

---

---

## Случай из практики

---

---

УДК:616.5-007.281:616.711-007.54/55

### **СИНДРОМ ЭЛЕРСА – ДАНЛО, КИФОСКОЛИОТИЧЕСКИЙ ТИП: НАБЛЮДЕНИЕ В КАТАМНЕЗЕ**

**Т. И. Кадурина<sup>1\*</sup>**, доктор медицинских наук,  
**И. Ю. Клычкова<sup>2</sup>**, кандидат медицинских наук,  
**А. Д. Крючкова<sup>1</sup>**,  
**Л. Н. Аббакумова<sup>3</sup>**, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени им. И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

<sup>2</sup> ФГУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г. И. Турнера» Минздрава России, 196603, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

**РЕЗЮМЕ** Представлены результаты 7-летнего наблюдения за больным с верифицированным диагнозом: «Синдром Элерса – Данло, кифосколиотический тип, обусловленный дупл. 8,9 т. п. н. в гене *PLOD1*». Проанализированы прогрессивность течения и наиболее значимые для диагностики данной патологии клинические маркеры. Показано, что синдром Элерса – Данло кифосколиотического типа может осложняться разрывами сосудов.

**Ключевые слова:** синдром Элерса – Данло, кифосколиотический тип, клиника, катамнез.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): [tikadurina@mail.ru](mailto:tikadurina@mail.ru).

Синдром Элерса – Данло, СЭД (Syndrom Ehlers – Danlos, SED, шифр Q79.6 в МКБ 10 ) – гетерогенная группа наследственных нарушений соединительной ткани, ведущими проявлениями которых являются гиперрастяжимость, хрупкость кожи и гипермобильность суставов (ГМС). Согласно классификации Р. Veighton et al. [3] выделяют шесть типов СЭД: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазисный и кожный, диагностика которых осуществляется согласно Вилльфраншским критериям.

Кифосколиотический тип СЭД (синонимы: СЭД VI типа, СЭД глазо-сколиотический, СЭД тип VIA, OMIM: #225400) обусловлен гомозиготной

либо компаундной гетерозиготной мутацией в гене *PLOD1* (проколлаген-лизин, 2-оксоглутарат 5-диоксигеназа 1; 154454), находящемся на коротком плече 1-й хромосомы (1p36.3-p36.2). Данный ген кодирует фермент лизилгидроксилазу (EC 1.14.11.4), который участвует в гидроксигировании остатков лизина. Образовавшийся гидроксизин присоединяет моно- и дисахариды к молекуле коллагена. Кроме того, лизилгидроксилаза катализирует реакцию превращения NH<sub>2</sub>-групп отдельных лизиновых и гидроксизинозных остатков коллагена в альдегидные группы и образование аллизина. Возникшие альдегидные группы участвуют в образовании ковалентных связей (основания Шиффа), стабилизирующих фибриллы коллагена [1, 4, 5, 10].

---

Kadurina T. I., Klychkova I. Yu., Kriuchkova A. D., Abbakumova L. N.

**EHLERS – DANLOS SYNDROME, KYPHOSCOLIOTIC TYPE: OBSERVATION IN CATAMNESIS**

**ABSTRACT** The authors presented the results of seven-year observation in patient with verified diagnosis of Ehlers – Danlos, kyphoscoliotic type stipulated by duplication of 8,9 thousand of nucleotides pairs in *PLOD1* gene". Its course progradient index and the most significant clinical markers for this pathology were analyzed. It was demonstrated that Ehlers – Danlos syndrome of kyphoscoliotic type might be complicated by vessels ruptures.

**Key words:** Ehlers – Danlos syndrome, kyphoscoliotic type, clinical picture, catamnesis.

Заболевание носит прогрессивное течение. Период новорожденности характеризуется тяжёлой мышечной гипотонией, врождённым сколиозом, вывихами, гипермобильностью суставов, кривошеей, косолапостью, эквиноварусной установкой стоп [7, 8]. Описаны внутричерепные кровоизлияния и преждевременный разрыв плодных оболочек [1].

