

## Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса–Данло: трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению

Е.А. Николаева, А.Н. Семячкина

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

## Geno-phenotypic characteristics of Ehlers–Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment

Е.А. Nikolaeva, A.N. Semyachkina

Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National University, Moscow, Russia

Представлены полученные из литературы современные сведения о наиболее распространенном моногенном заболевании соединительной ткани – синдроме Элерса–Данло. Дана информация о двух предшествующих классификациях синдрома: Берлинской (1988 г.), выделяющей 11 типов заболевания, и Бейтона (1998 г.), рассматривающей 6 типов синдрома и учитывающей результаты молекулярно-генетических исследований.

Особое внимание уделено новой классификации 2017 г., предложенной Международным консорциумом. Эта классификация базируется на клинических и молекулярно-генетических данных, включает 13 типов синдрома Элерса–Данло, входящих в 7 групп (А–Г), в зависимости от основного молекулярного дефекта, определяющего нарушения различных структур коллагена (первичной, пространственной, образования поперечных связей) и других составляющих соединительной ткани (миоматрикса, гликозаминогликанов, компонента комплемента и др.). Представлены общие клинические симптомы для всех типов болезни и исчерпывающая информация о специфических признаках каждого из 13 типов синдрома.

Обсуждаются подходы к патогенетической терапии синдрома, анализируются возможности симптоматического лечения, включающего как лекарственные препараты разного спектра действия, так и физиотерапевтические мероприятия, ЛФК. Комплекс перечисленных лечебных мер направлен на стабилизацию основного патологического процесса, предупреждение осложнений, повышение качества жизни больного и улучшение социальной адаптации. Подчеркивается, что для правильного ведения пациентов, целенаправленного медицинского наблюдения и медико-генетического консультирования необходима молекулярно-генетическая верификация диагноза.

**Ключевые слова:** дети, синдром Элерса–Данло, классификация, клиническая симптоматика, ДНК-диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса–Данло: трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 22–30. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–22–30

Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
The article presents modern data on the most common monogenic connective tissue disease – Ehlers–Danlos syndrome. The authors describe two previous classifications of the syndrome: Berlin (1988) classification, which distinguishes 11 types of the disease, and Beyton (1998) classification, which includes 6 types of the syndrome and takes into account the results of molecular genetic studies. Particular attention is paid to a new classification, proposed by the International Consortium in 2017. This classification is based on the clinical and molecular genetic data and unites 13 types of Ehlers–Danlos syndrome, divided in 7 groups (A–G), depending on the main molecular defect. This defect determines the violation of various collagen structures (primary, spatial, cross-linking) and others constituents of the connective tissue (myomatrix, glycosaminoglycans, complement component, etc.). The classification provides general clinical symptoms for all types of the disease and comprehensive information on the specific signs of each of the 13 types of the syndrome.

The authors discuss approaches to the pathogenetic therapy of the syndrome, the possibilities of symptomatic treatment, including both medications of different spectrum of action, and physiotherapeutic measures, exercise therapy. The complex of the listed therapeutic measures is aimed at stabilizing the main pathological process, preventing complications, improving the patient's quality of life and social adaptation. The authors emphasize that correct patient management, targeted medical supervision and medical genetic counseling requires molecular genetic verification of the diagnosis.

**Key words:** children, Ehlers–Danlos syndrome, classification, clinical symptoms, DNA diagnostics, treatment.

**For citation:** Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers–Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 22–30 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–22–30

© Николаева Е.А., Семячкина А.Н., 2021

**Адрес для корреспонденции:** 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  
e-mail: enikolaeva@pedklin.ru  
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

Среди моногенных болезней соединительной ткани наиболее распространен в популяции синдром Элерса–Данло – 1:5000. В связи с мульти-системностью клинической симптоматики пациенты с этим заболеванием попадают под наблюдение врачей различных специальностей: педиатров, генетиков, кардиологов, ортопедов, неврологов и др. Типы синдрома Элерса–Данло различаются по кли-

ническим симптомокомплексам, однако имеют общие проявления, свидетельствующие о вовлечении соединительной ткани, что затрудняет клиническую диагностику типа заболевания. Современный уровень развития медицины и клинической генетики обуславливает насущную необходимость точной идентификации типа синдрома Элерса–Данло с молекулярно-генетическим подтверждением. Это дает возможность прогнозировать течение болезни, обеспечить целенаправленное врачебное наблюдение, медико-социальную реабилитацию пробанда и провести медико-генетическое консультирование членам его семьи.

С целью оценки клинических проявлений и выделения критериев дифференциальной диагностики гетерогенных типов синдрома Элерса–Данло проведен анализ данных литературы и результатов собственных наблюдений пациентов.

### История изучения и классификация синдрома Элерса–Данло

Считается, что первые сведения о больных, по-видимому, страдающих синдромом Элерса–Данло, принадлежат Гиппократу, который описал пациентов с разболтанностью суставов и множественными рубцами на коже. В конце XIX – начале XX века на больных с ранимостью и гиперэластичностью кожи, гипермобильностью суставов, вывихами, псевдоопухлями на поверхности коленных и локтевых суставов обратили внимание дерматологи (А.Н. Черногоубов, 1892 г.; E. Ehlers, 1901 г.; Н.-А. Danlos, 1908 г.); возникло мнение, что этот симптомокомплекс представляет единую нозологическую форму. С 1936 г. по предложению F. Parkes-Weber за заболеванием закрепилось название «синдром Элерса–Данло». К 1966 г., по данным V. McKusick, в медицинской литературе насчитывалось около 300 сообщений о синдроме Элерса–Данло, к этому периоду относятся первые попытки классификации заболевания.

