

## Клинические варианты патологии легких при синдромах Марфана и Элерса–Данлоса

ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава", г. Москва

*M.D.Shakhnazarova, N.N.Rozinova, A.N.Semyachkina*

## Clinical variants of lung pathology in Marfan's and Ehlers–Danlos syndromes

В структуре заболеваний органов дыхания у детей важное место занимают наследственные болезни. Генетически детерминированная патология легких является объектом пристального внимания исследователей, считающих разработку лечебно-диагностической программы в данном направлении одной из наиболее сложных проблем современной пульмонологии. Тяжесть наследственно обусловленных болезней легких, их рецидивирующий и хронический характер приводят к инвалидизации больных, снижению качества их жизни, что делает проблему не только медицинской, но и социальной. Среди пациентов с хроническими заболеваниями легких такие патологии выявляются в 5 % случаев [1].

На патологию легких при моногенных заболеваниях соединительной ткани было впервые обращено внимание в 1926 г., когда у больного с синдромом Марфана обнаружили эмфизему правого легкого с одновременным недоразвитием левого легкого [2]. Частота поражений органов дыхания при синдроме Марфана составляет 10 % [3–5] и 12 % — при синдроме Элерса–Данлоса [5]. По нашим сведениям, хронические заболевания бронхолегочной системы были диагностированы у 25 % больных с данными синдромами. Эти цифры получены в результате обследования 114 больных с синдромами Марфана (14 детей) и Элерса–Данлоса (100 детей) в возрасте 1,5–17 лет. Более высокий процент, возможно, объясняется выборочным контингентом больных в отделениях пульмонологии и генетики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Патогенез бронхолегочных изменений при моногенных болезнях соединительной ткани сложен. Основную роль отводят нарушениям легочной архитектоники [6]. Известно, что эластический каркас легкого закладывается на 4–5-м месяцах эмбриогенеза, затем после рождения и формируется в юности. При моногенных заболеваниях соединительной ткани, в частности при синдроме Марфана, эластические волокна в альвеолярных перегородках появляются раньше и тем самым нарушают возрастные закономерности формирования эластического каркаса легких. У лиц с моногенными заболеваниями соединительной ткани, судя по результатам гистоло-

гических исследований [7], выявляются деструкция межальвеолярных перегородок, изменение мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева, его повышенная растяжимость. Все это обуславливает экспираторный коллапс бронхов, развитие клапанного механизма бронхиальной обструкции с последующей задержкой воздуха в терминальных респираторных отделах с формированием эмфизематозных булл.

Возникновение бронхолегочной патологии при моногенных болезнях соединительной ткани связывают также с деформациями грудной клетки, которые, как правило, при этом наблюдаются.

Частота деформаций грудной клетки у больных с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса колеблется, по данным разных авторов, от 42 % [8] до 78 % [9], при этом воронкообразная деформация грудной клетки появляется и встречается чаще, чем килевидная. Это подтверждают и результаты наших исследований. Различные деформации грудной клетки были выявлены у 60 % обследованных больных, при этом воронкообразная деформация наблюдалась у  $\frac{2}{3}$  из них. Обращало на себя внимание, что при синдроме Марфана (14 больных) деформации грудной клетки имели место у всех без исключения больных и нередко сочетались с выраженным сколиозом.

Деформация грудной клетки приводит к частичному сдавлению и торсии бронхов, сжатию легочной ткани, изменению структуры и функции дыхательной мускулатуры, следствием чего является уменьшение количества функционирующей легочной паренхимы и нарушение вентиляции [6, 10]. Воронкообразная деформация грудной клетки вызывает ограничение экскурсии легких и нарушение присасывающего действия отрицательного внутригрудного давления из-за ригидности грудной клетки, снижение экскурсии диафрагмы, сдавление и деформацию просвета трахеи и крупных бронхов. При килевидной деформации происходит ротация сердца, перекрут крупных сосудов, деформация просвета бронхов [11].

Изменения в легких при моногенных заболеваниях соединительной ткани многообразны. Наиболее частая легочная патология — буллезная эмфизема. В литературе это состояние описывается как

"буллезная болезнь" [12], "буллезное легкое" [3], "буллезная легочная дисплазия" [13] и "сотовое легкое" [5, 14]. Буллы могут быть различных размеров — от гигантских до мелких, выявляемых лишь при компьютерной томографии. Судя по имеющимся в литературе данным, эмфизема диагностируется у 5 % [15], а по другим сведениям — у 10 % [4] больных с синдромом Марфана. Случаи буллезной эмфиземы описаны в детском и подростковом возрасте [16].

