

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»
Кафедра медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии

**Тема: Синдром Марфана и другие дисплазии соединительной
ткани.**


Работу выполнил:

Львов С.Л.

Группа: М-02-(2)-17

Содержание

- ▶ Соединительнотканная дисплазия
- ▶ Этиопатология
- ▶ Классификация
- ▶ Синдром Морфана
- ▶ Наследование
- ▶ Фенотип больного
- ▶ Симптомы синдрома Морфана
- ▶ Диагностика
- ▶ Лечение
- ▶ Литература

- 
- ▶ **Соединительнотканная дисплазия** – группа полиморфных в клиническом отношении патологических состояний, обусловленных наследственными или врожденными дефектами синтеза коллагена и сопровождающихся нарушением функционирования внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Наиболее часто соединительнотканная дисплазия проявляется изменением пропорций тела, костными деформациями, гипермобильностью суставов, привычными вывихами, гиперэластичной кожей, клапанными пороками сердца, хрупкостью сосудов, мышечной слабостью.


Этиопатология

- ▶ ДСТ морфологически характеризуется изменениями коллагеновых, эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов и фибробластов, в основе которых лежат наследуемые мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково-углеводных комплексов, а также мутации генов ферментов и кофакторов к ним. Некоторые исследователи, основываясь на выявляемом в 46,6-72,0 % наблюдений при ДСТ дефиците магния в различных субстратах (волосы, эритроциты, ротовая жидкость), допускают патогенетическое значение гипوماгнемии

Классификация

Соединительнотканная дисплазия подразделяются на:

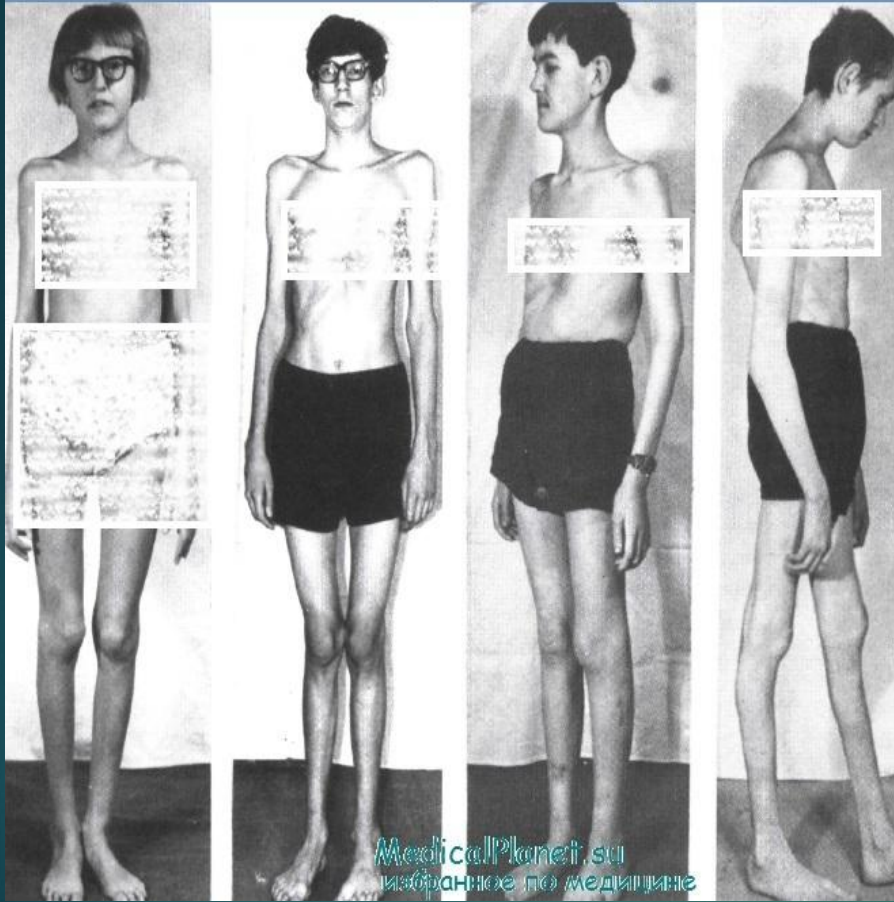
- ▶ дифференцированные
- ▶ недифференцированные.
- ▶ К числу дифференцированных дисплазий относятся заболевания с определенным, установленным типом наследования, четкой клинической картиной, известными генными дефектами и биохимическими нарушениями. Наиболее типичными представителями данной группы наследственных заболеваний соединительной ткани служат:
 - ▶ синдром Элерса-Данлоса;
 - ▶ синдром Марфана;
 - ▶ несовершенный остеогенез;
 - ▶ Мукополисахаридозы;
 - ▶ системный эластоз;
 - ▶ диспластический сколиоз;
 - ▶ синдром Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия) и др.
- ▶ Группу недифференцированных соединительнотканых дисплазий составляют различные патологии, чьи фенотипические признаки не соответствуют ни одному из дифференцированных заболеваний.

