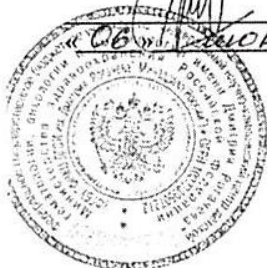


СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

- Жуковская Елена Вячеславовна — д-р мед. наук, проф., зав. отделением лечения и реабилитации пациентов онкологического профиля ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендации проводилось на сайте НОДГО, совещаниях, съездах педиатров, гематологов России

Диагностика и лечение синдрома ЭЛЕРСА-ДАНЛО

МКБ-10: рубрикой Q79.6

СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛО

Ehlers— Danlos Syndrome, англ.

Код по МКБ-10: Q79.6

Синдром Элерса—Данло/Данло, или СЭД, — это наследственная мезенхимальная дисплазия, гетерогенная группа наследственных заболеваний с проявлениями со стороны кожи, опорно-двигательного аппарата и других органов. Болезнь развивается в связи с дефектами молекулярной структуры коллагена, поражая соединительную ткань организма и формируя симптомокомплекс, также известный как «гиперэластичность кожи», «Cutis hyperelastica», несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова—Элерса-Данлоса. Заболевание впервые упоминается в 1682 г. J. van Meekeren; приоритет первого детального описания принадлежит А.Н. Черногубову (1891). Синдром же назван в честь двух дерматологов, идентифицировавших его в начале XX в.: Эдварда Элерса (1863-1937) из Дании и Генри Александра Данло (1844-1912) из Франции, хотя эти авторы описали это заболевание намного позднее в 1901 и 1908 г. соответственно.

ГЕНЕТИКА СИНДРОМА

СЭД — типичный пример разнолокусной гетерогенности. Все локусы, мутации в которых вызывают синдром, имеют отношение к синтезу белковых волокнистых элементов соединительной ткани (главным образом коллагена). Коллагеновые волокна имеют неправильную форму и расположены неупорядоченно. Патологическим субстратом, отвечающим за формирование симптоматики заболевания, является измененный коллаген.

Наряду с возникновением спонтанных мутаций описаны случаи, для которых характерен аутосомно-доминантный тип наследования, иногда с передачей через X-хромосому. Имеются изоляты с выраженным эффектом родоначальника на протяжении нескольких поколений, в которых больные с синдромом 1-го типа составляют 10% всего населения. Примером такого изолята является с. Гобу Абшеронского района Азербайджана, где часто встречается синдром Элерса—Данло.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Исследователи выделяют 10 вариантов СЭД. Шесть основных типов СЭД имеют свои специфические симптомы. Тяжесть этих симптомов варьируется, иногда незначительный СЭД не диагностируется, а иногда приводит к серьезным проблемам мобильности. Большинство симптомов могут быть объединены в 2 группы: кожные и суставные.

Симптомы СЭД включают:

- гипермобильность суставов, что может привести к дислокации костей и хронической боли;
- нежную кожу, которая подвержена травмам, формированию аномальной рубцовой ткани;
- чрезмерную эластичность кожи, что делает кожу склонной к перерастяжению, уязвимой для повреждений и увеличивает риск повреждения внутренних органов при травмах;
- снижение сосудистого тонуса, приводящее к различным вариантам сосудистой недостаточности;
- глаза: птоз, отслойка сетчатки, остатки эпиканта, разрыв глазного яблока, периорбитальная полнота тканей за счет гиперэластичности кожи век, голубые склеры, миопия;
- уши: сверхрастяжимость;
- зубы: частичная адонтия, сверхкомплектные зубы, опалесцирующая эмаль, пародонтоз, множественный кариес;
- характерным для этого заболевания является гипермобильность языка, так что больные легко достают языком кончик носа;
- грудная клетка: сколиоз, кифоз, лордоз, плоская спина, вдавление грудины;
- живот: грыжи (пупочная, белой линии, паховая, диафрагмальная), спонтанная перфорация кишечника;
- конечности: варикозные вены, подкожные подвижные узелки на голенях;
- сердце: пролапс митрального клапана, аритмии, вегетососудистая дистония;

- внутренние органы: птоз желудка, почек и матки; и мозг: аневризма сосудов мозга, субарахноидальное кровоизлияние;
- стремительные роды.

