

Уважаемые коллеги!

Настоящий выпуск журнала целиком посвящен проблеме дисплазии соединительной ткани – клиническому, биохимическому, иммунологическому и патоморфологическому состоянию, объединяющему группу генетически гетерогенных системных наследственных висцеральных и костных аномалий, значение которых в формировании, особенностях течения и прогнозе при различных патологических состояниях только-только начинает по достоинству оцениваться клиницистами всех без исключения специальностей.

Первое научно-практическое исследование в виде кандидатской диссертации «Особенности внешнего дыхания и электро-механической активности миокарда и гемодинамики малого круга кровообращения у детей и подростков при сколиотической болезни», в котором дисплазия соединительной ткани рассматривалась с позиций системной патологии, было выполнено в 1972 году в Ставрополе под руководством профессора Виктора Максимовича Яковлева, заложившего основу изучения проблемы в России и создавшего Сибирскую школу терапевтов (Омск, Новосибирск, Томск), которая в течение 30 лет изучала различные стороны данной патологии. Итогом изучения проблемы соединительнотканной дисплазии

в Сибирском регионе, на Северном Кавказе явились более 60 кандидатских и докторских диссертаций, более десятка монографий, в числе которых «Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани» (1994), «Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани» (2005), «Структурное и электрофизиологическое remodelирование левого желудочка при соединительнотканной дисплазии сердца» (2007). В Ставропольской медицинской академии проблема дисплазии соединительной ткани является одним из ведущих научных направлений, которое интенсивно разрабатывается кафедрами терапевтического, хирургического, стоматологического и педиатрического профиля.

В последнее десятилетие «география» интенсивного изучения дисплазии соединительной ткани значительно расширилась: Тверь, Нижний Новгород, Минск, Барнаул, Москва, Санкт-Петербург.

Результаты изучения этой проблемы, полученные в большинстве научных центров, представлены в настоящем выпуске.

Редколлегия журнала планирует и в будущем активно сотрудничать с исследователями и научными коллективами, разрабатывающими проблему дисплазии соединительной ткани во всех ее аспектах.

© В.М. Яковлев, 2008
УДК 616 – 007.17

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОБЛЕМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: МНЕНИЕ КЛИНИЦИСТА

В.М. Яковлев

Ставропольская государственная медицинская академия

В последние десятилетия XX века события, характеризующие состояние данной проблемы отечественной медицины, развивались спонтанно по «местечковому» сценарию, что привело к хаосу и разобщенности познания дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как системных наследственных костных и висцеральных аномалий онтогенеза человека. Несмотря на многочисленные научные и клинические разработки по дисплазии соединительной ткани Омских, Московских, Новосибирских, С-Петербургских, Ставропольских и других ученых России, до сих пор не сложилась единая идеология проблемы, основанная на положениях клинической генетики и доказательной медицины.

Прошлый и настоящий этапы развития учения о дис-

плазии соединительной ткани не раскрывают в полной мере вероятностно-смысловую суть патогенеза как системного генетически детерминированного, прогрессирующего процесса, формирующего многообразие клинических проявлений. Кроме того, сегодня еще существует терминологическая, понятийная, диагностическая и классификационная несогласованность и неопределенность в оценке наследственных дисплазий соединительной ткани. К настоящему времени не определено место наследственной дисплазии соединительной ткани в пространстве классификационной медицины (МКБ-10).

Фактически ситуация сегодняшнего дня отражает эволюцию становления учения о наследственной дисплазии соединительной ткани. Поэтому обосновано и логично сложившуюся ситуацию анализировать

и характеризовать в целом, исходя от существующих научно-практических исследований – к пересмотру и переоценке накопленных знаний, опыта и самого научно-практического решения рассматриваемой проблемы.

Взгляд в прошлое свидетельствует, что основополагающая идея А.А. Богомольца [2] определила роль и значимость соединительной ткани в развитии и жизнедеятельности организма человека. Известно, что соединительная ткань функционирует как единое целое, патология одной структуры – волокнистой неизбежно приведет к дисрегуляции других компонентов, в частности, основного вещества и, вероятно, всей системы в целом с нарушением основных её функций – опорной, трофической, транспортной [4].

А.А. Алексеев [1] предлагает концептуальную модель системной (интегративной) медицины на основе «соединительнотканной теории биологии и медицины» с известным постулатом, что «соединительная ткань анатомически и функционально обеспечивает многоступенчатую интеграцию между всеми специализированными зонами организма». Однако данная модель несовершенства развития соединительной ткани и «обвального старения» автором не подтверждается молекулярно-генетическими, экспериментальными, морфологическими, клиническими и эпидемиологическими исследованиями и поэтому должна быть научно обоснована и доказана, а также пройти испытание опытом и временем.

