Синдром Элерса-Данлоса (СЭД)

Как появился

В далеком 1885 жил человек по имени Джеймс Моррис, но миру он стал известен как “резиновый человек”. Его кожа была необычайно эластичной, он мог ее растягивать на 45 сантиметров. В 1898 его черно-белые фотографии разлетелись по всему миру, и сегодня их можно найти на просторах Интернета. Свой необычный талант он применил, выступая в шоу Барнума. Это представление известно демонстрацией публике людей с необычной внешностью, обусловленной, как правило, наследственными заболеваниями или аномалиями внутриутробного развития. И Джеймс Моррис не был исключением, он страдал заболеванием, известным как синдром Элерса-Данло (СЭД).

Свое название болезнь получила по именам двух врачей, описавших ее в начале ХХ века: датчанина Эдварда Лауритса Элерса и француза Анри-Александра Данло (к слову, одного из пионеров брахитерапии: он додумался лечить кожный туберкулез кусочками радия). Так недуг теперь и называют – синдром Элерса-Данло или Элерса-Данлоса – порой французскую фамилию Danlos транслитерируют буквально, в русскоязычной литература равно распределены оба написания. Есть у болезни и другие названия: синдром гиперэластичности кожи (Cutis hyperelastica), несовершенный десмогенез, несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова — Элерса — Данлоса.

Общие сведения

Синдром Элерса-Данлоса (СЭД) относится к наследственным коллагенопатиям. СЭД включает в себя гетерогенную группу наследственных поражений соединительной ткани, связанных с нарушением биосинтеза белка коллагена. Синдром затрагивает опорно-двигательный аппарат, кожу, сердечно-сосудистую, зрительную, зубочелюстную и другие системы.

Частоту и численность заболевших не возможно точно определить, но примерно 1:5000 среднетяжёлых, 1:100000 тяжёлых форм синдрома.

Причины

Различные типы СЭД различаются по вариантам наследования, биохимическим и первичным молекулярным дефектам. Но в основе всех форм являются мутации генов, отвечающее за количественную или структуру патологию коллагена. На сегодняшний день не до конца известно где в некоторых типах синдрома произошёл сбой.

Так, известно, что I тип характеризуется снижением активности фибробластов (это самые распространённые клетки соединительной ткани у животных), и усилением синтеза протеогликанов (сложные белки), то есть отсутствием ферментов, отвечающих за синтез коллагена. Синдром IV типа связан с неполноценной выработкой коллагена III типа. При VI типе недостаточно лизилгидроксилазы (аминокислота), участвующего в гидроксилировании (это химический процесс, который вводит гидроксильную группу) лизина в молекулах проколлагена (внутриклеточный предшественник коллагена). VII тип обусловлен неправильным превращением проколлагена I типа в коллаген. X тип связан с патологией плазменного фибронектина, участвующего в организации межклеточного матрикса и т.д.

Все типы СЭД характеризуются: истончением дермы, потерей компактности коллагеновых волокон, разрастанием эластических волокон, увеличением числа сосудов.

Классификация

I тип синдрома Элерса-Данлоса (классический тяжелого течения) – наиболее частый вариант заболевания (43% случаев) с аутосомно-доминантным типом наследования. Ведущим симптомом является гиперэластичность кожи, растяжимость которой по сравнению с нормой увеличена в 2-2,5 раза. Характерна гипермобильность суставов, носящая генерализованный характер, деформации скелета, повышенная ранимость кожи, склонность к наружным кровотечениям, образованию рубцов, плохому заживлению ран. У части больных выявляется наличие моллюскоподобных псевдоопухолей и варикозного расширения вен нижних конечностей. Беременность у женщин с I типом синдрома Элерса-Данлоса часто осложняется преждевременными родами.

II тип синдрома Элерса-Данлоса (классический мягкого течения) – характеризуется вышеописанными признаками, но выраженными в меньшей степени. Растяжимость кожи превосходит нормальную лишь на 30%; гипермобильность отмечается преимущественно в суставах стоп и кистей; кровоточивость и наклонность к рубцеванию незначительны.

III тип синдрома Элерса-Данлоса – имеет аутосомно-доминантное наследование, доброкачественное течение. Клинические проявления включают генерализованную повышенную подвижность суставов, скелетно-мышечные деформации. Остальные проявления (гиперэластичность и рубцевание кожи, геморрагии) минимальны.

