучения когорт пациентов. Сбор анамнеза и физикальное обследование должны включать в себя целенаправленный скрининг на признаки генетических синдромов, связанных с пневмотораксом. Важную роль играет тщательное обследование кожи, поскольку дерматологические проявления СБХД часто бывают малозаметными. Профилактические меры также должны быть направлены на раннюю диагностику и лечение рака почек. Генетическое обследование родственников 1-й степени родства (братьев / сестер, детей) на носительство мутации в гене *FLCN* позволит предотвратить появление осложнений.

Заключение

Генетическая причина пневмоторакса может иметь серьезные клинические последствия. Предположить возможность генетической / семейной предрасположенности у пациентов с пневмотораксом, располагая указанными рекомендациями, могут врач общей практики, врач скорой помощи, рентгенолог, пульмонолог, хирург или другие специалисты.

При дальнейшем исследовании данной темы открываются перспективы в изучении диагностики, профилактики и лечения заболеваний, приводящих к СП.

Литература

1. Withers J.N., Fishback M.E., Kiehl P.V., Hannon J.L. Spontaneous pneumothorax: suggested etiology and comparison of treatment methods. *Am. J. Surg.* 1964; 108: 772–776. DOI: 10.1016/0002-9610(64)90030-3.

2. Nickerson M.L., Warren M.B., Toro J.R. et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt–Hogg–Dube syndrome. *Cancer Cell*. 2002; 2 (2): 157–164. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00104-6.
3. Abolnik I.Z., Lossos I.S., Zlotogora J., Brauer R. On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax. *Am. J. Med. Genet.* 1991; 40 (2): 155–158. DOI: 10.1002/ajmg.1320400207.
4. Ren H.Z., Zhu C.C., Yang C. et al. Mutation analysis of the FLCN gene in Chinese patients with sporadic and familial isolated primary spontaneous pneumothorax. *Clin. Genet.* 2008; 74 (2): 178–183. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01030.x.
5. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Авдеев И.С. и др. Болезнь Берта–Хогг–Дюбе: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 266–272. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272.
6. Михайленко Д.С., Горбань Н.А., Залетаев Д.В. Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки. *Онкоурология*. 2023; 19 (3): 133–145. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145.
7. Михайленко Д.С., Курякова Н.Б., Маркова Ж.Г. и др. Особенности медико-генетического консультирования пациента с семейной историей рака почки при наличии комплексной хромосомной патологии с транслокацией хромосомы 3: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Урология*. 2025; (6): 105–108. DOI: 10.18565/urology.2025.6.105-108.
8. Geilswijk M., Genuardi M., Woodward E.R. et al. ERN GENTURIS clinical practice guidelines for the diagnosis, surveillance and management of people with Birt–Hogg–Dube syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2024; 32 (12): 1542–1550. DOI: 10.1038/s41431-024-01671-2.
9. Ryerson C.J., Bankier A., Beasley M.B. et al. Standardized clinical terms and definitions for interstitial lung disease: a consensus statement from the Fleischner society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (10): 1756–1774. DOI: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
10. Radzikowska E., Lechowicz U., Winek J., Opoka L. Novel folliculin gene mutations in Polish patients with Birt–Hogg–Dube syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2021; 16 (1): 302. DOI: 10.1186/s13023-021-01931-0.
11. Yngvadottir B., Richman L., Andreou A. et al. Inherited predisposition to pneumothorax: estimating the frequency of Birt–Hogg–Dube syndrome from genomics and population cohorts. *Thorax*. 2025; 80 (8): 553–555. DOI: 10.1136/thorax-2024-221738.
12. Ontology Lookup Service. Birt–Hogg–Dube syndrome. Available at: http://www.orpha.net/ORDO/Orphanet_122
13. Sattler E.C., Steinlein O.K. Birt–Hogg–Dube Syndrome. In: Adam M.P., Bick S., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522>
14. Savatt J.M., Shimelis H., Moreno-De-Luca A. et al. Frequency of truncating FLCN variants and Birt–Hogg–Dube-associated phenotypes in a health care system population. *Genet. Med.* 2022; 24 (9): 1857–1866. DOI: 10.1016/j.gim.2022.05.006.
15. Scott R.M., Henske E.P., Raby B. et al. Familial pneumothorax: towards precision medicine. *Thorax*. 2018; 73 (3): 270–276. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211169.
16. 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–Dube syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76 (6): 1023–1033. DOI: 10.1086/430842.
17. Dal Sasso A.A., Belém L.C., Zanetti G. et al. Birt–Hogg–Dube syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir. Med.* 2015; 109 (3): 289–296. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.11.008.
