

Кифосколиотический тип 1 синдрома Элерса—Данло, обусловленный мутациями гена *PLOD1*: анализ собственных наблюдений

Е.А. Николаева^{1, 2}, А.Н. Семячкина¹, Р.Г. Курамагомедова¹, О.С. Грознова^{1–3}

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии

им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

²Институт непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», Москва, Россия

Type 1 kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations of the *PLOD1* gene: analysis of own observations

Е.А. Nikolaeva^{1, 2}, А.Н. Semyachkina¹, R.G. Kuramagomedova¹, O.S. Groznova^{1–3}

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

²Institute of Continuing Education and Professional Development Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Charity Foundation of Medical and Social genetic assistance projects «Genome of Life», Moscow, Russia

Кифосколиотический тип синдрома Элерса—Данло встречается в практике врачей разных специальностей. Основные проявления заболевания — врожденная мышечная гипотония, прогрессирующий кифосколиоз, генерализованная гипермобильность суставов, вывихи/подвывихи суставов. В последние годы особое внимание стали обращать на свойственную пациентам хрупкость сосудов, что обычно имеет тяжелые последствия.

Цель исследования: уточнение клинической характеристики кифосколиотического типа 1 синдрома Элерса—Данло на основе анализа результатов клинического наблюдения 2 больных детей с тяжелыми сосудистыми нарушениями. Представлены данные клинического и молекулярно-генетического обследования 2 детей (девочка и мальчик) 17 и 13 лет из неродственных семей. Диагноз кифосколиотического типа 1 синдрома Элерса—Данло был установлен в соответствии с критериями диагностики согласно международной классификации 2017 г. У детей наблюдались тяжелые сосудистые нарушения в неонатальном периоде, разрывы артерий среднего калибра в подростковом периоде. При геномном секвенировании у обоих пациентов был выявлен патогенный нуклеотидный вариант в гене *PLOD1* — дупликация участка 11959421–11968422 хромосомы 1 в гомозиготном состоянии. Результаты анализа данных литературы и собственных наблюдений 2 больных с кифосколиотическим типом 1 синдрома Элерса—Данло указывают на тяжесть и довольно высокую распространенность сосудистых нарушений, что следует принимать во внимание при разработке рекомендаций по медицинскому ведению пациентов.

Ключевые слова: дети, синдром Элерса—Данло, кифосколиотический тип 1, сосудистые нарушения, ген *PLOD1*, дупликация.

Для цитирования: Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Курамагомедова Р.Г., Грознова О.С. Кифосколиотический тип 1 синдрома Элерса—Данло, обусловленный мутациями гена *PLOD1*: анализ собственных наблюдений. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 45–51. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-45-51

Kyphoscoliotic type of Ehlers—Danlo syndrome occurs in the practice of doctors of different specialties. The main manifestations of the disease are congenital muscular hypotonia, progressive kyphoscoliosis, generalized joint hypermobility, dislocation/subluxation of the joints. In recent years, special attention has been paid to the fragility of blood vessels characteristic of patients, which usually has serious consequences.

Purpose: the study aims at clarifying the clinical characteristics of type 1 kyphoscoliotic Ehlers—Danlo syndrome based on the analysis of the clinical findings observed in 2 patients with severe vascular disorders. Data from clinical and molecular genetic examination of 2 children (girl and boy) 17 and 13 years old from unrelated families are presented. The diagnosis of type 1 kyphoscoliotic Ehlers—Danlo syndrome was established in accordance with the diagnostic criteria according to the International Classification 2017. Children showed severe vascular disorders in the neonatal period, ruptures of medium-caliber arteries in adolescence. Genomic sequencing in both patients revealed a pathogenic nucleotide variant in the *PLOD1* gene — duplication of the 11959421–11968422 chromosome 1 region in the homozygous state. The results of literature analysis and own observations of 2 patients with type 1 kyphoscoliotic Ehlers—Danlo syndrome indicate the severity and rather high incidence of vascular disorders, which should be considered when developing recommendations for the medical management of patients.

Key words: children, Ehlers—Danlo syndrome, kyphoscoliotic type 1, vascular disorders, *PLOD1* gene, duplication.