С возрастом прогрессируют кифосколиоз, мышечная гипотония, рекурвация суставов, нарастает гиперрастяжимость и ранимость кожи, формируется марфаноподобный фенотип [4, 6–8]. Со стороны органов зрения выявляют миопию, астигматизм, микрокорнею, извилистость артерий, отслойку сетчатки [2, 9]. Сердечно-сосудистая патология проявляется пролапсами клапанов сердца, дилатацией аорты, а иногда – спонтанными разрывами артерий [6, 9].

Приводим собственное клиническое наблюдение в анамнезе верифицированного случая СЭД кифосколиотического типа. Семья ребенка В. А. (д. р. 22.08.2004 г.) консультирована по направлению НИДОИ им. Г. И. Турнера с целью уточнения диагноза в феврале 2007 г. Жалобы на искривление позвоночника, слабость, ранимость кожи, задержку моторного развития, дефицит массы тела. Семейный анамнез не отягощён, брак неродственный, родители молодые, здоровые, профессиональные вредности, вредные привычки отрицают. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза I-й половины. Роды на 42-й неделе. Масса тела – 3050 г, длина – 60 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Сразу после рождения были выявлены: периоральный цианоз, снижение тургора кожи, кифосколиоз, удлинение и изогнутость ключиц, двусторонний вывих тазобедренных суставов, генерализованная ГМС, мышечная гипотония, отсутствие рефлексов с дистальных отделов нижних конечностей, пупочная грыжа, двусторонний крипторхизм. В роддоме осмотрен неврологом и ортопедом. Диагноз: «Артрогрипоз. Врождённый кифосколиоз. Двухсторонний вывих тазобедренных суставов. Органическое поражение ЦНС. Атонический синдром». В 1,5 месяца по решению семьи поступает в специализированный дом ребёнка для медицинского ухода, где находится в течение 2 лет. Развивается с выраженной задержкой психомоторного развития, обусловленного тяжёлой мышечной гипотонией. Получал: парацетам, церебролизин, массаж, ЛФК. Перенёс: инфекцию мочевых путей; ветрянку, острую бронхит, железодефицитную анемию I ст. тяжести. При выписке из дома ребенка (2 года 2 мес.) самостоятельно сидит, имеет опору на нижние конечности, выполняет просьбы, говорит отдельные слова, не

ходит. Инструментальное обследование (2 года 4 мес.): рентгенограмма позвоночника – кифосколиоз (угол сколиотической дуги – 13°); МРТ позвоночника – выраженный сколиоз грудного отдела, субарахноидальная киста нижнегрудного и поясничного отделов, атрофические изменения дистальных отделов спинного мозга; электронейромиография – нарушение электрогенеза мышц верхних и нижних конечностей; рентгенограмма тазобедренных суставов – двусторонний вывих бёдер; УЗИ сердца – дополнительная хорда левого желудочка; УЗИ почек – дистопия, ротация почек без структурных изменений. Консультации врачей-специалистов: невролог – органическое поражение ЦНС, значительная задержка психомоторного развития, миотонический синдром; офтальмолог – сходящееся косоглазие, миопический астигматизм; хирург – двусторонний крипторхизм. Осмотры ЛОР-врача, стоматолога, хирурга, дерматолога и гематолога патологии не выявили.

