

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.24-002.5-06:61 (001.891.7)

СИНДРОМ МАРФАНА КАК ФАКТОР РИСКА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

А.В.Леншин¹, А.В.Ильин¹, Т.А.Мальцева¹, Л.Ю.Тихонова²

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Амурский областной противотуберкулезный диспансер, 675000, г. Благовещенск, ул. Литейная, 5

РЕЗЮМЕ

Синдром Марфана (СМ) – наследственное системное заболевание соединительной ткани с большим разнообразием клинических проявлений. При этом заболевании поражается костная, сердечно-сосудистая, дыхательная, центральная нервная система и органы зрения. Частота респираторных нарушений при СМ составляет от 10 до 25 процентов. Наиболее частым легочным осложнением является пневмоторакс, обусловленный буллезной эмфиземой. Выраженные системно-стромальные соединительнотканые изменения легочной ткани, проявляющиеся структурно-функциональной перестройкой участков легких с неэффективной вентилиацией и перфузией, служат благоприятной средой для присоединения неспецифической и специфической (туберкулезной) инфекции. Среди имеющихся публикаций, достаточно полно освещающих различные аспекты СМ, практически не встречаются работы, отражающие взаимосвязь СМ и туберкулеза легких. Вероятнее всего, это можно объяснить недостаточной информированностью специалистов противотуберкулезных учреждений о таком заболевании, как СМ, потенциально опасном как для возникновения туберкулеза, так и способного существенно осложнить его течение.

Представлено собственное клиническое наблюдение туберкулезного поражения легких на фоне СМ. Для лучевой диагностики использованы современные высокотехнологичные методики. Прослежена динамика течения туберкулеза.

Ключевые слова: синдром Марфана, туберкулез легких, клиническая и лучевая диагностика.

SUMMARY

MARFAN SYNDROME AS A RISK FACTOR OF A COMPLICATED COURSE OF PULMONARY TUBERCULOSIS

A.V.Lenshin¹, A.V.Ilin¹, T.A.Mal'tseva¹, L.Yu.Tikhonova²

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Antitubercular Dispensary, 5 Liteynaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Marfan Syndrome (MS) is a hereditary system disease of conjunctive tissue with a wide range of clinical manifestations. At this disease osseous, cardiovascular, respiratory, central nervous systems and eyes are affected. The frequency of respiratory disturbances at MS is from 10 till 25 %. The most frequent pulmonary complication is pneumothorax conditioned by bulloous emphysema. Intensive system and stromal conjunctive tissue changes in the pulmonary tissue, which are revealed through structural and functional rearrangement of lungs parts with ineffective ventilation and perfusion, serve a favorable environment for non-specific and specific (tuberculosis) infection development. Among obtained editions which quite fully describe different aspects of MS there are almost no works about the correlation between MS and pulmonary tuberculosis. This is probably because of the fact that the staff of TB dispensaries are not informed enough about MS which is potentially dangerous both for tuberculosis development and as the one able to complicate its clinical course.

The personal clinical observation of tuberculosis pulmonary damage against MS has been given. Modern high technologies methods have been applied for X-ray diagnostics. The dynamics of tuberculosis course has been studied.

Key words: Marfan syndrome, pulmonary tuberculosis, clinical and X-ray diagnostics.

Рост наследственных и врожденных заболеваний соединительной ткани отмечается во всем мире. Обнаруженные многочисленные мутации, новые наследственные изменения, возникающие в половых клетках, тератогенные факторы внешней среды приводят к увеличению в популяции частоты наследственных болез-

ней [2, 5]. Новые медико-генетические знания, приобретение клинического опыта позволяют распознавать наследственную изменчивость, ведущую к вариациям нормальных признаков либо к наследственным болезням [19, 24].

Синдром Марфана (СМ) – аутосомно-доминантное генетическое заболевание, для которого характерно поражение соединительной ткани с мультисистемными проявлениями. В процесс вовлекаются скелет, сердечно-сосудистая система и органы зрения. Это связано с генной мутацией FBN1 [6]. СМ проявляется диспропорционально длинными конечностями, тонкими худыми пальцами, соответственно худым телосложением и наличием пороков сердечных клапанов и аорты [11, 16, 18, 26, 27]. Генетическое нарушение функционирования соединительной ткани проявляется выраженным клиническим полиморфизмом [3, 7, 12, 21, 27]. Продолжительность жизни этих больных ограничена 30-40 годами [17], и у одного пациента может быть столько проблем со здоровьем, сколько специалистов в поликлинике [4]. Широкий спектр клинических проявлений одного синдрома даже среди членов одной и той же семьи объясняется высокой частотой различных мутаций одного гена. В последние годы были открыты более 200 мутаций гена FBN1 [1]. Проведена большая экспериментальная работа для понимания некоторых патофизиологических механизмов СМ и основной роли преобразования фактора роста TGF- β в основных мутациях. Эти результаты позволили создать новые терапевтические методы лечения [18].

