



ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького¹
Институт неотложной и восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака²
Факультет интернатуры и последипломного образования
Кафедра педиатрии №3



Синдром Элерса-Данлоса



Бордюгова Е.В.¹,
Дубовая А.В.¹,
Конов В.Г.²

Донецк,
7 декабря 2022 г.

Синдром Элерса-Данлоса -



A



B



- гетерогенная группа наследственных соединительнотканых заболеваний на основе общих клинических проявлений, прежде всего сочетания патологии сердечно-сосудистой системы, кожи и суставов.
- Основные диагностические критерии:
 - повышенная растяжимость кожи,
 - атрофические рубцы,
 - гипермобильность суставов.
- Распространенность $\approx 1:5000$ человек во всех этнических группах.

Синдром Элерса-Данлоса

- Выделяют 6 типов синдрома:
 - классический,
 - гипермобильный,
 - васкулярный,
 - кифосколиотический,
 - артрохалазия,
 - дермоспараксис.

- Они имеют различную этиологию, тип наследования и клиническую симптоматику.

- Наиболее распространены классический и гипермобильный типы (≈ 1 на 10 000 человек).

Таблица 1. Основные органы-мишени для разных типов коллагена

Тип коллагена	Общее число генов	Число заболеваний	Основные органы-мишени
I	2	14	Кожа, кости, сухожилия, зубы, склеры, органы слуха, строма внутренних органов
II	1	13	Хрящ, межпозвонковые диски, стекловидное тело
III	1	5	Сосуды, кожа, легкие, кишечник, печень, мочевого пузыря, почки, строма внутренних органов
IV	6	5	Почки, органы слуха, органы зрения
V	3	2	Кожа, кости, хрящ, сосуды, митральный клапан, хорион, амнион
VI	3	2	Кровеносные сосуды, мочевого пузыря, почки, легкие, скелетные мышцы, связки
VII	1	9	Кожа, ногти, полость рта, органы зрения, хорион, амнион, пищевод
VIII	2	2	Роговица глаза, эндотелий
IX	3	4	Хрящ, суставы, межпозвоночные диски, стекловидное тело
X	1	2	Хрящ, кости
XI	3	8	Хрящ, стекловидное тело, орган слуха, межпозвоночные диски
XVII	1	2	Кожа, ногти, зубы
XVIII	1	1	Органы зрения
Всего	28	69	Костная, сердечно-сосудистая, мочевыделительная, мышечная, бронхолегочная системы, ротовая полость, зубы, желудочно-кишечный тракт, кожа, суставы, ногти, органы зрения и слуха