18. Menko F.H., van Steensel M.A., Giraud S. et al. European BHD Consortium. Birt–Hogg–Dube syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (12): 1199–1206. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70188-3.
19. Tobino K., Gunji Y., Kurihara M. et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt–Hogg–Dube syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur. J. Radiol.* 2011; 77 (3): 403–409. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.09.004.
20. Zbar B., Alford W.G., Glenn G. et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt–Hogg–Dube syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (4): 393–400. Available at: <https://aacrjournals.org/cebip/article/11/4/393/166608/Risk-of-Renal-and-Colonic-Neoplasms-and>
21. Skolnik K., Tsai W.H., Dornan K. et al. Birt–Hogg–Dube syndrome: a large single family cohort. *Respir. Res.* 2016; 17: 22. DOI: 10.1186/s12931-016-0339-2.
22. Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M. et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt–Hogg–Dube 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.
23. Toro J.R., Pautler S.E., Stewart L. et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt–Hogg–Dube syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (10): 1044–1053. DOI: 10.1164/rccm.200610-1483OC.
24. Houweling A.C., Gijzen L.M., Jonker M.A. et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt–Hogg–Dube syndrome; an analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families. *Br. J. Cancer.* 2011; 105 (12): 1912–1919. DOI: 10.1038/bjc.2011.463.
25. Johannesma P.C., van den Borne B.E., Gille J.J. et al. Spontaneous pneumothorax as indicator for Birt–Hogg–Dube syndrome in paediatric patients. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 171. DOI: 10.1186/1471-2431-14-171.
26. Diamond J.M., Kotloff R.M. Recurrent spontaneous pneumothorax as the presenting sign of the Birt–Hogg–Dube syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150 (4): 289–290. DOI: 10.7326/0003-4819-150-4-200902170-00027.
27. Gupta N., Kopras E.J., Henske E.P. et al. Spontaneous pneumothoraces in patients with Birt–Hogg–Dube syndrome. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (5): 706–713. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-886OC.
28. Johannesma P.C., van de Beek I., van der Wel J.W. et al. Risk of spontaneous pneumothorax due to air travel and diving in patients with Birt–Hogg–Dube syndrome. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 1506. DOI: 10.1186/s40064-016-3009-4.
29. Menko F.H., Johannesma P.C., van Moorselaar R.J.A. et al. A de novo FLCN mutation in a patient with spontaneous pneumothorax and renal cancer: a clinical and molecular evaluation. *Fam. Cancer.* 2013; 12 (3): 373–379. DOI: 10.1007/s10689-012-9593-8.
30. Medvetz D.A., Khabibullin D., Hariharan V. et al. Folliculin, the product of the Birt–Hogg–Dube tumor suppressor gene, interacts with the adherens junction protein p0071 to regulate cell–cell adhesion. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e47842. DOI: 10.1371/journal.pone.0047842.
31. Nahorski M.S., Seabra L., Straatman-Iwanowska A. et al. Folliculin interacts with p0071 (plakophilin-4) and deficiency is associated with disordered RhoA signalling, epithelial polarization and cytokinesis. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (24): 5268–5279. DOI: 10.1093/hmg/dd3378.
32. Kennedy J.C., Khabibullin D., Henske E.P. Mechanisms of pulmonary cyst pathogenesis in Birt–Hogg–Dube syndrome: the stretch hypothesis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2016; 52: 47–52. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.02.014.

Поступила: 16.01.26
Принята к печати: 02.03.26

References

1. Withers J.N., Fishback M.E., Kiehl P.V., Hannon J.L. Spontaneous pneumothorax: suggested etiology and comparison of treatment methods. *Am. J. Surg.* 1964; 108: 772–776. DOI: 10.1016/0002-9610(64)90030-3.
2. Nickerson M.L., Warren M.B., Toro J.R. et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt–Hogg–Dube syndrome. *Cancer Cell*. 2002; 2 (2): 157–164. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00104-6.
3. Abolnik I.Z., Lossos I.S., Zlotogora J., Brauer R. On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax. *Am. J. Med. Genet.* 1991; 40 (2): 155–158. DOI: 10.1002/ajmg.1320400207.
4. Ren H.Z., Zhu C.C., Yang C. et al. Mutation analysis of the FLCN gene in Chinese patients with sporadic and familial isolated primary spontaneous pneumothorax. *Clin. Genet.* 2008; 74 (2): 178–183. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01030.x.
5. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Avdeev I.S. et al. [Birt – Hogg – Dube disorder: case reports]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 266–272. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272 (in Russian).

