

Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло – редкое моногенное заболевание соединительной ткани

А.Н. Семячкина¹, Е.А. Николаева¹, И.С. Данцев¹, Л.П. Меликян¹, М.С. Павлова²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²Танатологическое отделение №1 Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Vascular Type of Ehlers–Danlos Syndrome – a Rare Monogenic Connective Tissue Disease

A.N. Semyachkina¹, E.A. Nikolaeva¹, I.S. Dantsev¹, L.P. Melikyan¹, M.S. Pavlova²

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Thanatology Department No.1 of the Bureau of forensic medical examination of Department of Healthcare, Moscow, Russia

Синдром Элерса–Данло – редкое (орфанное) заболевание, характеризующееся дисплазией соединительной ткани, хрупкостью кровеносных сосудов и тканей и вариабельной клинической картиной. Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло, относящийся к группе А, согласно классификации 2017 г. обусловлен мутациями в гене альфа-1-цепи коллагена III типа COL3A1. Заболевание отличается высокой летальностью пациентов вследствие спонтанных разрывов стенок сосудов и полых внутренних органов. Международным Консорциумом (2017) разработаны критерии клинической диагностики сосудистого типа синдрома Элерса–Данло.

Представлено клиническое наблюдение пациента 16 лет мужского пола с синдромом Элерса–Данло сосудистого типа. При молекулярно-генетическом исследовании у ребенка выявлена ранее описанная патогенная мутация сайта-сплайсинга p.Gly798_Pro815del гена COL3A1, связанная с тяжелым течением заболевания. Несмотря на комплекс лечебных мероприятий, направленных на укрепление сосудистой стенки, стимуляцию и нормализацию энергетического и минерального обменов, через 10 мес наступил летальный исход вследствие разрыва аорты и почечной артерии. Приведено заключение судебно-медицинской экспертизы. Результаты представленного наблюдения свидетельствуют, что во избежание пропуска больных целесообразно пересмотреть минимальный набор признаков, необходимых для установления клинического диагноза.

Ключевые слова: дети, синдром Элерса–Данло, сосудистый тип, ген COL3A1, мутация p.Gly798_Pro815del, критерии диагностики, разрывы стенок сосудов.

Для цитирования: Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Данцев И.С., Меликян Л.П., Павлова М.С. Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло – редкое моногенное заболевание соединительной ткани. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-84-90

The Ehlers–Danlos syndrome is a rare (orphan) disease characterized by the connective tissue dysplasia, fragility of the blood vessels and tissues, and variable clinical pattern. The vascular type of Ehlers–Danlos syndrome, which belongs to Group A according to the classification of 2017, is caused by the mutations in gene of alpha-1 chain of type III collagen COL3A1. The disease is characterized by the high mortality rate of the patients due to the spontaneous ruptures of the vascular walls and hollow viscera. The International Consortium (2017) developed the criteria for the clinical diagnosis of the vascular type of Ehlers – Danlos syndrome.

The clinical case of the 16-year-old male patient with vascular type of Ehlers – Danlos syndrome is presented. The molecular genetic testing revealed in the child the previously described pathogenic mutation of splice site p.Gly798_Pro815del of COL3A1 gene associated with the severe course of the disease. In spite of the set of therapy measures aimed at the vascular reinforcement, stimulation and normalization of energy and mineral metabolism, the death occurred in 10 months due to the rupture of the aorta and renal artery. The Conclusion of the forensic medical examination is presented. The results of the care presented indicate that in order to avoid the omission of patients, it is advisable to revise the minimum set of signs required for the clinical diagnosis.

Key words: children, Ehlers–Danlos syndrome, vascular type, COL3A1 gene, mutation p.Gly798_Pro815del, diagnostic criteria, rupture of vessel walls.

For citation: Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Dantsev I.S., Melikyan L.P., Pavlova M.S. Vascular Type of Ehlers–Danlos Syndrome – a Rare Monogenic Connective Tissue Disease. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(6): 84–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-84-90

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Семячкина Алла Николаевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791

e-mail: asemyachkina@pedklin.ru

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Меликян Люся Петросовна – науч. сотр. отдела клинической генетики

Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2029-9890

Данцев Илья Сергеевич – врач-генетик педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4024-5171

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Павлова Мария Сергеевна – судебно-медицинский эксперт Танатологического отделения №1 Бюро судебно-медицинской экспертизы 115516 Москва, Тарный проезд, д. 3, стр. 2

Синдром Элерса–Данло – клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся повышенной растяжимостью кожи, гипермобильностью суставов, хрупкостью кровеносных сосудов и тканей. С этим синдромом встречаются врачи различных специальностей, начиная от неонатологов, педиатров, терапевтов, хирургов, так называемых узких специалистов, заканчивая геронтологами и патологоанатомами. Фенотипическое сходство синдрома Элерса–Данло с другими болезнями соединительной ткани, прогрессивность течения, вовлечение в патологический процесс многих органов и систем организма, как правило, обуславливают существенные трудности в правильности и своевременности постановки диагноза. Нередки случаи, когда правильный диагноз был впервые установлен только патологоанатомами.

В 2017 г. Международным консорциумом была предложена новая классификация синдрома Элерса–Данло, основанная на современных клинических и генетических данных. Выделены 13 типов синдрома, включенных в группы в зависимости от основного молекулярного дефекта и особенностей патогенеза [1]. Большинство типов синдрома Элерса–Данло обусловлено дефектами генов, контролирующих строение и функцию коллагена – фибриллярного белка, составляющего основу соединительной ткани организма.

Сосудистый, или артериальный, экхимозный тип синдрома Элерса–Данло (OMIM №130050) – самый тяжелый по клинической симптоматике, отличается повышенной летальностью и составляет около 5–8% [2] всех случаев синдрома. Его частота 1:50 тыс.–1:100 тыс. новорожденных [3, 4], тип наследования – аутосомно-доминантный, крайне редко – аутосомно-рецессивный.

Согласно классификации 2017 г. этот тип синдрома входит в группу А, объединяющую типы, связанные с нарушениями первичной структуры коллагена. Сосудистый тип обусловлен мутациями гена *COL3A1* (известны редкие случаи мутаций гена *COL1A1*), локализованного на длинном плече хромосомы 2 (2q32.2). В гене *COL3A1* описано почти 600 мутаций, более чем в 1/2 случаев мутации возникают *de novo* [5]. Ген *COL3A1* кодирует альфа01-цепь коллагена III типа. Коллаген III типа – один из основных коллагенов внеклеточного матрикса, преимущественно содержится в стенке кровеносных сосудов (аорта, другие артерии), полых органов, а также в коже, в легких; регулирует синтез и расположение в ткани фибриллярных структур коллагена I типа.

Повышенная летальность при сосудистом типе синдрома Элерса–Данло обусловлена спонтанным разрывом стенок сосудов среднего и крупного калибров, стенок полых внутренних органов: кишечника, матки, мочевого пузыря; реже наблюдаются пневмо- и гемоторакс, внутрилегочные гематомы [6–8].

Максимальная частота спонтанных артериальных разрывов приходится на возраст 12–15 лет; чаще всего поражаются артерии среднего калибра.

Нередко отмечается характерный внешний вид больных: узкий нос, тонкие губы, натянутая кожа, впавшие щеки и экзофтальм, обусловленный уменьшением подкожной жировой клетчатки. Однако такой фенотип более свойственен взрослым пациентам, у детей он обычно не выражен.

Международным консорциумом (2017) разработаны критерии клинической диагностики сосудистого типа синдрома Элерса–Данло [1].

Большие критерии диагностики:

1. Наличие близкого родственника с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло.
2. Разрывы сосудов в молодом возрасте (до 40 лет).
3. Спонтанная перфорация сигмовидной кишки (в отсутствие дивертикулов или других болезней кишечника).
4. Разрыв матки в III триместре беременности (в отсутствие кесарева сечения в анамнезе).
5. Образование фистулы каротидно-кавернозного синуса (в отсутствие травмы).

Малые критерии диагностики:

1. Гематомы, синяки, не связанные с травмой и нетипичной локализацией (щеки, спина).
2. Тонкая, «прозрачная» кожа с просвечивающей венозной сетью.
3. Характерное лицо: тонкие губы, тонкий нос.
4. Спонтанный пневмоторакс.
5. Акрогерия с гипоплазией/атрофией кожи конечностей.
6. Эквиноварусная косолапость.
7. Врожденный вывих тазобедренного сустава.
8. Гипермобильность мелких суставов.
9. Разрывы сухожилий и мышц.
10. Кератоконус.
11. Рecessия десен.
12. Варикозное расширение вен в молодом возрасте (до 30 лет) и не связанное с беременностью.

Для установления клинического диагноза требуется наличие следующего минимального набора признаков: аналогичное заболевание у родственника, разрывы сосудов у пациента в молодом возрасте (до 40 лет), спонтанная перфорация сигмовидной кишки или пневмоторакс. Для окончательного подтверждения диагноза сосудистого типа синдрома Элерса–Данло необходимо молекулярно-генетическое исследование.

В связи с редкостью данной патологии, трудностями дифференцирования сосудистого типа среди других типов синдрома Элерса–Данло, тяжестью течения болезни, неблагоприятным прогнозом для жизни, а также плохим знанием врачей этого редкого заболевания приводим краткую выписку из истории болезни пациента.

Мальчик М., 16,5 лет (рис. 1, а) поступил в клинику впервые с жалобами на утомляемость, периодиче-

ские боли в верхних и нижних конечностях, особенно после физической нагрузки, повторяющиеся спонтанные разрывы сосудов среднего калибра. В возрасте 15,5 лет разрыву подверглась правая подмышечная артерия. Хирургами, проводившими операцию, было высказано предположение о наличии у ребенка моногенного заболевания соединительной ткани.

При анализе родословной установлено, что родителям ребенка по 42 года; они здоровы, профессиональных вредных факторов не имеют. В родословной семьи зарегистрированы случаи ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа. Мальчик от второй беременности, вторых срочных физиологических родов. Первая беременность у женщины закончилась рождением здоровой девочки, которой в настоящее время 21 год. Вторая – настоящая, протекала с угрозой прерывания в 14 нед. Масса тела при рождении ребенка составляла 3050 г, длина тела – 49 см; оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В периоде новорожденности была диагностирована конъюгационная желтуха, перинатальная энцефалопатия, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость; в возрасте 1,5 года оперирован по поводу пупочной грыжи. Находился под наблюдением невролога с диагнозом гипертензионно-гидроцефальный синдром. С 9 мес до 4 лет получал лечение по поводу атопического дерматита и обструктивного бронхита. В 5 лет у мальчика был диагностирован неспецифический язвенный колит, подтвержденный морфологически.

С трехлетнего возраста регистрировалась неадекватная реакция организма на полученные травмы: левосторонний травматический средний отит (3 года), гемартроз правого коленного сустава (5 лет), посттравматическая гематома мягких тканей левого бедра (15,5 лет); спустя несколько месяцев во время выполнения физических упражнений на турнике произошел спонтанный разрыв правой подмышечной артерии. Попытки хирургического восстановления разорванной артерии в условиях высокоспециализированной хирургической клиники были безрезультатны. Вследствие продолжающегося массивного кровотечения состояние ребенка становилось критическим, и из-за угрозы жизни хирургами было принято решение о перевязке правой подключичной артерии. Данная операция неизбежно привела к нарушению функции и потери чувствительности правой руки.

Морфологические исследования стенки правой подмышечной артерии выявили ее грубые анатомические дефекты: коллагеновые волокна поврежденного сосуда были представлены в виде тонких немногочисленных нитей. Анализ полученных гистологических срезов явился неоспоримым критерием правильности выбранной тактики хирургического лечения. После проведенного комплекса восстановительной терапии и реабилитационных мероприятий мальчик был направлен в клинику врожденных

и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева для подтверждения диагноза моногенного заболевания соединительной ткани и уточнения нозологической формы.

При поступлении в отделение состояние ребенка было средней тяжести по совокупности клинических симптомов основного заболевания. Показатели физического развития дисгармоничны: рост 156 см (10–25-й перцентиль), масса тела 51,8 кг (25–50-й перцентиль).

Обращали внимание следующие фенотипические особенности ребенка: гиперподвижность крупных и мелких суставов (за исключением посттравматических контрактур правой руки), повышенная растяжимость кожи с наличием преимущественно келоидных рубцов (рис. 1, б), наиболее выраженных в области правого плечевого сустава и верхней части грудной клетки справа, положительный признак Горлина (способность достать языком кончик собственного носа), свидетельствующий о гиперэластичности слизистых оболочек (рис. 1, в); умеренная деформация грудной клетки, сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника I степени, плоско-вальгусная установка стоп. Окулистом диагностированы гиперметропия слабой степени и спазм аккомодации обоих глаз.

Обследование сердца с помощью функциональных методов выявило миграцию водителя ритма, брадиаритмию с частотой сердечных сокращений 55–71 уд/мин. По данным эхокардиографии обнаружены пролапс митрального клапана, дисфункция хорд трикуспидального клапана, дополнительные трабекулы в левом желудочке.

При магнитно-резонансной (МР) ангиографии аорты не зарегистрировано аневризматических расширений грудной и брюшной аорты. Данные, свидетельствующие о нарушении целостности интимы, отсутствовали. МР-ангиография артерий головного мозга не выявила аневризматических расширений экстра-/интракраниальных артерий.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек констатированы реактивные изменения сосудов и протоков печени, увеличение желчного пузыря и утолщение его стенок, спленомегалию, косвенные признаки гастродуоденита, диффузные изменения поджелудочной железы и паренхимы почек. Результаты УЗИ правого плечевого сплетения, правых локтевого, срединного и лучевого нервов свидетельствовали о выраженном диффузном внутривольном тракционном повреждении пучков правого плечевого сплетения без разрыва нервных стволов. По данным электронной миографии не был зарегистрирован М-ответ в мышцах правого предплечья и кисти. Рентгенологические исследования костей голеней с захватом коленных суставов обнаружили умеренный остеопороз, больше выраженный в метафизах.

Показатели клинических анализов крови и мочи соответствовали норме. В биохимических анализах крови выявлены небольшое повышение уровня мочевой кислоты (0,49 ммоль/л, при норме 0,17–0,41 ммоль/л) и паратгормона (70,1 пг/мл при норме 16–62 пг/мл). В анализах мочи по Зимницкому наблюдалась изостенурия с высокой относительной плотностью (1,020–1,025). При биохимическом анализе мочи отмечено снижение экскреции неорганического фосфора (17,3 ммоль/сут; норма 19–32 ммоль/сут), по-видимому, вследствие повышения его реабсорбции в почечных канальцах. По заключению специалистов, выявленные изменения минерального обмена носили вторичный характер и обусловлены основным заболеванием – моногенной патологией соединительной ткани.

Данные анамнеза и совокупность фенотипических признаков свидетельствовали о наличии у ребенка моногенного заболевания соединительной ткани – синдрома Элерса–Данло, представляющего собой генетически-гетерогенную патологию. Тяжелые сосудистые нарушения характерны для сосудистого типа синдрома, однако встречаются и при других типах: гематомы – при мышечно-контрактурном и классико-подобном типах, внутричерепные кровоизлияния – при дерматоспараксис-типе, диссекция

артерий – при классическом и кифосколиотическом типах. Менее грозные сосудистые осложнения регистрируются при сердечно-клапанном, артрахалазисном, спондилодиспластическом, периодонтальном типах синдрома [9]. В связи с этим для уточнения диагноза требовался анализ группы генов.

Молекулярно-генетическое исследование, выполненное в лаборатории «Генотек» с использованием панели «Заболевания соединительной ткани», подтвердило наличие у ребенка сосудистого типа синдрома Элерса–Данло. В гене *COL3A1* (экзон 35) была обнаружена мутация сайта-сплайсинга с.2445+5G>A p.Gly798_Pro 815 del. Согласно Международной базе данных, детектированная мутация относится к патогенным и ответственна за формирование тяжелой клинической симптоматики. Наличие мутации у ребенка было подтверждено методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Отсутствие детектированной мутации у родителей мальчика свидетельствовало о ее возникновении *de novo*. По результатам генетического анализа членам семьи пробанда было проведено медико-генетическое консультирование.