Таблица 3. Классификация синдрома Элерса-Данло

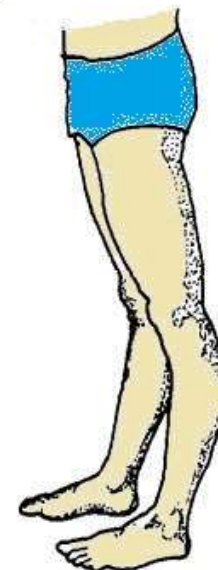
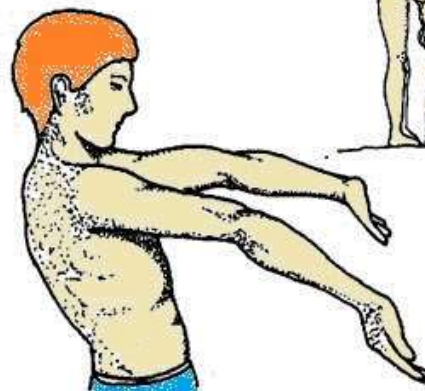
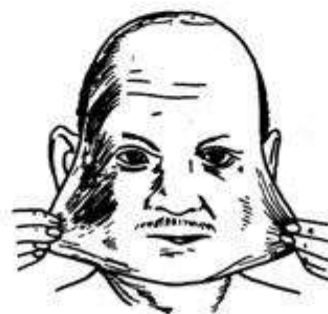
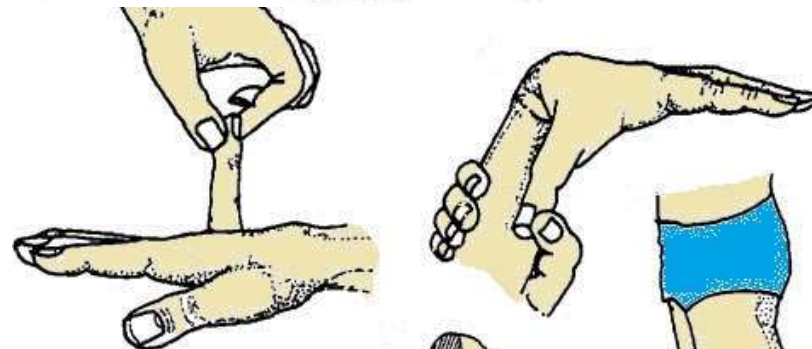
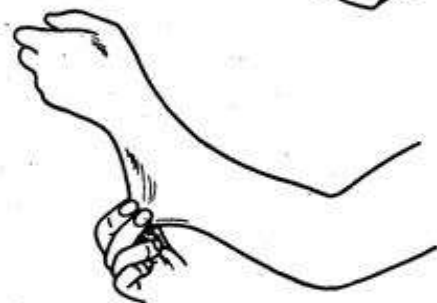
Заболевание	Основные диагностические критерии	Тип наследования	ДНК-диагностика
I. Классический тип	Гиперрастяжимость кожи, гипермобильность суставов, атрофические рубцы	АД	Выявление мутаций в генах <i>COL5A1</i> и <i>COL5A2</i>
IA. Синдром, напоминающий классический тип, связанный с дефицитом тенасцина X	То же, что и при классическом типе СЭД, но без атрофических рубцов	АР	Выявление мутаций в гене <i>TNXB</i>
IB. Классический тип с тяжелым поражением сердечных клапанов	То же, что и при классическом типе СЭД, но с тяжелым поражением сердечных клапанов	АР	Выявление мутаций в генах <i>COL1A1</i> и <i>COL1A2</i>
II. Гипермобильный	Гипермобильность крупных и мелких суставов, хронические артралгии	АД	Выявление мутаций в гене <i>TNXB</i>
III. Кифосколиотический тип	Мышечная гипотония, кифосколиоз, глазная патология	АР	Выявление мутаций в гене <i>PLOD1</i>
IV. Сосудистый (васкулярный) тип	Обширные кровоизлияния, разрывы стенок сосудов и полых органов, характерный фенотип	АД	Выявление мутаций в гене <i>COL3A1</i>
V. Артрохалазия	Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов, врожденный вывих бедра	АД	Выявление мутаций в генах <i>COL1A1</i> и <i>COL1A2</i>
VI. Дерматоспараксис	Отслаивающаяся, рвущаяся кожа, кровоизлияния	АР	Выявление мутаций в гене <i>ADAMTS2</i>

Примечание. Здесь и в табл. 4: АД – аутомно-доминантный, АР – аутомно-рецессивный.

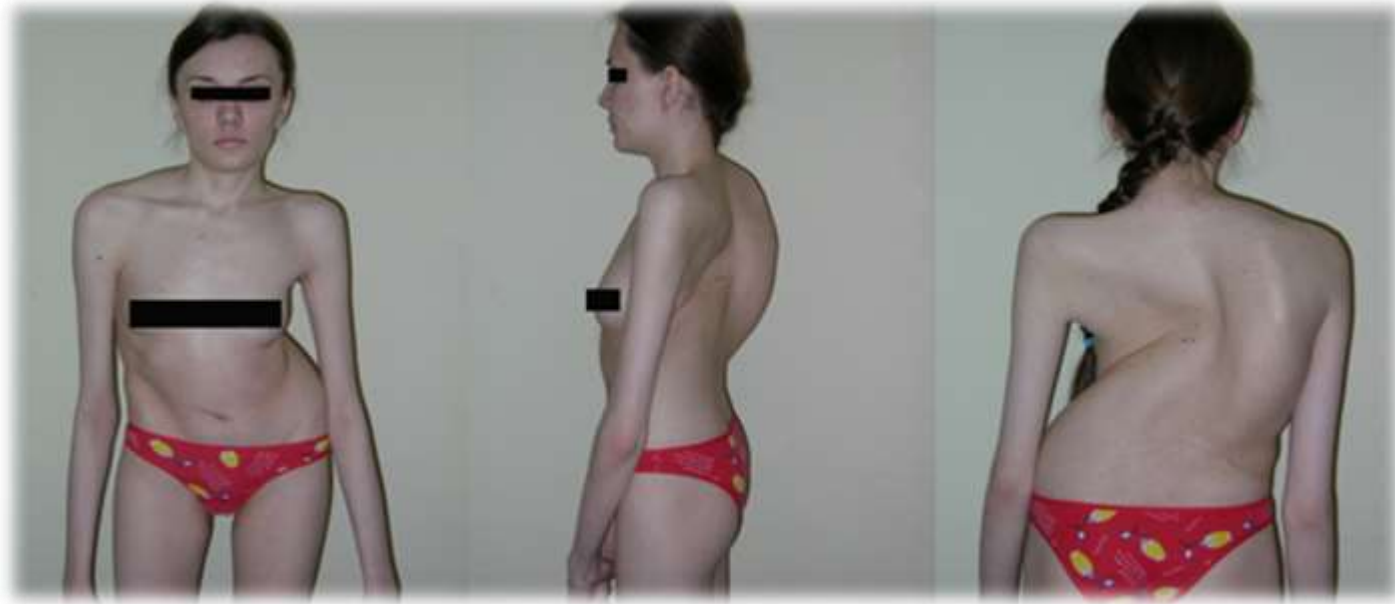
Синдром Элерса-Данлоса: классический тип



