

И.О. Шмелева<sup>1,2</sup>, С.В. Старевская<sup>1,2</sup>, д-р мед. наук, С.И. Мельник<sup>1,2</sup>

## ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ДАУНА: СЕРИЯ СЛУЧАЕВ

**Ключевые слова:** синдром Дауна, дети, органы дыхания

**Keywords:** Down syndrome, children, respiratory system

**Резюме.** Синдром Дауна – самая частая хромосомная аномалия. Помимо фенотипических проявлений и поражения различных органов и систем, при данном синдроме наблюдается и поражение органов дыхания, которое может быть ассоциировано как с особенностями развития структур респираторного тракта, так и с функциональными особенностями других органов и систем. Под нашим наблюдением находилось 6 пациентов с синдромом Дауна (трисомией 21-й хромосомы) и поражением органов дыхания; в данной статье подробно описан один клинический случай. У наблюдаемых пациентов интерстициальные изменения в легких и выраженные клинические проявления отмечались на 1-м году жизни с частичным регрессом к 3–4 годам. Тяжелое течение заболеваний нижних дыхательных путей у таких пациентов требует наблюдения пульмонолога с раннего детства с целью своевременного назначения патогенетической терапии во избежание прогрессивного течения заболевания. Ранняя диагностика и терапевтическая стратегия имеют решающее значение для обеспечения оптимальных результатов лечения заболеваний органов дыхания у пациентов с синдромом Дауна.

**Summary.** Down's syndrome is the most frequent chromosomal abnormality. In addition to phenotypic expression and damage of organs and systems, respiratory involvement is also observed and can be associated with features of the development of respiratory tract or functional features of other organs and systems. Six patients with Down's syndrome (trisomy chromosome 21) and damage to respiratory organs were observed. Detailed observation review of one patient is provided. In group, interstitial changes in lungs and clinical manifestation has been noticed during first year of life. By age three-four partial regress has been observed. Severe course of lower respiratory tract diseases requires monitoring by a pulmonologist from an early age. Pathogenetic therapy is required in order to avoid the progressive development of disease. Early diagnostics and treatment strategy are decisive to ensure best results in treatment respiratory involvement of patients with Down's syndrome.

**Для цитирования:** Шмелева И.О., Старевская С.В., Мельник С.И. Поражение органов дыхания при синдроме Дауна: серия случаев // Практика педиатра. 2023. № 4. С. 16–19.

**For citation:** Shmeleva I.O., Starevskaya S.V., Melnik S.I. Respiratory damage in Down syndrome: a series of cases. Pediatrician's Practice. 2023;(4): 16–19. (In Russ.)

### ВВЕДЕНИЕ

**Синдром Дауна (СД)** – самая частая хромосомная аномалия, обусловленная нарушением в 21-й хромосоме. Выделены 3 варианта СД: трисомия (в 94% случаев), транслокация (3,3%) и мозаицизм (2,4%) [1].

Самые первые упоминания о синдроме предположительно сделаны 1500 лет назад. Именно такой возраст приписывают останкам ребенка с признаками СД, найденным во Франции [2]. Впервые СД был описан в 1866 г. британским медиком Джоном Лэнгдоном Дауном. Тогда ученый назвал это явление «монголизмом». Спустя некоторое время патология была названа именем первооткрывателя. Связь между происхождением врожденного синдрома и изме-

нением количества хромосом была выявлена в 1959 г. французским генетиком Жеромом Леженом [3].

**Эпидемиология.** Распространенность синдрома не зависит от расы, национальности и социально-экономического статуса, но отмечена связь трисомии 21-й хромосомы с преклонным возрастом родителей [1]. Согласно опубликованным данным, в России общая частота СД увеличилась с 15,53 случая на 10 тыс. рождений в 2011 г. до 19,93 случая в 2017 г. В то же время частота данного синдрома только среди новорожденных за этот период времени снизилась с 9,91 до 7,54 случая на 10 тыс. рождений [4].

**Клинические проявления.** Помимо фенотипических особенностей, дети с СД имеют множество

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

аномалий, таких как задержка физического и психического развития, врожденные пороки сердца (ВПС), черепно-лицевые дефекты, гематологические и иммунологические патологии, заболевания желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, патологии вилочковой железы и др. [5].

Особого внимания заслуживает поражение органов дыхания. По данным ряда авторов, заболевания респираторного тракта и легких – наиболее распространенная причина госпитализаций и летального исхода у детей с СД [6, 7], а при наблюдении пациентов с СД первых 2 лет жизни заболевания легких были диагностированы у 42% [8].