В 1896 году французский профессор-педиатр Антонио Жан Марфан описал пятилетнюю девочку по имени Габриель с чрезвычайно тонкими и длинными конечностями, контрактурами суставов, кифосколиозом и назвал этот синдром *pattes d'araignee* (пальцы паука). Ребенок умер в юном возрасте, вероятно, от туберкулеза. Внешний габитус Габриель и подобных пациентов с арахнодактилией и долихостеномелией (от греч. *dolichos* – длинные, *stenos* – тонкие, *melis* – конечности) с тех пор стали именовать синдромом Марфана.

Распространённость СМ, по данным отечественных и зарубежных публикаций, значительно разнится и составляет от 1 до 5 на 10 тыс. человек, что обусловлено трудностями диагностики синдрома и неодинаковой в разных странах системой выявления и наблюдения за этими больными [7, 17, 23].

Во многих странах мира (Франция, Канада, Германия, Швеция и др.) созданы общества по изучению и наблюдению за больными с наследственными заболеваниями соединительной ткани, деятельность которых направлена, в том числе, на популяризацию знаний о заболевании в профессиональной среде.

Признаки заболевания проявляются с момента рождения ребенка. В период новорожденности обнаруживаются скелетные аномалии в виде удлинения конечностей, узкого лицевого черепа, иногда в виде деформации грудной клетки (рис. 1). При исследовании сердечно-сосудистой системы определяются изме-

нения, характерные для регургитации крови в предсердия либо прохождения потока через аномальное отверстие в перегородках, пролабирования створок митрального или других клапанов сердца [1, 9, 15, 16]. С возрастом возникают признаки увеличения диаметра аорты, появляются аномалии глаз, бронхолегочной и других систем организма [25].

Арахнодактилия (паукообразные пальцы). Арахнодактилию (от греч. *dactyl* – палец и *Arachna* – женщина, согласно легенде превращенная Афиной в паука) выявляют с помощью клинических тестов, положительных при наличии длинных и тонких пальцев. Признак «большого пальца», или симптом Штейнберга (Steinberg), диагностируется при сгибании и укладывании большого пальца поперек ладони. В случае выступления концевой отдела ногтевой фаланги большого пальца за край ладони тест считается положительным (рис. 1 Г – собственное наблюдение).

Другой признак арахнодактилии – тест «запястья», или симптом Уолкера-Мердока (Walker-Murdoch). Он считается положительным при перекрывании концевых фаланг большого пальца и мизинца при охвате ими запястья противоположной руки (рис. 1В – собственное наблюдение).

Долихостеномелия (удлинение конечностей), один из основных признаков синдрома Марфана, определяется при измерении конечностей и расчете индексов.

Изменения позвоночного столба встречаются в виде сколиоза, кифоза, «прямой спины» (рис. 1Б, 2Б – собственное наблюдение). Синдром «прямой спины» – уменьшение физиологического поясничного лордоза – выявляется при осмотре и на рентгенограммах. Сколиоз рассматривается не только как процесс искривления позвоночника во фронтальной плоскости, но и как поворот вокруг вертикальной оси (скручивание). Сколиозы часто развиваются в грудном отделе, выпуклостью вправо, с отклонением позвоночника более 20°. Методы исследования позвоночника включают физикальные (осмотр и пальпация) и инструментальные, в первую очередь рентгенологический метод [9, 15, 20].

Диагностика СМ основана на международных Гентских критериях [10], принятых группой экспертов. В основу алгоритма положено выделение «больших» и «малых» критериев, характеризующих выраженность изменений соединительной ткани в органах и системах. «Большие» критерии свидетельствуют о наличии в соответствующей системе органов патологически значимых изменений, «малые» критерии – о вовлечении той или иной системы в патологию. Требования к диагностике СМ различаются в зависимости от данных наследственного анамнеза.

Из наиболее характерных различных аномалий строения и функции опорно-двигательного аппарата, диагностически значимым является обнаружение, по крайней мере, 4 из 9 типичных «больших» признаков [22, 24, 25]:

- килевидная деформация грудной клетки;
- воронкообразная деформация грудной клетки, обуславливающая необходимость хирургического вме-

шателства;

- отношение между размахом рук и ростом 1,03 или более;
- отношение длины верхнего и нижнего сегментов тела менее 0,89;
- симптомы «большого пальца» и «запястья»;
- сколиоз более 20° или спондилолистез;

- снижение возможности выпрямления локтя до 170° и менее;
- медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию;
- протрузия вертлужной впадины любой степени (подтвержденная рентгеновским снимком).