Синдром Элерса-Данлоса: гипермобильный тип



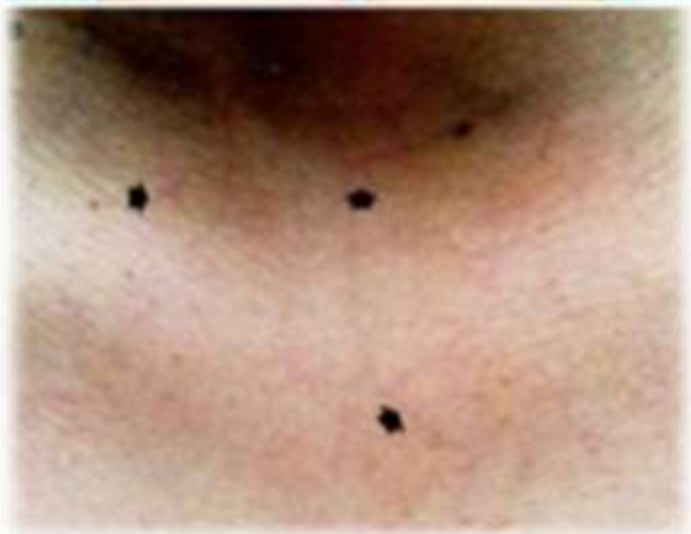
Синдром Элерса-Данлоса: кифосколиотический тип



Синдром Элерса-Данлоса: дермоспараксис



Синдром Элерса-Данлоса: сосудистый тип



- Ген картирован на хромосоме 2q31.
- Дефект гена коллагена III типа (COL3A1; 120180).
- Тип наследования - аутосомно-доминантный
- Частота встречаемости - $\approx 1:100\ 000$ населения



Синдром Элерса-Данлоса: сосудистый тип

- Этиологический фактор - мутации в гене $\alpha 1$ -цепи коллагена III типа - COL3A1.
- Мутации приводят к нарушению секреции и посттрансляционной модификации коллагена.
- Мутации в данном гене описаны также при семейных артериальных аневризмах (OMIM 100070) и аортальной расслаивающейся аневризме, связанной с генерализованной фиброзно-мышечной дисплазией (OMIM 135580).

Синдром Элерса-Данлоса: сосудистый тип

характерный фенотип (информативен у взрослых пациентов, у детей не выражен):

- узкий нос,
- тонкие губы,
- натянутая кожа,
- впавшие щеки,
- экзофтальм, обусловленный снижением подкожно-жирового слоя.

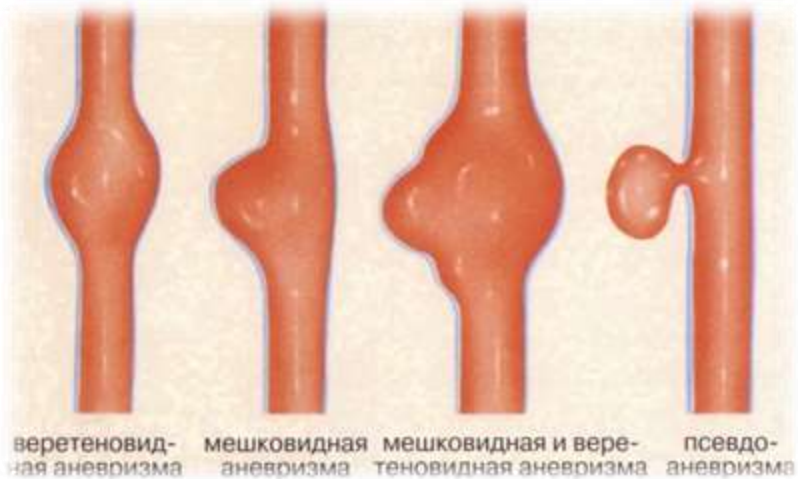
Синдром Элерса-Данлоса: сосудистый тип

- гипермобильность суставов пальцев,
- тонкая малорастяжимая кожа,
- склонность к кровотечениям, кровоизлияниям, экхимозам,
- угроза разрыва крупных артерий и полых внутренних органов.



