



ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ



СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ-

**это наследственные болезни
соединительной ткани, вызванные
нарушением синтеза коллагена**

ДИСПЛАЗИИ:

- Дифференцированные;
- Недифференцированные.

Выделяют две группы:

- **Монофакторного (хромосомного и генного характера);**
- **Мультифакториальной природы, т.е. с наследственной предрасположенностью.**

ДИСПЛАЗИИ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ:

Определенным типом наследования :

- аутосомно-доминантный;**
- аутосомно-рецессивный;**
- Х-сцепленный -рецессивный;**
- через Y-хромосому;**
- митохондриальные гены;**
- болезни с неуточненным типом наследования.**

ХАРАКТЕРНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА:

- Фенотип;
- Скелетные изменения;
- Изменения со стороны кожи;
- Уменьшение мышечной массы;
- Патология органов зрения;
- Поражение сердечно-сосудистой системы;
- Бронхолегочные поражения;
- Патология почек;
- Нарушение системы репарации.

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ

- Истончение;
- Гиперэластичность;
- Склонность к травматизации;
- Склонность к образованию келлоидных рубцов.

ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

- Дисплазия хрусталика.
- Миопия.
- Отслойка сетчатки.
- Плоская роговица.
- Голубые склеры.
- Увеличение динамики глазного яблока.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ

- **Несовершенный остеогенез.**
- **Синдром Элерса-Данлоса.**
- **Синдром Марфана.**
- **Синдром Альпорте.**
- **Буллезная форма эпидермолиза.**
- **Ахондродисплазия.**

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ 3 фенотипа

- **MASS- подобный.**
- **Марфаноподобный.**
- **Элерсоподобный.**

MASS-синдром

или синдром Барлона,

семейная форма пролапса митрального клапана, клапанный миксематоз.

Характеризуется:

семейный характер поражения с признаками аутосомно-доминантного типа наследования.

Патология сердечно-сосудистой системы

- Пролапс или мексематозное разрастание створок клапана, наличие добавочных хорд, реже умеренное расширение восходящей части аорты и др..

ПОРАЖЕНИЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

- Сколиоз;
- Кифоз;
- Деформация грудной клетки;
- Гипермобильность суставов;
- Плоскостопие.

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ:

- Тонкая кожа с признаками трофических нарушений;
- Гиперрастяжимость;
- Симптом папиросной бумаги.

Жалобы больных:

- Сердцебиение;
- Боли в сердце;
- Головные боли;
- Утомляемость;
- Боли в области эпигастрия, правого подреберья;
- Снижение аппетита;
- Энурез;
- Частые мочеиспускания;

Отмечаются задержка физического развития, синкопальные состояния.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

- Задержка физического развития;
- Вегето-сосудистая дистония;
- Синкопальные состояния;
- Астено-невротический синдром;
- Патология со стороны почек по типу обменной нефропатии (оксалатурия чаще), нефроптоз, пиелозктазия;
- Патология со стороны желудочно-кишечного тракта (гастрододуоденит, рефлюксы, ДЖВП, аномалии желчного пузыря, диспанкреатизм);
- Поражения органов зрения (разной степени миопия, мегалокорнеа, вывихи, подвывихи хрусталика).

НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

- Col 1 а 1-17 q 21.3- q 22. (более 160 мутаций).
- Основные клинические проявления:
повышенная ломкость костей;
голубые склеры;
желтые (янтарные зубы);
отосклероз.

Синдром Элерса-Данлоса, тип 7, тип 7а, тип 7В

- Col 1 а 1-17 q 21.3- q 22
- Col 1 а 2 - 7 q 21.3- q 22
- Клинические характеристики:
нанизм;
гипермобильность;
вывихи суставов;
гиперрастяжимость кожи.

Остеопороз ювенильный идиопатический

- **Сол 1 а 2 - 7 q 21.3- q 22**
- **Остеопороз.**
- **Переломы костей.**
- **Сколиоз.**
- **Гипокальциемия.**

Постменопаузный остеопороз

- Col 1 а 1-17 қ 21.3- қ 22
- Остеопороз.
- Переломы костей.

