



Инвалидизация пациентов с дисплазией соединительной ткани: случайность или закономерность?

Викторова И. А.¹, Полтавцева А. М.¹, Голошубина В. В.¹, Иванова Д. С.¹, Петренко М. В.¹, Адырбаев А. М.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Ленина, 12; г. Омск, 644099, Россия)

² БУЗОО «КМХЦ МЗОО», (ул. Булатова, 103, г. Омск, 644007, Россия)

Для цитирования: Викторова И. А., Полтавцева А. М., Голошубина В. В., Иванова Д. С., Петренко М. В., Адырбаев А. М. Инвалидизация пациентов с дисплазией соединительной ткани: случайность или закономерность? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 91–98 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-91-98

✉ Для переписки:

**Викторова Инна
Анатольевна**

Викторова Инна Анатольевна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней; главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике (семейной медицине) Министерства здравоохранения Омской области

Полтавцева Анастасия Максимовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней

Голошубина Виктория Владимировна, к. м. н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней

Иванова Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней

Петренко Марина Владимировна, студентка 6 курса лечебного факультета

Адырбаев Альберт Маратович, к. м. н., заведующий дневным стационаром, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования

Резюме

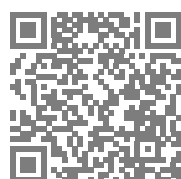
Термин «дисплазия соединительной ткани» так прочно вошел в медицинскую практику на территории постсоветского пространства, что многие специалисты не стремятся верифицировать моногенные синдромы, нередко скрывающиеся за привычным обликом пациента с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Из клинической практики практически исчезли пациенты с диагнозами «синдром Марфана», «синдром Элерса-Данло», но появилось большое количество пациентов с недифференцированной ДСТ. Отсутствие стремления клинической и генетической верификации наследственных болезней соединительной ткани с анализом и осмыслением фактов тормозит продуктивное развитие этой области научных знаний и приводит порой к инвалидизирующим, и даже фатальным последствиям у таких пациентов.

Цель работы: оценка причин инвалидизации в семьях с фенотипической протяженностью проявлений дисплазии соединительной ткани и её связи с мутациями в генах.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ документации наблюдающихся на кафедре пациентов с ДСТ синдромными и недифференцированными формами ($n = 123$) для оценки причин инвалидизации. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт, выписок из историй болезни, изучен семейный анамнез трех семей с осмотром всех доступных родственников первой степени родства. Для установления синдромных форм ДСТ применены согласительные критерии и проведены генетические обследования пробандов в лаборатории молекулярной патологии Геномед.

Результаты. Из 123 человек за период наблюдения от 3 до 21 года отмечена инвалидизация в 44 случаях, средний возраст $41 \pm 12,5$ лет. Причины инвалидизации поделены на группы: костно-суставные и вертеброгенные ($n=9$), кардиальные и сосудистые ($n=7$), бронхо-легочные ($n=6$), неврологические ($n=4$), офтальмологические ($n=3$), сурдологические ($n=2$), нефрологические ($n=1$) и другие ($n=12$). Представлены три семьи с ДСТ, наблюдающиеся изначально с недифференцированной ДСТ или синдромом Элерса-Данло. Первая семья с гипермобильным синдромом и снижением минеральной плотности костной ткани в сочетании с голубыми склерами и множественными переломами: установлен несовершенный остеогенез у дочери пробанда, предотвращена инвалидизация по тугоухости. Вторая семья с двусторонним врожденным вывихом тазобедренных суставов в нескольких поколениях, гипермобильным синдромом и инвалидизирующим остеоартритом. У пробанда (66 лет) — инвалида с детства по поводу двустороннего врожденного вывиха тазобедренных суставов, двусторонним протезированием тазобедренных суставов и аксональной нейропатией были обнаружены новые варианты мутаций в гене коллагена 1 типа A1 с неизвестными клиническими значениями патогенности, возможно ассоциированными с синдромом Элерса-Данло (1 типа или артрохлазийного типа) или с несовершенным остеогенезом. Третья семья с гипермобильным синдромом и гиперэластичной кожей

EDN: RQMZYR



(синдром Элерса-Данло клинически, не подтвержден генетически), у пробанда (45 лет) инвалидизирующая патология почек с заместительной почечной терапией и трансплантацией почки, в сочетании с тугоухостью. Полногеномное секвенирование у пробанда не выявило мутаций в зоне патогенности. У дочери пробанда коррекция образа жизни и нефрологическая протекция позволили затормозить нарушения почечных функций (которые могли привести к инвалидизации как у пробанда). Практической значимостью описанных клинических наблюдений является подтверждение наличия выраженной фенотипической протяженности проявлений дисплазии соединительной ткани в семьях с возникновением инвалидизации по разным причинам, связанным с дефектом соединительной ткани.