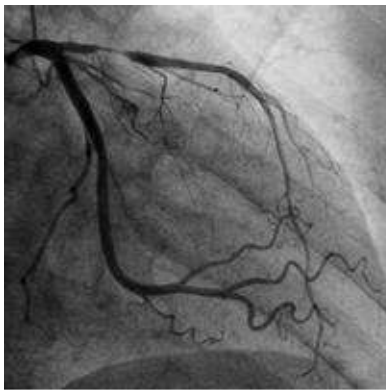
Синдром Элерса-Данлоса: сосудистый тип

- Наиболее частые проявления сосудистой формы синдрома Элерса-Данлоса - цереброваскулярные аномалии, которые встречаются у $\approx 40\%$ пациентов, чаще в молодом возрасте и у 25% в возрасте до года.



Синдром Элерса-Данлоса: сосудистый тип

- кавернозные аневризмы и фистулы сонных артерий;
- кавернозные фистулы коронарных артерий, которые возникают спонтанно;
- аневризмы вертебральных артерий (приводят к массивному внутричерепному кровоизлиянию)



Левая коронарная артерия



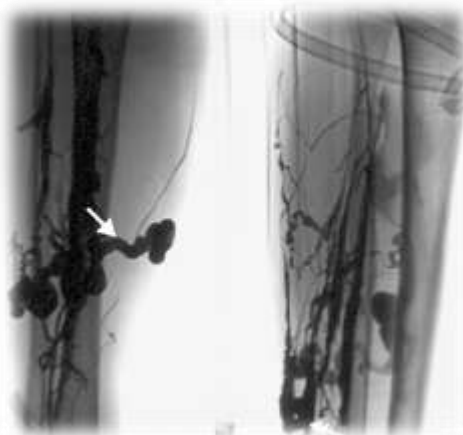
Правая коронарная артерия



Рис. 88. Проколная фистула передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с правым желудочком. Контрастируется резко дилатированная, извитая передняя межжелудочковая ветвь со сбросом контрастного вещества в правый желудочек.

Синдром Элерса-Данлоса: сосудистый тип

- Известны наблюдения развития печеночных и селезеночных артериальных аневризм в молодом возрасте



- Расширение вен нижних конечностей

Синдром Элерса-Данлоса: сосудистый тип -

жизнеугрожающее заболевание вследствие риска разрыва стенок сосудов среднего и крупного калибра и стенок полых органов (кишечник, мочевой пузырь).

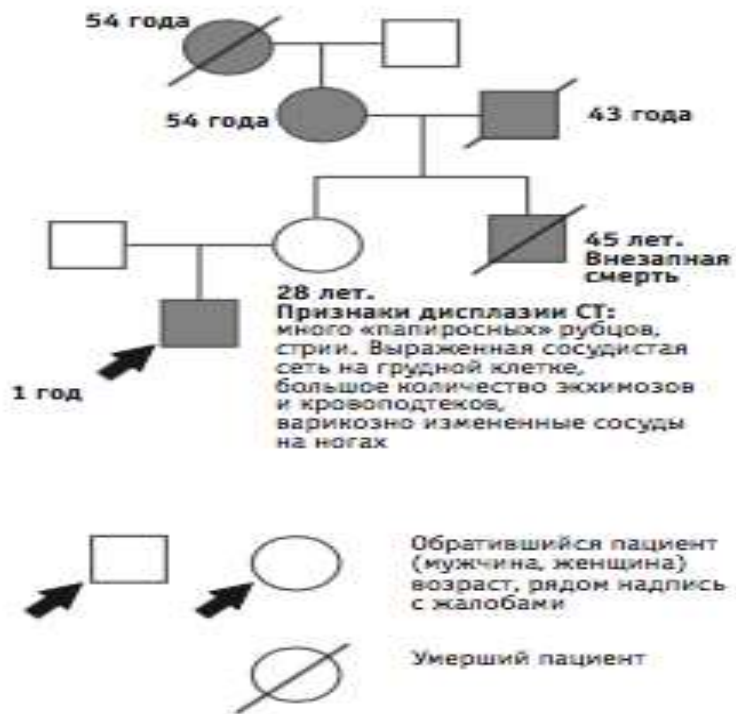


Рис. 1. А – родословная семьи С; Б – МРТ ребенка С (1 год) с множественными аневризмами

Клинический случай Ребенок Г., 12 лет

Жалобы при поступлении: приступы головной боли, головокружение, бледность носогубного треугольника при резкой перемене положения тела; вялость, сонливость, метеозависимость, пресинкопальные состояния в анамнезе; сниженный аппетит, неприятный запах изо рта утром, отрыжку воздухом, слюнотечение в ночное время, периодически боль в правом подреберье после еды.
Наблюдается с 5-летнего возраста. Поступает повторно.

