



## НОВЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И КЛАССИФИКАЦИИ СИНДРОМА ЭЛЕРСА – ДАНЛО

© В.Г. Арсентьев<sup>1</sup>, Т.И. Кадурина<sup>2</sup>, Л.Н. Аббакумова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академии им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

*Для цитирования:* Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса – Данло // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 118–125. doi: 10.17816/PED91118-125

Поступила в редакцию: 07.12.2017

Принята к печати: 05.02.2018

Синдром Элерса – Данло (СЭД) – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма коллагена, структуры и функции миомаатрикса, синтеза протеогликанов. Патология характеризуется гиперэластичностью кожи, подкожными сферулами, переразгибанием суставов, ранимостью тканей и геморрагическим синдромом. СЭД – одно из семи наследственных нарушений соединительной ткани, для которых созданы международные диагностические критерии. Более 30 лет назад была составлена так называемая Берлинская нозология наследственных нарушений соединительной ткани (1986). Длительное время врачи использовали Вильфраншскую классификацию СЭД, принятую в 1998 г. и разделявшую заболевание на шесть типов. Новые критерии были опубликованы Международным комитетом экспертов в 2017 г. В клинической классификации СЭД описано 13 типов с разными типами наследования, клиническими особенностями и биохимическими дефектами. Истинная распространенность неизвестна вследствие сложности верификации большого числа легких форм, частота диагностированных случаев у новорожденных составляет 1 : 5000, тяжелые формы встречаются в популяции редко (1 : 100 000). Несколько чаще (7 типов) наследуется по аутосомно-рецессивному, реже (6) – по аутосомно-доминантному типу. Верификация диагноза базируется на результатах молекулярно-генетического исследования, что связано с перекрываемостью фенотипических и гистоморфологических признаков. В статье представлены новые данные о генетической гетерогенности, классификационных диагностических критериях СЭД, полиморфизме клинической картины и основных принципах лечения заболевания. Новые критерии учитывают в основном особенности клинической картины, они не упростили диагностику, но увеличили специфичность и повысили значимость клинико-анамнестических признаков. Объем обследования определяется наличием ведущих клинических признаков. Решающее значение имеют генеалогическое обследование и молекулярно-генетические методы диагностики.

**Ключевые слова:** синдром Элерса – Данло; наследственные нарушения соединительной ткани; диагностические критерии; новая классификация.

## NEW PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF THE EHLERS-DANLOS SYNDROME

© V.G. Arsentev<sup>1</sup>, T.I. Kadurina<sup>2</sup>, L.N. Abbakumova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

*For citation:* Arsentev VG, Kadurina TI, Abbakumova LN. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):118-125. doi: 10.17816/PED91118-125

Received: 07.12.2017

Accepted: 05.02.2018

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a heterogeneous group of monogenic diseases caused by a violation of collagen metabolism, the structure and function of myomatrix and the synthesis of proteoglycans. This pathology is characteri-

zed by hyperelasticity of the skin, subcutaneous globules, overextension of the joints, tissue vulnerability and hemorrhagic syndrome. EDS is one of the seven hereditary connective tissue disorders for which international diagnostic criteria are met. More than 30 years ago, the so-called Berlin nosology of hereditary connective tissue disorders was first compiled and approved (1986). For a long time, doctors used the "Villefranche Nosology" classification of EDS, adopted in 1998 and divided the disease into 6 types. The new criteria were published by the International Committee of Experts in 2017. In the clinical classification of EDS, 13 types with different inheritance, clinical features and biochemical defects are described. In most cases, it is inherited by an autosomal dominant type. True prevalence is unknown due to the complexity of verification and a large number of light forms, the frequency of diagnosed cases is 1 : 5000 births, severe forms are rare (1 : 100 000). Diagnosis of this syndrome is also based on the diagnostic criteria of the international classification. The lecture presents new data on classification diagnostic criteria of EDS, polymorphism of the clinical picture, genetic heterogeneity, the main principles of treatment of the disease. The new classification criteria take into account, in the main, the features of the clinical picture, they did not simplify the diagnosis, but they increased the specificity and increased the significance of the clinical and anamnestic features. The scope of the examination is determined by the presence of leading clinical signs. The genealogical examination and molecular genetic methods of diagnostics are of great importance.