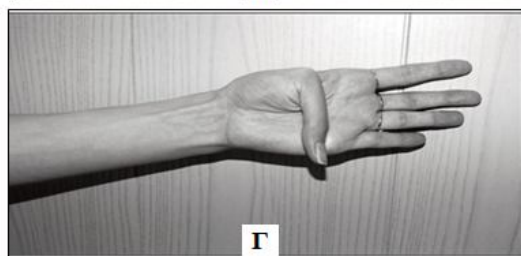
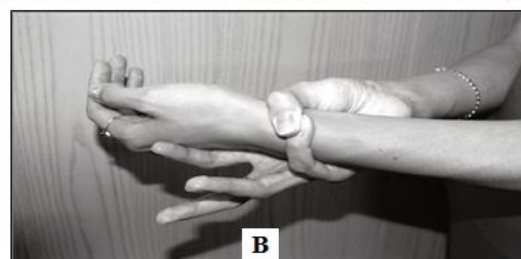
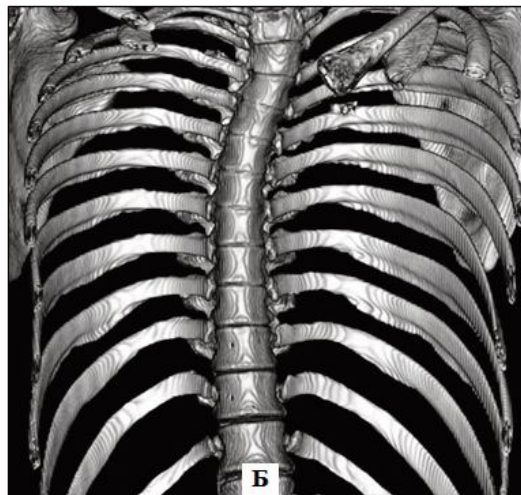
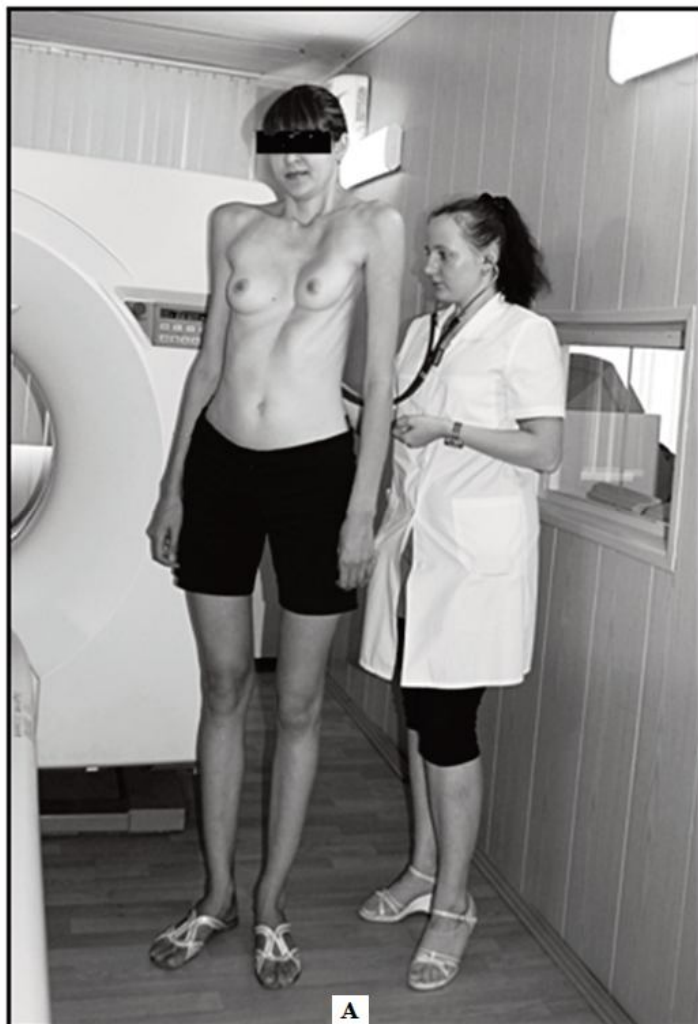


Рис. 1. Пациентка К., 23 года. Выраженные скелетно-мышечные изменения, включающие нарушения структуры плотной соединительной ткани и хряща – признаки синдрома Марфана: А – внешний вид пациентки – астеническая конституция, высокий рост, непропорционально удлинённые конечности (долихостеномелия), воронкообразная грудная клетка; Б – искривление грудной клетки, сколиоз (3D – реконструкция при МСКТ); арахнодактилия (паукообразные пальцы) – тест «запястья» (В), тест «большого пальца» (Г).