For citation: Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Kuramagomedova R.G., Groznova O.S. Type 1 kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations of the *PLOD1* gene: analysis of own observations. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(1): 45–51 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-45-51

Синдром Элерса—Данло нередко встречается в практике врачей различных специальностей. Главная клиническая характеристика синдрома — гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, повышенная ранимость тканей. Заболевание является генетически гетерогенным, согласно клас-

сификации 2017 г., выделяют 13 клинико-генетических типов, включенных в 7 групп в соответствии с патогенезом [1]. Кифосколиотический тип отнесен в группу В — нарушения пространственной структуры и образования поперечных связей коллагена. С больными, страдающими кифосколиотическим

типом (тип VI по классификации 1997 г.), в своей работе сталкиваются прежде всего педиатры, неврологи и ортопеды.

Кифосколиотический тип наследуется аутомно-рецессивно, его частота предположительно составляет 1:100 тыс. новорожденных, частота носительства — 1:150 [2, 3]. Большие критерии клинической диагностики кифосколиотического типа: врожденная мышечная гипотония (симптомокомплекс «вялого ребенка»), рано манифестирующий кифосколиоз, генерализованная гипермобильность суставов; вывихи/подвывихи суставов (особенно коленных) [1]. К дополнительным (малым) критериям диагностики относят гиперрастяжимость кожи, склонность к возникновению синяков, разрывы/аневризмы артерий среднего калибра, остеопению/остеопороз, голубые склеры, пупочные/паховые грыжи, деформацию грудной клетки, марфаноидное телосложение, эквиноварусную косолапость, нарушения рефракции.

На основании современных генетических данных кифосколиотический тип делят на 2 подтипа. Кифосколиотический тип 1 связан с мутациями гена *PLOD1* (1p36.22), кодирующего лизилгидроксилазу (проколлагенлизин-2-оксоглутарат-5-диоксигеназу) [4]. Этот фермент обеспечивает посттрансляционную модификацию коллагена путем гидроксилирования лизина в его спиральной структуре. Образующиеся радикалы гидроксилизина служат местами присоединения углеводных остатков и участвуют в образовании внутри- и межмолекулярных связей коллагена. Таким образом достигается стабильность коллагеновых волокон и прочность перекрестных связей между фибриллами [5, 6]. Недостаточность лизилгидроксилазы ведет к нарушению структуры коллагена,

уменьшению количества сшивок между его полипептидными цепями и снижению прочности ткани. Биохимическим маркером кифосколиотического типа 1 служит повышение отношения лизилпиридин/гидроксилизилпиридин в моче.

Кифосколиотический тип 2 обусловлен мутациями гена *FKBP14* (7p14.3), кодирующего белок FKBP22. Этот белок является пептидил-пролил-цис-транс-изомеразой, которая обеспечивает фолдинг молекулы коллагена и служит шапероном коллагенов III, VI, X типов [7]. Таким образом, оба гена *PLOD1* и *FKBP14* участвуют в образовании структуры коллагена.

Клинические признаки двух подтипов сходны между собой, но имеют некоторые различия. При мутациях гена *PLOD1* более выражена ранимость кожи и сосудов, наблюдается микрокорнея, описаны разрывы склеры и глазного яблока. При кифосколиотическом типе 2 нередко встречаются фолликулярный гиперкератоз, атрофия мышц, дивертикул мочевого пузыря и тугоухость, появляющаяся спустя некоторое время после рождения. Так, у 3 из 6 наблюдавшихся нами больных была диагностирована двусторонняя сенсоневральная тугоухость I–II степени [8]. В последние годы особое внимание стали обращать на свойственную пациентам хрупкость сосудов, что обычно имеет тяжелые последствия и может вести к летальному исходу [3].

Цель исследования — уточнение клинической характеристики кифосколиотического типа 1 синдрома Элерса–Данло на основе анализа результатов клинического наблюдения 2 больных детей с тяжелыми сосудистыми нарушениями.