При осмотре (2 года 6 мес.): масса тела 11,7 кг (1); длина – 89 см (4); окружность головы – 48 см (2); окружность груди – 51 см (3). Сидит, стоит при поддержке, самостоятельно не ходит, быстро утомляется, фразовая речь отсутствует. Состояние по заболеванию тяжёлое (рис. 1). Долихостеномелия, арахнодактилия пальцев кистей и стоп, высокое готическое небо, кифосколиотическая деформация позвоночника 2 ст., генерализованная ГМС, рекурвация коленных, вывихи и подвывихи голеностопных суставов, пяточно-вальгусная установка стоп. Кожа тонкая, гиперрастяжимая, с многочисленными келоидными рубцами, атрофическими стриями и многочисленными гематомами после минимальных травм. Мышечная гипотония, расширение пупочного кольца, диастаз прямых мышц живота, систолический функциональный шум в 4 ЛСК, опущение печени, крипторхизм, симптом «вялой мошонки». Лабораторное обследование: В-cross-laps тест – 2,03 нг/мл (норма – 0,14–0,81 нг/мл), остеокальцин сыворотки крови – 99,26 нг/мл (норма – 14–46 нг/мл), TR1NP-тест – 681,1 нг/мл (норма – 667,1–975,3 нг/мл). Высокоэффективная жидкостная хроматография сыворотки крови: повышение уровня ОН-Pro, Pro; снижение уровня Lys, макро- и микро-коллагеноспецифических элементов в тканях (волосы), общего витамина D<sub>3</sub>(ОН); кальцитонин – в норме. Совокупность клинико-лабораторных данных позволила диагностировать синдром Элерса – Данло. Верификация типа заболевания требовала наблюдения в динамике и ДНК-диагностики.

Данные динамического наблюдения (с 3 лет 6 мес. до 10 лет 6 мес.). В процессе наблюдения отмечалось резкое прогрессирование кифосколиотической груднопоясничной (в 3 года 6 мес. –

до  $89^\circ$ ) и правосторонней сколиотической (в 3 года 6 мес. – до  $29^\circ$ ) деформации позвоночника (рис. 2), несмотря на положительную динамику электрогенеза мышц верхних и нижних конечностей по данным электронейромиографии, электромиографии. Врождённый двухсторонний вывих бедра. Пяточно-вальгусная установка стоп – без существенной динамики. По мере взросления ребёнка продолжалось формирование марфаноидного фенотипа (рис. 3), сохранялся миопический астигматизм, с 4 лет 6 мес. появился горизонтальный нистагм, с 6 лет резко возросла «ломкость» кожи. В 7 лет 6 мес. – увеличение кифотической грудопоясничной деформации позвоночника до  $91^\circ (+2^\circ)$ , в 9 лет 6 мес. произошёл спонтанный разрыв правой подколенной арте-

рии, который привёл к формированию тугоподвижности коленного сустава. Динамику рентгенографических данных иллюстрируют рис. 4–6. На протяжении всего наблюдения проводилось консервативное ортопедическое лечение, симптоматическая терапия, метаболическая коррекция, направленная на улучшение состояния обмена соединительной ткани, биоэнергетической активности организма, что способствовало улучшению самочувствия, стабилизации общего состояния и психосоциальной адаптации.

Только через 6 лет 6 мес. наблюдения появилась возможность провести молекулярно-генетическое обследование (Центр молекулярной генетики, Москва) на выявление мажорных мутаций