Цель госпитализации: уточнение диагноза и составления лечебно-реабилитационной программы

Анамнез заболевания

Пациент находился в отделении детской кардиологии и кардиохирургии ИНВХ им. В.К. Гусака с аналогичными жалобами год назад.

Выписан с **клиническим диагнозом:** Артериальная гипотензия. Вертебробазилярная недостаточность артериальной системы на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника (С2-С3, С3-С4, С4-С5), экстравазальная компрессия позвоночных артерий.

Анамнез заболевания

Соп. диагноз: Дисплазия соединительной ткани I ст. (элерсоподобный фенотип): видимая венозная сеть, ПМК с митральной регургитацией II ст.; аномальная хорда в левом желудочке; сколиотическая осанка; гипермобильный суставной синдром; плоскостопие; нестабильность шейного отдела позвоночника; вертебробазиллярная недостаточность; ГЭРБ, кардиодиафрагмальный синдром, ДЖВП на фоне деформации желчного пузыря; колоптоз, птоз поперечноободочной кишки; долихосигма; толстотонкокишечный рефлюкс, аномалия прорезывания зубов; расширение участков вен. Хронический тонзиллит, ремиссия.

После выписки обследован в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики МЗ ДНР.

Заключение: у ребенка имеется гипермобильность суставов (9 баллов по шкале Бейтона), нестабильность шейного отдела позвоночника в сегментах С2-С3, С3-С4, С4-С5, сколиотическая осанка, продольное плоскостопие; пролапс митрального клапана с митральной регургитацией II ст., колоптоз, птоз поперечноободочной кишки; видимая венозная сеть, расширение участков вен, склонность к спонтанным экхимозам, ГЭРБ, ДЖВП на фоне деформации желчного пузыря.

Заключение генетика

По результатам биохимических исследований уровень пролина, оксипролина в крови и суточной моче в норме. Уровень ГАГ в суточной моче в норме. Отмечается снижение уровня общего кальция в крови до 2,07 ммоль/л (норма 2,2- 2,70).

По результатам ДНК-диагностики полиморфизма генов фолатного цикла **выявлены:**

- аллель риска 66G гена MTRR в гомозиготном состоянии,
- аллель риска тромбоцитарного рецептора к коллагену ITGA2,
- аллель риска Alu-элемента в гене ACE в гомозиготном состоянии.

Присутствие в генотипе аллеля G гена MTRR может приводить к повышенному накоплению **гомоцисгеина** и к **микроциркуляторным и тромботическим осложнениям при различных заболеваниях.**

Влияние полиморфизма усугубляется дефицитом витаминов B12 и B6. Ангиотензин-конвертирующий фермент (ACE) гидролизует декапептид ангиотензин-1 в вазопрессоре ангиотензин-II, что играет важную роль в регуляции АД и поддержании баланса электролитов, также влияет на фибринолиз, активацию и агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, имеющаяся у мальчика совокупность полиморфизмов генов может приводить к **повышенному риску развития инсульта, тромбообразования.**

Заключение генетика

В семейном анамнезе:

- дедушка ребенка по линии матери перенес инсульт, через некоторое время умер от инфаркта миокарда;
- бабушка по линии матери - ИБС, гипертоническая болезнь.
- мать ребенка - ВСД по смешанному типу.



Кожа голеней после
игры с мячом («футбол»)
Из собственного архива

- **Коагулограмма:** ПТИ – 103%, фибриноген – 2,5 г/л, тр.вр. – 7,4"; активность VIII фактора – 88 (N 50-200); активность IX фактора – 72% (N 50-200).
- Агрегационная способность тромбоцитов (АДФ, коллаген, ристоцетин) – **снижение агрегационной способности тромбоцитов с АДФ.**

! Совокупность фенотипических, клинических, лабораторных признаков и генеалогические данные укладываются в **синдром Элерса-Данлоса (Q 79.6).**

Спасибо за Ваше внимание!

