

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-08-06>

Синдром Элерса–Данло в практике работы терапевта

О.Г. Радайкина¹, кандидат медицинских наук, доцент,
Э.И. Полозова¹, доктор медицинских наук, профессор,
В.В. Скворцов², доктор медицинских наук, доцент,
А.А. Усанова¹, доктор медицинских наук, профессор,
И.Х. Фазлова¹, кандидат медицинских наук, доцент,
Н.Н. Гуранова¹, кандидат медицинских наук, доцент,
Е.В. Радайкина¹

¹Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

²Волгоградский государственный медицинский университет

E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Синдром Элерса–Данло – гетерогенная группа редких наследственных заболеваний, которая проявляется мезенхимальной дисплазией и детерминируется различными патологиями в участках ДНК, кодирующих строение коллагена, либо участках ДНК, содержащих информацию о биологически активных белках, участвующих в процессах преобразования его волокон, с поражением кожи, опорно-двигательного аппарата и других органов. На основании исследований, проведенных в последние годы, рассматривается клиническая картина и диагностика всех выделенных типов заболевания, которые могут встретиться в работе врача общей практики.

Ключевые слова: синдром Элерса–Данло, генетические маркеры, механизмы развития, клиника, диагностика.

Для цитирования: Радайкина О.Г., Полозова Э.И., Скворцов В.В. и др. Синдром Элерса–Данло в практике работы терапевта. Врач. 2021; 32 (8): 35–39. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-08-06>

Синдром Элерса–Данло (СЭД) – заболевание, которое нечасто встречается в работе врача общей практики, но имеет тяжелые осложнения в виде разрыва сосудов и полых органов. Это гетерогенная группа редких наследственных заболеваний, которая проявляется мезенхимальной дисплазией и детерминируется различными патологиями в участках ДНК, кодирующих строение коллагена, либо участках ДНК, содержащих информацию о биологически активных белках, участвующих в процессах преобразования его волокон, с поражением кожи, опорно-двигательного аппарата и других органов [1, 2].

Распространенность выявленных форм составляет 1:15 000 родившихся, но реальная распространенность гораздо выше, так как заболевание трудно поддается диагностике и существует большое количество легких и скрытых вариантов течения. Тяжелые формы встречаются достаточно редко, их частота равна 1:100 000 родившихся [2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

СЭД – это совокупность дисплазий соединительной ткани, отличающихся по вариантам наследования, и химической аномалии.

В большей части верифицированных наблюдений отмечается аутосомно-доминантный вариант наследования.

При описываемом синдроме наблюдаются мутации в структуре ДНК генов, кодирующих структуру фибриллярного белка, составляющего основу соединительной ткани – коллагена [2].

При заболеваниях **1-го и 2-го типов** наблюдается снижение активности фибробластов, повышенная выработка протеогликанов, дефект активности или полное отсутствие белков, способствующих нормальному созреванию коллагена. Молекулярный дефект обнаруживается в генах *COL3A1* (collagen type III alpha 1), *TNXB* (tenascin XB; в основном содержит фибронектин типа III) либо в генах *COL5A1* (collagen type V alpha 1). Обнаруживается измененное строение структур коллагена по типу «брокколи». Наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Тип 3 обусловлен мутациями генов синтеза коллагена I типа α_2 (ген *COL1A2* – коллаген I типа, α_2 -цепь). Проявляется недостаточным производством коллагена, что ассоциируется с поражением связочного аппарата и частыми вывихами суставов. Передается по аутосомно-рецессивному типу.

Тип 4 определяется недостаточностью продукции коллагеновых волокон 3-го типа (ген *COL3A1*, коллаген III типа, α_1 -цепь; реже *COL1A1* – коллаген I типа, α_1 -цепь), входящих в структуру сосудистой стенки, что проявляется патологией сердечно-сосудистой системы, а кожа повреждается меньше, чем при других подтипах заболевания. Часты разрывы сосудов всех калибров.

При 5-м типе описан ассоциированный с X-хромосомой рецессивный тип наследования, его патогенез изучен недостаточно хорошо.

Тип 6 обусловлен нехваткой белка лизилгидроксилазы, обеспечивающего присоединение гидроксильной группы к лизину в структуре коллагена, т.е. являющегося коллаген-модифицирующим ферментом (ген *COL1A1* – коллаген I типа, α_1 -цепь; *COL1A2* – коллаген I типа, α_2 -цепь). Передается по аутосомно-доминантному типу. Проявляется не только поражением связочного аппарата и дермы, но и патологией зрительного и мышечного аппаратов.

