

по отношению к женщинам и группам с недифференцированными формами ДСТ и контроля ($p < 0,05$). Явно высокая активность передней доли гипофиза у мужчин с синдромом Марфана обусловлена не половыми различиями, а генетическими детерминантами ДСТ, которые остаются не изученными из-за отсутствия соответствующих молекулярно-генетических технологий в современной медицине.

У женщин с синдромом Марфана в отличие от мужчин и лиц с недифференцированными формами ДСТ (мужчин и женщин) и контрольной группы выявлены низкие средние значения паратиреоидного гормона ($P < 0,05$), являющегося основным механизмом снижения минеральной плотности костной ткани при данном заболевании.

Таким образом, изученный гормональный профиль у пациентов с наследственной дисплазией соединительной ткани характеризуется незначительными колебаниями. Так, средние значения СТГ в возрастной группе оказались достоверно большими при сравнении с контролем ($p < 0,05$). Очевидно, это связано с тем, что процесс роста у пациентов данной группы еще не завершился, т. е. прослеживается прямая зависимость влияния соматотропного гормона на минеральный обмен при наследственной дисплазии соединительной ткани. Отсутствие гормонального сдвига (АКТГ) в возрастной группе 21–37 лет и контроле обусловлено завершением биологическим ростом. Сравнительная оценка гормонального профиля в зависимости от пола свидетельствует, что у мужчин с синдромом Марфана средние значения определяемых гормонов были достоверно выше, чем у женщин с наследственной недифференцированной дисплазией соединительной

ткани и контроля ($p < 0,05$). У женщин с синдромом Марфана в отличие от мужчин и пациентов с недифференцированной ДСТ (мужчин и женщин) и контрольной группы обнаружены низкие средние значения паратиреоидного гормона ($p < 0,05$), основного регулирующего механизма снижения минеральной плотности костной ткани при данной патологии.

Особенностями минерального метаболизма (кальция, фосфора, магния) и его гормональной регуляции при дифференцированных и недифференцированных соединительно-тканых дисплазиях костной ткани являются: снижение содержания магния у лиц с синдромом Марфана, увеличение уровня фосфора при нормальной концентрации кальция в сыворотке крови. Гормональный профиль при наследственных соединительно-тканых дисплазиях характеризуется колебаниями АКТГ и паратиреоидного гормона, преимущественно у женщин с синдромом Марфана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко И. Г. Биохимические показатели метаболизма костной ткани. Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза / Под ред. В. И. Мазурова и Е. Г. Зоткина. — СПб, 1998. — 95 с.
2. Денисов-Никольский Ю. И. Механизмы регуляции процесса ремоделирования и репаративный остеогенез // Биомедицинские технологии. Труды НИЦ БМТ. — М., 1998. — Вып. 6. — С. 5–8.
3. Денисов-Никольский Ю. И., Докторов А. А., Матвейчук И. В. Структура и функция костной ткани в норме // Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. — М.: Бином, 2003. — С. 56–76.

Поступила 24.03.2009

Е. Г. БАКУЛИНА

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МЕТОДОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННЫХ ДИСПЛАЗИЙ СКЕЛЕТА ЧЕЛОВЕКА

Кафедра физико-химических основ медицины и лабораторной диагностики

ГОУ ВПО «Ставропольский государственный университет»,

Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1. E-mail: skkdc@skkdc.ru, тел. (8652) 3-28-56

К настоящему времени не существует общепринятых методологических подходов диагностики соединительно-тканной дисплазии скелета человека. Отечественными исследователями для оценки соединительно-тканых дисплазий (костных и висцеральных) предложено несколько рабочих клинико-генетических алгоритмов диагностики, однако до сих пор нет единой методологии в этом важном вопросе практической медицины.

Ключевые слова: генетические маркеры, генетическая классификация, дисплазия соединительной ткани.