Патология органов дыхания у пациентов с СД может быть обусловлена аномалией дыхательных путей (узкие носовые ходы и глотка, стеноз трахеи, трахеопищеводные свищи, трахеальный бронх, аномальное деление сегментарных бронхов), патологией легочной паренхимы, которая может быть как первичной (легочная гипоплазия, лимфоидный интерстициальный пневмонит), так и следствием других интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [9]. В классификации Американского торакального общества (American Thoracic Society) (2013) ИЗЛ при СД выделены в отдельную группу «структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями – трисомией 21-й хромосомы» [10].

**Патогенез.** Имеющаяся у детей с СД маляция и дистония дыхательных путей связана с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Рядом исследователей описана связь ДСТ с патологией опорно-двигательного аппарата. Выдвинуто предположение о связи ДСТ с аномальным строением коллагена VI типа, гены которого расположены на 21-й хромосоме (*COL6A1* и *COL6A2*, цитогенетический локус 22q23;3). Результат нарушенной экспрессии гена *COL6A2* (кодирующего альфа-2-цепь коллагена VI) – слабость связочного аппарата, приводящая к гипермобильности, неустойчивости суставов, чрезмерной их подвижности [11]. Нарушается также регуляция гена *COL6A1* (кодирующего альфа-1-цепь коллагена VI), активность которого повышена в легких при трисомии, поскольку он локализован на 21-й хромосоме. Исследования показали, что делеция *COL6A1* у мышей приводит к усилению ветвления цепей, следовательно, существует вероятность того, что повышенная экспрессия, обнаруженная у пациентов с СД, может способствовать поражению легких (гипоплазии легкого, субплевральным кистам и т. д.) [12, 13].

### СЕРИЯ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Под наблюдением в течение 5 лет находилось 6 пациентов с трисомией 21-й хромосомы и поражением органов дыхания. Беременность лишь в 1/3 случаев протекала физиологично. Три пациента родились

недоношенными путем экстренного кесарева сечения, из них двое были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 1-е сутки жизни. Один пациент, появившийся на свет в ходе срочных родов, также поступил в ОРИТ сразу после рождения, еще один пациент – в отделение патологии новорожденных, и лишь один ребенок был выписан из роддома в срок. У 5 детей был диагностирован ВПС (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый аортальный проток, полный атриовентрикулярный канал).

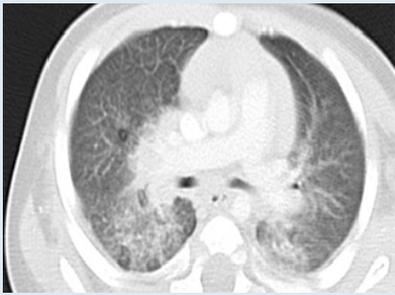
Более половины пациентов (4 из 6) в грудном возрасте перенесли заболевание нижних дыхательных путей с дыхательной недостаточностью и нуждались в лечении в условиях ОРИТ или пульмонологического отделения. В дальнейшем у них наблюдались рецидивирующие заболевания органов дыхания. Только один пациент был направлен на консультацию к пульмонологу врачами других специальностей в раннем детском возрасте, а еще один пациент наблюдается с рождения. У подавляющего большинства наблюдаемых детей были одышка смешанного или инспираторного типа, кашель, шумное дыхание, цианоз, ночное апноэ. Практически у всех пациентов физикально отмечались крепитирующие хрипы во время респираторных инфекций, у 4 из 6 – мозаичность проведения дыхания.

При компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП) выявлены изменения: симптом «матового стекла», субплевральные кисты, неравномерность вентиляции у большинства пациентов, рентгенологические признаки лимфоидного интерстициального пневмонита у 2 пациентов. Все пациенты в дальнейшем наблюдались у пульмонолога; было назначено лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Двум детям проводилась терапия системными глюкокортикостероидами. Рентгенологически наблюдался регресс альвеолярной инфильтрации в течение 6–9 мес, а также уменьшение одышки, улучшение толерантности к физической нагрузке, объективно – отсутствие крепитирующих хрипов к 4 годам у 5 детей.