При 7-м типе нарушается модификация предшественника коллагена 1-го типа в коллаген (*ADAMTS2* – проколлаген-I-Nпротеиназа). Описан аутосомно-рецессивный вариант наследования. Такие пациенты характеризуются низкорослостью и тяжелой патологией суставов.

Тип 8 вызывается мутациями в генах *PLOD1* (лизилгидроксилаза 1), *FKBP14* (FKBP22 член семейства F-506-связывающих пептидил-пролилцистранизо-

раз). Для этого варианта характерно аутосомно-рецессивное наследование.

Тип 9 вызывается мутациями в генах *ZNF469* (цинк-проводящий протеин с неизвестной функцией), *PRDM5* (ДНК транскрипционный фактор семейства PR/SET). Характерен аутосомно-рецессивный тип наследования.

При 10-м типе наблюдается дефект плазменного фибронектина, принимающего участие в формировании межклеточного вещества (гены *B4GALT7* – галактозилтрансфераза I; *B3GALT6* – галактозилтрансфераза II; *SLC39A13* – гомодимерный трансмембранный протеин 13 [ZIP13]). Кроме классических проявлений заболевания, при 10-м типе наблюдается нарушение свертываемости крови, связанное с изменением агрегационных свойств тромбоцитов и полосовидные рубцы на коже. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Тип 11 характеризуется мутациями в генах *CHST14* (карбогидратсульфотрансфераза), *DSE* (дерматансульфатэпимераза). Характерен аутосомно-рецессивный тип наследования.

Тип 12 вызывается мутациями в гене *COL12A1*, при этом происходит нарушение формирования коллагена XII типа. Характеризуется аутосомно-доминантным вариантом наследования.

Тип 13 характеризуется мутациями в *C1R* или *C1S* (субъединицы C1r и C1s первого компонента классического пути комплемента). Характерен аутосомно-доминантный вариант наследования [1, 3].

Патологогистологически все виды СЭД проявляются уменьшением толщины кожи, патологической направленностью и декомпактизацией структур коллагена, преобладанием количества эластических волокон, гиперваскуляризацией, увеличением диаметра вен и артерий.

КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО

На Берлинской классификации 1986 г. выделены 9 типов заболевания с исключением 9-го и 11-го типов [4]. В 2017 г. опубликована интернациональная клиническая классификация, разработанная Международным комитетом экспертов, включающая 13 типов заболевания:

- **1-й тип** – классический (тяжелый);
- **2-й тип** – классически-подобный тип (легкий);
- **3-й тип** – клапанно-сердечный;
- **4-й тип** – сосудистый (артериальный или экхимозный);
- **5-й тип** – гипермобильный;
- **6-й тип** – артрохалазийный (окулосколиотический), характеризуется тяжелым искривлением позвоночника, остеопорозом, незначительным вовлечением в патологический процесс кожных покровов и суставного аппарата, значительной ранимостью тканей глаза, потенциально приводящей к разрыву глазного яблока;

- **7-й тип** — дерматоспараксисный, характеризуется низкорослостью пациентов, значительной генерализованной гиперподвижностью суставов, слабостью связок крупных суставов. Кожная растяжимость повышена незначительно. Характерные черты лица: широко посаженные глаза, эпикант, вдавленная средняя часть;
- **8-й тип** — кифосколиотический, проявляется гипермобильностью суставов, значительной ранимостью кожи. Часто встречается периодонтоз с ранней потерей зубов;
- **9-й тип** — синдром хрупкой роговицы;
- **10-й тип** — спондилодиспластический, помимо типичных для синдрома проявлений, имеется гипоагрегация тромбоцитов. На коже выявляются атрофические рубцы и кровопотехи;
- **11-й тип** — мышечно-контрактурный;
- **12-й тип** — миопатический;
- **13-й тип** — периодонтальный (зубной) [5].

В клинической классификации, используемой в Федеральных клинических рекомендациях, выделяют 6 основных типов заболевания — классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис [1].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характерными признаками для всех типов заболевания являются:

- гиперрастяжимость кожи;
- наличие сферул под кожей;
- гипермобильность суставов;
- ранимость соединительнотканых структур;
- повышенная кровоточивость.

Клинические проявления заболевания зависят от типа синдрома.