Каталог наследственных заболеваний человека МакКьюсика (McKusick V.A., 2002) объединяет несколько десятков тысяч нозологических форм наследственной патологии, из них более 400 связаны с патологией соединительной ткани [7]. В первую очередь к ним относятся нарушения биосинтеза и деградации коллагена [6, 10]. Более слабо изучены дефекты биосинтеза эластина (установлены у пациентов как предварительно предполагалось с синдромом Марфана, а также в миксоматозно измененных створках клапанного аппарата сердца [12]). Нозологические формы, касающиеся изолированной патологии ретикулярных волокон, в настоящее время вовсе не известны. Генная патология основного вещества соединительной ткани (в основном гликозаминогликанов) представлена мукополисахаридозами. Генетические дефекты гликопротеинов (фибронектин) на современном этапе развития учения о наследственной дисплазии соединительной ткани выявлены при синдроме Элерса-Данлоса 10 типа [5, 10, 11]. При синдроме Марфана установлено нарушение биосинтеза белка фибриллина [9].

Т.И. Кадурина [3] в своих исследованиях, положив в основу достижения молекулярной генетики, использует термин «коллагенопатии». Суть термина близка к «наследственной дисплазии соединительной ткани», но в большей степени отражает генетически детерминированные дефекты коллагеновых структур и не характеризует в полной мере соединительнотканную аномалию развития в онто- и органогенезе.

Э.В. Земцовский (2007), включая в содержание понятия ДСТ врожденные аномалии развития, предлагает следующее определение: «генетически детерминированная и/или врожденная аномалия структуры и функции соединительной ткани различных органов и систем, характеризующаяся многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до развития полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением».

В номенклатуре болезней ВОЗ термин «наследственные коллагенопатии», так же как и «дисплазии соединительной ткани», не используется.

В современной науке определилось понимание того, что решение проблем интеграции и 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 и медицинских объектов.

В настоящее время патогенетический анализ, основанный на молекулярно-генетических, онтогенетических и тканевых доказательствах, провести не представляется возможным, так как сама проблема наследственной дифференцированной и недифференцированной дисплазии соединительной ткани (висцеральной и костной) находится в стадии незавершенного изучения. Дисплазия соединительной ткани – генетически детерминированный системный процесс с прогрессивным течением, который определяет несовершенное формирование тканей, органов, объемов, полостей, т.е. симметрию и геометрию всего организма и его составляющих. Соединительнотканная дисплазия должна рассматриваться в пространстве системогенеза с позиций молекулярной генетики и структурного и функционального ремоделирования всех компонентов соединительной ткани, а также других тканей (мышечной, нервной, эндотелиальной) и их межтканевых и онтогенетических взаимосвязей и взаимодействий на клеточном, органном и системном уровне.

Существует другая сторона проблемы – несовершенная гармония развития, связанная с исследованием механизмов, законов и принципов самоорганизации структур, их взаимодействий и взаимосвязей, последовательно меняющихся функциональных отношений в процессе онтогенеза и генетически детерминированного аномального развития. Самоорганизующиеся тканевые системы (мышечная, соединительнотканная, нервная и эндотелиальная) обретают меру структурного оптимума, достигают адекватного её предназначению уровня разнообразия в строении и, соответственно, – функциональной эффективности и продуктивности.

К настоящему времени, молекулярно-генетические, биохимические и физиологические механизмы, обеспечивающие оптимальную межтканевую эволюцию, пока не выяснены.

Соединительнотканная дисплазия морфологически проявляется как висцеральными нарушениями формирования органов и тканей, так и скелетопатиями, связанными с генетически детерминированной модификацией развития рыхлой и твердой соединительной ткани, следствием которых являются различные по степени выраженности и локализации клинические фенотипические признаки и синдромы.

Аналитическая оценка научно-практических исследований, посвященных данной проблеме, позволяет провести структурирование идеологий, молекулярно-генетических знаний, патогенетических парадигм и фенотипических проявлений наследственной дисплазии соединительной ткани. Все исследования XX–XXI в. можно условно структурировать, систематизировать и определить основные научно-практические направления дальнейшего развития учения о наследственной соединительнотканной дисплазии в РФ.

1. Направление молекулярно-генетических основ патологии и расшифровки механизмов «дисгистиогенеза» в пространстве молекулярной биологии и генетики.

2. Патологическое и биохимическое, изучающие вопросы нарушения метаболизма и функций при наследственной дисплазии соединительной ткани.

3. Биофизическое и электрофизиологическое направление.