В 1988 г. была принята Берлинская классификация, согласно которой на основании типа наследования и клинической характеристики выделялось 11 подгрупп синдрома. В основу следующей классификации Бейтона (или номенклатура Villefranche) [1] были положены уточненные молекулярные данные и выделены 6 основных типов заболевания.

В 2017 г. Международным консорциумом предложена новая классификация, основанная на современных клинических и генетических данных [2]. Выделены 13 типов синдрома, входящих в 7 групп в зависимости от основного молекулярного дефекта (в 7-ю группу отнесены неуточненные нарушения):

1. Нарушения первичной структуры коллагена.
2. Нарушения пространственной структуры и образования поперечных связей коллагена.
3. Нарушения структуры и функции миоматрикса.

4. Нарушения биосинтеза гликозаминогликанов.
5. Нарушения компонента комплемента.
6. Нарушения внутриклеточных процессов.
7. Неуточненные нарушения.

Большинство типов синдрома в свою очередь подразделяют на подтипы 1, 2, 3, отличающиеся по генетическому дефекту и некоторым клиническим проявлениям. Как представлено в таблице, наибольшее число типов синдрома Элерса–Данло связано с нарушениями структуры и функции коллагена (группы А и В). Обращает внимание, что подтипы классикоподобного и спондилодиспластического типов в силу различий ключевого молекулярного дефекта и патогенеза относят к разным группам. Основными клиническими признаками, общими для всех типов заболевания, считают повышенную растяжимость кожи, гипермобильность суставов, хрупкость кровеносных сосудов и тканей. В общей когорте пациентов 90% случаев представлено классическим, сосудистым и гипермобильным типами синдрома [3].

### Характеристика типов синдрома Элерса–Данло

**Классический тип**, наследующийся аутосомно-доминантно, имеет популяционную распространенность 1:20 000 [4, 5]. К большим клиническим критериям диагностики этого типа синдрома относят гиперрастяжимость кожи с наличием атрофических рубцов и генерализованную гипермобильность суставов ( $\geq 5$  баллов по шкале P. Beighton). Более чем в 90% случаев у пациентов обнаруживают мутацию генов *COL5A1* и *COL5A2* [5], которые кодируют соответственно  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ -цепи коллагена типа V. Коллаген типа V – фибриллярный белок, гетеротример [ $\alpha 1(V)$ ] $_2$   $\alpha 2(V)$ , составляет около 5% всего коллагена, содержится преимущественно в костной ткани, коже и сухожилиях. Его основная роль заключается в образовании в тканях гетеротримерных соединений, в частности вместе с коллагеном I типа, наиболее распространенным в организме. Эти фибриллярные коллагены образуют структуры, необходимые для обеспечения прочности и целостности внеклеточного матрикса соединительной ткани [6, 7]. В редких случаях у больных с клиническими проявлениями, соответствующими классическому типу, обнаруживают миссенс-мутации генов *COL1A1* и *COL1A2*, кодирующих коллаген I типа [8, 9].

На основании анализа результатов обследования М. Ritelli и соавт. (2020) [3] пришли к заключению, что классический тип по своей клинической характеристике и прогнозу для жизни является относительно менее тяжелым по сравнению с другими типами синдрома Элерса–Данло. Обычно более легкие проявления наблюдаются при классическом подтипе 2 (мутация гена *COL5A2*). Отмечено, что около 20% пациентов с генетически подтвержденным диагнозом не полностью соответствуют клиническим

диагностическим критериям, это создает условия для гиподиагностики заболевания [10]. Авторы подчеркивают высокую внутрисемейную вариабельность клинических проявлений классического типа синдрома Элерса–Данло [3, 11]. Это может свидетельствовать о влиянии на фенотип дополнительных, пока не установленных факторов.

**Сосудистый** (артериальный, экхимозный) тип синдрома Элерса–Данло – самый тяжелый по своей клинической симптоматике, отличается повы-

шенной летальностью и составляет 5–8% [12] всех случаев синдрома. Его частота 1:50 000–1:100 000 новорожденных [13, 14], наследуется аутосомно-доминантно, крайне редко – аутосомно-рецессивно. Большие клинические критерии диагностики этого типа синдрома включают следующие признаки [2]: наличие близкого родственника с сосудистым типом синдрома Элерса–Данло; разрывы сосудов в молодом возрасте (до 40 лет); спонтанная перфорация сигмовидной кишки (в отсутствие дивертикулов

Таблица. Генетическая характеристика типов синдрома Элерса–Данло  
Table. Genetic characteristics of the types of Ehlers–Danlos syndrome