**Keywords:** Ehlers-Danlos syndrome; hereditary connective tissue disorders; diagnostic criteria; new classification.

Синдром Элерса–Данло (Ehlers-Danlos, СЭД, Q79.6) — гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма коллагена, структуры и функции миоматрикса, синтеза протеогликанов. Данная патология характеризуется гиперэластичностью кожи, подкожными сферулами, переразгибанием суставов, ранимостью тканей и геморрагическим синдромом. Истинная распространенность СЭД неизвестна вследствие сложности верификации и большого числа легких форм, частота диагностированных случаев у новорожденных составляет 1 : 5000, тяжелые формы встречаются в популяции редко (1 : 100 000) [1, 2]. В большинстве случаев заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу [5, 6].

СЭД — одно из семи наследственных нарушений соединительной ткани, для которых созданы международные диагностические критерии. Более 30 лет назад впервые была составлена и утверждена так называемая Берлинская нозология наследственных нарушений соединительной ткани (1986). Длительное время врачи использовали уже вторую по счету международную Вилльфраншскую нозологическую классификацию, принятую в 1998 г. и разделяющую СЭД на шесть типов [5]. Новые классификационные критерии были опубликованы обновленным Международным комитетом экспертов в 2017 г. [6]. В интернациональной клинической классификации описано 13 типов с разным наследованием, клиническими особенностями и биохимическими дефектами, для каждого из которых разработаны большие и малые критерии, диагностически значимые клинические, молекулярно-генетические и биохимические маркеры, которые обобщены нами в табл. 1 [6].

Новые классификационные критерии, учитывающие в основном особенности клинической кар-

тины, не упростили диагностику, но увеличили специфичность и повысили значимость клинико-анамнестических признаков. Объем обследования определяется наличием ведущих клинических признаков. Существенное значение имеют генеалогическое обследование и молекулярно-генетические методы диагностики.

Дальнейшее развитие получают также геномные исследования СЭД и элерсоподобных фенотипов [4, 7]. В 2016 г. на большой группе больных СЭД, а также элерсоподобным и марфаноподобным фенотипами было проведено таргетное (экзомное) секвенирование 5 коллагеновых генов, гена фибриллина, 5 генов, ассоциированных с аортопатиями, а также 8 генов внеклеточного матрикса. Выявлен ряд новых патологических вариантов [8].

**Лечение.** Богатая белком диета, костные бульоны, студни, заливные блюда. Курсы массажа, физиотерапии, лечебная физкультура. Синдромная терапия, зависящая от выраженности органных изменений. Медикаментозное лечение с использованием аминокислотных (L-карнитин), витаминных (витамины D, C, E, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>), минеральных комплексов (витамины B<sub>6</sub> с магнием, D<sub>3</sub> с кальцием), хондропротекторов перорально и местно, оссеингидроапатитных комплексов, трофических препаратов (АТФ, инозин, лецитин, кофермент Q<sub>10</sub>). Указанные препараты принимают сочетанными курсами 2–3 раза в год продолжительностью 1–1,5 мес.

Прогноз зависит от типа и тяжести заболевания, серьезнее при классическом (вследствие артропатий) и сосудистом (вследствие кровотечений и разрывов сосудов) типах. Детей следует ориентировать на выбор профессии, не связанной с физическими нагрузками, работой стоя [2, 3].