Сердечно-сосудистые изменения при СМ включают пролабирование створок митрального клапана с регургитацией или без нее, миксоматоз, дилатацию левого желудочка и сердечную недостаточность, дилатацию начального отдела легочной артерии и восходящего отдела аорты, аневризмы легочных, коронарных, мозговых и других сосудов. Сердечно-сосудистые изменения часто определяют прогноз жизни пациентов: в 90% случаев больные умирают, не дожив до 40-50 лет, в результате расслоения и разрыва аорты, прогрессирующей сердечной недостаточности, развившейся в результате недостаточности аортального и митрального клапанов [3, 15, 16].

Голова при СМ обычно долихоцефалической формы с развитыми надглазничными гребнями и вы-

ступающим лбом, глубоко запавшими глазами. Важным признаком является расслабленность связок с чрезмерной подвижностью суставов кистей и стоп [25].

Изменения бронхолегочной системы, как правило, выявляются случайно. Часто развивается спонтанный пневмоторакс в результате разрыва булл, локализуемых в верхних отделах легких. Наличие апикальных булл без разрыва диагностируют с помощью рентгенологического метода исследования и в первую очередь с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Деформации грудной клетки обуславливают развитие признаков эмфиземы легких, частых респираторных инфекций и дыхательной недостаточности [1, 4, 7]. Частота респираторных изменений при

СМ, по данным различных авторов, составляет 10-25% [8, 21, 22]. J.R.Wood [26] исследовал материалы 100 пациентов с СМ. Критериями для формирования группы больных были отклонения развития организма, характерные для СМ, в двух из трех отдельных системах (скелетные, сердечно-сосудистые и глазные изменения). Из 100 проанализированных больных, 48 пациентам выполнены операции на сердце и крупных сосудах, у 11 пациентов были рецидивирующие пневмотораксы, у 8 больных – пневмонии или другие респираторные инфекции, у 2 пациентов – бронхоэктазы. Характерна буллезная эмфизема, плевральный фиброз.

Патогенез легочных изменений сложен. Основное значение отводят нарушениям легочной архитектуры. При СМ эластические волокна в альвеолярных перегородках появляются раньше, чем в норме, что способствует нарушению возрастных закономерностей формирования эластического каркаса легких, мышечно-хрящевых структур трахеобронхиального дерева, повышенной растяжимости стромы легкого. Экспираторный коллапс бронхов, бронхиальная обструкция способствуют захвату воздуха по типу «воздушных ловушек» в терминальных респираторных отделах с формированием эмфизематозных булл [8, 21]. Формирование бронхолегочной патологии связывают также с деформациями грудной клетки [19, 21]. Деформация грудной клетки у больных с СМ встречается в 40-55% случаев [22, 27]. При СМ механические факторы, обусловленные деформацией грудной клетки, способствуют сдавлению органов дыхательной системы. Важным моментом развития респираторных нарушений является вовлечение в патологический процесс соединительной ткани, входящей в состав стромы легкого [13]. Как следствие дегенеративных стромальных изменений характерными являются нарушения со стороны органов дыхания в виде спонтанного пневмоторакса, эмфиземы легочной ткани, а также инфаркта легкого. Наряду с этим, имеются сведения о том, что СМ может сопровождаться врожденным недоразвитием легких, многочисленными кистами легких, врожденной эмфиземой, двусторонним расширением просвета бронхов – бронхоэктазами [11, 13]. Морфологические изменения в легких при СМ бывают порой столь значительны, что являются провоцирующим фактором серьезных диагностических ошибок. R.P.Gupta et al. [14] описывают случай с 55-летним мужчиной, у которого были респираторные проблемы, проявляющиеся рентгенологически массивными апикальными легочными наслоениями. Был выставлен диагноз туберкулеза легких и, несмотря на отрицательные бактериологические показатели, ему проводился курс химиотерапии. Через 3 месяца при повторном обследовании в центральной клинике одного из штатов Индии диагноз туберкулеза был отвергнут, а патологические изменения в легких были расценены, как одно из легочных проявлений СМ.

Основными патогенетическими факторами, приводящими к деформациям грудной клетки, считают неполноценность реберных хрящей (дистрофические изменения хондроцитов с нарушением формирования хондриновых волокон), а также слабость реберных

мышц [8, 13]. Деформация грудной клетки, в свою очередь, приводит к неравномерной компрессии легочной ткани, изменению положения бронхов, нарушениям биомеханики дыхания, изменению структуры и функции дыхательной мускулатуры.

Воронкообразная деформация грудной клетки значительно чаще, чем килевидная, приводит к ограничению экскурсии легких и нарушению присасывающего действия, снижающим отрицательное внутригрудное давление. При килевидной деформации происходят ротация сердца, перекрут крупных сосудов, деформация просвета бронхов [8].

Таким образом, патология бронхолегочной системы – нередкое проявление моногенных заболеваний соединительной ткани. Поражение легких при СМ отличается клинико-морфологическим полиморфизмом, что в значительной степени определяет тяжесть течения этого синдрома, а иногда его исход.

Приводим собственное наблюдение.

На консультативный приём в поликлинику Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания была направлена пациентка в возрасте 23 лет, находящаяся на лечении в противотуберкулёзном диспансере по поводу двустороннего инфильтративного туберкулёза лёгких. Больная направлена на компьютерную томографию для уточнения характера и объёма поражения.

На момент осмотра жалобы не предъявляет. Из анамнеза заболевания известно, что у пациентки был контакт с больным туберкулезом (отец умер от туберкулёза легких). Изменения в лёгких туберкулезного характера зарегистрированы в 2008 г. На фоне проводимой противотуберкулезной терапии, процесс прогрессировал. В 2009 г. появились полости распада. Назначено лечение по II Б режиму химиотерапии (интенсивная фаза), которое получала в течение 6 месяцев. Полости распада закрылись, но инфильтративные фокусы оставались стабильными. МБТ (-).

При объективном исследовании обращает на себя внимание высокий рост, астеническое телосложение, грудная клетка имеет воронкообразную форму. Долихостеномелия. Признаки арахнодактилии, подтверждённые положительными тестами «большого пальца» и «запястья» (рис. 1).

В лёгких дыхание везикулярное ослабленное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке. По другим органам и системам без особенностей.

При дополнительных методах исследования в клинических и биохимических показателях крови патология не выявлена.

На рентгенограммах (рис. 2) определяется значительная деформация скелета грудной клетки, неравномерная вентиляция в легких. В верхних долях обоих легких визуализируются 2 фокуса инфильтрации (стрелки).

Выполнена МСКТ с использованием инспираторно-экспираторного теста, мультипланарной и 3D реконструкции (рис. 3, 4).

Данной пациентке было выполнено трехкратное

КТ-исследование органов грудной клетки с интервалом в 7 месяцев. В мокроте за весь период наблюдения микобактерии не выявлены. Изменения в легких остаются стабильными, что свидетельствует о хронизации процесса и формировании фиброзно-инфильтративных фокусов – больших остаточных посттуберкулезных изменений. В 2011 г. переведена в III группу диспансерного учета.

Таким образом, метод МСКТ, особенно с исполь-

зованием инспираторно-экспираторного теста, наглядно демонстрирует выраженность и распространенность структурно функциональных изменений органов дыхания у больных СМ. Безусловно, оценивая эти изменения, логично спрогнозировать значительный риск всевозможных легочных осложнений, связанных с врожденными соединительно-ткаными дегенеративными изменениями организма.