6. Mikhaylenko D.S., Gorban N.A., Zaletaev D.V. [Hereditary cancer syndromes with increased risk of renal cancer]. *Onkourologiya*. 2023; 19 (3): 133–145. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145 (in Russian).
7. Mikhaylenko D.S., Kuryakova N.B., Markova Zh.G. et al. [Genetic counselling in patient with hereditary renal cancer and complex chromosomal aberrations including chromosome 3 translocation: case study and literature review]. *Urologiya*. 2025; (6):105–108. DOI: 10.18565/urology.2025.6.105-108 (in Russian).
8. Geilswijk M., Genuardi M., Woodward E.R. et al. ERN GENTURIS clinical practice guidelines for the diagnosis, surveillance and management of people with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2024; 32 (12): 1542–1550. DOI: 10.1038/s41431-024-01671-2.
9. Ryerson C.J., Bankier A., Beasley M.B. et al. Standardized clinical terms and definitions for interstitial lung disease: a consensus statement from the Fleischner society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (10): 1756–1774. DOI: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
10. Radzikowska E., Lechowicz U., Winek J., Opoka L. Novel folliculin gene mutations in Polish patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2021; 16 (1): 302. DOI: 10.1186/s13023-021-01931-0.
11. Yngvadottir B., Richman L., Andreou A. et al. Inherited predisposition to pneumothorax: estimating the frequency of Birt–Hogg–Dubé syndrome from genomics and population cohorts. *Thorax*. 2025; 80 (8): 553–555. DOI: 10.1136/thorax-2024-221738.
12. Ontology Lookup Service. Birt–Hogg–Dubé syndrome. Available at: http://www.orpha.net/ORDO/Orphanet_122
13. Sattler E.C., Steinlein O.K. Birt–Hogg–Dubé Syndrome. In: Adam M.P., Bick S., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522>
14. Savatt J.M., Shmelis H., Moreno-De-Luca A. et al. Frequency of truncating FLCN variants and Birt–Hogg–Dubé-associated phenotypes in a health care system population. *Genet. Med.* 2022; 24 (9): 1857–1866. DOI: 10.1016/j.gim.2022.05.006.
15. Scott R.M., Henske E.P., Raby B. et al. Familial pneumothorax: towards precision medicine. *Thorax*. 2018; 73 (3): 270–276. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211169.
16. 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.
17. Dal Sasso A.A., Belém L.C., Zanetti G. et al. Birt–Hogg–Dubé syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir. Med.* 2015; 109 (3): 289–296. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.11.008.
18. Menko F.H., van Steensel M.A., Giraud S. et al. European BHD Consortium. Birt–Hogg–Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (12): 1199–1206. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70188-3.
19. Tobino K., Gunji Y., Kurihara M. et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt–Hogg–Dubé syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur. J. Radiol.* 2011; 77 (3): 403–409. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.09.004.
20. Zbar B., Alvord W.G., Glenn G. et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (4): 393–400. Available at: <https://aacrjournals.org/cebip/article/11/4/393/166608/Risk-of-Renal-and-Colonic-Neoplasms-and>
21. Skolnik K., Tsai W.H., Dornan K. et al. Birt–Hogg–Dubé syndrome: a large single family cohort. *Respir. Res.* 2016; 17: 22. DOI: 10.1186/s12931-016-0339-2.
22. 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.
23. Toro J.R., Pautler S.E., Stewart L. et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (10): 1044–1053. DOI: 10.1164/rccm.200610-1483OC.
24. Houweling A.C., Gijzen L.M., Jonker M.A. et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt–Hogg–Dubé syndrome: an analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families. *Br. J. Cancer.* 2011; 105 (12): 1912–1919. DOI: 10.1038/bjc.2011.463.
25. Johannesma P.C., van den Borne B.E., Gille J.J. et al. Spontaneous pneumothorax as indicator for Birt–Hogg–Dubé syndrome in paediatric patients. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 171. DOI: 10.1186/1471-2431-14-171.
26. Diamond J.M., Kotloff R.M. Recurrent spontaneous pneumothorax as the presenting sign of the Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150 (4): 289–290. DOI: 10.7326/0003-4819-150-4-200902170-00027.
27. Gupta N., Kopras E.J., Henske E.P. et al. Spontaneous pneumothoraces in patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (5): 706–713. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-886OC.
28. Johannesma P.C., van de Beek I., van der Wel J.W. et al. Risk of spontaneous pneumothorax due to air travel and diving in patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 1506. DOI: 10.1186/s40064-016-3009-4.
29. Menko F.H., Johannesma P.C., van Moorselaar R.J.A. et al. A de novo FLCN mutation in a patient with spontaneous pneumothorax and renal cancer: a clinical and molecular evaluation. *Fam. Cancer.* 2013; 12 (3): 373–379. DOI: 10.1007/s10689-012-9593-8.
30. Medvetz D.A., Khabibullin D., Hariharan V. et al. Folliculin, the product of the Birt–Hogg–Dubé tumor suppressor gene, interacts with the adherens junction protein p0071 to regulate cell-cell adhesion. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e47842. DOI: 10.1371/journal.pone.0047842.
31. Nahorski M.S., Seabra L., Straatman-Iwanowska A. et al. Folliculin interacts with p0071 (plakophilin-4) and deficiency is associated with disordered RhoA signalling, epithelial polarization and cytokinesis. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (24): 5268–5279. DOI: 10.1093/hmg/dd3378.
32. Kennedy J.C., Khabibullin D., Henske E.P. Mechanisms of pulmonary cyst pathogenesis in Birt–Hogg–Dubé syndrome: the stretch hypothesis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2016; 52: 47–52. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.02.014.