- 
- ▶ **Синдром Морфана** — аутосомно-доминантное заболевание из группы наследственных патологий соединительной ткани. Это редкое заболевание с классическим менделевским наследованием. Распространённость в популяции составляет порядка 1 на 5000. Синдром диагностируется во всем мире, в любых этнических группах.
 - ▶ В 70 - 85 % случаях заболевание является наследственным, в остальных – развивается вследствие спонтанных мутаций, часто в виде миссенс.
 - ▶ В 5% случаев при СМ описывают мутации в $\alpha 2$ -цепи коллагена типа I
 - ▶ Существует интересный факт, что первая девушка модель Лесли Хорнби, которая послужила прототипом образа всех моделей, имела синдром Морфана. Как, установлено, что ряд всемирно известных людей страдали синдромом Морфана, среди них следует упомянуть президента США А. Линкольна и великого скрипача Паганини.

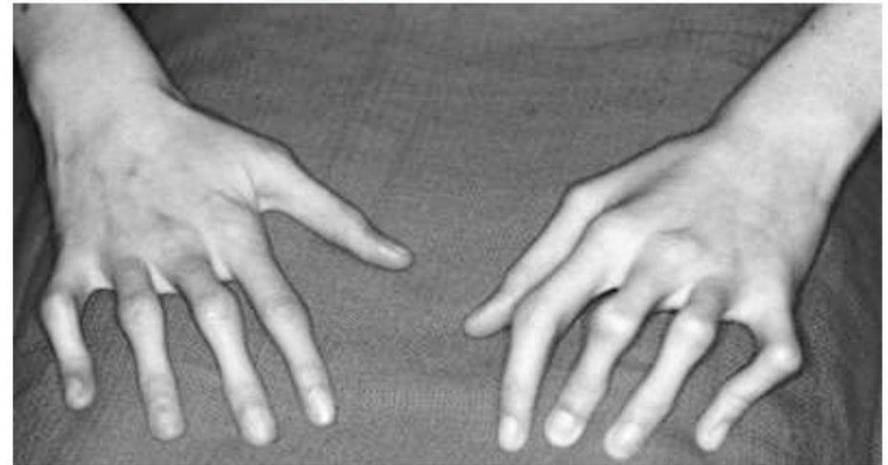
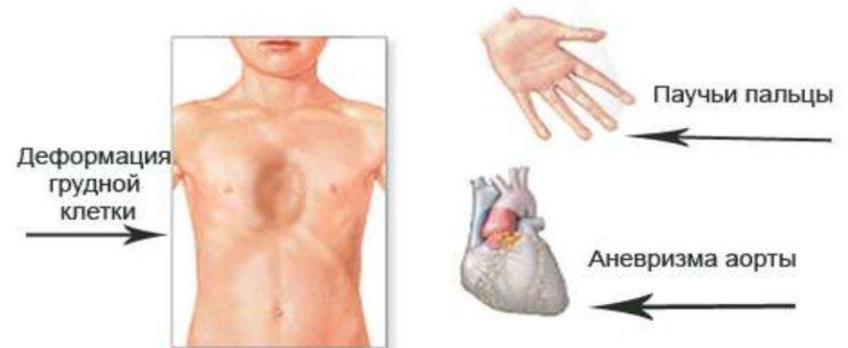
Наследуется по аутосомно-доминантному типу.