Характеристика детей и методы исследования

Под нашим наблюдением находятся 2 ребенка: девочка и мальчик 17 и 13 лет из неродственных семей. В обоих семьях — случаи спорадические, родители и сибсы здоровы, родители не состоят в кровном родстве. Обследование с использованием клинических и лабораторных методов осуществляли в отделе клинической генетики Института Вельтищева. Диагноз кифосколиотического типа 1 синдрома Элерса–Данло устанавливали в соответствии с критериями диагностики согласно международной классификации 2017 г. [1]. Генетическое исследование выполнено методом полногеномного секвенирования ДНК в Медико-генетической лаборатории Evogen при поддержке Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

Результаты

Изучение анамнеза показало, что у обоих детей перинатальный период протекал неблагоприятно, первые признаки заболевания были отмечены при рождении. Тяжелое состояние в неонатальном периоде у девочки было обусловлено субарахноид-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7146–7220 e-mail: enikolaeva@pedklin.ru

Семякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4026–3791

Курамагомедова Рабият Газимагомедовна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–0198–2053

Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева; проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова; дир. Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», ORCID: 0000–0002–7511–3240

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

дальним и внутрижелудочковым кровоизлияниями, у мальчика — церебральной ишемией II степени. Наличие синдрома Элерса–Данло было предположено рано — в возрасте нескольких месяцев и в первые дни жизни соответственно. В дальнейшем у детей развились тяжелые сосудистые нарушения: у девочки — аневризма верхней брыжеечной артерии, потребовавшая резекции и протезирования в возрасте 13 лет; у мальчика — тромбоз и расслоение стенки верхней брыжеечной артерии в 12 лет, разрыв аневризмы левой подколенной артерии в возрасте 12,5 года. Приводим клинические наблюдения.

Клинический случай 1. Девочка А. родилась от второй беременности, протекавшей неблагоприятно (уреоплазмоз, аутоиммунный тиреоидит). Роды вторые на 39–40-й неделе. Масса тела при рождении 3100 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 7/8. К концу 1-х суток после рождения состояние ребенка ухудшилось, появились вялость, гипотония, гипорефлексия. В связи с нарастанием неврологической симптоматики на 2-е сутки жизни девочка переведена в отделение патологии новорожденных, где на 7-е сутки появилась воронкообразная деформация грудной клетки. В возрасте 2 мес девочка выписана домой с диагнозами: субарахноидальное и внутрижелудочковое кровоизлияние III степени; реактивный менингит; внутренняя гидроцефалия; тетрапарез; задержка психомоторного развития.

В возрасте 8 мес проходила обследование в Российской детской клинической больнице по поводу последствий нарушения мозгового кровообращения. Выявлен гипотонически-астатический синдром. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга свидетельствовали о фокальном подостром кровоизлиянии в области задних отделов левой внутренней капсулы. На основании клинических данных (мышечная гипотония, гипермобильность суставов, деформация грудной клетки) был предположен синдром Элерса–Данло.

Психомоторное и речевое развитие ребенка протекало с задержкой. Ходит с поддержкой с 3,5 года, самостоятельная ходьба — после 5 лет. Речь простыми фразами появилась с 2 лет. В возрасте после 3 лет у девочки отмечена повышенная ранимость кожи с образованием синяков и рубцов, обращено внимание на кифосколиоз и деформацию стоп. В дальнейшем наблюдалась врачами различного профиля, в том числе генетиком, ортопедом с диагнозом: синдром Элерса–Данло (классический тип?), диспластический прогрессирующий S-образный груднопоясничный сколиоз III степени; эквино-аддуктопоялая деформация правой стопы; плоско-вальгусная установка левой стопы.

В возрасте 13 лет произошло острое ухудшение общего состояния ребенка в виде болей в животе, диагностирована аневризма верхней брыжеечной артерии и выполнена резекция аневризмы с протези-

рованием верхней брыжеечной артерии. Через 3 года появилась вентральная грыжа передней брюшной стенки, по поводу чего проведено оперативное вмешательство.

С диагностической целью выполнено молекулярно-генетическое исследование (лаборатория Genetico). Методом секвенирования полного экзона осуществлен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с наследственными заболеваниями соединительной ткани и другими заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Значимых изменений не обнаружено.

Для уточнения диагноза в возрасте 17 лет девочка поступила в отделение врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева. При обследовании обращено внимание на высокие показатели длины тела (>97-го перцентиля) с умеренным дефицитом массы (10–25-й перцентиль). Интеллектуальное развитие нормальное. Походка нарушена, с элементами атаксии. На коже отмечены «папиросные» рубцы, на животе — келоидный рубец после оперативного лечения. Имеются скелетные нарушения: воронкообразная деформация грудной клетки с уплощением в переднезаднем направлении, левосторонний груднопоясничный сколиоз, деформация стоп, контрактура правого локтевого сустава. Выражена гипермобильность суставов — 8 баллов по шкале Бейтона (см. рисунок). Отмечены мышечная гипотрофия, гипотония в дистальных отделах конечностей справа, снижение сухожильных рефлексов в правых конечностях. Во внутренних органах нарушения не выявлены. Зрение — астигматизм; слух нормальный.