Одним из наиболее типичных легочных проявлений синдромов Марфана и Элерса—Данлоса, а, по сути, следствием буллезной эмфиземы, считается спонтанный пневмоторакс. *Л.И.Дворецкий и соавт.* [2] указывают на него как на зачастую первую причину обращения таких больных к врачу. В литературе описаны различные варианты спонтанного пневмоторакса у пациентов с данной патологией. Острое течение заболевания с выраженным болевым синдромом, быстрым развитием дыхательной недостаточности характерно для разрыва больших субплеврально расположенных эмфизематозных булл и поступления большого количества свободного воздуха в плевральную полость [13]. Разрыв мелких булл может протекать в стертой форме, нередко выявляемой лишь при рентгенологическом исследовании [2].

*J.Hall et al.* [17] провели ретроспективный анализ 249 историй болезни пациентов с синдромом Марфана. Частота спонтанного пневмоторакса у них составила около 4 %. Более высокую его частоту у лиц с тем же синдромом приводят *J.Wood et al.* [15]. При изучении 100 историй болезни спонтанный пневмоторакс был выявлен в 16 % случаев, причем у 6 % пациентов он был двусторонним.

Под нашим наблюдением находилось 5 детей с синдромом Элерса—Данлоса, осложненным спонтанным пневмотораксом. Важно подчеркнуть, что именно разрыв легкого позволил впервые заподозрить, а затем и установить у них наличие дисплазии соединительной ткани. Спонтанный пневмоторакс возможен в различных возрастных периодах. У 3 наших больных он произошел в периоде новорожденности, у 2 других был диагностирован в 16-летнем возрасте. Разрыв легкого происходил как внезапно, без предшествующего заболевания, так и на фоне острог хронического легочного заболевания или его обострения (пневмония, поликистоз легких). Причиной пневмоторакса при данных заболеваниях могло быть истончение стенок альвеол вследствие редукции измененных эластических волокон при инфекционно-воспалительных поражениях легких и перерастяжения альвеолярным выпотом.

Отмечена возможность рецидивирования спонтанного пневмоторакса [18–20]. Так, *N.Yoshimura et al.* [21] наблюдали 17-летнего больного с синдромом Марфана, у которого спонтанный пневмоторакс повторялся 11 раз в течение 3 лет. *A.Yellin et al.* [22] приводят семейный случай многократного рецидивирования спонтанного пневмоторакса у отца и двух сыновей с синдромом Марфана.

Мы также наблюдали случаи рецидивирующего пневмоторакса. У одного из больных рецидив произошел через 2 нед., у другого — через 8 мес. после первого разрыва. По тяжести состояния одному из них была проведена лобэктомия. Следует отметить, что у 2 детей спонтанный пневмоторакс носил семейный характер.

Наиболее тяжелые осложнения при синдромах Марфана и Элерса—Данлоса — кровохарканье и легочные кровотечения [23]. По данным *J.Ayres et al.* [24], кровохарканье регистрируется у 1/4 части больных с синдромом Элерса—Данлоса. Слабость стенок кровеносных сосудов при моногенных заболеваниях соединительной ткани способствует формированию аневризм и может в случае их разрыва привести к обильным кровотечениям, опасным для жизни [19]. Имеется описание смертельного исхода вследствие легочного кровотечения у больного с синдромом Элерса—Данлоса [25]. *T.Phan et al.* [26] и *S.Dowton et al.* [27] наблюдали у таких пациентов спонтанный гемопневмоторакс.

Нарушение эвакуаторной функции, застой бронхиального секрета создают предпосылки для наслаивания инфекции, формирования у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани хронического воспалительного бронхолегочного процесса. При этой патологии могут возникать бронхоэктазы [28].

Известно, что моногенные болезни соединительной ткани могут сочетаться с врожденными пороками развития, такими как трахеобронхомегалия, кистозная гипоплазия легких [29], трахеобронхомаляция [30], викарная эмфизема одного легкого на фоне недоразвития другого, уменьшение числа легочных долей [11].