Синдром Марфана

- Col 1 a 2 - 7 q 21.3- q 22
(более 100 мутаций: миссенс, нонсенс, микроделеция, инсерции, дупликация).
- Клинические проявления :
скелетные аномалии;
аневризма восходящей части
аорты;
пролапс створок клапанов;
вывих;
подвывих хрусталика.

Мутации в гене коллагена

2 типа

Ахондроплазия

- Col 2 a 1 - 12 q -13 q 14 (миссенс-мутация, ведущая к замене глицина на серин в Col 2 a 1).
- Характерная картина:
укорочение проксимальных отделов конечностей;
псевдогидроцефалия;
Ro- критерий.

Гипохондроплазия

- Col 2 a 1 - 12 q -13 q 14
- Диспропорциональный нанизм с 3-4 лет .
- Умеренное укорочение проксимальных отделов конечностей.
- Нормальные размеры головы.
- Ro- критерий.

Ахондрогенез

Тип 2.

- Col 2 a 1 - 12 q -13 q 14
- Укорочение конечностей, туловища, шеи.
- Микроцефалия.
- Внутриутробная гибель плода.

Спондилоэпифизарная дисплазия врожденная

- **Col 2 a 1 - 12 q -13 q 14**
- **Миссенс- мутация.**
- **Нанизм.**
- **Укорочение туловища.**
- **Задержка оссификации тел позвонков,
головок бедренных костей.**
- **Coxa vara.**

Артроофтальмопатия (синдром Стиклера)

- Col 2 a 1 - 12 q -13 q 14
- 4 нонсенс-мутации.
- Долихостесномелия.
- Патология глаз.
- Хроническая артропатия.

Мутации в генах коллагена

3 типа

Синдром Элерса-Данлоса

4 типа

- Col 3 a 1 - 2 q –31
- Кровотечения.
- Разрывы сосудов.
- Перфорации внутренних органов.
- Ранимость кожи.

Аортальная аневризма

- Col 3 а 1 - 12 q 24.3-q31
- Аневризма аорты.

Мутации в генах коллагена

4 типа

Синдром Альпорта

- Col 4a5-xq 22 (200 мутаций)
- Гематурия.
- Протеинурия .
- Нейсенсорная тугоухость.

Мутации в генах коллагена

5 типа

Синдром Элерса-Данлоса.

Тип 1 “тяжелый”

- Col 5a 1-9q 34.2-q 34.3
- Col 5a 2-2q 31
- Растяжимость.
- Ломкость кожи.
- Рубцы.
- Вывихи суставов.
- Скелетные деформации.
- Варикозное расширение вен.
- Патология клапанов сердца.

Синдром Элерса-Данлоса. Тип 2 “мягкий”

- Проплапс митрального клапана.
- Гипермобильность суставов.

Мутации в генах коллагена

7 типа.

Дистрофическая форма буллезного эпидермолиза

- Col 7a 1-3q 21 (20 мутаций)
- Плоские пузыри на стопах, ягодицах, кистях, слизистых, заживающих рубцеванием.
- Снижение иммунитета.

Синдром Элерса-Данлоса тип 6.

- **1p 36.2-36.3 нарушение фермента лизилгидроксилазы.**
- **Хрупкость тканей глаза.**
- **Разрывы склер, роговицы.**
- **Кифосколиоз.**

Синдром Элерса-Данлоса тип 7.

- Проколлаген-N- протеиназа.
- Врожденная дисплазия суставов.
- Гиперрастяжимость кожи.

Синдром Элерса-Данлоса тип 9.

- **Недостаточность фермента
лизилоксидазы.**
- **5 q 23.3-31.2**
- **Черепно-лицевые дизморфии.**
- **Экзостоз затылочной кости.**
- **Умеренное поражение кожи и
суставов.**

Синдром Менкеса.