IV тип синдрома Элерса-Данлоса – встречается редко, протекает тяжело; может наследоваться различными путями (доминантно или рецессивно). Гиперэластичность кожи незначительна, отмечается повышенная подвижность только суставов пальцев рук. Ведущим проявлением данного типа заболевания является геморрагический синдром: склонность к образованию экхимозов, спонтанных гематом (в т. ч. во внутренних органах), разрывам полых органов и сосудов (в т. ч. аорты). Сопровождается высокой летальностью.

V тип синдрома Элерса-Данлоса – имеет Х-сцепленное рецессивное наследование. Характеризуется повышенной растяжимостью кожи, умеренно выраженными гипермобильностью суставов, кровоточивостью и ранимостью кожи.

VI тип синдрома Элерса-Данлоса - наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Кроме гиперэластичности кожи, наклонности к кровотечениям, повышенной подвижности суставов, имеются мышечная гипотония, тяжелый кифосколиоз, косолапость. Характерной чертой синдрома Элерса-Данлоса VI типа является глазной синдром, проявляющийся близорукостью, кератоконусом, косоглазием, глаукомой, отслойкой сетчатки и т. д.

VII тип синдрома Элерса-Данлоса (артроклазия) - наследуется как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Клиническую картину определяет низкий рост пациентов и гиперподвижность суставов, приводящая к частым привычным вывихам.

VIII тип синдрома Элерса-Данлоса – преимущественно наследуется аутосомно-доминантно. Ведущую роль в клинике играет хрупкость кожи, выраженный периодонтит, приводящий к ранней потере зубов.

X тип синдрома Элерса-Данлоса – характеризуется аутосомно-рецессивным наследованием; умеренной гиперэластичностью кожи и гипермобильностью суставов, стриями (полосовидной атрофией кожи), нарушением агрегации тромбоцитов.

XI тип синдрома Элерса-Данлоса – имеет аутосомно-доминантный тип наследования. У больных отмечаются рецидивирующие вывихи плечевых суставов, вывихи надколенника, встречается врожденный вывих бедра.

IX тип (Х-спепленный вариант вялой кожи) в настоящее время исключен из классификации синдрома Элерса-Данлоса. В современном варианте классификации синдрома Элерса-Данлоса рассматривается 7 основных типов заболевания:

* классический (типы I и II)
* гипермобильный (тип III)
* сосудистый (тип IV)
* кифосколиоз (тип VI)
* артроклазия (тип VIIB)
* дермоспараксис (тип VIIC)
* недостаток тенасцина-X

Лечение

К сожалению, на данный момент не существует метода, чтобы исправить ДНК, и повлиять на выработку коллагена. Из-за чего на данный момент не существует лечения от синдрома Элерса-Данлоса.

Сейчас ведутся исследования генной терапии сосудистого (IV) типа СЭД. Смысл этих исследований заключается в том, чтобы подавить «бракованный» ген. Для этого используют микроРНК – это специальные молекулы, которые отвечают за работу генов в нашем организме. В данном случае РНК будут «выключать» бракованные гены путём распада матричной РНК (второй по важности молекула после ДНК). Матричная РНК – условно говоря, инструкция по выработке белков, в том числе и коллагена. И если удалить эту матричную РНК, то белок не будет синтезироваться.

Такой подход в генной терапии называется РНК-интерференцией или аллель специфическим нокдауном. Но в нем есть две существенные проблемы:

1. Первая – подобрать микроРНК так, чтобы она действовала только на мутирующую копию гена и не влияла на нормальную.
2. Вторая – сложно доставить микроРНК в нужные участки, потому что эти РНК - очень неустойчивые молекулы, в результате чего быстро распадаются.

Однако существуют «экспериментальные подходы» к терапии СЭД, не связанные с исправлением генома.

1. **Целипролол** — селективный бета-адреноблокатор (обычно эти препараты используют для снижения артериального давления). Потенциально предупреждает развитие сосудистых осложнений, в том числе разрыв аневризм. Не зарегистрирован в России.
2. **Экселлаген** — высокоочищенный бычий коллаген 1 типа в виде геля. Наносится на рану и способствует заживлению кожи. Одобрен FDA — управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США, не зарегистрирован в России.
3. **Пролотерапия** — безоперационная реконструкция связок и сухожилий. В суставы вводятся инъекции с различными веществами, стимулирующими выработку коллагена. Этот метод представлен и в России.

Важные контакты:

Крупнейшее сообщество с СЭД: <https://vk.com/club12705513>

Международное сообщество: <https://www.ehlers-danlos.com/>

****