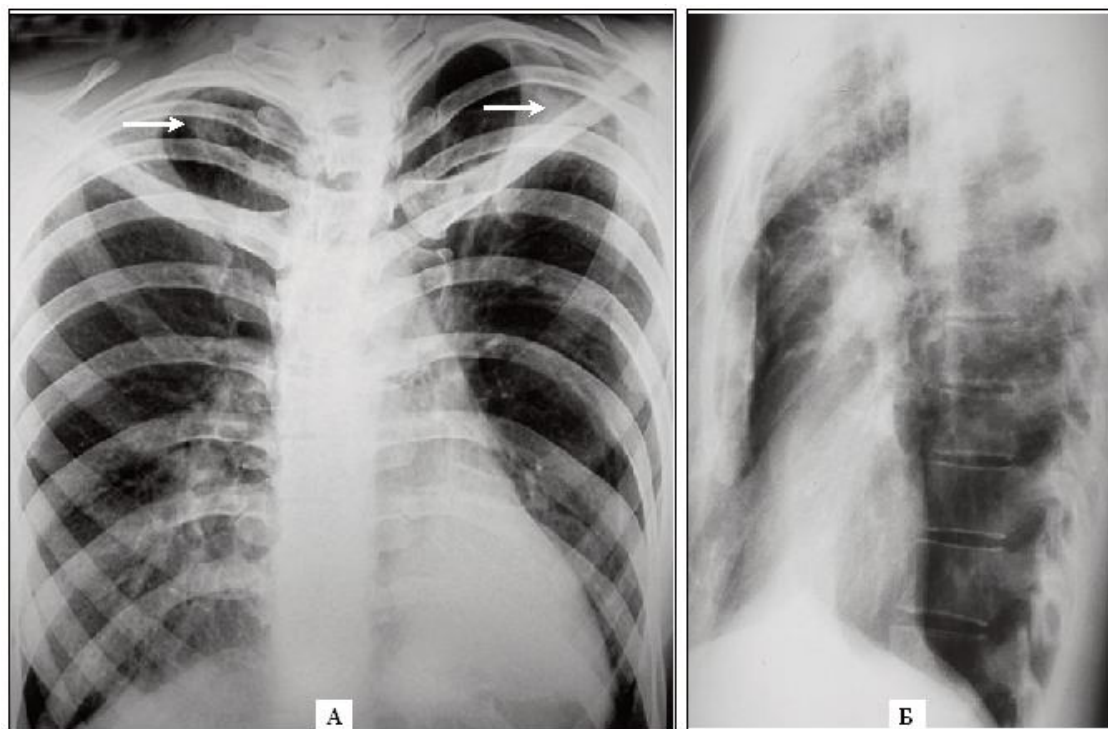


Рис. 2. Пациентка К., 23 года. А – рентгенограмма в прямой проекции, Б – левой боковой проекции. Выраженная деформация грудной клетки, «плоская спина» (Б). В верхушках обоих легких визуализируются фокусы инфильтрации (стрелки).

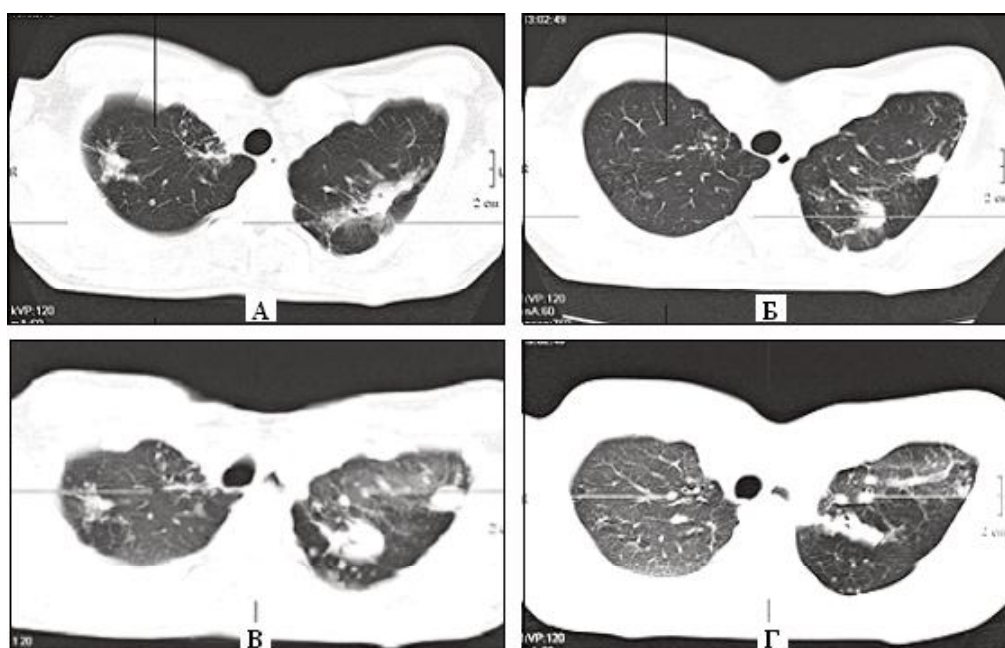


Рис. 3. Пациентка К., 23 года. МСКТ, серия аксиальных сканов верхних отделов легких. А, Б – верхний ряд снимков, сканирование на вдохе, В, Г – нижний ряд, сканирование на выдохе. В обоих легких определяются инфильтративные фокусы и очаговый отсев, характерные для инфильтративного туберкулеза легких. Туберкулезные изменения регистрируются в зоне мозаичной перфузии с участками выраженной гиперинфляции. Данные изменения более отчетливо заметны при сканировании в экспираторную фазу дыхания (В, Г).



Рис. 4. Пациентка К., 23 года. МСКТ в экспираторную фазу дыхания. Мультипланарная реконструкция в прямой (срединный срез) и левой боковой проекциях (А и Б, соответственно). Выраженные диффузные дегенеративные изменения в легких: мозаичная перфузия во всех зонах (больше в верхних) обоих легких и соответствующая ей неравномерность вентиляции. В верхних долях обоих легких дифференцируются фокусы инфильтрации с перифокальным отсевом. Выраженная деформация грудной клетки: в коронарной плоскости – развернутые верхние отделы, в сагиттальной плоскости – картина «плоской спины».