Received: January 16, 2026

Accepted for publication: March 02, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Мельяновская Юлия Леонидовна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-код: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Юлиа Л. Мельяновская, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-code: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail:

elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory Diseases, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Елагина Валерия Игоревна – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: elaginalera@gmail.com (SPIN-код: 3948-3760; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6230-2459>)

Valeria I. Elagina, Research Fellow, Cystic Fibrosis Research and Clinical Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: elaginalera@gmail.com (SPIN-code 3948-3760; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6230-2459>)

Михайленко Дмитрий Сергеевич — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой онкогенетики Института высшего и дополнительного образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: dimserg@mail.ru (Author ID: 175147; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9780-8708>)

Dmitry S. Mikhaylenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Cancer Genetics, Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: dimserg@mail.ru (Author ID: 175147; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9780-8708>)

Крюкова Надежда Олеговна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт, пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (SPIN-код: 9045-3958; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2626-9206>)

Nadezhda O. Kryukova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Institute of Motherhood and Childhood Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; General Practitioner, Pulmonologist, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (SPIN code: 9045-3958; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2626-9206>)

Золотницyna Вioлетта Дмитриевна — ординатор 1-го года по направлению «Лабораторная генетика» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: zolotnitsyna22@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-4655-3917>)

Violetta D. Zolotnitsyna, 1st year Resident in the field of “Laboratory Genetics”, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: zolotnitsyna22@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-4655-3917>)

Данилов Виталий Владимирович — к. м. н., заведующий отделением торакальной хирургии, врач-торакальный хирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 651-95-62; e-mail: Vittaliiy-danilov-80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5779-0846>)

Vitaliy V. Danilov, Candidate of Medicine, Head of the Department of Thoracic Surgery, Thoracic Surgeon, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 651-95-62; e-mail: Vittaliiy-danilov-80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5779-0846>)

Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-код: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Institute of Maternity and Childhood, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-code: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Участие авторов

Мельяновская Ю.Л. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста, поиск и анализ литературы (20 %)

Кондратьева Е.И. — идея написания статьи, редактирование текста (15 %)

Елагина В.И. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста, поиск и анализ литературы (15 %)

Михайленко Д.С. — редактирование текста (10 %)

Крюкова Н.О. — сбор и обработка материала (10 %)

Золотницyna В.Д. — редактирование текста (10 %)

Данилов В.В. — сбор и обработка материала (10 %)

Солдатов Д.Г. — сбор и обработка материала (10 %)

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

Authors Contribution

Melyanovskaya Yu.L. — data collection and processing, writing and editing the text, literature search and analysis (20%)

Kondratyeva E.I. — article idea, text editing (15%)

Elagina V.I. — data collection and processing, writing and editing the text, literature search and analysis (15%)

Mikhaylenko D.S. — text editing (10%)

Kryukova N.O. — data collection and processing (10%)

Zolotnitsyna V.D. — text editing (10%)

Danilov V.V. — data collection and processing (10%)

Soldatov D.G. — data collection and processing (10%)

All authors made a significant contribution to the research, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version prior to publication.