При лабораторном исследовании: клинические и биохимические анализы крови и мочи без патологии. На электрокардиограмме регистрировалась умеренная синусовая брадикардия 55–46 уд/мин, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. При эхокардиографии выявлены пролапс митрального клапана с небольшой регургитацией, умеренная дилатация правого желудочка. По данным суточного мониторингирования артериального давления признаков артериальных гипер- и гипотензии не выявлено. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов шеи выявило признаки дисциркуляции в каротидном бассейне. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек обнаружен нефроптоз. Рентгенография груднопоясничного отдела позвоночника (боковая проекция) выявила выпрямление физиологического кифоза, ротацию и неравномерную высоту тел позвонков, сужение межпозвонковых пространств в L_1-L_{II} , L_V-S_I , разрежение костной структуры.

По данным клинического обследования девочке подтвержден диагноз синдрома Элерса–Данло, предположено наличие классического типа. В связи с отсутствием значимых изменений при экзомном



Рисунок. Девочка в возрасте 17 лет с кифосколиотическим типом 1 синдрома Элерса–Данло. а — груднопоясничный кифосколиоз, рекурвация коленных суставов, деформация стоп; б — келоидный рубец на передней брюшной стенке после оперативного вмешательства; в — гипермобильность суставов.

Fig. A 17-year-old girl with kyphoscoliotic type 1 Ehlers–Danlos syndrome.

a — thoracolumbar kyphoscoliosis, recurvation of the knee joints, foot deformity; b — keloid scar on the anterior abdominal wall after surgery; c — joint hypermobility.

секвенировании ДНК была обоснована рекомендация провести секвенирование полного генома (лаборатория Evogen). В результате исследования был выявлен нуклеотидный вариант в гене *PLOD1* — дупликация участка 11959421–11968422 хромосомы 1 (10–16-й экзоны, размер 9000 нуклеотидов) в гомозиготном состоянии: seq[GRCh38]dup(1)(p36.22) chr1:g.11959421_11968422dup. Этот вариант зарегистрирован в международных базах данных как патогенный. Результат валидирован в формате «трио», дупликация выявлена у родителей в гетерозиготном состоянии. Таким образом, девочке был установлен диагноз: «Синдром Элерса–Данло, кифосколиотический тип 1».

Клинический случай 2. Мальчик родился от третьей беременности, протекавшей на фоне артериальной гипертензии, нефропатии. Роды вторые на 39-й неделе. Масса тела при рождении 3630 г, длина 55 см, оценка по шкале Апгар 8/9 б. В 1-е сутки после рождения состояние было расценено как среднетяжелое вследствие церебральной ишемии II степени, отмечены вялость, мышечная гипотония, цианоз кожных покровов. Диагностированы мегауретер с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, дивертикул мочевого пузыря, предположен синдром Элерса–Данло. Получал лечение в нефрологическом стационаре. С первых месяцев жизни наблюдался неврологом по поводу миопатического синдрома. В возрасте 1–1,5 года появились и прогрессировали деформация

грудной клетки, коленных суставов и стоп, кифоз. В 11 лет в связи с гемиасимметрией конечностей, тяжелым плоскостопием проведена оперативная коррекция, в 12 лет — после реконструкции левой стопы развился тромбоз и частичное расслоение стенки верхней брыжеечной артерии. При обследовании у гематолога был обнаружен дефицит XII фактора свертывания, однако мутации гена *F12* не выявлены. В 12,5 года через 1 мес после легкой травмы диагностирован разрыв аневризмы левой подколенной артерии, приведший к некрозу тканей голени и ампутации стопы по жизненным показаниям.