Классический тип имеет следующую клиническую картину: гиперрастяжимость кожи; широкие атрофические рубцы; повышенная мобильность суставной системы; ровная, бархатная кожа; кистообразные узлы под кожей; округлые новообразования под кожей; признаки разболтанности суставов; уплощение сводов стопы; миотическая слабость, отставание прогрессирования крупной моторики; гематомы при минимальном воздействии; грыжи диафрагмы; слабость мышц тазового дна; истмиоцервикальная недостаточность у женщин; образование дефектов мягких тканей после операций.

При *сосудистом типе* наблюдаются акрогерия (дегенеративные изменения кожных покровов рук и ног), повышенная подвижность в мелких суставах, разрывы мягких тканей опорно-двигательного аппарата, конско-варусные изменения стоп (косолапость), варикозная дилатация вен в молодом возрасте, артериовенозное каротидно-кавернозное соустье, пневмо- и пневмогемоторакс, недоразвитие десен.

Гипермобильный тип проявляется перерастяжимостью кожи, повторяющимися дислокациями суставов,

регулярными артралгическими и миалгическими проявлениями.

Кифосколиотический тип характеризуется серьезным снижением тонуса мышц в период новорожденности, врожденным сколиозом, усугубляющимся с течением времени, истончением склер и разрывом глаза, нарушением строения кожных покровов, приводящим к образованию стрий, синяками, разрывами сосудов, марфаноидной внешностью, роговицей недостаточного диаметра, нарушениями формирования костей, выявляемыми при проведении рентгенографии.

Артрохалазийный тип имеет следующие клинические проявления: тяжелая общая разболтанность суставного аппарата с множественными подвывихами; дислокация тазобедренного сочленения, выявляющаяся с обеих сторон еще в период новорожденности; гиперэластичность кожи; слабость тканей; образование стрий, кровотечений при минимальном воздействии; мышечная гипотония; снижение минеральной плотности костей; искривление позвоночника.

При *дерматоспараксисном типе* наблюдаются значительная атрофия кожи, отвисшая, избыточная кожа, размягчение дермы, легко возникающие кровотечения, истмиоцервикальная недостаточность при беременности, большие грыжи.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика СЭД основывается на определении больших и малых критериев для различных типов данного заболевания.

Новые классификационные критерии разработаны Международным комитетом экспертов (2017) [3, 5]. Для всех типов заболевания существуют большие и малые диагностические критерии. Для того чтобы отнести болезнь к определенному типу, необходимо соответствие ≥ 1 большому критерию. Малые критерии помогают установить тип болезни, но их самих по себе не хватает для установления диагноза.

Объем исследований детерминируется присутствием главных клинических признаков заболевания. Существенное значение имеют сбор информации о семейной истории, проведение молекулярных исследований ДНК. Электронно-микроскопический анализ образцов ткани также может иногда выявить характерные аномалии в структуре коллагена, наблюдаемые при СЭД.

Клиническое обследование людей с подозреваемым или диагностированным СЭД обычно включает оценки для выявления и определения степени гиперрастяжимости кожи и суставов. Например, врач может измерить гиперрастяжимость кожи, осторожно подтянув кожу в нейтральном месте до точки сопротивления, а гиперрастяжимость суставов можно оценить с помощью клинической шкалы оценок, например шкалы Бейтона (см. рисунок). Часто для обнаружения и характеристики пролапса митрального клапана

и дилатации аорты используются специальные методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и эхокардиография.

Дифференциальная диагностика проводится с другими видами дисплазии соединительной ткани. В случае невыполнения соответствующих критериев гипермобильность суставов должна расцениваться как самостоятельное состояние [6, 7].