Рассмотрим подробнее одно из клинических наблюдений.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н., ребенок от первой беременности, протекавшей физиологически, первых срочных родов. Вес при рождении 2800 г, длина тела 48 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Закричала сразу. С рождения фенотипически диагностирован СД, консультирована генетиком на 3-и сутки жизни, диагноз подтвержден при анализе кариотипа – трисомия 21-й хромосомы. Выписана из роддома в срок. Массо-



**Рис. 1.** Компьютерная томография органов грудной полости у пациента с синдромом Дауна в возрасте 3 мес



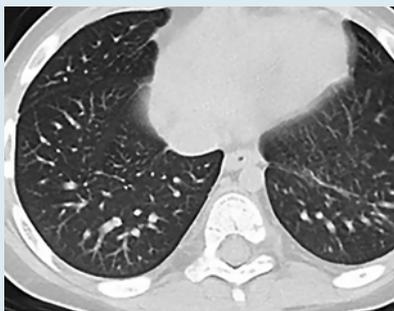
**Рис. 2.** Компьютерная томография органов грудной полости у пациента с синдромом Дауна в возрасте 1 год 6 мес



**Рис. 3.** Признаки дисплазии соединительной ткани у ребенка с синдромом Дауна



**Рис. 4.** Килевидная грудная клетка у ребенка с синдромом Дауна



**Рис. 5.** Компьютерная томография органов грудной полости у пациента с синдромом Дауна в возрасте 3 лет 8 мес

ростовые прибавки в пределах нормы, отмечалось отставание психомоторного и речевого развития. Вакцинирована по индивидуальному графику.

Девочка с рождения наблюдалась кардиологом по поводу ВПС (полный атриовентрикулярный канал), в 3 мес проведена радикальная коррекция в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегии. Перед хирургической коррекцией порока в 3 мес была проведена КТ ОГП, выявлена неравномерная воздушность с участками пониженной пневматизации по типу «матового стекла», множественные субплевральные кисты, участки гиповентиляции и линейного фиброза (рис. 1).

В 11 мес на плановом приеме кардиолога выполнена рентгенография органов грудной клетки, обнаружено умеренное вздутие легких, неравномерная пневматизация легочной паренхимы. Далее направлена на консультацию к пульмонологу, при осмотре отмечено наличие шумного и частого дыхания, преимущественно после физической нагрузки, сатурация ( $SpO_2$ ) по пульсоксиметру 92–93%, при аускультации легких – жесткое дыхание, крепитирующие хрипы. С учетом рентгенологических данных состояние пациентки расценено как ИЗЛ, ассоциированное с СД, ВПС. После присоединения интеркуррентной инфекции отмечался кашель, одышка смешанного характера, физикально – крепитирующие хрипы, назначены ингаляционные бронхолитики коротким курсом, ИГКС в средних дозах с положительным эффектом. На фоне терапии респираторные жалобы в покое регрессировали.

Девочка продолжала часто болеть острыми респираторными инфекциями с поражением нижних дыхательных путей, но отмечалось более легкое течение. Сохранялось снижение толерантности к физической нагрузке. Для контроля состояния органов дыхания в 1 год 6 мес проведена КТ ОГП – сохранялась неравномерная воздушность, участки пониженной прозрачности по типу «матового стекла», небольшие участки консолидации легочной паренхимы преимущественно в базальных отделах легких (рис. 2).

Далее респираторные жалобы регистрировались только при присоединении респираторной инфекции (2–3 раза в год), физикально в легких отмечались крепитирующие хрипы, эффект терапии при увеличении дозы ИГКС до высоких возрастных и при добавлении бронхолитиков был положительным.

В связи с частыми заболеваниями органов дыхания планово госпитализирована в детское пульмонологическое отделение Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии в возрасте 3 лет 8 мес. При поступлении состояние удовлетворительное. Масса тела 15,3 кг (3-й центильный коридор), рост 91 см (1-й центильный коридор). Фенотипически СД. В покое респираторных жалоб не было. Сознание ясное, положение активное. Гипермобильность суставов (рис. 3). Общая мышечная гипотония. Кож-

ные покровы обычной окраски, умеренной влажности. Видимые слизистые оболочки розовые, чистые, влажные. Грудная клетка килевидной формы (рис. 4). Частота дыхания 23 в минуту. В легких при аускультации – жесткое дыхание, которое равномерно проводится во все отделы, выдох не удлинён, хрипов нет. Перкуторно легочный звук. Сатурация по пульсоксиметру 98%. Частота сердечных сокращений 98 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные. Остальные органы и системы без патологических изменений.

Результаты клинического и биохимического анализов крови, анализов мочи без патологии. При КТ пазух носа обнаружено недоразвитие лобной и основной пазух. По данным КТ ОГП пневматизация легочной ткани неравномерно диффузно снижена, в сегментах S3, S5, S8 правого легкого, S1, S2, S9, S10 левого легкого определяются участки вздутия, в сегментах S2, S7 правого легкого, S10 левого легкого определяются вытянутой формы зоны консолидации (см. рис. 5).

