**Синдром Элерса-Данло у детей**

Клинические рекомендации

**Синдром Элерса-Данло у детей**

МКБ 10: **Q79.6 рубрикой Q79.6**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **КР545**

URL:

Профессиональные ассоциации:

* Национальное общество детских гематологов и онкологов

Утверждены

Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г.Диагностика и лечение синдрома Элерса-Данло

**Оглавление**

* [Ключевые слова](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_2)
* [Список сокращений](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_3)
* [Термины и определения](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_4)
* [1. Краткая информация](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_5)
* [2. Диагностика](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_6)
* [3. Лечение](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_7)
* [4. Реабилитация](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_8)
* [5. Профилактика и диспансерное наблюдение](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_9)
* [Критерии оценки качества медицинской помощи](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_11)
* [Список литературы](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_12)
* [Приложение А1. Состав рабочей группы](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_13)
* [Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_14)
* [Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_16)
* [Приложение В. Информация для пациентов](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detej_14271/#part_17)

**Ключевые слова**

* Коллаген
* Гипермобильность
* Гиперрастяжимость
* Геморрагический синдром
* Пролапс митрального клапана

**Список сокращений**

**СЭД**-синдром Элерса-Данло/Данлоса

**УЗИ**-ультразвуковое исследование

**МРТ**-магнитно-ядерная томография

**КТ**- компьютерная томографию

**КФК**-креатинин-фосфокиназа.

**Термины и определения**

**Коллаген**- фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма (сухожилие, кость, хрящ, дерма и т. п.) и обеспечивающий её прочность и эластичность.

**Тилт-тест** -пассивная ортостатическая проба.

**Адентия** – полное или частичное отсутствие зубов, возникающее вследствие их потери или аномалии развития зубочелюстной системы.

**1. Краткая информация**

**1.1 Определение**

Синдром Элерса—Данло/Данлоса, или СЭД, — это наследственная мезенхимальная дисплазия, гетерогенная группа наследственных заболеваний с проявлениями со стороны кожи, опорно-двигательного аппарата и других органов. Болезнь развивается в связи с дефектами молекулярной структуры коллагена, поражая соединительную ткань организма и формируя симптомокомплекс, также известный как «гиперэластичность кожи», «Cutis hyperelastica», несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова—Элерса-Данлоса. Заболевание впервые упоминается в 1682 г. J. van Meekeren; приоритет первого детального описания принадлежит А.Н. Черногубову (1891). Синдром же назван в честь двух дерматологов, идентифицировавших его в начале XX в.: Эдварда Элерса (1863-1937) издании и Генри Александра Данло (1844-1912) из Франции, хотя эти авторы описали это заболевание намного позднее в 1901 и 1908 гг [1].

**1.2 Этиология и патогенез**

Основой патогенетических процессов являются дегенеративные изменения соединительной ткани, которые вызываются нарушением биосинтеза коллагена.

Коллаген является группой близкородственных фибриллярных белков (известно 19 типов), в состав которых входят остатки нестандартных аминокислот (на 3-гидроксипролин, 4-гидроксипролин и 5-гидроксилизин приходится около 21 % от общего числа остатков).

Синтез и созревание фибриллярных белков — сложный многоступенчатый процесс, включающий следующие пост трансляционные изменения:

* гидроксилирование при помощи фермента лизилгидроксилазы аминокислот пролина и лизина (необходимо для стабилизации тройной спирали коллагена) с последующим образованием нестандартных аминокислот гидроксипролина (Hyp) и гидроксилизина (Hyl);
* присоединение остатков сахаров к молекуле гидроксилизина (гликозилирование);
* частичное разложение белков коллагена (протеолиз), при котором под воздействием ферментов отщепляется «сигнальный» пептид, а также N- и С-концевые пропептиды; образование тройной спирали коллагена[2,3].

**1.3 Эпидемиология**

Полиморфизм клинических симптомов, множество мутаций, которые иногда регистрируются только в единичных семьях, отсутствие популяционных рандомизированных исследований не позволяет определять эпидемиологические частотные характеристики СЭД,

Наряду с возникновением спонтанных мутаций описаны случаи, для которых характерен аутосомно-доминантный тип наследования, иногда с передачей через X-хромосому. Имеются изоляты с выраженным эффектом родоначальника на протяжении нескольких поколений, в которых больные с синдромом 1-го типа составляют 10% всего населения. Примером такого изолята является с. Гобу Абшеронского района Азербайджана, где часто встречается синдром Элерса—Данло [4].

**1.4 Кодирование по МКБ-10**

Код по МКБ-10**: Q79.6. Синдром Элерса-Данло.**

**1.5 Классификация**

Наиболее распространенные формы, для которых расшифрован генетический дефект, следующие:

? (Hypermobility) СЭД, связан с геном COL3A1, collagen, type III, alpha 1; TNXB,tenascin XB, Fibronectin type III domain containing, обусловлен аутосомно-доминантным механизмом наследования. Возникает в результате мутации любого из двух генов, которые вызывают Сосудистый тип и СЭД с дефицитом тенасцина-X, представлены гипермобильностью суставов, которая поражает 1 из 10000 до 15000 человек, вызывает нестабильность крупных и мелких суставов. Признаки и симптомы могут быть не диагностированы (не признаны) врачами или, как правило, ошибочно диагностированы как фибромиалгия и обычно больным не ставят диагноз, пока не проявятся серьёзные осложнения. Пациенты часто испытывают боли в суставах и конечностях, им свойственно раннее начало остеопороза после 30 лет

? Классический (Classical) СЭД вызван геном COL5A1, collagen, type V, alpha 1 и другими генами семейства Collagens, затрагивает коллаген типа V, также коллаген типа I; поражает 1 из 20000 до 40000 человек, и характеризуется повышенной растяжимостью кожи, шрамы и раны, не заживают должным образом, геморрагический синдром имеет проявления сосудисто-тромбоцитарного типа кровоточивости, могут формироваться кисты под кожей, явления преждевременного старения, часто возникают доброкачественные новообразования кожи и подкожной клетчатки.

? Сосудистые формы (Vascular) СЭД вызваны аутосомно-доминантным дефектом гена COL3A1 в синтезе коллагена типа III, встречается у 1 из 250 000 человек. Этот тип считается весьма серьезным из-за риска профузных кровотечений из внутренних органов или разрывов кровеносных сосудов. Люди с сосудистыми формами СЭД имеют очень тонкую кожу с просвечивающей кровеносной сетью. Высокие факторы риска, связанные с сосудистыми проявлениями СЭД часто приводит к снижению продолжительности жизни до 50 лет. Остальные три формы СЭД редки, будучи представлены всего приблизительно 100 случаями по всему миру.

? Ахондроплазиспластический тип (Arthrochalasis) СЭД, который характеризуется дефектом коллагена 1 типа за счет генов COL1A2 collagen, type I, alpha 2 и COL1A collagen, type I, alpha 1, при этом варианте ребенок может рождаться с врожденным вывихом бедра; было описано только около 30 случаев. Пациенты с этим типом СЭД имеют раннее начало артрита, частое появление на коже кровоподтеков, эластичную кожу и атрофические рубцы.

? Люди с дерматоспараксис (Dermatosparaxis) СЭД имеют дефектный ген ADAMTS2, ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 2, о котором было сообщено в 10 случаях по всему миру, имеют чрезвычайно хрупкую кожу с мягкой, рыхлой текстурой. Они тоже очень восприимчивы к кровоподтекам, но расстройство не препятствует заживлению ран, как это происходит при других формах заболевания. Растяжимость кожи вариабельна, и не характерна атрофичность рубцов. Однако мышечные и суставные боли начинаются очень рано с изнуряющим и хроническим характером.

Наименее распространенной формой (Kyphoscoliosis) СЭД является кифосколиоз, о котором было сообщено лишь в нескольких случаях во всем мире. Представляет собой аутосомно-доминантный дефект, вызывающий недостаток фермента, называемого лизин гидролазой за счет дефектного гена PLOD1, procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase Слабый мышечный тонус и задержка моторного развития, часто приводит к потере мобильности к 20-30-х годам, являются общими для этого типа СЭД. По мере того как болезнь прогрессирует, позвоночник становится все более изогнутым. Глаза, имеют небольшие роговицы, которые легко повреждаются и разрываются[5,6].

В связи с тем, что классификационные критерии находятся в стадии детализации можно оценить ее уровень достоверности 2, уровень доказательности В.

**2. Диагностика**

**2.1 Жалобы и анамнез**

Вариабельность клинических проявлений определяет характер жалоб пациентов. Часто, если у пациента нет грубых функциональных нарушений, то жалобы вовсе пациент/его родители не предъявляют. Вместе с тем учитывая семейный характер заболевания диагностика, начинается практически с момента рождения: сниженный мышечный тонус, задержка формирования моторных навыков, выявление кардиологических симптомов, склонность к образованию грыж[7].

Изучение анамнеза является важным диагностическим приемом. Анализ отдельных симптомов в аспекте возможного наличия у пациента СЭД позволяет обеспечить комплексную диагностику и назначить более адекватный режим коррекции выявленных нарушений.

**2.2 Физикальное обследование**

Исследователи выделяют 10 вариантов СЭД. Шесть основных типов СЭД имеют свои специфические симптомы. Тяжесть этих симптомов вариабельна, иногда незначительный СЭД не диагностируется, а иногда приводит к серьезным проблемам мобильности. Большинство симптомов могут быть объединены в 2 группы: кожные и суставные.

Симптомы СЭД включают:

? гипермобильность суставов, что может привести к дислокации костей и хронической боли;

? нежную кожу, которая подвержена травмам, формированию аномальной рубцовой ткани;

? чрезмерную эластичность кожи, что делает кожу склонной к перерастяжению, уязвимой для повреждений и увеличивает риск повреждения внутренних органов при травмах;

? снижение сосудистого тонуса, приводящее к различным вариантам сосудистой недостаточности;

? глаза: птоз, отслойка сетчатки, остатки эпиканта, разрыв глазного яблока, периорбитальная полнота тканей за счет гиперэластичности кожи век, голубые склеры, миопия;

? уши: сверхрастяжимость;

? зубы: частичная адентия, сверхкомплектные зубы, опалесцирующая эмаль, пародонтоз, множественный кариес;

? характерным для этого заболевания является гипермобильность языка, так что больные легко достают языком кончик носа;

? грудная клетка: сколиоз, кифоз, лордоз, плоская спина, вдавление грудины;

? живот: грыжи (пупочная, белой линии, паховая, диафрагмальная), спонтанная перфорация кишечника;

? конечности: варикозные вены, подкожные подвижные узелки на голенях;

? сердце: пролапс митрального клапана, аритмии, вегетососудистая дистония;

? внутренние органы: птоз желудка, почек и матки; и мозг: аневризма сосудов мозга, субарахноидальное кровоизлияние;

? стремительные роды.

У 90% больных выявляется 1-3-й тип синдрома[8].

Клинические формы различаются между собой домированием того или иного симптомокомплекса.

В ходе общеклинического осмотра обращает на себя внимание сочетание у взрослых и детей синдрома гипермобильности и хронической боли, а также обобщенной гипералгезии. Наличие обобщенной гипералгезии может указывать на поражение центральной нервной системы в развитии хронической боли [9].

СЭД диагностируется по данным клинического обследования, изучения семейного анамнеза, и одного или более из ниже приведенных ДНК тестов[10].

**2.3 Лабораторная диагностика**

*В стандартных общеклинических тестах специфических симптомов для СЭД, как правило, нет.*

* Проявления геморрагического синдрома, которые часто встречаются у пациентов СЭД, обусловлены сосудисто-тромбоцитарным типом кровоточивости: тромбоцитопения на уровне субнормальных показателей, тромбоцитопатии.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

* При разрыве магистральных сосудов, акушерских осложнений развивается смешанный тип кровоточивости. Анемия не типична, имеет преимущественно постгеморрагический характер.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

* Рекомендовано проведение биохимических анализов, призванных выявить повышенное содержание различные метаболитов аномального коллагена: кислые аминогликаны, оксипролины; КФК и др.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

**Комментарии:** *СЭД — типичный пример разнолокусной гетерогенности. Все локусы, мутации в которых вызывают синдром, имеют отношение к синтезу белковых волокнистых элементов соединительной ткани (главным образом коллагена). Коллагеновые волокна имеют неправильную форму и расположены неупорядоченно. Патологическим субстратом, отвечающим за формирование симптоматики заболевания, является измененный коллаген.*

**2.4 Инструментальная диагностика**

* Рекомендовано проводить инструментальную диагностику для подтверждения диагноза СЭД в объеме:
1. УЗИ внутренних органов, позволяющие выявить патологии, которые может вызвать недостаточность связочного аппарата;
2. электромиографическое исследование для определения характера нейромышечных нарушений;
3. офтальмологические обследования, включающие биомикроскопию, фундус-графию (позволяет изучить состояние дна глазного яблока) и компьютерную томографию глазного яблока;
4. эхокардиограмму, позволяющую выявить пролапсы клапанов или расширение аорты;
5. тилт-тест (пассивную ортостатическую пробу) при наличии постуральной ортостатической тахикардии;
6. нейрофизиологические тесты позволяют выявлять сниженный болевой порог (у детей с по сравнению с нормативными значениями (диапазон: -22,0% до -59,0%, р = <05.), туннельный синдром и другие проявления вовлеченности нервной системы в основной симптом комплекс [11,12].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

**2.5 Иная диагностика**

* Рекомендуется применение МЯР/КТ для диагностики синдрома Арнольда-Кияри (поражение продолговатого мозга, мозжечка выраженные затылочными болями, нарушениями глотания, атаксией и другими симптомами) [13] .

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

* Биопсия кожи рекомендована для выявления характера аномального строения коллагена при СЭД.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

**3. Лечение**

**3.1 Консервативное лечение**

*Ведение этих пациентов предполагает междисциплинарный подход. Педиатры, генетики, терапевты, ортопеды, физиотерапевты, специалисты ЛФК, неврологи, кардиологи и другие подключаются на различных этапах жизни пациента и с учетом доминирующих на этот момент клинических симптомов. Специфические методы лечения СЭД не разработаны. При хирургическом вмешательстве необходимо учитывать возможность развития при СЭД таких осложнений, как кровотечение в результате разрыва хрупкой сосудистой стенки и невозможности ушить ее дефект, расхождение анастомозов кишечника, плохое заживление и повторное раскрытие послеоперационных швов. Своевременное определение типа аномального коллагена призвано обеспечить формирование правильной терапевтической и профилактической программ.*

* Рекомендовано проведение гемостатической терапии для улучшения функционирования сосудистой стенки.

 **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

**Комментарии:** *применяются аскорбиновая кислота (Аскорбиновая кислота + Рутозид), этамзилат (дицинон), антифибринолигики. В случаях оказания экстренной помощи интенсивная гемостатическая терапия: трансфузии тромбоцитов, СЗП, препараты VII фактора, эритроцитная масса с заместительной целью.*

*СЭД сам по себе не является фатальным, и большинство людей с диагнозом имеют возможность жить относительно нормальной жизнью, потому что его симптомы поддаются лечению. А лица с нетяжелыми формами заболевания имеют преимущества в некоторых артистических специальностях в цирке, балете. В тяжелых случаях неизбежна инвалидизация в связи с возможным ограничением не только функциональных возможностей организма, но и продолжительности жизни.*

*Риски, связанные с беременностью у пациентов СЭД, значительно варьируют от случая к случаю. Врачи могут посоветовать некоторым женщинам отказаться от беременности, если они считают, что возможные осложнения могут оказаться фатальными. Осложнения, которые могут возникнуть во время беременности СЭД, включают преждевременные роды и чрезмерное кровотечение во время родов. Кроме того, если ребенок наследует СЭД, дефект плаценты может вызвать обширное кровотечение у матери и опасность для ребенка. Много беременностей СЭД завершаются выкидышем на разных сроках беременности.*

*Сосудистые варианты СЭД представляют самые потенциально опасные проблемы для беременности. Маточное кровотечение может быть смертельным для матери и почти наверняка требует гистерэктомии сразу после рождения, если мать выживает. Проведение кесарева сечения особенно рискованно, также и вагинальные разрывы во время родов могут привести к более серьезным осложнениям для матери. Генетики - консультанты и другие врачи могут помочь объяснить и оценить риск беременности. Шансы успешно родить ребенка без осложнений существуют, как правило, для женщин с нетяжелым течением заболевания.*

* Рекомендовано проведение пренатальной диагностики с целью профилактики рождения пациентов с тяжелыми формами заболевания.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

*Жизненное пространство пациента должно быть организовано с максимально возможными мерами, предупреждающими травматизм[14,15].*

**3.3 Хирургическое лечение**

* Хирургические виды лечения рекомендовано применять по поводу осложнений основного заболевания: нарушение целостности кожных покровов, проблем с опорно- двигательным аппаратом, акушерско-гинекологическими вмешательствами.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

**3.4 Иное лечение**

*Поскольку специфического лечения синдрома Элерса – Данлоса/Данло не существует, терапия направлена на устранение симптомов заболевания.*

* Для стабилизации деятельности сердечно-сосудистой и нервной системы, нормализации процессов в опорно-двигательном аппарате и коже рекомендовано применять:
1. стимулирующие рост инъекции соматотропного гормона;
2. минеральные комплексы;
3. стимулирующие обмен веществ и стимулирующие регенерацию метаболические средства (карнитин-хлорид);
4. витаминные препараты (аскорбиновая кислота, витамины А, Е, В и др.);
5. нейрометаболические стимуляторы, стимулирующие умственную деятельность [16].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4)

**4. Реабилитация**

Специфической реабилитации не разработано

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

Основными направлениями профилактики неблагоприятных проявлений СЭД являются правильно подобранная физическая нагрузка, имеющая целью укрепление мышечного каркаса, предотвращение дислокаций, профилактические курсы лечения у офтальмолога, стоматолога, удаление псевдоопухолей, хирургическая коррекция воронкообразной деформации грудной клетки, лечение патологии сердца, глаз и т.д.

Инвалидность пациенты получают при наличии у них тяжелых проявлений заболевания, ограничивающих их жизнедеятельность.

Противопоказаний для профилактических прививок в период клинического благополучия нет.

Основными направлениями профилактики неблагоприятных проявлений СЭД являются правильно подобранная физическая нагрузка, имеющая целью укрепление мышечного каркаса, предотвращение дислокаций, профилактические курсы лечения у офтальмолога, стоматолога, удаление псевдоопухолей, хирургическая коррекция воронкообразной деформации грудной клетки, лечение патологии сердца, глаз и т.д.

Жизненное пространство пациента должно быть организовано с максимально возможными мерами, предупреждающими травматизм.

Ориентироваться на выбор профессии, которая не связана с физическими нагрузками и постоянной нагрузкой на ноги и позвоночник;

Избегать контактных видов спорта и видов, связанных с повышенной нагрузкой на суставы (футбол, бег и т.д.), а также упражнений для растяжки и упражнений с весом;

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| 1 | Выявлено наличие клинических симптомов СЭД и выявление характерных мутаций  | А | 1 |
| 2 | Выявлено наличие клинических симптомов без лабораторной верификации | В | 2 |

**Список литературы**

1. Scheper, M.C., Pacey, V., Rombaut, L., Adams, R.D., Tofts, L., Calders, P., Nicholson, L.L. and Engelbert, R.H.H. (2016), Generalized Hyperalgesia in children and adults diagnosed with Hypermobility Syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility type: A discriminative analysis. Arthritis Care & Research. Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/acr.22998.
2. Marco Castori. Pain in Ehlers-Danlos syndromes: manifestations, therapeutic strategies and future perspectives. Expert Opinion On Orphan Drugs Vol. 4 , Iss. 11, 2016.
3. Encyclopedia Britannica. «Tissue». 2009. (Accessed 8/4/09) Электронный источник: http://www.britannica.com.
4. Чем чаще болеют азербайджанцы? Электронный источник: http://news. day.az.
5. Кузьмина Н.С., Шииаева Е.В., Семячкина А.Н. и др. Полиморфизм генов детоксикации и устойчивость клеток к воздействию мутагенов у пациентов с синдромом Элерса—Данлоса. Бюл. зкспер. биол. 2007;Т. 144, 11:560-564.
6. Ehlers-Danlos Syndrome Network C.A.R.E.S. Inc. «Causes & Symptoms». 2009. (Accessed 8/3/09). Электронный источник: http://www. ehlersdanlosnetwork. org.
7. Курникова М.А Клиническое и молекулярно-генетическое исследование классического типа синдрома Элерса—Данлоса: Дис. ... канд. биол. наук/ ГОУВПО «Российский государственный медицинский университет». М., 2007.
8. Курникова М.А., Блинникова О.Е., Мутовин Г.Р. и др. Гаплонедо-статочность гена COL5A1 у пациентов с классическим типом синдрома Элерса—Данлоса. Мед. генетика. 2006;Т. 5, № 5: 25-31.
9. Клеменов А.В., Алексеева О.П., Востокова А.А. идр. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Рус. мед. журн.2003; Т. 11, №28: 1565—1567.
10. Tawrence J. The Clinical Presentation of; Ehlers-Danlos Syndrome: Complications of Pregnancy and Delivery. Medscape Today.2005. (Accessed 8/3/09). Электронный источник: [medscape.com](http://www.medscape.com/).
11. Ehlers-Danlos syndrome: Complications // Mayo Clin. — April 19, 2008. (Accessed 8/3/09) Электронный источник: http://www.mayoclinic.com.
12. Окороков A.H. Диагностика болезней внутренних органов. Т, 5. Диагностика системы крови. Диагностика болезней почек. М.: Мед. лит. 2001.-С. 88-91.
13. Ehlers-Danlos National Foundation. What are the types of EDS? — 2006. (Accessed 8/3/09) Электронный источник: http://www.ednf.org
14. Семячкина A.H., Николаева E. А., Семячкина С.В. и др. Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у больных с моно-генными заболеваниями соединительной ткани. Педиатр, фармакология.2003;Т. 1, № 1: 41-44.
15. Семячкина А.Н., Семячкина С.В., Недашковский О.В. Лечение наследственных заболеваний соединительной ткани у детей (синдромы Марфана и Элерса—Данлоса). Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под. общ. ред, А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. М., 2002; Т. 2. Клиническая генетика: 74-87.
16. Синдром Элерса-Данлоса. Электронный источник: http://liqmed.ru/disease/sindrom-elersa-danlosa.

**Приложение А1. Состав рабочей группы**

1. Румянцев А.Г.-д.м.н., профессор академик РАН, генеральный директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, МЗ РФ. Президент НОДГО
2. Масчан А.А.-д.м.н., профессор, заместитель генерального директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, МЗ РФ. Член НОДГО.
3. Жуковская Е.В.-д.м.н., профессор, зав. отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии Лечебно-реабилитационного центра «Русское поле» Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, МЗ РФ. Член НОДГО

**Конфликт интересов отсутствует**

**Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. **Врачи- гематологи**
2. **Врачи-хирурги**
3. **Врачи-педиатры**

**Таблица П1** – Уровни достоверности доказательств

|  |  |
| --- | --- |
| **Уровень достоверности** | **Источник доказательств** |
| **I (1)** | Проспективные рандомизированные контролируемые исследованияДостаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данныхКрупные мета-анализыКак минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследованиеРепрезентативная выборка пациентов |
| **II (2)** | Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данныхНесколько исследований с небольшим количеством пациентовХорошо организованное проспективное исследование когортыМета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровнеРезультаты не презентативны в отношении целевой популяцииХорошо организованные исследования «случай-контроль» |
| **III (3)** | Нерандомизированные контролируемые исследованияИсследования с недостаточным контролемРандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибкамиРетроспективные или наблюдательные исследованияСерия клинических наблюденийПротиворечивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию |
| **IV (4)** | Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные |

**Таблица П2** – Уровни убедительности рекомендаций

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Уровень убедительности** | **Описание** | **Расшифровка** |
| **A** | Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) | Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией |
| **B** | Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) | Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений |
| **C** | Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) *или*нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске) | Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапииРекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов |
| **D** | Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой | Не рекомендовано |

**Порядок обновления клинических рекомендаций** – пересмотр \_1 раз в 3 года.

**Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**

**Приложение В. Информация для пациентов**

Синдром Элерса-Данло/Данлоса-врожденное состояние, основным проявлением которого является особенность соединительной ткани, опорно-двигательного аппарата. Заболевание протекает благоприятно. Противопоказаний для проведения ребенку профилактических прививок в период клинического благополучия нет.

Создание жизненной среды с минимальным риском травматизации, своевременным лечением интеркуррентных инфекций, ранним началом реабилитационных программ включая программы адаптивной физической коррекции, необходимой медикаментозной терапии, обеспечивает условия для полноценного развития ребенка по возрасту. Направления в местные и федеральные оздоровительные центры для вашего ребенка вы сможете получить в поликлинике по м/ж.

Появление в состоянии ребенка неясных для вас проявлений необходимо обращаться к вашему педиатру и узким специалистам (гематолог, невролог, окулист, хирург) при наличии соответствующих показаний. Выбор узких специалистов определяет педиатр на основании жалоб, результатов осмотра и данных обследования.

Вопросы профориентации также целесообразно обсудить с командой врачей, наблюдавших вашего ребенка.

*10 октября 2016 г*