Таблица 1 (Table 1)

Клиническая классификация синдрома Элерса – Данло  
Clinical classification of Ehlers-Danlos syndrome

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
<b>1. Классический тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130000</b>		
1. Гиперрастяжимость кожи, атрофические рубцы. 2. Генерализованная гипермобильность суставов	1. Легкость образования экхимозов. 2. Мягкая рыхлая кожа. 3. Хрупкость или травматическое расслаивание кожи. 4. Моллюскоподобные псевдоопухоли. 5. Подкожные сферулы. 6. Грыжи в наличии или в анамнезе. 7. Эпикантоподобные складки кожи. 8. Осложнения суставной гипермобильности (растяжения, вывих/подвывих, плоскостопие, боль). 9. Аналогичная клиническая симптоматика у родственника первой степени родства	<i>COL5A1</i> (90 %) коллаген V типа, 5 $\alpha_1$ -цепь; реце I типа ( <i>COL1A1</i> ), 1 $\alpha_1$ -цепь
Для постановки диагноза необходимо наличие первого из больших критериев либо второго большого критерия и/или как минимум трех малых критериев		
<b>2. Классически-подобный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 600985</b>		
1. Гиперрастяжимость, бархатистость и атрофические рубцы кожи. 2. Генерализованная гипермобильность суставов с вывихами или без них. 3. Легко травмируемая кожа/спонтанные экхимозы	1. Деформированные стопы: широкая/пухляя передняя часть стопы, брахидактилия с избытком кожи; <i>pes planus</i> , <i>hallux valgus</i> , пьезогенные папулы. 2. Отеки стоп/голеней в отсутствие сердечной недостаточности. 3. Умеренная проксимальная и дистальная мышечная слабость. 4. Аксональная полинейропатия. 5. Мышечные атрофии на руках и ногах. 6. Акрогерия (атрофия кожи на пальцах стоп и кистей), клинодактилия, брахидактилия. 7. Пропалсы влагалища/матки/прямой кишки	<i>TNXB</i> , тенасцин XB
Для постановки диагноза необходимо наличие трех больших критериев и аутосомно-рецессивного типа наследования. Малые критерии демонстрируют особенности клинической картины, отличающие данный тип от классического		
<b>3. Клапанно-сердечный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 225320</b>		
1. Прогрессирующие нарушения аортального, митрального клапанов. 2. Вовлечение кожи: повышенная эластичность, атрофические рубцы, истончение, легкость образования синяков. 3. Гипермобильность (генерализованная или ограниченная небольшими суставами)	1. Паховая грыжа. 2. Деформация грудной клетки (чаще воронкообразная). 3. Вывихи суставов. 4. Деформации стоп: плоскостопие, плосковальгусные стопы, <i>hallux valgus</i>	<i>COL1A2</i> — коллаген I типа, $\alpha_2$ -цепь
Для постановки диагноза необходимо наличие первого большого критерия и семейного анамнеза, либо двух больших критериев, либо одного большого и двух малых критериев		
<b>4. Сосудистый тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130050</b>		
1. Наследственный анамнез, отягощенный по сосудистому типу с зарегистрированными изменениями гена <i>COL3A1</i> . 2. Разрыв аорты в молодом возрасте. 3. Спонтанная перфорация сигмовидной кишки в отсутствие дивертикулов или другой патологии. 4. Спонтанный разрыв матки/промежности. 5. Формирование каротидно-кавернозного соустья в отсутствие травмы	1. Синяки, не связанные с травмой и/или в необычных местах, таких как щеки и спина. 2. Тонкая, полупрозрачная кожа с видимым венозным рисунком. 3. Характерный внешний вид лица. 4. Спонтанный пневмоторакс. 5. Акрогерия (атрофия кожи на пальцах стоп и кистей). 6. Эквиноварусная деформация стоп. 7. Врожденный вывих бедра. 8. Гипермобильность мелких суставов. 9. Разрыв сухожилий и мышц. 10. Кератоконус. 11. Рecessия, хрупкость десен. 12. Раннее возникновение варикозной болезни	<i>COL3A1</i> , коллаген III типа, $\alpha_1$ -цепь; реце <i>COL1A1</i> , коллаген I типа, $\alpha_1$ -цепь
Наличие семейной истории заболевания, разрывов или расслоений артерий, спонтанной перфорации сигмовидной кишки или спонтанного пневмоторакса в присутствии других малых признаков должны стать поводом для молекулярно-генетического исследования		

Продолжение табл. 1 (Table 1 (continued))