Группа по классификации	Тип	Номер по OMIM*	Символ гена	Локализация
<i>Классический</i>				
A	классический 1, тяжелый	130000	COL5A1	9q34.3
A	классический 2, легкий	130010	COL5A2	2q32.2
A	Сосудистый, или артериальный, экхимозный	130050	COL3A1	2q32.2
<i>Артрохалазисный</i>				
A	артрохалазисный 1 (более тяжелый)	130060	COL1A1	17q21.33
A	артрохалазисный 2	617821	COL1A2	7q21.3
A	Сердечно-клапанный	225320	COL1A2	7q21.3
A	Дерматоспараксис	225410	ADAMTS2	5q35.3
<i>Кифосколиотический</i>				
B	кифосколиотический 1	225400	PLOD1	1p36.22
B	кифосколиотический 2	614557	FKBP14	7p14.3
<i>Классико-подобный</i>				
A	классико-подобный 1	606408	TNXB	6p21.33–p21.32
C	классико-подобный 2	618000	AEBP1	7p1.3
<i>Мышечно-контрактурный</i>				
D	мышечно-контрактурный 1, или дистальный артрогрипоз, синдром приведенного большого пальца – косолапости	601776	CHST14	15q15.1
D	мышечно-контрактурный 2	615539	DSE	6q22.1
<i>Спондило-диспластический</i>				
D	спондило-диспластический 1, или прогероидный 1	130070	B4GALT7	5q35.3
D	спондило-диспластический 2, или прогероидный 2	615349	B3GALT6	1p36.33
F	спондило-диспластический 3	612350	SLC39A13	11p11.2
C	Миопатический, или миопатия Бетлема 2	616471	COL12A1	6q13–q14
<i>Периодонтический</i>				
E	периодонтический 1	130080	C1R	12p13.31
E	периодонтический 2	617174	C1S	12p13.31
<i>Синдром хрупкости роговицы</i>				
F	синдром хрупкости роговицы 1	229200	ZNF469	16q24.2
F	синдром хрупкости роговицы 2	614170	PRDM5	4q27
G	Гипермобильный	130020	?	?

\* Online Mendelian Inheritance in Man

или других болезней кишечника); разрыв матки в III триместре беременности (в отсутствие кесарева сечения в анамнезе); образование фистулы каротидно-кавернозного синуса (в отсутствие травмы).

Сосудистый тип обусловлен мутациями гена *COL3A1*, кодирующего  $\alpha_1$ -цепь коллагена III типа; известны редкие случаи мутаций гена *COL1A1*. Коллаген III типа преимущественно содержится в стенке кровеносных сосудов (аорта, другие артерии), полых органов и в коже, 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 [15, 16]. Максимальная частота спонтанных артериальных разрывов приходится на возраст 12–15 лет.

**Артрохалазисный тип** синдрома Элерса–Данло наследуется аутосомно-доминантно. Частота не установлена; в литературе сообщается о более 30 больных, диагноз которых доказан молекулярно-генетически. К большим диагностическим критериям относят врожденный вывих шейки бедренной кости; генерализованную гипермобильность суставов, вывихи/подвывихи; гиперрастяжимость кожи [2].

Артрохалазисный тип обусловлен гетерозиготными мутациями генов *COL1A1* или *COL1A2*, мутации ограничены экзонами/интронами 5 и 6 [17]. Чаще встречается относительно более легкий артрохалазисный подтип 2 (ген *COL1A2*). Указанные гены кодируют соответственно  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -цепи коллагена I типа, который представляет собой фибриллярный белок, гетеротример — две  $\alpha_1(I)$  и одна  $\alpha_2(I)$  пептидные цепи. Этот тип коллагена широко распространен в тканях организма, преимущественно содержится в коже, связках, сухожилиях, костной и хрящевой тканях.

**Сердечно-клапанный тип** синдрома Элерса–Данло наследуется аутосомно-рецессивно. В литературе представлены только 7 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом [17]. Большие критерии диагностики включают [2] поражение клапанов сердца (может отсутствовать у детей младше 10 лет); изменения кожи (тонкая гиперрастяжимая с атрофическими рубцами, склонная к появлению синяков); гипермобильность суставов (генерализованная или ограниченная мелкими суставами). Среди поражений сердца у больных встречаются недостаточность митрального/аортального клапанов, пролапс митрального/аортального клапанов с регургитацией, расширение корня аорты.

Сердечно-клапанный тип синдрома связан с биаллельными мутациями гена *COL1A2*, ведущими к нарушению синтеза и полному отсутствию  $\alpha_2(I)$  пептидной цепи коллагена I типа.

**Дерматоспараксис тип** синдрома Элерса–Данло наследуется аутосомно-рецессивно. В литературе имеются описания 15 больных, диагноз которых доказан молекулярно-генетически [18, 19]. Возраст большинства детей младше 2 лет. Пациенты имеют следующие особенности, входящие в перечень больших критериев диагностики [2, 20]: исключительная подверженность кожи повреждениям (включая врожденные или постнатальные разрывы); избыточная, «лишняя», вялая кожа на запястьях и в области лодыжек; выраженные ладонные складки, паховая/пупочная грыжи; постнатальная задержка роста; укорочение конечностей, кистей и стоп; склонность к подкожным гематомам и геморрагиям; перинатальные осложнения (переломы костей свода черепа, геморрагии, рыхлая пуповина, разрывы кожи, пневмоторакс).

Дерматоспараксис тип обусловлен мутациями гена *ADAMTS2*. Этот ген кодирует проколлагенпротеиназу, участвующую в процессинге проколлагена I типа,  $\alpha_1$ -цепи проколлагена V типа и других фибриллярных проколлагенов [21].

**Кифосколиотический тип** синдрома Элерса–Данло наследуется аутосомно-рецессивно. Его частота предположительно составляет 1:100 000 живых новорожденных [22]. К большим критериям клинической диагностики относят врожденную мышечную гипотонию (симптомокомплекс «вялого ребенка»); раннюю манифестацию кифосколиоза (чаще прогрессирующего, реже не прогрессирующего); генерализованную гипермобильность суставов, вывихи/подвывихи (особенно коленных суставов) [2, 23].