Заключение. Представленные клинические наблюдения показывают необходимость ранней диагностики при выявлении признаков дисплазии соединительной ткани, включая не только согласованные классификационные критерии моногенных синдромов, но и молекулярно-генетические исследования, что обеспечивает адекватность лечебных мероприятий на более ранних этапах. Реабилитационные мероприятия в третьем клиническом наблюдении показали, что образ жизни может оказывать влияние на экспрессию генов с уменьшением выраженности симптомов и риска инвалидизации. Маскирование таких пациентов термином «недифференцированная дисплазия соединительной ткани», особенно в научных работах, на наш взгляд, недопустимо, особенно в случаях инвалидизирующих и тем более ранних смертельных событий в семьях с ДСТ.

Ключевые слова: молекулярно — генетическое исследование, синдром Элерса-Данло, дисплазия соединительной ткани, инвалидизация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Disability in hereditary forms of connective tissue dysplasia: causes, manifestations, ways of rehabilitation

I. A. Viktorova¹, A. M. Poltavtseva¹, V. V. Goloshubina¹, D. S. Ivanova¹, M. V. Petrenko¹, A. M. Adyrbayev^{1,2}

¹ Omsk State Medical University, (12, Lenina str., Omsk 644099, Russia)

² Clinical Medical and Surgical Center V.G. Berezhnoy, (103, Bulatova Str., Omsk, 644007, Russia)

For citation: Viktorova I. A., Poltavtseva A. M., Goloshubina V. V., Ivanova D. S., Petrenko M. V., Adyrbayev A. M. Disability in hereditary forms of connective tissue dysplasia: causes, manifestations, ways of rehabilitation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 91–98. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-91-98

✉ **Corresponding author:**

Inna A. Viktorova

Inna A. Viktorova, MD, PhD, doctor of medical science, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases Omsk State Medical University; Chief Freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice (Family Medicine); ORCID: 0000–0001–8728–2722, SPIN: 5171–5592

Anastasia M Poltavtseva, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases; ORCID: 0000–0002–5342–9279

Victoria V. Goloshubina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases; ORCID: 0000–0003–1481–8842

Daria S. Ivanova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases; ORCID: 0000–0002–4145–7969, SPIN: 3877–1500

Marina V. Petrenko, 6th year student of the Faculty of Medicine; ORCID: 0009–0003–2077–0942

Albert M. Adyrbayev, Candidate of Medical Sciences, head of the day patient facility at the Clinical medical and surgical center, Assistant of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of Additional Professional Education; ORCID: 0000–0003–1003–8953, SPIN: 3901–9921

Summary

The term “connective tissue dysplasia” has become so ingrained in medical practice in the post-Soviet space that many specialists are reluctant to verify the monogenic syndromes often hidden behind the familiar appearance of a patient with connective tissue dysplasia (CTD). Patients diagnosed with Marfan syndrome and Ehlers-Danlos syndrome have virtually disappeared from clinical practice, while a large number of patients with undifferentiated CTD have emerged. The lack of commitment to clinical and genetic verification of hereditary connective tissue diseases, including analysis and interpretation of the facts, hinders the productive development of this area of scientific knowledge and sometimes leads to disabling and even fatal consequences in such patients.

Objective: To evaluate the causes of disability in families with a phenotypic extension of connective tissue dysplasia manifestations and its association with gene mutations.

Materials and Methods. A retrospective analysis of the records of 123 patients with syndromic and undifferentiated forms of CTD observed at the department ($n = 123$) was conducted to assess the causes of disability. A retrospective analysis of outpatient charts and medical records was conducted, along with a family history review of three families and examination of all available first-degree relatives. To establish syndromic forms of CTD, consensus criteria were applied, and genetic testing of the probands was conducted in the Genomed Molecular Pathology Laboratory.

Results. Of the 123 patients, disability was noted in 44 cases during an observation period of 3 to 21 years; the average age was 41 ± 12.5 years. The causes of disability were divided into the following groups: osteoarticular and vertebrogenic ($n = 9$), cardiac and vascular ($n = 7$), bronchopulmonary ($n = 6$), neurological ($n = 4$), ophthalmological ($n = 3$), audiological ($n = 2$), nephrological ($n = 1$), and other ($n = 12$). Three families with CTD, initially observed with undifferentiated CTD or Ehlers-Danlos syndrome, are presented. The first family presented with hypermobility syndrome and decreased bone mineral density, accompanied by blue sclerae and multiple fractures. Osteogenesis imperfecta was diagnosed in the proband's daughter, and disability due to hearing loss was prevented. The second family presented with bilateral congenital hip dislocation in several generations, hypermobility syndrome, and disabling osteoarthritis. The proband (66 years old), disabled since childhood due to bilateral congenital hip dislocation, bilateral hip replacement, and axonal neuropathy, was found to have new mutations in the type I collagen A1 gene with unknown clinical pathogenicity significance, possibly associated with Ehlers-Danlos syndrome (type I or arthrocholasia type) or osteogenesis imperfecta. A third family with hypermobility syndrome and hyperelastic skin (Ehlers-Danlos syndrome, not confirmed genetically) is described. The proband (45 years old) has disabling kidney disease requiring renal replacement therapy and a kidney transplant, along with hearing loss. Whole-genome sequencing of the proband revealed no mutations in the pathogenic zone. In the proband's daughter, lifestyle modification and nephrological protection slowed the renal impairment (which could have led to disability, as in the proband). The practical significance of these clinical observations is the confirmation of a pronounced phenotypic prevalence of connective tissue dysplasia in families with disabilities arising from various causes associated with connective tissue defects.