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
<b>5. Гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130020</b>		
1. Генерализованная гипермобильность суставов. 2. Пять признаков системного вовлечения соединительной ткани <sup>1</sup> либо один или более признаков в сочетании с отягощенным семейным анамнезом. 3. Мышечно-скелетные осложнения <sup>11</sup>	—	Ген, белок неизвестны
Критерии исключения <sup>11</sup> . Для постановки диагноза необходимо сочетание трех больших критериев		
<b>6. Артрохалазийный тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130060</b>		
1. Врожденный двусторонний вывих бедра. 2. Тяжелая гипермобильность суставов с множественными вывихами/подвывихами. 3. Гиперрастяжимость кожи	1. Мышечная гипотония. 2. Кифосколиоз. 3. Незначительная остеопения по данным рентгеновской остеоденситометрии. 4. Хрупкость тканей, включая атрофические рубцы. 5. Легко травмируемая кожа	<i>COL1A1</i> , коллаген I типа, $\alpha_1$ -цепь; <i>COL1A2</i> , коллаген I типа, $\alpha_2$ -цепь
Для постановки диагноза необходимо сочетание первого и третьего больших критериев либо сочетание второго и третьего больших плюс не менее двух малых критериев		
<b>7. Дерматоспараксисный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 225410</b>		
1. Чрезвычайная хрупкость кожи с врожденными или приобретенными разрывами. 2. Характерные черепно-лицевые особенности, которые проявляются при рождении, в раннем младенчестве или развиваются позже. 3. Избыточная слабая кожа со складками на запястьях и шиколотках. 4. Морщинистые ладони. 5. Выраженная синячковость с подкожными гематомами и кровоизлияниями. 6. Пупочная грыжа. 7. Задержка роста. 8. Короткие руки и ноги. 9. Перинатальные осложнения из-за хрупкости соединительной ткани	1. Мягкая и рыхлая текстура кожи. 2. Повышенная эластичность кожи. 3. Атрофические рубцы. 4. Гипермобильность суставов. 5. Висцеральные осложнения (разрыв мочевого пузыря, диафрагмальный разрыв, пролапс прямой кишки). 6. Нарушения моторного развития. 7. Остеопения. 8. Гирсутизм. 9. Аномалии зубов. 10. Аномалии рефракции (миопия, астигматизм). 11. Страбизм	<i>ADAMTS2</i> — проколлаген-I-N-протеиназа
Для постановки диагноза необходимо сочетание первого и второго больших критериев либо сочетание одного большого критерия и трех малых		
<b>8. Кифосколиотический тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 225400</b>		
1. Врожденная мышечная гипотония. 2. Врожденный или ранний кифосколиоз (прогрессирующий или непрогрессирующий). 3. Гипермобильность суставов с нестабильностью/подвывихами (в плечевых, тазобедренных, коленных суставах)	1. Гиперэластичность кожи. 2. Легкость образования экхимозов. 3. Разрыв/аневризма артерий среднего калибра. 4. Остеопения/остеопороз. 5. Голубые склеры. 6. Грыжа (пупочная или паховая). 7. Деформация грудной клетки. 8. Марфаноподобная внешность. 9. Эквиноварусные стопы. 10. Нарушения рефракции (близорукость, гиперметропия)	<i>PLOD1</i> — лизил-гидроксилаза I; <i>FKBP14</i> — FKBP22, член семейства F-506-связывающих пептидил-пролилцистран-изомераз
Для постановки диагноза необходимо сочетание первого и второго больших критериев либо третьего большого критерия и трех малых		

Продолжение табл. 1 (Table 1 (continued))