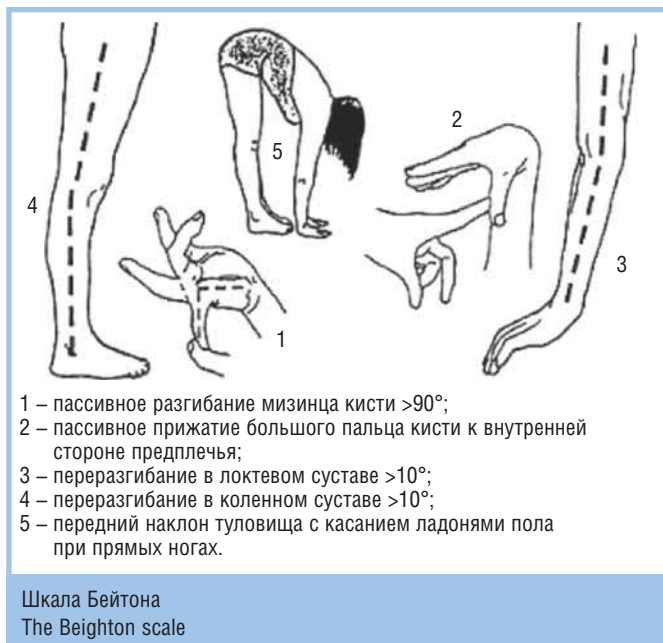
ЛЕЧЕНИЕ

При постановке диагноза больной должен быть проинформирован о своем заболевании и особенностях образа жизни. Основные усилия у больных с СЭД должны быть направлены на принятие профилактических мер против серьезных или опасных для жизни осложнений. Основные осложнения заболевания связаны с кожей, опорно-двигательным аппаратом и сердечно-сосудистой системой. Кожа пациента бархатисто-тонкая, дряблая и податливая. Это предрасполагает пациентов к трудностям с заживлением ран. Как при случайных, так и при хирургических ранах накладывают увеличенное количество глубоких швов. Наложение поверхностных швов должно тщательно выравнивать кожу и предотвратить образование рубцов. Швы также оставляют на длительное время, чтобы лучше укрепить формирующуюся рубцовую ткань [8]. Аскорбиновая кислота может быть рекомендована для уменьшения легких синяков, сопровождающих заболевание.

Гипермобильные суставы легко вывихиваются. С каждым вывихом все более вероятны последующие вывихи, поэтому профилактика особенно важна для качества жизни. Следует избегать тяжелых видов спорта, подъема и других физических нагрузок из-за риска спровоцировать травму.

Хрупкость кровеносных сосудов увеличивает риск серьезных кровотечений и расслоений сосудов. Высокое АД создает дополнительную нагрузку на хрупкую сосудистую сеть и увеличивает риск осложнений. Следует проводить регулярный скрининг на гипертонию и артериальные заболевания и начинать лечение на ранней стадии. Лучшие подходы к скринингу – это неинвазивные технологии (УЗИ, МРТ или КТ) [9].

Каждый раз следует очень тщательно рассматривать вопрос об инвазивных процедурах, таких как артериография, колоноскопия и другие аналогичные процедуры с точки зрения соотношения пользы и риска. Также следует тщательно рассматривать возможность хирургического вмешательства при состояниях, не угрожающих жизни. За беременность должны следить акушеры, хорошо обученные работе с беременностями с высоким риском. Будущим мамам с известным расширением корня аорты следует выполнять эхокардиографию в каждом триместре для наблюдения за возможным обострением.



Сканирование плотности костей методом DEXA следует проводить 1 раз в 2 года. Помимо физиотерапии и упражнений с низким сопротивлением, кальций и витамин D могут помочь максимизировать плотность костей. Пациенты с СЭД должны проходить регулярные плановые проверки зрения, поскольку они подвержены риску отслоения сетчатки и глаукомы. Пациентам с данной патологией может быть полезно наложение защитных повязок на открытые участки, такие как кожа локтей и коленей.

Рекомендуется адекватная двигательная активность, лечебная физкультура (ЛФК), массажи, физиолечение, ортопедическая реабилитация, адекватный выбор профессии. Высока эффективность гидротерапии, плавания [10].

Применяется высокобелковая диета, наваристые бульоны, холодцы, заливные продукты. Курсы физиолечения, ЛФК. Лечение клинических проявлений зависит от степени поражения органов и должно быть индивидуальным [11].

Медикаментозное лечение включает в себя купирование артралгий, миалгий, улучшение кровообращения, прием β-адреноблокаторов, адаптогенных, успокоительных, вегетотропных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо помнить, что СЭД является заболеванием с мультисистемным поражением, поэтому для каждого пациента требуется разработка и практическое применение различных системных методов диагностики и лечения данной патологии.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Элерса–Данло. М., 2014; 9 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma Elersa–Danlo. M., 2014; 9 s. (in Russ.)].
2. Кеннет Л.Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. М.: Практика, 2011; 1002 с. [Kennet L.Dzhons. Nasledstvennyye sindromy po Davidu Smitu. M.: Praktika, 2011; 1002 s. (in Russ.)].
3. Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса–Данло. *Педиатр*. 2018; 9 (1): 118–25 [Arsentev V.G., Kadurina T.I., Abbakumova L.N. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018; 9 (1): 118–25 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/PED91118-125.
4. Губанова М.В., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А. Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло. *Анналы неврологии*. 2016; 10 (4): 45–51 [Gubanova M.V., Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A. The vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. *Annaly neurologii*. 2016; 10 (4): 45–51 (in Russ.)].
5. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175 (1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552

