

DOI: 10.24412/2707-6180-2023-65-156-163

УДК 616.72-007.281-009.7

МРНТИ 76.29.40, 76.29.51

СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Л.Р. АХМАДЕЕВА, Е.О. ГОЛДЫРЕВ¹, Р.Р. ГИЗАТУЛЛИН¹, Э.Н. АХМАДЕЕВА¹,
А.П. ЕРМАГАМБЕТОВА²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Башкортостан

²Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

Ахмадеева Л.Р. – <https://orcid.org/0000-00002-1177-6424>, SPIN-код: 1601-6079

Голдырев Е.О. – <https://orcid.org/0009-0003-5307-3123>

Гизатуллин Р.Р. – <https://orcid.org/0000-0002-2418-0945>, SPIN-код: 7326-3722

Ахмадеева Э.Н. – <https://orcid.org/0000-0003-4902-8015>

Ермагамбетова А.П. – <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографиялық ссылақ:

Akhmadeyeva L.R. Golyrev Ye.O. Gizatullin R.R. Akhmadeyeva E.N. Yermagambetova A.P. Ehlers-Danlos Syndrome: Clinical Observation from Practice. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):156-163.

Ахмадеева ЛР, Голдырев ЕО, Гизатуллин РР, Ахмадеева ЭН, Ермагамбетова АП. Элерс-Данлос синдромы: тәжірибедегі клиникалық бақылау. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):156-163

Ахмадеева ЛР, Голдырев ЕО, Гизатуллин РР, Ахмадеева ЭН, Ермагамбетова АП. Синдром Элерса-Данлоса: клиническое наблюдение из практики. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):156-163

Ehlers-Danlos Syndrome: Clinical Observation from Practice

L.R. Akhmadeyeva¹, Ye.O. Goldyrev¹, R.R. Gizatullin¹, E.N. Akhmadeyeva¹,
A.P. Yermagambetova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

The article presents a clinical case of Ehlers-Danlos syndrome in a 24-year-old man. This syndrome is a heterogeneous group of autosomal dominant inherited diseases characterized by impaired development of the molecular structure of collagen, which leads to articular hypermobility, excessive extensibility and vulnerability of the skin, as well as pronounced fragility of tissues throughout the body. The authors present the classification, epidemiology of the Ehlers-Danlos syndrome, consider in detail the issues of etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of the Ehlers-Danlos syndrome.

The incidence of Ehlers-Danlos syndrome is about 1/5000 in the general population. Currently, this nosological form often remains undiagnosed, which creates difficulties for clarifying epidemiological data. The development of Ehlers-Danlos syndrome is based on genetic mutations that affect the development of collagen of one type or another or tenascin, depending on the type of syndrome. Defective collagen in the developing organism plays the role of a failed scaffold based on randomly oriented, mechanically unreliable fibrous structures. This defect in the development of collagen leads to the defeat of all organs and tissues containing collagen fibers: ligamentous-articular apparatus, tendons, integuments, walls of hollow organs and vessels. The consequence of the above changes is reduced strength, weakness of connective tissue structures, which usually leads to chronic pain.

The diagnosis of the Ehlers-Danlos syndrome is based on a thorough clinical examination: the collection of complaints, the study of the history of the disease and the life of the patient, the data of the physical examination. It is also necessary to find out data on the patient's heredity with subsequent histochemical analysis to identify defective proteins. The material is presented in order to improve the quality of diagnosis and treatment of patients with Ehlers-Danlos syndrome by neurologists, pediatricians and other specialists.

Keywords: *Ehlers-Danlos syndrome, collagen fibers, articular hypermobility, chronic pain, skin hyperelasticity, desmogenesis imperfecta.*

Элерс-Данлос синдромы: тәжірибедегі клиникалық бақылау

Л.Р. Ахмадеева¹, Е.О. Голдырев¹, Р.Р. Гизатуллин¹, Э.Н. Ахмадеева¹,
А.П. Ермагамбетова²

¹Башқұрт мемлекеттік медицина университеті, Уфа, Башқұртстан

²Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан



Ермагамбетова А.П.
e-mail: aiguler72@mail.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
13.07.2023

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
22.09.2023

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

Мақалада 24 жастағы ер адамда Элерс-Данлос синдромының клиникалық жағдайы келтірілген. Бұл синдром коллагеннің молекулалық құрылымының дамуының бұзылуымен сипатталатын аутосомды-доминантты тұқым қуалайтын аурулардың гетерогенді тобы болып табылады, артикулярлық гипермобилділікке, терінің шамадан тыс созылуына және осалдығына, сондай-ақ бүкіл денедегі тіндердің айқын сынғыштығына әкеледі. Авторлар Элерс-Данлос синдромының жіктелуін, эпидемиологиясын ұсынады, Элерс-Данлос синдромының этиологиясы, патогенезі, клиникалық көрінісі, диагностикасы және емі мәселелерін егжей-тегжейлі қарастырады.