Кифосколиотический тип 1 и 2 (встречается реже) связан с мутациями генов *PLOD1* и *FKBP14* соответственно. Оба гена участвуют в образовании пространственной структуры коллагена. *PLOD1* кодирует лизилгидроксилазу, которая катализирует гидроксилирование лизина в спиральной структуре коллагена, обеспечивая стабильность коллагеновых волокон и прочность перекрестных связей между фибриллами. *FKBP14* кодирует пептидилпролилизомеразу, которая обеспечивает фолдинг (укладку) молекулы коллагена и служит шапероном коллагенов III, VI, X типов.

Клинические проявления подтипов 1 и 2 сходны между собой, при этом отмечен ряд различий симптомокомплекса. При мутациях гена *PLOD1* выражена ранимость кожи, описаны разрывы склеры и глазного яблока, микрокорнея, имеются аномалии развития лица (низко расположенные ушные раковины, эпикант, антимонолоидный разрез глаз, синопсиз, высокое небо); кифосколиоз в некоторых случаях может появиться не с рождения. Мутации гена *FKBP14* нередко ведут к тугоухости (сенсоневральной, кондуктивной или смешанной), у больных встречается дивертикул мочевого пузыря, фолликулярный гиперкератоз, выражены атрофии мышц.



**Классикоподобный тип** синдрома Элерса–Данло характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Его частота не установлена, в литературе представлены данные о менее 40 пациентов [24, 25]. Большие критерии клинической диагностики включают следующие признаки: гиперрастяжимая кожа с мягкой текстурой в отсутствие атрофических рубцов; генерализованная гипермобильность суставов с вывихами/подвывихами (чаще плечевого и голеностопного) или без таковых; склонность к возникновению синяков [2].

В большинстве случаев заболевание (классикоподобный подтип 1) вызвано биаллельными мутациями гена *TNXB*, кодирующего белок тенасцин-ХВ — гликопротеин внеклеточного матрикса, сходный по строению с фибронектином. Этот белок повсеместно содержится в организме, в наибольшем количестве — в мышцах и соединительной ткани. Тенасцин-ХВ регулирует сборку коллагена, участвует в организации и поддержании структуры тканей, в частности обеспечивает структуру и стабильность эластических волокон [26].

В 2016 г. было показано, что реже заболевание (классикоподобный подтип 2) обусловлено биаллельными мутациями гена *AEBP1*, который кодирует карбоксипептидазаподобный аортальный протеин, ассоциированный с коллагеном внеклеточного матрикса [25, 27]. Для уточнения возможных различий симптомокомплекса двух подтипов классикоподобного типа синдрома Элерса–Данло требуется накопление клинических данных.

**Мышечно-контрактурный тип** синдрома Элерса–Данло наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота не установлена. В литературе представлена характеристика более 40 больных. Большие критерии клинической диагностики включают врожденные множественные контрактуры по типу приведения-сгибания, эквино-варусную косолапость; черепно-лицевые аномалии (большие роднички, гипертелоризм, короткие антимонголоидные глазные щели, короткий нос, гипоплазия колумеллы, длинный фильтр, голубые склеры, низко расположенные ротированные ушные раковины, высокое небо, тонкая верхняя губа); гиперрастяжимость кожи, склонность к возникновению синяков, атрофические рубцы, выраженные складки на ладони [2, 28].

Этот тип синдрома связан с мутациями генов *CHST14* (мышечно-контрактурный подтип 1, или дистальный артрогрипоз, синдром приведенного большого пальца — косолапости) и *DSE* (мышечно-контрактурный подтип 2, встречается реже и, по-видимому, отличается менее тяжелыми проявлениями). Указанные гены кодируют, соответственно, дерматан-4-сульфотрансферазу-1 и дерматансульфатэпимеразу-1 — ферменты, участвующие в биосинтезе гликозаминогликанов, в частности дерматан-

сульфата. Гликозаминогликаны являются важным структурным компонентом межклеточного вещества соединительной ткани. Дерматансульфат содержится в коже, сухожилиях, связках, клапанах сердца, аорте, ткани головного мозга [28].

**Спондило-диспластический тип** синдрома Элерса–Данло характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Частота не установлена. Описаны около 100 пациентов с тремя подтипами синдрома. Большие критерии клинической диагностики: низкорослость; мышечная гипотония (от тяжелой врожденной до легкой, поздно манифестирующей); искривление длинных трубчатых костей [2, 29].

Спондило-диспластический подтип 1 (или прогероидный подтип 1) обусловлен мутациями гена *B4GALT7*; спондило-диспластический подтип 2 (или прогероидный подтип 2) ассоциирован с мутациями гена *B3GALT6*. Эти гены кодируют, соответственно, галактозилтрансферазу-1 и галактозилтрансферазу-2, участвующие в синтезе гликозаминогликанов. Возникновение спондило-диспластического подтипа 3 связано с мутациями гена *SLC39A13*, который кодирует трансмембранный переносчик, контролирующий транспорт цинка в цитозоль. Выделены отдельные симптомы, характерные для каждого подтипа. Для подтипа 1: радио-ульнарный синостоз, контрактуры локтевых суставов, поперечная ладонная борозда, гиперметропия, помутнение роговицы. Для подтипа 2 (по-видимому, встречается несколько чаще): кифосколиоз, контрактуры кистей рук, вывихи/подвывихи, аномалии пальцев, переломы, аневризма аорты. Для подтипа 3 (по-видимому, встречается реже): экзофтальм, морщинистые ладони, атрофия мышц тенара, конусовидные пальцы [29, 30].

