

УДК 616.5-007.23

СИНДРОМ ЧЕРНОГУБОВА — ЭЛЕРСА — ДАНЛОСА НА СТЫКЕ КЛИНИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

В.В. Мордовцева, В.В. Гладко
Медицинский институт непрерывного образования
ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва

Адрес для переписки:

Мордовцева Вероника Владимировна, gveesha@mail.ru

Ключевые слова: наследственные заболевания соединительной ткани, повышенная растяжимость кожи, гипермобильность суставов.



Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.



Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Аннотация

Наследственные заболевания с преимущественным поражением соединительной ткани характеризуются кожными проявлениями, гипермобильностью суставов, а в ряде случаев — патологией других органов и систем. В статье приводится обзор наиболее значимых проявлений данного синдрома.

Для цитирования:

Мордовцева В.В., Гладко В.В. Синдром Черногубова — Элерса — Данлоса на стыке клинических специальностей. Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2023. — Т. 3. — № 1. — С. 24-28. — DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-1-24-28.

CHERNOGUBOV — EHLERS — DANLOS SYNDROME AT THE INTERSECTION OF CLINICAL SPECIALTIES

V.V. Mordovtseva, V.V. Gladko
Medical Institute of Continuing Education,
Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

For correspondence:

Mordovtseva Veronika Vladimirovna, gveesha@mail.ru

Key words: hereditary connective tissue diseases, cutis hyperelastica, joint hypermobility.



The authors received no financial support for the research.



The authors declare that there is no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

For citation:

Mordovtseva V.V., Gladko V.V. Chernogubov — Ehlers — Danlos syndrome at the intersection of clinical specialties. Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2023. — V. 3. — No 1. — P. 24-28. — DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-1-24-28.

Summary

The majority of patients with hereditary connective tissue diseases have cutaneous signs, joint hypermobility and sometimes pathology of other organs and systems. The review of the major symptoms of this syndrome is given in the article.

Введение

Синдром гиперэластичной кожи был впервые детально описан нашим соотечественником, врачом-дерматологом А.Н. Черногубовым более 100 лет назад и представлен им на заседании Московского дерматовенерологического общества в 1891 г., а десятилетием позже его последовательно описали датчанин Е. Ehlers (1901) и француз Н.А. Danlos (1908) [1, 2]. Название синдрому было дано в 1936 г. известным английским дерматологом F.P. Weber, который предпочел проигнорировать первенство А.Н. Черногубова, хотя непредвзятые зарубежные специалисты до сих пор считают его описание самым лучшим [3]. Кстати, в 1978 г. публикация А.Н. Черногубова была переведена на английский язык, но закономерно предана забвению [4]. Интересно, что в России многие практикующие сегодня врачи вообще все симптомы синдрома рассматривают как «недифференцированную дисплазию соединительной ткани», противопоставляя ее известным нозологическим формам. Очень важно понимать, что обозначение «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» является искусственным, оно ничем не обосновано и создает путаницу в терминологии. Достаточно просто сказать, что подобной формулировки нет и во всеобъемлющем каталоге генетически обусловленных заболеваний человека (электронная обновляемая версия OMIM).

С широким спектром проявлений синдрома встречаются врачи разных специальностей, однако в современных научных статьях признается факт гиподиагностики этого заболевания [2, 5]. Междисциплинарный диалог не всегда получается, и во многих случаях происходит односторонний анализ симптомов в рамках конкретной узкой специальности. Так, например, в течение многих лет ревматологи в разных странах высказывали предположение о наследственной природе так называемого синдрома гипермобильности суставов. Впервые об изолированном поражении суставов у группы больных сообщили J.A. Kirk с соавт. в 1967 г. [6]. Значительная часть пациен-

тов не предъявляли жалоб и оставались бессимптомными при дальнейшем наблюдении, однако у части больных наблюдались неспецифические жалобы в виде повышенной утомляемости, недомогания, костно-мышечных болей и тревожности. Позднее были описаны дополнительные симптомы с вовлечением в процесс органа зрения и кожи, что на практике привело к необходимости дифференцировать данное состояние с синдромом Марфана, синдромом Черногубова — Элерса — Данлоса и несовершенным остеогенезом — важнейшими наследственными заболеваниями с преимущественным поражением соединительной ткани [7–9]. Перечень основных проявлений синдромов представлен в таблице 1.