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
<b>9. Синдром хрупкой роговицы, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 229200</b>		
1. Тонкая роговица с или без разрыва (толщина центральной части роговицы < 400 мкм). 2. Раннее начало прогрессирующего кератоконуса. 3. Ранний дебют прогрессирующего кератоглобуса. 4. Синие склеры	1. Энуклеация или рубцевание роговицы как результат предыдущего разрыва. 2. Прогрессирующая потеря глубины стромы роговицы, особенно в центре. 3. Высокая степень близорукости с нормальной или умеренно увеличенной осевой длиной 4. Отслойка сетчатки. 5. Глухота, часто со смешанными проводящими и сенсорными компонентами, прогрессирующая, нередко с выпадением более высоких частот («наклонная» звуковая тональность сигнала). 6. Избыточно податливая барабанная перепонка. 7. Дисплазия тазобедренного сустава. 8. Мышечная гипотония в младенчестве, обычно умеренная. 9. Сколиоз. 10. Арахнодактилия. 11. Гипермобильность периферических суставов. 12. Плоскостопие, <i>hallux valgus</i> . 13. Мягкие контрактуры пальцев (особенно 5-го). 14. Мягкая, бархатистая, полупрозрачная кожа	<i>ZNF469</i> — цинк-проводящий протеин с неизвестной функцией; <i>PRDM5</i> — ДНК-транскрипционный фактор семейства PR/SET
Для постановки диагноза необходимо наличие первого или любого большого и трех малых критериев		
<b>10. Спондилодиспластический тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 612350</b>		
1. Прогрессирующая задержка физического развития. 2. Тяжелая врожденная мышечная гипотония. 3. Переразгибание конечностей	1. Повышенная эластичность, мягкость, истончение, полупрозрачность кожи. 2. Плоскостопие. 3. Задержка моторного развития. 4. Остеопения. 5. Задержка когнитивного развития	<i>B4GALT7</i> — галактозилтрансфераза I; <i>B3GALT6</i> — галактозилтрансфераза II; <i>SLC39A13</i> — гомодимерный трансмембранный протеин 13 (ZIP13)
<b>Ген-специфические малые критерии</b>		
<i>B4GALT7</i>	<i>B3GALT6</i>	<i>SLC39A13</i>
1. Радикулярный синостоз. 2. Двусторонние контрактуры локтевого сустава с ограничением движения. 3. Гипермобильность суставов. 4. Односторонняя поперечная складка ладони. 5. Характерные черепно-лицевые изменения <sup>IV</sup> . 6. Характерные рентгенологические изменения <sup>V</sup> . 7. Гиперметропия тяжелой степени. 8. Помутнение роговицы	1. Кифосколиоз (врожденный или прогрессирующий с ранним развитием). 2. Гипермобильность суставов, генерализованная, или ограничивающаяся дистальными суставами, с вывихами. 3. Суставные контрактуры (врожденные или прогрессирующие), особенно на руках. 4. Характерные пальцы (тонкие, суженные, арахнодактилия, с широкими, лопаткообразными дистальными фалангами). 5. Эквиноварусная деформация стоп. 6. Характерные черепно-лицевые изменения <sup>VI</sup> . 7. Изменение цвета, диспластический рост зубов. 8. Характерные рентгенологические изменения <sup>VII</sup> . 9. Остеопороз с множественными спонтанными переломами. 10. Аневризма восходящей аорты. 11. Гипоплазия легких, рестриктивные изменения	1. Экзофтальм, голубоватые склеры. 2. Морщинистые ладони. 3. Атрофия мышц тенара и конусообразные пальцы. 4. Гипермобильность периферических суставов. 5. Характерные рентгенологические изменения <sup>VIII</sup>
Для постановки диагноза необходимо сочетание первого и второго больших критериев либо наличие характерных рентгенологических изменений и любых трех малых критериев (общих или ген-специфических)		

Продолжение табл. 1 (Table 1 (continued))