Conclusion. The presented clinical observations demonstrate the need for early diagnosis upon detection of signs of connective tissue dysplasia, including not only agreed-upon classification criteria for monogenic syndromes but also molecular genetic testing, which ensures the adequacy of treatment at earlier stages. Rehabilitation measures in the third clinical observation demonstrated that lifestyle can influence gene expression, reducing the severity of symptoms and the risk of disability. In our opinion, masking such patients with the term "undifferentiated connective tissue dysplasia," especially in scientific papers, is unacceptable, especially in cases of disabling and, especially, early fatal events in families with CTD.

Keywords: molecular genetic testing, Ehlers-Danlos syndrome, connective tissue dysplasia, disability **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Введение

Термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) на территории постсоветского пространства так прочно вошел в медицинскую практику, что многие специалисты ревматологи, кардиологи, гастроэнтерологи и терапевты не стремятся верифицировать моногенные синдромы, нередко скрывающиеся за привычным обликом пациента «диспластика». По зарубежным и отечественным данным известно, что эти люди «мытарствуют» по специалистам от 2-х до 15-ти лет перед постановкой правильного диагноза, что свидетельствует о неэффективном использовании ресурсов медицинской помощи [1].

Из клинической практики практически исчезли пациенты с диагнозами «синдром Марфана», «синдром Элерса-Данло», но появилось большое количество пациентов с недифференцированной ДСТ. Отсутствие стремления клинической и генетической верификации наследственных болезней соединительной ткани с анализом и осмыслением фактов в этом направлении тормозит продуктивное развитие этой области научных знаний.

На сегодняшний день известно, что дисплазия соединительной ткани — это гетерогенная группа не только моногенных дефектов фибриллярных белков соединительной ткани, в частности фибриллина — синдром Марфана (СМ), или коллагена разных

типов — синдром Элерса-Данло (СЭД), несовершенный остеогенез, cutis laxa, синдром Альпорта, синдром Каффи [2–5], но и трансформирующих факторов роста соединительной ткани — синдром Луиса-Дитца [6], а также цинк-зависимых протеиназ (ADAMTS10) — синдром Вейла-Марчезани [7].

Тяжелые проявления дисплазии соединительной ткани выявляются с периода новорожденности при нарушении обмена кислых гликозаминогликанов, в частности мукополисахаридозах — болезнях накопления и спондилоэпифизарных дисплазиях. Необходимо отметить, что другие остеохондропатии, а также миопатии с тяжелыми кифосколиозами, хромосомные болезни могут попасть в поле зрения врача первичного звена как пациенты с яркими проявлениями дисплазии соединительной ткани. Поэтому важность дифференциального диагноза между различными проявлениями диспластического процесса очевидна. Маскирование таких пациентов термином «недифференцированная дисплазия соединительной ткани», особенно в научных работах, на наш взгляд недопустимо, особенно в случаях ранних смертельных или инвалидизирующих событий в таких семьях.

В случаях наличия у пациентов диспластических признаков необходимо применение Гентских

критериев, а также Вильфраншских критериев или более современных критериев, разработанных Международным консорциумом в 2017 году, что помогает приблизиться к диагностике СМ и СЭД [5, 9, 10]. Однако, в отношении моногенных синдромов, фенотипическая протяженность которых в семьях значительна, эти критерии несовершенны, так как не учитывают минимальный набор признаков, необходимых для установления клинического диагноза. Данная гипотеза говорит о том, что фенотипическая протяженность проявлений ДСТ в семьях и инвалидизация даже одного члена семьи по разным причинам возможно является показанием для диагностики моногенного синдрома с использованием не только клинических согласительных, но и молекулярно-генетических методов исследования.

Сегодня анализ ДНК помогает не только точнее ставить диагнозы, но и предотвращать развитие и осложнения многих заболеваний. Согласно современным рекомендациям, пациентам с синдромом Лойеса-Дитца рекомендуется хирургическая замена аорты при меньшем диаметре аорты по сравнению с другими пациентами с признаками ДСТ [11]. Использование и широкое

распространение генетического тестирования при заболеваниях аорты позволило выявить отдельные мутации, связанные с семейными несиндромальными аневризмами аорты, которые предсказывают у пациентов повышенной риск разрыва аорты и являются показанием к протезированию аорты [12], в отличие от существовавшей ранее тактики длительного наблюдения за дилатацией аорты, порой заканчивающейся неблагоприятно.

В России показательным примером персонализированного подхода стала программа полногеномного секвенирования для сотрудников, реализованная компанией «Норникель». Эта инициатива показывает, как генетика может улучшить корпоративную медицину — обеспечить персонализированный подход к каждому человеку за счёт выявления рисков наследственных заболеваний и подбора индивидуального лечения и профилактики, что позволяет значительно оптимизировать корпоративные программы здоровья.

Цель работы: оценка причин инвалидизации в семьях с фенотипической протяженностью проявлений дисплазии соединительной ткани и её связи с мутациями в генах.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ документации наблюдающихся на кафедре пациентов с ДСТ как синдромными ($n=22$), так и недифференцированными формами ($n = 101$) для оценки причин инвалидизации, всего 123 пациента. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и выписок из историй болезни обратившихся на кафедру пациентов, подавляющему большинству из которых не был первоначально поставлен диагноз синдромной формы ДСТ. Наблюдение в течение от 3 до 21 года привело к констатации случаев инвалидизации в 44 случаях, средний возраст $41 \pm 12,5$ лет.

По мере наблюдения у некоторых членов этих семей появлялись ограничения категорий жизнедеятельности при нарушениях функций органов и систем, напрямую связанных с соединительнотканым дефектом. Были предприняты повторные подходы к диагностике синдромных форм с помощью согласительных критериев синдрома Элерса-Данло Международного Консорциума 2017 года и клинических рекомендаций по несовершенному остеогенезу. Более детально проанализированы данные трёх семей с разными причинами инвалидизации. Осмотрены члены семей ($n=12$) в трёх-четырёх поколениях — все доступные родственники первой степени родства. Первая семья с гипермобильным синдромом и снижением минеральной

плотности костной ткани в сочетании с голубыми склерами и множественными переломами: синдром несовершенного остеогенеза у дочери пробанда, предотвращено прогрессирование инвалидизации по тугоухости за счёт своевременной операции.

Вторая семья с двусторонним врожденным вывихом тазобедренных суставов в нескольких поколениях, гипермобильным синдромом. У пробанда — инвалида с детства по поводу двустороннего врожденного вывиха тазобедренных суставов в настоящее время инвалидизирующий остеоартрит и периферическая аксональная нейропатия. В 2025 году было проведено молекулярно-генетическое обследование с использованием панели «Заболевания соединительной ткани» в лаборатории молекулярной патологии Геномед.

Третья семья с гипермобильным синдромом и гиперэластичной кожей (синдром Элерса-Данло клинически, не подтвержден генетически), инвалидизирующая патология почек в пробанда с заместительной почечной терапией и трансплантацией почки, в сочетании с тугоухостью. Проведено полногеномное секвенирование пробанду в 2024 году и секвенирование экзона у дочери пробанда для исключения синдрома Альпорта. Применены методы эпигенетического воздействия у дочери пробанда.

Результаты

Клиническое наблюдение первой семьи с гипермобильным синдромом и снижением минеральной плотности костной ткани в сочетании с голубыми склерами и множественными переломами — синдром несовершенного остеогенеза у дочери пробанда (инвалидизация по тугоухости) [Рисунок 1].

Пробанд В. (52 года) имеет гипермобильность суставов, голубые склеры, 8 переломов в анамнезе (включая множественный мышечковый перелом левой большеберцовой кости), склонность к образованию гематом при минимальной травме, гипертрофию, снижение минеральной плотности костной ткани

Рисунок 1
Клиническое
наблюдение
первой семьи.

Figure 1
Clinical example
of the first family

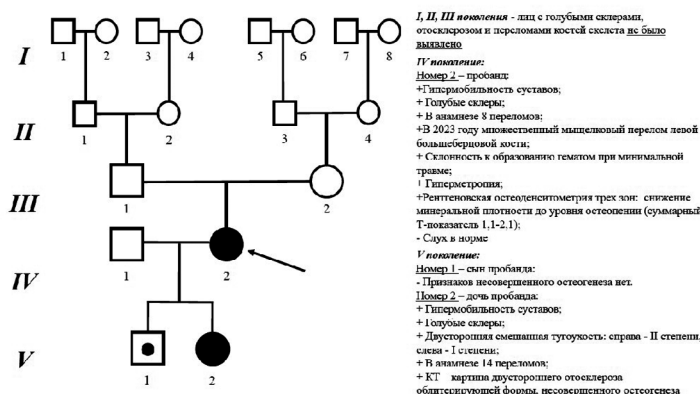


Рисунок 2
Клиническое
наблюдение
второй семьи.