Как видно из таблицы, в характеристиках указанных синдромов имеются общие черты, но в одних случаях они являются кардинальными симптомами, а в других — слабовыраженными или единственными признаками. Помимо этого надо учитывать, что для большинства наследственных заболеваний в принципе характерна переменная экспрессивность признаков, и каждый из синдромов может быть представлен лишь частью из всех возможных симптомов. В том числе и «марфаноидный» фенотип не считается более строго патогномоничным для синдрома Марфана. В настоящее время признается, что с определенной частотой он встречается при ряде других патологических состояний [10], в том числе:

- Врожденная арахнодактилия с контрактурами;
- Семейная аневризма грудного отдела аорты;
- Семейное расслоение стенки аорты;
- Семейная эктопия хрусталика;
- Семейный марфаноидный фенотип;
- MASS-фенотип (пролапс митрального клапана, расширение аорты, изменения кожи и скелета);
- Семейный пролапс митрального клапана;
- Синдром Стиклера;
- Гомоцистинурия;
- Синдром Черногубова — Элерса — Данлоса.

Все это лишь подтверждает тот факт, что так называемые марфаноидные характеристики являются вполне дифференцированными, генетически обусловленными признаками, наблюдающимися при разных заболеваниях с поражением соединительной ткани. Голубые склеры, ранее считавшиеся патогномоничным проявлением несовершенного остеогенеза, сейчас признаются неспецифическим проявлением врожденного дефекта коллагена. Гиперэластичность кожи, сопровождающаяся возникновением множественных экхимозов при малейшей травме, плохим заживлением ран и повышенной склонностью к атрофическим рубцам, описана также у больных с синдромом Марфана, а патологическая ломкость костей встречается при всех трех синдромах. Поэтому неудивительно, что на практике у врачей разных специальностей возникают трудности дифференциальной диагностики, особенно при стертых формах заболеваний. Согласно современным представлениям, молекулярно-генетическая диагностика должна быть решающим методом в подтверждении диагноза, но

Таблица 1. Перечень основных проявлений важнейших генетических заболеваний соединительной ткани

Синдром Марфана	Несовершенный остеогенез	Синдром Черногубова — Элерса — Данлоса
Аутосомно-доминантный тип наследования	Аутосомно-доминантный тип наследования	Гетерогенная группа заболеваний
«Марфаноидный» фенотип: – арахнодактилия, – высокий рост, – длинные конечности, – деформация грудины (pectus excavatum/carinatum), – сколиоз	Ломкость костей	Повышенная эластичность кожи
Эктопия хрусталика	Низкий рост	Плохое заживление ран с формированием атрофических рубцов
Гипермобильность суставов	Гипермобильность суставов	Гипермобильность суставов
Расширение аорты	Голубые склеры	Генерализованная несостоятельность соединительной ткани, в т. ч. внутренних органов

до сих пор его возможности при рассматриваемых заболеваниях в силу разных причин, в том числе трудоемкости и дороговизны, сильно ограничены.

Что касается синдрома гипермобильности суставов, то в настоящее время его принято рассматривать в спектре минимальных проявлений III типа синдрома Черногубова — Элерса — Данлоса [11]. Следует сказать, что гипермобильность суставов, не сопровождающаяся другими клиническими симптомами, встречается часто, а у детей может быть физиологической нормой. При использовании стандартных диагностических рекомендаций Jelsma et al. (2013) выявили гипермобильность у 64% детей с задержкой моторного развития и у 33% детей с нормальным развитием [12]. У девочек и представителей монголоидной расы данный феномен наблюдается чаще, и с возрастом частота выявления гипермобильности снижается. Однако, по оценкам экспертов, примерно 30% взрослых имеют гипермобильные суставы, что, как правило, выявляется случайно в ходе медицинского осмотра. Наличие жалоб и дополнительной симптоматики у лиц с чрезмерно подвижными суставами говорит в пользу III типа синдрома Черногубова — Элерса — Данлоса. Он относительно часто встречается, но по данным из литературных источников значительно реже диагностируется. Тем не менее в некоторых странах в специализированных ревматологических клиниках диагноз синдрома гипермобильности ставят чаще, чем диагноз анкилозирующего

спондилита или псориатического артрита [13]. Не вызывает сомнений, что проявления гипермобильности суставов нельзя игнорировать, и уже в детском возрасте важно формировать группы риска по возможным костно-мышечным осложнениям (например, в результате травм) или в плане появления с возрастом других симптомов, например поражения сердечно-сосудистой системы. В зависимости от типа синдрома и жалоб больные в течение жизни наблюдаются у кардиолога, офтальмолога, ревматолога, невролога, психиатра даже без формального диагноза генетического заболевания. В частности, болевой синдром может напоминать и приниматься за фибромиалгию. Неврологическая и психиатрическая симптоматика, включая депрессию и склонность к суициду, рассматривается вне основной патологии [14]. Многие пациенты страдают от функциональных нарушений вегетативной нервной системы, из которых наиболее часто обнаруживается синдром постуральной ортостатической тахикардии [15].

В 2017 г. международная классификация синдрома была пересмотрена с учетом новых данных [16]. В настоящее время выделяют 13 типов синдрома без порядковой нумерации римскими цифрами, которая была в старой классификации. Частота встречаемости каждого типа сильно варьирует. Наиболее часто встречается гипермобильность суставов (1:5000) и классический тип (1:20000). Диагноз ставят на основании сочетания признаков, которые подробно описаны в таблице 2.

Таблица 1. Диагностические критерии синдрома Черногубова — Элерса — Данлоса

Рекомендуется ставить диагноз при наличии одного и более из основных критериев в сочетании с дополнительной симптоматикой. Жирным шрифтом в таблице выделены характерные признаки каждого типа			
Тип синдрома, наследование	Основные критерии	Дополнительные критерии	Генетическая аномалия
Классический (объединяет I и II типы старой классификации) Аутосомно-доминантный тип наследования	Повышенная растяжимость кожи Широкие атрофические рубцы Гипермобильность суставов	Мягкая бархатистая кожа Моллюскоподобные псевдоопухоли Осложнения гипермобильности суставов (растяжение связок, дислокации и подвывихи, плоскостопие) Гипотония мышц Задержка моторного развития Повышенная склонность к травматизации кожи Повышенная растяжимость и непрочность других тканей (например, грыжи, в том числе послеоперационные) Дистония шейного отдела позвоночника Отягощенный семейный анамнез	Аномалия коллагена V или I (редко) типа Мутации генов COL5A1 COL5A2 COL1A1
Классический с недостаточностью тенасцина Аутосомно-рецессивное наследование	Проявления классического типа в сочетании со снижением в крови тенасцина-X не менее чем на 50% по сравнению с нормой	Преимущественная гипермобильность плечевого и голеностопного суставов Периферические отеки Деформации стоп Полинейропатия Опущение внутренних органов Атрофия и слабость мышц	Мутации гена тенасцина TNXB
Гипермобильность суставов (тип III старой классификации) Аутосомно-доминантное наследование	Слабо выраженные кожные симптомы Генерализованная гипермобильность суставов	Рецидивирующие дислокации суставов Хроническая боль в суставах/конечностях Отягощенный семейный анамнез Патология височно-нижнечелюстного сустава со смещением диска Резистентность к лидокаину при малых хирургических и стоматологических вмешательствах	Первичный дефект неизвестен
Сосудистый (ранее тип IV) Аутосомно-доминантное наследование	Тонкая, просвечивающая кожа Непрочность или разрывы артерий, стенок кишечника, матки во время беременности Склонность кожи к травматизации Характерное лицо	Акрогерия Гипермобильность мелких суставов Разрывы мышц и сухожилий Косолапость Раннее варикозное расширение вен Артериовенозные фистулы Пневмоторакс/пневмогемоторакс Десневые карманы Отягощенный семейный анамнез Случаи внезапной смерти ближайших родственников	Аномалии коллагена III (редко — I) типа Мутации генов COL3A1 COL1A1 c.934C>T, p.(Arg312Cys) c.1720C>T, p.(Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)