- **Нарушение фермента лизилоксидаза Xq 13.**
- **Дефект транспорта меди.**
- **Задержка психомоторного развития.**
- **Судороги.**
- **Изменение волос.**

НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



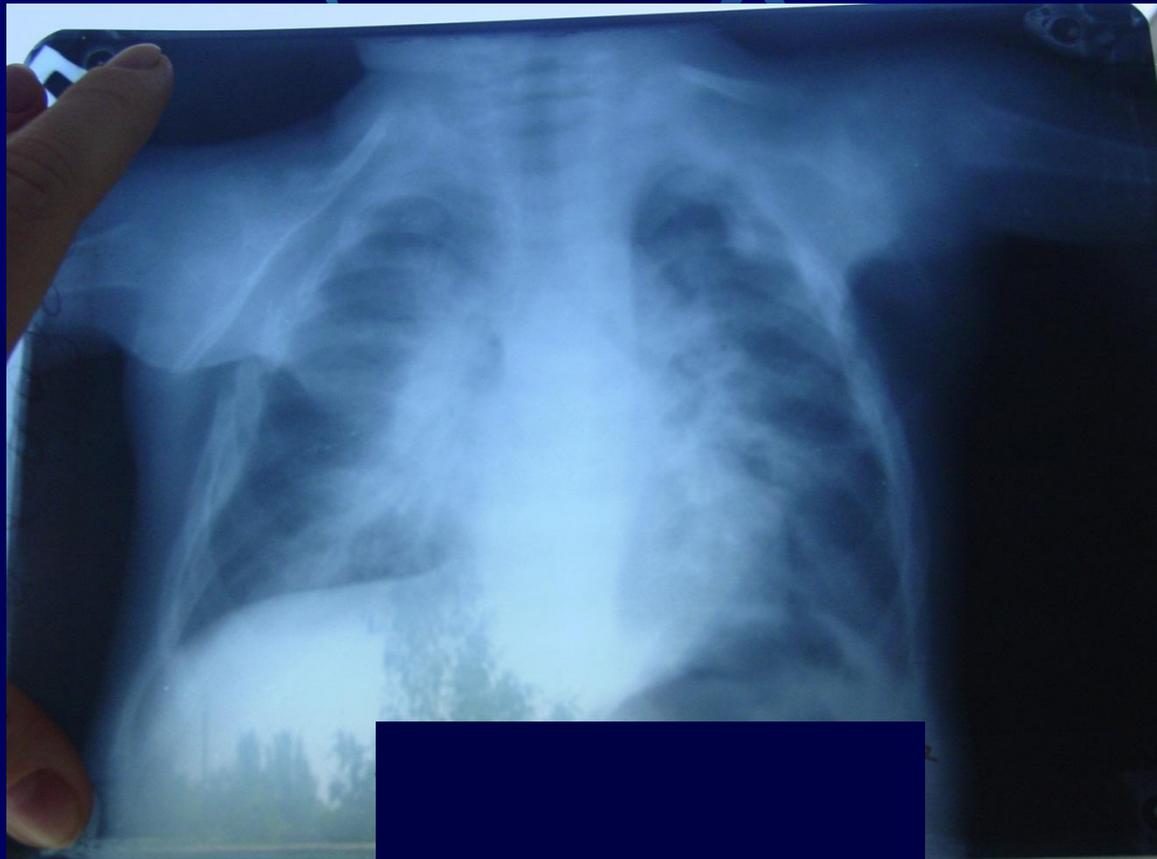
НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