Элерс-Данлос синдромының жиілігі жалпы популяцияда шамамен 1/5000 құрайды. Қазіргі уақытта бұл нозологиялық түрі жиі диагнозсыз қалады, бұл эпидемиологиялық деректерді нақтылауда қиындықтар тудырады. Элерс-Данлос синдромының дамуы синдром түріне байланысты бір немесе басқа түрдегі коллагеннің немесе тенасциннің дамуына әсерететін генетикалық мутацияларға негізделген. Дамып кележатқан ағзадағы ақаулы коллаген кездейсоқ бағдарланған, механикалық сенімсіз талшықты құрылымдарға негізделген сәтсіз тірек ролін атқарады. Коллагеннің дамуының бұл ақауы құрамында коллаген талшықтары бар барлықорғандар мен тіндердің: байлам-арттикулярлықаппараттар, сіңірлер, қабықтар, қуыс мүшелер мен тамырлардың қабырғалары зақымдануына әкеледі. Жоғарыда аталған өзгерістердің салдары әдетте созылмалы ауырсынуға әкелетін дәнекер тіннің құрылымдарының күші, әлсіздігі төмендейді.

Элерс-Данлос синдромының диагнозы мұқият клиникалық тексеруге негізделген: шағымдарды жинау, ауру тарихын және науқастың өмірін зерттеу, физикалық тексеру деректері. Сондай-ақ ақаулы белоктарды анықтау үшін науқастың тұқым қуалаушылығы туралы деректерді кейіннен гистохимиялық талдау арқылы анықтау қажет. Материал невропатологтардың, педиатрлардың және басқа мамандардың Элерс-Данлос синдромы бар науқастарды диагностикалау және емдеу сапасын жақсарту мақсатында ұсынылған.

Негізгі сөздер: Элерс-Данлос синдромы, коллаген талшықтары, артикулярлық гипермобилділік, созылмалы ауырсыну, терінің гиперсерпимділігі, жетілмеген десмогенез

Синдром Элерса-Данлоса: клиническое наблюдение из практики

Л.Р. Ахмадеева¹, Е.О. Голдырев¹, Р.Р. Гизатуллин¹, Э.Н. Ахмадеева¹, А.П. Ермагамбетова²

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Башкортостан¹
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан²

В статье представлен клинический случай синдрома Элерса-Данлоса у мужчины 24-х лет. Данный синдром представляет собой гетерогенную группу наследуемых по аутосомно-доминантному типу заболеваний, характеризующихся нарушением развития молекулярной структуры коллагена, что приводит к суставной гипермобильности, чрезмерной растяжимости и ранимости кожи, а также выраженной хрупкости тканей всего организма. Авторами представлены классификации, эпидемиология синдрома Элерса-Данлоса, подробно рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения синдрома Элерса-Данлоса.

Частота встречаемости синдрома Элерса-Данлоса около 1/5000 в общей популяции. В настоящее время данная нозологическая форма часто остается не диагностированной, что создает трудности для уточнения эпидемиологических данных. В основе развития синдрома Элерса-Данлоса лежат генетические мутации, влияющие на развитие коллагена того или иного типа или тенасцина в зависимости от типа синдрома. Дефектный коллаген в развивающемся организме играет роль несостоятельного каркаса на основе беспорядочно ориентированных, механически ненадежных волоконистых структур. Этот дефект развития коллагена приводит к поражению всех органов и тканей, содержащих коллагеновые волокна: связочно-суставного аппарата, сухожилий, наружных покровов, стенок полых органов и сосудов. Следствием вышеописанных изменений является сниженная прочность, слабость соединительнотканых структур, что и приводит, как правило, к хронической боли.

В основе диагностики синдрома Элерса-Данлоса лежит тщательное клиническое обследование: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и жизни пациента, данные физикального обследования. Необходимо выяснить также данные о наследственности пациента с последующим гистохимическим анализом с

целью выявления дефектных белков. Материал представлен с целью улучшения качества диагностики и лечения пациентов с синдромом Элерса-Данлоса врачами-неврологами, педиатрами и другими специалистами.

Ключевые слова: синдром Элерса-Данлоса, коллагеновые волокна, суставная гипермобильность, хроническая боль, гиперэластичность кожи, несовершенный десмогенез

Синдром Элерса-Данлоса (далее СЭД) (син. Э-Д; англ. *Ehlers-Danlos Syndrome*, «гиперэластичность кожи» («Cutishyperelastica»), несовершенный десмогенез, синдром Черногубова-Элерса-Данлоса) – это гетерогенная группа наследуемых по аутосомно-доминантному типу заболеваний, характеризующихся нарушением развития молекулярной структуры коллагена [1], что приводит к суставной гипермобильности, чрезмерной растяжимости и ранимости кожи, а также выраженной хрупкости тканей всего организма.