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
<b>11. Мышечно-контрактурный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 615539</b>		
1. Врожденные множественные контрактуры, приводяще-сгибательная и/или эквиноварусная деформация стоп. 2. Характерные черепно-лицевые особенности, проявляющиеся при рождении или в раннем возрасте <sup>IX</sup> . 3. Характерные кожные изменения: гиперэластичность кожи, легкая травмируемость, хрупкость, атрофические рубцы, морщинистые ладони	1. Периодические/хронические вывихи. 2. Деформации грудной клетки (плоская, воронкообразная). 3. Деформации позвоночника (сколиоз, кифосколиоз). 4. Характерные пальцы (конусовидные, тонкие, цилиндрические). 5. Прогрессирующие деформации стоп (плоские, вальгусные, полые). 6. Большие подкожные гематомы. 7. Хронический запор. 8. Дивертикулы толстой кишки. 9. Пневмоторакс/гемопневмоторакс. 10. Нефролитиаз/цистолитиаз. 11. Гидронефроз. 12. Крипторхизм. 13. Косоглазие. 14. Нарушения (близорукость, астигматизм). 15. Глаукома/повышенное внутриглазное давление	<i>CHST14</i> — карбогидратсульфотрансфераза; <i>DSE</i> — дерматансульфатэпимераза
Для постановки диагноза необходимо: при рождении и в периоде раннего детства сочетание первого и второго больших критериев; в подростковом периоде — сочетание первого и третьего больших критериев		
<b>12. Миопатический тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 616471</b>		
1. Врожденная мышечная гипотония и/или атрофия, улучшающаяся с возрастом. 2. Проксимальные суставные контрактуры (колени, бедра, локоть). 3. Гипермобильность периферических суставов	1. Мягкая рыхлая кожа. 2. Атрофические рубцы. 3. Задержка моторного развития. 4. Миопатия по данным биопсии мышц	<i>COL12A1</i> — коллаген XII типа
Для постановки диагноза необходимо наличие первого большого критерия в сочетании с другим большим; наличие первого большого критерия в сочетании с тремя малыми		
<b>13. Периодонтальный (зубной) тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130080</b>		
1. Тяжелый периодонтит с ранним началом. 2. Слабость закрепления зубов в деснах. 3. Бляшки на передней поверхности голени. 4. Аналогичная клиническая симптоматика у родственника первой степени родства	1. Синячковость. 2. Гипермобильность суставов, в основном периферическая. 3. Гиперрастяжимость, хрупкость кожи, аномальные рубцы (широкие или атрофические). 4. Увеличение частоты инфекций. 5. Грыжи. 6. Марфаноподобные черты лица. 7. Акрогерия (атрофия кожи на пальцах стоп и кистей). 8. Рельефная сосудистая сеть	<i>C1R</i> или <i>C1S</i> — субъединицы C1g и C1s первого компонента классического пути комплемента
Для постановки диагноза необходимо наличие первого или второго большого или двух больших и одного малого критериев		
<sup>I</sup> Признаки системного вовлечения соединительной ткани для диагностики гипермобильного типа [6]: 1) мягкая или бархатистая кожа; 2) легкая гиперрастяжимость кожи; 3) стрии в паху, на бедрах, груди и/или животе у подростков без предыдущего значительного увеличения или потери массы тела; 4) двусторонние пьезогенные папулы; 5) повторные или множественные абдоминальные грыжи/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) скудность 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, основанный на строгих эхокардиографических критериях; 12) дилатация корня аорты более 2STD по Z-критерию. <sup>II</sup> Мышечно-скелетные осложнения: 1) боль в двух и более конечностях, повторяющаяся ежедневно в течение как минимум 3 месяцев; 2) хроническая распространенная боль в течение 3 месяцев; 3) повторные суставные вывихи и нестабильность, не связанные с травмой: а) три и более атравматических вывиха в одном суставе или два и более вывиха в двух разных суставах в разное время; б) медицинское подтверждение нестабильности суставов в двух различных областях, не связанных с травмой.		