Оценка клинических данных показала, что у ребенка был только один большой диагностический критерий сосудистого типа синдрома Элерса–Данло

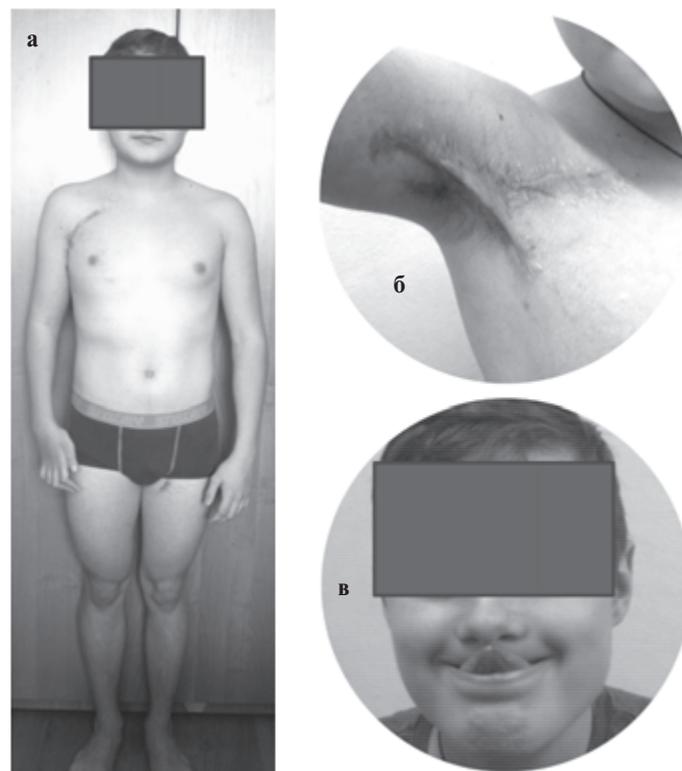


Рис. 1. Мальчик М., 16,5 года с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло.
а – общий вид; б – келоидные рубцы после разрыва подмышечной артерии; в – признак Горлина.
Fig. 1. Boy M., 16.5 years old with a vascular type of Ehlers–Danlos syndrome.
а – general view; б – keloid scars after rupture of the axillary artery; в – Gorlin sign.

(разрывы сосудов в молодом возрасте) и один малый критерий (гипермобильность суставов).

За время пребывания в клинике мальчик получал терапию, направленную на укрепление сосудистой стенки, стимуляцию и нормализацию энергетического и минерального обменов (аскорутин, элькар, коэнзим Q₁₀, метаболиты витамина D, остеогенон), комплекс реабилитационных методов для восстановления функций поврежденной конечности. После выписки из стационара было рекомендовано продолжить курс реабилитационных мероприятий с использованием физиотерапевтических и бальнеопроцедур под наблюдением специалистов: невропатологов, ортопедов, сосудистых хирургов. Через 10–12 мес планировалась повторная госпитализация в клинику. Однако через 10 мес ребенок скоропостижно скончался вследствие диссекции брюшной аорты и правой почечной артерии. В течение последнего месяца мальчик жаловался на повышенную утомляемость.

Вскрытие тела было проведено судебно-медицинским экспертом танатологического отделения №1 г. Москвы. По официальному запросу получено заключение судебно-медицинской экспертизы, состоящее из подробного протокола вскрытия, судебно-гистологического и судебно-медицинского диагнозов.

Судебно-гистологический диагноз: продольные расслоения стенок аорты в средней оболочке с фрагментацией волокон и почечной артерии на границе средней и наружной оболочек; кровоизлияния в дефектах и периваскулярных тканях без лейкоцитарной реакции (рис. 2, 3). Отек ткани головного мозга. Очаги фрагментации кардиомиоцитов. Очаги эмфиземы и дистелектаза легкого, бронхоспазм. Неравномерное кровенаполнение внутренних органов; субэпикардальное мелкоочаговое кровоизлияние; кровоизлияние в окружающей клетчатке надпочечника. Умеренно выраженный фиброз мягкой мозговой оболочки. Фиброз, деформация и дистрофия волокон митрального клапана. Дистрофические изменения кардиомиоцитов. Хронический бронхит. Белковая дистрофия печени. Дистрофия почки. Фоликулярная дистрофия тимуса. Дистрофические изменения надпочечников. Очаговый фиброз дермы в участке кожи.

Судебно-медицинский диагноз. Основное заболевание: системное заболевание соединительной ткани, неуточненное – стрии на кожном покрове, келоидные рубцы, гипермобильность суставов кистей, искривление грудной клетки, участки утолщения стенки аорты, миксоматоз митрального клапана, кровоподтеки туловища и конечностей, внутрикожные кровоизлияния.

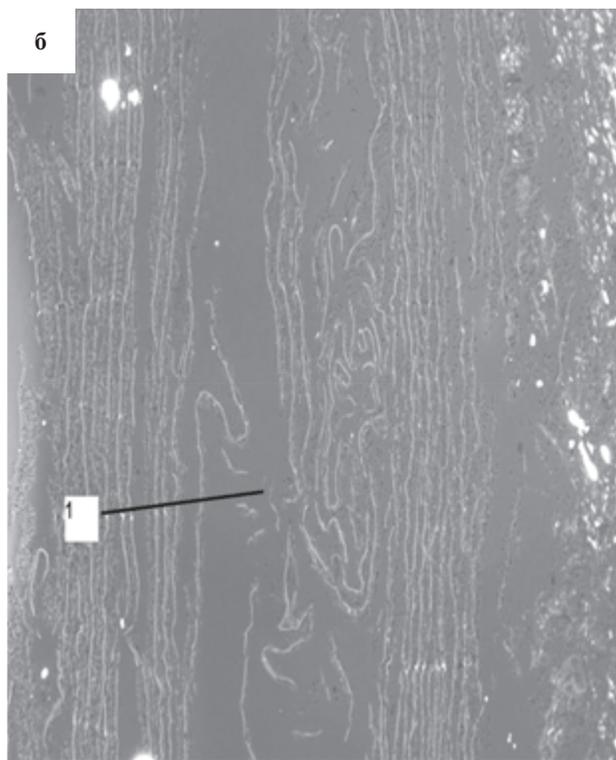
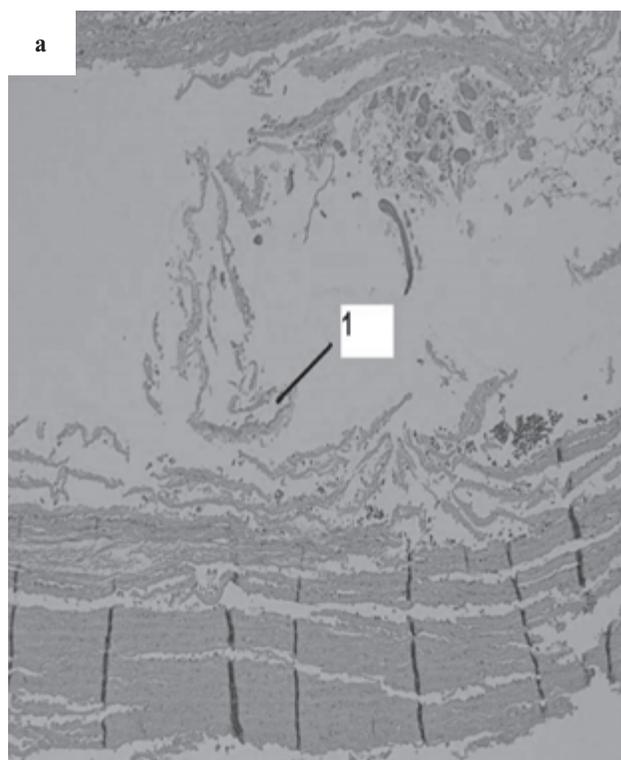


Рис. 2. Гистологический препарат стенки аорты: окраска гематоксилином и эозином, ×100 (а) и с использованием поляризационной микроскопии (б).

1 – хаотично извитые, прерывистые эластические волокна.

Fig. 2. Histological preparation of the aortic wall: hematoxylin-eosin staining, ×100 (a) and using polarization microscopy (b).

1 – randomly twisted, intermittent elastic fibers.

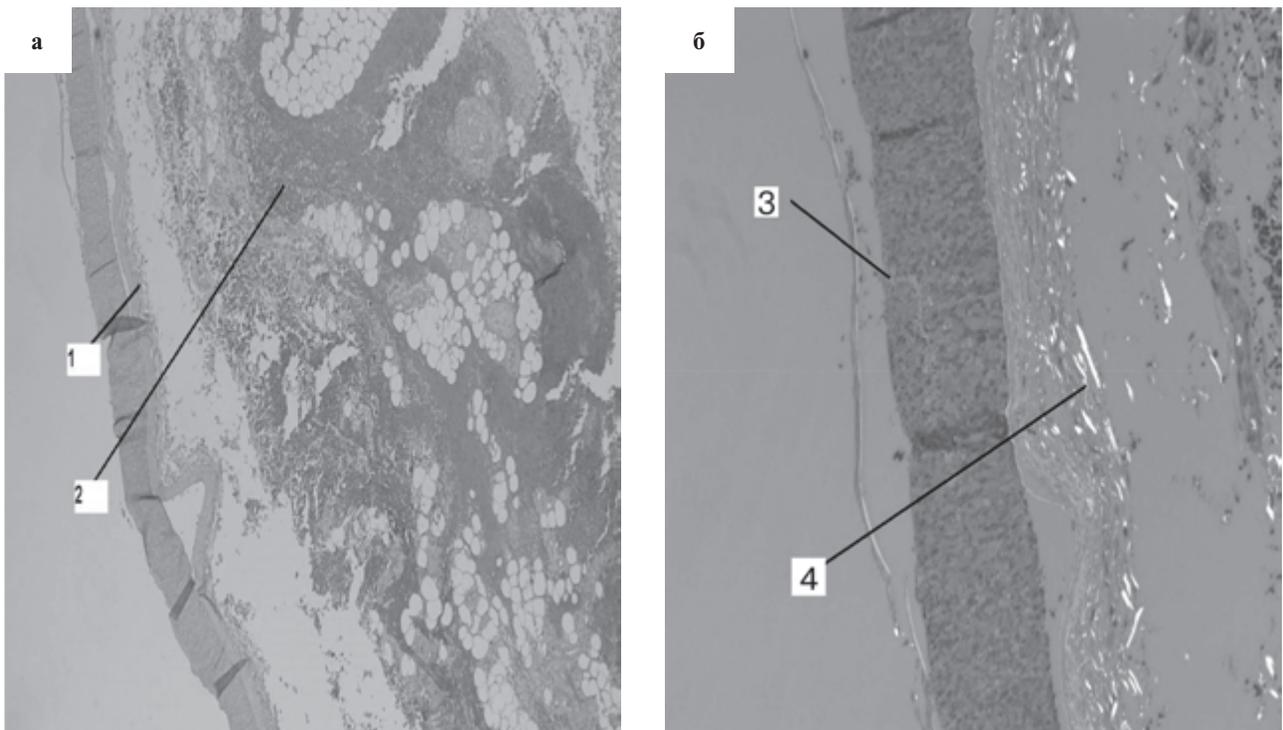


Рис. 3. Гистологический препарат стенки почечной артерии: окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а) и с использованием поляризационной микроскопии (б).

1 – хаотично извитые эластические волокна; 2 – массивное кровоизлияние в окружающие мягкие ткани; 3 – разрыв стенки артерии; 4 – хаотично расположенные, прерывистые эластические волокна.

Fig. 3. Histological preparation of the renal artery wall: hematoxylin-eosin staining, $\times 100$ (a) and using polarization microscopy (б). 1 – randomly twisted elastic fibers; 2 – massive hemorrhage into surrounding soft tissues; 3 – rupture of the artery wall; 4 – randomly arranged, intermittent elastic fibers.