Мы наблюдали хронические воспалительные заболевания легких у 15 % детей с синдромами Марфана и Элерса—Данлоса. Это были больные с бронхоэктатической болезнью, хроническим бронхитом, инфицированными пороками развития (поликистозом легких). Также при данных синдромах нередко выявляются аллергические поражения легких. Под нашим наблюдением находилось 62 ребенка с различными аллергическими заболеваниями органов дыхания, большую их часть составили больные с бронхиальной астмой (БА) — 43 пациента. БА у больных с моногенными болезнями соединительной ткани характеризовалась ранней манифестацией клинических проявлений и тяжестью течения, что обуславливало необходимость применения ингаляционных кортикостероидов. Следует подчеркнуть, что астма у всех больных носила атопический характер, что подтверждалось высоким уровнем IgE в сыворотке крови, поливалентным характером сенсибилизации, наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, а также наличием сопутствующих аллергических поражений у этих больных. Таким образом, несмотря на высокую частоту сочетания с синдромами Марфана и Элерса—Данлоса,

атопическая БА не может рассматриваться как проявление моногенных заболеваний соединительной ткани. Она является самостоятельной нозологической формой, сопутствующей им.

Вместе с тем можно полагать, что дисплазия соединительной ткани и скелетные аномалии, присущие данным синдромам, могут в определенной степени способствовать ее раннему проявлению и тяжести течения. С целью оценки рентгено-функциональных особенностей легких у пациентов с синдромами Элерса–Данлоса и Марфана мы обследовали группу детей (52 ребенка), не имевших хронических заболеваний легких. Представляет интерес, что, несмотря на отсутствие клинически выраженной легочной патологии, при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у этой группы детей были выявлены признаки обструктивного синдрома в виде снижения ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, МОС<sub>75%</sub>. Обструктивные изменения подтверждались результатами рентгенографии в виде повышенной прозрачности легких, расширения межреберных промежутков, низко расположенного уплощенного купола диафрагмы. О наличии обструкции свидетельствовала также плетизмография, выявившая значительное повышение бронхиального сопротивления, а также увеличение остаточного объема легких (ООЛ) более чем вдвое. Отмечена определенная зависимость между глубиной вентиляционных нарушений и характером и степенью деформации грудной клетки, присущей этим синдромам. Наибольшие снижения объемно-скоростных показателей были отмечены у детей с воронкообразной деформацией грудной клетки II–III степени. Следует специально подчеркнуть, что даже при отсутствии деформаций грудной клетки при синдромах Марфана и Элерса–Данлоса нередко выявлялось нарушение ФВД.

Примечательно, что у части больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани выявлялись рентгенологические признаки эмфиземы легких, которая диагностировалась главным образом у пациентов школьного возраста, однако в ряде случаев наблюдалась и у детей первых лет жизни. Рентгенологические признаки эмфиземы не всегда сочетались с функциональными проявлениями обструктивного синдрома. Следовательно, бронхиальная обструкция не может рассматриваться как единственная причина формирования эмфиземы легких у больных с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса. Генетически обусловленный дефект строения компонентов соединительной ткани обуславливает снижение эластической тяги легких, обеспечивающей стабильность просвета бронхов, приводит к коллапсу мелких бронхов на выдохе, задержке воздуха в альвеолах, их перерастяжению, формированию эмфиземы.

Таким образом, патология бронхолегочной системы — нередкое проявление моногенных заболеваний соединительной ткани. Поражение легких при синдромах Марфана и Элерса–Данлоса отличается клинико-морфологическим полиморфизмом, в зна-

чительной степени определяет тяжесть течения этих синдромов, а иногда и их исход. Бронхолегочная патология может быть проявлением или осложнением основного заболевания, как, например, эмфизема или спонтанный пневмоторакс, а также сопутствовать ему с большей или меньшей частотой, как, например, БА или воспалительные заболевания легких.

