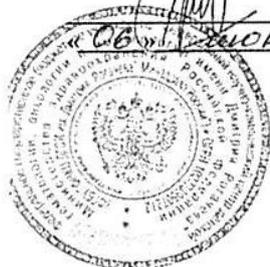


**СОГЛАСОВАНО:**  
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ  
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ  
МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН  
А.Г.РУМЯНЦЕВ



**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 Франции 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 варьируема, 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 голени;
- 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. Lawrence 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.