Не для всех клинических форм идентифицированы специфические мутации. Клинические формы различаются между собой доминированием того или иного симптомокомплекса. Наиболее распространенные формы, для которых расшифрован генетический дефект, следующие:

- (Hypermobility) СЭД, связан с геном COL3A1, collagen, type III, alpha 1; TNXB, tenascin XB, Fibronectin type III domain containing, обусловлен аутосомно-доминантным механизмом наследования. Возникает в результате мутации любого из двух генов, которые вызывают Сосудистый тип и СЭД с дефицитом тенасцина-Х. Представлены гипермобильностью суставов, которая поражает 1 из 10000 до 15000 человек, вызывает нестабильность крупных и мелких суставов. Признаки и симптомы могут быть не диагностированы (не признаны) врачами или, как правило, ошибочно диагностированы как фибромиалгия и обычно больным не ставят диагноз, пока не проявятся серьезные осложнения. Пациенты часто испытывают боли в суставах и конечностях, им свойственно раннее начало остеопороза после 30 лет
- Классический (Classical) СЭД вызван геном COL5A1, collagen, type V, alpha 1 и другими генами семейства Collagens, затрагивает коллаген типа V, также коллаген типа I; поражает 1 из 20000 до 40000 человек, и характеризуется повышенной растяжимостью кожи, шрамы и раны, не заживают должным образом, геморрагический синдром имеет проявления сосудисто-тромбоцитарного типа кровоточивости, могут формироваться кисты под кожей, явления преждевременного старения, часто возникают доброкачественные новообразования кожи и подкожной клетчатки.
- Сосудистые формы (Vascular) СЭД вызваны аутосомно-доминантным дефектом гена COL3A1 в синтезе коллагена типа III, встречается у 1 из 250 000 человек. Этот тип считается весьма серьезным из-за риска профузных кровотечений из внутренних органов или разрывов кровеносных сосудов. Люди с сосудистыми формами СЭД имеют очень тонкую кожу с просвечивающей кровеносной сетью. Высокие факторы риска, связанные с сосудистыми проявлениями СЭД часто приводит к снижению продолжительности жизни до 50 лет. Остальные

три формы СЭД редки, будучи представлены всего приблизительно 100 случаями по всему миру.

- Ахондроплазиспластический тип (Arthrochhalasis) СЭД, который характеризуется дефектом коллагена 1 типа за счет генов COL1A2 collagen, type I, alpha 2 и COL1A1 collagen, type I, alpha 1, при этом варианте ребенок может рождаться с врожденным вывихом бедра; было описано только около 30 случаев. Пациенты с этим типом СЭД имеют раннее начало артрита, частое появление на коже кровоподтеков, эластичную кожу и атрофические рубцы.
- Люди с дерматоспараксис (Dermatosparaxis) СЭД имеют дефектный ген ADAMTS2, ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 2, о котором было сообщено в 10 случаях по всему миру, имеют чрезвычайно хрупкую кожу с мягкой, рыхлой текстурой. Они тоже очень восприимчивы к кровоподтекам, притом что расстройство не препятствует заживлению ран, как это происходит при других формах заболевания. Растяжимость кожи переменна, и не характерна атрофичность рубцов. Однако мышечные и суставные боли начинаются очень рано с изнуряющим и хроническим характером.

Наименее распространенной формой (Kyphoscoliosis) СЭД является кифосколиоз, о котором было сообщено лишь в нескольких случаях во всем мире. Представляет собой аутосомно-доминантный дефект, вызывающий недостаток фермента, называемого лизин гидролазой за счет дефектного гена PLOD1, procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1. Слабый мышечный тонус и задержка моторного развития, часто приводит к потере мобильности к 20-30-х годам, являются общими для этого типа СЭД. По мере того как болезнь прогрессирует, позвоночник становится все более изогнутым. Глаза, имеют небольшие роговицы, которые легко повреждаются и разрываются.

ДИАГНОСТИКА

СЭД диагностируется по данным клинического обследования, изучения семейного анамнеза, и одного или более из ниже приведенных тестов: ДНК-тест, который может определить классические, сосудистой, кифосколиоз и arthrochhalasis варианты.

Биопсия кожи, которая может идентифицировать сосудистые аномалии на основе анализа коллагена.

УЗИ сердца, которое проверяет наличие пролапса митрального клапана, состояние сердца, что было связано с классическим и гипермобильным СЭД.

ЛЕЧЕНИЕ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ.

Ведение этих пациентов предполагает междисциплинарный подход. Педиатры, генетики, терапевты, ортопеды, физиотерапевты, специалисты ЛФК, неврологи, кардиологи и другие подключаются на различных этапах жизни пациента и с учетом доминирующих на этот момент клинических симптомов. Специфические методы лечения СЭД не разработаны. При хирургическом вмешательстве необходимо учитывать возможность развития при СЭД таких осложнений, как кровотечение в результате разрыва хрупкой сосудистой стенки и невозможности ушить ее дефект, расхождение анастомозов кишечника, плохое заживление и повторное раскрытие послеоперационных швов. Своевременное определение типа аномального коллагена призвано обеспечить формирование правильной терапевтической и профилактической программ.

Гемостатическая терапия направлена на улучшение функционирования сосудистой стенки: аскорбиновая кислота (аскорутин), этамзилат (дици-нон), антифибринолитики. В случаях оказания экстренной помощи интенсивная гемостатическая терапия: трансфузии тромбоцитов, СЗП, препараты VII фактора, эритроцитная масса с заместительной целью.