**Миопатический** (миопатия Бетлема-2) тип синдрома Элерса–Данло наследуется аутосомно-доминантно, в то же время описаны пациенты с биаллельными мутациями (аутосомно-рецессивное наследование). Частота не установлена. В литературе сообщается о 15 больных, диагноз которых доказан молекулярно-генетически [31]. К большим критериям клинической диагностики относят врожденную мышечную гипотонию и/или мышечную атрофию (отмечена положительная динамика с возрастом); контрактуры проксимальных суставов (коленные, тазобедренные, локтевые) и гипермобильность дистальных суставов [2].

Миопатический тип связан с мутациями гена *COL12A1*, который кодирует 3  $\alpha$ -цепи коллагена XII типа. Этот тип коллагена коэкспрессируется с коллагенами I, III, V типов, играет роль в перекрестном связывании и организации фибрилл коллагенов, определяет их механические свойства в соединительной ткани и кости, взаимодействуя с другими белками внеклеточного матрикса (в частности, с тенасцином-ХВ) [31, 32].

**Периодонтический тип** синдрома Элерса–Данло характеризуется аутосомно-доминантным наследованием. В медицинской литературе сообщается о более сотни пациентов [33]. Приняты следующие большие критерии клинической диагностики этого типа синдрома: тяжелый периодонтит с ранним началом; отсутствие прикрепленной десны; атрофия и гиперпигментация кожи голеней; генеалогические данные в пользу аутосомно-доминантного наследования [2].

Этот тип синдрома обусловлен мутациями генов *C1R* (периодонтический подтип 1, встречаются чаще) и *C1S* (периодонтический подтип 2), кодирующих соответствующие субъединицы компонента комплемента [33].

**Синдром хрупкости роговицы** наследуется аутосомно-рецессивно. Согласно данным литературы известно о более 60 пациентах [34]. Большие критерии клинической диагностики: тонкая роговица (толщина менее 400 мкм) с разрывами или без таковых; прогрессирующий кератоконус с ранним началом; прогрессирующий кератоглобус с ранним началом; голубые склеры [2, 35].

Возникновение данного синдрома связано с мутациями генов *ZNF469* (синдром хрупкости роговицы 1) и *PRDM5* (синдром хрупкости роговицы 2). Продукты этих генов оказывают регулирующее влияние на экспрессию ряда генов, кодирующих структуры внеклеточного матрикса, включая коллагеновые фибриллы, компоненты соединительной ткани, факторы миграции и адгезии клеток. Клинические проявления синдромов хрупкости роговицы 1 и 2 сходны между собой [34, 35].

**Гипермобильный тип** синдрома Элерса–Данло отличается аутосомно-доминантным наследованием с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Распространенность заболевания в популяции уточняется; по-видимому, этот тип синдрома самый частый (около 50% всех случаев синдрома Элерса–Данло), причем чаще (70% случаев) страдают женщины [36–38]. К большим критериям диагностики относят гипермобильность суставов; признаки дисплазии соединительной ткани (гиперрастяжимость кожи, стрии, атрофические рубцы, грыжи, выпадение тазового дна/прямой кишки/матки и др.); скелетно-мышечные нарушения (боли в конечностях, в позвоночнике, повторные вывихи/подвывихи и др.); наличие родственника с гипермобильным типом синдрома Элерса–Данло. Кроме того, для установления диагноза требуется исключить другие типы синдрома, а также другие наследственные и приобретенные болезни соединительной ткани, включая воспалительные, аутоиммунные. Таким образом, диагноз гипермобильного типа синдрома Элерса–Данло в значительной степени является диагнозом исключения [2].

Высказывается мнение, что гипермобильный тип синдрома Элерса–Данло и синдром гипермобильно-

сти суставов представляют единый континуум клинических фенотипов, характеризующихся вовлечением в патологический процесс структур соединительной ткани организма, различающихся по степени выраженности и мультисистемности поражения. Суммарная распространенность этих состояний по данным, полученным в Великобритании (Уэльс), составляет 1:500 [39]. Об их генетической общности свидетельствуют случаи диагностики указанных заболеваний у членов одной семьи [40].

В то же время многолетние поиски общего генетического дефекта пока не увенчались успехом. Имеется предположение, что гипермобильный тип синдрома Элерса–Данло/синдром гипермобильности суставов может быть связан с гаплонедостаточностью гена *TNXB* или изменением экспрессии других генов, контролирующих компоненты соединительной ткани, архитектонику экстрацеллюлярного матрикса, медиаторы воспаления и др. Возможно, отсутствие единого генетического дефекта обусловлено многофакторностью заболеваний и генетической гетерогенностью когорты обследованных пациентов, имеющих разнородные клинические фенотипы, составляющие «расстройства гипермобильного спектра» (по аналогии с расстройствами аутистического спектра) [38, 40].