Сердечно-клапанный Аутосомно-рецессивное наследование	Выраженные дефекты клапанов сердца	Деформация грудины Чрезмерная подвижность суставов Повышенная растяжимость кожи	Аномалии коллагена I типа Мутации гена COL1A2
Кифосколиотический (ранее тип VI) Аутосомно-рецессивное наследование	Генерализованная гипермобильность суставов Выраженная гипотония мышц при рождении Врожденный прогрессирующий сколиоз, кифосколиоз Непрочность склер и разрыв глазного яблока В случае мутации гена PLOD1 в моче в 2–9 раз повышено соотношение дезоксиридинолин/пиридинолин (ДПИД/ПИД)	Повышенная ранимость тканей, включая кожу Атрофические рубцы Разрывы сосудов Марфаноидный фенотип Микрокорнеа Радиологически подтвержденная остеопения Семейный анамнез Респираторные нарушения	Мутации генов PLOD1 FKBP14
Артрохалазия (ранее типы VIIA и VIIB) Аутосомно-доминантное наследование	Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов с подвывихами Врожденный двусторонний вывих бедра	Повышенная растяжимость кожи Повышенная склонность тканей к травматизации Атрофические рубцы Множественные экхимозы Мышечная гипотония Кифосколиоз Рентгенологически подтвержденная незначительная остеопения	Аномалии коллагена I типа Мутации генов COL1A1, COL1A2
Дерматоспараксис (ранее тип VII C) Аутосомно-рецессивное наследование	Выраженная склонность кожи к травматизации Избыточная, складчатая кожа	Мягкая тестообразная консистенция кожи Характерное лицо Голубые склеры Короткие пальцы, низкий рост Множественные экхимозы Преждевременный разрыв плодных оболочек Позднее закрытие родничков Грыжи крупных размеров (паховая, пупочная)	Мутации гена ADAMTS-2
Спондило-диспластический Аутосомно-рецессивное наследование	Гипотония мышц Низкий рост и искривление конечностей	Повышенная растяжимость кожи Задержка моторного развития Когнитивные нарушения	Мутация генов B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13
Мышечно-контрактурный Аутосомно-рецессивное наследование	Повышенная растяжимость кожи Множественные контрактуры Ранние краниофациальные деформации	«Старческие» ладони Мочекаменная болезнь Косолапость	Мутация генов CHST14 DSE
Миопатический Аутосомно-рецессивное или аутосомно-доминантное наследование	Врожденная атрофия и слабость мышц, уменьшающаяся с возрастом Контрактуры проксимальных суставов	Чрезмерная подвижность суставов Задержка моторного развития	Аномалия коллагена XII типа Мутация гена COL12A1
С периодонтитом (ранее тип VIII) Аутосомно-доминантное наследование	Тяжелый периодонтит с ранним началом Рецессия десен	Претибиальные бляшки Повышенная склонность к травматизации кожи Гипермобильность суставов Повышенный риск инфекций	Мутация генов C1R C1S
Синдром хрупкой роговицы Аутосомно-рецессивное наследование	Хрупкая роговица с угрозой разрыва Голубые склеры Ранний кератоконус и кератоглобус Тяжелая миопия Отслойка сетчатки	Глухота Легкие контрактуры пальцев Гипермобильность дистальных суставов	Мутация генов ZNF469 PRDM5

Заключение

С практической точки зрения всегда следует помнить, что у одного пациента возможно сочетание признаков разных нозологических форм, а на первое место в клинической картине могут выходить неожиданные симптомы и поражение других органов и систем. Ведение пациентов с признаками генетически детерминированной патологии соединительной ткани обычно требует междисциплинарного подхода. Синдром Черногубова — Элерса — Данлоса — наиболее часто встречающееся заболевание из всего спектра патологии этого типа, при этом чрезмерная подвижность суставов может быть первым или основным его проявлением. В качестве универсального подхода следует рекомендовать исследование подвижности суставов у каждого ребенка на педиатрическом приеме или во время диспансеризации [17, 18]. Гипермобильность оценивают в следующих суставах справа и слева: разгибание в пятом метакарпофаланговом суставе на 90°; приведение большого пальца к внутренней поверхности предплечья (рис. 1); перераз-