Figure 2
Clinical example
of the second family



до уровня остеопении по результатам остеоденситометрии трех зон (суммарный T показатель 1,1-2,1), слух в норме. Дочь пробанда (29 лет) имеет признаки несовершенного остеогенеза, включающие голубые склеры, 14 переломов в анамнезе, двустороннюю смешанную тугоухость 3 степени, гипермобильность суставов. По результатам компьютерной томографии: КТ — признаки двустороннего остеосклероза облитерирующей формы, признаки несовершенного остеогенеза. По поводу тугоухости 3 степени использовались средства протезирования, а затем проведена операция стапедопластика поршневая протезом Курц 0.5x4.25 левого (в 2022 году) и правого (в 2023 году) ушей в Научно-исследовательском клиническом институте оториноларингологии им. Л. И. Свержевского. Прогрессирование инвалидизации дочери пробанда предотвращено своевременной операцией по восстановлению слуха.

Клиническое наблюдение второй семьи с гипермобильным синдромом и с двусторонним врожденным вывихом тазобедренных суставов в нескольких поколениях [Рисунок 2]. У пробанда (66 лет) — инвалида с детства по поводу двустороннего врожденного вывиха тазобедренных суставов, двусторонним эндопротезированием тазобедренных суставов (2002 год) и аксональной нейропатией, двусторонним коксартрозом R-стадия 4, ФНС-III, дистальной аксональной и демиелинизирующей полинейропатией, легким тетрапарезом. Из признаков ДСТ отмечались гипермобильность мелких и средних суставов (6 баллов по Бейтону-Хорану в 65 лет), гиперрастяжимость, ранимость, атрофия кожи

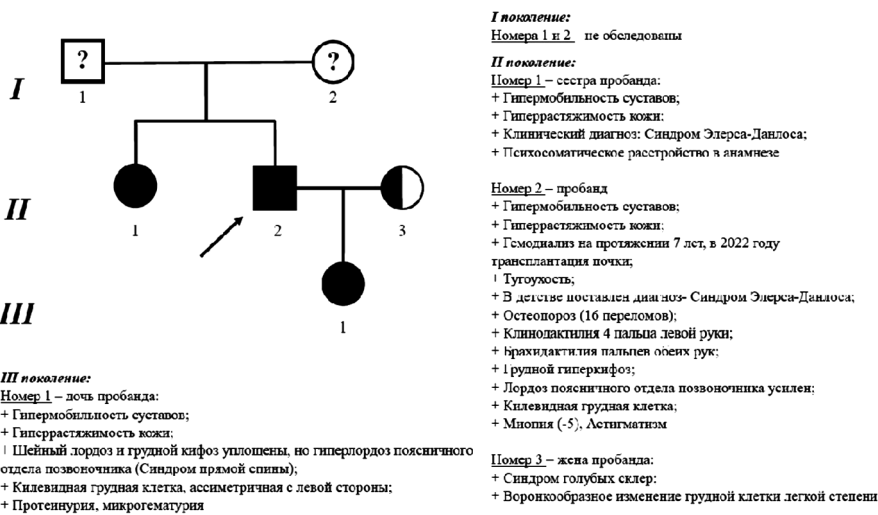
на конечностях (акрогерия), манубриостернальный тип килевидной деформации грудной клетки, гиперлордоз и сколиоз влево поясничного отдела позвоночника, поперечное плоскостопие, рецидивирующая бедренная грыжа (герниопластика в 2007 году), моллюскоподобная опухоль передней брюшной стенки, пьезогенные папулы пяток. Хронический болевой синдром обусловлен множественными протрузиями межпозвоночных дисков в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, заострениями тел позвонков с краевыми костными разрастаниями по передней и боковым поверхностям тел L1- S1 позвонков, распространенным спондилоартрозом, остеопенией (T-критерий -1,7), в анамнезе — патологические переломы позвонков и костей предплечья справа. Синдром хронической тазовой боли сопровождался нарушением функции тазовых органов (задержка мочеиспускания и дефекации при отсутствии рефлексов). Отмечалась резистентная к терапии ГЭРБ, частично корригированная операцией фундопликации по Ниссену в 2024 году. Выявлена тромбоцитопатия с нарушениями гемостаза (наклонность к геморрагиям и повторные тромбозы спонтанные или после операций). У пробанда диагностирована гипертоническая болезнь 2 степени, 1 стадии, риск 3 (высокий), хроническая обструктивная болезнь легких (курит с молодости), ожирение 1 степени (ИМТ 32,9 кг/м²), множественная аллергия на лекарства в виде крапивницы или отека Квинке (новокаин, лидокаин, витамины группы В, пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, ибупрофен).