Такие пациенты должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением, им показано не только традиционное клиничко-рентгенологическое обследование, но и МСКТ, с применением полного арсенала современных диагностических тестов. Нет сомнения в том, что более широкое использование современных методов лучевой диагностики у больных СМ позволило бы выявлять скрытые, малосимптомные респираторные нарушения и, тем самым, предотвращать многие осложнения СМ, в том числе и туберкулез легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богопольская О.М. Диагностические критерии синдрома Марфана (обзор литературы) // Кардиол. и серд.-сосуд. хир. 2009. Т.2, №4. С.40–43.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 448 с.
3. Ватулин Н.Т., Склянная Е.В., Кетинг Е.В. Синдром Марфана // Кардиология. 2006. №1. С.92–98.
4. Викторова, И.А., Нечаева Г.И. Синдром Марфана в практике терапевта и семейного врача: диагностика, тактика ведения, лечение, беременность и роды // Рус. мед. журн. 2004. Т.12, №2. С.99–103.
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ, 2009. 704 с.
6. Тер-Галстян А.А., Галстян А.Р., Давтян А.Р. Болезнь Марфана // Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2008. №4. С.58–65.
7. Трисветова Е.Л. Клиническая диагностика син-

дрома Марфана // Мед. новости. 2006. №3. С.70–76.

8. Шахназарова М.Д., Розина Н.Н., Семякина А.Н. Клинические варианты патологии легких при синдромах Марфана и Элерса-Данлоса // Пульмонология. 2007. №4. С.118–121.

9. Echocardiographic Doppler assessment of the biophysical properties of the aorta in pediatric patients with the Marfan syndrome / T.J.Bradley [et al.] // Am. J. Cardiol. 2005. Vol.96, №9. P.1317–1321.

10. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A.De Paepe [et al.] // Am. J. Med. Genet. 1996. Vol.62, №4. P.417–426.

11. Dean J.C. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management // Eur. J. Hum. Genet. 2007. Vol.15, №7. P.724–733.

12. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome / H.C.Dietz [et al.] // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2005. №139C, №1. P.4–9.

13. Dyhdalo K., Farver C. Pulmonary histologic changes in Marfan syndrome: a case series and literature review // Am. J. Clin. Pathol. 2011. Vol.136, №6. P.857–863.

14. Apical pulmonary lesions due to Marfan syndrome misdiagnosed as pulmonary tuberculosis / P.P.Gupta [et al.] // N. Z. Med. J. 2010. Vol.123, №1318. P.67–72.

15. Loeys-Dietz syndrome: MDCT angiography findings / P.T.Johnson [et al.] // Am. J. Roentgenol. 2007. Vol.189, №1. P.29–35.

16. Jones J.A., Spinale F.G., Ikonomidis J.S. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis // J. Vasc.

Res. 2009. Vol.46, №2. P.119–137.

17. Lalchandani S., Wingfield M. Pregnancy in women with Marfan's Syndrome // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003. Vol.110, №2. P.125–130.

18. Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new outlook on drug therapy / A.Lebreiro [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* 2010. Vol.29, №6. P.1021–1036.

19. Mizuguchi T., Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders // *J. Hum. Genet.* 2007. Vol.52, №1. P.1–12.

20. Plain radiography of the lumbosacral spine in Marfan syndrome / L.Nallamshetty [et al.] // *Spine J.* 2002. Vol.2, №5. P.327–333.

21. Ramirez F., Dietz H.C. Fibrillin-rich microfibrils: Structural determinants of morphogenetic and homeostatic events // *J. Cell. Physiol.* 2007. Vol.213, №2. P.326–330.

22. Shirley E.D., Sponseller P.D. Marfan syndrome // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2009. Vol.17, №9. P.572–581.

23. Protrusio acetabuli in Marfan syndrome: age-related prevalence and associated hip function / P.D.Sponseller [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006. Vol.88, №3. P.486–495.

24. Challenges in the diagnosis of Marfan syndrome / K.M.Summers [et al.] // *Med. J. Aust.* 2006. Vol.184, №12. P.627–631.

25. The diagnostic value of the facial features of Marfan syndrome / B.L.Ting [et al.] // *J. Child. Orthop.* 2010. Vol.4, №6. P.545–551.

26. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome / J.R.Wood [et al.] // *Thorax.* 1984. Vol.39, №10. P.780–784.