6. Alazami A.M., Al-Qattan S.M., Faqeih E. et al. Expanding the clinical and genetic heterogeneity of hereditary disorders of connective tissue. *Hum Genet*. 2016; 135 (5): 525–40. DOI: 10.1007/s00439-0161660-z

7. Singh R.R., Luthra R., Routbort M.J. et al. Implementation of next generation sequencing in clinical molecular diagnostic laboratories: advantages, challenges and potential. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2016; 1 (1): 109–20. DOI: 10.1080/23808993.2015.1120401

8. Адаскевич В.П., Морозова О.В. Классический тип синдрома Элерса–Данло у 56-летнего пациента. *Вестник ВГМУ*. 2017; 16 (6): 107–13 [Adaskevich V.P., Marozava A.U. Classical type of Ehlers-Danlos syndrome in a 56-year-old patient. *Vestnik VGMU*. 2017; 16 (6): 107–13 (in Russ.)]. DOI: 10.22263/2312-4156.2017.6.107

9. Малаева Е.Г., Карпенко Е.Э., Цитко Е.В. Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло у 38-летней женщины. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018; 55 (1): 105–8 [Malayeva E.G., Karpenko E.E., Tsitko E.V. Vascular Ehlers-Danlos syndrome in a 38-year-old woman. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2018; 55 (1): 105–8 (in Russ.)].

10. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. *Педиатр*. 2016; 7 (2): 5–39 [Abbakumova L.N., Arsentev V.G., Gnusaev S.F. et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. diagnostic algorithms. management tactics. russian guidelines. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016; 7 (2): 5–39 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/PED725-39

11. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Ч.2. *Вопросы детской диетологии*. 2017; 5 (3): 53–79 [Multiorgan disorders in connective tissue dysplasia in children. Algorithm of diagnosis. Management tactics. Draft of russian recommendations. Part 2. *Pediatric Nutrition*. 2017; 5 (3): 53–79 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79

EHLERS-DANLOS SYNDROME IN THE PRACTICE OF A THERAPIST

Associate Professor **O. Radaykina**¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **E. Polozova**¹, MD; Associate Professor **V. Skvortsov**², MD; Professor **A. Usanova**¹, MD; Associate Professor **I. Fazlova**¹, Candidate of Medical Sciences; Associate Professor **N. Guranova**¹, Candidate of Medical Sciences; **E. Radaykina**

¹Ogarev Mordovia State University, Saransk

²Volgograd State Medical University

Ehlers–Danlos syndrome is a heterogeneous group of rare hereditary diseases, manifested by mesenchymal dysplasia, is determined by various pathologies in DNA regions encoding the structure of collagen, or DNA regions containing information about biologically active proteins involved in the processes of transformation of its fibers with skin lesions, musculoskeletal locomotor system and other organs. On the basis of research carried out in recent years, the clinical picture and diagnosis of all selected types of disease that may be encountered in the work of a general practitioner are considered.

Key words: Ehlers-Danlos syndrome, genetic markers, mechanisms of development, clinical picture, diagnosis.

For citation: Radaykina O., Polozova E., Skvortsov V. et al. Ehlers–Danlos syndrome in the practice of a therapist. *Vrach*. 2021; 32 (8): 35–39. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-08-06>

Об авторах/About the authors: Radaykina O.G. ORCID: 0000-0003-3074-6156; Polozova E.I. ORCID: 0000-0003-2693-420X; Skvortsov V.V. ORCID: 0000-0002-2164-3537; Usanova A.A. ORCID: 0000-0003-2948-4865; Fazlova I.Kh. ORCID: 0000-0001-7082-6818; Guranova N.N. ORCID: 0000-0002-9418-4538; Radaykina E.V. ORCID: 0000-0002-9645-8870

ПРОСТОТА КОМБИНАЦИИ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ

- Эффективен при болевом синдроме средней и высокой интенсивности различной этиологии
- Быстрое наступление эффекта. Длительная анальгезия
- Благоприятный профиль безопасности

ОРГАНИКА
Вместе к исцелению!

г. Новокузнецк, ш. Кузнецкое, д. 3
тел. (3843) 994-222, 994-286
e-mail: sales@organica.ru
www.organica-nk.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