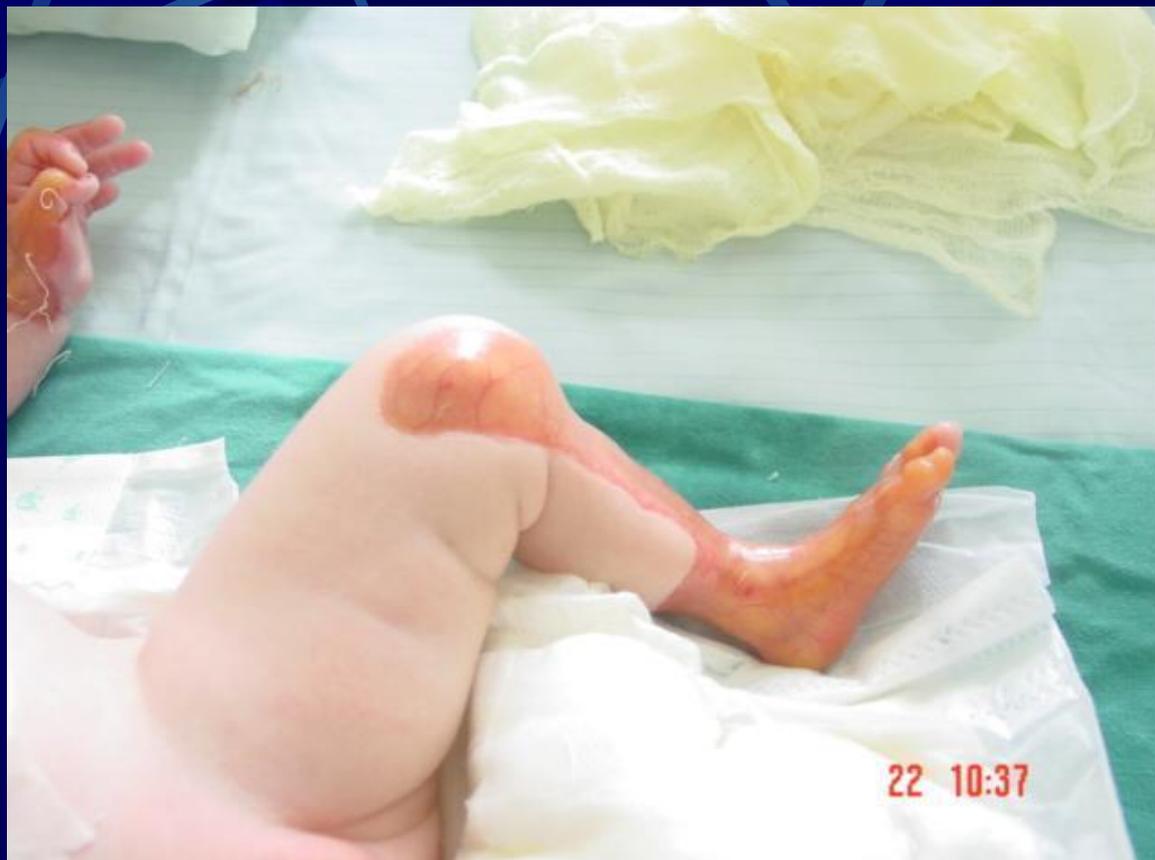
БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ



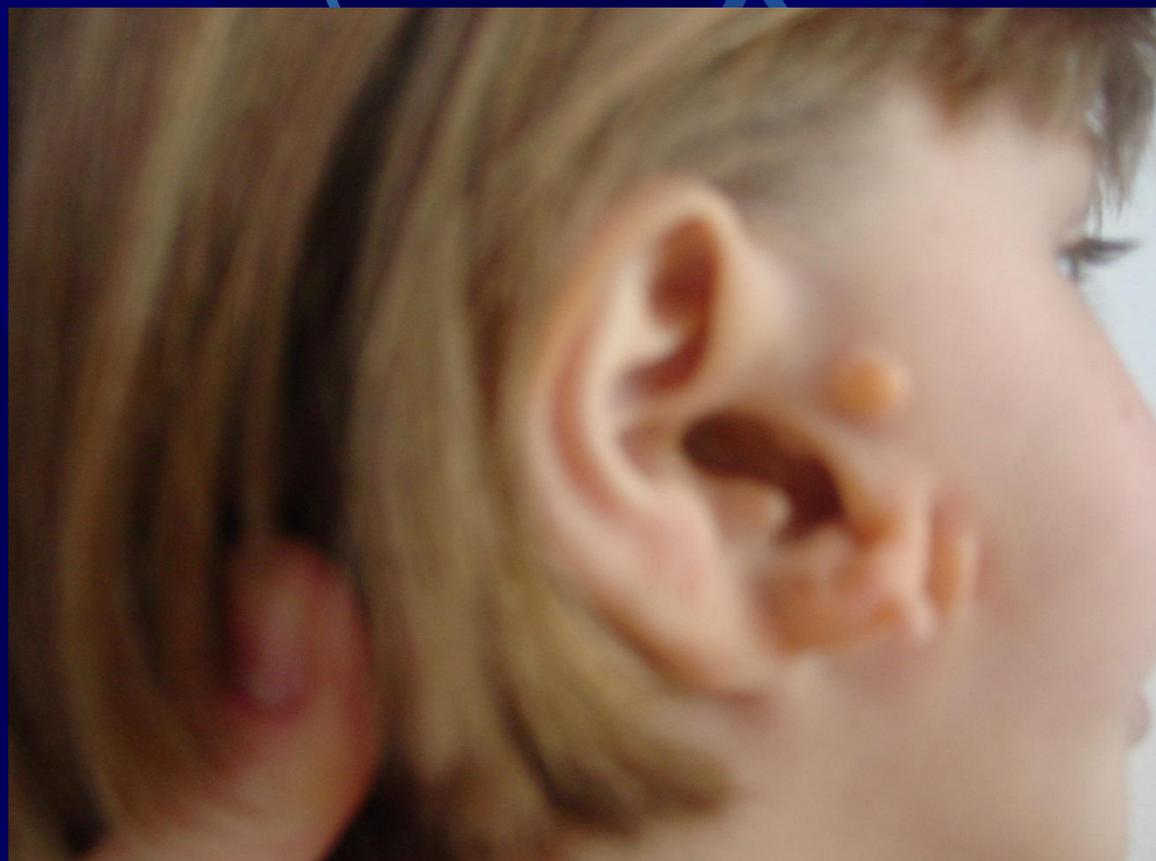
ОКУЛО-АУРИКУЛОВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ



ОКУЛО-АУРИКУЛОВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ



ОКУЛО-АУРИКУЛОВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ



ОКУЛО-АУРИКУЛОВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ



ОКУЛО-АУРИКУЛОВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ



ОКУЛО-АУРИКУЛОВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



СИНДРОМ МАРФАНА



ГИПОФОСФАТАЗИЯ



ГИПОФОСФАТАЗИЯ



ГИПОФОСФАТАЗИЯ



ГИПОФОСФАТАЗИЯ



ГИПОФОСФАТАЗИЯ



ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ КОЛЛАГЕНОПАТИЙ

- Клинико-генеалогический метод;
- Анамнез болезни и жизни пациента;
- Клинико-морфологическое обследование больного и членов его семьи;
- Биохимические и молекулярно-генетические методы диагностики.

Подготовка к обследованию:

- Диета в течение трех суток (искл. бульоны, заливные блюда, свеклу, высокобелковые продукты и др.);
- Исключение лекарственных препаратов (ноотропов, витамина С, аспирина, антибиотиков и др.);
- Кровь берется натощак;
- Утренняя моча не пригодна, берется вторая порция мочи.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Биохимические методы диагностики

- Определение пролина и оксипролина;
- Определение спектра свободных аминокислот (ТСХ а. к. крови и мочи);
- Определение гликозоаминогликанов;

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Определение остеокальцинина;
- Определение щелочной фосфатазы;
 - Определение фибронектина;

ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНЫЙ МЕТОД

- Типирование коллагена

диагностики

Молекулярно-генетические методы диагностики (ДНК-диагностика) предполагают применение молекулярных методов выявления мутаций под которыми понимают изменение последовательности ДНК.

Варианты мутаций:

- Делеция-утрата фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до нескольких генов.
- Дупликация-удвоение сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до нескольких генов.
- Инверсия –поворот на 180° сегмента ДНК размером от двух нуклеотидов до - до нескольких генов.

- Инсерция-вставка сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до нескольких генов.
- Миссенс-мутация-замена нуклеотида в кодирующей части гена, ведущая к замене аминокислоты в соответствующем белковом продукте.
- Нонсенс-мутация-замена нуклеотида в кодирующей части гена, сопровождающаяся образованием стоп-кодона.
- Сплайсинговая мутация-мутация, затрагивающая сайты сплайсинга или создающая новые сайты сплайсинга в интронных областях гена

Методики, используемые для выяснения характера мутаций при наследственных коллагенопатиях:

- **Клонирование и секвенирование ДНК ;**
- **Аmplификация фрагментов ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР);**
- **Анализ полиморфных сайтов рестрикции;**
- **Гибридизация химически модифицированных гетеродуплексных гибридов мРНК и ДНК;**
- **SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism).**

Клонирование и секвенирование ДНК.