По рекомендации генетика в лаборатории Медико-генетического научного центра им. Н.П. Бочкова осуществлено секвенирование полного экзона с анализом 22 000 генов. В 26-м экзоне гена *TNXB* выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.9077G>A (p.Arg3026His) в гетерозиготном состоянии, расцененный как вариант с неопределенной клинической значимостью (VUS). Патогенные мутации в указанном гене в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии ассоциированы с классикоподобным типом синдрома Элерса–Данло. Относительно более легкое течение этого типа заболевания, обнаружение только одного нуклеотидного варианта гена *TNXB*, отсутствие указаний на его патогенность не позволили считать диагноз синдрома Элерса–Данло генетически подтвержденным.

Для уточнения типа заболевания семья обратилась за консультацией в отдел клинической генетики Института Вельтищева. При осмотре ребенка в возрасте 13 лет было обращено внимание на высокорослость (168 см, >90-го перцентиля), гиперэластичность и ранимость кожи с наличием множественных келоидных и «папиросных» рубцов, гипермобильный синдром (9 баллов по Бейтону), диффузную мышечную гипотонию, более выраженную в дистальных отделах конечностей, воронкообразную деформацию грудной клетки II степени, кифоз груднопоясничного отдела позвоночника. Выставлен диагноз: синдром Элерса–Данло (классический тип? сосудистый тип?). Для определения типа болезни в связи с ограниченными диагностическими возможностями экзомного секвенирования рекомендовано полногеномное секвенирование ДНК (лаборатория Evogen). У мальчика, как у представленной ранее девочки, был выявлен нуклеотидный вариант в гене *PLOD1* — дупликация участка 11959421–11968422 хромосомы 1 (10–16-й экзоны, размер 9000 нуклеотидов) в гомозиготном состоянии: seq[GRCh38]dup(1)(p36.22) chr1:g.11959421_11968422dup. Этот вариант зарегистрирован в международных базах данных как патогенный. Таким образом, мальчику был установлен диагноз: синдром Элерса–Данло, кифосколиотический тип I. Рекомендовано обследование родителей и здоровых сибсов в целях медико-генетического консультирования.

Обсуждение

Кифосколиотический тип (VI тип) выделен из гетерогенных форм синдрома Элерса–Данло согласно классификации Villefranche 1997 г. [9]. Кифосколиотический тип явился первой наследственной коллагенопатией с установленным метаболическим дефектом — недостаточность лизилгидроксилазы (мутации гена *PLOD1*) [4]. Доказательства существования другого подтипа заболевания, связанного с белком FKBP22 (мутации гена *FKBP14*), были опубликованы в 2012 г., что отражено в классификации 2017 г. [1, 7].

При первоначальной характеристике кифосколиотического типа большое внимание уделялось поражению органа зрения. Сосудистые нарушения считались отличительным признаком сосудистого типа (IV тип) синдрома Элерса–Данло (ген *COL3A1*). В 1989 г. R.J. Wenstrup и соавт. [10] указали на проблему сосудистых осложнений у пациентов с дефицитом лизилгидроксилазы. Позже стало появляться все больше сообщений о сосудистых нарушениях, которые свойственны не только пациентам с сосудистым типом синдрома. Проведенный S. D'hondt и соавт. [11] анализ данных литературы показал, что частота таких нарушений при кифосколиотическом типе I составляет 15% (из 54 пациентов), что,

например, превышает таковую при классическом типе (гены *COL5A1*, *COL5A2*) — от 1,4 до 10% [11, 12]. У больных регистрируются спонтанный или после минимальной травмы разрыв (реже диссекция аневризмы) артерий среднего калибра — бедренных, внутригрудных, позвоночных и др. Причем высказано мнение, что хрупкость артерий при кифосколиотическом типе имеет более ранние проявления, чем при сосудистом типе синдрома Элерса–Данло. Другой вариант поражения — внутрижелудочковые, интрапаренхиматозные и субарахноидальные/субдуральные кровоизлияния в периоде новорожденности [3, 10, 13–16]. У наблюдавшейся нами девочки в периоде новорожденности было диагностировано субарахноидальное и внутрижелудочковое кровоизлияние III степени, подтвержденное данными магнитно-резонансной томографии, у мальчика выявлена церебральная ишемия II степени (результаты нейровизуализации не представлены). В возрасте 13 лет и 12 лет соответственно у детей произошел спонтанный разрыв/расслоение стенки верхней брыжеечной артерии. Через 6 мес у мальчика состояние осложнилось разрывом аневризмы левой подколенной артерии, произошедшим после минимальной травмы, что привело к необходимости ампутации стопы.