Рисунок 3
Выявление мутации с неизвестным клиническим значением у пациентки инвалида с детства по поводу двусторонней дисплазии тазобедренных суставов и выраженной неврологической симптоматики

Признаки патогенности и комментарии						
Синдром						
1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания						
Релевантных вариантов не обнаружено						
2. Варианты, имеющие один или несколько значимых признаков патогенности						
Релевантных вариантов не обнаружено						
3. Варианты с неизвестным клиническим значением						
chr17:50197961C>G	Гетерозиготный	COL1A1	ENST0000025964	c.630G>C	p.Glu210Asp	139
Признаки патогенности варианта: Отсутствует в популяционных БД (GNOMAD, GENOMED) Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают патогенность. Влияние варианта на функцию гена Расположен в горячей точке рядом с другими патогенными вариантами						
Заболевания, ассоциированные с геном: Caffey disease (114000), AD Combined osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome 1 (619115), AD Ehlers-Danlos syndrome, arthrochalasia type, 1 (130060), AD Osteogenesis imperfecta, type I (166200), AD Osteogenesis imperfecta, type II (166210), AD Osteogenesis imperfecta, type III (259420), AD Osteogenesis imperfecta, type IV (166220), AD (Bone mineral density variation QTL, osteoporosis) (166710), AD						
Рекомендуется сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний ассоциированных с геном и обследование родителей для установления происхождения варианта (de novo/наследуемый).						

Рисунок 4
Клиническое наблюдение третьей семьи

Figure 3
Clinical example of the third family



При молекулярно-генетическом обследовании в лаборатории Геномед с использованием панели «Заболевания соединительной ткани» были обнаружены новые варианты мутаций в гене коллагена 1 типа A1 с неизвестными клиническими значениями патогенности, возможно ассоциированными с синдромом Элерса-Данло (1 типа или артрохалазийного типа) или с несовершенным остеогенезом [Рисунок 3].

Клиническое наблюдение третьей семьи с гипермобильным синдромом и гиперэластичной кожей [Рисунок 4].

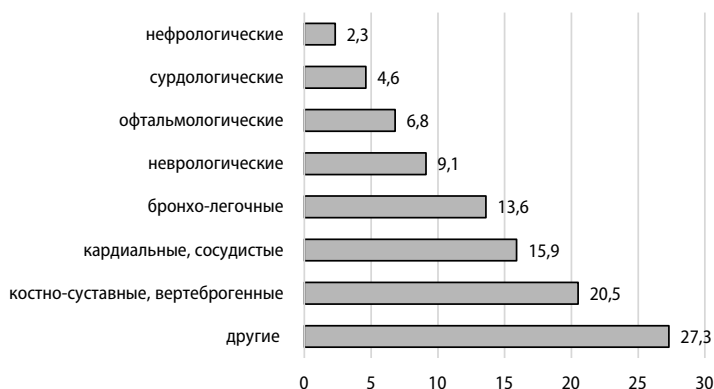
Пробанд Ф., 45 лет. Из анамнеза известно, что в возрасте 8 лет (1987 г.) наблюдался в НИИ Педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР, поставлен клинический диагноз: синдром Эллерса-Данло. В последующем диагноз не подтвержден генетически. При проведении общего осмотра обнаружены гиперэластичность кожи спины (до 6–7 см), гиперэластичность кожи лица и шеи (до 3 см), грудной гиперкифоз и гиперлордоз поясничного отдела позвоночника. Выявлены укорочение левой ноги на 3 см, клинодактилия 2-го и 4-го пальцев левой руки, брахидактилия пальцев обеих рук, гипермобильность суставов обеих кистей и привычный вывих обоих коленных суставов.

У пробанда Ф. в 35 лет развилась патология почек, которая привела к необходимости заместительной почечной терапии, на которой пациент находился 7 лет, а затем проведена трансплантация почки от родственного донора. Пациент страдает тугоухостью 3 степени, корригируемой слуховым аппаратом. Эти клинические данные наиболее соответствовали синдрому Альпорта. Пациенту было проведено полногеномное секвенирование, в результате которого не было выявлено полиморфизмов генов.

Важно отметить фенотипические особенности дочери пробанда (рис. 4), 12 лет: гиперэластичность кожи спины и лица до 5 см, асимметричная килевидная деформация грудной клетки, уплощение шейного лордоза и грудного кифоза, что соответствует синдрому прямой спины, а также гиперлордоз поясничного отдела позвоночника. Кроме того, у дочери пробанда отмечается гипермобильность как мелких суставов кистей рук, так и крупных суставов, таких как коленные и голеностопные, с подвывихами, что свидетельствует о нарушении стабильности суставов и связочного аппарата. С детства описана транзиторная изолированная микрогематурия и протеинурия, выявленные с 1,5 лет. У жены пробанда

Рисунок 5

Основные причины инвалидизации пациентов с дисплазией соединительной ткани в процентах (синдромные и недифференцированные формы, n = 44)



(45 лет) синдром голубых склер, а также гипермобильность суставов (рис. 4).