Осложнения основного заболевания: расслоение брюшной аорты и правой почечной артерии с разрывом; массивная забрюшинная гематома, гемоперитонеум (1000 мл). Малоокровие внутренних органов. Дистрофические изменения кардиомиоцитов. Сопутствующие заболевания: арахнофиброз; хронический бронхит; белковая дистрофия печени; дистрофия почки; фолликулярная гиперплазия тимуса.

Таким образом, история болезни ребенка с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло продемонстрировала тяжесть течения заболевания, закончившегося скоростижным летальным исходом из-за разрыва сосудов крупного и среднего калибра – аорты и почечной артерии. Неадекватная реакция организма даже на незначительные физические травмы была очевидной с достаточно раннего возраста (с 3 лет). Больным с сосудистым типом синдрома категорически противопоказаны физические нагрузки. Попытка ушивания разорвавшегося сосуда в условиях высокоспециализированного стационара из-за анатомо-гистологических особенностей сосудистой стенки не могла быть успешной и едва не стоила ребенку жизни. Не исключено, что перевязка по жизненным показаниям крупного сосуда (правосторонней подключичной артерии) повысила нагрузку на другие крупные сосуды, в том

числе на аорту, что привело к расслоению ее стенки и обширному, не совместимому с жизнью разрыву.

Заслуживают внимания сведения о дистрофических изменениях кардиомиоцитов, выявленных патологоанатомами у погибшего ребенка. Данные о таких осложнениях у больных с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло в литературе отсутствуют. Возможность их формирования обязательно должна быть принята во внимание при ведении больных. Пробанды с сосудистым типом синдрома нуждаются в кардиологическом обследовании; по-видимому, им показано раннее назначение комплекса медикаментозных препаратов, улучшающих функцию миокарда.

Заключение

Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло – крайне тяжелое моногенное заболевание соединительной ткани, требующее постоянного динамического наблюдения большой группы медицинских специалистов различного профиля: генетиков, педиатров, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, хирургов-ортопедов и сосудистых хирургов, акушеров-гинекологов (для больных женского пола). Результаты представленного наблюдения свидетельствуют, что во избежание пропуска больных целесо-

образно пересмотреть минимальный набор признаков, необходимых для установления клинического диагноза. Семьям, имеющим больных с сосудистым

и другими типами синдрома Элерса–Данло, показано эффективное медико-генетическое консультирование.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J. 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
2. *Germain D.P.* Ehlers–Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:32. DOI: 10.1186/1750-1172-2-32
3. *Eagleton M.J.* Arterial complications of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *J Vasc Surg* 2016; 64(6): 1869–1880. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.06.120
4. *Papagiannis J.* Sudden death due to aortic pathology. *Cardiol Young* 2017; 27(S1): S36–S42. DOI: 10.1017/S1047951116002213
5. *Legrand A., Devriese M., Dupuis-Girod S., Simian C., Venisse A., Mazzella J.M. et al.* Frequency of de novo variants and parental mosaicism in vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Genet Med* 2019; 21(7): 1568–1575. DOI: 10.1038/s41436-018-0356-2
6. *Shields L.B.E., Rolf C.M., Davis G.J., Hunsaker J.C.* Sudden and unexpected death in three cases of Ehlers–Danlos syndrome type IV. *Case Reports. J Forensic Sci* 2010; 55(6): 1641–5. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2010.01521.x
7. *Park M.A., Shin S.Y., Kim Y.J., Park M.J., Lee S.H.* Vascular Ehlers–Danlos syndrome with cryptorchidism, recurrent pneumothorax, and pulmonary capillary hemangiomatosis-like foci: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(47): e8853. DOI: 10.1097/MD.00000000000008853
8. *Park K.Y., Gill K.G., Kohler J.E.* Intestinal Perforation in Children as an Important Differential Diagnosis of Vascular Ehlers–Danlos Syndrome. *Am J Case Rep* 2019; 20: 1057–1062. DOI: 10.12659/AJCR.917245
9. *D'hondt S., Van Damme T., Malfait F.* Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers–Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med* 2018; 20(6): 562–573. DOI: 10.1038/gim.2017.138

Поступила: 27.09.20

Received on: 2020.09.27

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.