E. G. BACULINA

EVALUATION OF THE CLINICAL AND GENETIC METHODOLOGY OF SKELETON CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA DIAGNOSTICS

Physic and chemistry basics of medicine and laboratory diagnose department, Stavropol state university,

Russia, 355017, Stavropol, Pushkin street, 1. E-mail: skkdc@skkdc.ru, tel. (8652) 3-28-56

At present time there is no generally accepted methodology concept of connective tissue dysplasia. Several clinical and genetic classifications were suggested by native investigators however common view on such an important question of applied medicine has not been formed yet.

Key words: genetic markers, genetic classification, connective tissue dysplasia.

К сегодняшнему дню проблема наследственной недифференцированной соединительно-тканной дисплазии находится в стадии решения многих научно-практических направлений: молекулярно-генетического, эпидемиологического, классификационного, клинико-диагностического и лечебно-профилактического. Одним из перспективных и важных направлений является создание унифицированной методологии системной диагностики недифференцированных костных дисплазий, отвечающей положениям доказательной медицины.

Нами проведена оценка современного состояния клинико-генетической методологии диагностики соединительно-тканных дисплазий скелета, которая позволила обосновать основную цель данной дискуссионной статьи: привлечь внимание исследователей наследственных соединительно-тканных костных дисплазий и практических врачей к разработке единой современной методологии диагностики дисплазий скелета человека.

Нарушения развития и формирования скелета, проявляющиеся изменениями пропорций и облика человека, издавна привлекают внимание исследователей. По мере накопления знаний и совершенствования методов и методологий исследования по анатомии, гистологии и эмбриологии к концу XIX – началу XX века сложились достаточно полные представления о генетических и онтогенетических процессах развития скелета. С открытием и внедрением в медицину рентгеновского метода исследования наступил новый этап в изучении развития и формирования скелета. Стало возможным систематически и последовательно, начиная с пренатального и постнатального периодов онтогенеза, проследить все периоды дифференциации, роста и формообразования скелета в целом и каждой его составляющей в отдельности.

Как известно, в любой области деятельности методы и методологии выражают систему правил и принципов, на основе которых упорядочивается, делается целесообразной и осмысленной деятельность человека. Какие методические и методологические причины привели к хаосу в клинико-генетической методологии диагностики дисплазий скелета? К наиболее обоснованному и доказательному следует отнести:

- 1) отсутствие комплексного и системного клинико-генетического подхода в верификации скелетных дисплазий;
- 2) несовершенство существующих классификаций скелетных дисплазий, затрудняющих дифференциацию наследственных пороков развития костной ткани;
- 3) большое количество пороков развития скелета названы по имени авторов, впервые описавших тот или иной синдром, который не имеет обоснованной этиологической и патогенетической характеристики;
- 4) многочисленная группа системных пороков развития скелета описывается по наиболее характерному ультразвуковому признаку (например, кампомелия – искривление конечностей);
- 5) некоторые пороки развития скелета описываются по предполагаемому ведущему механизму, в частности, гипофосфатазия, несовершенный остеогенез и др.;
- 6) не учитывается молекулярно-генетическая и тканевая принадлежность того или иного порока развития костного скелета, которая формирует скелетную дисплазию;
- 7) трудности пренатальной диагностики обусловлены: а) низкими разрешающими возможностями ультразвуковой аппаратуры; б) схожестью УЗ-признаков при различных формах скелетной дисплазии; в) многочисленными комбинациями костных и висцеральных проявлений наследственной патологии.

В настоящее время благодаря достижениям молекулярной генетики, более совершенным гистологическим, биохимическим и лучевым технологиям (КТГ, ультразвуковые и др.) все нарушения развития и формирования скелета условно делят на две основные группы:

I группа – врожденные пороки развития (аномалии, уродства), которые проявляются количественными и асимметричными формами (формативными) нарушения без структурных изменений: дефекты отдельных костей и целых частей скелета, изменение числа и размеров, нарушения формы и соотношения: дисгенезии, эктопии, экстрофии, конкресцинции, ассимиляции и другие. Эти изменения свободно дифференцируются и представляют собой ортопедическую проблему, основной задачей которой является хирургическая коррекция;

II группа включает генетически детерминированные количественные и качественные изменения структур плотной соединительной ткани (кости, хряща), которые являются морфологической основой развития и формирования скелета человека. В настоящее время эта многочисленная гетерогенная группа наследственного несовершенного развития и формирования костной и хрящевой ткани скелета человека именуется как «дисплазия» (от греч. dys – нарушение, беспорядок, plasseo – образую, строю). В основе дисплазий лежат генетически детерминированные нарушения в системе мезенхимальной ткани, возникающие в период эмбрионального и постэмбрионального развития скелета человека.