СЭД сам по себе не является фатальным, и большинство людей с диагнозом имеют возможность жить относительно нормальной жизнью, потому что его симптомы поддаются лечению. А лица с нетяжелыми формами заболевания имеют преимущества в некоторых артистических специальностях в цирке, балете. В тяжелых случаях неизбежна инвалидизация с возможным ограничением не только функциональных возможностей, но и продолжительности жизни.

Риски, связанные с беременностью у пациентов СЭД, значительно варьируют от случая к случаю. Врачи могут посоветовать некоторым женщинам отказаться от беременности, если они считают, что возможные осложнения могут оказаться фатальными. Осложнения, которые могут возникнуть во время беременности СЭД, включают преждевременные роды и чрезмерное кровотечение во время родов. Кроме того, если ребенок наследует СЭД, дефект плаценты может вызвать обширное кровотечение у матери и опасность для ребенка. Много беременностей СЭД завершаются выкидышем на разных сроках беременности.

Сосудистые варианты СЭД представляют самые потенциально опасные проблемы для беременности. Маточное кровотечение может быть смертельным для матери и почти

наверняка требует гистерэктомии сразу после рождения, если мать выживает. Проведение кесарева сечения особенно рискованно, также и вагинальные разрывы во время родов могут привести к более серьезным осложнениям для матери. Генетики-консультанты и другие врачи могут помочь объяснить и оценить риск беременности. Шансы успешно родить ребенка без осложнений существуют, как правило, для женщин с нетяжелым течением заболевания.

Инвалидность пациенты получают при наличии у них тяжелых проявлений заболевания, ограничивающих их жизнедеятельность.

Основными направлениями профилактики неблагоприятных проявлений СЭД являются правильно подобранная физическая нагрузка, имеющая целью укрепление мышечного каркаса, предотвращение дислокаций, профилактические курсы лечения у офтальмолога, стоматолога, удаление псевдоопухолей, хирургическая коррекция воронкообразной деформации грудной клетки, лечение патологии сердца, глаз и т.д.

Жизненное пространство пациента должно быть организовано с максимально возможными мерами, предупреждающими травматизм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Encyclopedia Britannica. «Tissue». 2009. (Accessed 8/4/09) Электронный источник: <http://www.britannica.com>.
2. Кузьмина Н.С., Шишаева Е.В., Семячкина А.Н. и др. Полиморфизм генов детоксикации и устойчивость клеток к воздействию мутагенов у пациентов с синдромом Элерса—Данлоса // Бюл. экпер. биол. — 2007. — Т. 144, № 11.-С. 560-564.
3. Ehlers-Danlos Syndrome Network C.A.R.E.S. Inc. «Causes & Symptoms». 2009. (Accessed 8/3/09). Электронный источник: <http://www.ehlersdanlosnetwork.org>.
4. Чем чаще болеют азербайджанцы? Электронный источник: <http://news.day.az>.
5. Курникова М.А. Клиническое и молекулярно-генетическое исследование классического типа синдрома Элерса—Данлоса: Дис. ... канд. биол. наук / ГОУВПО «Российский государственный медицинский университет». — М., 2007.
6. Курникова М.А., Блинникова О.Е., Мутовин Г.Р. и др. Гашгонедо-статочность гена COL5A1 у пациентов с классическим типом синдрома Элерса—Данлоса // Мед. генетика. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 25-31.

7. Клеменов А.В., Алексеева О.П., Востокова А.А. и др. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Рус. мед. журн.—2003.—Т. 11, №28.— С. 1565—1567.
8. Tawrence J. The Clinical Presentation of Ehlers-Danlos Syndrome: Complications of Pregnancy and Delivery // Medscape Today. — 2005. (Accessed 8/3/09). Электронный источник: <http://www.medscape.com>.
9. Ehlers-Danlos syndrome: Complications // Mayo Clin. — April 19, 2008. (Accessed 8/3/09) Электронный источник: <http://www.mayoclinic.com>.
10. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т, 5. Диагностика системы крови. Диагностика болезней почек. — М.: Мед. лит., 2001.-С. 88-91.
11. Ehlers-Danlos National Foundation// What are the types of EDS? — 2006. (Accessed 8/3/09) Электронный источник: <http://www.ednf.org>
12. Семячкина А.Н., Николаева Е. А., Семячкина С.В. и др. Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у больных с моно-генными заболеваниями соединительной ткани // Педиатр, фармакология.-2003.-Т. 1, № 1. - С. 41-44.
13. Семячкина А.Н., Семячкина С.В., Недашковский О.В. Лечение наследственных заболеваний соединительной ткани у детей (синдромы Мар-фана и Элерса—Данлоса) // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / Под общ. ред, А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. — М., 2002. — Т. 2. Клиническая генетика. — С. 74-87.