Рис. 1. Гипермобильность суставов при синдроме Черногубова — Элерса — Данлоса

гибание в локтевом суставе свыше 10° ; переразгибание в коленном суставе свыше 10° ; сгибание в поясничном отделе позвоночника с прямыми ногами и упором ладонями в пол. Повышенную растяжимость кожи оценивают путем оттягивания кожи и подкожных тканей в нескольких локализациях: 1) внутренняя поверхность предплечья недоминантной руки, дистальные участки предплечий и тыла кистей (растяжимость до 1,5 см), 2) область шеи, локтевых и коленных суставов (растяжимость до 3 см) (рис. 2). Тщательный сбор анамнеза и осмотр кожи позволяют уже на первичном приеме сформировать группы пациентов, которым требуется диспансерное наблюдение, консультации специалистов и лечебно-профилактические мероприятия, а также медико-генетическое консультирование для членов семей.



Рис. 2. Повышенная растяжимость кожи при синдроме Черногубова – Элерса – Данлоса

Список литературы

1. Tschernogobow A. Cutis laxa (Moscow Dermatologic and Venereologic Society, November 1891). *Mhft Prakt Derm*; 1892;14e76.
2. Castori M. Ehlers-danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol*. 2012;2012:751768.
3. Hamonet C., Ducret L., Baeza-Velasco C.L., Layadi K. Ehlers-Danlos-Tschernogobow: Histoire contralée de la maladie. *Hist Sci Med*. 2016 Jan-Mar; 50 (1): 29–41. French. PMID: 27349123.
4. Denko C.W. Chernogubov's syndrome: a translation of the first modern case report of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Rheumatol*. 1978 Fall;5(3):347–52.
5. Islam M., Chang C., Gershwin M.E. Ehlers-Danlos Syndrome: Immunologic contrasts and connective tissue comparisons. *J Transl Autoimmun*. 2020 Dec 20;4:100077.
6. Kirk J.A., Ansell B.M. Bywaters EGL. The hypermobility syndrome: musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis*. 1967;26:419–425.
7. Mishra M.B., Ryan P., Atkinson P. et al. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol*1996;35:861–6.
8. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child* 1999;80:188–91.
9. Tofts L.J., Elliot E.J., Munns C. et al. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. *Pediatric Rheumatology* 2009, 7:1
10. F. Malfait, A.J. Hakim, A. De Paepe and R. Grahame. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology* 2006;45:502–507.
11. Tinkle B., Castori M., Berglund B., Cohen H., Grahame R., Kazkaz H., Levy H. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar; 175 (1): 48–69.
12. Jelsma L.D., Geuze R.H., Klerks M.H., et al. The relationship between joint mobility and motor performance in children with and without the diagnosis of developmental coordination disorder Jelsma et al. *BMC Pediatrics* 2013, 13:35.
13. van der Giessen L.J., Liekens D., Rutgers K.J.M., et al. Validation of Beighton score and prevalence of connective tissue signs in 773 Dutch children. *J of Rheum* 2001, 28:2726–2730.
14. Bulbena A., Baeza-Velasco C., Bulbena-Cabre A., Pailhez G., Critchley H., et al. (2017) Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 175: 237–245.
15. Hamonet C., Brissot R., Anne Gompel A., Baeza-Velasco C., Guinchat V., et al. (2018) Ehlers-Danlos Syndrome, contribution to clinical diagnosis about 853 cases. *EC neurology*10: 6.
16. Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar; 175 (1): 8–26.
17. Adib N., Davies K., Grahame R., Woo P., Murray K.J. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)*. 2005Jun; 44 (6): 744–50.
18. Smits-Engelsman B., Klerks M., Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hyper mobility in children. *J Pediatr* 2011, 158 (1): 119–123.