- Клонирование ДНК - встраивание чужеродной ДНК в векторную молекулу ДНК и введение этой конструкции в бактериальные или эукариотические клетки. Векторная молекула ДНК представляет собой модифицированные плазмидные, фаговые, вирусные молекулы ДНК, обеспечивающие проникновение молекул экзогенной ДНК в клетки хозяина.
- Секвенирование ДНК – определение нуклеотидной последовательности молекулы ДНК.

Амплификация фрагментов ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

- ПЦР (или специфическая амплификация фрагментов ДНК)-это выборочное копирование какого-либо участка ДНК *in vitro*, т.е. создание большого числа (порядка миллиона его копий).

Анализ полиморфных сайтов рестрикции.

- Данный метод основан на идентификации мутаций, затрагивающий сайты рестрикции, и включает ПЦР и последующую рестрикцию амплифицированных фрагментов с определением их длины методом электрофореза.

Гибридизация химически модифицированных гетеродуплексных гибридов мРНК и ДНК.

Данный метод основан на анализе гетеродуплексных гибридов мРНК и ДНК, образующихся при амплификации фрагмента ДНК, содержащего мутацию, расположенную в исходной матричной молекуле в компаунде или в гетерозиготном состоянии.

Гибридизация ДНК - это образование двунитевой структуры ДНК за счет возникновения водородных связей между комплементарными нуклеотидами однонитевых молекул ДНК по правилу А-Т, Г-Ц.

SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism)-

метод анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК, который основан на изучении электрофоретической подвижности амплифицированных и денатурированных ДНК, различающихся по пространственной организации молекул вследствие нуклеотидных замен.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

- Немедикаментозная терапия;
- Диетотерапия;
- Медикаментозная терапия.

Немедикаментозная терапия

- Правильное чередование труда (учебы) и отдыха с периодами релаксации;
- Утренняя гимнастика;
- Прогулки на свежем воздухе (не менее 2-3 ч. в день);
- Продолжительный ночной сон (не менее 8-10 часов);
- Лечебная физкультура с целью укрепления мышц спины и живота ;
- Виды спортивных занятий: лечебное плавание, ходьба на лыжах, дозированная ходьба, бадминтон, настольный теннис;
- Лечебный массаж ;
- Физиотерапия (электрофорез, УФО, ДМВ, ванны, магнито-, индукто- и лазеротерапия);
- Психотерапия.

ДИЕТОТЕРАПИЯ

- Пища, богатая белком (мясо, кальмары, фасоль, соя, орехи);
- Индивидуально подобранные биодобавки, содержащие незаменимые аминокислоты;
- Продукты питания, обогащенные макро- и микроэлементами.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ:

- Стимуляция коллагенообразования;
- Коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов;
- Стабилизация минерального обмена;
- Коррекция уровня свободных аминокислот крови;
- Улучшение биоэнергетического состояния организма.

Стимуляция коллагенообразования:

- Аскорбиновая кислота;
- Препараты мукополисахаридной природы (хондроитинсульфат, глюкозаминсульфат);
- Стекловидное тело;
- Кальцитрин;
- Карнитина хлорид

В сочетании с витаминами группы В и микроэлементами.

Коррекция нарушения синтеза и катаболизма

гликозаминогликанов:

- Хондроитинсульфат (с диметилсульфоксидом)
- Глюкозаминсульфат;
- БАД, содержащие, гликозаминогликаны
- В тяжелых случаях – румалон.

Стабилизация минерального обмена

Препараты, нормализующие фосфорно-кальциевый обмен:

Витамин Д и его активные формы
(Альфа-Д 3 Тева, оксидевит,
альфакальцидол, кальций ДЗ-никомед,
Витрум Кальциум с витамином Д).

Коррекция уровня свободных аминокислот в крови

- Индивидуальный подбор диеты;
- Аминокислотные препараты;
- БАД к пище;
- Витамины и макроэлементы.

Препараты, улучшающие усвоение аминокислот:

- Витамин Е;
- Оротовая кислота;
- Калия оротат;
- Ретаболил (в тяжелых случаях).

Коррекция биоэнергетического состояния организма

Препараты, содержащие фосфорные соединения:

- АТФ;
- Фосфаден
- Акти-5;
- Рибоксин;
- Милдронат;
- Лецитин;
- Элексир янтарной кислоты;
- L-карнитин;
- Коэнзим Q.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