27. Yuan S., Jing H. Marfan's syndrome: an overview // *Sao Paulo Med. J.* 2010. Vol.128, №6. P.360–366.

REFERENCES

1. Bogopol'skaya O.M. *Kardiologiya i serdechno-sudistaya khirurgiya* 2009; 2(4):40–43.

2. Bochkov N.P. *Klinicheskaya genetika* [Clinical Genetics]. Moscow: GEOTAR-MED; 2002.

3. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., Keting E.V. *Kardiologiya* 2006; 1:92–98.

4. Viktorova I.A., Nechaeva G.I. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2004; 12(2):99–103.

5. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displaziya soedinitel'noy tkani* [Connective tissue dysplasia]. St. Petersburg: ELBI; 2009.

6. Ter-Galstyan A.A., Galstyan A.R., Davtyan A.R. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2008; 4:58–65.

7. Trisvetova E.L. *Meditsinskie novosti* 2006; 3:70–76.

8. Shakhnazarova M.D., Rozinova N.N., Semyachkina A.N. *Pul'monologiya* 2007; 4:118–121.

9. Bradley T.J., Potts J.E., Potts M.T., DeSouza A.M., Sandor G.G. Echocardiographic Doppler assessment of the biophysical properties of the aorta in pediatric patients with the Marfan syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96(9):1317–1321.

10. De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C., Hennekam R.C., Pyeritz R.E. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 62(4):417–426.

11. Dean J.C. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15(7):724–733.

12. Dietz H.C., Loeys B., Carta L., Ramirez F. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2005; 139C(1):4–9.

13. Dyhdalo K., Farver C. Pulmonary histologic changes in Marfan syndrome: a case series and literature review // *Am. J. Clin. Pathol.* 2011; 136(6):857–863.

14. Gupta P.P., Gupta K.V., Gulia J.S., Yadav R., Kumar S., Agamal D. Apical pulmonary lesions due to Marfan syndrome misdiagnosed as pulmonary tuberculosis. *N. Z. Med. J.* 2010; 123(1318):67–72.

15. Johnson P.T., Chen J.K., Loeys B.L., Dietz H.C., Fishman E.K. Loeys-Dietz syndrome: MDCT angiography findings. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 189:W29–35.

16. Jones J.A., Spinale F.G., Ikonomidis J.S. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis. *J. Vasc. Res.* 2009; 46(2):119–37.

17. Lalchandani S., Wingfield M. Pregnancy in women with Marfan's Syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003; 110(2):125–130.

18. Lebreiro A., Martins E., Cruz C., Almeida J., Maciel M.J., Cardoso J.C., Lima C.A. Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new outlook on drug therapy. *Rev. Port. Cardiol.* 2010; 29 (6):1021–1036.

19. Mizuguchi T., Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *J. Hum. Genet.* 2007; 52(1):1–12.

20. Nallamshetty L., Ahn N.U., Ahn U.M., Buchowski J.M., An H.S., Rose P.S., Garrett E.S., Erkula G., Kebaish K.M., Sponseller P.D. Plain radiography of the lumbosacral spine in Marfan syndrome. *Spine J.* 2002; 2(5):327–333.

21. Ramirez F., Dietz H.C. Fibrillin-rich microfibrils: Structural determinants of morphogenetic and homeostatic events. *J. Cell. Physiol.* 2007; 213(2):326–330.

22. Shirley E.D., Sponseller P.D. Marfan syndrome. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2009; 17(9):572–581.

23. Sponseller P.D., Jones K.B., Ahn N.U., Erkula G., Foran J.R., Dietz H.C. Protrusio acetabuli in Marfan syndrome: age-related prevalence and associated hip function. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006; 88(3):486–495.

24. Summers K.M., West J.A., Peterson M.M., Stark D., McGill J.J., West M.J. Challenges in the diagnosis of Marfan syndrome. *Med. J. Aust.* 2006; 184(12):627–631.

25. Ting B.L., Mathur D., Loeys B.L., Dietz H.C. The diagnostic value of the facial features of Marfan syndrome. *J. Child. Orthop.* 2010; 4(6):545–551.

26. Wood J.R., Bellamy D., Child A.H., Citron K.M.

Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax* 1984; 39(10):780–784.

27. Yuan S., Jing H. Marfan's syndrome: an overview. *Sao Paulo Med. J.* 2010; 128(6):360–366.

Поступила 12.04.2012

Контактная информация

Анатолий Васильевич Ленишин,

доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории рентгено-функциональных методов исследования дыхательной системы, заведующий отделением лучевой диагностики, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: lenshin42@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anatoliy V. Lenshin,

MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of X-Ray-Functional Research of Respiratory System,

Head of Department of X-Ray Diagnostics,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: lenshin42@mail.ru