Структуризация и систематизация поражений скелета человека в зависимости от их локализации легко осуществима в детском возрасте при генерализованном поражении однотипных участков скелета. Она затруднена у взрослых, у которых энергия хондрального и остеопластического роста и развития исчерпана, но в скелете продолжается постоянная перестройка сформированной кости за счет интерстициального и фибробластического костеобразования (И. Г. Лагунова, 1989).

Аналитическая оценка современной методологии диагностики большой группы костных дисплазий с разнообразными клиническими проявлениями, течением и характером наследования позволила уточнить некоторые общие положения. Прежде всего дисплазии скелета человека являются следствием возникновения генного дефекта в системе первичной мезенхимы (реже сочетания с дефектами других тканевых систем), в связи с этим их относят к системным заболеваниям.

Наследственные костные дисплазии – это необратимые структурно-функциональные изменения отдельных частей или всего скелета, возникающие внутриутробно, развитие и формирование которых в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза выходят за пределы физиологических (нормальных) вариаций строения, моделирования и функций костно-мышечной системы.

Причины, вызывающие дизонтогенетические нарушения развития и формирования костных дисплазий, могут быть *экзогенные* или *тератогенные*, связанные с воздействием различных физических или химических факторов, включая некоторые лекарственные препараты, токсикозы беременности и другие отклонения в её нормальном течении, воздействие которых на плод или эмбрион не вызывает наследственных структур. Эндогенные причины возникают в результате генной мутации. Под мутациями понимают изменения наследственных структур (генов, хромосом или генома). Современные достижения медицинской генетики позволили не только изучить общие принципы наследственности, различные

виды хромосомных aberrаций и характер передачи генных нарушений, но и подтвердить наследование ряда костных дисплазий скелета, а также установить тип наследования многих соединительно-тканых дисплазий. Среди врожденных пороков развития человека более половины приходится на долю нарушений формирования и развития опорно-двигательного аппарата.

Какие основные причины и принципы не учитываются в определении научно-практического понимания и методологии диагностики костных (скелетных) дисплазий?

- В оценке костных дисплазий используется в основном методология факториальной логики и локальной (селективной) фенотипической диагностики.

- Не определен порог стигматизации, что создает дополнительные трудности в диагностике и дифференциации костных дисплазий.

- Отсутствует принцип системного тканевого подхода в изучении скелетных дисплазий, несмотря на то что к настоящему времени в науке определилось понимание того, что решение проблем интеграции в комплексности исследований возможно лишь в пространстве системного подхода изучаемого объекта. Системный подход как метод может быть использован для изучения и анализа развития и деятельности любых биологических объектов.

- Одной из наиболее значимых причин в определении научно-практического понятия «костные дисплазии» является несоблюдение методического и методологического принципа соответствия познания истины.

- Молекулярно-генетический, морфологический (клеточно-тканевой), клинко-фенотипический и другие подходы современной методологии изучения костных дисплазий лишь частично раскрывают патогенетическую сущность генетически детерминированных аномалий развития скелета человека.

- В диагностическом процессе не учитываются критерии биологической симметрии развития костно-мышечной системы, которые на современном этапе развития методов и методологий антропологии, клинической физиологии и функциональной диагностики способны внести обоснованную ясность и научно-практическую доказательность в клиническую диагностику наследственной соединительно-тканной костной дисплазии.