Окончание табл. 1 (Table 1 (continued))

<p><sup>III</sup> Критерии исключения: 1) отсутствие необычной хрупкости кожи; 2) исключение других наследуемых и приобретенных заболеваний соединительной ткани, в том числе 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.</p> <p><sup>IV</sup> Характерные черепно-лицевые изменения, ассоциированные с мутациями <i>B4GALT7</i>: треугольное лицо, телекант, экзофтальм, маленький рот, низко расположенные уши, редкие волосы, аномалии зубного ряда, плоское лицо, широкий лоб, голубые склеры, расщелины нёба, раздвоенный нёбный язычок.</p> <p><sup>V</sup> Характерные рентгенологические изменения, ассоциированные с мутациями <i>B4GALT7</i>: синостоз лучелоктевого сустава, расширение метафизов (браслеты), остеопения, вывих или подвывих головки лучевой кости, короткие ключицы с широкими медиальными концами.</p> <p><sup>VI</sup> Характерные черепно-лицевые изменения, ассоциированные с мутациями <i>B3GALT6</i>: гипоплазия средней зоны лица, шишковатый лоб, экзофтальм или выпученные глаза, голубые склеры, косые морщины век, вдавленная переносица, длинная верхняя губа, низко расположенные уши, микрогнатия, аномалии зубов, расщелины нёба, редкие волосы.</p> <p><sup>VII</sup> Характерные рентгенологические изменения, ассоциированные с мутациями <i>3GALT6</i>: увеличение поперечных размеров тел позвонка, передний клюв тела позвонка, короткая подвздошная кость, выступающий малый вертел бедра, дисплазия тазобедренного сустава, выступающие метафизы, метафизарная дисплазия головки бедренной кости, смещение локтя, вывих головки лучевой кости, перекрут или искривление длинных костей, генерализованный остеопороз, излеченные переломы.</p> <p><sup>VIII</sup> Характерные рентгенологические изменения, ассоциированные с мутациями <i>SLC39A13</i>: увеличение поперечных размеров тел позвонков от легкой до умеренной, остеопения тел позвонков от легкой до умеренной, маленькая подвздошная, короткая подвздошная кость, плоские проксимальные эпифизы бедра, короткие/широкие шейки бедра.</p> <p><sup>IX</sup> Характерные черепно-лицевые особенности включают: большой родничок, гипертелоризм, короткие и косые морщины век, голубые склеры, короткий нос с гипоплазией столбика, низко расположенные и перекрученные уши, высокое нёбо, удлинённый фильтр носа, тонкая верхняя губа, маленький рот, незначительный сдвиг верхней челюсти кзади (микроретрогнатия)</p>
---

Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф., и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 5–39. [Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF, et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(2): 5-39. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED725-39.
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia: guidelines for doctors. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2009. (In Russ.)]
3. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Ч. 2 // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 5. – № 3. – С. 53–79. [Polyorganic disorders in dysplasia of connective tissue in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. Part 2. *Problems of pediatric nutritionology*. 2017;15(3):53-79. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79.
4. Alazami AM, Al-Qattan SM, Faqeih E, et al. Expanding the clinical and genetic heterogeneity of hereditary disorders of connective tissue. *Hum Genet*. 2016;135(5):525-540. doi: 10.1007/s00439-016-1660-z.
5. Beighton P, Paeppe AD, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*. 1998;77(1):31-37. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o.
6. 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(1):8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552.
7. Singh RR, Luthra R, Routbort MJ, et al. Implementation of next generation sequencing in clinical molecular diagnostic laboratories: advantages, challenges and potential. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2016;1(1): 109-120. doi: 10.1080/23808993.2015.1120401.
8. Weerakkody RA, Vandrovцова J, Kanonidou C, et al. Targeted next-generation sequencing makes new molecular diagnoses and expands genotype-phenotype relationship in Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med*. 2016;18(11):1119-1127. doi: 10.1038/gim.2016.14.

### ◆ Информация об авторах

Вадим Геннадиевич Арсентьев — д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академии им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: rainman63@mail.ru.

### ◆ Information about the authors

Vadim G. Arsentev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Childhood Illness. Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rainman63@mail.ru.

## ◆ Информация об авторах

*Тамара Ивановна Кадурина* – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tikadurina@mail.ru.

*Лариса Николаевна Аббакумова* – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии имени проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: v-abbakoumov@yandex.ru.

## ◆ Information about the authors

*Tamara I. Kadurina* – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of Department of Medical Genetics. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tikadurina@mail.ru.

*Larisa N. Abbakumova* – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: v-abbakoumov@yandex.ru.