У обоих детей детектирована патогенная мутация гена *PLOD1* в гомозиготном состоянии — дупликация участка 11959421–11968422 хромосомы 1 размером 9000 нуклеотидов, захватывающая 10–16-й экзоны. Эта дупликация встречается более чем у 20% пациентов. Дупликация выявлена у разных по национальности больных, в связи с этим в литературе не поддерживается мнение о наличии «эффекта основателя» [17–19].

К настоящему времени у пациентов зарегистрировано около 60 патогенных вариантов гена *PLOD1*. Подчеркивается вариабельность тяжести заболевания даже у сибсов. Четкие клинико-генетические корреляции не установлены. Нет оснований считать, что дупликация экзонов 10–16 *PLOD1* особенно предрасполагает к возникновению сосудистых нарушений. В то же время в литературе имеется сообщение о двух сестрах индийского происхождения с указанной мутацией, у которых в раннем неонатальном периоде было диагностировано кровоизлияние в мозг, затронувшее внутреннюю капсулу и хвостатое ядро [20].

Обращает внимание, что у обоих наблюдаемых нами детей ранее проведено генетическое тестирование методом секвенирования полного экзома, но каузативная дупликация гена *PLOD1* размером 9000 нуклеотидов не была установлена. Это связано с ограничениями метода, который не позволяет, в частности, выявлять структурные перестройки размером более 10 пар нуклеотидов. При генетическом исследовании у мальчика был детектирован неопределенной значимости (VUS) миссенс-вариант гена

TNXB (с.9077G>A). Этот ген кодирует тенасцин — гликопротеин внеклеточного матрикса соединительной ткани, сходный по строению с фибронектином. Тенасцин регулирует сборку коллагена, участвует в организации и поддержании структуры тканей, обеспечивая стабильность эластических волокон [21]. Не исключено, что выявленный нуклеотидный вариант гена *TNXB* оказывает дополнительное неблагоприятное действие на состояние сосудистой стенки, с чем связана тяжесть сосудистых нарушений у больного мальчика.

Согласно сведениям литературы, при кифосколиотическом типе синдрома Элерса—Данло обычно проводится дифференциальный диагноз с классическим и сосудистым типами синдрома, с врожденной миопатией, в том числе Ульриха—Бетлема; в связи с марфаноидной внешностью приходится исключать синдром Марфана. У представленных нами пациентов на основании клинических данных достаточно рано был диагностирован синдром Элерса—Данло, предполагался классический или сосудистый тип, возникало подозрение на синдром вялой кожи

(cutis laxa). Окончательный диагноз был установлен только после получения результатов полногеномного секвенирования.

Патогенетическое лечение пациентов с кифосколиотическими типами синдрома Элерса—Данло не разработано. В связи с тяжестью сосудистых осложнений сделано заключение о необходимости назначения бета-адреноблокаторов как при сосудистом типе [11, 16].

Заключение

Результаты анализа сведений литературы и собственных наблюдений 2 больных с кифосколиотическим типом 1 синдрома Элерса—Данло указывают на тяжесть и довольно высокую распространенность сосудистых нарушений. Эти данные следует принимать во внимание при разработке рекомендаций по медицинскому ведению пациентов после генетического подтверждения диагноза. Изучение патогенеза патологии и создание патогенетически обоснованного метода терапии является насущной задачей ближайшего будущего.