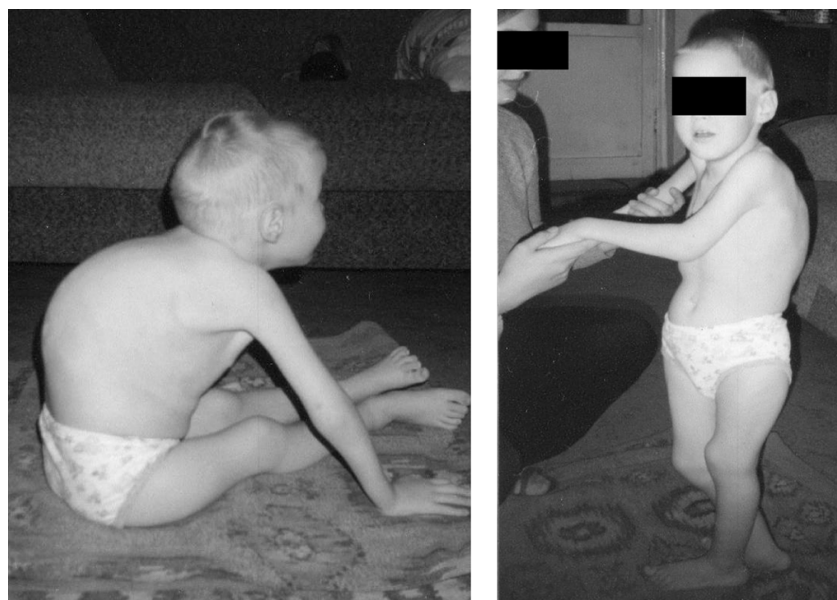


Рис. 1. В. А., 2 года 6 мес. Видны: долихостеномелия, арахнодактилия пальцев кистей и стоп, кифосколиотическая деформация позвоночника, мышечная гипотония, расширение пупочного кольца, диастаз прямых мышц живота



Рис. 2. В. А., 3 года 6 мес. (а) и 7 лет 6 мес. (б)





Рис. 3. В. А., 9 лет 6 мес.

в гене *PLOD1* (Arg319X, Э 9 и дупл. 8,9 т. п. н., Э 10–16). Методом ПДАФ обнаружена мажорная мутация в гене *PLOD1*, дупл. 8,9 т. п. н., что позволило верифицировать диагноз СЭД и диагностировать кифосколиотический тип. Для установления состояния данной мутации (гемизиготное, гомозиготное, гетерозиготное) – планируется обследование родителей.

В настоящее время В. А. 10 лет. Рост – 136 см, вес – 26 кг. Справляется с программой 4-го класса общеобразовательной школы; общителен, имеет хорошую память; ведёт достаточно активный образ жизни. Нарушения со стороны органов зрения, сердечно-сосудистой системы, скелета не прогрессируют. Имеются жалобы на утомляемость, артралгии, тугоподвижность правого

коленного сустава, снижение концентрации внимания, нарушение сна, периодически – агрессивность.

Таким образом, скелетными маркерами СЭД кифосколиотического типа, обусловленного дупл. 8,9 т. п. н. в гене *PLOD1* являются врождённый прогрессирующий кифосколиоз, двухсторонний вывих бедра, пяточно-вальгусная деформация стоп, генерализованная ГМС, марфаноидный фенотип. Патология органа зрения, по данным нашего наблюдения, может проявляться только миопическим астигматизмом и горизонтальным нистагмом. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и может осложняться разрывами сосудов.

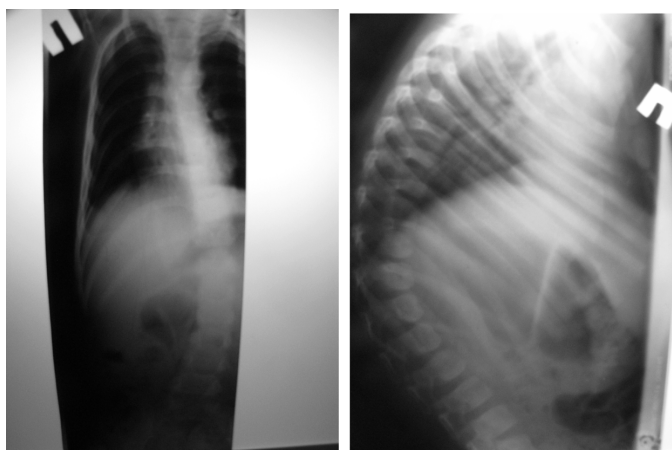


Рис. 4. Рентгенограммы В. А., 2 года 6 мес.