Функциональное исследование органов дыхания (импульсную осциллометрию, спирометрию) выполнить не удалось в связи с малым возрастом ребенка и сложностью в проведении дыхательного маневра. Таким образом, у пациентки с СД с учетом компенсированного ВПС поражение органов дыхания рассматривается как ИЗЛ в структуре хромосомной аберрации, согласно классификации ИЗЛ у детей Американского торакального общества (2013) – «структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями – трисомией 21-й хромосомы» [10]. Также у пациентки отмечалось ночное апноэ, диагностирована гиперплазия аденоидных вегетаций III степени, проведена аденотомия с положительным эффектом.

У наблюдаемой пациентки обращало на себя внимание наличие выраженных признаков ДСТ. Согласно имеющимся данным [14], частота ДСТ при генетических заболеваниях составляет 6,1%. Однако в настоящее время отсутствует оценка частоты ДСТ при СД, что требует дальнейшего изучения. С учетом проводимых в настоящее время исследований [12, 13] обнаружение дефекта выработки коллагена VI типа может стать перспективной мишенью для ранней диагностики и лечения детей с поражением органов дыхания при СД.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение органов дыхания у пациентов с СД многообразно и может быть ассоциировано как с особенностями развития структур респираторного тракта, так и с функциональными особенностями других органов и систем. В наблюдаемой группе пациентов интерстициальные изменения в легких и клинические проявления отмечались на 1-м году жизни с частичным регрессом к 4 годам.

Дети с СД с поражением органов дыхания с раннего возраста нуждаются в специализированной пульмонологической помощи. Своевременная диагностика и терапевтиче-

ская стратегия имеют решающее значение для обеспечения оптимальных результатов лечения пациентов с СД. ■

### Литература

1. Множественные субплевральные кисты в легких у ребенка с синдромом Дауна / Н.С. Лев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 4. С. 95–100. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-95-100.
2. Ancient Down syndrome: an osteological case from Saint-Jean-des-Vignes, northeastern France, from the 5–6<sup>th</sup> century AD / M. Rivollat, D. Castex, L. Hauret, A.-M. Tillier // International Journal of Paleopathology. 2014. Vol. 7. P. 8–14. DOI: 10.1016/j.ijpp.2014.05.004.
3. Aging with Down Syndrome—Where Are We Now and Where Are We Going? / M.J. Alldred [et al.] // Journal of Clinical Medicine. 2021. No. 20. P. 4687. DOI: 10.3390/jcm10204687.
4. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. / Н.С. Демикова [и др.] // Журнал «Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98, № 2. С. 43–48. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-42-48.
5. Karmiloff-Smith A., Al-Janabi T., D'Souza H. The importance of understanding individual differences in Down syndrome // F1000Res. 2016. Vol. 5. F1000 Faculty Rev-389. DOI: 10.12688/f1000research.7506.1.
6. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California / S.M. Day [et al.] // Developmental Medicine & Child Neurology. 2005. Vol. 47. P. 171–176. DOI: 10.1017/S0012162205000319.
7. Yang Q., Rasmussen S.A., Friedman J.M. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1019–1025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08092-3.
8. Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome / A.S. Van Trotsenburg [et al.] // Pediatrics. 2006. Vol. 118. P. 1633–1639. DOI: 10.1542/peds.2006-1136.
9. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Колтунов И.Е. Респираторные заболевания у детей с синдромом Дауна // Журнал «Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 2. С. 58–64.
10. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy / G. Kurland [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013. Vol. 188, Iss. 3. P. 376–394.
11. Синдром Дауна: коморбидность и программные цели в работе врача-педиатра с такими детьми / К.И. Григорьев, О.Ф. Выхристюк, И.М. Донин, А.Н. Заваденко // Трудный пациент. 2017. № 1–2.
12. Collagen VI deficiency results in structural abnormalities in the mouse lung / J.A. Mereness [et al.] // The American Journal of Pathology. 2020. Vol. 190. P. 426–441. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.10.014.
13. Lung disease manifestations in Down syndrome / S. Danopoulos [et al.] // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2021. Vol. 321, No. 5. P. L892–L899. DOI: 10.1152/ajplung.00434.2020.
14. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу // Вестник ИвГМА. 2014. Т. 19. № 3. С. 5–11.