Для уточнения диагноза дочери пробанда было проведено секвенирование экзома ДНК, в результате которого обнаружена ранее неописанная гетерозиготная мутация в 6-м экзоне гена NOTCH2, приводящая к замене аминокислоты в 323-й позиции белка. Однако данный результат не считается значимым для понимания описанной патологии.

В ходе наблюдения этой семьи были даны рекомендации по изменению образа жизни и рациона питания дочери пробанда, так как в подростковом возрасте у нее стали нарастать протеинурия и микрогематурия. Было выявлено, что девочка-подросток увлеклась джампингом — вид фитнеса на батуте со значительным сотрясением всего тела во время высоких прыжков. Было предложено перейти на менее травмоопасный, но не менее активный вид фитнеса без прыжков и сотрясений, включить в рацион продукты, богатые белками, гликозамингликанами, витаминами. Также был рекомендован нефропротектор периндоприл в дозе 2,5 мг в сутки длительно. Эти рекомендации являлись основополагающими, поскольку главная наша цель — не допустить развития инвалидизирующих осложнений со стороны почек. Важно отметить, что образ жизни может оказывать влияние на экспрессию генов, и в будущем эти изменения могут рассматриваться как часть эпигенетического воздействия. В результате у дочери пробанда через два месяца соблюдения рекомендаций почти полностью исчезли протеинурия и микрогематурия. Таким образом, соблюдение правильно подобранных рекомендаций в подростковом возрасте снижает вероятность развития инвалидизирующих осложнений, а также, возможно, способствует закреплению новой эпигенетической метки и её передаче будущим поколениям.

Обсуждение

Первый и второй клинические примеры демонстрируют необходимость правильной диагностики и соответственно лечебных мероприятий на более ранних этапах при выявлении признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, не ограничиваясь только согласованными классификационными критериями моногенных синдромов, но и применяя молекулярно-генетические исследования, когда прослеживается четкая тенденция к инвалидизации пациентов. Реабилитационные

На рисунке 5 представлены основные причины инвалидизации пациентов с синдромными и недифференцированными формами ДСТ. Из 123 человек за период наблюдения от 3 до 21 года отмечена инвалидизация в 44 случаях. Наиболее частыми причинами инвалидизации при ДСТ являлись костно-суставные и вертеброгенные (n=9), кардиальные и сосудистые (n=7), бронхо-легочные (n=6), неврологические (n=4), офтальмологические (n=3), сурдологические (n=2), нефрологические (n=1) и другие (n=12). Учитывая наиболее часто выявляемый клинический синдром ДСТ — гипермобильность суставов, а также деформации грудной клетки и позвоночника, можно было бы предположить, что костно-мышечные и вертеброгенные причины, приводящие к тяжелым формам остеоартрита, а также остеохондропатиям, функциональной недостаточности суставов, займут ведущие позиции среди причин инвалидизации [13]. На самом деле они составили пятую часть всех случаев инвалидизации — 20,5%. Кардиальные и сосудистые проблемы, а также бронхо-легочные заболевания встречались примерно с одинаковой частотой среди причин инвалидизации пациентов с ДСТ — 15,9% и 13,6%, соответственно. Другие причины (27,3%) составили внешние факторы, травмы, профессиональные заболевания, последствия туберкулеза костей и почек, COVID-19. Обращает внимание, что инвалидизация у лиц с ДСТ наступает в молодом возрасте — средний возраст инвалидизируемых составил $41 \pm 12,5$ лет. Это соответствует ранее высказанной гипотезе о прогрессивном течении наследственной патологии соединительной ткани с ее деградацией при определенном генетическом дефекте в одном из компонентов — будь то волокнистые структуры или основное вещество соединительной ткани [14].

мероприятия в третьем клиническом наблюдении показали, что образ жизни может оказывать влияние на экспрессию генов при наследственном дефекте коллагена почечных мембран (у пробанда и дочери пробанда) с уменьшением выраженности симптомов и риска инвалидизации. Установление генетического диагноза синдрома Альпорта — трудная задача даже для маститых генетиков.

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют, что раннее выявление признаков

дисплазии соединительной ткани в семьях без начальной дифференциации синдромов (недифференцированная ДСТ), индивидуальный подход с последовательным наблюдением в подростковом и молодом возрасте для уточнения синдромального диагноза могут предотвратить развитие инвалидирующих осложнений.

Клинические наблюдения семей с ДСТ иллюстрируют типичные клинические диспластические признаки, присущие пациентам как с недифференцированной ДСТ, так и с элерсopodobным фенотипом. Их неповторяющееся сочетание и выраженность, уникальные в каждой семье, называются «фенотипической протяжённостью».

Заключение

Таким образом, фенотипическая протяжённость признаков ДСТ в семьях прослеживается в разных системах, так как соединительная ткань вездесуща, а наличие случаев инвалидизации связано с locus minoris в определенном органе при известном генетическом дефекте. Предсказать и предотвратить случаи инвалидизации возможно

Малая осведомленность специалистов первичного звена по этим вопросам, а также обилие различной симптоматики у пациентов — полиморбидность, низкий порог болевой чувствительности и множественные болевые синдромы приводят к значительным трудностям в курации этих пациентов с частым перенаправлением больных к разным специалистам. Необходимость тщательного клинического обследования с выявлением «семейных проблем» пациентов, верификация генетического дефекта по известным согласительным критериям или молекулярно-генетическому обследованию, поможет предсказать и предотвратить инвалидизирующие или фатальные осложнения.

на основании изучения генеалогии семьи, а также дифференциальной диагностики не только по согласительным критериям, но и молекулярно-генетическими методами. Это позволит подобрать персонализированное лечение и реабилитацию пациентов в соответствии с генетическим дефектом.

Литература | References

- McGillis L., Mittal N., Santa Mina D. et al. Utilization of the 2017 diagnostic criteria for hEDS by the Toronto GoodHope Ehlers-Danlos syndrome clinic: A retrospective review. *American journal of medical genetics*. Part A, 1552–4833, 2020 Mar, 182, 3 doi:10.1002 / ajmg.a.61459.
- Champion P., Ryan F. A case of congenital cutis laxa (generalized elastolysis). *CanRespir J*. 2005;12(3):151e2.
- Savigne J., Ariani F., Mari F., Bruttini M., Renieri A. et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jul;34(7):1175–1189. doi: 10.1007/s00467-018-3985-4.
- Ritelli M., Dordoni C., Venturini M. et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: Identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 58. doi: 10.1186/1750-1172-8-58.
- Colombi M., Dordoni C., Venturini M., Zanca A., Calzavara-Pinton P., Ritelli M. Delineation of Ehlers — Danlos syndrome phenotype due to the c.934C>T, p.(Arg312Cys) mutation in COL1A1: Report on a three-generation family without cardiovascular events, and literature review. *Am J Med Genet*. Part A 2017; 173: 524–530. doi: 10.1002/ajmg.a.38035.
- Meester J. A. N., Verstraeten A., Schepers D. et al. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(6):582–594. doi: 10.21037/acs.2017.11.03.
- Cecchi A., Ogawa N., Martinez H. R., Carlson A. et al. Missense mutations in FBN1 exons 41 and 42 cause Weill-Marchesani syndrome with thoracic aortic disease and Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:2305–10.
- Arsentev V. G., Kadurina T. I., Abbakumova L. N. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):118–125. (in Russ.)
- Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса — Данло. *Педиатр*. 2018;9(1):118–125.
- Luneva E. B., Parfenova N. N., Korshunova A. L., Zemtsovsky E. V. New approaches to marfan syndrome diagnostics. *Rossiyskiy Semeyniy Vrach*. 2012;3:14–19. (in Russ.)
- Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Коршунова А.Л., Земцовский Э.В. Новые подходы к диагностике синдрома Марфана. *Российский семейный врач*. 2012;3:14–19.
- Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C., Callewaert B. L. et al. The revised ghent nosology for the marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2010, 47: 476–485.
- Falk V., Baumgartner H., Bax J. J., De Bonis M. et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease.
- Bobba C. M., Azarrafiy R., Spratt J. R. et al. A highly penetrant ACTA2 mutation of thoracic aortic disease. *J Cardiothorac. Surg*. 2023;18:352. doi: 10.1186/s13019-023-02420-0.
- Viktorova IA, Konshu NV. Osteoarthritis at patients with family hypermobility of joints: stratification of the risk of occurrence and the type of progression. *Medical News of the North Caucasus*. 2014;9(4):310–314. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2014.09087.
- Викторова И. А., Коншу Н. В. Остеоартроз у пациентов с семейной гипермобильностью суставов: стратификация риска возникновения и типа прогрессирования. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(4):310–314. doi: 10.14300/mnnc.2014.09087.
- Viktorova I. A., Nechayeva G. I., Konev V. P. et al. Clinical and prognostic criteria of connective tissue dysplasia. *Rossiyskiye meditsinskiye vesti*. 2009;14(1):76–85. (In Russ.)
- Викторова И. А., Нечаева Г. И., Конев В. П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. *Российские медицинские вести*. 2009;14(1):76–85. — EDN KYOIQH.