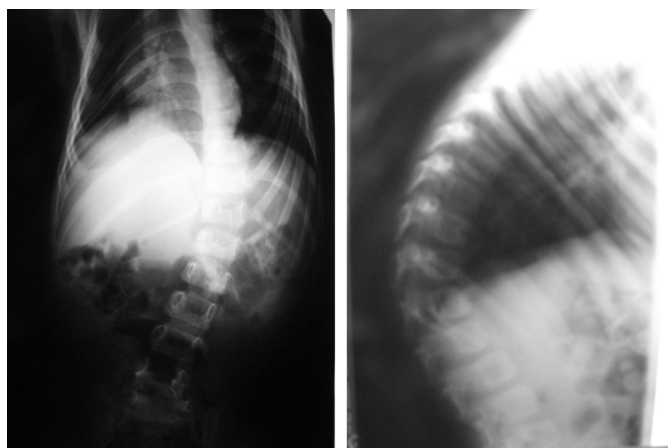


Рис. 5. Рентгенограммы В. А., 3 года 6 мес.

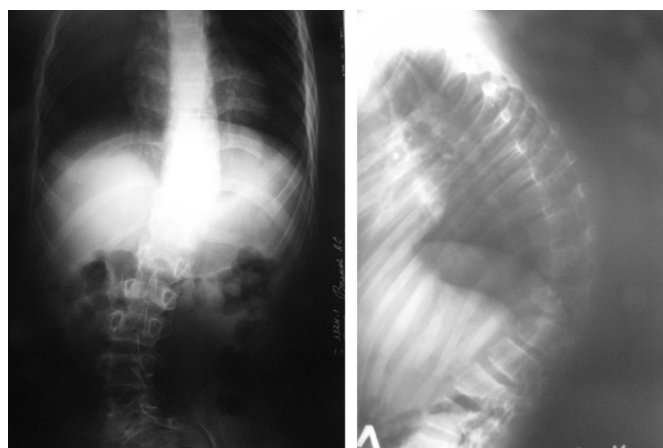


Рис. 6. Рентгенограммы В. А., 9 лет 6 мес.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Biochemical characteristics of Ehlers–Danlos syndrome type VI in a family with one affected infant / T. Krieg [et al.] // *Human Genetics*. – 1979. – № 46. – P. 41–49.
2. Ehlers-Danlos syndrome type VI (EDS VI): problems of diagnosis and management / P. Heim [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 1998. – № 87. – P. 708–710.
3. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology / P. Beighton [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. – 1998. – Vol. 77, № 1. – P. 31–37.
4. Malfait, F. Clinical and genetic aspects of Ehlers–Danlos syndrome, classic type / F. Malfait, R. J. Wenstrup, A. De Paepe // *Genetics in Medicine*. – 2010. – № 12. – P. 597–605.
5. Mayer, K. Clinical utility gene card for: Ehlers–Danlos syndrome types I–VII and variants / K. Mayer, I. Kennerknecht, B. Steinmann // *European Journal of Human Genetics*. – 2013. – Vol. 21. – DOI:10.1038/ejhg.2012.162.
6. OMIM – электронный каталог наследственных заболеваний Национального центра биотехнологической информации США (NCBI) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, свободный. – Загл. с экрана.
7. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation / M. Rohrbach [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2011. – № 23. – P. 6–46.
8. Steinmann, B. The Ehlers-Danlos syndrome / B. Steinmann, P. M. Royce, A. Superti-Furga // *Connective Tissue and Its Heritable Disorders* / ed. by P. M. Royce, B. Steinmann. – 2nd edn. – New York : Wiley-Liss, 2002. – P. 431–523.
9. Wenstrup, R. J. Ehlers-Danlos syndrome type VI: clinical manifestations of collagen lysyl hydroxylase deficiency / R. J. Wenstrup, S. Murad, S. R. Pinnell // *Journal of Pediatrics*. – 1989. – № 115. – P. 405–409.
10. Yeowell, H. N. Isoforms of lysyl hydroxylase / H. N. Yeowell // *Wiley Encyclopedia of Molecular Medicine* / ed. by T. Creighton. – New York, NY : JW Wiley, 2002. – P. 1980–1984.