- Толкователям или интерпретаторам, изучающим проблему дисплазии соединительной ткани, необходимо видеть и понимать, что сложившаяся ситуация отражает разноречивость мнений и взглядов, что познание истины – это переоценка накопленных знаний и создание единой идеологии и научно-практических подходов решения ситуации сегодняшнего дня.

В пренатальной диагностике серьезным препятствием при верификации отдельных форм скелетных дисплазий являются:

- 1) низкая частота их встречаемости и, следовательно, недостаток опыта у практических врачей в выявлении наследственных пороков развития костной ткани;

- 2) важную роль в пренатальной диагностике скелетных дисплазий играют особенности их дородового проявления. Первые фенотипические признаки многих аномалий развития эхографически визуализируются во II или III триместре беременности. Однако иногда полная клиническая картина формируется через несколько месяцев и даже лет после рождения, что, естественно, снижает качество дородовой диагностики дисплазий скелета;

- 3) одним из ведущих факторов, затрудняющих пренатальную диагностику дисплазий скелета плода,

является несовершенство их классификации. К сегодняшнему дню разработанные классификации по пренатальной диагностике костных дисплазий скелета основаны не столько на данных дородового ультразвукового обследования, сколько на клинических, патоморфологических и радиологических данных, а также на результатах молекулярных исследований для тех аномалий развития, при которых доказаны генетические изменения (A. Superti-Furga, I. Bonate, D. Rimoin, 2001). Одна из последних международных классификаций, опубликованная в 2002 г., включила в себя около 300 аномалий развития и синдромов скелетных дисплазий, из которых, по мнению S. Hall (2002), не более 50 теоретически могут быть эхографически диагностированы до рождения. Все остальные требуют верификации после рождения. В ряде случаев необходимы генетические исследования. Фактически пренатальный диагноз чаще является предварительным или ориентировочным, требующим уточнения с использованием комплексной диагностики.

В итоге нами изложены далеко не все издержки современной методологии диагностики наследственных костных соединительно-тканых дисплазий. В решении проблемы скелетных дисплазий наиболее перспективными подходами в совершенствовании клинко-генетической методологии диагностики наследственных соединительно-тканых костных дисплазий являются:

- разработка методов и методологии медико-генетического консультирования пациентов с костными дисплазиями скелета человека в условиях первичного звена отечественного здравоохранения и в центрах планирования семьи;

- алгоритмизация диагностического процесса верификации наследственных костных дисплазий в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии. – СПб, 2000. – 271 с.
2. Лаунова И. Г. Клинико-рентгенологическая диагностика дисплазий скелета. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
3. Шехонин Б. В., Семьякина А. Н., Макеев Х. М. и др. Коллаген I, III, IV, V типов и фибронектин в биоптатах кожи больных синдромом Элерса-Данлоса и cutis laxa // Архив пат. – 1988. – № 12. – С. 41–48.
4. Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Викторова И. А., Глотов А. В. Терминология, определение с позиции клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани // Тез. регионального симпозиума «Врожденная дисплазия соединительной ткани». – Омск, 1990. – С. 1–3.
5. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Бакулина Е. Г. Соединительно-тканная дисплазия костной ткани. – Томск. STT, 2004. – 104 с.
6. Ahmad N. N., McDonald – McGinn, Zackal E. H. et. al. A second mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) causing the Stickler syndrome (arthroophthalmology). Is also a premature termination codon // Am. J. Hum. Genet. – 1993. – № 52. – P. 39–45.
7. Arneson M. A., Hammerschmidt D. E., Furcht L. T., King R. A. A new form of Ehlers-Danlos syndrome: fibronectin corrects defective platelet function // JAMA. – 1980. – № 44. – P. 144–147.
8. Kainulainen K., Pulkkinen L., Savolainen A. et.al. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome // J. Med. – 1990. – № 323. – P. 935–939.
9. Mendelian inheritance in man. Td. V. A. McKusik. – The Johns Hopkins Univ. Press. Baltimore, London, 1992.
10. Steimann B., Royce P. M., Superti – Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce P.M. Steimann B. eds. Connective tissue and heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. – New York: Wiley-Liss, 1992. – P. 350–408.