#### **Полисистемность поражения, трудности дифференциальной диагностики типов синдрома Элерса–Данло**

Основные клинические признаки синдрома Элерса–Данло – следствие вовлечения в патологический процесс кожи, суставов, кровеносных сосудов. Однако изучение историй болезни показывает, что достаточно часто страдают другие органы и системы организма: желудочно-кишечный тракт (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденит, синдром раздраженного кишечника), сердце (аритмии, синкопальные состояния, пролапс митрального и аортального клапана), нервная (головные боли, боли в мышцах, мышечная слабость, парестезии), мочевыделительная (нефроптоз, рефлюкс-нефропатия, инфекция мочевых путей, пролапс мочевого пузыря) системы, легкие (пневмоторакс), орган зрения (миопия, косоглазие), система свертывания крови (увеличение времени кровотечения). У женщин наблюдаются дисменорея, опущение/выпадение матки, невынашивание беременности. У пациентов отмечены психические и психологические расстройства: повышенная распространенность эпилепсии, аутистических проявлений, депрессии, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Генерализованность клинической симптоматики при синдроме Элерса–Данло обусловлена тем, что коллагеновые структуры и другие элементы соединительной ткани содержатся практически

во всех системах организма, в том числе участвуют в процессах миграции нейронов и дифференцировки нервной ткани [41, 42].

При каждом типе синдрома выделяют характерные признаки (или группу признаков). При сосудистом типе таким признаком служат разрывы сосудов, при артрохалазисном — врожденный вывих головки бедренной кости, при сердечно-клапанном — поражение клапанов сердца, при мышечно-контрактурном — артрогрипозоподобные нарушения, при спондило-диспластическом — низкорослость, при периодонтическом — тяжелый рано манифестирующий периодонтит. Однако сложность четкого разграничения типов синдрома на основании клинической симптоматики обусловлена тем, что признаки, характерные для одного типа, могут встречаться и при других. Так, сосудистые нарушения, свойственные сосудистому типу синдрома, встречаются 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 нарушения — при сердечно-клапанном, артрохалазисном, спондилодиспластическом, периодонтическом типах. Причем сосудистые осложнения регистрировались достаточно часто: в 2/3 случаев у пациентов с мышечно-контрактурным типом, в 1/2 случаев при классико-подобном типе [43]. В связи с этим международными экспертами сделан непреложный вывод о необходимости генетической верификации диагноза у больных с синдромом Элерса—Данло для целенаправленного дальнейшего медицинского наблюдения и медико-генетического консультирования.

### Лечение пациентов с синдромом Элерса—Данло

Патогенетическое лечение не разработано. В соответствии с имеющейся симптоматикой больные получают комплексное лечение, направленное на стабилизацию состояния, предупреждение осложнений, повышение качества жизни, улучшение социальной адаптации. Частые проявления всех типов синдрома Элерса—Данло — болевой синдром (боли в мышцах, суставах, головная боль), повышенная утомляемость, депрессия, существенно нарушающие жизнедеятельность пациентов. В связи с этим больные нуждаются в курсовом назначении нестероидных противовоспалительных средств, витаминов группы В, энерготропных препаратов (убидекаренон, левокарнитин), антидепрессантов. Для улучшения состояния костно-мышечной системы широко применяются методы физиотерапии, кинезиотерапии, лечебной физкультуры с дозированной нагрузкой без использования статических упражнений. При необходимости используются корсеты и др. [44, 45]. Не допускаются необоснованные хирургические

вмешательства, которые чреваты осложнениями в связи с несостоятельностью тканей и плохим заживлением раны.

Особая проблема — лечение больных с сосудистым типом синдрома, для которого характерны разрывы сосудов и органов. Нарушения возникают спонтанно, диссекции сосудистой стенки обычно не предшествует формирование аневризмы в отличие от ситуации при синдромах Марфана и Лоэца—Дитца [46]. При развитии указанных нарушений в экстренном порядке выполняются эндоваскулярные вмешательства: наиболее часто осуществляют эмболизацию сосуда или стентирование. Для предупреждения сосудистой катастрофы больным назначают β-адреноблокатор целипролол (celiprolol). Рекомендуемая доза для взрослых — 400 мг/сут (в РФ препарат не разрешен для применения у детей). Исследования на животной модели и длительные (медиана 5 лет) наблюдения за пациентами убедительно показали эффективность целипролола для профилактики сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни [47]. Патогенез благоприятного действия продолжает изучаться. Предположительно его связывают с вазодилатацией путем стимуляции образования оксида азота, снижением давления на сосудистую стенку и улучшением ее биомеханических свойств. Положительный эффект других препаратов из группы β-адреноблокаторов (биспролол) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан) не получил подтверждения [47, 48].

### Заключение

Представленные сведения о различных типах синдрома Элерса—Данло существенно повысят и систематизируют знания практических врачей. Стало очевидным, что с этим частым моногенным заболеванием соединительной ткани в процессе своей профессиональной деятельности могут встречаться медики самых различных специальностей. Установление правильного диагноза даст основание внести изменения в тактику лечения больного и поможет избежать непоправимых ошибок. Диагностика синдрома Элерса—Данло служит стимулирующим мотивом для разработки новых патогенетических методов лечения заболевания для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, более адекватной интеграции их в общество.

Внутрисемейная вариабельность клинических проявлений синдрома Элерса—Данло у членов одной семьи, по-видимому, указывает на существование дополнительных факторов, влияющих на тяжесть болезни. Дальнейшие научные изыскания с анализом взаимодействия генов, участвующих в обменных процессах в соединительной ткани, помогут выявить молекулярно-генетические маркеры тяжести клинической симптоматики и прогноза течения заболевания.



## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R.J. Ehlers–Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers–Danlos National Foundation (USA) and Ehlers–Danlos Support Group (UK). *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
2. 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
3. Ritelli M., Venturini M., Cinquina V., Chiarelli N., Colombi M. Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers–Danlos syndrome patients: natural history and nosological perspectives. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 197. DOI: 10.1186/s13023-020-01470-0
4. Steinmann B., Royce P.M., Superti-Furga A. The Ehlers–Danlos syndrome. In: *Connective tissue and its heritable disorders: molecular genetics and medical aspects*. P.M. Royce, B. Steinmann (eds). New York: Wiley-Liss, 2002; 351–407.
5. Ritelli M., Dordoni C., Venturini M., Chiarelli N., Quinzani S., Traversa 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
6. Sun M., Chen S., Adams S.M., Florer J.B., Liu H., Kao W.W.Y. et al. Collagen V is a dominant regulator of collagen fibrillogenesis: Dysfunctional regulation of structure and function in a corneal-stroma-specific Col5a1-null mouse model. *J Cell Sci* 2011; 124: 4096–4105. DOI: 10.1242/jcs.091363
7. Chiarelli N., Ritelli M., Zoppi N., Colombi M. Cellular and Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Classical, Vascular, and Hypermobility Ehlers–Danlos Syndromes. *Genes (Basel)* 2019; 10(8): 609. DOI: 10.3390/genes10080609
8. 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
9. Data base ClinVar. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=COL1A2%5Bgene%5D>
10. Colombi M., Dordoni C., Cinquina V., Venturini M., Ritelli M. A classical Ehlers–Danlos syndrome family with incomplete presentation diagnosed by molecular testing. *Eur J Med Genet* 2018; 61(1): 17–20. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.10.005
11. Angwin C., Brady A.F., Colombi M., Ferguson D.J.P., Pollitt R., Pope F.M. et al. Absence of Collagen Flowers on Electron Microscopy and Identification of (Likely) Pathogenic COL5A1 Variants in Two Patients. *Genes (Basel)* 2019; 10(10): 762. DOI: 10.3390/genes10100762
12. Germain D.P. Ehlers–Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:32. DOI: 10.1186/1750-1172-2-32
13. 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
14. Papagiannis J. Sudden death due to aortic pathology. *Cardiol Young* 2017; 27(S1): S36–S42. DOI: 10.1017/S1047951116002213
15. 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
16. 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
17. Lu Y., Zhang S., Wang Y., Ren X., Han J. Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen. *Intractable Rare Dis Res* 2019; 8(2): 98–107. DOI: 10.5582/irdr.2019.01064
18. Colige A., Nuytinck L., Hausser I., van Essen A.J., Thiry M. et al. Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers–Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene. *J Invest Dermatol* 2004; 123(4): 656–663. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.23406.x
19. Van Damme T., Colige A., Syx D., Giunta C., Lindert U., Rohrbach M. et al. Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers–Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Genet Med* 2016; 18(9): 882–891. DOI: 10.1038/gim.2015.188
20. Rincón-Sánchez A.R., Arce I.E., Tostado-Rabago E.A., Vargas A., Padilla-Gómez L.A., Bolaños A. et al. Ehlers–Danlos Syndrome Type VIIC: A Mexican Case Report. *Case Rep Dermatol* 2012; 4(1): 104–113. DOI: 10.1159/000338277
21. Colige A., Sieron A.L., Li S.W., Schwarze U., Petty E., Wertensteck W. et al. Human Ehlers–Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. *Am J Hum Genet* 1999; 65(2): 308–317. DOI: 10.1086/302504
22. Rohrbach M., Vandersteen A., Yiş U., Serdaroglu G., Ataman E., Chopra M. et al. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers–Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 46. DOI: 10.1186/1750-1172-6-46
23. Giunta C., Baumann M., Fauth C., Lindert U., Abdalla E.M., Brady A.F. et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome caused by biallelic mutations in FKBP14: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history. *Genet Med* 2018; 20(1): 42–54. DOI: 10.1038/gim.2017.70
24. Micale L., Guarnieri V., Augello B., Palumbo O., Agolini E., Sofia V.M. et al. Novel TNXB Variants in Two Italian Patients with Classical-Like Ehlers–Danlos Syndrome. *Genes (Basel)* 2019; 10(12): 967. DOI: 10.3390/genes10120967
25. Ritelli M., Cinquina V., Venturini M., Pezzaioli L., Formenti A.M., Chiarelli N., Colombi M. Expanding the Clinical and Mutational Spectrum of Recessive AEBP1-Related Classical-Like Ehlers–Danlos Syndrome. *Genes (Basel)* 2019; 10: 135. DOI: 10.3390/genes10020135
26. Bristow J., Carey W., Egging D., Schalkwijk J. Tenascin-X, collagen, elastin, and the Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 139: 24–30. DOI: 10.1002/ajmg.c.30071
27. Alazami A.M., Al-Qattan S.M., Fageih E., Alhashem A., Alshammari M., Alzahrani F. et al. Expanding the clinical and genetic heterogeneity disorders of connective tissue. *Hum Genet* 2016; 135: 525–540. DOI: 10.1007/s00439-016-1660-z
28. Lautrup C.K., Teik K.W., Unzaki A., Mizumoto S., Syx D., Sin H.H. et al. Delineation of musculocontractural Ehlers–Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(5): e1197. DOI: 10.1002/mgg3.1197
29. Caraffi S.G., Maini I., Ivanovski I., Pollazzon M., Giangio-be S., Valli M. et al. Severe Peripheral Joint Laxity is a Distinctive Clinical Feature of Spondylodysplastic-Ehlers–Danlos Syndrome (EDS)–B4GALT7 and Spondylodysplastic-EDS-B3GALT6. *Genes (Basel)* 2019; 10(10): 799. DOI: 10.3390/genes10100799
30. Kumps C., Campos-Xavier B., Hilhorst-Hofstee Y., Marcelis C., Kraenzlin M., Fleischer N. et al. The Connective Tissue Disorder Associated with Recessive Variants in the SLC39A13 Zinc Transporter Gene (Spondylo-Dysplastic Ehlers–Danlos Syndrome Type 3): Insights from Four Novel Patients and Fol-