4. Клиническое, патоморфологическое и иммуногенетическое, наиболее распространенные в РФ, изучающие патогенетические механизмы формирования основных синдромов и аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии.

5. Не поддающиеся стратификации, т.е. когда сложно или невозможно конкретно определить их принадлежность.

Реализация основных направлений познания наследственной дисплазии соединительной ткани в пространстве отечественной медицины возможна лишь при создании стабильно действующих организационных и научно-практических структур. Для этого необходимо.

1. Разработать идеологию системного изучения наследственной дисплазии соединительной ткани в научно-практической медицине РФ.

2. Унифицировать терминологию и понятие дисплазии соединительной ткани.

3. Создать клинико-генетическую классификацию дисплазии соединительной ткани и согласовать с МКБ-10, а также обратиться в ВОЗ с предложением о включении её в номенклатуру в виде отдельной рубрики Класса наследственной патологии.

4. Создать Российское общество, интернет-сайт и журнал «Наследственная дисплазия соединительной ткани».

5. Регулярно проводить симпозиумы и конференции по дисплазии соединительной ткани.

Предлагаемая концептуальная модель перспективной реализации научно-практической проблемы отражает собой поиск решения актуальной идеи, в частности, формирования единой идеологии, консолидации всех направлений, сложившихся к настоящему времени в РФ, структурирования и систематизации их, выработки единого вектора системного подхода в изучении аномалий развития тканей и органов, обусловленных наследственной дисплазией соединительной ткани.

Литература

1. Алексеев, А.А. Системная медицина (От чего погибнет человечество?) / А.А. Алексеев, И.С. Ларионова, Н.А. Дудина. – М.: Эдиториал УРСС, 2000. – 568 с.
2. Богомолец, А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах / А.А. Богомолец. – М., 1928. – 228 с.
3. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии / Т.И. Кадурина. – СПб., 2000. – 271 с.
4. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
5. Шехонин, Б.В. Коллаген I, III, IV, V типов и фибронектин в биоптатах кожи больных синдромом Элерса-Данлоса и cutis laxa / Б.В. Шехонин, А.Н. Семьякина, Х.М. Макеев [и др.] // Арх. патол. – 1988. – №12. – С. 41-48.
6. Ahmad, N.N. A second mutation in the type II procollagen gene (COL2a1) causing the Stickler syndrome (arthroophthalmology). Is also a premature termination codon / N.N. Ahmad, D.M. McDonald – McGinn, E.H. Zackal [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1993. – Vol.52. – P. 39-45.
7. Arneson, M.A. A new form of Elers-Danlos syndrome: fibronectin corrects defective platelet function / M.A. Arneson, D.E. Hammerschmidt, L.T. Furcht, R.A. King // JAMA. – 1980. – Vol. 244. – P. 144-147.
8. Beighton, P. Elers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steimann [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 77. – P. 31-37.
9. Kainulainen K. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome / K. Kainulainen, L. Pulkkinen, A. Savolainen [et al.] // J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 935-939.
10. McKusik, V.A. Mendelian inheritance in man / V.A. McKusik // The Johns Hopkins Univ. Press. Baltimore, London, 1992.
11. Steimann, B. The Elers-Danlos syndrome. In: Royce P.M., Steimann B., eds. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects / B. Steimann, P.M. Royce, A. Superti-Furga // New York. – Wiley - Liss. – 1992. – P. 350-408.
12. Tamura, K. Abnormalities in elastic fibers and other connective tissue components of floppy mitral valve / K. Tamura, K. Fukuda, M. Ishizaki [et al.] // Amer. Heart. J. – 1995. – Vol.129. – P. 1149-1159.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОБЛЕМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: МНЕНИЕ КЛИНИЦИСТА

В.М. ЯКОВЛЕВ

В работе приведена аналитическая оценка современного состояния и перспективы развития проблемы соединительной ткани, на основе которых сформулированы основные положения мнения клинициста. Определены ведущие направления совершенствования и перспективы дальнейшего развития учения о наследственной дисплазии соединительной ткани. Предложена концептуальная модель научно-практических направлений развития данной проблемы в отечественной медицине.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, состояние проблемы, научные направления

MODERN CONDITION AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF THE PROBLEM OF HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: OPINION OF THE CLINICAL PHYSICIAN

YAKOVLEV V.M.

The analytical estimation of a modern condition and prospect of development of connective tissue problem is resulted in the work. On the basis of them substantive provisions of opinion of the clinical physician are formulated. Leading directions of perfection and prospect of the further development of the doctrine about hereditary connective tissue dysplasia are determined. The conceptual model of scientific-practical directions of development of the given problem in domestic medicine is offered.

Key words: connective tissue dysplasia, a condition of a problem, scientific directions