## Литература

1. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н. Место врожденной и наследственной патологии в пульмонологии детского возраста. В кн.: Вельтишев Ю.Е., Каганов С.Ю. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М.; 1986. 14–19.
2. Дворецкий Л.И., Агеев А.Т., Аксюк З.Н. Рецидивирующий спонтанный пневмоторакс как проявление синдрома Марфана. Пульмонология 1994; 3: 88–91.
3. Kolekar S, Sandaram P. Bullous lungs: diverse aetiology. Postgrad Med J 2002; 78 (925): 689–692.
4. Foster M.E., Foster D.R. Bronchiectasis and Marfan syndrome. Thorax 1989; 44: 978–979.
5. Cohen M., Steven A. Sahn. Bronchiectasis in Systemic Diseases. Chest 1999; 116: 1063–1074.
6. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Омск: Омская гос. мед. акад. 1994; 217.
7. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. СПб.: Невский диалект 2000.
8. Oyama K., Adachi T., Kanzaki M. et al. Corrective surgery for pectus excavatum in patients with Marfan syndrome. Kyobu Geka 2002; 55 (8): 623–627.
9. Семячкина А.Н. Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей. Дис. ... докт. мед. наук. М 1995.
10. Викторова И.А. Клинико-биохимическая диагностика дисплазии соединительной ткани: Дисс. ... д-ра мед. наук. Омск; 1993.
11. Потапов В.В. Клинико-функциональная оценка кардиореспираторной системы при некоторых проявлениях наследственной дисплазии соединительной ткани (синдрома Марфана, врожденных деформаций грудной клетки). Дисс. ... канд. мед. наук. Омск; 1994.
12. Tewari S.C., Jayaswal R., Jetley R.K. et al. Pulmonary bullous disease in Marfan syndrome. J. Assoc. Physicians India 1990; 38 (8): 587–589.
13. Rigante D., Segni G., Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia. Respiration 2001; 68 (6): 621–624.
14. Dominguez R., Weisgrau R.A., Santamaria M. Pulmonary hyperinflation and emphysema in infants with the Marfan syndrome. Pediatr. Radiol. 1987; 17 (5): 365–369.
15. Wood J.R., Bellamy D., Child A.H., Citron K.M. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. Thorax 1984; 39: 780–784.
16. Shinonaga M, Yamaguchi A, Yoshiya K. VATS-stepwise resection of a giant bulla in an oxygen-dependent patient. Surg. Laparosc. Endosc. 1999; 9 (1): 70–73.
17. Hall J.R., Pyeritz R.E., Dudgeon D.L., Haller Jr.J.A. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. Ann. Thorac. Surg. 1984; 37: 500–504.

18. Нечаев В.И., Хованов А.В., Крылов В.В. Современный взгляд на проблему спонтанного пневмоторакса. Пробл. туб. 2002; 4: 50–53.
19. Herman T.E., McAlister W.H. Cavitory pulmonary lesions in type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatr. Radiol.* 1994; 24 (4): 263–265.
20. Nishida M., Maebeya S., Naitoh Y. A case of bilateral pneumothorax in the patient with Marfan syndrome. *Kyobu Geka* 1996; 49 (7): 591–594.
21. Yoshimura N., Asada T., Matsuda H. et al. A case of Marfan syndrome with recurrent bilateral pneumothorax and anuloaorticectasia. *Kyobu Geka* 1990; 43 (2): 157–159.
22. Yellin A., Shiner R.J., Lieberman Y. Familial multiple bilateral pneumothorax associated with Marfan syndrome. *Chest* 1991; 100 (2): 577–578.
23. Watanabe A., Kawabata Y., Okada O. et al. Ehlers-Danlos syndrome type IV with few extrathoracic findings: a newly recognized point mutation in the COL3A1 gene. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (1): 195–198.
24. Ayres J.G., Pope F.M. et al. Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers-Danlos syndrome. *Thorax* 1985; 40: 300–305.
25. Yost B.A., Vogelsang J.P., Lie J.T. Fatal hemoptysis in Ehlers-Danlos syndrome. Old malady with a new curse. *Chest* 1995; 107 (5): 1465–1467.
26. Phan T.G., Sakulsaengprapha A., Wilson M., Wing R. Ruptured internal mammary artery aneurysm presenting as massive spontaneous haemothorax in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Aust. N. Z. J. Med* 1998; 28 (2): 210–211.
27. Downton S.B., Pincott S., Demmer L. Respiratory complications of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Clin. Genet.* 1996; 50 (6): 510–514.
28. Saito H., Iijima K., Dambara T. et al. An autopsy case of Marfan syndrome with bronchiectasis and multiple bullae. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30 (7): 1315–1321.
29. Shivaram U., Shivaram I., Cash M. Acquired tracheobronchomegaly resulting in severe respiratory failure. *Chest* 1990; 98 (2): 491–492.
30. Oh A.Y., Kim Y.H., Kim B.K. et al. Unexpected tracheomalacia in Marfan syndrome during general anesthesia for correction of scoliosis. *Anesth. Analg.* 2002; 95 (2): 331–332.

Поступила 29.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК [617.577-007.61+616.5-007.281]-07:616.24-07