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. 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
3. Henneton P., Legrand A., Giunta C., Frank M. Arterial fragility in kyphoscoliotic Ehlers—Danlos syndrome. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2018224423. DOI: 10.1136/bcr-2018-224423
4. Krane S.M., Pinnell S.R., Erbe R.W. Lysyl protocollagen hydroxylase deficiency in fibroblasts from siblings with hydroxylysine deficient collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 2899–2903
5. Kivirikko K.I., Myllylä R. Posttranslational Enzymes in the Biosynthesis of Collagen: Intracellular Enzymes. *Methods Enzymol* 1982; 82: 245–304
6. Lim P.J., Lindert U., Opitz L., Hausser I., Rohrbach M., Giunta C. Transcriptome Profiling of Primary Skin Fibroblasts Reveal Distinct Molecular Features Between PLOD1- and FKBP14-Kyphoscoliotic Ehlers—Danlos Syndrome. *Genes* 2019; 10(7): 517. DOI: 10.3390/genes10070517
7. Baumann M., Giunta C., Krabichler B., Rüschenhoff F., Zoppi N., Colombi M. et al. Mutations in FKBP14 Cause a Variant of Ehlers—Danlos Syndrome with Progressive Kyphoscoliosis, Myopathy, and Hearing Loss. *Am J Hum Genet* 2012; 90(2): 201–216. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.12.004
8. Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Galeeva N.Ma., Polyakov A.V., Kurnikova M.A., Belova V.A. et al. Ehlers—Danlos syndrome kyphoscoliotic type 2 caused by mutations in the FKBP14 gene: an analysis of five cases. *F1000Research* 2021; 10: 502. DOI: 10.12688/f1000research.52268.1
9. 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
10. Wenstrup R.J., Murad S., Pinnell S.R. Ehlers—Danlos syndrome type VI: clinical manifestations of collagen lysyl hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1989; 115: 405–409. DOI: 10.1016/S0022-3476(89)80839-X
11. 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
12. Colman M., Syx D., De Wandele I., Dhooge T., Symoens S., Malfait F. Clinical and molecular characteristics of 168 probands and 65 relatives with a clinical presentation of classical Ehlers—Danlos syndrome. *Hum Mutat* 2021; 42(10): 1294–1306. DOI: 10.1002/humu.24258
13. Gok E., Goksel O.S., Alpagut U., Dayioglu E. Spontaneous brachial pseudo-aneurysm in a 12-year-old with kyphoscoliosis-type Ehlers—Danlos Syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44: 482–484. DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.08.004
14. Van Damme T., Colman M., Syx D., Malfait F. The Ehlers—Danlos Syndromes against the Backdrop of Inborn Errors of Metabolism. *Genes (Basel)* 2022; 13(2): 265. DOI: 10.3390/genes13020265
15. Yan X., Shu J., Nie Y., Zhang Y., Wang P., Zhou W. et al. Identification and Functional Analysis of a Homozygous Synonymous Variant in the PLOD1 Gene in a Chinese Neonatal With the Ehlers—Danlos Syndrome. *Front Pediatr* 2022; 10: 813758. DOI: 10.3389/fped.2022.813758
16. Foy M., Métay C., Frank M., Denarié N., Adham S., Billon C. et al. A severe case of PLOD1-related kyphoscoliotic Ehlers—Danlos syndrome associated with several arterial and venous complications: A case report. *Clin Case Rep* 2023; 11(2): e6760. DOI: 10.1002/ccr3.6760
17. Heikkinen J., Toppinen T., Yeowell H., Krieg T., Steinmann B., Kivirikko K.I., Myllylä R. Duplication of seven exons in the lysyl hydroxylase gene is associated with longer forms of a repetitive sequence within the gene and is a common cause

- for the type VI variant of Ehlers–Danlos syndrome. Am J Hum Genet 1997; 60(1): 48–56
18. Brady A.F., Demirdas S., Fournel-Gigleux S., Ghali N., Giunta C., Kapferer-Seebacher I. et al. The Ehlers–Danlos syndromes, rare types. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017; 175(1): 70–115. DOI: 10.1002/ajmg.c.31550
19. Shin Y.L., Park Y.N., Jang M.A. Rare Cases of PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers–Danlos Syndrome in a Korean Family Identified by Next Generation Sequencing. J Korean Med Sci 2020; 35(10): e96. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e96
20. Zahed-Cheikh M., Tosello B., Coze S., Gire C. Kyphoscoliotic Type of Ehlers–Danlos Syndrome with Prenatal Stroke. Indian Pediatr 2017; 54(6): 495–497. DOI: 10.1007/s13312-017-1054-x
21. Okuda-Ashitaka E., Matsumoto K.-I. Tenascin-X as a causal gene for classical-like Ehlers–Danlos syndrome. Front Genet 2023; 15: 14: 1107787. DOI: 10.3389/fgene.2023.1107787

Поступила: 07.11.23

Received on: 2023.11.07

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Исследование генетических основ variability клинических проявлений орфанных заболеваний для прогнозирования тяжести их течения и оптимизации лечения детей».

The study was carried out within the framework of state Funding «Study of the genetic basis of variability in the clinical manifestations of orphan diseases to predict the severity of their course and optimize the treatment of children».

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.