- low-Up on Two Original Cases. *Genes* (Basel) 2020; 11(4): 420. DOI: 10.3390/genes11040420
31. Mohassel P., Liewluck T., Hu Y., Ezzo D., Ogata T., Saade D. et al. Dominant collagen XII mutations cause a distal myopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6(10): 1980–1988. DOI: 10.1002/acn3.50882
  32. Chiquet M., Birk D.E., Bonnemant C.G., Koch M. Collagen XII: protecting bone and muscle integrity by organizing collagen fibrils. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 53: 51–54. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.04.020
  33. Kapferer-Seebacher I., Pepin M., Werner R., Aitman T.J., Nordgren A., Stoiber H. et al. Periodontal Ehlers–Danlos Syndrome Is Caused by Mutations in C1R and C1S, which Encode Subcomponents C1r and C1s of Complement. *Am J Hum Genet* 2016; 99(5): 1005–1014. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.08.019
  34. Wan Q., Tang J., Han Y., Xiao Q., Deng Y. Brittle cornea syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 252. DOI: 10.1186/s12886-018-0903-2
  35. Eleiwa T., Raheem M., Patel N.A., Berrocal A.M., Grajewski A., Shousha M.A. Case Series of Brittle Cornea Syndrome. *Case Rep Ophthalmol Med* 2020; 2020: 4381273. DOI: 10.1155/2020/4381273
  36. Castori M. Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol* 2012; 2012: 751768. DOI: 10.5402/2012/751768
  37. Gazit Y., Jacob G., Grahame R. Ehlers–Danlos Syndrome–Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7(4): e0034. DOI: 10.5041/RMMJ.10261
  38. Forghani I. Updates in Clinical and Genetics Aspects of Hypermobility Ehlers Danlos Syndrome. *Balkan Med J* 2019; 36(1): 12–16. DOI: 10.4274/balkanmedj.2018.1113
  39. Demmler J.C., Atkinson M.D., Reinhold E.J., Choy E., Lyons R.A., Brophy S.T. Diagnosed prevalence of Ehlers–Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder in Wales, UK: a national electronic cohort study and case-control comparison. *BMJ Open* 2019; 9(11): e031365. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031365
  40. Castori M., Dordoni C., Valiante M., Sperduti I., Ritelli M., Morlino S. et al. Nosology and inheritance pattern(s) of joint hypermobility syndrome and Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type: a study of intrafamilial and interfamilial variability in 23 Italian pedigrees. *Am J Med Genet A* 2014; 164: 3010–3020. DOI: 10.1002/ajmg.a.36805
  41. Cederlöf M., Larsson H., Lichtenstein P., Almqvist C., Serlachius E., Ludvigsson J.F. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers–Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 207. DOI: 10.1186/s12888-016-0922-6
  42. Cortini F., Villa C. Ehlers–Danlos syndromes and epilepsy: An updated review. *Seizure*. 2018; 57: 1–4. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.02.013
  43. 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
  44. Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Новиков П.В. Применение Элькара (левокарнитина) при первичной и вторичной митохондриальной недостаточности у детей. *Вопросы практической педиатрии* 2008; 3(3): 31–34. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Novikov P.V. The use of Elkar (levocarnitine) in primary and secondary mitochondrial insufficiency in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2008; 3(3): 31–34. (in Russ.)]
  45. Zhou Z., Rewari A., Shanthanna H. Management of chronic pain in Ehlers–Danlos syndrome. *Medicine* (Baltimore) 2018; 97(45): e13115. DOI: 10.1097/MD.00000000000013115
  46. Bowen C.J., Calderón G., Gadosic J.F., Burger Z., Rykiel G., Davis E.C., Helmers M.R., Benke K., MacFarlane E.G., Dietz H.C. Targetable cellular signaling events mediate vascular pathology in vascular Ehlers–Danlos syndrome. *J Clin Invest* 2020; 130(2): 686–698. DOI: 10.1172/JCI130730
  47. Frank M., Adham S., Seigle S., Legrand A., Mirault T., Hennenon P., Albuissou J., Denarié N., Mazzella J.M., Mousseaux E. et al. Vascular Ehlers–Danlos Syndrome: Long-Term Observational Study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(15):1948–1957. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.058
  48. Dubacher N., Münger J., Gorosabel M.C., Crabb J., Ksiazek A.A., Caspar S.M., Bakker E.N., van Bavel E., Ziegler U., Carrel T. et al. Celiprolol but not losartan improves the biomechanical integrity of the aorta in a mouse model of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Cardiovascular Res* 2020; 116(2): 457–465. DOI: 10.1093/cvr/cvz095

Поступила: 17.11.20

Received on: 2020.11.17

#### 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

#### Конфликт интересов:

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

#### 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

#### Conflict of interest:

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