Существует 6 основных типов:

- Классический
- Гиперподвижность
- Сосудистые проявления
- Кифосколиоз
- Артхроалазия
- Дерматоспараксис

Наиболее современная классификация 2017 г. содержит описание 13 типов синдрома [2]:

- Классический тип, аутосомно-доминантное наследование;
- Классический-подобный тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Клапанно-сердечный тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Сосудистый тип, аутосомно-доминантное наследование;
- Гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование;
- Артхроалазийный тип, аутосомно-доминантное наследование;
- Дерматоспараксисный тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Кифосколиотический тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Синдром хрупкой роговицы, аутосомно-рецессивное наследование;
- Спондилодиспластический тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Мышечно-контрактурный тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Миопатический тип, аутосомно-доминантное наследование;
- Периодонтальный (зубной) тип, аутосомно-доминантное наследование.

Эпидемиология, этиология и патогенез СЭД.

СЭД всегда считался редкой патологией, частота встречаемости – ~1/5000 в общей популяции. Однако на сегодняшний день становится очевидным, что данная нозологическая форма часто остается не диагностированной [3], что создает трудности для уточнения эпидемиологических данных.

Гипермобильный тип СЭД [4] имеет частоту встречаемости от 6 до 57% среди женщин и от 2 до 35% среди мужчин. СЭД выявляется чаще у африканцев, чем у представителей белой расы.

В основе развития СЭД лежат генетические мутации, влияющие на развитие коллагена того или иного типа или тенацина (в зависимости от типа синдрома). Дефектный коллаген в развивающемся организме играет роль несостоятельного каркаса на основе беспорядочно ориентированных, механически ненадежных волокнистых структур. Этот дефект развития коллагена приводит к поражению всех органов и тканей, содержащих коллагеновые волокна (связки, суставы, сухожилия, наружные покровы, стенки полых органов и сосудов). Следствием вышеописанных изменений является сниженная прочность, слабость соединительнотканых структур, что и приводит, как правило, к хронической боли [5].

У данного пациента преобладает симптоматика гипермобильного типа синдрома Элерса-Данлоса. Основную роль в диагностике СЭД играет клиническое обследование: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и жизни пациента, а также данные физикального обследования. Немаловажное значение имеют данные о наследственности пациента [6]. Лишь после тщательного клинического обследования имеет смысл проводить гистохимический анализ с целью выявления дефектных белков.

Гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование

Большие критерии: генерализованная гипермобильность суставов. Пять признаков из следующих 12 критериев системного вовлечения соединительной ткани для диагностики гипермобильного типа: 1) мягкая или бархатистая кожа; 2) легкая гиперрастяжимость кожи; 3) стрии в паху, на бедрах, в груди и/или животе у подростков без предыдущего значительного увеличения или потери массы тела; 4) двусторонние пьезогенные папулы; 5) повторные или множественные абдоминальные грыжи (пупочная, паховая, бедренная); 6) атрофические рубцы как минимум в двух регионах, без формирования рубцов по типу папиросной бумаги; 7) тазовый, ректальный и/или маточный пролапс у детей; 8) скученность роста зубов и высокое или узкое небо; 9) арахнодактилия, положительный признак запястья (Штейнберга) с обеих сторон; положительный признак большого пальца (Уолкера) с обеих сторон; 10) соотношение размаха рук к длине тела >1,05; 11) пролапс митрального клапана, выявленный при эхокардиографии в соответствии со строгими диагностическими критериями; 12) дилатация корня

аорты более 2 STD по Z-критерию [7]. Либо один признак или более в сочетании с отягощенным семейным анамнезом.

Мышечно-скелетные осложнения: 1) боль в 2х и более конечностях, повторяющаяся ежедневно в течение как минимум 3 мес.; 2) хроническая распространенная боль в течении 3 мес.; 3) повторные суставные вывихи и нестабильность, не связанные с травмой: а) 3 и более атравматических вывиха в 1 суставе или 2 и более вывиха в 2 разных суставах в разное время; б) медицинское подтверждение нестабильности суставов в 2 различных областях, не связанных с травмой.

Для постановки диагноза необходимо сочетание трех больших критериев

Критерии исключения: 1) отсутствие необычной хрупкости кожи; 2) исключение других наследуемых и приобретенных заболеваний соединительной ткани, в т.ч. ревматологических; 3) исключение альтернативных диагнозов (гипермобильного синдрома, других типов СЭД, синдромов Марфана, Лоеса-Дитца, скелетных дисплазий). Диагнозы могут быть исключены по данным анамнеза, осмотра или молекулярно-генетического тестирования.

Хроническая боль – одна из самых распространенных жалоб, которую предъявляют пациенты с СЭД, особенно часто этот симптом встречается при самом распространенном типе СЭД – гипермобильном. Хроническая боль существенно снижает качество жизни пациента вплоть до инвалидизации. Боль зачастую является основным симптомом данного заболевания, согласно некоторым данным, от 80% до 90% пациентов сообщают о той или иной форме хронической боли.

Общие характеристики хронической боли и последовательность изменений симптомов при СЭД следующие: в молодом возрасте у пациентов с суставной гипермобильностью могут возникать множественные травмы [8], вывихи/подвывихи суставов [9], а также боли в суставах в период роста ребенка [10, 11]. Условно это можно характеризовать как 1-ю клиническую стадию. Преобладает ноцицептивная чувствительность. Далее на 2-й стадии возникают и начинают преобладать различные скелетно-мышечные боли (артралгии/миалгии, энтезопатии) и внесуставные боли (желудочно-кишечные, тазовые, головные) [12]. Для 3-й клинической стадии характерны невропатическая боль (синдром защемленного нерва), периферические парестезии, комплексный регионарный болевой синдром, признаки центральной сенситизации (гипералгезия, аллодиния, гиперчувствительность) [13]. Для 4-ой клинической стадии характерны ощущение боли с выраженной усталостью, висцеральные осложнения, нарушения со стороны сердца и вегетативной нервной системы [14, 15].

Проведен ряд исследований, основной задачей которых являлось структурирование болевых проявлений по группам для организации правильного подхода к купированию хронического болевого синдрома [16, 17].

Скелетно-мышечная боль. Как правило, суставная боль является первым вариантом проявления боли при данном заболевании [18]. Болевые ощущения начинаются остро, как результат травм, вывихов и растяжений, с феноменом нарастающих болей. Чаще всего вовлеченными в болевой процесс оказываются плечевые суставы (80%), кисти (75%) и колени (71%). Болезненность в I пальце кисти нередко приводит к нарушению мелкой моторики. Также пациенты отмечают склонность к потере равновесия и падениям. Повторяющиеся вывихи ввиду слабости суставов и связанные с ними болевые ощущения формируют у многих пациентов так называемую кинезиофобию (страх движений). Хроническую утомляемость отмечают до 95% пациентов, некоторыми из них (особенно старшего возраста) это переносится тяжелее, чем боль [19].

Очень часто встречаются хроническая боль и инвалидизирующие вывихи (подвывихи) в височно-нижнечелюстном суставе (до 70% пациентов), что требует особых подходов к диагностированию этих пациентов и их ведения стоматологом [20, 21].

Невропатия. Примерно 70% пациентов предъявляют жалобы на головные боли и боли в позвоночнике [22]. Компрессионные и аксональные невропатии считаются основной причиной парестезий, онемения и дизестезии у пациентов с СЭД. Часто возникают ущемление и травматизация локтевого нерва. Боль часто появляется в покое, и у пациентов с выраженными болевыми ощущениями нередко диагностируются изменения в структуре нервного волокна [23].

Генерализованная гипералгезия – низкий общий болевой порог и повышенная болевая готовность в сочетании с возбудимостью, как правило, свидетельствуют о невропатическом характере болей при СЭД [24].

Психологические проблемы, связанные с болью. Психологические расстройства, усталость, нарушения сна нередко сопровождают пациентов, что может отрицательно повлиять на болевые ощущения и прогрессию симптоматики [25], а впоследствии способствовать хронизации процесса и развитию инвалидности [26]. До 70% пациентов избыточно тревожны, у некоторых из них наблюдаются панические атаки. Почти половина пациентов прибегают к использованию психотропных средств из-за развития у них кинезиофобии, тревожности, повышенной возбудимости, а также «готовности к боли» или ее ожидания. Все чаще подтверждается взаимосвязь СЭД с депрессией, биполярным расстройством, аутизмом, синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, соматическими расстройствами [27].

Лечение синдрома Элерса-Данлоса. Подход к лечению СЭД должен быть комплексным и в большей степени индивидуальным для каждого конкретного пациента [28], ввиду клинического многообразия проявлений заболевания и состоять из применения обезболивающих препаратов, физиотерапевтических

процедур, лечебной физкультуры, психотерапии, в некоторых случаях необходимо проводить хирургические вмешательства, также следует контролировать течение имеющихся заболеваний.

Ведение пациента должно осуществляться преимущественно с применением консервативных мер – это наиболее предпочтительно из-за хрупкости тканей пациента [29].

Лекарственная терапия. При легкой и умеренной степени выраженности боли пациентам рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС), соответственно. Их использование помогает устранить дискомфорт, испытываемый пациентом, но связано с риском развития побочных эффектов, в т.ч. со стороны желудочно-кишечного тракта, и, как известно, отрицательно влияет на структуру соединительной ткани.

При выраженном болевом синдроме, который не купируется НПВП, а также при противопоказаниях к применению НПВП и ГКС, например, при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, могут быть применены сильнодействующие болеутоляющие вещества – опиоиды, использование которых является популярной практикой на Западе. Однако применять их следует непродолжительно [30]. Существуют убедительные доказательства того, что длительное использование опиатов опасно из-за высокой вероятности формирования привыкания. Альтернативным вариантом является трамадол с его серотонинергическим и обезболивающим эффектом, успешно справляющийся со стойкими болевыми ощущениями.

Миорелаксанты, такие как баклофен, показаны при мышечных спазмах, но не рекомендуются для регулярного использования из-за теоретического риска усиления нестабильности суставов, что в свою очередь может привести к прогрессии болевых ощущений.

Эксперты указывают на то, что длительное использование только медикаментозных средств без применения немедикаментозных методов часто оказывается неэффективным.

Лечебная физкультура. Основной частью лечения пациентов с болевым мышечно-суставным синдромом на фоне гипермобильности суставов без осложнений является укрепление мышц, окружающих проблемные суставы. В первую очередь, необходима тренировка трапециевидных мышц, поперечных мышц живота, мышц бедра. В случае, если боль связана с движением, пациентам рекомендуются изометрические нагрузки – статическое напряжение мышц с минимальным движением в суставах. Если мышечно-суставная боль связана с гиподинамией и длительными статическими позами, то показано сочетание изометрических и изокинетических видов нагрузок, когда напряжение мышц сочетается с движением в суставах [28].

Для улучшения проприоцептивного чувства следует использовать ортезирование, гимнастический мяч и балансирующую доску. Во время выполнения этих упражнений для улучшения контроля над дви-

жениями, желательно, использовать зеркала. Занятия в бассейне позволяют укрепить все основные группы мышц с одновременным снятием осевой нагрузки с суставов и позвоночника. Все перечисленные выше виды тренировок направлены на увеличение мышечной силы, а не объема мышц. Ключевую роль играет увеличение тонуса мышц и улучшение нейромышечной координации.

Физиотерапия. Основная цель физиотерапии – улучшение качества жизни пациентов. Ряд исследований доказали эффективность массажных процедур в отношении острой и хронической боли. Кроме того, такие методики, как мануальная терапия, использование ортопедических поддерживающих корсетов, воротников, а также мягкая, атравматичная растяжка приносят существенную пользу пациентам. Было также установлено, что применение физиотерапии и ортопедических стелек дают очень высокие результаты. Болевые ощущения в височно-нижнечелюстном суставе требуют активного контроля со стороны хорошо знакомого с данной проблемой врача-ортодонта.

Психологическая помощь. Рекомендуется обращение к когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) как к основному варианту профессиональной психологической помощи пациенту, страдающему хроническим болевым синдромом. КПТ доказала свою эффективность при связанных с СЭД расстройствах, таких как тревога и депрессия.

Образ жизни. Пациенты должны быть осведомлены о рисках травм, о том, как их предотвратить. Пациент должен контролировать массу тела, мышечный тонус и поддерживать тело в хорошей форме. Отказ от курения также играет немаловажную роль в улучшении состояния пациента.

Инвазивные методы лечения. Существует мнение, что пациенты с СЭД обладают резистентностью к местной анестезии, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. В некоторых ситуациях при выраженном болевом синдроме применяется местная анестезия.

Радиочастотные методы могут улучшить самочувствие пациентов, их функциональность и снизить болевые ощущения, однако эффективность этих методов в долгосрочной перспективе не установлена.

Клинический пример. Пациент К., 24-х лет. Жалобы на момент осмотра на головокружение, шаткость при ходьбе, мышечную слабость, быструю утомляемость, отсутствие концентрации внимания, снижение памяти и умственной активности – пациент перестал обучаться в колледже по специальности; боли в разных отделах позвоночника и в области правого тазобедренного сустава, боли в мышцах при нагрузках, в т.ч. в мышцах лица.

Анамнез жизни. Родился в Республике Башкортостан. Холост, детей нет. Вредные привычки отрицает. Туберкулез, ВИЧ, сахарный диабет, язвенную болезнь, сахарный диабет, гепатиты и венерические заболевания отрицает. Перенесенные

и сопутствующие заболевания: хронический панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденит; врожденный порок сердца (двустворчатый аортальный клапан); шум в ушах около 15 лет; запоры много лет; плоскостопие; сколиоз; дисформия желчного пузыря. Принимает препараты панкреатина. Операции, травмы – компрессионные переломы позвонков ThXII и LI в возрасте 10 и 12 лет. Травма левого колена в 6 лет. Переливания компонентов крови не проводились. Наследственный анамнез отягощен по сердечно-сосудистой патологии, остеопорозу, онкопатологии. Аллергические реакции на лекарственные препараты: пенициллин – рвота, никотиновая кислота – жар в теле, карбамазепин – сыпь.

Анамнез заболевания (собран со слов пациента и его мамы). Считает себя больным с детства. Ребенок родился от первой беременности при стимуляции родов на две недели раньше срока, использовали щипцы (со слов мамы). Со слов мамы, наблюдался неврологом с рождения ввиду синдрома гипервозбудимости. В возрасте 6-ти лет начала снижаться острота зрения. Наблюдался с диагнозами: синдром Марфана, нарушение обмена гомоцистеина. Состоит на диспансерном учёте у генетика с 13-ти лет. Диагноз: Синдром Элерса-Данлоса (СЭД) был установлен в возрасте 16-ти лет. Головные боли наблюдаются около 10-ти лет, снижение умственной деятельности около 5-ти лет, эпизоды ощущения жара в теле 6-7 лет. Ухудшение состояния в виде нарастания всех жалоб происходило в течение последних 2-х лет. Мама пациента связывает ухудшение состояния с однодневными военными сборами в 2019 году, после чего усилилась симптоматика в виде нарастания общей слабости, головной боли, появления «дрожания» во всех группах мышц. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно с временным кратковременным эффектом. В том числе проходил лечение у психотерапевта около 3-х лет назад: были проведены сеансы психотерапии и назначен приём amitриптилина на протяжении одного года.

Объективный статус. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Удовлетворительного питания. Кожные покровы физиологической окраски и влажности, чистые. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены, безболезненны. Язык влажный, чистый. В зеве гиперемии и налетов нет. Температура тела 36,6С°. Костно-суставной аппарат визуально и пальпаторно без патологии. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, без видимо расширенных вен и пульсаций. Над всеми отделами легких перкуторно ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 90 ударов в минуту, дефицита пульса нет. Шумы не выслушиваются. Границы сердца не расширены: левая – на 1,5 см кнутри от среднеключичной линии, верхняя – треть ребро, на 1,0 см кнутри от правого края грудины.

АД 120/70 мм рт.ст. Живот симметрично участвует в акте дыхания, не вздут, мягкий, безболезненный. Перитонеальных знаков нет. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, мочеиспускание не нарушены. Отеков нет.

Неврологический статус. Сознание: ясное. Контакт доступен, адекватен. Глазные щели равные, зрачки D=S. Объём движения глазных яблок в полном объеме. Реакция зрачков на свет сохранна. При взгляде в стороны, больше вправо, у пациента возникает диплопия (в т.ч. при монокулярном зрении). Нистагма нет. Язык – по средней линии. Речь не нарушена. Глотание не нарушено. Положительный хоботковый рефлекс. Сила в конечностях – 5 баллов. Нормотонус в мышцах конечностей. Отмечается непостоянный постурально-кинетический тремор в пальцах вытянутых рук, усиливающийся при волнении и уменьшающийся при отвлечении внимания. Глубокие физиологические рефлексы умеренной живости, D=S. Патологические рефлексы не выявлено. В позе Ромберга неустойчив – шаткость. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет точно, с незначительным интенционным тремором. Походка с элементами атаксии. При исследовании глубокой чувствительности нарушений нет. При исследовании поверхностной чувствительности даёт явления гиперестезии во всём теле, лице, конечностях (более выражены ощущения в лице). Болезненность возникает при пальпации точек выхода тройничного нерва, глазных яблок, козелков. Верхних менингеальных знаков нет. При исследовании симптома Кернига – пассивные движения без ограничений, даёт выраженное ограничение активных движений в ногах в коленных суставах из-за «тянущих болей в бёдрах и икрах». Фиксирован на своих ощущениях, в поведении демонстративен. На просьбу провести осмотр в положении лёжа и при переходе в это положение начал тяжело дышать открытым ртом, но при отвлечении внимания дыхание восстановилось.

Ранее были проведены исследования

Гейдельбергская ретинальная томография от 26.04.21 г. (в динамике от 19.10.20 г.): OD – визуализируется проминенция диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки в стекловидное тело до 0,331 мм. Границы ДЗН ступенчатые, определить не удаётся. OS – стереометрические параметры HRT стабильны.

Окулист НИИ глазных болезней от 19.10.20 г.: OU застойный ДЗН. Миопия высокой степени. Сложный миопический астигматизм.

Окулист от 19.03.21 г.: OU застойный ДЗН. Миопия высокой степени с астигматизмом.

Гастроэнтеролог от 28.05.21 г. Диагноз: Хронический паренхиматозный панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, средней тяжести, обострение. Соп.: Хронический поверхностный гастрит, средней тяжести, обострение. РЭРБ с эзофагитом I ст. Дисформия желчного пузыря.

Уролог от 22.05.21 г. Диагноз: Мочекаменная болезнь. Камень левой почки.

Травматолог-ортопед от 10.03.21 г. Диагноз: Полиостеоартроз. Остеоартроз суставов верхних и нижних конечностей. Болевой синдром. Распространенный остеохондроз позвоночника в стадии обострения с корешковым синдромом. Болевая форма. S-образный сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника 2 степени. Даны рекомендации.

Генетик от 16.02.21 г. Диагноз: Системная дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса-Данлоса 2 типа. S-образный сколиоз позвоночника, остеохондропатия со множественными грыжами Шморля, нестабильность шейного отдела позвоночника, синдром гипермобильности суставов, плоскостопие 3 ст., двухсторонний подвывих надколенников, артроз коленных суставов, ПМК 1-2 ст., миопия высокой степени, астигматизм. Сопутствующий диагноз: ВПС-двустворчатый аортальный клапан. Энцефалопатия резидуально-органическая, дисциркуляторная (на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника (ШОП), аномалия Киммерли, базилярная импрессия). Синдром внутричерепной гипертензии, вестибуло-атактический синдром.

Кардиохирург от 11.01.19 г. Диагноз: ВПС. Двустворчатый аортальный клапан. Аортальная недостаточность 1 ст. Осл.: ХСН 0. Соп.: Проплап митрального клапана 1 ст.

Спидилогаммы ГОП от 11.05.21 г. Заключение: рентгенологические признаки сколиоза грудного отдела позвоночника I степени.

Спидилогаммы ШОП от 11.05.21 г. Заключение: рентгенологические признаки остеохондроза ШОП, аномалии Киммерли, нестабильности С4 и С5 позвонков.

МРТ головного мозга от 28.03.2019 г.: При «нативном» МР картина умеренной внутренней симметричной вентрикуломегалии. Данных за наличие изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено. МР признаки мелкой кисты кармана Ратке. Косвенные МР признаки ВЧГ. МР картина полипа левой верхней челюсти пазухи носа.

МРА от 28.03.19 г.: МР-картина асимметрии интракраниальных сегментов позвоночных артерий, снижение кровотока по глазничным артериям, дополнительного изгиба правой ВСА, варианта развития Виллизиева круга.

МРТ ХСО с в/в контрастированием от 06.02.20 г.: МР-признаки кистозного образования в сельлярной области (киста карма Ратке). МР-признаки полипа

правой верхнечелюстной пазухи.

МРТ ПКООП от 12.03.20 г.: МР-признаки остеохондроза ПКООП I ст. по Зекеру. Протрузии дисков Th12/L1, L1/L2, L2/L3, L3/L4, L5/S1.

МР ШОП +КВП от 15.06.21 г.: МР картина дистрофических изменений ШОП (остеохондроз); дорзальных протрузии С34, с45, с5/6 дисков. Начальные проявления спондилоартроза. Низкое расположение миндалин мозжечка. МР признаков ротационного подвывиха С1 позвонка не выявлено.

УЗ триплексное сканирование экстракраниальных сосудов головы от 6.05.21 г.: Значимые нарушения церебральной гемодинамики на экстракраниальном уровне имеются (вертеброгенные). Экстравазальная компрессия ПА в сегментах V2 (СIV-V) с позиционным усугублением.

УЗ исследование интракраниальной гемодинамики от 26.05.21 г.: значимые нарушения интракраниальной гемодинамики имеются. Дисциркуляция в вертебро-базилярной системе за счёт гипоперфузии в левой ПА. Вариант развития Виллизиева круга с перестройкой в пользу вертебро-базилярной системы. Венозная дисфункция.

Экспериментально-психологическое обследование от 23.04.21 г.: Неравномерное снижение в виде снижения оперативной памяти до умеренной степени, негрубые изменения динамики мышления по типу инертности, несколько снижены запас знаний, нарастание социально-бытовой дезадаптации в виду ограничения двигательных возможностей и повышенной психической истощаемости.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, общего осмотра, неврологического статуса, проведенных обследований был выставлен диагноз: Системная дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса-Данлоса 2 типа. Синдром энцефалопатии с венозно-ликворной дисфункцией, вестибуло-атактическим синдромом, цефалгией, снижением когнитивных функций, вегетативной дисфункцией над сегментарным уровнем, астеническим синдромом. Нарушение стато-локомоторных функций и социально-бытовой адаптации. Исключить функциональные наслоения. S-образный сколиоз позвоночника, остеохондропатия со множественными грыжами Шморля, нестабильность шейного отдела позвоночника, синдром гипермобильности суставов, плоскостопие, двухсторонний подвывих надколенников, артроз коленных суставов, ВПС-двустворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана, миопия, астигматизм.

Авторство

Ахмадеева Л.Р. – концепция статьи, описание клинического случая, корректировка финальной версии

Голдырев Е.О. – описание клинического случая

Гизатуллин Р.Р. – описание клинического случая

Ахмадеева Э.Н. – работа с литературой, корректировка финальной версии

Ермагамбетова А.П. – работа с литературой, техническое оформление статьи.

Выражение благодарности. Выражаем благодарность Руководству Башкирского государственного медицинского университета и Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанов за возможность работы с пациентом и сотрудничество.

Список литературы:

- Castori M, Tinkle B, Levy H, et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175:148.
- 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;175:8.
- De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet.* 2012;82:1.
- Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med.* 2010;12:597.
- Colman M, Syx D, De Wandele I, et al. Clinical and molecular characteristics of 168 probands and 65 relatives with a clinical presentation of classical Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat.* 2021;42:1294.
- Micale L, Foadelli T, Russo F, et al. Gonosomal Mosaicism for a Novel COL5A1 Pathogenic Variant in Classic Ehlers-Danlos Syndrome. *Genes (Basel).* 2021;12.
- Shalhub S, Byers PH, Hicks KL, et al. A multi-institutional experience in the aortic and arterial pathology in individuals with genetically confirmed vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg.* 2019;70:1543.
- Morlino S, Micale L, Ritelli M, et al. COL1-related overlap disorder: A novel connective tissue disorder incorporating the osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome overlap. *Clin Genet.* 2020;97:396.
- Honoré MB, Lauridsen EF, Sonnesen L. Oro-dental characteristics in patients with hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome compared to a healthy control group. *J Oral Rehabil.* 2019; 46:1055.
- Welby JP, Kim ST, Carr CM, et al. Carotid Artery Tortuosity Is Associated with Connective Tissue Diseases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40:1738.
- Basalom S, Rauch F. Bone Disease in Patients with Ehlers-Danlos Syndromes. *CurrOsteoporos Rep.*2020;18:95.
- Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175:27.
- Green C, Ghali N, Akilapa R, et al. Classical-like Ehlers-Danlos syndrome: a clinical description of 20 newly identified individuals with evidence of tissue fragility. *Genet Med.* 2020; 22:1576.
- Blackburn PR, Xu Z, Tumelty KE, et al. Bi-allelic Alterations in AEBP1 Lead to Defective Collagen Assembly and Connective Tissue Structure Resulting in a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome. *Am J Hum Gene.*t 2018;102:696.
- Rausser-Foltz KK, Starr LJ, Yetman AT. Utilization of echocardiography in Ehlers-Danlos syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2019;14:864.
- Callaghan MB, Hadden R, King JS, et al. Amniotic band sequence in paternal half-siblings with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Congenit Heart Dis* 2020;182:553.
- Boussouar S, Benattia A, Escudié JB, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS): CT and histologic findings of pleural and lung parenchymal damage. *EurRadiol.* 2021;31:6275.
- Kumps C, Campos-Xavier B, Hilhorst-Hofstee Y, et al. The Connective Tissue Disorder Associated with Recessive Variants in the SLC39A13 Zinc Transporter Gene (Spondylo-Dysplastic Ehlers-Danlos Syndrome Type 3): Insights from Four Novel Patients and Follow-Up on Two Original Cases. *Genes (Basel).* 2020;11.
- Leoni C, Tedesco M, Radio FC, et al. Broadening the phenotypic spectrum of Beta3GalT6-associated phenotypes. *Am J Med Genet A.* 2021;185:3153.
- Caraffi SG, Maini I, Ivanovski I, et al. Severe Peripheral Joint Laxity is a Distinctive Clinical Feature of Spondylodysplastic-Ehlers-Danlos Syndrome (EDS)-B4GALT7 and Spondylodysplastic-EDS-B3GALT6. *Genes (Basel).* 2019;10.
- Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, et al. Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *J Med Genet.* 2022;59:865.
- Schirwani S, Metcalfe K, Wagner B, et al. DSE associated musculocontractural EDS, a milder phenotype or phenotypic variability. *Eur J Med Genet.* 2020;63:103798.
- Gröbner R, Kapferer-Seebacher I, Amberger A, et al. C1R Mutations Trigger Constitutive Complement 1 Activation in Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:2537.
- El Chehadeh S, Legrand A, Stoetzel C, et al. Periodontal (formerly type VIII) Ehlers-Danlos syndrome: Description of 13 novel cases and expansion of the clinical phenotype. *Clin Genet.* 2021;100:206.
- Dhooge T, Van Damme T, Syx D, et al. More than meets the eye: Expanding and reviewing the clinical and mutational spectrum of brittle cornea syndrome. *Hum Mutat.* 2021; 42:711.
- Delbaere S, Dhooge T, Syx D, et al. Novel defects in collagen XII and VI expand the mixed myopathy/Ehlers-Danlos syndrome spectrum and lead to variant-specific alterations in the extracellular matrix. *Genet Med.* 2020;22:112.
- Аманова М.А., Смирнов А.Н., Холостова В.В., Маннанов А.Г., Война С.А., Бирюкова Е.Ю., Хавкин А.И. Спонтанные перфорации желудка и 12-перстной кишки у детей с синдромом Элерса-Данлоса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021;1 (185): 176-182
Amanova MA, Smirnov AN, Holostova VV, Mannanov AG, Vojna SA, Biryukova EYu, Havkin AI. Spontannye perforacii zheludka i 12-perstnoj kishki u detej s sindromom Elersa-Danlosa. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021;1(185):176-182.
- Иванова Д.С., Викторова И.А., Кочимов Р.Ш., Адырбаев А.М. Диагностика и тактика ведения пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани, головной болью и нарушениями чувствительности: литературный обзор. *Терапия* 2020;Т.6, №6 (40): 124-130
Ivanova DS, Viktorova IA, Kochimov RSH, Adyrbaev AM. Diagnostika i taktika vedeniya pacientov s priznakami displazii soedinitel'noj tkani, glavnoj bol'yu i narusheniyami chuvstvitel'nosti: literaturnyj obzor. Terapiya. 2020;6(40): 124-130.
- Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Шадричев В.А. Острые нарушения мозгового кровообращения у лиц с дифференцированными дисплазиями соединительной ткани. *Терапия* 2021; Т.7, №5 (47): 88-95
Pizova NV, Pizov NA, Skachkova OA, SHadrichev VA. Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya u lic s differencirovannyimi displaziyami soedinitel'noj tkani. Terapiya. 2021;5(47): 88-95.
- Делягин В.М., Аксёнова Н.С., Петренко Т.Н., Румянцев С.А. Геморрагический синдром при дисплазии соединительной ткани. Лечение и профилактика 2021; Том 11, №1: 27-32.
Delyagin VM, Aksyonova NS, Petrenec TN, Rumyancev SA. Gemorragicheskij sindrom pri displazii soedinitel'noj tkani. Lechenie i profilaktika. 2021;11(1): 27-32.