- ▶ В основе заболевания лежит нарушение синтеза одного из основных белков соединительной ткани – фибриллина, что приводит к нарушению строения альфа – цепи коллагена 1 типа и эластина, входящих в структуру клапанов сердца, миокарда, стенок сосудов, органа зрения и опорно-двигательного аппарата. Характеризуется вариабельностью фенотипических проявлений, включающих сердечно-сосудистые, глазные, мышечно-скелетные признаки и поражение центральной нервной системы.
- ▶ Ген фибриллина-1 располагается на длинном плече хромосомы 15 в локусе 15G21.
- ▶ при дефиците фибриллина-1 или 2, растормаживается процесс активации трансформирующего ростового фактора β (TGF β). Участие TGF β в патогенезе синдрома Морфана позволяет рассматривать антагонистов ангиотензин-превращающих ферментов как потенциальных лекарственных препаратов в терапии этого заболевания.
- ▶ Болезнь Морфана имеет выраженную генетическую гетерогенность: к настоящему времени в различных семьях идентифицировано более 550 мутаций гена FBN1. Среди них миссенс-мутации составляют 57%, мутации со сдвигом рамки считывания – 18%, мутации в сайтах сплайсинга – 16%, нонсенс мутации – 8%.

Дети с синдромом Марфана



Симптомы синдрома Марфана



- 
- ▶ Больные синдромом Морфана, как правило, отличаются высоким ростом, относительно коротким туловищем с непропорционально длинными тонкими конечностями (долихостеномелией) и удлинненными паукообразными пальцами (арахнодактилией); астеническим телосложением со слабо развитой подкожной клетчаткой и мышечной гипотонией; длинным и узким лицевым скелетом (долихоцефалией); наличием высокого аркообразного неба и нарушения прикуса (прогнатии). Средняя длина тела при рождении у мальчиков с синдромом Морфана составляет 53 см, окончательный рост – 191 см; у девочек - соответственно 52,5 см и 175 см.

Симптомы синдрома Марфана

- ▶ При синдроме Морфана отмечаются нарушение функции суставов (гипермобильность); деформация грудной клетки (воронкообразная или килевидная форма), деформация позвоночника (сколиоз, кифоз, кифосколиоз, подвывихи и вывихи шейного отдела, спондилолистез), а также плоскостопие и протрузия вертлужной впадины.
- ▶ Сердечно-сосудистая патология, доминирующая в клинической картине синдрома Морфана и часто определяющая его исход, проявляется дефектами структуры стенок сосудов эластического типа, особенно аорты и крупных ветвей легочной артерии, пороками развития клапанного аппарата и перегородок сердца. Изменения аорты у больных синдромом Марфана характеризуются прогрессирующим расширением ее восходящей части и клапанного кольца (дилатацией, аннулоаортальной эктазией) и аневризмами; поражение митрального клапана - миксоматозной дегенерацией створок, патологическим удлинением и разрывом створочных хорд, обызвествлением клапанного кольца. У плода с синдромом Морфана возможно формирование врожденных пороков сердца - коарктации аорты, стеноза легочной артерии. Органические и функциональные изменения сердца и сосудов у больных синдромом Морфана часто сопровождаются нарушением ритма (наджелудочковой и желудочковой тахикардией, фибрилляцией предсердий) и развитием инфекционного эндокардита



- ▶ Признаки заболевания проявляются с момента рождения ребенка. В период новорожденности обнаруживаются скелетные аномалии в виде удлинения конечностей, узкого лицевого черепа, иногда в виде деформации грудной клетки. При исследовании сердечно-сосудистой системы определяются изменения, характерные для регургитации крови в предсердия либо прохождения потока через аномальное отверстие в перегородках, пролабирования створок митрального или других клапанов сердца.

По мере роста ребенка возникают признаки увеличения диаметра аорты, появляются аномалии глаз, бронхолегочной и других систем организма.

Диагностика синдрома Марфана

- ▶ Диагноз синдрома Марфана основывается на семейном анамнезе, наличии у больного типичных диагностических признаков по результатам физикального осмотра, ЭКГ и ЭхоКГ, офтальмологического и рентгенологического обследования, молекулярно-генетического анализа и лабораторных исследований.
- ▶ При синдроме Морфана определяется возрастание (в 2 раза и более) почечной экскреции метаболитов соединительной ткани: глюкозаминогликанов и их фракций. Метод прямого автоматического секвенирования ДНК позволяет провести генетическую идентификацию мутаций в гене *FBN1*.
- ▶ Необходима дифференциальная диагностика с заболеваниями, внешне напоминающими синдром Морфана: гомоцистинурией, врожденной контрактурной арахнодактилией (синдромом Билса), наследственной артроофтальмопатией (синдромом Стиклера), MASS-синдромом, синдромами Элерса-Данлоса, Лойса-Дитца, Шпринцена–Голдберга, семейной эктопией хрусталика и др.

Диагностика синдрома Марфана

- ▶ За диагностические критерии синдрома Морфана берутся характерные изменения в различных системах и органах; главными (большими) из них считаются: дилатация корня/расслоение восходящей части аорты, эктопия хрусталика и эктазия твердой мозговой оболочки; килевидная/воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического лечения; отношение длины верхнего сегмента тела к нижнему $< 0,86$ или размаха рук к росту $> 1,05$; сколиоз ($> 20^\circ$) или спондилолистез; ограничение разгибания в локтевом суставе ($< 170^\circ$); плоскостопие; протрузия вертлужной впадины. Остальные проявления относятся к малым критериям, а генетические (семейные) признаки – к дополнительным. Для установления диагноза синдрома Марфана необходимо наличие минимум по 1-му большому критерию в двух системах органов и 1-го малого - в третьей; в скелетной системе – присутствие минимум 4-х больших.
- ▶ Также применяются фенотипические диагностические тесты, определяющие соотношение кисть/рост (при синдроме Марфана $> 11\%$); длину среднего пальца (> 10 см); индекс телосложения Варги – (масса тела, г/(рост, см) 2 – возраст, годы/100, должно быть $< 1,5$); тест большого пальца на арахнодактилию, тест охвата запястья.

- ▶ Согласно литературным данным у подавляющего большинства пациентов с ДСТ имеет место снижение уровня большинства макро- и микроколлагеноспецифических биоэлементов. Наиболее часто встречается дефицит кремния (100%), селена (95,6%), калия (83,5%); кальция (64,1%); меди (58,7%); марганца (53,8%), магния (47,8%). Все они принимают активное участие в минерализации костной ткани, синтезе и созревании коллагена. В связи с этим показаны продукты, обогащенные веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани: витаминами С, Е, В6, D, Р (флавоноиды), макро- и микроэлементами (магний, медь, марганец, цинк, кальций, калий, селен)
- ▶ В терапии рекомендовано назначение одного из вариантов препаратов (Магнерот или Магне В6), содержащих магний, продолжительностью курса не менее 4–6 нед.

Но не только магний имеет ключевое значение для поддержания метаболизма соединительной ткани, ионы меди являются интегральной частью активного центра лизилоксидазы — фермента, обеспечивающего

- ▶ Дефицит меди приводит к нарушению коллагена и эластина, что способствует формированию аномалий развития сердечно-сосудистой системы и скелета. Нарушение метаболизма при недостаточности меди приводит к различным патологическим синдромам, нередко имеющим генетическую природу (синдром Марфана, синдром Элерса–Данло и др.). У лиц с недифференцированной ДСТ дефицит меди часто проявляется сопровождающейся повышенной растяжимостью кожи, гиперэластозом, гипермобильностью суставов.
- ▶ С целью стабилизации коллагена и эластина пациентам с ДСТ необходимо назначать 1% раствор сульфата меди — 10 капель на прием 3 раза в день продолжительностью до 4 недель.
- ▶ Цинк необходим для функционирования многих металлоферментов, регулирующих ремоделирование коллагена в соединительной и костной тканях. Цинк активирует ферменты (матриксные металлопротеиназы), которые способствуют образованию фагоцитов и усиливают активность макрофагов, вследствие чего фибробласты поступают в пораженную область, восполняя дефицит гиалуроновой кислоты, которая относится к гликозамингликанам, формирующим аморфное вещество соединительной ткани. Таким образом, назначение препаратов цинка при лечении пациентов с ДСТ не менее важно, как и препаратов, содержащих магний и медь.
- ▶ Положительное влияние на синтез коллагена и образование поперечных сшивок в его макромолекуле оказывает и аскорбиновая кислота, при ведении пациентов с ДСТ при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза по мочекаменной патологии возможно назначение аскорбиновой кислоты в виде коктейлей с молоком, йогуртом; а также по 100 мг

Литература



Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012. 49 с. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: Изд-во ОГМА, 1994. 217 с.

Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани // Лечащий Врач. 2010. № 4. С. 28–31.

Нечаева Г. И., Конев В. П., Друк И. В. и др. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Методические рекомендации для врачей. Под ред. акад. А. И. Мартынова. М.: РГ ПРЕ100, 2011. 52 с.

Мартынов А. И., Яковлев В. М., Нечаева Г. И. и др. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи.