

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

УДК 618.3/.5-06-018.2-007.271-085

Лулева Нина Николаевна

**АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С
ГЕСТАЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ СИНДРОМЕ
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
член - корреспондент НАМНУ,
профессор Чайка В.К.

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01, к.м.н.
Вустенко В.В.

Донецк – 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ЕЕ РОЛИ В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
2.1 Материалы исследования	55
2.2 Методы исследования	60
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП	66
ГЛАВА 4 ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	76
ГЛАВА 5 ВЫРАЖЕННОСТЬ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК	85
5.1 Особенности гестационного периода на фоне недифференцированной дисплазией соединительной ткани в исследуемых группах	85
5.2 Роды у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани	102
5.2.1 Виды и частота акушерских осложнений в группах	102
5.2.2 Характеристика новорожденных	104
5.2.3 Морфологические особенности плаценты, пуповины и плодных оболочек у родильниц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани	106

ГЛАВА 6 ПОЭТАПНАЯ ПРОГРАММА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	133
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Распространенность синдрома НДСТ достигает 70-80% среди женщин репродуктивного возраста. Учитывая системность поражения, НДСТ может оказывать отрицательное влияние на течение беременности, перинатальную заболеваемость и смертность [76, 76].

Распространённость синдрома НДСТ в России колеблется от 20 % до 60% по разным источникам. Беременные с признаками ДСТ имеют осложнённое течение беременности и родов чаще, чем здоровые женщины, [4, 5, 112, 125].

Чаще всего беременность у пациенток с НДСТ осложняется угрозой прерывания в первом триместре с формированием субхорионической гематомы, преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью, гипоксией плода. Акушерские осложнения при НДСТ - это кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде, преждевременные роды и другие состояния [74, 147]. Это снижает выявляемость и своевременную распознаваемость патологии. В акушерской практике синдром НДСТ может реализоваться неожиданно и иметь тяжелые последствия [85].

Степень разработанности научной темы исследования

По данным исследования российских коллег, пациентки с этим синдромом чаще, чем здоровые женщины, имеют осложнённое течение беременности и родов [76, 83, 125].

Беременность у женщин с НДСТ часто сопровождается угрозой прерывания с формированием субхорионической гематомы в первом триместре, плацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией плода, преэклампсией, акушерскими кровотечениями, преждевременными родами и рядом других состояний [86, 134, 136, 137, 140].

Многие авторы указывают на малую выявляемость, низкую распознаваемость и отсутствие чётких лабораторных критериев диагностики синдрома НДСТ. Синдром имеет особенность неожиданно реализовываться в крайне неблагоприятных последствиях, особенно в акушерской практике [82, 140, 145, 146].

По этой причине важной является возможность раннего выявления групп больных с синдромом НДСТ на основе анализа имеющегося набора фенотипических (внешних) признаков, с целью дифференцированного подхода к тактике ведения беременности у таких пациенток [124,125,129].

Внешние признаки соединительнотканной дисплазии представлены конституциональными особенностями, аномалиями развития костей скелета, кожи и др. Пациентки с дисплазией соединительной ткани имеют астеническую конституцию: высокий рост, узкие плечи, дефицит массы тела. Нарушения развития осевого скелета могут быть представлены сколиозом, кифозом, воронкообразной или килевидной деформациями грудной клетки, ювенильным остеохондрозом [76, 82].

Висцеральные поражения протекают с заинтересованностью ЦНС и вегетативной нервной системы, различных внутренних органов. Неврологические нарушения, сопутствующие соединительнотканной дисплазии, характеризуются вегетососудистой дистонией, астенией, энурезом, хронической мигренью, нарушением речи, высокой тревожностью и эмоциональной неустойчивостью [120, 126]. Следствием слабости стенок венозных сосудов служит развитие варикозного расширения вен нижних конечностей и малого таза, геморрой. Пациенты с соединительнотканной дисплазией имеют склонность к возникновению артериальной гипотензии, аритмий, атриовентрикулярных и внутрижелудочковых блокад, кардиалгий, внезапной смерти [10,21, 102. 148].

Репродуктивные нарушения, ассоциированные с соединительнотканной дисплазией, у женщин могут быть представлены опущением матки и влагалища, метро- и меноррагией, самопроизвольными абортами, послеродовыми кровотечениями [65,81, 83].

Несмотря на интерес исследователей к проблеме НДСТ, на настоящий момент отсутствуют работы по комплексной оценке акушерских и перинатальных исходов в зависимости от степени выраженности НДСТ, что определяет актуальность проведения данных исследований. Системность поражения при НДСТ обуславливает сложность диагностики, отсутствие единых диагностических критериев и терминологии.

Цель исследования: уменьшить частоту гестационных осложнений у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани путем разработки научно-обоснованной программы профилактики и лечения этих осложнений.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ и установить частоту гестационных осложнений у беременных.
2. Провести клинический анализ и дать сравнительную оценку течения и исхода беременности и родов у женщин с клиническими проявлениями дисплазии соединительной ткани.
3. Изучить морфологические особенности фетоплацентарного комплекса у рожениц с НДСТ.
4. Изучить состояние фетоплацентарной системы, характера и частоты акушерских осложнений во время беременности у женщин с НДСТ.
5. Разработать поэтапную программу оказания профилактической и лечебной помощи беременным с НДСТ, включающую комплекс патогенетически обоснованной диагностики, профилактики и лечения осложнений беременности и родов.

Объект исследования – гестационные осложнения у беременных при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Предмет исследования – данные ретроспективного исследования особенностей течения беременности и родов у женщин с синдромом НДСТ, показатели клинического, биохимического состояния крови и мочи, данные анализа системы гемостаза, маркеров нарушения метаболизма коллагена, состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с висцеральными и фенотипическими признаками ДСТ.

Научная новизна исследования. В работе дополнена новыми критериями диагностика гестационных осложнений у беременных с НДСТ. Это позволило расширить представление о патогенезе развития гестационных осложнений при синдроме НДСТ. Выявлены наиболее значимые маркеры, характеризующие состояние соединительной ткани у беременных с клиническими проявлениями при НДСТ. Обоснована необходимость индивидуальной коррекции нарушений метаболизма коллагена у беременных с учетом лабораторных маркеров его деструкции. Разработана научно-обоснованная программа профилактической и лечебной помощи беременным с синдромом НДСТ, которая включает: выявление таких пациенток на ранних сроках гестации и определение степени выраженности ДСТ, дополнительное обследование с определением маркеров деструкции коллагена, патогенетически обоснованную коррекцию выявленных нарушений.

Работа выполнена согласно плану НИР ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО. Диссертация является фрагментом НИР: «Разработать и внедрить инновационные методы ранней диагностики, лечения, профилактики нарушений гомеостаза и полиорганной дисфункции у беременных, рожениц и родильниц с акушерскими осложнениями» (2016–2019 гг., Руководитель НИР – д.мед.н., профессор Чайка В.К.).

Теоретическая и практическая значимость. В диссертации представлены теоретические обобщения и практические решения актуальной научной задачи: снижение риска развития гестационных осложнений беременности, родов и нарушений развития плода при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Установлено, что гестационные осложнения у беременных с НДСТ обуславливают патологию в родах, которая встречается в 2 раза чаще, чем у здоровых, а также нарушения развития плода в 6 раз чаще, чем у женщин без фенотипических и висцеральных признаков НДСТ. От степени выраженности синдрома НДСТ зависит частота и характер гестационных осложнений. Дополнены данные об особенностях течения беременности и родоразрешения у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основе анализа клинических данных. Изучены морфологические особенности плаценты, пуповины и плодных оболочек у родильниц с НДСТ (Рисунок 1, Рисунок 2).

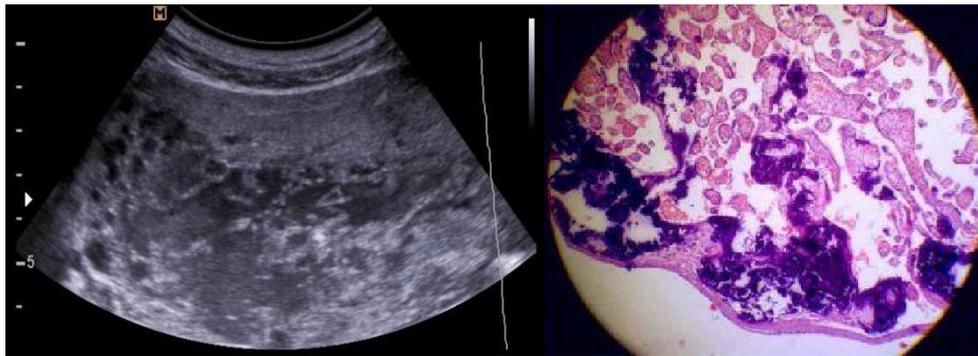


Рисунок 1
Расширение межворсинчатых пространств

Рисунок 2
Кальцификаты плаценты

Доказано, что фетоплацентарные нарушения при беременности на фоне НДСТ становятся более выраженными по мере увеличения срока гестации и к III триместру развиваются у 55 % беременных с признаками синдрома НДСТ средней тяжести. Предложен индивидуальный подход к коррекции нарушений гестации, который учитывает степень деструкции соединительной ткани (маркер – уровень оксипролина в крови и моче), роль минерального обмена в

поддержании прочности и эластичности соединительной ткани (уровень магния и кальция в крови), нарушение энергетического обмена в организме беременных с НДСТ. Разработана поэтапная программа лечебных и профилактических мероприятий для беременных с НДСТ, которая позволила снизить развитие гестационных осложнений беременности, родов и нарушений развития плода при недифференцированной дисплазии соединительной ткани на 22,3 %.

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационной работы стало проведение проспективного исследования историй родов женщин с синдромом НДСТ для выявления факторов риска и формирования групп риска по возникновению акушерской патологии. В рамках диссертационной работы был также проведен проспективный анализ течения беременности и родов у женщин со средней степенью НДСТ и разработана патогенетически обоснованная поэтапная программа профилактической и лечебной помощи для этой категории пациенток. После получения информированного согласия пациенток были сформированы группы с соблюдением прав пациентов в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и поправками от 2005 года. В основную группу включены 47 беременных с висцеральными и фенотипическими признаками НДСТ средней тяжести, которым проводилась патогенетически обоснованная коррекция нарушений гестации с учетом особенностей метаболизма коллагена и влияния НДСТ на развитие гестационных осложнений. В группу сравнения вошло 45 беременных с признаками НДСТ средней тяжести, которым по мере необходимости проводились традиционные лечебные процедуры. Контрольную группу составили 30 условно здоровых беременных без признаков НДСТ.

Методы исследования: лабораторные – клинические, биохимические (в том числе определение маркеров НДСТ), гормональные, иммуногистохимические (морфологические); инструментальные – ультразвуковые, доплерометрические; статистические.

Положения, выносимые на защиту:

1. Осложнения гестационного периода у женщин с НДСТ зависят от степени выраженности фенотипических и висцеральных признаков ДСТ, а их количество и тяжесть увеличивается по мере увеличения срока гестации.

2. Следствием гестационных осложнений у беременных с НДСТ является патология в родах и нарушения развития плода.

3. Фетоплацентарный комплекс у родильниц с НДСТ характеризуется морфологическими особенностями при развитии СЗРП: гипоплазия плацент с дефицитом массы, инфаркты материнского и плодового кровотока, изменение характера прикрепления пуповины, гипоплазия вартонового студня.

4. Фетоплацентарные нарушения при беременности на фоне НДСТ становятся более выраженными по мере увеличения срока гестации.

5. Эффективный комплекс лечебных и профилактических мероприятий для беременных с НДСТ должен учитывать степень деструкции соединительной ткани, роль минерального обмена в поддержании ее прочности и эластичности, нарушение энергетического обмена в организме беременных с НДСТ. Коррекцию нарушений метаболизма коллагена при НДСТ необходимо проводить индивидуально с учетом динамикой маркеров НДСТ.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объёмом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточной информативностью

современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Основные положения материалов диссертационной работы были представлены на 77-ом Международном медицинском конгрессе молодых учёных «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 12–13 мая 2015 г.); 78-ом Международном медицинском конгрессе молодых учёных «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 12 мая 2016 г.); 79-ом Международном медицинском конгрессе молодых учёных «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 18–20 мая 2017 г.); Научно-практической конференции «Современные методы ранней диагностики репродуктивного здоровья и заболеваний молочной железы в практике акушера-гинеколога» (г. Донецк, 18 октября 2017 г.); 80-ом Международном медицинском конгрессе молодых учёных «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 17–18 мая 2018 г.); II международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждает болезнь» (г. Донецк, 14–15 ноября 2018 г.); II межрегиональной научно-практической конференции, студентов, аспирантов, молодых учёных (г. Ростов-на-Дону, 13–15 мая 2019 г.), I Республиканской научно-практической конференции «Актуальные и дискуссионные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии» (г. Донецк, 19 апреля 2019 г.).

Апробация работы проведена на заседании Учёного совета НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодёжи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО (03.10.2019 г.).

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определён дизайн исследования. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп, проведен анализ клинико-лабораторных показателей, проведена коррекция нарушений гестации и метаболизма коллагена у пациенток в группах.

Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Диссертантом разработана программа профилактической и лечебной помощи беременным с признаками НДСТ. Автор подготовил материал для публикаций и выступлений на конференциях, оформил диссертационную работу и автореферат. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 5 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 1 патент на полезную модель.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского центра охраны материнства и детства, НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Донецкого Клинического Территориального Медицинского Объединения (ДоКТМО), городской клинической больницы № 24 г. Донецк, центральной городской клинической больницы № 1 г. Докучаевск.

По результатам исследования оформлено рацпредложение «Акушерская тактика ведения беременных с гестационными осложнениями при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани» № 6332 от 06.11.19 г. Научные разработки по материалам диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО при обучении студентов, врачей-интернов, ординаторов и слушателей ФИПО.

Объем и структура диссертации. Основной текст диссертации изложен на 143 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, четыре главы результатов собственных исследований с обсуждением и анализом результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 229 источников (151 отечественных и 78 иностранных). Работа иллюстрирована 14 рисунками и 25 таблицами.

ГЛАВА 1

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ЕЁ РОЛИ В РАЗВИТИИ
ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Одним из основных направлений современного акушерства является изучение экстрагенитальных патологий женщин и их влияние на протекание беременности и родов. Именно данные патологии, по мнению многих авторов, могут привести к перинатальным заболеваниям и смертности во время родов. Нарушениям гестации, связанным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [75, 105, 116, 117] в настоящее время уделяется особое внимание.

Термин «дисплазия» в конце XX века ввёл R. Beighton (1988) для обозначения врождённой патологии соединительной ткани, которая проявляется снижением её прочности. В переводе с греческого дисплазия - это «отклонение в формировании». Большинство исследователей, учитывая полисистемный характер патологии, применяют обобщённые термины: ДСТ, соединительно-тканная дисплазия, наследственные коллагенопатии, недифференцированные, неклассифицированные, несиндромные, маловыраженные, лёгкие формы врождённой патологии соединительной ткани СТ [75, 116, 125].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) является генетически обусловленным нарушением развития в эмбриональном и постнатальном периодах. Мутации генов, которые кодируют строение коллагена и эластина, обуславливают формирование дефектов волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани. Это, в свою очередь, приводит к развитию различных морфологических и функциональных расстройств системного и

локального характера. Морфологической основой дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – нарушение соотношения видов коллагена или снижение их содержания, что приводит к уменьшению прочности соединительной ткани различных органов [13, 27, 74, 75, 82, 146].

Одно из наиболее полных определений ДСТ – генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением и определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарств [48, 51, 88, 101, 124,].

Фенотипические и органные проявления при ДСТ гетерогенны. Они зависят от вариации дефектов и локализации измененных генов, выраженности нарушений фибриллогенеза и их характера, а также локализации в органах и тканях нарушенных компонентов матрикса [17, 19, 27, 75].

Давно и интенсивно разрабатывается проблема наследственных изменений соединительной ткани. В 1986 году впервые были созданы согласованные рекомендации по диагностике наследственных расстройств соединительной ткани, которые отразились в Берлинской нозологии. Ее положения затем были пересмотрены относительно критериев диагностики синдрома Марфана (Гентские критерии, 1996), синдрома Элерса – Данлоса (Вилльфраншские критерии, 1998), синдрома гипермобильности суставов (Брайтонские критерии, 1998). За несколько последних десятилетий интерес к ДСТ значительно возрос благодаря многочисленным работам В.М. Яковлева (2002) и его учеников [40, 149, 150].

Классификация

В настоящее время многие отечественные ученые придерживаются классификации дисплазии соединительной ткани, которая была принята в 1990 г. на симпозиуме в Омске, посвящённом проблеме врождённой системной ДСТ. Эта классификация выделяет 2 группы указанной патологии: системные наследственные синдромы (синдром Марфана, Элерса – Данло, поликистоз почек у взрослых, мукополисахаридоз и др.) и недифференцированные наследственные заболевания соединительной ткани с локомоторновисцеральными проявлениями со стороны различных органов и систем. ДСТ может проявляться нарушением сердечно-сосудистой системы (пролапсы клапанов, аномально расположенные хорды, ангиодисплазии, малая аневризма межпредсердной перегородки, недостаточность клапанного аппарата нижних конечностей [10, 48, 71]; органов дыхания (поликистоз, спонтанные пневмотораксы неясной этиологии, трахеобронхиальные дискинезии [13]; желудочно-кишечного тракта (висцероптоз, аномалии желчного пузыря, долихосигма [12]; почек (нефроптоз, аномалии развития и др.[74, 98]; глаз (миопия, эпикант, колобомы, птоз, прогрессирующая патология зрения [125]; скелета (деформации грудной клетки и позвоночника, симптом большого пальца и (или) симптом запястья, размах рук/ рост >1,03 [104.125]; суставов (дисплазия тазобедренных суставов, плоскостопие, гипермобильность суставов [126]; кожи (повышенная растяжимость кожи (от 2,0 до 3,0 см), грыжи.

Дополнительными признаками ДСТ являются короткие и кривые мизинцы, уменьшение IV палец кисти относительно II, «сандалевидная» 1-я межпальцевая щель и др.[126].

Единичные внешние фенотипические признаки встречаются у 94 % лиц молодого возраста, распространенность собственно ДСТ составляет от 13 до 80 % [103].

Клинические проявления

В настоящее время отсутствует унифицированный подхода к диагностике ДСТ. Часто встречающиеся диспластические фенотипы близки по своим фенотипическим проявлениям к системным наследственным синдромам (синдрому Элерса – Данлоса, синдрому Марфана). Однако, при этих состояниях клинические симптомы менее выражены. Такие диспластические фенотипы объединяют в группу недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). НДСТ нельзя рассматривать, как заболевание – это набор клинических признаков, которые не укладываются ни в одно из наследственных моногенных заболеваний (синдром Марфана, Элерса – Данлоса). При клиническом и генеалогическом обследовании родственников пациента с признаками НДСТ обнаруживается «семейное накопление» проявлений соединительнотканной дисплазии [7, 18, 64].

Распространённость НДСТ составляет от 20-25 до 85% [64]. При наличии НДСТ у пациентов изменяются клинические симптомы многих заболеваний и нередко формируются тяжёлые осложнения с вовлечением различных органов. От поколения к поколению увеличивается генетический груз НДСТ, растёт частота этих нарушений в популяции. Последнее диктует необходимость создания специализированных медицинских центров для пациентов с признаками ДСТ, возникает необходимость в разработке и внедрении диагностических и терапевтических программ для врачей в стационарах различного профиля. НДСТ обуславливает развитие нарушений со стороны центральной и вегетативной нервной системы [9], системы гемостаза [27, 151], иммунной защиты [27]. У некоторых пациентов при ДСТ выявляют синдромов вторичного иммунодефицита, аутоиммунного и аллергического синдромов [27].

Проявление признаков НДСТ характерно не только для детского и юношеского возраста, как долгое время считалось [12, 13], но и для всех

возрастных групп [41, 42]. В процессе онтогенеза дефекты в системе соединительной ткани (СТ) накапливаются [18]. Конкретные клинические проявления ДСТ могут меняться с возрастом, поскольку многочисленные структуры, содержащие соединительную ткань вовлечены в патологический процесс. Кроме того, от закономерностей генной экспрессии, пенетрантности генов и факторов внешней среды зависит время появления клинических признаков наследственных нарушений СТ. Чем больше признаков ДСТ имеется у конкретного индивидуума, чем раньше они проявляются, тем достовернее диагноз ДСТ и хуже прогноз [41]. В настоящее время отсутствуют свидетельства того, что у лиц старших возрастных групп проявления ДСТ имеют самостоятельное клиническое значение [42]. Однако, наличие и особенно сочетание множества признаков ДСТ влияет на течение заболеваний в зрелом и старческом возрасте [99].

Клинические проявления и прогноз ДСТ зависит от возраста. Так, в детском и подростковом возрасте существенны проявления самой ДСТ. У лиц старше 20 лет при сохраняющемся клиническом значении проявлений ДСТ как таковых, вступает в силу другое правило – наличие ДСТ оказывает влияние на течение других, интеркуррентных относительно данной патологии, заболеваний. В старшей возрастной категории ДСТ влияет на течение основной патологии. Однако, морфологические основы ДСТ и старения различны.

Доказана взаимосвязь и влияние половых гормонов на метаболизм СТ [14]. Так, тестостерон стимулирует фибропластические реакции, ускоряя синтез СТ, обуславливая её большую прочность и меньшую растяжимость. Вероятно, именно поэтому при гиперандрогении у девушек «слабость» СТ не столь выражена. Эстрогены, напротив, увеличивают количество тучных клеток, способствуя отёчности СТ и формированию экссудативных реакций. Под действием женских половых гормонов происходит преждевременное

созревание фибробластов и разрушение части клеток с продукцией легкорастворимого, эластичного коллагена. Так, в подростковом возрасте у девушек по сравнению с юношами отмечается более быстрое прогрессирование сколиоза. Гипермобильность суставов и кожные проявления ДСТ также чаще выявляют у девочек.

НДСТ и акушерско-гинекологическая патология

Нарушение структуры СТ имеет прямую связь с развитием акушерско-гинекологической патологии: бесплодие, невынашивание беременности, истмико-цервикальная недостаточность, осложнения родов и послеродового периода, пролапсом тазовых органов и возникновением паравагинальных дефектов, недержание мочи и т.д.

Несмотря на то, что люди с дисплазией не считаются больными, беременность у женщин с такой проблемой может быть связана с различными угрозами. Наличие НДСТ следует рассматривать как фактор риска развития акушерских осложнений. Так, у женщин с НДСТ значительно чаще развиваются такие осложнения беременности, как невынашивание и преждевременные роды, кровотечения последового и послеродового периодов [22, 23], чаще и тяжелее протекают гнойно-воспалительные осложнения. У данной группы беременных чаще встречается гестоз, родовой травматизм (разрывы промежности и влагалища), а также плацентарная недостаточность [20, 28]. В общей совокупности у женщин с НДСТ при беременности осложнения развиваются значительно чаще – в 87,5% против 53,3% у соматически здоровых ($p < 0,001$) [20]. Заболеваемость новорожденных от матерей с НДСТ достаточно высокая, многие из них рождаются маловесными. В исследованиях описано, что у новорожденных от женщин с НДСТ с высокой частотой встречались врождённые аномалии развития, причём у каждого пятого ребенка это был порок сердца [72,23, 81].

В гинекологической практике часто встречается сочетание патологии с НДСТ. Сосудистый синдром, как правило, манифестирует в подростковом возрасте, прогрессируя с годами. Патология венозной системы нередко сочетается с ДСТ в 78% случаев [22]. Варикозное расширение вен малого таза часто возникает в молодом возрасте, имеет прогрессивное течение. Так, эта патология у девочек в возрасте 3–17 лет отмечается в 19,4%, у женщин репродуктивного возраста – уже в 80% случаев [14]. Считается, что заболевание манифестирует у девочек с врождённой слабостью СТ в пубертатном возрасте, когда под действием эстрогенов происходит физиологическая и морфологическая перестройка венозной стенки органов малого таза с дальнейшим развитием клинической картины заболевания.

Известно, что НДСТ лежит в основе повышенной кровоточивости, гемофилии, тромбоцитопатии, что может приводить к ювенильным маточным кровотечениям. Для больных с НДСТ характерны дисфибриногемия, развитие вторичного синдрома Виллебранда, различные варианты тромбоцитопатий – от снижения агрегации тромбоцитов до эндотелиальнотромбоцитарной дисфункции. Нередко выявляются резистентность фактора Va к активированному протеину C, гипергомоцистеинемия, гипергомоцистеинурия, наличие волчаночного антикоагулянта [24, 25]. Всё вышеизложенное может также обуславливать высокий риск развития тромбоэмболических осложнений [26].

В репродуктивном периоде НДСТ вызывает расстройства менструальной и генеративной функций (дисфункциональные маточные кровотечения, бесплодие, аменорея, истмикоцервикальная недостаточность и др.) [27]. Особого внимания заслуживают данные о роли НДСТ как фактора риска при спаечном процессе в малом тазу [28].

Мнения учёных в отношении ДСТ и недержания мочи разделились, и каждое имеет достаточно много сторонников и оппонентов. Так, В.Е.

Радзинский, В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова и соавт. считают, что расстройства мочеиспускания напрямую связаны с состоянием тазового дна и опущением половых органов [102, 140]. С этим не согласны многие другие авторы, которые рассматривают недержание мочи как самостоятельный патологический процесс [32, 33]. Рядом исследователей в результате проведенного уродинамического обследования женщин с НДСТ было выявлено, что в основе этих функциональных нарушений лежит не повреждение тазовой диафрагмы, а нейрогенная дисфункция пузырноуретрального сегмента и тазовой диафрагмы в результате нарушения структуры волокон соединительной ткани. Причём эти патологические состояния развиваются тем раньше, чем более выражены проявления дисплазии в организме.

Большинство исследователей считают наиболее частым проявлением НДСТ в гинекологии генитальный пролапс [87]. На сегодняшний день существует мнение, что патологические изменения соединительной ткани больше, чем роды и акушерские травмы тазового дна способствуют развитию пролапса тазовых органов, и без НДСТ не возникает значительных изменений тазового дна после родов. Определено, что ведущее значение в возникновении пролапса гениталий имеют наследственные факторы, обуславливающие патологию соединительной ткани, а беременности и роды при этом становятся провоцирующим фактором в развитии пролапса [36].

Типы коллагена различны у здоровых женщин и у женщин с пролапсом гениталий и недержанием мочи. Keane D.P. (1997) исследовал коллаген нерожавших женщин в предменопаузе и сравнил с аналогичной группой здоровых пациенток [184]. При анализе биоптатов эндопельвикальной фасции у нерожавших женщин с признаками стрессового недержания мочи имелось значительное снижение коллагена по сравнению со здоровыми. Основными факторами риска в развитии стрессовой инконтиненции считают изменение

СТ в сочетании с одним из перечисленных ниже факторов: беременность, возраст больной и гормональный статус.

Ранее было выявлено, что тяжёлая степень НДСТ диагностирована у 28,7 % женщин с недержанием мочи и гинекологической патологией: при ургентном недержании мочи – у 22 %, при стрессовом – у 25 %, при смешанном – 39 % [4, 53].

НДСТ и бесплодие

Всё больший интерес в гинекологической практике приобретает проблема бесплодия, т.к. согласно сводным данным литературы, частота бесплодия колеблется от 8 до 29% [37]. Показатель 15% является демографически опасным и его следует считать серьёзной проблемой для здравоохранения. В настоящее время в Европе бесплодными являются около 10% супружеских пар, в США – 8-15%, в Канаде – около 17% [25, 37], в России – 3 млн. бесплодных жителей репродуктивного возраста, или 4,5-5% от репродуктивного населения страны. Уровень бесплодия неодинаков как в различных странах мира, так и среди различных слоев населения. Считают, что эта ситуация зависит от частоты распространения ИППП конкретно в данном регионе, а также от экологических условий, питания и генетических факторов [37].

Бесплодие является мультифакторным заболеванием, возникающим, как правило, в результате расстройства овуляции, непроходимости маточных труб, различных гинекологических заболеваний, генетических и иммунологических факторов. В последние годы уделяется большое внимание высокой распространённости бесплодия у пациенток с НДСТ [116,134]. Имеющиеся в доступной литературе данные крайне ограничены, противоречивы и нуждаются в более детальном изучении. Генерализованный характер поражения СТ с вовлечением в патологический процесс половой системы не может не отразиться на репродуктивной функции у женщин.

Несколько обстоятельств придают НДСТ проблемное звучание. Это – большая частота в популяции (до 20%), увеличение нагрузок экологического характера, наличие ассоциированной патологии со стороны других органов и систем, риск развития различных осложнений, преобладание пациентов молодого, а значит трудоспособного и детородного возраста.

Течение НДСТ характеризуется формированием хронических, длительно протекающих, рецидивирующих воспалительных процессов, в том числе органов репродуктивной системы.

Формирование воспалительных заболеваний у больных дисплазией связывается с нарушениями в иммунной системе и конечно же сказывается на бесплодии [16, 109, 113]. Частота трубноперитонеального бесплодия у женщин с НДСТ достоверно выше (58,3%), чем в популяции (24,7%), что позволяет выделить их в соответствующую группу риска. Состояние иммунной системы у женщин с НДСТ и трубноперитонеальным бесплодием характеризуется наличием достоверно более выраженного иммунодефицита в отличие от пациенток без НДСТ, что является причиной увеличения частоты бесплодия у данной категории женщин [37].

НДСТ и беременность

Всё большую проблему сегодня НДСТ представляет в акушерстве, т.к. может стать причиной осложнений беременности и родов (невынашивание беременности, более высокая частота гестозов, преждевременные роды, предлежание плаценты, аномалии родовой деятельности, гипотонические кровотечения, более частый родовой травматизм – разрывы промежности, влагалища). Часто у пациенток с НДСТ в первой половине беременности развивается ранний токсикоз в форме тошноты и рвоты беременных, встречающийся в 40-48,6% всех наблюдений. У них же повышенная частота встречаемости низкой плацентации и анемического синдрома.

Экстрагенитальные проявления ДСТ могут быть причиной тяжёлых осложнений и даже летальных исходов во время или после гинекологических и акушерских операций [106, 38, 44]. Недостаточное внимание к экстрагенитальным проявлениям НДСТ в акушерстве и гинекологии может иметь катастрофические последствия.

Отмечено, что у пациенток с НДСТ чаще развивается неполноценность рубца после кесарева сечения в результате прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани (вплоть до фибриноидного некроза) с нарушением содержания ламинина и коллагена 4-го типа [3, 4, 6, 16]. Проблема невынашивания беременности имеет большое медицинское и социальное значение, т. к. на долю недоношенных детей приходится 60-70% ранней неонатальной смертности, 65- 75% детской смертности [49]. Одной из ведущих причин невынашивания беременности во II и III триместрах является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), частота которой составляет 14,3-42,7% [9, 35]. Клиническая симптоматика НДСТ, определяемая ведущими клиническими синдромами (нейроциркуляторной дистонии, сосудистых нарушений, геморрагическим), имеет тенденцию к нарастанию от I ко II и III триместру беременности, что выражается в усилении имевшихся ранее и появлении новых синдромов, характерных для данной патологии.

Поздние репродуктивные потери являются социально значимой проблемой. Многочисленные этиологические факторы прерывания беременности в поздние сроки ведут к преждевременному созреванию шейки матки, что является причиной преждевременных родов до 33 -34 недель беременности в 8,9% случаев [81].

Последние десятилетия ознаменовались стремительным развитием молекулярнобиологических и биохимических наук, которые способствовали пересмотру существовавших ранее представлений об ИЦН как гормонозависимом и/или ятрогенном состоянии. Кроме того, созревание

шейки матки связано с активным воспалительным процессом с участием макрофагов и нейтрофилов, которые совместно с цитокинами способствуют деградации экстрацеллюлярного матрикса. Вместе с тем функция шейки матки, являющейся фиброзным органом с высоким содержанием коллагена, регулируется в течение беременности процессами метаболизма коллагена и протеогликанов. В связи с этим нарушение её состоятельности может рассматриваться как проявление НДСТ.

Генерализованный характер поражения СТ с вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы оказывает влияние на течение беременности и родов. По данным А.В. Клеменова и соавт., у женщин с НДСТ в 87,5% случаев отмечалось осложнённое течение беременности и родов. ИЦН функционального и сочетанного генеза достоверно чаще сочетается с фенотипическими и висцеральными маркерами НДСТ (высокорослость, ПМК, трахеобронхиальная дисфункция, варикозная болезнь, нейроциркуляторная дистония, миопия). У беременных с ИЦН и НДСТ выявлен дефицит магния в слюне, возможно свидетельствующего о вероятной наследственной предрасположенности к нарушению метаболизма соединительной ткани [63].

ИЦН сопровождается нарушением фибриллярного компонента соединительных волокон и деградацией основного вещества в структуре шейки матки. Определение биохимического показателя коллагенового обмена, а именно уровня оксипролина в крови женщин, является диагностическим критерием развития ИЦН, на фоне синдрома соединительнотканной дисплазии. Как результат комплексного лечения ИЦН у беременных женщин (с хирургической коррекцией и использованием препарата декспантенол) наблюдается снижение уровня свободного оксипролина и, соответственно, повышение уровня связанного, что свидетельствует об улучшении синтеза коллагена, и, как результат,

увеличение длины шейки матки при трансвагинальном эхографическом исследовании. Женщины старше 30 лет, страдающие ожирением или избыточной массой, имеющие в анамнезе поздние самопроизвольные выкидыши или преждевременные роды, перенесшие 2 и более внутриматочных вмешательства с расширением цервикального канала, операции на яичниках должны быть отнесены в группу высокого риска по возникновению ИЦН [35]. Также в эту группу следует отнести женщин с СПКЯ, гиперандрогенией, хроническим эндометритом, бесплодием и тех, у кого данная беременность наступила в результате ЭКО, т.к. это и есть факторы НДСТ. Данные пациентки должны быть тщательно обследованы на этапе планирования беременности и находиться под специальным наблюдением с целью предотвращения поздних самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов.

Беременность и НДСТ характеризуются взаимоотрицательным влиянием. Дефициты ряда микроэлементов, имеющих у беременных с НДСТ, способствуют её утяжелению. Одним из основных кофакторов ферментов метаболизма СТ является магний [15]. Было установлено, что дефицит магния способствует развитию плацентарной недостаточности с 12 - кратным увеличением количества случаев задержки развития [31]. При наличии у беременной НДСТ нарушается созревание плаценты, развивается плацентарная недостаточность, тяжесть которой в значительной степени обусловлена преимущественной локализацией диспластикозависимых изменений и присоединившихся вследствие этого осложнений беременности и родов для матери и плода. В то же время, магний является далеко не единственным эссенциальным микроэлементом, необходимым для поддержания структуры СТ [33, 34].

Систематический анализ молекулярнофизиологических синергидных эффектов воздействия железа, марганца и меди на СТ показал, что, помимо

профилактики анемии, эти микроэлементы характеризуются специфическим воздействием непосредственно на соединительную ткань. В частности, железо и медь необходимы для поперечной сшивки волокон коллагена и эластина, в то время как марганец необходим для синтеза протеингликановой основы СТ [33, 100].

Таким образом, комплексное изучение взаимодействий между проявлениями НДСТ, метаболизмом соединительной ткани, такими микроэлементами, как железо, медь, марганец и осложнениями беременности и родов представляет собой весьма перспективное направление исследований.

Тенденция к несвоевременному завершению беременности – одна из ведущих в структуре осложнений гестационного процесса. Так, угроза прерывания беременности до 12 недель встречается у таких пациенток по данным разных авторов с частотой от 20 до 50%, с 12 до 22 недель – с частотой 42%, роды в сроке 34-37 недель происходят у 19,7-31% женщин. Преждевременные роды происходят по причине несвоевременного излития околоплодных вод, которое встречается в половине всех случаев акушерских исходов беременности – от 48,6% до 56,9%. Разрыв плодных оболочек связывают не только с инфекционным фактом, но и с характерными особенностями коллагена, входящего в их состав [138, 143].

Для структуры осложнений второй половины беременности, развивающейся на фоне НДСТ, характерно: преэклампсия – до 52% всех случаев наблюдения, плацентарные нарушения – у каждой третьей пациентки, задержка развития и гипоксия плода. Степень тяжести этих осложнений находится в прямой зависимости от выраженности проявлений НДСТ. Высокая частота встречаемости и сочетаемости осложнений, связанных с неполноценной имплантацией и недостаточной инвазией трофобласта на ранних сроках беременности, которые, в свою очередь, обусловлены нарушениями в системе гемостаза.

У беременных с НДСТ тяжёлой степени в 50% случаев роды приобретают быстрый и стремительный характер. В то же время до 13% родов у пациенток с НДСТ осложняются первичной слабостью родовых сил или слабостью потуг. Среди рожениц и родильниц с НДСТ наблюдается в 1,7 раз чаще акушерские кровотечения, кроме того, распространён акушерский травматизм, который часто протекает с образованием гематом, требующих хирургического лечения, что объясняется слабостью коллагенового каркаса тканей и особенностями гемостаза [16, 20, 52].

Плотное прикрепление плаценты или его дефекты встречаются в группе пациенток с НДСТ, по данным разных авторов, в 6-10% всех случаев родов, что существенно выше, чем в группе пациенток без НДСТ [52, 66].

В некоторых работах, посвящённых изучению особенностей течения беременности и родов у пациенток с НДСТ, выявляется достоверное снижение уровня тромбоцитов уже в первом триместре беременности, по сравнению со здоровыми пациентками. Явления тромбоцитопатии часто сопутствуют НДСТ. Некоторые авторы предложили включить в комплекс обследования пациентов с наследственными тромбоцитопатиями определение маркеров НДСТ и показали наличие самостоятельного мембранного дефекта тромбоцитов при данной патологии, сопровождающегося нарушением реакций высвобождения и транспорта внутриклеточного кальция, обусловленного недостаточностью коллагенового каркаса ретикулярной сети тромбоцитов, что ведёт к их астенизации [1, 58, 61].

Нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза при НДСТ могут реализоваться как в виде повышенной кровоточивости, так и в виде тромбозов, вследствие преждевременной реакции высвобождения [1, 58, 116, 117]. Для состояния системы гемостаза у пациентов с НДСТ свойственен дуализм в виде сочетания тромботических и геморрагических проявлений.

Соотношение их сочетаний по данным некоторых авторов составляет от 78/22 до 93,5/6,5 [27].

В развитии тромбоваскулярной патологии важную роль играет гомоцистеин, уровень которого в крови более 8-10 мкмоль/л является фактором риска тромбоэмболических осложнений.

Концентрация гомоцистеина во время беременности в норме снижается более чем на 50% к двадцатой неделе, в дальнейшем концентрация гомоцистеина остаётся неизменной до родов. Последствия развития гипергомоцистеинемии во время беременности – привычная потеря плода, инфаркты и отслойка материнской части плаценты, гестозы, пороки внутриутробного развития у плода, хроническая плацентарная недостаточность разной степени компенсации [63] – все те осложнения, которые характерны для течения беременности у пациенток с НДСТ. В литературе имеются данные, что для пациентов с гипергомоцистеинемией крайне характерны те же стигмы дизэмбриогенеза, которые встречаются у пациентов с НДСТ, например – длинные конечности, деформации грудной клетки, патология позвоночного столба, вальгусная деформация коленных суставов, склонность к переломам и так далее [58]. Таким образом, хотя в литературе и не удаётся найти информацию о сочетании НДСТ с аномалиями метаболизма гомоцистеина, косвенные данные свидетельствуют о возможной взаимосвязи этих двух состояний.

Наиболее чувствительными к нарушению гемостаза клинико-лабораторными тестами являются увеличение длительности кровотечения и увеличение времени в тромбиновом тесте, при нормальных значениях прочих классических коагулометрических тестов [63]. Современный взгляд на теорию дисфибриногенемий предполагает выявление у пациента не только таких маркеров, как наследственная предрасположенность, кровоточивость, удлинение протромбинового, а так же низкий уровень фибриногена плазмы

(по функциональным тестам), но и обязательное исследование функции печени, и определение антигенного уровня фибриногена. Но ни в одном из отечественных руководствах для врачей эти последние критерии не упоминаются [63].

В повседневной клинической практике обращают внимание на следующие возможные признаки дисфибриногенемий [64]:

- рецидивирующий геморрагический синдром, преимущественно по микроциркуляторному типу;
- указания на доминантный тип наследования его у кровных родственников;
- плохое заживление ран с формированием келоидного рубцевания;
- характерные нарушения в системе гемостаза.

Все эти признаки прослеживаются у пациенток с НДСТ, так как этот синдром характеризуется наличием «материнского эффекта», микроциркуляторным типом кровоточивости, удлинением у части пациентов тромбинового времени и наличием келоидных рубцов.

Изменения при беременности затрагивают и систему фибринолиза, что проявляется увеличением содержания плазминогена параллельно сроку гестации, вместе с этим повышается уровень ингибитора активации плазминогена [65]. Лабораторно об активности процессов фибринолиза можно судить по уровню продуктов распада фибрина в крови. И фибриноген, и фибрин под действием плазмина распадаются на продукты деградации, но только продукты деградации сшитого фибрина содержат Д-димеры. Поэтому Д-димеры являются специфическими маркерами фибринолиза [66]. Как показала в своих исследованиях Е.Г.Кудинова, для пациенток с НДСТ характерен сдвиг физиологической адаптации коагуляции в сторону тромбофилии, что проявляется большой частотой встречаемости аномально увеличенных значений РФМК (растворимые фибринмономерные комплексы),

Д-димера и тромбина у каждой второй беременной с этим синдромом. У каждой пятой женщины с НДСТ и лабораторными признаками тромбофилии наблюдаются суб- или декомпенсированные формы плацентарной недостаточности. Частота рождения маловесных для срока беременности детей с признаками внутриутробной гипоксии у таких пациенток составляет 17-18%, в то время как для женщин без НДСТ этот показатель обычно не превышает 7% [67].

По данным литературы, в небольшом проценте случаев имеется дисфибриногемия, проявляющаяся спонтанным тромбообразованием [66]. Характерным клиническим маркером этого варианта является образование грубых келоидных рубцов в местах раневых дефектов. В этих случаях показатели коагулограммы будут противоположны тому, что было описано выше для дисфибриногемии с повышенной кровоточивостью. Так, в лабораторных анализах у этих пациенток будет фиксироваться укорочение протромбинового времени и соответственно, беспричинное, повышение в плазме уровня РФМК. Вместе с тем в исследованиях О.В. Козиновой было обнаружено, что для беременных с НДСТ характерен и геморрагический синдром, проявляющийся с ранних сроков беременности в виде носовых и десневых кровотечений, встречающихся у половины пациенток, обильных менструаций в анамнезе, лёгкого образования синяков [72, 151].

Таким образом, взаимосвязь между особенностями функционирования системы гемостаза и наличием у пациента НДСТ установлена и не вызывает сомнения. Частота подобного сочетания по данным литературы колеблется в широких пределах и составляет от 20,2 до 76-78,9 % [72, 58]. Непосредственные механизмы гемостазиопатии весьма разнообразны и заключаются как во взаимодействиях факторов гемостаза с различными структурами соединительной ткани, так и в особенностях самих участников гемостатического процесса – тромбоцитов, сосудистой стенки, факторов

свёртывания крови. Высокий процент неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у беременных с НДСТ диктует необходимость поиска новых подходов к ведению этой группы пациенток, с учётом гемостазиологических особенностей. В генезе таких ключевых для исхода беременности осложнений, как гестоз и плацентарная недостаточность, лежит патологическая инвазия трофобласта [43, 47].

Сопутствующие этому гемостазиологические нарушения приводят к изменению реологии крови, способствуя снижению перфузии плаценты и замыкая порочный круг, приводящий к развитию и прогрессированию вышеуказанной патологии. Залог успешного исхода беременности в такой ситуации лежит в ранней, до 16-17 нед. профилактике и своевременной диагностике.

Большинство исследователей считают наиболее частым проявлением НДСТ в гинекологии генитальный пролапс [87, 47]. На сегодняшний день существует мнение, что патологические изменения соединительной ткани больше, чем роды и акушерские травмы тазового дна, способствуют развитию пролапса тазовых органов, и без НДСТ не возникает значительных изменений тазового дна после родов. Определено, что ведущее значение в возникновении пролапса гениталий имеют наследственные факторы, обуславливающие патологию соединительной ткани, а беременности и роды при этом становятся провоцирующим фактором в развитии пролапса [36, 53].

Типы коллагена различны у здоровых женщин и у женщин с пролапсом гениталий и недержанием мочи. Keane D.P. исследовал коллаген нерожавших женщин в предменопаузе и сравнил с аналогичной группой здоровых пациенток [37]. При анализе биоптатов эндопельвикальной фасции у нерожавших женщин с признаками стрессового недержания мочи имелось значительное снижение коллагена по сравнению со здоровыми. Основными факторами риска в развитии стрессовой инконтиненции считают изменение

СТ в сочетании с одним из перечисленных ниже факторов: беременность, возраст больной и гормональный статус.

По мнению Амирасламова [6], большинство авторов разделяют наследственные заболевания СТ на дифференцированные формы заболевания (обусловленные генетическими нарушениями (Марфана, Элерса–Данлоса)), и недифференцированные (не обусловленные генетическими нарушениями, но имеющие ряд клинических проявлений) формы с многоуровневым механизмом развития [61, 63, 65, 118].

Дифференцированная форма ДСТ имеет определённый тип наследования, выраженную клиническую картину, а также, в редких случаях, - установленные и изученные генетические или биохимические дефекты. Наиболее распространёнными заболеваниями СТ, относящимися к дифференцированным формам, являются синдромы Элерса-Данло и Марфана, несовершенный остеогенез, кавернозная гемангиома больших размеров и др. Интерес к данным патологиям в акушерстве связан с высоким риском формирования тромботических и геморрагических осложнений, которые, в свою очередь, многократно увеличиваются в течение беременности, родов и послеродового периода из-за гемодинамических и гормональных изменений [64, 76, 107, 189, 199].

Для предотвращения развития тяжёлых осложнений у беременных с дифференцированной ДСТ необходима своевременная диагностика данной патологии и ведение беременности и родов с учётом специфики выявленного синдрома. В настоящее время у беременных с данной патологией выявляется высокая частота акушерских и неонатальных осложнений, несмотря на тот факт, что частота встречаемости дифференцированных форм ДСТ очень низкая.

Так, например, высокие риски развития различных сердечно-сосудистых осложнений имеют беременные женщины с наличием синдрома

Марфана. Основными из различных причин формирования данных осложнений являются разнообразные гемодинамические перестройки в организме матери (увеличение сердечного выброса и объёма циркулирующей крови) при наличии коллагенопатии. В последнее время в англоязычной литературе описаны около 42 случаев, подтверждающих развитие различных осложнений, связанных с наличием синдрома Марфана у беременных женщин [57, 58, 189, 199]

Другой синдром - синдром Элерса-Данло. Данное заболевание также имеет разнообразную клиническую картину, генетические особенности, представленные в виде разнообразного типа наследования (аутосомно-доминантный/рецессивный или X-сцепленный) [18, 45, 187, 228]. Наибольшей опасностью из типов синдрома Элерса-Данло является IV (сосудистый) тип. Пациенты с данным типом имеют высокий уровень смертности от геморрагических осложнений, что необходимо учитывать при планировании беременности [18, 45, 57]. Различные синдромы дифференцированной ДСТ имеют высокие риски различных осложнений, угрожающих жизни человека.

В практике врача чаще встречаются недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани, которые не имеют выраженных клинических проявлений, в отличие от дифференцированных форм ДСТ, и нередко остаются вне поля зрения современного клинициста. Основная особенность НДСТ обусловлена генетической гетерогенностью. Помимо этого, универсальность поражения соединительно-тканых структур при НДСТ имеет отклик в поражении различных органов и систем, доля которых может осложняться различными патологическими состояниями.

По данным ряда авторов [61, 74, 117-120,] НДСТ может приводить к разнообразным хроническим заболеваниям, и они определяются в том случае, когда у пациенток наличие различных фенотипических признаков не может

быть отнесено к какой-нибудь дифференцированной форме заболеваний СТ [87, 91, 118].

Значимую роль в развитии ДСТ несут полиморфизмы генов, кодирующих как организацию, так и синтез коллагена, ответственные за образование структур матрикса, а также белков, участвующих в процессах фибрилlogenеза [24, 45, 57]. Также ряд авторов предполагает, что воздействие экзогенных факторов может приводить к диспластическим изменениям: экологические и социальные факторы, неадекватное питание, различные стрессовые ситуации [57]. Различные фенотипические проявления даже при синдромных формах обусловлены нарушением генов только в 11% случаев. По данным ряда авторов, проявления НДСТ связаны с влиянием различных факторов внешней среды [39]. Выделяют, в основном две причины формирования НДСТ: нарушение синтеза волокнистых структур соединительной ткани; нарушение синтеза основного вещества соединительной ткани [77, 82, 125].

По данным ряда авторов [24, 32, 45, 75, 100], дисплазия имеет следующие проявления:

- изменений на уровне генома человека;
- нарушение обмена белков и ферментов;
- нарушение обмена макро и микроэлементов.

К основным причинам развития ДСТ по данным ряда авторов [33, 57, 77, 82] относят:

- абнормальный процесс синтеза коллагена в клетках;
- синтез измененного коллагена и/или эластина;
- повышенная деградация коллагена и эластина;
- нарушения строения эластиновых и коллагеновых волокон в результате недостаточной сшивки белковых структур;
- перестройка ткани под воздействием аутоиммунных реакций и другие.

Одним из основных показателей метаболизма коллагена является содержание оксипролина. Оксипролин (производное пролина) — одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм этого белка. Около 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаемых из коллагеновых молекул, экскретируется с мочой. Только 1% оксипролина мочи находится в свободном виде, остальные 99% являются компонентами пептидов [101].

При нарушениях синтеза коллагена уменьшаются поперечные связи в фибриллах коллагена, что приводит к возрастанию содержания легкорастворимого коллагена. Поэтому у больных с нарушенным метаболизмом соединительной ткани увеличивается экскреция оксипролина с мочой, содержание его свободной фракции и уменьшается содержание связанной фракции. При этом выраженность биохимических изменений коррелируют с тяжестью патологического процесса [102].

Оксипролин в суточной моче обычно определяют по методике J. Bergman и R. Loxley (1969), в модификациях (Е.И. Дайхин и соавт., 1983; П.Н. Шараев, 1981)[101].

Магний необходим для нормального протекания физиологических и биохимических процессов, чем и обусловлена его важнейшая роль в обеспечении жизнедеятельности организма. Магний принимает участие в синтезе белков, жирных кислот и липидов, синтезе и распаде нуклеиновых кислот, является естественным физиологическим антагонистом ионов кальция. В мышечной клетке магний вытесняет кальций, обеспечивая процесс расслабления. Дефицит ионов магния занимает важное место среди патогенетических механизмов формирования дисплазии соединительной ткани. Имеются сведения, что в условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген [30, 32, 113].

Наиболее простым методом контроля магниевого дефицита является определение концентрации магния в сыворотке крови.

Таким образом, можно предположить, что у больных НДСТ имеется магниевая недостаточность, которая может способствовать возникновению различных изменений в половой системе женщин. Вместе с тем данные литературы по этому вопросу крайне ограничены, что отчасти явилось основой нашего интереса к более тщательному изучению роли магния в формировании таких состояний, как соединительнотканная дисплазия.

В ряде проведенных к настоящему времени исследований установлена принципиальная возможность уменьшения осложнений у беременных с НДСТ в результате лечения препаратами магния. Магний предупреждает обострения хронических воспалительных заболеваний и улучшает качество жизни. Однако, назначение внутрь неорганических солей магния в терапевтических дозах ограничено в связи с возможностью развития диареи. Терапия современными пероральными препаратами магния - такими, как «Магне В6» - приобретает особое значение во время беременности и в предродовом периоде вследствие высокой доказанной эффективности, значительного опыта их использования и высокой безопасности [34, 100].

У здорового человека концентрация магния в сыворотке крови поддерживается в достаточно узком диапазоне (норма 0,7–1,1 ммоль/л). Этот внеклеточный магний находится в непрерывном обмене с магниевыми запасами костей и мышечной ткани. Сбалансированная диета должна содержать ≈ 400 мг магния в сутки, из которого адсорбируется, как правило, около 200 мг. Поскольку коллагеновые волокна являются основной структурной поддержкой соединительной ткани, то избыток коллагеновых волокон или слишком малая активность коллагеназ приводит к увеличению плотности волокон и к формированию менее гибкой ткани. Наоборот, чрезмерная активность коллагеназ приведёт к неуправляемой фрагментации

коллагена, что делает ткань более аморфной. Непосредственно ионы Mg^{2+} не взаимодействуют ни с молекулами коллагена, ни с TIMP (тканевые или эндогенные ингибиторы металлопротеиназ) белками, так что эффект Mg^{2+} на активность коллагеназ особенно интересен.

Эффекты Mg^{2+} на соединительную ткань не ограничиваются коллагеном и коллагеназами. Микрофибрилы и эластин – основные компоненты гибких волокон. Деградация волокон эластина может значительно возрасти (в 2–3 раза) в присутствии Mg^{2+} [100]. Дефицит Mg^{2+} соответствует более низкой активности эластаз и большей концентрации гибких волокон [113, 137].

Медь влияет на активность более 30 ферментов, ответственных за окисление и клеточное дыхание, стимулирует выработку женских половых гормонов и тироксина, способствует синтезу гема, участвует в синтезе катехоламинов, меланина, миелина. Медь очень важна для образования соединительной ткани: хрящей, связок, стенок сосудов. При дефиците меди в период внутриутробного развития у плода могут развиваться пороки сердца. Основные физиологические функции меди связаны с её включением в состав ряда ферментов и белков: цитохромоксидазы, моноаминооксидазы, тирозиназы, супероксоддисмутазы, церулоплазмина, лизилоксидазы (участвует в образовании поперечных сшивок в молекулах коллагена и эластина). Дефицит меди обуславливает развитие железодефицитной анемии, сколиоза, остеопороза, образование аневризм стенок кровеносных сосудов, нарушение менструальной функции и т.д., всасывание меди происходит в желудке и тонком кишечнике. В крови Cu^{2+} связывается сывороточным альбумином и достигает печени. Выделяется с калом и мочой [8, 31, 128].

Ряд авторов [162] считает, что в основе нарушения при НДСТ лежат аутоиммунные процессы. Зарубежные авторы [163, 167] выделяют недифференцированную болезнь соединительной ткани (НБСТ). В данное понятие авторы приписывают наличие каких-либо характерных признаков и

симптомов, проявляющихся при системных аутоиммунных заболеваниях, но которые не подтверждаются при диагностике к каким-либо дифференцированным формам ДСТ, в частности ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), или заболевания, связанные с их нарушениями. НБСТ не характеризуется какими-либо возрастными рамками, однако максимальная частота встречаемости приходится на средний возраст людей. Также стоит отметить, что НДСТ у женского населения встречается в десятки раз чаще, чем у мужского [37, 125, 126].

Классификация патологии соединительной ткани является наиболее дискуссионным научным вопросом. Отсутствие единой классификации данной патологии свидетельствует о низком уровне изучения данной проблемы и отражает разногласие мнений различных исследователей.

В 1990 г. на симпозиуме в Омске [67, 142, 150], посвящённом проблеме врождённой системной дисплазии соединительной ткани, была принята классификация с выделением двух групп указанной патологии. Первая объединяет системные наследственные синдромы, такие, как синдром Марфана, Элерса-Данло, поликистоз почек у взрослых, мукополисахаридоз и другие. В группу недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) были включены наследственные заболевания соединительной ткани с локомоторно-висцеральными проявлениями.

Распространённость НДСТ среди всего населения России, например, по разным источникам колеблется в пределах от 20 до 60%. По данным исследования российских учёных, пациентки с этим синдромом чаще, чем здоровые женщины, имеют осложнённое течение беременности и родов [37, 125].

Беременность у женщин с НДСТ часто сопровождается угрозой прерывания с формированием субхорионической гематомы в первом триместре, плацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией

плода, преэклампсиями, акушерскими кровотечениями, преждевременными родами и рядом других состояний [61, 65, 81, 83].

Многие авторы указывают на малую выявляемость, низкую распознаваемость и отсутствие чётких лабораторных критериев диагностики синдрома НДСТ. Синдром имеет особенность неожиданно реализовываться в крайне неблагоприятных последствиях, особенно в акушерской практике.

По этой причине важной является возможность раннего выявления групп больных с синдромом НДСТ на основе анализа имеющегося набора фенотипических (внешних) признаков, с целью дифференцированного подхода к тактике ведения беременности у таких пациенток [71, 78, 117 – 120, 45, 61, 101-103].

Внешние признаки соединительнотканной дисплазии представлены конституциональными особенностями, аномалиями развития костей скелета, кожи и др. Пациентки с дисплазией соединительной ткани имеют астеническую конституцию: высокий рост, узкие плечи, дефицит массы тела. Нарушения развития осевого скелета могут быть представлены сколиозом, кифозом, воронкообразной или килевидной деформациями грудной клетки, ювенильным остеохондрозом [87, 91, 111, 117, 118].

Краниоцефальные аномалии соединительнотканной дисплазии нередко проявляются долихоцефалией, нарушениями прикуса, аномалиями зубов, готическим нёбом, несращением верхней губы и нёба [91, 111, 117].

Патология костно-суставной системы характеризуется О-образной или Х-образной деформацией конечностей, синдактилией, арахнодактилией, гипермобильностью суставов, плоскостопием, склонностью к привычным вывихам и подвывихам, переломам костей.

Со стороны кожных покровов отмечается повышенная растяжимость (гиперэластичность) или, напротив, хрупкость и сухость кожи. Нередко на коже без видимых причин возникают стрии, пигментные пятна либо очаги

депигментации, сосудистые дефекты (телеангиэктазии, гемангиомы) [27, 32, 88, 97, 132].

Слабость мышечной системы при соединительнотканной дисплазии обуславливает склонность к опущению и выпадению внутренних органов, грыжам, мышечной кривошее [87].

Из других внешних признаков соединительнотканной дисплазии могут встречаться такие микроаномалии, как гипо- или гипертелоризм, лопухость, асимметрия ушей, низкая линия роста волос на лбу и шее и др. [18].

Висцеральные поражения протекают с заинтересованностью ЦНС и вегетативной нервной системы, различных внутренних органов. Неврологические нарушения, сопутствующие соединительнотканной дисплазии, характеризуются вегетососудистой дистонией, астенией, энурезом, хронической мигренью, нарушением речи, высокой тревожностью и эмоциональной неустойчивостью [9].

Синдром соединительнотканной дисплазии сердца может включать в себя пролапс митрального клапана, открытое овальное окно, гипоплазию аорты и лёгочного ствола, удлинение и избыточную подвижность хорд, аневризмы коронарных артерий или межпредсердной перегородки [57, 103, 104, 127].

Следствием слабости стенок венозных сосудов служит развитие варикозного расширения вен нижних конечностей и малого таза, геморрой. Пациенты с соединительнотканной дисплазией имеют склонность к возникновению артериальной гипотензии, аритмий, атриовентрикулярных и внутрижелудочковых блокад, кардиалгий, внезапной смерти [88, 97, 132].

Кардиальным проявлениям нередко сопутствует бронхолёгочный синдром, характеризующийся наличием кистозной гипоплазией лёгких, бронхоэктазов, буллёзной эмфиземы, повторных спонтанных пневмотораксов [13, 15, 30, 48, 52].

Характерно поражение ЖКТ в виде опущения внутренних органов, дивертикулов пищевода, гастроэзофагеального рефлюкса, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [12].

Типичными проявлениями патологии органа зрения при соединительнотканной дисплазии служат близорукость, астигматизм, дальнозоркость, нистагм, косоглазие, вывих и подвывих хрусталика [18].

Со стороны мочевыделительной системы может отмечаться нефроптоз, недержание мочи, почечные аномалии (гипоплазия, удвоение, подковообразная почка) и пр. [74, 98].

Репродуктивные нарушения, ассоциированные с соединительнотканной дисплазией, у женщин могут быть представлены опущением матки и влагалища, метро- и меноррагией, самопроизвольными абортами, послеродовыми кровотечениями [20, 47].

Лица, имеющие признаки соединительнотканной дисплазии, склонны к частым ОРВИ, аллергическим реакциям, геморрагическому синдрому [49, 50].

Заболевания из группы соединительнотканной дисплазий не всегда диагностируются правильно и своевременно. Часто больные с теми или иными признаками дисплазии наблюдаются у врачей разных специальностей: травматологов, неврологов, кардиологов, пульмонологов, нефрологов, гастроэнтерологов, офтальмологов др. [13, 48, 21, 25, 58]

Распознавание недифференцированных форм соединительнотканной дисплазии усложняется отсутствием единых алгоритмов диагностики. Наибольшей диагностической значимостью обладает выявление совокупности фенотипических и висцеральных признаков [45, 57 – 59, 61, 66, 82, 117, 118, 124].

С целью обнаружения последних широко применяются ультразвуковые (ЭхоКГ, УЗИ почек, УЗИ органов брюшной полости), эндоскопические

(ФГДС), электрофизиологические (ЭКГ, ЭЭГ), рентгенологические (рентгенография лёгких, суставов, позвоночника и др.) методы [46, 159].

Выявление характерных полиорганных нарушений, главным образом со стороны опорно-двигательной, нервной и сердечно-сосудистой систем, с высокой степенью вероятности свидетельствует о наличии соединительнотканной дисплазии [12, 27, 74].

Ряд авторов полагает, что тяжесть НДСТ определяется клинической значимостью и числом фенотипических проявлений или «фенов». Для диагностики наличия НДСТ у беременных и, соответственно, прогнозирования возможных исходов беременности у данной пациентки представляет наибольший интерес определённый набор «фенов» ДСТ. Внешними проявлениями ДСТ, как правило, служат стигмы дизэмбриогенеза. Диагностическая значимость и клиническая оценка стигм дизэмбриогенеза различны [45, 57 – 59, 61, 66, 82, 117, 118, 124].

Существует несколько подходов к трактовке веса отдельных стигм и их необходимого количества для верификации диагноза ДСТ. Фенотипические признаки могут быть расценены как клинически значимый синдром ДСТ. Чем меньше этих признаков и чем слабее они выражены, тем больше оснований считать их вариантом нормального развития соединительной ткани [11]. Для диагностики синдрома ДСТ по В.А. Таболину, Н.П. Шабалову [13] критическим количеством признаков является наличие 6 и более стигм дизэмбриогенеза.

Смольнова Т.Ю. и соавторы полагают, что критерии диагноза ДСТ не являются постоянными на протяжении жизни индивида, и при постановке диагноза ДСТ с помощью фенотипических маркеров необходимо учитывать возраст [118].

Практически все авторы свидетельствуют о достаточно тесной связи между числом внешних фенотипических признаков ДСТ и частотой

выявления ДСТ внутренних органов. При выявлении 3-х и более стигм даже при отсутствии жалоб показано более тщательное соматическое обследование для диагностики патологии внутренних органов [65, 118].

Никифорова Н.В. [16] использует 2 группы признаков (фенотипические и висцеральные) для диагностики НДСТ, и при наличии 5 и более признаков у беременных выставляется диагноз НДСТ. Однако при этом не учитываются диагностическая информативность и значимость признаков.

В связи с этим критическое число признаков для диагностики НДСТ по-прежнему остаётся несогласованным.

Керимкулова В.А. [17] предлагает прогнозировать наличие НДСТ у беременных на основе 16 высокоинформативных признаков 1 и 2 ранга, включающих фенотипические и висцеральные маркеры дисплазии соединительной ткани. Наличие 2 и более признаков свидетельствует о недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Диагноз НДСТ ставится, если у пациентки найдено не менее 2 из 16 высокоинформативных фенов.

Эффект предлагаемого способа заключается в том, что он позволяет провести своевременную диагностику НДСТ у беременных и выявить группы риска акушерской патологии, а также прогнозировать и профилактировать осложнения беременности на этапах предгравидарной подготовки, в течение всей беременности, начиная с ранних сроков гестации, в родах и раннем послеродовом периоде. Данный подход позволяет значительно снизить частоту перинатальной заболеваемости и смертности. Способ отличается высокой чувствительностью (94%), специфичностью (100%), простотой и доступностью применения, т.к. для диагностики врачом будет использоваться минимально возможное число высокоинформативных признаков 1 и 2 рангов (1 - 16).

Однако такой подход не позволяет оценить степень выраженности НДСТ. Смольнова Т.Ю. [118] предлагает разделить все признаки НДСТ на три группы: малые признаки (оцениваются 1 баллом), большие признаки (2 балла), тяжёлые проявления и состояния (3 балла). Суммой набранных баллов характеризуется степень выраженности ДСТ. Маловыраженная ДСТ (лёгкая степень тяжести) – до 9 баллов, умеренно выраженная (средняя степень тяжести) – 10-16 баллов, выраженная (тяжёлая степень) – более 17 баллов [8].

Методы диагностики НДСТ дополняются исследованиями биохимических показателей крови, системы гемостаза, иммунного статуса, проводится биопсия кожи. В качестве метода скрининг-диагностики соединительнотканной дисплазии предложено проводить исследование папиллярного рисунка кожи для матери и плода при недифференцированной дисплазии соединительной ткани передней брюшной стенки: выявление неоформленного типа папиллярного рисунка служит маркером диспластических нарушений. Семьям, где имеются случаи соединительнотканной дисплазии, рекомендуется пройти медико-генетическое консультирование [24, 119].

Прогноз соединительнотканной дисплазии во многом зависит от степени выраженности диспластических нарушений. У пациентов с изолированными формами качество жизни может не нарушаться. У больных с полисистемным поражением повышен риск ранней и тяжёлой инвалидизации, преждевременной смерти, причинами которой могут выступать фибрилляция желудочков, ТЭЛА, разрыв аневризмы аорты, геморрагический инсульт, тяжёлые внутренние кровотечения [18, 57].

Проблема НДСТ по-прежнему является актуальной в акушерстве и гинекологии, так как частота встречаемости данного синдрома в популяции составляет 70-83%, в основном у женщин репродуктивного возраста [20, 47, 49, 57, 65, 66, 77]. Учитывая комплексное поражение органов и систем, НДСТ

может неблагоприятно влиять на течение беременности, родов, послеродового периода, перинатальную заболеваемость и смертность. Во время беременности, начиная с первого триместра, достаточно часто отмечается повышение выраженности симптомов НДСТ по направлению к третьему триместру.

Одним из распространённых осложнений первого триместра у женщин с НДСТ является ранний гестоз. Частота встречаемости данного осложнения составляет 49% [82]. Рядом авторов [84] выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести токсикоза и клинической картины.

По данным различных авторов [17, 42, 47, 82, 84], наличие угрозы прерывания беременности в первых двух триместрах, угрозы преждевременных родов у пациенток с НДСТ наблюдаются чаще, чем у здоровых пациенток. Одной из причин формирования привычного невынашивания у беременных женщин с данной патологией является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) [9, 35]. Нарушение состоятельности шейки матки возможно изучить через призму ДСТ, так как основным структурным компонентом шейки матки является соединительная ткань с высоким содержанием коллагена. От активности клеток соединительной ткани зависит функционирование шейки матки во время беременности и родов. Основным интересом представляет изучение ионов магния, который входит в состав вещества соединительной ткани и участвует в регуляции локального метаболизма.

У пациенток с НДСТ наблюдаются нарушения синтеза коллагена в фибробластах, которые обусловлены уменьшением количества ионов магния в крови.

Одним из наиболее опасных осложнений второго и третьего триместров беременности у женщин с НДСТ являлась преэклампсия [49 - 51, 79]. Данная патология течения беременности остаётся основной причиной, приводящей к

преждевременным родам и перинатальной гибели плода [10, 114, 135]. Отклонения у детей в физическом и психоэмоциональном развитии достаточно часто связывают с наличием осложнений во время беременности матери, такого как преэклампсия (ПЭ).

Существует множество теорий относительно этиологии и патогенеза ПЭ [10]. ПЭ является, по современным представлениям, является мультифакторным заболеванием, пусковым механизмом возникновения которого является эндотелиальная дисфункция. Однако до сих пор не существует единого мнения о том, как и почему при преэклампсии происходит повреждение функции эндотелиальных клеток. Очевидно, что существует несколько причин возникновения этого заболевания [135].

Одномоментный прорыв значительного количества плодных антигенов через трансплацентарный барьер в период интенсивного развития мозга плода или постепенное поступление их в течение длительного времени, а также замедление элиминации их обуславливают различные клинические проявления и варианты течения ПЭ [28, 49 - 51].

В результате нарушений инвазии цитотрофобласта изменяются адаптационные механизмы плаценты на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях [28, 49 - 51]. Ишемия плаценты провоцирует проникновение в организм матери факторов, разрушающих сосудистые эндотелиальные клетки, способствуя дисфункции многих систем организма. В этой связи плацента вызывает большой интерес как орган, продуцирующий широкий спектр биологически активных веществ, участвующих в развитии ПЭ [135].

Нарушение проницаемости плацентарного барьера для антигенов плода может быть обусловлено гипоплазией плаценты, недостаточностью инвазии цитотрофобласта в стенки маточноплацентарных сосудов, ранней незрелостью ворсин и развитием склероза с редукцией просвета сосудов. Из вышеизложенного следует, что плацентарная недостаточность (ПН)

различного генеза, сопровождающаяся структурными изменениями сосудов плаценты и повышением проницаемости плацентарного барьера, является как бы первым звеном в развитии ПЭ. Поэтому профилактика ПН с 14 -16-недельного срока гестации является основным методом предупреждения ПЭ [28, 49 - 51, 79, 114, 135].

Плацентарная недостаточность является частым осложнением течения беременности при НДСТ . При этом происходит нарушение в гемодинамике системы мать-плацента-плод: нарушение трофической, транспортной, эндокринной, метаболической функции плаценты, которые могут приводить к порокам развития плода [10, 46, 116]. Дистресс плода – это основное клиническое проявление ПН у беременных женщин с НДСТ. При нарастании тяжести ПН происходит прогрессирование вегетативной дисфункции [27]. Анализ показателей доплерометрии в маточных, плацентарных сосудах установил нарушения гемодинамики, которые наиболее часто проявляются увеличением периферического сопротивления в сосудах [127]. По данным ряда авторов [71] у беременных с пролапсом митрального клапана может наблюдаться внутриутробная задержка развития плода. Другие авторы [49 - 51], описывают возможность развития самопроизвольных выкидышей на различных сроках гестации, преждевременных родов и антенатальную гибель плода. Причины преждевременных родов разнообразны, однако в большинстве случаев основной причиной является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) [77]. У пациенток с ПМК достоверно выявлена положительная, сильная корреляционная зависимость между фенотипическими проявлениями НДСТ и частотой встречаемости преждевременных родов ($r=0,76$; $p<0,05$).

У пациенток с НДСТ чаще выявляется преждевременный разрыв плодных оболочек [114]. Основной причиной, приводящей к ПРПО является инфекционный фактор. По данным Т.Ю. Смольновой, частота встречаемости

ПРПО у беременных с различными проявлениями НДСТ составляет 38%. В рамках последних работ [124] также выявлено, что у пациенток с данной патологией частота ПРПО значительно выше. При микроскопическом изучении плодных оболочек, полученных от пациенток с дисплазией соединительной ткани, определялось утолщение компактного слоя амниона различной степени выраженности, за счёт разрастания коллагеновых волокон [124].

При изучении особенностей течения родов, связанных с НДСТ, отмечается менее продолжительная длительность родов, причём у первородящих с тяжёлой формой НДСТ, встречаемость быстрых и стремительных родов составляет около 50%. При лёгких формах НДСТ данный показатель значительно меньше и составляет около 12%. Также имеется исследование, в котором показано, что такие аномалии I периода родов, как слабость родовой деятельности с последующим родовозбуждением или родостимуляцией, у женщин с НДСТ наблюдались в 85%. Родоусиление во втором периоде проводилось у 78% пациенток, а использование вакуум-экстракции и акушерских щипцов наблюдалось в 3,3 % случаев.

Осложнения третьего периода родов в виде гипотонического кровотечения и геморрагического шока I-II степени выявлялось у 7% родильниц. Разрывы шейки матки и промежности различной степени у пациенток с НДСТ были диагностированы в 90% случаев. Такой высокий процент осложнений может быть связан с дефектом СТ. Угроза разрыва промежности с последующей эпизиотомией и перинеотомией выявлялась в 36% случаев, расхождение лонного сочленения в родах диагностировалось у 7% женщин с изучаемой патологией СТ. У пациенток с НДСТ частота встречаемости родового травматизма (разрывы влагалища и промежности, выворот матки) выше, чем в популяционной. По данным ряда авторов, женщины с тяжёлыми формами НДСТ имеют более высокий риск развития

выворота матки и гипотонических кровотечений в послеродовом периоде. Данные осложнения имеют корреляционную зависимость со степенью выраженности НДСТ и, при тяжёлых формах, достигают 38% [87].

В дальнейшем пролапс гениталий и выпадения шейки матки были диагностированы у 41% женщин с НДСТ. Данные осложнения были подтверждены клинической картиной (повышенная подвижность матки, опущение шейки матки ниже межкостистой линии) и ультразвуковым методом обследования [46].

Осложнения послеродового периода у рожениц с НДСТ достаточно часто осложняется субинволюцией матки и эндометритом [107]. Родовой травматизм новорожденных встречается в 34% случаев [20].

Стоит отметить, что особенности течения беременности, родов и раннего неонатального периода у пациенток с НДСТ достаточно противоречивы. При изучении пре-перинатальных исходов у женщин с одним из наиболее часто встречаемых проявлением ДСТ - пролапсом митрального клапана (ПМК), группой авторов были отмечены значительные увеличения частот осложнения течения родов и послеродового периода по сравнению со здоровыми женщинами [87, 103, 107]. Ряд других авторов данные особенности не выявляют [10]. Они подтверждают, что пациентки с изолированным ПМК не имеют отличия в частоте встречаемости осложнения течения беременности, роды проходят при доношенном сроке беременности, а новорожденные имеют нормальные массо-ростовые показатели. В то же время, И.В. Елисеева и соав. (2003) указывают на высокую частоту осложнений родов и послеродового периода у пациенток с ПМК, которая в несколько раз больше, чем у соматически не отягощённых женщин [83].

Другой основной признак проявления НДСТ является миопия. Во время беременности и родов возможно прогрессирование близорукости, и формирование отслойки сетчатки. Основной причиной отслойки сетчатки

является повышение нагрузки и значительное изменение гемодинамики во время второго периода родов. Достаточно часто офтальмологи при наличии миопии высокой степени без каких-либо изменений на глазном дне рекомендуют исключать потужной период во время родов. В связи с этим увеличивается частота наложения щипцов и вакуум-экстракторов. Данное увеличение приводит к повышению развития послеродовых гнойно-септических осложнений, которые могут оказать серьёзную угрозу здоровью женщины. В Украине частота оперативных родоразрешений, связанных с миопией различной степени, составляет 21% [60]. Прогрессирование нарушения зрения в послеродовом периоде не было выявлено ни у одной пациентки, в связи с чем авторы рекомендуют вести роды через естественные родовые пути всем пациенткам с миопией различной степенью осложнения, включая миопию высокой степени.

По данным ряда авторов [63, 128], у пациенток с признаками НДСТ рождаются дети с более низкими массо-ростовыми показателями и более низкой оценкой состояния по шкале Апгар, чем у детей, матери которых не имеют каких либо фенотипических признаков проявления недифференцированных форм ДСТ. А.В. Клеменов и соавторы [63, 128] считают, что у матерей с НДСТ различной степени достоверно чаще рождаются недоношенные дети или с задержкой внутриутробного развития. Четверть детей рождаются с асфиксией различной степени тяжести, а гипотрофия выявляется в 23% случаев. По данным [41] авторов в 21 - 48% случаев новорожденные имеют нарушения мозгового кровообращения. Нарушения ранней адаптации встречается у 7-28% [57] новорожденных (первоначальная потеря массы и её позднее восстановление).

Женщины с НДСТ имеют предпосылки к рождению детей с проявлением различных фенотипических признаков: дисплазия ушных раковин, узость носовых каналов, плосковальгусные или плосковарусные

стопы, дисплазия тазобедренных суставов, различные аномалии развития сердечно-сосудистой системы [63, 83].

Высокая частота выявляемости ДСТ в педиатрии сохраняет проблему актуальной и в акушерстве в качестве выявления факторов риска и дифференциальной диагностики. Выраженная полиорганность изменений и комплексная терапия у детей с НДСТ указывают на необходимость изучения данной патологии. Рост частоты патологий опорно-двигательного аппарата, регистрируемый в последние десятилетия во всем мире, плотно взаимосвязан с увеличением частоты распространённости фенотипических проявлений ДСТ. Такие особенности возникают вследствие генетического накопления различных полиморфизмов генов, отвечающих за гомеостаз СТ, их различных модификаций, возникающих под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды (несбалансированное питание, отсутствие различных физических нагрузок, изменение природных условий, повышение доз ионизирующей радиации и магнитного излучения) [13,50]. По данным С.А. Левенец (2006), среди подростков женского пола частота лиц с НДСТ значительно выше у девушек с нарушениями менструального цикла. Однако авторам не удалось выявить определенные маркеры нарушения репродуктивной системы.

В последнее время широко изучаются у детей клинко-морфологические признаки НДСТ сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального и трикуспидального клапанов, наличие дополнительной хорды левого желудочка). Также отмечают повышение частоты выявления нарушений ритма сердечных сокращений при НДСТ (11–76% малые аномалии сердца), снижение сократительной деятельности, низкая переносимость различных физических нагрузок, повышенный риск развития лёгочной гипертензии, инфекционного эндокардита и внезапной смерти [26, 81, 88, 104, 110]. Рядом авторов выявлена достоверная корреляционная зависимость

между выраженностью клинических проявлений НДСТ и нарушением проводимости сердца в виде фибрилляции предсердий [97]. Различные аритмии входят в группу синдромов, определяющих танатогенез у людей с дифференцированной ДСТ [97]. Ряд авторов относит синдром ранней реполяризации желудочков [27] к одному из признаков проявления НДСТ сердца, так как он часто сочетается с наличием аномальных хорд в полости левого желудочка и пролапсом митрального клапана. По данным авторов [125, 146] при НДСТ часто встречаются вегетососудистые нарушения (до 96 %). Эмоциональные нарушения [9] в сочетании с НДСТ встречаются в 40% случаев: невротическая реакция, тревожно-фобическая реакция и астенические проявления. Недифференцированная форма ДСТ оказывает существенное влияние в возникновении синдрома вялого ребёнка. Особенность данной патологии является формированием части больных в первый год жизни мышечной гипотонии синдрома Элерса–Данло. У детей с недифференцированной дисплазией СТ характерно специфическое течение бронхиальной астмы. При этом провоцирующими факторами часто являются эмоциональные расстройства и физическая нагрузка [13, 70].

Сочетание НДСТ с патологией органов мочевыделительной системы у родственников свидетельствуют о патологии почек у ребёнка в 90% случаев [11]. Заболевания почек выявляется чаще у детей с наличием ДСТ. Это могут быть такие поражения как дивертикулёз мочевого пузыря, поликистоз, нефроптоз, нарушение анатомии чашечно-лоханочной системы, порок развития в виде удвоения мочевыводящих путей или почек, пролапс гениталий, расширение почечных сосудов [11, 23, 62, 70, 105, 131, 143]. Аномалии желчного пузыря, согласно результатам С.М. Гавалова [23], встречаются практически у каждого ребёнка с НДСТ, хронические гастродуодениты с дуоденогастральным и гастроэзофагеальным рефлюксами – у 11% детей. При изучении микробиоты толстой кишки, дисбиотические

изменения выявлены в 93% случаев, в сочетании с различными хронической заболеваниями и в 75% детей без таковой.

Таким образом, показанные выше данные свидетельствует о высоком вкладе НДСТ в формирование различных акушерских и перинатальных осложнений. Представляемые в настоящее время данные различных исследований, в основном посвящены изучению особенности течения беременности, родов и послеродового периода при различных клинических проявлениях недифференцированной дисплазии СТ (варикозная болезнь, пролапс митрального клапана, миопия и др.). До конца не освещены вопросы комплексной оценки акушерских и перинатальных исходов с учётом степени НДСТ. В свою очередь отсутствие единой классификации изучаемой патологии является причиной для создания таковой. В настоящее время актуальным является проведение исследования по изучению комплексного влияния НДСТ на течение беременности, родов послеродового и неонатального периодов, анализ современных классификаций НДСТ, и определение доли значимости в развитии акушерских осложнений.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Исследование данной диссертационной работы проведено на базе Донецкого Республиканского центра охраны материнства и детства, кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО в соответствии с поставленными целью и задачами.

На первом этапе был проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья включенных в исследование женщин, для чего были изучены 647 историй родов пациенток, наблюдавшихся и родоразрешённых в Донецком Республиканском центре охраны материнства и детства с 2013 по 2016 годы. Выявлена частота и характер гестационных осложнений у женщин с НДСТ в зависимости от степени выраженности фенотипических и висцеральных признаков нарушения соединительной ткани.

На втором этапе с учётом добровольного информированного согласия на участие в проводимом исследовании были сформированы группы для проведения клинического анализа и сравнения течения и исхода беременности, и родов у женщин с клиническими проявлениями дисплазии соединительной ткани при традиционном разработанном терапевтическом подходе. В основную группу вошли 47 беременных с НДСТ и гестационными осложнениями, которые были обследованы и пролечены по разработанному патогенетически обоснованному алгоритму. В группу сравнения - 45 беременных с НДСТ и гестационными осложнениями, которые были обследованы и пролечены по традиционным схемам. Контрольную группу

составили 30 беременных без признаков НДСТ, без гестационных осложнений и нарушений в работе ФПК. Были изучены морфологические особенности плаценты, пуповины и плодных оболочек и состояние фетоплацентарной системы у родильниц с НДСТ.

На основании полученных и проанализированных результатов была разработана поэтапная программа оказания лечебно-профилактической помощи беременным с НДСТ. Разработанная программа включает комплекс патогенетически обоснованных диагностических, профилактических и лечебных мероприятий по ведению беременности и родов. Дизайн исследования отражен на рисунке (Рисунок 3).

Дизайн исследования



Рисунок 3 Дизайн исследования

Факторы риска:

- Фенотипические признаки по шкале Кадуриной, критерии выраженности НДСТ по шкале Смольновой (Таблица 1)
- Снижение содержания в крови микроэлементов Mg и Ca
- Нарушение синтеза и распада белка

Таблица 1 Критерии степени выраженности ДСТ (по Смольновой, 2003)

Клинические и анамнестические признаки НДСТ	
Малые признаки Значимость 1 балл	<p>Астенический тип телосложения или недостаточная масса тела</p> <p>Отсутствие стрий на коже передней брюшной стенки у женщин, имевших в анамнезе роды</p> <p>Нарушение рефракции и аккомодации в возрасте до 40 лет</p> <p>Мышечная гипотония и низкие показатели манометрии</p> <p>Уплотнение свода стопы</p> <p>Склонность к лёгкому образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей</p> <p>Кровотечение в послеродовом периоде</p> <p>Вегетососудистые дисфункции</p> <p>Нарушение сердечного ритма и проводимости (ЭКГ)</p>

Критерии включения:

- Возраст беременной 18 – 45 лет
- Срок гестации до 12 недель
- Наличие у беременной фенотипических признаков НДСТ средней степени (10-16 баллов по шкале Смольновой)

- Добровольное информированное согласие на участие в проводимом исследовании

Критерии исключения:

- Дифференцированные формы ДСТ
- Тяжелая экстрагенитальная патология
- Многоплодная беременность

Таблица 1 Критерии степени выраженности ДСТ (по Смольновой, 2003).

Продолжение.

Клинические и анамнестические признаки НДСТ	
Большие признаки Значимость 2 балла	<p>Сколиоз, кифоз, кифосколиоз</p> <p>Плоскостопие II-III степени</p> <p>Эластоз кожи</p> <p>Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжениям связочного аппарата суставов</p> <p>Склонность к аллергическим состояниям и простудным заболеваниям</p> <p>Тонзилэктомия</p> <p>Варикозная болезнь, геморрой</p> <p>Дискинезия желчевыводящих путей</p> <p>Нарушение эвакуационной функции ЖКТ</p> <p>Угроза преждевременных родов на сроке 32 -35 недель беременности, преждевременные роды</p> <p>Быстрые и стремительные роды в анамнезе с гипотоническим кровотечением или без него в III периоде родов</p> <p>Пролапс, гениталий и грыжа у родственников I линии</p>

Таблица 1 Критерии степени выраженности ДСТ (по Смольновой, 2003).
Продолжение

Клинические и анамнестические признаки НДСТ	
Тяжёлые проявления и состояния, приведшие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, приведшие к нарушению функции органов (3 балла)	Грыжи Спланхноптоз Варикозная болезнь и геморрой (оперативное лечение), хроническая венозная недостаточность с, трофическими нарушениями Привычные вывихи суставов или вывихи более 2 суставов Нарушения моторной функции ЖКТ, подтвержденные рентгенологическими и рентгеноскопическими методами Дивертикулы, долихосигма Поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции

Сумма баллов:

до 9 баллов – лёгкая степень тяжести (маловыраженная)

10 – 16 баллов – средняя степень тяжести (умеренно выраженная)

17 баллов и более – тяжёлая степень (выраженная)

Всем пациенткам присвоены степени выраженности НДСТ по различным существующим классификациям. В таблице 1 представлены критерии оценки степени выраженности НДСТ по Смольновой Т.Ю. [118].

В соответствии со шкалой, предложенной автором, признаки синдрома НДСТ разделены на три группы: малые признаки (оцениваются 1 баллом), большие признаки (2 балла), тяжёлые проявления и состояния (3 балла). Автор оценивает 1 баллом астеническое телосложение, отсутствие стрий на передней брюшной стенке у рожавших женщин, уплощение свода стопы, мышечную гипотонию и др. В 2 балла оценивается искривление позвоночника, плоскостопие II-III, угроза преждевременных родов на сроке 32-35 недель

беременности, преждевременные роды в анамнезе, др. Тяжёлые проявления и состояния, приведшие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, приведшие к нарушению функции органов оцениваются 3 баллами (грыжи, привычные вывихи суставов или вывихи более 2 суставов, дивертикулы, долихосигма, поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции).

Суммой набранных баллов характеризуется степень выраженности ДСТ. Маловыраженная ДСТ (легкая степень тяжести) – до 9 баллов, умеренно выраженная (средняя степень тяжести) – 10–16 баллов, выраженная (тяжелая степень) – более 17 баллов.

Проанализированы данные соматического здоровья и акушерско-гинекологического анамнеза включённых в исследование пациенток. Учитывали средние антропометрические показатели, социальный статус, экстрагенитальную патологию, акушерский анамнез, наличие инфекций, др.

2.2 Методы исследования

В работе использованы современные высокоинформативные методы исследования, с применением реактивов и аппаратуры ведущих фирм-производителей лабораторного оборудования.

При проведении исследований основными принципами были следующие:

- тщательное изучение проспективных данных;
- сопоставление клинического течения беременности, родов, состояние плода и новорожденного с морфологическими особенностями плаценты, пуповины и плодных оболочек у рожениц с НДСТ;
- максимально приближённые друг к другу сроки исследования биохимических, гемостазиологических параметров, микробиологического,

гистологического исследований, применение для определения состояния плода функциональных методов исследования;

- использование для обработки и анализа полученных результатов различных методов статистической обработки.

У всех пациенток изучались данные соматического и акушерско-гинекологического анамнезов.

Объективное обследование включало общий осмотр, при котором оценивали состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной и мочевыделительной систем.

При наружном акушерском исследовании определяли положение, предлежание, позицию плода, характер его двигательной активности, определяли частоту сердечных сокращений плода, тонус матки, степень напряжения её стенок, соответствие размеров матки сроку гестации, состояние рубца (при наличии) на передней брюшной стенке. При доношенной беременности вычисляли предполагаемую массу плода по формулам (Жордания, Джонсона, Рудакова). При гинекологическом осмотре обращали внимание на характер выделений, состояние шейки матки.

Всем пациенткам проводились стандартные лабораторные исследования: определение группы крови и резус-фактора, клинические и биохимические анализы крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, анализ мазка влагалища. При наличии воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы, план обследования дополнительно включали анализ мочи по Нечипоренко, пробы Зимницкого, бактериологическое исследование мочи и содержимого влагалища, УЗИ почек.

Анализ показателей периферической крови проводили с использованием гематологического анализатора BC-3000Plus фирмы Mindray (Китай). Для исследования мочи применяли фотометр (анализатор мочи) Dirui H-100 фирмы Dirui Industrial (Китай).

Биохимические методы

Определение содержания общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, магния, кальция, меди, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на биохимическом анализаторе «StatFax 1904 Plus», производства фирмы Awareness Technology (США) с использованием стандартных компьютерных программ и реактивов. Уровень оксипролина в суточной моче определяли по методике J. Bergman и R. Loxley (1969), в модификациях (Е.И. П.Н. Шараев, 1981; Дайхин и соавт., 1983;).

Оценку сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза проводили по стандартным методикам и с использованием коагулографа К-3002 Optic фирмы KSELMED (Польша).

Функциональные методы исследования

Ультразвуковое исследование

Всем беременным проводился ультразвуковой скрининг в 12-20-32 с использованием ультразвуковых аппаратов «Medison Sono ACE R7» фирмы Samsung Medison (Корея), «Philips ENVisor C» (Нидерланды), работающих в реальном масштабе времени. Для оценки динамики роста плода и толщины плаценты использовались уравнения и нормативные таблицы, предложенные В.Н.Демидовым(1991). Зрелость плаценты определяли по критериям Р.А. Grannum (1979), учитывающим последовательность изменений, происходящих в ткани плаценты, базальном слое и хориальной мембране на протяжении II и III триместров беременности. Количество околоплодных вод оценивали визуально, выделяя нормальное количество вод, маловодие и многоводие.

Диагностика задержки развития плода основывалась на выявлении отставания численных значений всех фетометрических показателей или размеров живота плода от должных для данного срока беременности.

При заболеваниях почек проводили их ультразвуковое исследование (размеры, структура, состояние почечно-лоханочной системы, наличие конкрементов и т.д.).

Допплерометрическое исследование кровотока

Допплерометрия параметров кровотока в сосудах системы мать-плацента - плод проводилась при помощи ультразвуковых сканеров «Medison Sono ACE R7» фирмы Samsung Medison (Корея), «Philips ENVisor C» (Нидерланды) с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме пульсовой доплеровской волны. Кровоток в артерии пуповины измерялся при сканировании в непосредственной близости от пупочного кольца плода. Кривая скоростей кровотока (КСК) определялась в дуговых маточных артериях при поперечном сканировании матки в области нижнего маточного сегмента, на границе наружной и средней трети миометрия. Кровоток в средней мозговой артерии плода измерялся при горизонтальном сканировании головки плода на уровне ножек мозга и перекреста зрительных путей.

При оценке КСК вычислялось систолодиастолическое соотношение (С/Д), равное отношению максимальной систолической скорости кровотока. В случае нулевых и отрицательных показателей диастолического компонента кровотока использовался индекс резистентности (ИР). Для одновременного учёта изменений кровотока в маточно- и плодово-плацентарном звеньях рассчитывался плацентарный коэффициент (ПК). В качестве нормативных показателей КСК в маточной и пуповинной артериях мы использовали данные А.Н. Стрижакова и соавт. (1996). При этом за отклонение от нормальных значений принимались параметры, превышающие нормативы СДО для

маточной артерии и артерии пуповины более чем на два стандартных отклонения для соответствующего гестационного возраста. Параметры СДО в средней мозговой артерии у плода считали нормальными в случае превышения 4,4.

Аntenатальная кардиотокография

Для наблюдения за состоянием плода в III триместре гестации в 34 и 38 недель проводилась антенатальная кардиотокография методом неинвазивного ультразвукового зондирования, основанного на эффекте Доплера при абдоминальном расположении датчика. Исследование выполняли при помощи аппаратов 803 OA фирмы «HewlettPackard» (США), МТ-801 фирмы «Тоити (Япония) и современного многофункционального монитора «Феталгарт-2000», дополненного персональным компьютером с математическим обеспечением анализа кардиотокограмм в реальном масштабе времени. Запись осуществлялась в течение 60 минут в положении беременной на боку. Скорость движения бумаги составляла 1 см в минуту. При анализе кардиотокограмм определялся характер variability базального ритма сердечных сокращений плода, количество и амплитуда акцелераций, характер, амплитуда и количество децелераций, а также вычисляли интегрированный показатель состояния плода (ПСП) по формуле, предложенной В. Н. Демидовым (1991).

При интерпретации данных ПСП исходили из того, что его величина менее 1,0 указывает на отсутствие нарушения состояния плода; от 1,0 до 2,0 свидетельствует о начальных проявлениях внутриутробного страдания плода; от 2,0 до 3,0 - о выраженных нарушениях, более 3,0 - о тяжелом страдании плода.

Морфологические

Изучены последы, полученных в результате родоразрешения рожениц с НДСТ. Изучались морфометрические характеристики плаценты, пуповины и плодных оболочек, гистологические препараты.

Оценка течение родов и послеродового периода

Течение родов характеризовали: общая продолжительность родов, продолжительность безводного периода; пособия, оказываемые при родах, количество осложнений; оценка новорожденных по Апгар на 1 и 5 минуте.

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M), ошибки средней (m).

Достоверность различий между группами для несвязанных совокупностей определяли с помощью критерия Стьюдента. Проверка на нормальность распределения вероятностей в совокупности признаков проводилась по критерию согласия Пирсона. Вычисления были выполнены с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ «Statistica for Windows», версия 7, StatSoft Inc. (США). Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

Для решения задач исследования нами была сформирована основная группа – 47 беременных женщин с фенотипическими и висцеральными признаками НДСТ, которым проводилось лечение и сопровождение в течение всего срока по разработанному нами комплексу лечебно-профилактических мероприятий. Группу сравнения составили 45 беременных с НДСТ, ведение которых не включало разработанные нами мероприятия. В качестве контрольных показателей использовали данные обследования условно здоровых беременных.

По нашим данным средний возраст женщин с НДСТ составил $29,5 \pm 0,4$ года в основной группе, $31,3 \pm 0,8$ в группе сравнения, $30,4 \pm 1,2$ в контрольной группе ($p > 0,05$). Состав женщин обследованных групп в зависимости от социального положения достоверно ($p > 0,05$) не отличался (Таблица 2).

Таблица 2 Социальный статус обследованных женщин

Социальный статус	Основная группа (n=47)		Группа сравнения (n=45)		Контрольная группа (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Рабочие	13	27,7	14	31,1	8	26,7
Служащие	27	57,5	25	55,6	18	60,0
Домохозяйки	7	14,9	6	13,3	4	13,3

Примечание. Показатели не имеют достоверно значимых отличий от таковых в контрольной группе при ($p > 0,05$)

Домохозяйки составили в среднем от 13 до 15% (7 женщин – 14,9% основной группы, 6 – 13,3% группы сравнения, 4 – 13,3% контрольной). Около 30% составили женщины рабочих профессий (13 – 27,7%, 14 – 31,3%, 8 – 26,7% соответственно). Более половины пациенток в группах были служащими государственных предприятий и учреждений (27 – 57,5%, 25 – 55,6%, 18 – 60,0%).

Около 50% женщин во всех группах (24 пациентки – 51,0% в основной, 23 – 51,1% группы сравнения и 14 – 46,7% контрольной группы) оценили свой труд как лёгкий, 20% всех женщин (9 – 19,2% основной, 9 – 20,0%, 7 – 23,3% соответственно) занимались трудом средней тяжести, остальные (14 – 29,8%, 13 – 28,9%, 9 – 30,0% соответственно) оценивали свой труд как физически тяжёлый (Таблица 3).

Таблица 3 Характер труда обследованных женщин

Характер труда	Основная группа (n=47)		Группа сравнения (n=45)		Контрольная группа (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Тяжелый	14	29,8	13	28,9	9	30,0
Средней тяжести	9	19,2	9	20,0	7	23,3
Легкий	24	51,0	23	51,1	14	46,7

Примечание. Показатели не имеют достоверно значимых отличий от таковых в контрольной группе при ($p>0,05$)

Изучая анамнез в отношении перенесенных и сопутствующих настоящей беременности экстрагенитальных заболеваний установлено, что достоверных отличий в структуре перенесенных инфекционных заболеваний в группах не обнаружено (Таблица 4).

Таблица 4 Структура перенесенных инфекционных заболеваний
обследованных женщин

Перенесенные заболевания	Основная группа (n=47)		Группа сравнения (n=45)		Контрольная группа (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Корь	8	17,02	7	15,56	4	13,33
Краснуха	18	38,30	17	37,78	11	36,67
Эпидемический паротит	14	29,70	12	26,67	8	26,67
Коклюш	3	6,38	3	6,67	2	6,67
Ветряная оспа	17	37,17	16	35,56	10	36,67
Хронический тонзиллит	6	12,77	6	13,33	4	13,33
Хронический цистит	7	14,89*	6	13,33*	1	3,33

Примечание. *отличия достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой

В основной группе 8 женщин (17, 02%) женщин перенесли в детстве корь, в группе сравнения таких женщин было 7, что составило 15,56%. В группе здоровых беременных без НДСТ это показатель был достоверен ($p < 0,05$), чем у женщин с синдромом НДСТ (4 – 13,%). Достоверно более высокие показатели ($p < 0,05$) в сравнении с контролем свидетельствовали также, что в группе женщин с НДСТ выше доля тех, кто страдает хроническим циститом.

Краснухой переболело 40% обследованных, такое же количество женщин болело в прошлом ветряной оспой, 13% страдало от хронического тонзиллита. Достоверными ($p < 0,05$) были отличия по количеству женщин в группах с НДСТ, имевших хронический цистит: 7 пациенток в основной, что

составило 14,89% и 6 в группе сравнения – 13, 33%. В контрольной группе была одна женщина с хроническим циститом, что составило 3,33%.

В группах женщин с НДСТ нами были проанализированы распространенность соматические заболевания и наиболее частые жалобы беременных, которые представлены в таблице (Таблица 5).

Таблица 5 Соматический анамнез пациенток с НДСТ (n=92) и женщин контрольной группы (n=30)

Показатель	Основная группа (n=47)		Группа сравнения (n=45)		Контрольная группа (n=30)	
	n	%	n	n	%	n
Неврологические заболевания	5	10,64	4	8,89	2	6,67
Варикозная болезнь	16	34,04*	17	37,78*	3	10,00
Пролапс митрального клапана	3	6,38*	2	4,44*	0	0,00
Нефроптоз	3	6,38*	3	6,67*	0	0,00
Астеничное телосложение	8	17,02*	7	15,56*	2	6,67
Анемия	15	31,91*	15	33,33*	2	6,67
Гипертоническая болезнь	7	14,89	8	17,78	4	13,33
Хронические неспецифические заболевания легких	5	10,64*	5	11,11*	2	6,67
Запоры	18	38,30*	17	37,78*	3	10,00
Колиты	5	10,64*	4	8,89*	0	0,00
Геморрой	8	17,02*	7	15,56*	1	3,33
Заболевания щитовидной железы	2	4,26*	2	4,44*	0	0,00
Сахарный диабет	3	6,38*	2	4,44*	0	0,00
Вегето-сосудистая дистония	15	31,91*	13	28,89*	3	10,00

Примечание. * – показатели имеют достоверно значимое отличие от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$.

Разнообразие характерной для женщин с НДСТ соматической патологии так или иначе можно связать с признаками дисплазии соединительной ткани. Многие авторы объясняют наличие пролапса митрального клапана [127], нефроптоза [74], варикозной болезни [14], геморроя [12] проявлениями НДСТ. Для этих пациентов характерно также наличие вегето-сосудистой дистонии [26], анемии [27].

Гинекологические заболевания (Таблица 6) в анамнезе имели 29 (61,7%) женщин основной группы, 26 женщин группы сравнения (57,78%) и 5 женщин контрольной группы (16,67%). Нарушение менструального цикла диагностировано до беременности у 11(23,4%) женщин с НДСТ в основной группе, 11 (22,2%) – в группе сравнения, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от показателей в контрольной группе (2 - 6,7% соответственно).

Эрозией шейки матки страдали 16 женщин в основной группе (34,0%) и столько же в группе сравнения (35,6%), что достоверно ($p < 0,05$) превышало показатели контрольной группы – 2 (6,7%) пациентки. Эндометриозом в контрольной группе не болела ни одна пациентка, в основной группе 6 женщин (12,7%) и 5 (11,1%) пациенток группы сравнения имели в анамнезе эндометриоз. Достоверно превышала ($p < 0,05$) показатели группы контроля (1женщина - 3,3%) доля пациенток с хроническим аднекситом. В основной группе с НДСТ эта патология диагностирована у 11 (23,4%) женщин, в группе сравнения – у 10 (24,4%). В контрольной группе не было женщин с операциями на матке в анамнезе. В каждой из групп с НДСТ было по 3 прооперированные пациентки, что составило 6,4% всех женщин основной и 6,7% группы сравнения.

Таблица 6 Характеристика менструальной функции до беременности, а также гинекологический анамнез у женщин сравниваемых групп

Показатели	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
Менструальная функция (M±m):			
– Возраст менархе (лет)	13,7 ± 0,1*	13,9 ± 0,2*	12,6 ± 0,2
– Продолжительность менструаций (дни)	6,5 ± 0,2*	6,2 ± 0,3*	5,2 ± 0,2
– Продолжительность менструального цикла (дни)	31,3 ± 0,5	32,3 ± 0,4	29,6 ± 0,3
Гинекологические заболевания в анамнезе (абс. (%)):			
– Нарушение менструального цикла	11 (23,4%)*	10 (22,2%)*	2 (6,7%)
– Эрозия шейки матки	16 (34,0%)*	16 (35,6%)*	2 (6,7%)
– Эндометриоз	6 (12,7%)*	5 (11,1%)*	0 (0,0%)
– Хронический аднексит	11 (23,4%)*	10 (24,4%)*	1 (3,3%)
– Операции на матке	3 (6,4%)*	3 (6,7%)*	0 (0,0%)

Примечание. * – показатели имеют достоверно значимое отличие от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$.

Анализ детородной функции (Таблица 7), у обследованных женщин показал, что у 14 женщин контрольной группы беременность была первой. Это составило 46,7% от всех условно здоровых беременных. В группах женщин с НДСТ этот показатель достоверно ($p < 0,05$) отличался от контрольного, достоверных ($p < 0,05$) отличий средних значений между основной группой и

группой сравнения не установлено (18 женщин (38,3%) – основная; 17 (37,8%) – сравнения).

Таблица 7 Акушерский анамнез у женщин с НДСТ и в контрольной группе(абс. (%))

Группы	Беременностей у одной женщины			Родов у одной женщины		
	1	2	>2	1	2	>2
Основная, n=47	18 (38,3) *	12 (25,5)*	17 (36,2) *	25 (53,2)	14 (29,8) *	8 (17,0)*
Сравнения, n=45	17 (37,8)*	11 (24,4)*	17 (37,8)*	24 (53,3)	12 (26,7) *	9 (20,0)*
Контрольная, n=30	14 (46,7)	9 (30,0)	7 (23,3)	16 (53,3)	11 (36,7)	3 (10,0)

Примечание. * – показатели имеют достоверно значимое отличие от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$.

У женщин основной группы и группы сравнения показатели детородной функции были сопоставимы. Достоверно ($p < 0,05$) большая часть женщин с НДСТ в сравнении с контрольной группой имели повторную беременность и роды. Две беременности в анамнезе имели 12 (25,5%) женщин основной группы и 11 (24,4%) пациенток группы сравнения. Более двух беременностей имели по 17 женщин в каждой группе с синдромом НДСТ, что было достоверно ($p < 0,05$) больше, чем у женщин контрольной группы (7- 23,3%) и составило 36,2% в основной группе и 37,8% - группе сравнения.

К первым родам готовились 16(53,3%) женщин группы контроля, 25 (53,2%) пациенток основной группы и 24 (53,3%) группы сравнения. По этому показателю достоверных отличий не установлено. Однако в группах женщин с синдромом НДСТ достоверно ($p < 0,05$) больше в сравнении с контролем

было женщин, у которых роды были вторыми (14 (29,9%) – основная; 12 (26,7%) – сравнения). Более двух родов в анамнезе имели 3(10%) женщины контрольной группы, 8(17%) основной, 9 (20%) группы сравнения.

В обеих группах были женщины, которые перенесли самопроизвольные и осложненные аборты (Таблица 8). Осложненные аборты в анамнезе были у 4 женщин в каждой группе с синдромом НДСТ, что составило более 8% от всех женщин в группах. В группе здоровых женщин такая патология встречалась достоверно ($p < 0,05$) реже (2 женщины – 6,7%).

Таблица 8 Количество и характер абортов у женщин с НДСТ

Группы	Аборты	
	Осложненные, n (%)	Самопроизвольные, n (%)
Основная, n=47	4 (8,51)	7 (14,89)*
Сравнения, n=45	4 (8,89)	6 (13,33)*
Контрольная, n=30	2 (6,67)	1 (3,33)

*- $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля

Самопроизвольные аборты перенесли 7 (14,9%) женщин с НДСТ в основной группе и 6 (13,3%) – в группе сравнения. Это достоверно выше ($p < 0,05$), чем показатель группы контроля (1 женщина – 3,3%). Такие данные можно объяснить наличием дефекта соединительной ткани, который, вероятно, обуславливает сложности гестации на ранних сроках. При обследовании на наличие урогенитальных инфекций у 22% женщин с синдромом НДСТ выявлены хламидии, у 14% – микоплазма, у 15% уреаплазма, 8% - гарднерелла и у 9% - вирус простого герпеса, цитомегаловирус – у 3% беременных. Хламидии и уреаплазма, как известно,

повышает риск преждевременных родов. Состояние физиологического иммунодефицита, характерное для беременности, и отсутствие нормальной микрофлоры в момент заражения обуславливают повышенную восприимчивость плода к инфекциям.

Урогенитальные инфекции во время беременности могут стать пусковым фактором в развитии цистита, а при распространении инфекции — пиелонефрита. Для этого существует несколько предпосылок:

Секреция прогестерона приводит к снижению тонуса мочевыводящих путей, что ухудшает отток мочи и создает условия для инфекции.

— В первом триместре беременности в норме происходит незначительное снижение иммунитета. В результате увеличивается риск инфекционных осложнений.

— Увеличивающаяся матка давит на мочевой пузырь, что также ухудшает отток мочи, увеличивает вероятность заброса мочи из мочевого пузыря в мочеточники и почки (восходящая инфекция).

Хламидийная инфекция оказывает неблагоприятное воздействие на течение гестационного процесса, приводя к невынашиванию беременности, формированию хронической плацентарной недостаточности. Роды при хламидиозе чаще осложняются несвоевременным излитием околоплодных вод, слабостью родовой деятельности, аномалиями прикрепления плаценты, выше и частота преждевременных родов. Заражение новорожденных может происходить при прохождении через инфицированные родовые пути матери. Уреаплазма в сочетании с хламидиозом может вызывать воспалительные заболевания.

Герпес на ранних сроках беременности не так опасен, как во втором или третьем триместре. Это возникает из-за того, что вирус герпеса проходит через плаценту, которая начинает формироваться только после восьмой недели беременности. Однако, и в первом триместре есть опасность развития

самопроизвольного аборта. В третьем триместре первичное заражение матери вирусом простого герпеса может привести к развитию уродств плода, поражению головного мозга ребенка или к рождению мертвого плода.

Своевременное выявление инфицирования беременных возбудителями урогенитальных инфекций даже без наличия признаков клинического проявления позволяет предупредить многие осложнения гестации и родов.

Таким образом, анализ клинических данных женщин в исследуемых группах позволил удостовериться в том, что основная группа и группа сравнения по своим клиническим характеристикам и данным соматического, гинекологического и акушерского анамнеза отличаются от здоровых беременных и являются сопоставимыми между собой.

ГЛАВА 4**ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
(РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Для выявления факторов риска развития гестационных осложнений у беременных с НДСТ и формирования групп риска нами был проведен ретроспективный анализ 647 историй родов женщин с фенотипическими и висцеральными признаками дисплазии соединительной ткани, которые наблюдались и были родоразрешены в Донецком Республиканском Центре охраны материнства и детства. Известно, что беременные с признаками НДСТ составляют около 30% среди всех беременных. По данным ретроспективного исследования нами установлено, что для беременных с различной степенью выраженности НДСТ был характерен астенический тип телосложения, анализ соматической заболеваемости выявил превалирование вегетососудистой дистонии, варикозного расширения вен нижних конечностей, геморрой, пролапс митрального клапана и другие сосудистые нарушения. Характерными были также нарушения осанки, искривления позвоночника (Таблица 9). Со стороны органов зрения наиболее часто встречались миопия и астигматизм.

Патологическую картину определяли: нейроциркуляторная дистония, сосудистые нарушения и геморрагический синдром. К началу беременности 80,37% (520) пациенток с НДСТ страдали синдромом нейроциркуляторной дистонии легкой и средней тяжести. К III триместру беременности у каждой 4-ой (24,88%) беременной имело место тяжелое течение. Среди симптомов нейроциркуляторной дистонии лидировали пониженное артериальное давление (74,19% – 480 пациенток), сонливость (49,46% – 320), нестабильная артериальная гипертензия (37,09% – 240).

Клиническую картину синдрома сосудистых нарушений составили перебои в работе сердца 13,91% (90), сердцебиение и чувство нехватки воздуха 22,87% (148), онемение конечностей 36,17% (234).

Геморрагический синдром является одним из клинических проявлений мезенхимальных дисплазий и встречался у обследованных женщин в 69,86% случаев (425 беременных). Среди клинических проявлений синдрома преобладали носовые и (или) десневые кровотечения (49,46% - 320), легкое образование контактных подкожных гематом (23,18% - 150), варикозная болезнь нижних конечностей (21,95% - 142).

Таблица 9 Основные клинические синдромы, нарушения в работе органов и систем у женщин с НДСТ, выявленные при ретроспективном исследовании

Клинические синдромы, нарушения в работе органов и систем	Беременные с НДСТ, n=647	
	n	%
<u>Нейроциркуляторная дистония, в т.ч.:</u>	520	80,37
– гипотония	480	74,19
– сонливость	320	49,46
– нестабильная артериальная гипертензия	240	37,09
<u>Синдром сосудистых нарушений, в т.ч.:</u>	347	53,63
– перебои в работе сердца	90	13,91
– сердцебиение и чувство нехватки воздуха	148	22,87
– онемение конечностей	234	36,17

Таблица 9 Основные клинические синдромы, нарушения в работе органов и систем у женщин с НДСТ, выявленные при ретроспективном исследовании. Продолжение.

– варикозная болезнь нижних конечностей	142	21,95
<u>Геморрагический синдром, в т.ч.:</u>	403	62,29
– носовые и (или) десневые кровотечения	320	49,46
– легкое образование контактных подкожных гематом	150	23,18
<u>Нарушения костно-мышечного аппарата, в т.ч.:</u>	462	71,41
– нарушения осанки	360	55,64
– сколиоз II степени	167	25,81
– кифоз	30	4,64
– плоскостопие	42	6,49
– дисплазия тазобедренных суставов	35	5,41
<u>Нарушения органов зрения:</u>	169	26,12
– миопия	129	19,94
– астигматизм	58	8,96

Нарушения осанки имели 55,64% (360) женщин, сколиоз II степени – 25,81% (167) беременных с признаками НДСТ, кифоз 4,64% (30), плоскостопие 6,49% (42), дисплазия тазобедренных суставов 5,4% (35).

Миопия встречалась у 19,94% (129) женщин, а астигматизм у 8,96% (58) беременных.

Для выявления степени выраженности синдрома ДСТ использовали критерии Смольновой Т.Ю. (2003). В соответствии со шкалой, предложенной

автором, признаки синдрома НДСТ разделены на три группы: малые признаки (оцениваются 1 баллом), большие признаки (2 балла), тяжелые проявления и состояния (3 балла). В соответствии с методом определения выраженности НДСТ по критериям шкалы Смольновой все женщины были распределены на 3 группы (Таблица 10): 1 группа – НДСТ легкой степени (до 9 баллов), 2 группа – НДСТ средней степени тяжести (от 10 до 16 баллов), 3 группа – НДСТ тяжелой степени (более 17 баллов).

С признаками НДСТ легкой степени было выявлено 97 женщин (Таблица 10), что составило 14,99% от всех беременных с НДСТ. Во 2 группу попало 433 (66,93%) пациентки. С признаками тяжелой ДСТ выявлено 117 (18,08%) беременных.

Таблица 10 Распределение беременных с признаками НДСТ по степени тяжести проявлений ДСТ в III триместре по данным ретроспективного исследования

Группа	Степень выраженности признаков ДСТ, баллы	Кол-во беременных с НДСТ, (%)
1	Легкая, менее 9	97 (14,99)
2	Средняя, 10-16	433 (66,93)
3	Тяжелая, более 17	117 (18,08)
Всего		647 (100)

Анализ течения беременности и родов у женщин с выявленными признаками дисплазии соединительной ткани позволил установить, что по мере увеличения сроков гестации менялись факторы риска по возникновению акушерской патологии (Таблица 11).

Ранний токсикоз беременных с НДСТ по данным ретроспективного исследования наблюдался у 226 женщин, что составило более 34% всех

анализируемых случаев в I триместре беременности. Однако тяжелый токсикоз с угрозой прерывания беременности составил чуть менее 4% (25 женщин).

Таблица 11 Осложнения беременности и факторы риска акушерской патологии у беременных с признаками НДСТ

Сроки гестации	Осложнения беременности	Беременные с НДСТ		Факторы риска	Беременные с НДСТ	
		n	%		n	%
I триместр	Ранний токсикоз	226	34,93	Угроза прерывания беременности	25	3,86
II триместр	Преэклампсия средней степени тяжести	70	10,82	Дистресс плода	7	1,08
	Плацентарная дисфункция	214	33,08	Дистресс плода	190	29,39
III триместр	Преждевременный разрыв плодных оболочек	136	21,02	Преждевременные роды	136	21,02
	Истмико-цервикальная недостаточность	78	12,06	Преждевременные роды	78	12,06
	Преэклампсия средней степени тяжести и тяжелая	97	15,99	Преждевременные роды	84	12,98
Перинатальная гибель плода				4	0,62	

Во II триместре основными осложнениями была преэклампсия легкой и средней тяжести и плацентарная дисфункция. Преэклампсия средней тяжести диагностирована у 70 (10,82%) женщин с НДСТ. Она обусловила развитие дистресса плода у этих беременных. Плацентарная дисфункция выявлена у 214

(33,08 %) женщин во II триместре беременности. У большей части женщин (190 беременных) с этой патологией в сочетании с НДСТ выявлен дистресс плода, что составило почти 30% осложнений в этом периоде гестации.

Оперативное родоразрешение у беременных с НДСТ составило 35%, что в 3,5 раза выше, чем у здоровых беременных. Эти данные согласуются с результатами исследования Савельевой И.В. (2002 год). При этом, преждевременные роды у женщин с НДСТ были спровоцированы преждевременным разрывом плодных оболочек, истмико-цервикальной недостаточностью и преэклампсией средней тяжести и тяжелой преэклампсией. В четырех случаях у женщин с НДСТ на фоне тяжелой преэклампсии это привело к перинатальной гибели плода.

Нами были проанализированы осложнения беременности в зависимости от степени выраженности признаков НДСТ во II и III триместрах (Таблица 12). На основании анализа архивных материалов в ретроспективном исследовании мы пришли к выводу, что у женщин с легкой степенью выраженности фенотипических и висцеральных признаков НДСТ доля различных осложнений беременности в общей группе не превышала 5%. Так преэклампсия во II триместре диагностирована у 13 из 647 женщин с НДСТ, что составило 2%. В группе беременных с легкой степенью НДСТ этот показатель составил чуть более 13% от 97 женщин. Для II триместра в этой группе было характерно развитие плацентарной дисфункции – 28 (28,87 %) беременных. Однако в общей массе проанализированных показателей женщин с признаками НДСТ разной степени выраженности (n=647) это составило всего 4,32%.

Преждевременный разрыв плодных оболочек в этой группе в III триместре зарегистрирован у 15 беременных из 97 в этой группе, что составило 15,46%. Среди всех женщин с НДСТ их доля - 2,32%. Истмико-цервикальная недостаточность диагностированы у 12 женщин с легкой

степенью выраженности НДСТ, что составило в этой группе 12,37%. В общей массе беременных – это почти 2%. Преэклампсия средней тяжести у женщин этой группы диагностирован у 8 пациенток, что составило чуть более 1% от всех женщин с НДСТ.

Таблица 12 Осложнения беременности в группах женщин с НДСТ различной степени выраженности признаков

Триместр	Осложнения беременности	НДСТ легкой степени (n=97)			НДСТ средней степени (n=433)			НДСТ тяжелой степени (n=117)		
		n	%, n=97	%, n=647	n	%, n=433	%, n=647	n	%, n=117	%, n=647
II	Преэклампсия средней тяжести	13	13,40	2,0	39	9,0	6,02	18	15,39	2,78
	Плацентарная дисфункция	28	28,87	4,32	162	37,41	25,04	24	20,51	3,71
III	Преждевременный разрыв плодных оболочек	15	15,46	2,32	85	19,63	13,14	36	30,77	5,56
	Истмико-цервикальная недостаточность	12	12,37	1,86	39	9,0	6,04	27	23,08	4,17
	Преэклампсия средней тяжести и тяжелая	8	8,23	1,24	57	13,16	8,81	32	27,35	4,95

Поскольку группа женщин со средней степенью выраженности признаков НДСТ была самой многочисленной, то ее вклад в развитие осложнений беременности и родов был самым существенным. Более 25%

женщин с НДСТ и плацентарной дисфункцией во I триместре беременности имели среднюю степень выраженности висцеральных и фенотипических признаков НДСТ (162 беременные). Преждевременный разрыв плодных оболочек установлен у 85 беременных этой группы, что составило почти 20% в группе и более 13% от всех женщин с НДСТ. Истмико-цервикальная недостаточность (Рисунок 4, 5) диагностирована 39 женщин с НДСТ средней степени выраженности, что составило наибольшую долю в группах разной степени выраженности НДСТ. Преэклампсия в III триместре беременности установлена у 57 (13,16%) женщин в этой группе.



Рисунок 4

Рисунок 5

Цервикометрия у беременных с ИЦН на фоне НДСТ тяжести средней степени

Беременность в группе женщин с более выраженными признаками НДСТ во II триместре была осложнена преэклампсией у 18 пациенток из 117, что составило 15,39 % в группе. Но поскольку только 117 из 647 женщин с НДСТ, имели признаки НДСТ тяжелой степени, то общая доля этого осложнения составила всего 2,78 % среди всех женщин. Более 20% (24 пациентки) беременным в группе был выставлен диагноз плацентарная дисфункция. В общей массе всех женщин с признаками НДСТ это составило 3,71%.

В III триместре у беременных группы с синдромом НДСТ тяжелой степени преждевременный разрыв плодных оболочек диагностировали у 36 (30,77 %) пациенток. Истмико-цервикальная недостаточность – у 27 (23 %) женщин, преэклампсия – у 32 (27 %) беременных. Однако, относительно общего количества женщин с признаками НДСТ каждое из осложнений не превысило и 6%.

Таким образом, меньше всего осложнений во время беременности имели женщины с мало выраженными признаками НДСТ. Наиболее тяжело протекала беременность у женщин с НДСТ тяжелой степени. Однако, наибольшая доля осложнений установлена в группе женщин с признаками НДСТ средней тяжести. Это самая многочисленная группа среди анализируемых. По мнению Сторчак А.В. и соавт. (2012 год), беременность негативно влияет на течение НДСТ, поскольку степень выраженности признаков ДСТ у беременных, по их наблюдениям, усиливается от I к III триместрам. Возникает необходимость исследовать возможность профилактировать этот процесс с учетом патогенеза НДСТ.

ГЛАВА 5**ВЫРАЖЕННОСТЬ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ
У ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТАКТИКИ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК**

5.1 Особенности гестационного периода на фоне недифференцированной дисплазией соединительной ткани в исследуемых группах

На втором этапе нашего исследования был проведен проспективный анализ течения беременности и родов у 92 женщин со средней степенью тяжести НДСТ и 30 здоровых ровесниц без признаков НДСТ.

Основную группу (IO) составили 47 женщин, которым был проведен разработанный комплекс профилактических мероприятий для снижения риска акушерских осложнений. В группу сравнения (IC) были включены беременные с НДСТ, которые отказались от проведения разработанного комплекса профилактики акушерских осложнений. Контрольную группу (K) составили 30 условно здоровых беременных без признаков ДСТ.

Во II и III триместре беременности у обследованных женщин с НДСТ отмечено прогрессирование клинических проявлений сосудистой патологии. Пациенток беспокоили постоянные или приступообразные мигренеподобные головные боли, головокружения. Среди этих женщин высок процент метеочувствительных. Психоэмоциональные нагрузки у женщин с НДСТ провоцировали возникновения церебральных ангиодистоний. При волнении, испуге, боли у пациенток нередко возникали предобморочные состояния, обмороки. Нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции отмечались у значительного числа женщин. Клинически это проявлялось в

виде бледности, синюшности или мраморности кожи рук и ног, похолодания кистей рук и ступней ног, онемение кистей и стоп. Женщины предъявляли жалобы на боли различной локализации (Таблица 13). Грубых трофических расстройств при этом не отмечалось.

Таблица 13 Клинические показатели беременных с (НДСТ)

Показатель		Основная группа (n=47)		Группа сравнения (n=45)	
		II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
Уменьшение болей в пояснице	n	24	27	8	9
	%	51,06	54,45	17,78 ^o	20,00 ^o
Уменьшение болей в области сердца	n	37	40	10	11
	%	78,72	85,11 ^{II}	22,22 ^o	23,40 ^o
Уменьшение головных болей	n	33	36	9	10
	%	70,21	76,60	20,00 ^o	22,22 ^o
Нормализация тонуса матки	n	32	35	12	14
	%	68,08	74,47 ^{II}	26,67 ^o	31,11 ^o
Нормализация сна	n	40	42	8	8
	%	85,11	89,36	17,78 ^o	17,78 ^o
Седативный эффект	n	35	38	7	7
	%	74,47	80,85	15,56 ^o	15,56 ^o

Примечания: ^o – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе в аналогичном триместре при $p < 0,05$;

^{II} – показатели достоверно отличались от аналогичных во II триместре при $p < 0,05$.

По мере увеличения сроков гестации повышалась растяжимость кожи, гипермобильность суставов. Прогрессирование миопии при обследовании женщин со средней степенью выраженности НДСТ мы не установили.

На фоне разработанного лечения отмечено улучшения самочувствия беременных основной группы и уменьшение частоты различных жалоб (Таблица 13).

В процессе беременности происходит перестройка функций всех органов и систем, направленная как на обеспечение жизнедеятельности плода, так и на подготовку к процессу родов. В связи с этим необходимо, с одной стороны, увеличить коагуляционный потенциал крови, с другой - сохранить оптимальные показатели текучести крови в условиях возросшей потребности организма в кислороде. Необходимый уровень показателей гемостаза создается за счет повышения концентрации фибриногена, агрегационной активности тромбоцитов, снижения фибринолитической активности крови. По мнению Гаврилова О.К. (2000г.) большинство изменений свертывающей, гематологической, биохимической и иммунологической систем являются поздними проявлениями токсикоза и представляют собой лишь реакцию на длительное повреждение сосудов плаценты, почек и других тканей [19].

Общее количество белка при беременности увеличивается, но вследствие гемодилюции концентрация общего белка находится на нижней границе референсных пределов (Таблица 14).

В I триместре основные общеклинические и биохимические показатели крови беременных основной группы и группы сравнения достоверно отличались от показателей в контрольной группе. Однако достоверные отличия между показателями беременных в группах с синдромом НДСТ не были установлены.

Таблица 14 Некоторые лабораторные показатели у беременных сравниваемых групп в I триместре (M±m)

Показатель	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,12±0,31*	8,73±0,26*	7,13±0,05
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,31±0,09*	3,26±0,10*	4,24±0,08
Гемоглобин, г/л	101,69±1,37*	101,23±1,08*	123,97±1,40
Гематокрит, %	36,71±0,56	37,65±0,53	38,27±0,79
СОЭ, мм/ч	22,35±0,97*	20,12±0,89*	18,14±0,33
Глюкоза крови, ммоль/л	4,46±0,08	4,54±0,08	4,65±0,09
АСТ, Е/л	44,96±2,73*	47,29±2,58*	20,44±1,38
АЛТ, Е/л	34,81±1,79*	37,07±2,01*	20,04±1,23
Общий белок, г/л	59,52±0,66	59,07±0,52	61,54±1,29
Креатинин, мкмоль/л	66,86±1,19*	66,58±0,93*	59,97±1,77
Мочевина, ммоль/л	4,58±0,16	4,71±0,19	4,83±0,16
Билирубин общий, мкмоль/л	9,50±0,41*	10,93±0,63*	7,62±0,32

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;
показатели в основной группе и группе сравнения не имели достоверно значимых различий при $p > 0,05$.

Нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза (Таблица 15) при НДСТ могут реализоваться как в виде повышенной кровоточивости, так и в виде тромбозов, вследствие преждевременной реакции высвобождения [57-59]. Для состояния системы гемостаза у пациентов с НДСТ свойственен дуализм в виде сочетания тромботических и геморрагических проявлений.

Наиболее чувствительными к нарушению гемостаза клинико-лабораторными тестами являются увеличение длительности кровотечения и

увеличение времени в тромбиновом тесте, при нормальных значениях прочих классических коагулометрических тестов [211]. Современный взгляд на теорию дисфибриногенемий предполагает выявление у пациента не только таких маркеров, как наследственная предрасположенность, кровоточивость,

Таблица 15 Лабораторные показатели системы гемостаза у беременных исследуемых групп в I триместре (M±m)

Показатель	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	241,07±8,48	244,69±9,33	222,67±10,03
Фибриноген, г/л	2,14±0,08*	2,08±0,06*	2,89±0,14
АЧТВ. сек	28,47±0,56*	29,29±0,64*	35,07±0,75
ПТИ, %	106,79±2,24*	106,43±2,09*	92,10±1,01
АТ III, %	103,45±1,86	106,96±1,78	97,07±1,99
D-димер, мкг/мл	1,47±0,34*	1,25±0,11*	0,17±0,02
Na ⁺ , ммоль/л	135,28±8,83	128,17±5,78	148,01±11,96
K ⁺ , ммоль/л	4,26±0,68	4,38±0,21	3,90±0,18
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,11±0,03	2,09±0,02	2,17±0,09
Mg ²⁺ , ммоль/л	0,65±0,02	0,64±0,02	1,08±0,07

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;
показатели в основной группе и группе сравнения не имели достоверно значимых различий при $p > 0,05$.

удлинение протромбинового, а также низкий уровень фибриногена плазмы (по функциональным тестам), но и обязательное исследование функции печени, и определение антигенного уровня фибриногена. Но ни в одном из отечественных руководствах для врачей эти последние критерии не упоминаются [18, 46].

В повседневной клинической практике обращают внимание на следующие возможные признаки дисфибриногенемий [27, 58, 72]:

- рецидивирующий геморрагический синдром, преимущественно по микроциркуляторному типу;
- указания на доминантный тип наследования его у кровных родственников;
- плохое заживление ран с формированием келоидного рубцевания;
- характерные нарушения в системе гемостаза.

По мере увеличения срока беременности возрастает объем циркулирующей крови (ОЦК). Происходят так же определенные изменения качественного состава плазмы, что связано как с особенностями обмена веществ при беременности, так и с гемодилуцией, вследствие увеличения объема плазмы (Таблица 16).

Таблица 16 Некоторые лабораторные показатели женщин исследуемых групп во II триместре (M±m)

Показатель	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,89±0,19	10,53±0,26	8,66±0,13
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,52±0,07*	2,31±0,08*	3,38±0,06
Гемоглобин, г/л	107,49±1,07*	99,60±1,09* °	121,3±1,43
Гематокрит, %	34,79±0,40*	34,85±0,43*	38,20±0,79
СОЭ, мм/ч	27,32±0,74*	29,16±0,89*	24,97±0,36
Глюкоза крови, ммоль/л	4,46±0,08	4,54±0,08	4,65±0,07
АСТ, Е/л	33,22±1,28*	38,80±1,8* °	25,90±0,80
АЛТ, Е/л	32,39±1,82*	39,07±2,01* °	23,74±1,58

Таблица 16 Некоторые лабораторные показатели женщин исследуемых групп во II триместре (M±m). Продолжение

Общий белок, г/л	61,18±0,71*	59,07±0,52*	68,24±1,38
Креатинин, мкмоль/л	58,79±1,17*	64,92±1,07* ^o	38,94±0,91
Мочевина, ммоль/л	4,58±0,16	4,71±0,19	4,78±0,16
Билирубин общий, мкмоль/л	9,53±0,41	11,07±0,62	8,57±0,72

Примечания:

* показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;

^o – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе при $p < 0,05$.

Все эти признаки прослеживаются у пациенток с НДСТ, так как этот синдром характеризуется наличием «материнского эффекта», микроциркуляторным типом кровоточивости, удлинением у части пациентов тромбинового времени и наличием келоидных рубцов.

Изменения при беременности затрагивают и систему фибринолиза, что проявляется увеличением содержания плазминогена параллельно сроку гестации, вместе с этим повышается уровень ингибитора активации плазминогена [27, 72]. Лабораторно об активности процессов фибринолиза можно судить по уровню продуктов распада фибрина в крови. И фибриноген, и фибрин под действием плазмина распадаются на продукты деградации, но только продукты деградации сшитого фибрина содержат D-димеры. Поэтому D-димеры являются специфическими маркерами фибринолиза.

У женщин в группах с синдромом НДСТ концентрация D-димеров уже в I триместре достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе контроля (1,47±0,34 мкг/мл; 1,25±0,11 мкг/мл; контроль - 0,17±0,02 мкг/мл). Такая же тенденция сохраняется и во II триместре (Таблица 17). Однако в основной группе уже к

III триместру средние показатели в основной группе достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе сравнения.

Таблица 17 Лабораторные показатели системы гемостаза женщин исследуемых групп во II триместре ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	231,71 \pm 7,88	228,89 \pm 7,33	228,2 \pm 9,04
Фибриноген, г/л	3,04 \pm 0,08*	2,51 \pm 0,09* ^o	3,96 \pm 0,15
АЧТВ, сек	31,47 \pm 0,56	28,23 \pm 0,57*	32,14 \pm 0,65
ПТИ, %	106,79 \pm 2,24	106,43 \pm 2,09	91,74 \pm 1,23
АТ III, %	95,98 \pm 1,42	101,83 \pm 2,06*	92,77 \pm 2,17
D-димер, мкг/мл	0,84 \pm 0,08*	1,13 \pm 0,11*	0,39 \pm 0,04
Na ⁺ , ммоль/л	135,28 \pm 8,83	128,17 \pm 5,78	148,01 \pm 11,96
K ⁺ , ммоль/л	4,26 \pm 0,68*	4,38 \pm 0,21*	2,25 \pm 0,03
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,32 \pm 0,03*	2,39 \pm 0,02*	2,18 \pm 0,03
Mg ²⁺ , ммоль/л	0,74 \pm 0,02	0,63 \pm 0,02* ^o	0,73 \pm 0,05

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;

^o – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе при $p < 0,05$.

Как показала в своих исследованиях Е.Г. Кудинова, для пациенток с НДСТ характерен сдвиг физиологической адаптации коагуляции в сторону тромбофилии, что проявляется большой частотой встречаемости аномально увеличенных значений РФМК, Д-димера и тромбина у каждой второй беременной с этим синдромом. У каждой пятой женщины с НДСТ и лабораторными признаками тромбофилии наблюдаются суб- или декомпенсированные формы плацентарной недостаточности. Частота

рождения маловесных для срока беременности детей с признаками внутриутробной гипоксии у таких пациенток составляет 1718%, в то время как для женщин без НДСТ этот показатель обычно не превышает 7% [72].

По данным литературы, в небольшом проценте случаев имеется дисфибриногемия, проявляющаяся спонтанным тромбообразованием [66]. Характерным клиническим маркером этого варианта является образование грубых келоидных рубцов в местах раневых дефектов. В этих случаях показатели коагулограммы будут противоположны тому, что было описано выше для дисфибриногемии с повышенной кровоточивостью. Так, в лабораторных анализах у этих пациенток будет фиксироваться укорочение протромбинового времени и соответственно, беспричинное, повышение в плазме уровня РФМК.

Вместе с тем в исследованиях О.В. Козиновой было обнаружено, что для беременных с НДСТ характерен и геморрагический синдром, проявляющийся с ранних сроков беременности в виде носовых и десневых кровотечений, встречающихся у половины пациенток, обильных менструации в анамнезе, легкого образования синяков [16, 22, 36].

Наиболее существенную роль в развитии реологических изменений крови играют содержания фибриногена, концентрация которого повышается по мере увеличения срока гестации. Увеличение концентрации фибриногена свидетельствует об активации системы гемостаза возможно вследствие воспалительных (Таблица 18) и деструктивных изменений. В I триместре его концентрация в обеих группах с НДСТ достоверно ($p < 0,05$) не отличалась между собой ($2,14 \pm 0,08$ г/л; $2,08 \pm 0,06$ г/л; контроль - $2,89 \pm 0,14$ г/л). Однако уже к III триместру гестации наблюдали достоверные отличия этого показателя от контрольных и между средними показателями в группах при НДСТ.

Таблица 18 Некоторые показатели крови у женщин исследуемых групп в III триместре (M±m)

Показатель	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,84±0,23	10,37±0,20*	11,07±0,17
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,70±0,1	3,63±0,11*	3,96±0,06
Гемоглобин, г/л	116,47±2,23	117,92±2,07	114,3±1,28
Гематокрит, %	36,64±0,53	32,69±0,49*	35,37±0,39
СОЭ, мм/ч	31,26±0,54	32,69±0,63	31,97±0,34
Глюкоза крови, ммоль/л	4,18±0,07*	4,12±0,07*	4,72±0,10
АСТ, Е/л	23,96±0,81	25,12±0,68*	22,34±0,86
АЛТ, Е/л	25,01±0,82*	29,89±0,86* ^o	20,70±1,06
Общий белок, г/л	65,64±1,15*	59,07±0,87* ^o	69,97±1,16
Креатинин, мкмоль/л	56,94±1,62*	61,36±1,36* ^o	38,18±0,63
Мочевина, ммоль/л	4,58±0,16*	3,66±0,18* ^o	4,17±0,18
Билирубин общ, мкмоль/л	15,21±0,46	14,17±0,46	16,6±0,72

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;

^o – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе при $p < 0,05$.

Концентрация фибриногена в группе сравнения ($0,91 \pm 0,07$ г/л) достоверно ($p < 0,05$) превышала показатели в группе, где проводилась коррекция нарушений обмена коллагена ($0,68 \pm 0,04$ г/л; контроль - $0,54 \pm 0,04$ г/л).

Помимо плазменных компонентов крови, в создании коагуляционного потенциала крови, особенно в реализации его функции сохранения сосудистой стенки, большую роль играют тромбоциты. Уменьшение количества

тромбоцитов на протяжении нормально протекающей беременности связано с гемодилюцией. Однако, достоверное ($p < 0,05$) увеличение средней концентрации тромбоцитов ($253,32 \pm 6,11 \cdot 10^9/\text{л}$) в группе сравнения в III триместре (Таблица 19) может свидетельствовать об активации микрососудистого гемостаза. Одновременное увеличение активности АТ III ($106,96 \pm 1,17\%$) при укорочении АЧТВ ($28,23 \pm 0,57$ сек) можно рассматривать как компенсаторную реакцию на активацию плазменного гемостаза.

С гемодилюцией связано и относительное уменьшение числа эритроцитов при общем увеличении объема циркулирующих эритроцитов.

Норма содержания в крови магния у женщины, которая не вынашивает ребенка и не кормит грудью, составляет $0,66-0,99$ ммоль/л. В период беременности потребность в нем увеличивается, и нормальный уровень этого микроэлемента в крови повышается до $0,8-1,05$ ммоль/л. Магний – это основной внутриклеточный электролит, который тесно взаимодействует с калием, кальцием и натрием. Он участвует в обеспечении энергетического потенциала клетки, анаболических процессах. Магний является природным антагонистом кальция и занимает второе место в клетке после калия. При недостатке магния изменяется нервно-мышечная передача с судорогами, которые не купируются введением солей кальция, образуются кальцинаты в кровеносных сосудах, почках, хрящевой ткани. Симптомы гипомагниемии схожи с симптомами гиперкальциемии, но уровень кальция при этом в крови в пределах референсных значений. Нарушение баланса электролитов у беременных может стать как причиной, так и симптомом развития плацентарной недостаточности. В первом триместре достоверных отличий в исследуемых группах по содержанию этих электролитов мы не наблюдали. Однако уже во II триместре в основной группе содержание

кальция достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контрольных показателей ($2,32 \pm 0,03$ ммоль/л; $2,39 \pm 0,02$ ммоль/л; контроль - $2,18 \pm 0,03$ ммоль/л).

Таблица 19 Лабораторные показатели системы гемостаза женщин исследуемых групп в III триместре ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
Тромбоциты, 10^9 /л	$201,56 \pm 6,23$	$253,32 \pm 6,11^* \circ$	$212,70 \pm 10,8$
Фибриноген, г/л	$4,69 \pm 0,15^*$	$5,53 \pm 0,15^* \circ$	$4,19 \pm 0,21$
АЧТВ. сек	$30,62 \pm 0,64$	$28,60 \pm 0,61^*$	$31,60 \pm 0,76$
ПТИ, %	$106,79 \pm 2,24^*$	$106,43 \pm 2,09^*$	$110,84 \pm 1,81$
АТ III, %	$97,26 \pm 1,38$	$106,96 \pm 1,18^* \circ$	$95,27 \pm 1,89$
D-димер, мкг/мл	$0,68 \pm 0,04^*$	$0,91 \pm 0,07^* \circ$	$0,54 \pm 0,04$
Na ⁺ , ммоль/л	$135,28 \pm 8,83$	$128,17 \pm 5,78$	$138,01 \pm 11,96$
K ⁺ , ммоль/л	$4,26 \pm 0,68$	$4,38 \pm 0,21$	$4,30 \pm 0,04$
Ca ²⁺ , ммоль/л	$2,42 \pm 0,03$	$2,58 \pm 0,03^* \circ$	$2,37 \pm 0,04$
Mg ²⁺ , ммоль/л	$0,80 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,02^* \circ$	$0,86 \pm 0,02$

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;

\circ – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе при $p < 0,05$.

Концентрация магния в основной группе ($0,74 \pm 0,02$ ммоль/л) не отличалась от контроля ($0,73 \pm 0,05$ ммоль/л), однако была в среднем достоверно ($p < 0,05$) выше показателей в группе сравнения ($0,63 \pm 0,02$ ммоль/л).

К концу III триместра в группе женщин с синдромом НДСТ, получавших патогенетически обоснованную коррекцию, эти показатели не имели достоверных ($p < 0,05$) отличий от контрольных показателей. В то время как в

группе сравнения средние показатели концентрации кальция ($2,58 \pm 0,03$ ммоль/л) достоверно ($p < 0,05$) превышали аналогичные в контрольной группе ($2,37 \pm 0,04$). Содержание магния ($0,56 \pm 0,02$ ммоль/л) было достоверно ниже контроля ($0,86 \pm 0,02$ ммоль/л).

Для изучения состояния обмена коллагена мы исследовали содержание оксипролина в биологических жидкостях. Этот показатель может служить маркером деструкции соединительной ткани при заболеваниях, которые сопровождаются нарушением структуры соединительной ткани (коллагенозы, опухоли костной ткани, заживление ран) [77].

Уже с начала лечения биохимический анализ метаболитов соединительной ткани свидетельствовал об активации адаптационных процессов, и данная тенденция прослеживалась до 34 недель беременности.

Уровень свободного оксипролина мочи в 12 недель у беременных с НДСТ в 2,5 раза превышал таковой у женщин контрольной группы ($p > 0,05$). На фоне лечения уровень метаболита нормализовался у женщин основной группы. К 36 неделям он в среднем в 1,5 раза превышал показатели здоровых беременных.

В группе сравнения, где не проводилась патогенетически обоснованное лечение и профилактика, уровень оксипролина к 36 неделе в 2,6 раза превышал показатели контроля.

При изучении показателей уровня магния в сыворотке крови в процессе гестации установлено, что у женщин контрольной группы (без НДСТ) на протяжении всего периода наблюдения уровень магния не меняется составляя в среднем $1,08 \pm 0,07$, к 22 недели его значение имело тенденцию к уменьшению ($p > 0,05$). У беременных основной группы с НДСТ в 12 недель содержание магния было достоверно ниже ($p > 0,05$), чем в контрольной группе ($0,65 \pm 0,02$ ммоль/л). На фоне приема препарата магния и хондроитина сульфата отмечена

нормализация показателя уже к 34 недели беременности (контроль - $0,86 \pm 0,02$ ммоль/л; основная – $0,80 \pm 0,02$ ммоль/л).

Во время беременности происходят изменения в электролитном составе крови – увеличивается потребность в натрии и калии. Однако из-за увеличения объема циркулирующей крови концентрация практически не меняется. Соотношение натрия и калия в I триместре может достигать 28, в III – 35. От содержания электролитов в плазме зависит и величина гематокрита. Накопление натрия вызывает задержку воды в сосудистом русле, в результате чего снижается гемоконцентрация, а гематокрит уменьшается. При развитии преэклампсии средней степени тяжести эти процессы приобретают еще более выраженный характер.

В отличие от своих условно здоровых ровесниц (14 женщин – 46,67%), женщины с признаками НДСТ (Таблица 20) до лечения в начале I триместра в обеих группах достоверно ($p < 0,05$) чаще испытывали ранний токсикоз беременных в легкой степени (41 женщина (87,23%) – основная группа; 40 женщин (88,89%) – группа сравнения). После проведенного комплекса терапевтических мероприятий в основной группе доля женщин с этой патологией уменьшилась более чем в 7 раз, а в группе сравнения – в 2,7 раза.

Угроза прерывания беременности была диагностирована у 17 (36,17%) женщин из основной группы и 16 (35,56%) беременных из группы сравнения. Это достоверно ($p < 0,05$) больше, чем в контрольной группе (2 беременные – 6,67 %). Однако, в конце триместра после проведенной терапии с использованием разработанного способа, в основной группе признаки угрозы прерывания беременности мы наблюдали только у 8 из 17 женщин с НДСТ. В контрольной группе с традиционными подходами к профилактике и лечению беременных без учета особенностей их состояния снижение этого показателя было не столь существенным.

Самыми грозными осложнениями гестации во II триместре были преэклампсия средней степени тяжести и плацентарная дисфункция. Оба эти состояния, помимо других причин, обуславливали угрозу прерывания беременности. Преэклампсия была выявлена у 4 (8,51%) женщин основной группы и у 6 (13,33%) женщин группы сравнения до начала лечения. Эффективность предложенного подхода с учетом особенностей протекания беременности у женщин с признаками НДСТ подтверждается результатами терапии этих сложных состояний в конце триместра.

Таблица 20 Частота осложнений гестации у пациенток сравниваемых групп

Триместр	Осложнения беременности		Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
I	Ранний токсикоз (легкой степени)	n	41	40	14
		%	87,23*	88,89*	46,67
	Угроза прерывания беременности	n	17	16	2
		%	36,17*	35,56*	6,67
II	Преэклампсия средней тяжести	n	4	6	2
		%	8,51	13,33* ⁰	6,67
	Плацентарная дисфункция	n	10	14	1
		%	21,28*	31,11* ⁰	3,33
	Угроза прерывания беременности	n	4	6	2
		%	8,51	13,33* ⁰	6,67

Таблица 20 Частота осложнений гестации у пациенток сравниваемых групп.
Продолжение.

Триместр	Осложнения беременности		Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
III	Преэклампсия средней тяжести	n	3	7	2
		%	6,38	15,56* ^o	6,67
	Плацентарная дисфункция	n	10	16	1
		%	21,28*	35,56* ^o	3,33
	Истмико-цервикальная недостаточность	n	5	8	1
		%	10,64*	17,78* ^o	3,33
	Угроза преждевременных родов	n	7	9	2
		%	15,56*	20,00* ^o	6,67

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;

^o – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе при $p < 0,05$.

Несмотря на то, что доля женщин с преэклампсией и плацентарной дисфункцией значительно не уменьшилась, однако угроза прерывания беременности в основной группе снизилась в 2 раза. В группе сравнения этот показатель тоже уменьшился, но незначительно.

У женщин с висцеральными и фенотипическими признаками НДСТ в III триместре гестации помимо преэклампсии и плацентарной дисфункции достоверно чаще, чем у здоровых женщин развивалась истмико-цервикальная недостаточность. Это обусловило увеличение доли женщин с угрозой преждевременных родов. В начале III триместра 25% беременным основной группы и 35% женщинам группы сравнения диагностировали угрозу преждевременных родов. Преэклампсия средней тяжести и тяжелая преэклампсия диагностирована у 3 (6,38%) женщин основной группы с НДСТ

средней тяжести и 7 (15,56%) женщин группы сравнения. Плацентарная дисфункция сформировалась у 10 (21,28%) беременных основной группы и 16 (35,36%) женщин группы сравнения, истмико-цервикальная недостаточность почти у 7 (15,56%) пациенток в обеих группах.

Следует заметить, что беременным с НДСТ средней степени тяжести, которые страдают истмико-цервикальной недостаточностью необходим регулярный динамический мануальный контроль за состоянием шейки матки каждые 2 недели. Это обусловлено тем, что степень размягчения шейки, при которой необходимо проведение хирургической коррекции ИЦН, при ультразвуковом исследовании установить сложно. У пациенток с ИЦН в обеих группах отмечались: угроза прерывания беременности, ранний токсикоз и умеренная преэклампсия.

Анализируя особенности гестационного периода в исследуемых группах мы пришли к выводу, что они обусловлены сочетанным воздействием на организм беременной женщины естественных физиологических изменений (которые приводят к напряжению и интенсивной перестройке всех систем) и усилением проявлений дисплазии соединительной ткани по мере увеличения срока гестации. Однако, разработанная схема ведения пациенток с висцеральными и фенотипическими признаками НДСТ обеспечивает лучший эффект лечения и профилактики осложнений беременности, связанных с несостоятельностью соединительной ткани.

5.2 Роды у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

5.2.1. Виды и частота акушерских осложнений в группах

Роды в исследованных группах беременных с НДСТ протекали с наличием акушерской патологии, которая в основной группе составила 36,17%, а в группе сравнения 68,89% случаев. Если в группе контроля только одна женщина (3,33%) из 30 попала в роды вследствие преждевременного разрыва плодных оболочек, то в основной группе с НДСТ таких женщин было 5, что составило 10,64% от всех женщин группы, а в группе сравнения эта патология встречалась у 7 женщин - в 15,56% случаев. Преждевременно начались роды у 4 (8,51%) беременных основной группы и у 6 (13,33%) - группы сравнения. Отслойка плаценты произошла у 2 (4,26%) женщин основной и 4 (8,89%) женщин группы сравнения. Дистресс плода был зарегистрирован в основной группе у 1 (2,13%), а в группе сравнения у 3 (6,67%) женщин с признаками НДСТ (Таблица 21).

Прием магния и хондроитин сульфата по разработанной схеме приводил к снижению частоты осложнений в родах: отмечено снижение ручного обследования полости матки, кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах.

Кровопотеря в родах составила: в группе сравнения - $238 \pm 8,7$ мл, в основной - $170 \pm 22,7$ мл ($p > 0,05$). В основной группе зарегистрировано снижение частоты кесарева сечения. Кесарево сечение в плановом порядке произведено у 6 пациенток группы сравнения и 3 основной группы.

Таблица 21 Частота акушерской патологии в сравниваемых группах

Акушерская патология	Основная группа (n=47)		Группа сравнения (n=45)		Контрольная группа (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Преждевременный разрыв плодных оболочек	5	10,64*	7	15,56* ^o	1	3,33
Преждевременные роды	4	8,51	6	13,33* ^o	2	6,67
Отслойка плаценты	2	4,26*	4	8,89*	0	0,00
Дистресс плода	1	2,13	3	6,67*	0	0,00
Кровотечение в родовом и раннем послеродовом периоде	2	4,26	4	8,89*	1	3,33
Ручное обследование стенок матки	3	6,38	7	15,56* ^o	1	3,33
Всего	17	36,17*	31	68,89* ^o	5	16,67

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;

^o – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе при $p < 0,05$.

Таким образом, использование патогенетически обоснованной коррекции нарушений метаболизма коллагена способствует уменьшению частоты и выраженности патологии в родах и раннем послеродовом периоде.

Это свидетельствует об эффективности разработанного лечебно-профилактического подхода.

5.2.2 Характеристика новорожденных

Анализ состояния детей у женщин обследованных групп показал, что разработанный подход ведения беременных с признаками НДСТ улучшил показатели, которые характеризуют состояние новорожденных в группах (Таблица 22).

Таблица 22 Состояние новорожденных в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
Доношенные, n (%)	41(87,23)	29 (64,44)* ^o	28 (93,33)
Недоношенные, n (%)	6 (12,77)*	16 (35,56)* ^o	2 (6,67)
Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов, n(%)	38 (80,85%)*	12 (26,67%)* ^o	27 (90,00%)
Оценка по шкале Апгар 6-7 баллов, n(%)	5 (10,64%)	32 (71,11%)* ^o	3 (10,00%)
Масса доношенных детей, M±m, г	3450,00 ± 31,50	3250,00± 41,50* ^o	3550,00±55,90
Рост, M±m, см	52,40 ± 1,20	52,50 ± 0,50	52,21±0,30
Окружность груди, M±m, см	35,30 ± 1,5*	28,80 ±0,10* ^o	38,50±0,30
Окружность головы, M±m, см	34,90 ± 1,50	35,00±0,10	34,80 ±0,50

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;

^o – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе при $p < 0,05$.

Так новорожденные основной группы от матерей, получавших корректирующую терапию, достоверно ($p < 0,05$) отличались от младенцев группы сравнения по окружности груди. В среднем ($35,30 \pm 1,5$ см) этот показатель в группе был выше, чем в группе сравнения ($28,8 \pm 0,1$ см).

По окружности головы у младенцев, рожденных женщинами с признаками НДСТ средней тяжести, мы не обнаружили достоверных ($p < 0,05$) отличий ($34,9 \pm 1,5$ см; $35 \pm 0,1$ см).

Рост новорожденных в среднем во всех группах не имел достоверных отличий ($52,4 \pm 1,2$ см; $52,50 \pm 0,5$ см; контроль - $53,21 \pm 0,3$ см).

В основной группе после проведенного индивидуального лечения препаратами магния и хондроитином доля доношенных детей составила более 87,2%, в то время как в группе сравнения этот показатель составил около 64,4 % от всех женщин группы.

В основной группе в удовлетворительном состоянии (8-9 баллов по шкале Апгар) родилось 38 (80,85%) детей, в легкой асфиксии (6-7 баллов по шкале Апгар) 5 (10,64%). В группе сравнения эти показатели составили соответственно 12 (26,67%) и 32 (71,11%). В тяжелой асфиксии родился 1 () ребенок в группе сравнения.

Таким образом, разработанный метод ведения беременных с НДСТ обеспечивает оптимальный уровень клеточного метаболизма, адекватно расслабляет мускулатуру матки. Он является эффективным средством лечения НДСТ при беременности наряду с патогенетическими методами терапии этого очень сложного контингента больных. Заместительная терапия препаратом магния и хондроитин сульфата оказывает существенное положительное действие при нарушениях гестации на фоне НДСТ.

5.2.3 Морфологические особенности плаценты, пуповины и плодных оболочек у рожениц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Плацентарная дисфункция - это клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте и проявляющийся нарушением роста и развития плода, его гипоксией, которые возникают в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния беременной. В основе данного синдрома лежат патологические изменения в плодово-/или маточно-плацентарном комплексе с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. При этом нарушаются транспортная, трофическая, эндокринная, метаболическая, антиоксидантная функции плаценты, которые лежат в основе возникновения патологии у плода и новорожденного.

При плацентарной дисфункции, как правило, нарушается кровообращение в сосудах фетоплацентарного комплекса вследствие гиповолемии, тромбоза, повышения резистентности сосудов и, как следствие, недостаточное снабжение плода кислородом, появление трофической недостаточности.

Диагностика плацентарной дисфункции основана на комплексном клиническом обследовании беременных, результатах лабораторных методов исследования и включает: определение уровня гормонов, специфических белков беременности в динамике; оценку состояния метаболизма и гемостаза в организме беременной; оценку роста и развития плода путем измерения высоты дна матки с учетом окружности живота и массы тела беременной;

ультразвуковую биометрию плода; оценку состояния плода (кардиотокография, эхо-кардиография, биофизический профиль плода, кордоцентез); ультразвуковую оценку состояния плаценты (локализация, толщина, площадь); объем материнской поверхности, степень зрелости, наличие кист, кальциноз; изучение плацентарного кровообращения, кровотока в сосудах пуповины и крупных сосудах плода (доплерометрия, радиоизотопная плацентометрия); амниоскопию.

Ранняя диагностика и профилактическое лечение беременных из групп риска по развитию синдрома задержки развития плода позволяет предупредить декомпенсированные формы маточно - плацентарной дисфункции и довести беременность до благополучного исхода.

При морфологическом исследовании плаценты женщин с НДСТ наибольшие изменения наблюдались в хориальной пластине, опорных ворсинах I и II порядка. В кровеносных сосудах этой области обнаруживаются кровоизлияния различной интенсивности, иногда встречаются ретроплацентарные гематомы. При электронно - микроскопическом исследовании установлено, что наибольшим изменениям подвергаются кровеносные капилляры. При изучении пуповины выявлены тромботические изменения в сосудах различного калибра. Тромбоциты обнаруживаются и в периваскулярном пространстве. Выявленные изменения структуры плаценты могли вызывать развитие плацентарной недостаточности (Рисунок 6, 7).

Анализ параметров доплерометрии в сосудах системы «мать-плацента-плод» выявил нарушение кровотока в основной клинической группе (основная - в 25,53% случаев, в IC группе - в 26,67%, в контрольной - в 3,3), которые наиболее часто проявлялись повышением индексов периферического сопротивления (индексов резистентности - ИР) в исследуемых сосудах. ИР в маточной артерии в III триместре у беременных основной группы составил $0,669 \pm 0,01$, группы сравнения - $0,708 \pm 0,03$, в контроле - $0,52 \pm 0,070$.

Это достоверно ($p < 0,05$) больше, чем у беременных контрольной группы. ИР в артерии пуповины в III триместре у беременных основной группы составил $0,641 \pm 0,02$, группы сравнения - $0,657 \pm 0,01$, что достоверно ($p < 0,05$) больше, чем у беременных контрольной группы ($0,55 \pm 0,04$).

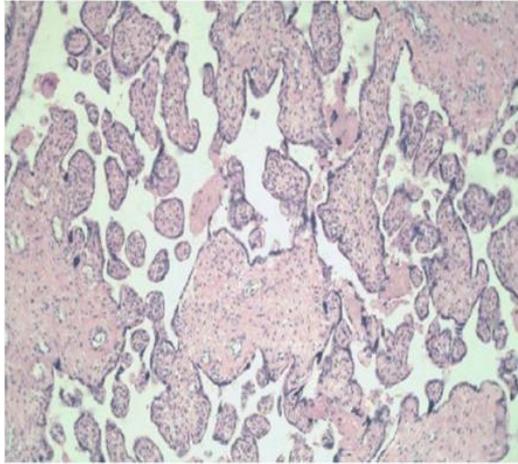


Рисунок 6

Поствоспалительная гиповаскуляризация стромы ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. Смх150

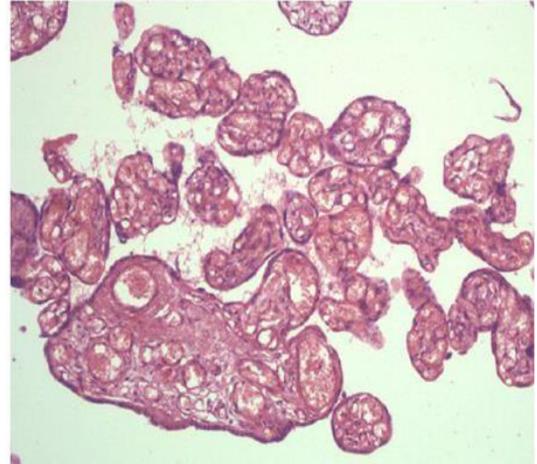


Рисунок 7

Полнокровие промежуточных и терминальных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. Смх150

Известно, что важнейшим условием полноценной макроскопической оценки является раздельное исследование частей последа – плодных оболочек, пуповины и плаценты. При их тщательном внешнем осмотре были выявлены следующие разновидности структурной патологии:

- в плаценте – инфаркты, избыточное обызвествление, анатомические дефекты, поверхностные гематомы, тромбоз магистральных сосудов хориальной пластины (Рисунок 8);

- в пуповине – аномалии развития, прикрепления, истинные и ложные узлы, аневризмы сосудов, отек, кровоизлияния, гематомы (Рисунок 9);

- в оболочках – амниальный отек, кровоизлияния, отложения фибриноида, патологические разрывы.

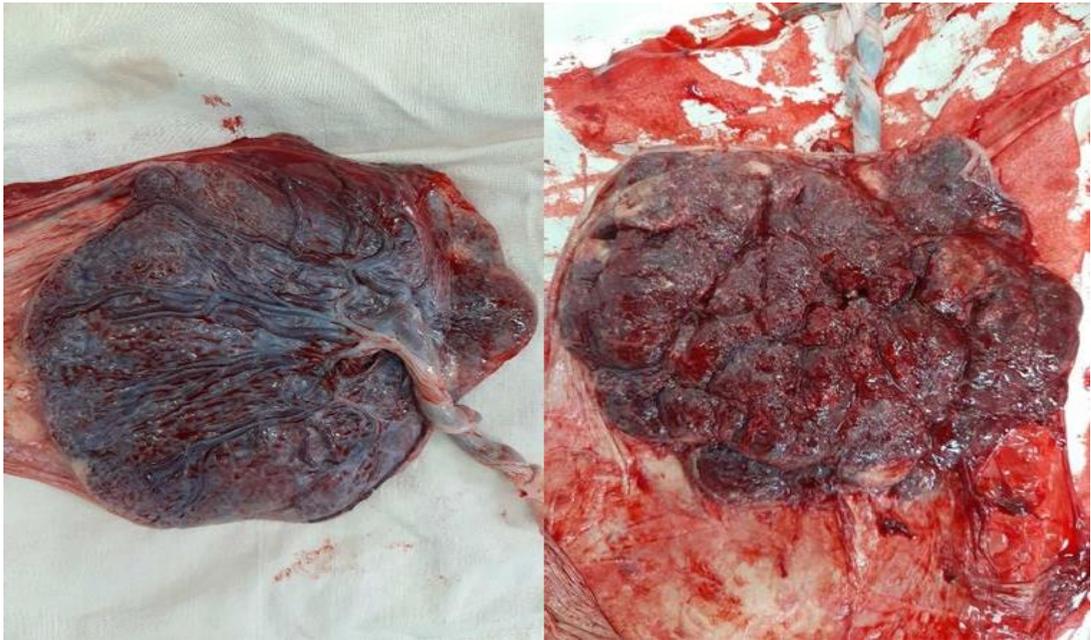


Рисунок 8

Краевое прикрепление пуповины, геморрагические участки плодового кровотока, кальцификаты

Рисунок 9

Геморрагический инфаркт материнского кровотока

Внешний осмотр последа завершился круговым отсечением оболочек по краю их прикрепления к плацентарному диску и пуповины у места ее прикрепления к хориальной пластине, после чего производились отдельные органомерические исследования последа – определение массы плаценты, оболочек, пуповины (с точностью до 1 г) и длины пуповины (до 1 см).

Установлено, что выраженность осложнений у беременных с признаками НДСТ усиливается при увеличении срока гестации. Нарушения фетоплацентарного комплекса при НДСТ развиваются у каждой второй пациентки. Это осложняет родоразрешение и приводит к нарушениям развития плода. Морфологические особенности фетоплацентарного комплекса у рожениц с СЗРП при синдроме НДСТ проявлялись гипоплазией плацент с дефицитом массы более 23%, геморрагическими и ишемическими инфарктами материнского и плодового кровотока, краевым прикреплением пуповины (Рисунок 10) и гипоплазией вартоновского студня.



Рисунок 10 Отслойка плаценты

В группах женщин с НДСТ на основании полученных данных с учетом ранее проведенного взвешивания новорожденного (учитывали истинную массу без подкладных пеленок с точностью не более 5 г) вычисляли комплексные массо-метрические показатели, которые служили ориентиром для объективной оценки структурно-функционального состояния и предварительной верификации патологических изменений фетоплацентарной системы. Рассчитывали ППК плацентарно-плодный коэффициент, который служит объективным морфометрическим индикатором циркуляторно-метаболического равновесия фетоплацентарной системы и в условиях нормально протекающей беременности. Это показатель у здоровых беременных колеблется в пределах 0,11–0,14. Превышение его свидетельствует о компенсаторной гиперплазии плацентарной ткани, что характерно для компенсированной стадии хронической плацентарной недостаточности (ХПН).

Обратные изменения, которые документируются снижением ППК, имеют ограниченный характер, поскольку быстро переходят в декомпенсированную гипопластическую форму ХПН с задержкой внутриутробного развития и высоким риском внутриутробной смерти плода.

В группе женщин, которые получали лечение по разработанной схеме (Ю) ППК достиг в среднем $0,18 \pm 0,02$, в группе сравнения (IC) – $0,21 \pm 0,01$. В контрольной группе плацентарно-плодный коэффициент в среднем составил $0,15 \pm 0,02$.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что заместительная терапия при НДСТ у беременных снижает негативное влияние ДСТ на функции плацентарного комплекса и уменьшает выраженность морфологических и структурных нарушений плаценты, пуповины и плодных оболочек у рожениц с синдромом недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

ГЛАВА 6

ПОЭТАПНАЯ ПРОГРАММА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

На основании изучения особенностей гестационного периода у женщин с признаками недифференцированной дисплазией соединительной ткани средней степени тяжести была разработана программа патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий для этой категории пациентов.

Большинство авторов предлагают с целью профилактики осложнений беременности и родов у женщин с НДСТ регулярно употреблять препараты кальция или магния до начала гестации [15, 30, 32 – 34, 137]. Многие авторы утверждают, что уровень хондроитин сульфатов в крови при физиологической беременности уменьшается, а у женщин с признаками ДСТ снижение их еще существеннее. Тем не менее, мы не встречали в доступных нам научных литературных работах об особенностях ведения беременных с НДСТ прямых рекомендаций восполнить потери интенсивно расходуемых биологических компонентов, участвующих в поддержании прочности и эластичности соединительной ткани. Относительно восполнения, активно расходуемого во время беременности, магния ряд авторов рекомендуют вводить этот микроэлемент в медикаментозной форме в качестве обязательной профилактики осложнений НДСТ при беременности [11, 113, 120, 133].

Мы полагаем, что наиболее физиологичным является установление у каждой конкретной пациентки прямых показаний к назначению как популярных электролитов, так и других препаратов. Что касается препаратов, содержащих хондроитин сульфат, то доказательств того, что они являются

небезопасными при беременности в известных нам источниках мы не обнаружили.

Способ профилактики акушерских осложнений у беременных с НДСТ в качестве маркеров, определяющих необходимость терапевтической коррекции у беременных с НДСТ предлагает определение уровня оксипролина в крови и моче, а также уровня кальция и магния в крови (Таблица 23).

Таблица 23 Динамика содержания в крови оксипролина в период гестации у женщин сравниваемых групп, мкмоль/л

Триместр	Оксипролин	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
I Триместр	Свободный	34,61±2,82*	32,43±2,10*	15,67±0,85
	Связанный	208,12±6,41*	205,31±10,11*	89,21±12,52
II Триместр	Свободный	43,42±3,12*	52,04±2,71* ⁰	21,31±4,41
	Связанный	216,14±3,17*	241,11±12,14* ⁰	99,83±11,49
III Триместр	Свободный	50,10±3,21*	68,12±4,32* ⁰	27,14±3,21
	Связанный	237,5±15,12*	312,41±17,80* ⁰	120,41±12,8

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;

⁰ – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе при $p < 0,05$.

Одним из основных показателей метаболизма коллагена является содержание оксипролина (4-гидроксипролина) - основной аминокислоты коллагена. Оксипролин, появившийся в результате деградации коллагена (свободный оксипролин), не может вновь включаться в его состав. Поэтому его считают маркером, отражающим катаболизм коллагена. Около 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаемых из коллагеновых молекул, экскретируется с мочой. Только 1% оксипролина мочи находится в свободном виде, остальные 99% являются компонентами пептидов. При

нарушениях синтеза коллагена уменьшаются поперечные связи в фибриллах коллагена, что приводит к возрастанию содержания легкорастворимого коллагена. По этой причине у больных с нарушенным метаболизмом соединительной ткани увеличивается экскреция оксипролина с мочой, содержание его свободной фракции и уменьшается содержание связанной фракции. При этом выраженность биохимических изменений коррелируют с тяжестью патологического процесса [57,143].

По мнению Олемпиевой Е.В. (2013), увеличение содержания оксипролина в крови в динамике беременности может отражать процесс подготовки к родовому акту [101]. Мы также наблюдали увеличение концентрации общего, связанного и свободного оксипролина по мере увеличения срока гестации во всех группах.

В рамках проведенного исследования было установлено достоверное в сравнении с контролем ($p < 0.05$) увеличение экскреции свободного и связанного оксипролина в обеих группах. В I триместре уровень свободного и связанного оксипролина в моче в обеих группах превышал показатели контрольного исследования в 2,2 раза (Таблица 24).

В группе беременных с традиционными подходами к III триместру гестации мы отметили достоверное ($p < 0.05$) увеличение этих показателей в сравнении с показателями основной группы и контроля. Повышение содержания в крови и усиление экскреции с мочой свободного оксипролина свидетельствует, по нашему мнению, об усилении деградации коллагена (возможно и эластина) у женщин, беременность которых протекает на фоне НДСТ. По мере увеличения срока гестации эти процессы усиливаются и требуют коррекции.

Таблица 24 Динамика экскреции с мочой оксипролина в период гестации у женщин с НДСТ, мкмоль/сут

Триместр	Оксипролин	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
I Триместр	Свободный	53,61±8,12*	51,45±3,15* ^o	22,37±2,15
	Связанный	235,22±24,05*	243,14±30,23* ^o	110,62±8,91
II Триместр	Свободный	41,60±3,22*	68,30±3,22* ^o	27,51±4,41
	Связанный	351,10±34,12*	372,30±21,03* ^o	162,53±15,32
III Триместр	Свободный	52,29±3,61*	78,43±8,71* ^o	30,16±2,71
	Связанный	402,10±15,12*	458,22±13,50* ^o	189,83±22,54

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;

^o – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе при $p < 0,05$.

Значительное увеличение экскреции свободного оксипролина с мочой в группе сравнения свидетельствует, по нашему мнению, об усиленной деградации коллагена. В группе женщин с признаками НДСТ, которым проводилась коррекция нарушений метаболизма специфических аминокислот, такие нарушения были выражены меньше, хоть и отличались от контрольных показателей.

Тенденции, выявленные в нашем исследовании, согласуются с данными [101, 121, 126]. Сложность сравнения данных состоит в том, что разные авторы пользуются различными методиками определения оксипролина и представляют результаты в разных единицах измерения.

Разработанный нами комплекс предполагает дополнительное обследование женщин с НДСТ с обязательным определением уровня кальция, магния, оксипролина в крови и экскреции его с мочой. Если эти показатели в

биологических жидкостях не соответствуют сроку гестации, то необходимо провести коррекцию лекарственными средствами.

Установлено, что у беременных с фенотипическими и висцеральными признаками НДСТ помимо повышения уровня оксипролина в моче и крови, повышается содержание кальция и снижается концентрация магния в крови. Однако, известно, что даже при нормальных уровнях кальция, но недостаточной концентрации магния можно наблюдать клинические признаки гиперкальциемии, т.к. магний является природным антагонистом кальция.

Равновесие магния и кальция зависит от адсорбции их в кишечнике, реабсорбции в почечных канальцах, гормонального статуса, характер а питания (это единственный источник поступления элементов в организм).

Магний также регулирует процесс использования кальция организмом. При недостаточном поступлении магния в организм кальций может откладываться не только в костях, но и в мягких тканях, различных органах. При избыточном потреблении пищи, богатой магнием, усвоение кальция нарушается и он усиленно выводится.

По мнению Лукиной Т.С. (2014), соотношение магния и кальция – основная пропорция организма, и это необходимо учитывать в рекомендациях пациенту по рациональному питанию [77]. Количество магния в пищевом рационе должно составлять 1/3 от содержания кальция (в среднем на 1000 мг кальция 350–400 мг магния).

Нами установлено, что в I триместре до проведения лечения у женщин основной группы и группы сравнения содержание кальция достоверно не отличалось от показателей контрольной группы. Однако концентрация магния в обеих группах была достоверно ниже, чем у здоровых женщин (Таблица 25).

Таблица 25 Динамика некоторых показателей метаболизма электролитов у женщин с НДСТ ($M \pm m$, ммоль/л)

Триместр	Показатель	Основная группа (n=47)	Группа сравнения (n=45)	Контрольная группа (n=30)
I Триместр	K ⁺	4,26±0,28*	4,38±0,21*	2,25±0,03
	Ca ²⁺	2,11±0,03	2,09±0,02	2,17±0,09
	Mg ²⁺	0,65±0,02*	0,64±0,02*	1,08±0,07
II Триместр	K ⁺	4,26±0,68*	4,38±0,21*	2,25±0,03
	Ca ²⁺	2,32±0,03*	2,39±0,02*	2,18±0,03
	Mg ²⁺	0,74±0,02	0,63±0,02* °	0,73±0,05
III Триместр	K ⁺	4,26±0,18*	4,38±0,21*	2,25±0,03
	Ca ²⁺	2,42±0,03	2,48±0,03*	2,37±0,02
	Mg ²⁺	0,80±0,02	0,56±0,02* °	0,86±0,02

Примечания: * показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;

° – показатели в группе сравнения достоверно отличались от таковых в основной группе при $p < 0,05$.

Во II триместре содержание кальция в основной группе и группе сравнения было достоверно выше, чем в контрольной группе. Однако, концентрация магния в крови беременных группы сравнения была достоверно ниже, чем у женщин основной группы и группы контроля.

Как известно, от баланса между кальцием и магнием зависит качество и прочность соединительной ткани. При формировании дефицита магния в организме на фоне нормального либо повышенного уровня кальция, возрастает активность протеолитических ферментов (металлопротеиназ). Эти ферменты усиливают деградацию коллагеновых волокон. При этом не имеет значения причина, которая вызвала аномалии в структуре соединительной ткани. Возникшая избыточная деградация соединительной ткани может привести к тяжелым клиническим проявлениям НДСТ [77].

Уровень магния в крови женщин группы сравнения в III триместру уже существенно отличался от показателей основной группы и контроля. Он составлял лишь 65% от средних показателей беременных основной группы и контрольной.

Нарушения метаболизма, свидетельствующие об изменениях, затрагивающих процессы, которые протекают в соединительной ткани, согласовывались с данными о доле осложнений гестации (Рисунок 11) и акушерской патологии в исследуемых группах.

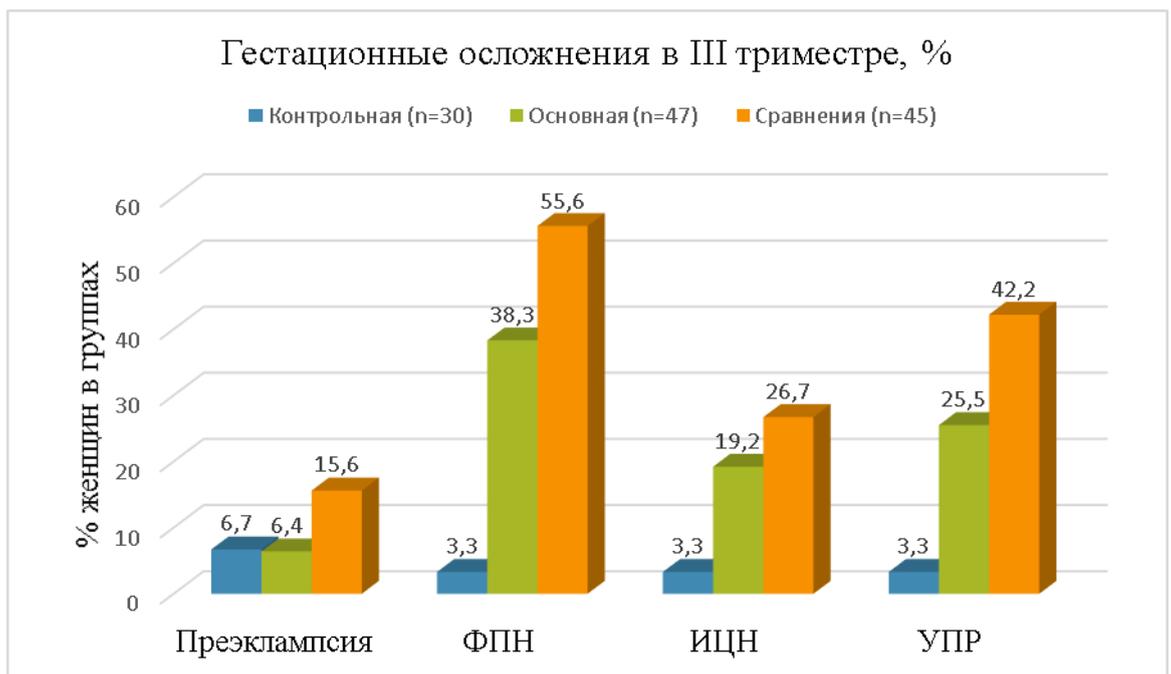


Рисунок 11 Осложнения гестации в исследуемых группах в III триместре

Нарушения метаболизма, свидетельствующие об изменениях, затрагивающих процессы, которые протекают с соединительной ткани, согласовывались с данными о доле акушерской патологии в исследуемых группах (Рисунок 12). В группе женщин, где проводилась патогенетически

обоснованная коррекция нарушений обмена коллагена, таких нарушений было достоверно ($p < 0,05$) меньше.

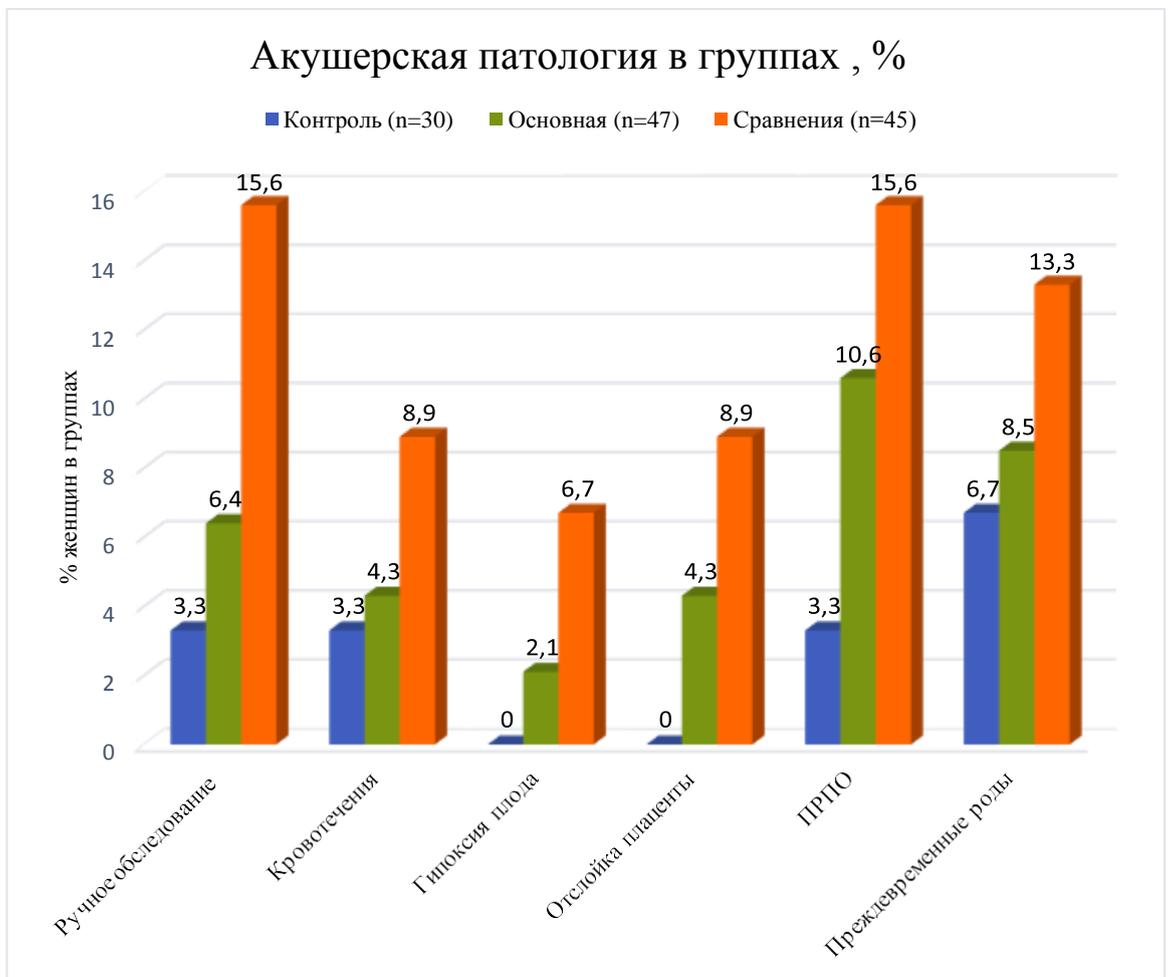


Рисунок 12 Акушерская патология в исследуемых группах

Проявления преэклампсии средней степени тяжести в группе сравнения (7 женщин – 15,6%) к концу беременности развивались в 2 чаще, чем у женщин основной группы (3 пациентки – 6,4%). Фетоплацентарные нарушения в обеих группах (18 женщин (38,3%) – основная; 25 беременных (55,6%) – группа сравнения) значительно превышали данные контрольных исследований (1 пациентка – 3,3%). Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) у беременных группы сравнения (12 женщин – 26,7%) развивалась в 1,4 раза чаще, чем у женщин, получавших помощь в соответствии с разработанной

программой (9 беременных – 19,2%). Угроза преждевременных родов – в 1,7 раза чаще (19 пациенток (42,2%) – в группе сравнения против 12 женщин (25,5%) – основной группы).

Гестационные осложнения у беременных с синдромом НДСТ обусловили развитие акушерской патологии и патологии развития плода. Кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде, преждевременную отслойку плаценты (ПОНРП) мы наблюдали в 2 раза чаще у женщин группы сравнения (Рисунок 13, 14).



Рисунок 13



Рисунок 14

Преждевременная отслойка плаценты

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) у этих женщин наступали в 1,5 раза чаще, а преждевременные роды (ПР) в 1,6 раза чаще, чем у женщин основной группы. В группе с традиционными подходами ведения беременных при НДСТ в 3 раза больше диагностирован дистресс плода и в 1,5 раза – синдром задержки развития плода (СЗРП).

Фетоплацентарный комплекс в группах родильниц с синдромом НДСТ отличался морфологическими особенностями при развитии СЗРП. Плаценты таких женщин имели признаки гипоплазия с дефицитом массы более 23%, признаки геморрагического или ишемического инфаркта плодового и материнского кровотока. Пуповина имела, как правило, краевое

прикрепление. Характерным было также наличие гипоплазии вартонового студня.

Таким образом, женщины беременность которых развивалась на фоне синдрома НДСТ, имели более выраженные нарушения гестации, чем здоровые беременные. По мере увеличения срока беременности увеличивалась их частота и выраженность. Это обусловило развитие акушерских осложнений и нарушения развития плода. Однако, женщины, получавшие дополнительную индивидуализированную поддержку, направленную на коррекцию нарушенного метаболизма коллагена, имели меньшее количество нарушений гестации и акушерских осложнений, чем пациентки группы сравнения.

Разработанная нами программа профилактической и лечебной помощи беременным с гестационными осложнениями при синдроме НДСТ включала:

1. Выявление беременных с синдромом НДСТ и определение степени выраженности ДСТ с использованием Критериев Смольновой Т.Ю.

2. Дополнительное обследование, выявленных пациенток с признаками НДСТ средней и тяжелой степени в зависимости от характера висцеральных и фенотипических признаков, осложнений гестации, а также определение концентрации магния, кальция и свободного оксипролина в динамике.

3. С целью коррекции выявленных нарушений баланса минералов и аминокислот, влияющих на метаболизм коллагена и эластина рекомендовать:

- «Магний хелат» по 1 капсуле 1 раз в сутки;
- «Кальций Д3» по 1 таблетке для жевания 1 раз в сутки;
- хондроитин сульфата («Хондроград» 100 мг/мл, «Хондроитин» 250 мг)

по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 10 дней в триместре.

Допускается использование в случае необходимости инфузии «Рибоксина» 100 мг (5,0 мл 2% раствора), а также назначение «Дипиридамола» 75 мг в сутки по 1 таблетке длговременно.

4. Необходимо учитывать, что у женщин с синдромом НДСТ развиваются осложнения гестации: плацентарная дисфункция, преэклампсия различной степени тяжести, ИЦН, угроза преждевременных родов, которые являются факторами риска развития акушерских осложнений (преждевременного разрыва околоплодных оболочек, кровотечений в родах и раннем послеродовом периоде, отслойки плаценты) и нарушения нормального развития плода (дистресс плода, задержка внутриутробного развития).

5. В случае повторных беременностей и родов, женщины с синдромом НДСТ остаются в группе риска по развитию гестационных и акушерских осложнений.

Клинический случай ведения осложненной беременности при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Беременная П., 30 лет, поступила в клинику с приема женской консультации в связи с признаками истмико-цервикальной недостаточности (при цервикометрии выявлено укорочение сомкнутой части шейки матки до 25 мм, внутренний зев приоткрыт до 11 мм), с жалобами на перинатальные потери в анамнезе невыясненной этиологии в сроках беременности 22-25 недель.

Для установки причины преждевременных родов и дальнейшей профилактики возможных осложнений было предложено провести комплексное обследование. Пациентка была информирована о предполагаемых методах исследования, а также методологии профилактики и патогенетически обоснованной терапии выявленных нарушений и дала согласие на их проведение.

Данные акушерского анамнеза. I беременность (2004 г.) закончилась преждевременными родами в сроке 24 нед. (ребенок умер через 12 ч. после

рождения, вес при рождении 440,0 г). II беременность (2009 г.) – прерывание по медицинским показаниям (беременность при наличии внутриматочной спирали). III беременность (2013 г.) – прерывание по медицинским показаниям (замершая беременность в сроке 17-18 нед.). IV беременность (2013 г.) – преждевременные роды в сроке 26 нед. (ребенок умер через 2 дня после рождения, вес при рождении 630,0 г).

Настоящая беременность V, наступила самостоятельно. На учет в ЖК с данной беременностью стала в сроке 10-11 нед. При постановке на учет (29.03.18): бактериологический посев выделений и мочи роста условно-патогенной и патогенной флоры не дал.

Объективно. Общее состояние удовлетворительное. Контакту доступна, в месте и времени ориентирована. Эмоционально лабильна. На вопросы отвечает правильно.

Астенического телосложения. ИМТ-24. Кожа гиперэластичная, видимые слизистые чистые, бледно-розовые. Отмечается гирсутный синдром: предплечье, передняя брюшная стенка, лобок, бедра и голени. Волосы и ногти ломкие. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Отмечает хруст при движении в височно-нижнечелюстном суставе, легкое образование синяков.

Молочные железы мягкие, безболезненные при исследовании. В легких везикулярное дыхание.

Деятельность сердца ритмичная. Пульс 78 уд/мин. АД 110/70 мм.рт.ст. Выраженная гипермобильность суставов.

Живот мягкий безболезненный. Сердцебиение плода ясное, ритмичное 140 уд/мин. Симптом поколачивания отрицательный с 2-х сторон. Физиологические опавления не нарушены. Незначительная пастозность нижних конечностей.

По результатам проведенного анкетирования выявлена средняя степень

НДСТ. Беременной проводилась профилактика выявленного дефицита микроэлементов, гормональная и токолитическая терапия, коррекция содержания коллагена, препараты магния, кальция, витамины группы Е.

Соматический анамнез отягощен хроническим тонзиллитом, который был установлен в возрасте 3-х лет, протекал с обострениями до 2-х раз в год, находилась под наблюдением у кардиолога в связи с пролапсом митрального клапана, СН-0. В 16 лет была снята с учета. В детском возрасте состояла на учете у травматолога в связи с выявленной дисплазией тазобедренных суставов, гипермобильностью суставов.

Из дополнительного анамнеза выяснено, что пациентка является вторым ребенком в семье, рождена путем операции кесарево сечения по показаниям слабость родовой деятельности у матери. Росла и развивалась согласно возрасту. Привита.

У родственников первой линии имеется отягощение сосудисто-тромботического анамнеза: у матери с 48 лет отмечено варикозное расширение вен нижних конечностей. Тромботический анамнез: тромбоз глубоких вен, ишемического инсульта и инфаркта, тромбоза глубоких вен, тромбоемболических эпизодов не обнаружилось.

В сроке 10-11 нед. – перенесла ОРВИ (с повышением температуры тела до 37,2°С).

Гормональное обследование. 8 недель: Прогестерон – 31,4 нг/мл (при норме 7,52-19,12 нг/мл); ДГЭА-с – 179 мкг/мл; ТТГ – 1,16 мЕд/л, Т4св. – 14,7 пмоль/л; АтТПО – 0,12 МЕ/мл. 10 недель: Прогестерон – 43,6 нг/мл (при норме 20,95- 64,91 нг/мл).

Обследование клеточного состава крови пациентки показало достоверное снижение показателей относительно нормы для данного срока гестации. Снижение показателей содержания тромбоцитов было ожидаемым,

поскольку у каждой четвертой пациентки с НДСТ имеет место тромбоцитопения.

Обследование в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики.

11 недель и 6 дней (11.04.18 г.). Длина шейки матки при трансабдоминальном исследовании – 40 мм, внутренний зев закрыт.

Данные фетометрии соответствуют сроку.

Доступных для визуализации аномалий развития плода не выявлено.

Результаты комбинированного скрининга 1 триместра: Свободная бета-субъединица ХГ – 39,68 МЕ/л эквивалентно 0,984 МоМ (норма 0,5-2,5 МоМ); РАРР-А – 5,960 МЕ/л эквивалентно 1,801 МоМ (норма 0,5-2,5 МоМ). Расчет риска хромосомной патологии у плода: трисомия 21 – базовый риск 1:143, индивидуальный риск 1:2850; трисомия 18 – базовый риск 1:350, индивидуальный риск 1:6998; трисомия 13 – базовый риск 1:1097, индивидуальный <1:20000.

По результатам комбинированного скрининга 1 триместра индивидуальный риск по распространенной хромосомной анеуплоидии не превышает пороговые значения.

18 недель и 4 дня (29.05.18 г.). Длина шейки матки при трансвагинальном исследовании 19 мм, внутренний зев открыт. Условно до 5,0 мм. В нижнем полюсе плодного пузыря у внутреннего зева шейки матки выявлен пристеночно расположенный плотный флотирующий эхопозитивный осадок – синдром «сладж», что свидетельствует о возможном инфицировании околоплодных вод. Технические особенности визуализации затруднены из-за конституционных особенностей и положения плода. Данные фетометрии соответствуют сроку. Доступных для визуализации аномалий развития плода не выявлено. Отмечается укорочение и Y-образное открытие шейки матки.

Альфа-фетопротеин – 2,23 МоМ (норма 0,6-2,5 МоМ). Риск по открытым дефектам нервной трубки и передней брюшной стенки плода не выявлен.

При поступлении в клинику беременной проводилась профилактика выявленного дефицита микроэлементов, гормональная и токолитическая терапия, коррекция коллагена путем назначения препаратов магния, кальция, витаминов группы Е. Пациентка придерживалась разработанных нами рекомендаций для коррекции гестационных осложнений у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Цитологическое исследование шейки матки (12 недель – 12.04.18 г.). В препарате экзоцервикса определены расположенные отдельно и в группах полигональные клетки слизистой оболочки плоского эпителия поверхностного и промежуточного слоев с сохранной ацидофильной и базофильной цитоплазмой, небольшими пикнотипичными округлыми, центрально расположенными ядрами. Цитограмма без особенностей (1 тип). Эндокервикс: клетки всех слоев плоского эпителия, преимущественно промежуточного слоя, часть клеток с признаками атрофии, расположены пластами с базофильной цитоплазмой и низким кариопикнотическим индексом. Цитограмма без особенностей (1 тип).

12 недель – 12.04.18 г.: Гомоцистеин – 4,24 мкмоль/л; Д-димер – 60,72 нг/мл. 18 недель – 23.05.18 г.: Прогестерон – 51,7 нг/мл (при норме 36,94-92,04 нг/мл); *Streptococcus agalactiae* (ПЦР-соскоб) – не обнаружено.

30.05.18 г. консультирована эндокринологом, выставлен диагноз: эутиреоз, даны рекомендации.

20 недель – 13.06.18 г.: Прогестерон – 69,7 нг/мл (при норме 41,40-100,0 нг/мл). Цервикометрия. 19 недель – 08.06.18 г. Длина шейки матки 5 мм, 4 мм, 4 мм; проникновение – да; funnelling length – 26 мм; funnelling width – 14 мм; pressure effect – нет; наименьшая длина 0,4 см, правильной формы, расположена срединно. Контуры четкие ровные, структура мышечного слоя

однородная. Цервикальный канал – форма U-образная, не сомкнут, эндоцервикс толщиной от 1,4 см в области внутреннего зева, 1,3 см в средней трети и 0,2 см в области наружного зева.

20 недель – 14.06.18 г. Длина шейки матки 5 мм, 5 мм, 4 мм; проникновение – да; funnelling length – 37 мм; funnelling width – 21 мм; pressure effect – нет; наименьшая длина 4 мм, правильной формы, расположена срединно. Контуры четкие ровные, структура мышечного слоя однородная. Цервикальный канал – форма Uобразная, не сомкнут, эндоцервикс толщиной от 2,1 см в области внутреннего зева, 1,4 см в средней трети и 0,2 см в области наружного зева.

20 недель – 14.06.18 г. с целью исключения реализации условно-патогенной флоры при необходимости коррекции ИЦН выполнен бактериологический посев мочи и выделений.

Бактериологический посев мочи: роста патогенной и условно-патогенной флоры нет.

Бактериологический посев выделений: Candida Albicans 10⁷. Определена чувствительность. Назначена санация влагалища: клотримазол по 1 вагинальной таблетке 1 раз в сутки № 6.

Микроскопия выделений: гонококки не обнаружены, лейкоциты – 18-20 в поле зрения, эпителий – 4-6 в поле зрения, флора – палочки, трихомонады – не обнаружены, определяются нити мицелия (санация продолжается).

21 неделя – 20.06.18 г. целью коррекции истмико-цервикальной недостаточности выполнено наложение циркулярного шва на шейку матки и установлен акушерский разгружающий пессарий.

Проводилась токолитическая терапия: «гинипрал» (без эффекта). С целью снижения тонуса и сократительной способности миометрия по схеме однократно получала терапию «трактоцил» в сроке 22 недели.

Цервикометрия. 22 недели – 27.06.18 г. Длина шейки матки – 21 мм, 18 мм, 17 мм; проникновение – да; funnelling length – 21 мм; funnelling width – 19 мм; pressure effect – нет; наименьшая длина – 17 мм, правильной формы, расположена срединно. Контур четкие ровные, структура мышечного слоя однородная. Цервикальный канал форма Y-образная, не сомкнут, эндоцервикс толщиной от 1,9 см в области внутреннего зева, 1,4 см в средней трети (до шва) и 0,15 см в области наружного зева. Определяется шов на шейке матки и пессарий.

23 недели – 30.06.18 г. Прогестерон – 76,8 нг/мл (при норме 48,22-92,04 нг/мл).

Микроскопический анализ выделений: гонококки – не обнаружены, лейкоциты – 4-5 в поле зрения, эпителий – 4-6 в поле зрения, флора – палочки, трихомонады – не обнаружены.

Бактериологический посев мочи: *E. coli* 10⁶

Бактериологический посев выделений: *E. coli* 10⁷

Определена чувствительность, назначен амоксициллин с клавулоновой кислотой – 1,2 по 3 раза в сутки в/в, №7. Назначены пробиотики. Продолжается назначенная терапия.

Общий анализ крови: гемоглобин – 111 г/л; эритроциты – 3,30 Т/л; лейкоциты – 7,8 Г/л; гематокрит – 32%; тромбоциты – 289 Г/л; лейкоцитарная формула (э – 0, п – 4, с – 66, л – 23, м – 7); СОЭ – 28 мм/ч.

В общем анализе мочи определяются бактерии в большом количестве.

24 недели – 09.07.18 г. Бактериологический посев мочи: *K.pneumoniae* 10⁸. Определена чувствительность, назначен цефтриаксон по 1,0 г дважды в сутки в/м, №7.

Бактериологический посев из зева и носа роста патогенной и условнопатогенной флоры не дал.

Цервикометрия: длина шейки матки – 23 мм, 22 мм, 21 мм; проникновение – да; funnelling length – 20 мм; funnelling width – 18 мм; pressure effect – нет; наименьшая длина – 21 мм, правильной формы, расположена срединно. Контуры четкие ровные, структура мышечного слоя однородная. Цервикальный канал – форма Y-образная, не сомкнут, эндоцервикс толщиной от 1,8 см в области внутреннего зева, 0,7 см в средней трети (до шва) и 0,12 см в области наружного зева. Определяется шов на шейке матки и пессарий.

УЗИ: толщина плаценты – 26 мм, определяется расширение межворсинчатых пространств, процент от общей массы 5%. Допплерометрические показатели в пределах нормы.

При контрольном исследовании шейки матки отмечается незначительная положительная динамика.

29-30 недель – 14.08.18 г. Повторная консультация эндокринологом в сочетании с УЗИ щитовидной железы показала наличие диффузного зоба 0-1 степени, сохраняется состояние эутиреоза. С 20 нед. получает эутирокс по 1 таб. (50 мкг)/утро ежедневно.

В сроке 28-29 недель перенесла острый правосторонний наружный отит. Консультирована ЛОР-врачом, даны рекомендации.

В сроке 30 недель консультирована невропатологом, выставлен диагноз: Хроническая пояснично-крестцовая радикулопатия в стадии обострения в виде умеренно выраженного болевого синдрома.

33 недели – 06.09.18 г. УЗИ: расширение межворсинчатых пространств. Степень зрелости плаценты – 33 мм. Карман свободной жидкости околоплодных вод – 67 мм (норма).

37 недель – 05.10.18 г. УЗИ: толщина плаценты 35 мм, сохраняется расширение межворсинчатых пространств, процент от общей массы 5%, содержит кальцификаты и петрификаты. Структурные изменения плаценты, раннее созревание плаценты.

Допплерометрия артерии пуповины: кровообращение в пуповине нарушено, имеется также нарушение в левой маточной артерии, снижение кровотока. Выводы: беременность 37 недель, преждевременное созревание плаценты, нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения II степени, субкомпенсация.

В этот же день проведена КТГ плода. Заключение: умеренное снижение адаптационных возможностей фетоплацентарного комплекса, имеет место слабоотрицательная динамика переменного базового ритма.

Бактериологический посев выделений из влагалища: *Pr.mirabilis* – сливной рост (определена чувствительность, назначен цефепим по 1 г трижды в сутки, в/м № 7).

Общий анализ крови: гемоглобин – 117 г/л; эритроциты – 3,7 Т/л; лейкоциты – 7,6 Г/л; гематокрит – 32%; тромбоциты – 215 Г/л; лейкоцитарная формула (э – 1; п – 7; с – 72; л – 15; м – 5); СОЭ – 21 мм/ч.

В сроке 38 недель беременная пожаловалась на ухудшение шевелений плода, выполнено контрольное доплерометрическое исследование. Заключение: отмечается снижение кровотока в сосудах пуповины, с эпизодами нулевого и реверсного кровотока.

Данная беременность пятая, закончилась родами третьими срочными, патологическими в сроке 38 недель. Лапаротомия. Кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Дренирование брюшной полости, по показаниям: дистресс плода. Родился живой доношенный плод женского пола массой 3300 г, ростом 54 см, с оценкой по шкале Апгар 7/7 баллов; окружность головки 35 см, грудной клетки 34 см. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Бактериологический посев околоплодных вод, который взят в момент родоразрешения, роста патогенной и условнопатогенной флоры не дал.

Архитектоника плаценты после родоразрешения позволила определить несколько тромботических масс по материнской стороне.

На 5 сутки была выписана в удовлетворительном состоянии совместно с ребенком изотделения.

Гистологическое исследование плаценты. Ткань плаценты имеет небольшое количество ворсин, замурованных в фибриноид. Концевые ворсины не имеют сосудов, или их количество очень незначительное. Строма большинства ворсин хориона очень глубокая, склерозированная. Эти изменения привели к нарушению маточно-плацентарно-плодового кровотока, а также изменению архитектоники плаценты и, как следствие, – к дистрессу плода.

Пациентки, имеющие среднюю и тяжелую фенотипическую степень выраженности дисплазии соединительной ткани, относятся к группе высокого риска, в связи с чем должны получать прегравидарную подготовку в полном объеме для снижения реализации возможных осложнений в период беременности.

У пациенток с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани наиболее характерными и часто встречающимися гестационными осложнениями во время беременности остаются угроза преждевременных родов, истмико-цервикальная недостаточность, нарушение в фетоплацентарном комплексе, и, как следствие – синдром задержки развития плода, дистресс плода (как в данном клиническом случае).

Атипичное появление нехарактерного «сладж»-синдрома в околоплодных водах данной пациентки, вероятнее всего, ассоциировано с длительным течением инфекционно-воспалительных заболеваний во время беременности. Исход данной беременности и вероятность развития инфекционных осложнений (хориоамнионита) в послеродовом (метроэндометрита) и раннем неонатальном (сепсис новорожденного) периоде зависел от профилактики акушерских осложнений, связанных с НДСТ, и

характером антибактериальной терапии в составе комплексного лечения, которые получала пациентка.

Разработанный комплекс профилактических мероприятий позволил своевременно и патогенетически обоснованно воздействовать на гестационные осложнения, ассоциированные с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: угрозу преждевременных родов, истмико-цервикальную недостаточность и дистресс плода.

Приведенный клинический случай свидетельствует о целесообразности профилактики осложнений и внедрения разработанного комплекса профилактических мероприятий в широкое практическое применение с целью пролонгирования беременности до сроков, позволяющих родиться здоровому потомству у женщин с акушерскими осложнениями, связанными с НДСТ.

Таким образом, разработанная нами поэтапная программа патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий для беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани включает алгоритм выявления беременных с фенотипическими и висцеральными признаками НДСТ, а также патогенетически обоснованную тактику ведения таких пациенток с учетом индивидуальных особенностей гестации на фоне дисплазии соединительной ткани. Такой подход позволил уменьшить количество осложнений беременности и родов у беременных с НДСТ средней тяжести.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе предложено решение актуальной научно-практической задачи современного акушерства - снижение риска развития гестационных осложнений и, как следствие, уменьшение частоты и тяжести акушерской патологии у беременных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Разработана научно обоснованная программа профилактики и лечения этих осложнений с учетом особенностей гестации у таких пациенток.

Исследование проведено за период с 2016 по 2019 гг. на базе Донецкого Республиканского центра охраны материнства и детства, кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО Донецкой Народной Республики в соответствии с поставленными целью и задачами. Дизайн исследования включал три этапа: ретроспективный анализ историй родов женщин с НДСТ (выявление факторов риска по акушерской патологии при НДСТ), проспективное исследование (анализ течения беременности и родов у женщин с НДСТ), оценка эффективности разработанного комплекса профилактических и лечебных мероприятий для снижения риска акушерских осложнений при НДСТ).

В работе выполнен системный анализ научных литературных источников отечественных и зарубежных исследователей о современных представлениях и роли дисплазии соединительной ткани в развитии гестационных осложнений. Установлено, что основным маркером повреждения соединительной ткани является уровень свободного оксипролина [101]. Существенное влияние на метаболизм коллагена оказывает также соотношение кальция и магния [77]. Беременные с

признаками ДСТ чаще здоровых женщин имеют осложнения гестации и родов [126].

В исследование включены 647 историй родов женщин с НДСТ, 92 женщины с синдромом НДСТ средней тяжести, 30 условно здоровых беременных. Критериями включения в исследование были: возраст беременной 18 – 45 лет, срок гестации до 12 недель, наличие у беременной фенотипических признаков НДСТ средней степени (10-16 баллов по шкале Смольновой), добровольное информированное согласие на участие в проводимом исследовании. В исследование не включались беременные с дифференцированными формами ДСТ, тяжелой экстрагенитальной патологией, женщины с многоплодной беременностью.

Анализ историй родов женщин с синдромом НДСТ различной степени тяжести проводился с целью выявления факторов риска и формирования групп риска по возникновению акушерской патологии среди беременных с НДСТ. Степень выраженности синдрома ДСТ определяли по критериям, предложенным Смольновой Т.Ю. (Смольнова Т.Ю., 2003), которая предложила признаки синдрома НДСТ разделить на три группы: малые признаки (оцениваются 1 баллом), большие признаки (2 балла), тяжелые проявления и состояния (3 балла). Например, 1 баллом оценивается астеническое телосложение, отсутствие стрий на передней брюшной стенке у рожавших женщин, уплощение свода стопы, мышечную гипотонию и др. В 2 балла - искривление позвоночника, плоскостопие II-III, угроза преждевременных родов на сроке 32-35 недель беременности, преждевременные роды в анамнезе, др. Тяжелые проявления НДСТ и состояния, приведшие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, приведшие к нарушению функции органов оцениваются 3 баллами (грыжи,

привычные вывихи суставов или вывихи более 2 суставов, дивертикулы, долихосигма, поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции).

Суммой набранных баллов характеризовали степень выраженности НДСТ. Маловыраженная НДСТ (легкая степень тяжести) – до 9 баллов, умеренно выраженная (средняя степень тяжести) – 10–16 баллов, выраженная (тяжелая степень) – более 17 баллов. Анализ историй родов позволил разделить 647 женщин с признаками НДСТ на тех, у которых сумма признаков дисплазии соответствовала легкой, средней и тяжелой степени проявлений синдрома НДСТ. У 97 женщин нами были выявлены признаки легкой степени НДСТ, 433 женщины отнесены в группу с проявлениями синдрома средней тяжести и 117 – в группу с тяжелой НДСТ.

По данным ретроспективного исследования установлено, что для беременных с различной степенью выраженности НДСТ был характерен астенический тип телосложения, анализ соматической заболеваемости выявил превалирование вегетососудистой дистонии, варикозного расширения вен нижних конечностей, геморрой, пролапс митрального клапана и другие сосудистые нарушения. Характерными были также нарушения осанки, искривления позвоночника. Со стороны органов зрения наиболее часто встречались миопия и астигматизм.

Патологическую картину определяли: нейроциркуляторная дистония, которой страдали 520 (80,4 %) пациенток; сосудистые нарушения – 234 (36,17 %) беременные с НДСТ жаловались на онемение конечностей, 148 (22,87 %), сердцебиение и чувство нехватки воздуха; геморрагический синдром наблюдали у 425 (69,86 %) женщин. Выраженность признаков НДСТ и сопутствующих ей нарушений со стороны нервной, сердечно-сосудистой, мышечной и других систем усиливалась о мере увеличения срока беременности.

Наиболее распространенным гестационным осложнением беременности в I триместре был ранний токсикоз, который по данным историй родов беспокоил 226 (34,9 %) беременных с синдромом НДСТ. У каждой четвертой женщины это привело к угрозе прерывания беременности. Во II триместре у беременные с признаками НДСТ диагностировали преэклампсия средней степени (70 женщин – 10,8 %) и плацентарную дисфункцию (214 беременных – 33,1 %). Такие осложнения беременности являлись факторами риска для развития гипоксии плода в 10,8 % (70 женщин) случаев и хронической гипоксии плода у 29,4 % (190 пациенток) беременных с НДСТ различной степени тяжести.

По мере увеличения срока гестации выраженность и частота осложнений увеличивалась. К III триместру у 136 (21,1 %) беременных с признаками НДСТ задокументирован преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), что привело к преждевременным родам. Преждевременно наступили роды и у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН), которая к этому времени сформировалась у 78 (12,1%) рожениц. Беременные с НДСТ и выраженным к этому сроку преэклампсией составили 16,0% женщин. У 12,9% этих рожениц беременность закончилась преждевременными родами, а у 0,6% - перинатальной гибелью плода.

Ретроспективный анализ позволил решить первую задачу исследования – установить частоту различных гестационных осложнений при НДСТ. Самую многочисленную группу среди всех беременные с синдромом НДСТ составили женщины, у которых выраженность признаков дисплазии соединительной ткани была средней тяжести – 66,9% (433 женщины). По мере увеличения срока беременности у женщин с висцеральными и фенотипическими признаками НДСТ усиливалась выраженность синдрома НДСТ, осложнений гестации и их частоты. Установлено также, что

гестационные осложнения при НДСТ являются факторами риска развития акушерской патологии.

В рамках проспективного исследования на условиях информированного согласия были сформированы группы для исследования возможности уменьшить частоту гестационных осложнений, акушерской патологии и риска развития нарушений плода у беременных с признаками НДСТ средней степени. Была разработана патогенетически обоснованная коррекция нарушений. В основную группу вошли 47 беременных женщин с фенотипическими и висцеральными признаками НДСТ, которым проводилось лечение и сопровождение в течение всего срока по разработанному комплексу лечебно-профилактических мероприятий. Группу сравнения составили 45 беременных с НДСТ, ведение которых не включало разработанные мероприятия. В качестве контрольных показателей использовали данные обследования 30 условно здоровых беременных. По соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу основная группа и группа сравнения были сопоставимы.

Профилактика осложнений гестации при синдроме НДСТ проводилась с учетом индивидуальной динамики основных маркеров деструкции коллагена: уровня кальция, магния и свободного оксипролина в крови, а также экскреции свободного оксипролина с мочой.

Установлено, что в исследуемых группах с синдромом НДСТ наблюдалось увеличение содержания свободного оксипролина в крови и усиление экскреции его с мочой. По мере увеличения срока гестации эти признаки деструкции коллагена становились более выраженными. В I триместре в группах женщин с синдромом НДСТ этот маркер деструкции коллагена достоверно ($p < 0,05$) не отличался (основная – $53,6 \pm 8,1$ мкмоль/сут, сравнения – $51,5 \pm 3,2$ мкмоль/сут), однако более, чем в 2 раза превышал контрольные показатели ($22,4 \pm 2,2$ мкмоль/сут). К III триместру беременности

в группе женщин с НДСТ, получавших патогенетически обоснованную коррекцию потерь коллагена, удалось стабилизировать этот показатель (основная – $52,4 \pm 3,6$ мкмоль/сут). Экскреция оксипролина у здоровых беременных к III триместру была в 2 раза ниже ($30,16 \pm 2,71$ мкмоль/сут). Однако у женщин группы сравнения уровень выведения оксипролина с мочой на 30 % превышал показатели в основной группе (сравнения - $78,4 \pm 8,7$ мкмоль/сут) и в 4 раза превышал контрольные.

Значительное увеличение экскреции свободного оксипролина с мочой в группе сравнения свидетельствует, по нашему мнению, об усиленной деградации коллагена. В группе женщин с признаками НДСТ, которым проводилась коррекция нарушений метаболизма специфических аминокислот, такие нарушения были выражены меньше, хоть и отличались ($p < 0,05$) от контрольных показателей.

Нарушения метаболизма, свидетельствующие об изменениях, затрагивающих процессы, которые протекают в соединительной ткани, согласовывались с данными о доле осложнений гестации и акушерской патологии в исследуемых группах.

Проявления преэклампсии средней степени тяжести в группе сравнения (7 женщин – 15,6%) к концу беременности развивались в 2 чаще, чем у женщин основной группы (3 пациентки – 6,4%). Фетоплацентарные нарушения в обеих группах (18 женщин (38,3%) – основная; 25 беременных (55,6%) – группа сравнения) значительно превышали данные контрольных исследований (1 пациентка – 3,3%). Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) у беременных группы сравнения (12 женщин – 26,7%) развивалась в 1,4 раза чаще, чем у женщин, получавших помощь в соответствии с разработанной программой (9 беременных – 19,2%). Угроза преждевременных родов – в 1,7 раза чаще (19 пациенток (42,2%) – в группе сравнения против 12 женщин (25,5%) – основной группы).

Гестационные осложнения у беременных с синдромом НДСТ обусловили развитие акушерской патологии и патологии развития плода.

Кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде, преждевременную отслойку плаценты мы наблюдали в 2 раза чаще у женщин группы сравнения.

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) у этих женщин наступали в 1,5 раза чаще, а преждевременные роды (ПР) в 1,6 раза чаще, чем у женщин основной группы. В группе с традиционными подходами ведения беременных при НДСТ в 3 раза больше диагностирован дистресс плода и в 1,5 раза – синдром задержки развития плода (СЗРП).

Фетоплацентарный комплекс в группах родильниц с синдромом НДСТ отличался морфологическими особенностями при развитии СЗРП. Плаценты таких женщин имели признаки гипоплазия с дефицитом массы более 23%, признаки геморрагического или ишемического инфаркта плодового и материнского кровотока. Пуповина имела, как правило, краевое прикрепление. Характерным было также наличие гипоплазии вартонового студня.

Таким образом, женщины беременность которых развивалась на фоне синдрома НДСТ, имели более выраженные нарушения гестации, чем здоровые беременные. По мере увеличения срока беременности увеличивалась их частота и выраженность. Это обусловило развитие акушерских осложнений и нарушения развития плода. Однако, женщины, получавшие дополнительную индивидуализированную поддержку, направленную на коррекцию нарушенного метаболизма коллагена, имели меньшее количество нарушений гестации и акушерских осложнений, чем пациентки группы сравнения.

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты подтверждают значимость НДСТ в развитии акушерских и перинатальных осложнений, и обосновывают целесообразность проведения дальнейших исследований для определения ранних неблагоприятных прогностических

признаков развития данных осложнений, а также разработку профилактических мероприятий.

Результаты исследования подтверждают указания ряда авторов на высокую частоту развития осложнений в течение беременности при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Так высокая частота угрозы прерывания в различные сроки беременности, согласуется с данными Фадеевой Т.С., 2018. Была отмечена высокая частота плацентарных нарушений, морфологически субстратом которой являются различные формы нарушения созревания плаценты [84].

В работе обоснована актуальность научно-практической задачи современного акушерства - снижения риска развития гестационных осложнений и, как следствие, уменьшение частоты и тяжести акушерской патологии у беременных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Задачи исследования решены.

Установлено, что выраженность осложнений у беременных с признаками НДСТ усиливается при увеличении срока гестации. Нарушения фетоплацентарного комплекса при НДСТ развиваются у каждой второй пациентки. Это может осложнять родоразрешение и приводит к нарушениям развития плода.

Разработана эффективная поэтапная программа профилактики осложнений гестации при НДСТ, которая включает коррекцию потерь коллагена вследствие нарушенного метаболизма СТ с учетом динамики маркеров НДСТ: содержания кальция, магния, свободного оксипролина.

Предложено проводить коррекцию выявленных нарушений баланса минералов и аминокислот, влияющих на метаболизм коллагена индивидуально в зависимости от особенностей гестации на фоне НДСТ и степени выраженности синдрома. Составлены практические рекомендации по использованию программы профилактики.

Женщины с висцеральными и фенотипическими признаками ДСТ составляют группу риска по развитию осложнений беременности, связанных с нарушением нормального метаболизма коллагена. Такие пациентки нуждаются в патогенетически обоснованной индивидуальной коррекции подобных нарушений под контролем дополнительных регулярных лабораторных методов обследования: определение уровня магния и кальция, а также их оптимального соотношения, свободного оксипролина.

Индивидуальный подход к корригирующим мероприятиям и настороженность в отношении повышенной вероятности развития у беременных с признаками НДСТ позволяет уменьшить частоту и выраженность нарушений гестации, которые являются факторами риска развития самых разнообразных акушерских осложнений и нарушений развития плода: преждевременных родов, кровотечений в родах и раннем послеродовом периоде, отслойки плаценты, внутриутробной задержки роста и гипоксии плода.

Проблема профилактики гестационных осложнений у женщин с синдромом НДСТ остается актуальной, поскольку возникла острая необходимость в разработке лечебных и профилактических мероприятий для снижения акушерской и перинатальной патологии у женщин с синдромом НДСТ. Между тем терапевтическое сопровождение, необходимое для этой категории беременных, ограничено отсутствием четких представлений об этиологии НДСТ, а также препаратов для коррекции проявлений НДСТ, рекомендованных при беременности. Вызывают затруднения отсутствие простых и понятных критериев для включения женщин с синдромом НДСТ в группы риска по развитию нарушений гестации.

Дальнейшие исследования в данном направлении представляются весьма перспективными.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе дано теоретическое обоснование и предложено решение актуальной научно-практической задачи современного акушерства: уменьшение риска развития гестационных осложнений у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани путем разработки научно-обоснованной программы профилактики и лечения этих осложнений:

1. Осложнения гестационного периода у женщин с НДСТ зависят от степени выраженности фенотипических и висцеральных признаков НДСТ, а их количество и тяжесть увеличивается по мере увеличения срока гестации. Так, у женщин с НДСТ чаще в 2 раза, чем у беременных без признаков НДСТ развивается ранний токсикоз легкой степени, чаще в 4,5 раза возникает угроза прерывания беременности. У беременных с НДСТ средней степени тяжести в III триместре чаще в 2 раза, чем у здоровых женщин развивается преэклампсия средней тяжести, чаще в 5 раз истмико-цервикальная недостаточность, в 6,5 раз угроза преждевременных родов.

2. Следствием гестационных осложнений у беременных с НДСТ является патология в родах и нарушения развития плода. Преждевременные роды и кровотечения в родовом и раннем послеродовом периоде у беременных при НДСТ средней степени наблюдаются чаще в 2 раза, чем у здоровых женщин; преждевременный разрыв околоплодных оболочек чаще в 4,5 раза, дистресс плода в 6 раз.

3. Морфологическими особенностями фетоплацентарного комплекса у родильниц с ЗПР при синдроме НДСТ являются: гипоплазия плацент с дефицитом массы более 23%, геморрагические и ишемические инфаркты материнского и плодового кровотока, краевое прикрепление пуповины, гипоплазия вартонового студня.

4. Фетоплацентарные нарушения при беременности на фоне НДСТ становятся более выраженными по мере увеличения срока гестации и к III триместру развивается у 55% беременных с признаками синдрома НДСТ средней тяжести.

5. Разработанный комплекс лечебных и профилактических мероприятий для беременных с НДСТ учитывает степень деструкции соединительной ткани (маркер – уровень оксипролина в крови и моче), роль минерального обмена в поддержании прочности и эластичности соединительной ткани (уровень магния и кальция в крови), нарушение энергетического обмена в организме беременных с НДСТ. Эффективность разработанного комплекса обусловлена патогенетическим подходом коррекции нарушений гестации при НДСТ, учетом особенностей беременности и родов у таких пациенток, что позволяет уменьшить долю осложнений беременности, родов и нарушений развития плода при недифференцированной дисплазии соединительной ткани на 22,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщины, беременность которых протекает на фоне синдрома НДСТ рекомендуется включить в группу риска по развитию таких осложнений гестации как плацентарная дисфункция, гестоз различной степени тяжести, ИЦН, угроза преждевременных родов.

2. Необходимо учитывать, что беременность при НДСТ имеет особенности, которые являются факторами риска развития акушерских осложнений (преждевременного разрыва околоплодных оболочек, кровотечений в родах и раннем послеродовом периоде, отслойки плаценты) и нарушения нормального развития плода (дистресс плода, задержка внутриутробного развития).

3. Для выявления висцеральных и фенотипических признаков НДСТ у беременных, а также определение степени выраженности нарушений соединительной ткани рекомендуется шкала критериев Смольновой Т.Ю. (2003).

4. Коррекцию нарушений метаболизма, характерных для НДСТ рекомендуется проводить индивидуально в зависимости от характера и выраженности висцеральных и фенотипических признаков, осложнений гестации, а также с учетом концентрации магния, кальция и свободного оксипролина в динамике гестации.

5. С целью коррекции выявленных нарушений баланса минералов и аминокислот, влияющих на метаболизм коллагена и эластина рекомендуется: «Магний хелат» по 1 капсуле 1 раз в сутки; «Кальций Д3» по 1 таблетке для жевания 1 раз в сутки; хондроитин сульфата («Хондроград» 100 мг/мл, «Хондроитин» 250 мг) по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 10 дней в триместре.

Допускается использование в случае необходимости инфузии «Рибоксин» 100 мг (5,0 мл 2% раствора), а также назначение «Дипиридамол» 75 мг в сутки по 1 таблетке долговременно.

6. В случае повторных беременностей и родов, женщины с синдромом НДСТ остаются в группе риска по развитию гестационных и акушерских осложнений, поэтому должны находиться под особым контролем со стороны курирующего акушера-гинеколога.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИОВ – дородовое излитие околоплодных вод

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ПМК – пролапс митрального клапана

ПОП – преждевременная отслойка плаценты

ПР – преждевременные роды

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ПЭ – преэклампсия

РДС – респираторный дистресс- синдром

СЗРП – синдром задержки развития плода

СТ – соединительная ткань

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПР – угроза преждевременных родов

ФПК – фетоплацентарный комплекс

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

p – достоверность различия между показателям

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агрегационная дисфункция тромбоцитов у подростков при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и ее немедикаментозная коррекция в условиях местного санатория [Текст] / А. В. Глотов, С. В. Добрых, Р. А. Фирстова, В. Л. Вилков // Материалы 9 -го Всероссийского научно - образовательного форума «Кардиология 2007». –М., 2007. – С. 55–57.
2. Айрапетов, Д. Ю. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия [Текст] / Д. Ю. Айрапетов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 47–50.
3. Акушерские осложнения и недифференцированная дисплазия соединительной ткани [Текст] / Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, Э. Ю. Амирасланов [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2015. – № 2. – С. 47–52.
4. Акушерство: учебное пособие [Текст] / В. К. Чайка, Э. Б. Яковлева, А. А. Железная [и др.] / Под ред. чл.-корр. НАМНУ, д.мед.н. проф. В. К.Чайки. – Харьков : Изд-во НТМТ, 2016. – 650 с.
5. Амирасланов, Э. Ю. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений [Текст] / Э. Ю. Амирасланов, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 7. – С. 7–9.
6. Амирасланов, Э. Ю. Прогнозирование акушерских осложнений у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис... к.мед.н. [Текст] / Э. Ю. Амирасланов. – М., 2014. – 25 с.
7. Арсентьев, В. Г. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса-Данло [Текст] / В. Г. Арсентьев, Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 1. – С. 118–125.

8. Ахмедли, К. Н. Особенности дефицита макро- и микроэлементов при дисплазии соединительной ткани [Текст] / К.Н. Ахмедли // Современная педиатрия. – 2017. – № 4 (84). – С. 117–119.
9. Бабич, Т. Ю. Оценка психоэмоционального состояния женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и угрозой преждевременных родов [Текст] / Т. Ю. Бабич [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 2 – 2. – С. 8 –13.
10. Бадриева, Ю. Н. Исходы для матери и плода у беременных с пролапсом митрального клапана [Текст] / Ю. Н. Бадриева, Ф. К. Тетелютина, Т. В. Сушенцова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : сборник научных трудов. – Вып. 9. – Киров, 2013.– С. 3– 6.
11. Басаргина, Е. Н. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / Е. Н. Басаргина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 129–133.
12. Беляева, Е. Л. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца [Текст] / Е. Л. Беляева, Э. В. Земцовский // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2005. – № 1-2. – С. 28.
13. Беляева, О. В. Синдром системной дисплазии соединительной ткани у детей с бронхолегочной патологией [Текст] / О. В. Беляева, О. И. Вишневская // Вестник РГМУ. – 2005. – № 3 (42). – С. 121.
14. Варикозная болезнь у беременных как следствие изменения гормонального фона у пациенток с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / Л. А. Николенко, Д. И. Алехин, Е. В. Персева, Ж. А. Голощапова // Анналы хирургии. – 2010. – № 2. – С. 60–63.
15. Влияние магния оротата на сердечно-сосудистые риски [Текст] / А. И. Мартынов, Е. В. Акатова, О. П. Николин, И. В. Урлаева // Терапия. – 2016. – № 5. – С. 52–57.

16. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных [Текст] / Н. В. Керимкулова, Н. В. Никифорова, И. С. Владимирова [и др.] // Земский врач. – 2013. – № 2. – С. 34–38.

17. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных [Текст] / Н. В. Керимкулова, Н. В. Никифорова, И. С. Владимирова [и др.] // Земский врач. – 2013. – № 2. – С. 34–38.

18. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Методические рекомендации для врачей / под ред. академика РАМН д.мед.н. А. И. Мартынова. – М. : ООО «РГ ПРЕ100», 2011. – 52 с.

19. Гаврилов О.К., Гаврилов А.О. Общая гемоаггетология. Ч.1: Система агрегатного состояния крови [Текст]: М.: Медицина. – 2000. – 186с.

20. Газазян, М. Г. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании родового травматизма [Текст] / М. Г. Газазян, М. Ю. Милюкова // Проблемы репродукции. – 2008. (специальный выпуск). Второй международный конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровьесемьи». – С. 59.

21. Газазян, М.Г. Особенности менструальной функции у девочек-подростков с признаками дисплазии соединительной ткани [текст] / М. Г. Газазян, А. Б. Хурасева, М. Ю. Милюкова // Практическая медицина. Акушерство и гинекология. – 2012. – № 9(65). – С. 355.

22. Газизова Г.Х. Течение беременности у пациенток с варикозной болезнью вен на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / Г. Х. Газизова [и др.] // [Медицинский вестник Башкортостана](#). – 2019. – Т. 14, № 3 (81). – С. 56-58.

23. Галактионова, М.Ю. Полиморфизм проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани сердца у детей: тактика врача-педиатра [Текст] / М.Ю. Галактионова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – М., Тверь, Спб., 2013. – С. 217-224.

24. Генетические маркеры остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Р.И. Хусаинова, А. В. Тюрин, Д. А. Шаповалова, Э. К. Хуснутдинова // Генетика. – 2017. – Т. 53, № 7. – С. 816–826.

25. Гладких, Н. Н. Ассоциация аномалии желчного пузыря и соединительнотканной дисплазии сердца [Текст] / Н. Н. Гладких, Н. А. Пугиева, А. В. Ягода // Гастроэнтерология Юга России. (Спецвыпуск). – 2005. – С. 85– 86.

26. Гладких, Н. Н. Дисрегуляция сердечно - сосудистой системы и возможности ее ранней диагностики при синдроме дисплазии соединительной ткани: автореф. дис... к. мед. н. [Текст] / Н. Н. Гладких. – Ставрополь, 2002. – 23 с.

27. Глотов, А.В. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при дисплазии соединительной ткани и заболеваниях, ассоциированных с ней [Текст] / А. В. Глотов, О. Л. Миниевич // Омский научный вестник. – 2005. – № 1 (30). – С. 107–110.

28. Глуховец, Б. И. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы [Текст] / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 240 с.
29. Гнусаев, С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей / С.Ф. Гнусаев // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 40–44.
30. Громова, О. А. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний : результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Калачева // Фарматека. – 2013. – № 6 (259). – С. 115–29.
31. Громова, О. А. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетрашвили // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 10–20.
32. Громова, О. А. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Кардиология. – 2014. – № 54 (7). – С. 66–72.
33. Громова, О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 1–10.
34. Громова, О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани [Текст] / О.А. Громова // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С.23–32.
35. Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст]: автореф. дис....канд.мед.наук / С.Р. Гурбанова. - М.: ФГБНУ НЦН, 2010. - 21 с.

36. Демидов, Р.О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению [Текст] / Демидов Р.О., Лапшина С.А. // Практическая медицина. – 2015. – № 4. – С. 37–41.

37. Демографический ежегодник России. 2015: статистический сборник [Текст] / Росстат. – М., 2015. – 263 с.

38. Демура Т. А. Морфологический субстрат и молекулярные механизмы нарушений исходов беременности у женщин с наследственными тромбофилиями и недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т. А. Демура [и др.] // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 5. – С. 33-39.

39. Дисплазии соединительной ткани. Клинические рекомендации РНМОТ [Текст]. – М. : РНМОТ, 2017. – 181 с.

40. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения : руководство для врачей [Текст] / В. М. Яковлев [и др.]. – М. : КСТ Интерфорум, 2016. – 520 с.

41. Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах [Текст] / И. А. Викторова, Г. И. Нечаева, Д. С. Киселева, И. Ю. Калинина // Лечащий врач. – 2014. – № 9. – С. 76.

42. Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах [Текст] / И. А. Викторова, Г. И. Нечаева, Д. С. Киселева, И. Ю. Калинина // Лечащий врач. 2014. – № 9. – С.76–81.

43. Дисплазия соединительной ткани и плацентарная недостаточность : обзор [Текст] / И. В. Климанцев, М. В. Санникова, М. И. Кесова, Н. Е. Канн // Терапевтический архив. – 2009. – № 1. – С. 21–23.

44. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение [Текст] / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 2–6.
45. Донников А. Е., Кесова М. И. Перспективы молекулярно-генетических методов диагностики дисплазии соединительной ткани [Текст] / А. Е. Донников., М.И.Кесова //Уральский медицинский журнал. – 2011. - Т.3, №81. - С. 33-37.
46. Допплерографическое исследование гемодинамики плода : методическое пособие для врачей [Текст] / М. И. Агеева, И. А. Озерская, Е. И. Федорова, В. В. Митьков – М. : РМАПО МЗ РФ, 2005. – 53 с.
47. Доронин, Г. Л. Роль угрозы прерывания беременности в нарушении кровотока фетоплацентарного комплекса в отдаленные сроки беременности [Текст] / Г. Л. Доронин, М. В. Мазуркевич, Т. А. Фирсова // Проблемы репродукции. – 2008. (специальный выпуск). Второй международный конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». – С. 65– 66.
48. Друк, И. В. Клапанный синдром: дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогноз течения [Текст] / И. В. Друк, Г. И. Нечаева // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2015. – Т. 3, № 8. –С.33–39.
49. Дубровина, С. О. Ранние предикторы преэклампсии [Текст] / С. О. Дубровина // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 47–51.
50. Дубровина С.О. Ранее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) [Текст] / С.О.Дубровина // Проблемы репродукции. – 2018. - №3(24). – С. 67-73.
51. Елисеева С.О. Способ прогнозирования развития поздней преэклампсии в ранние сроки беременности. Патент на изобретение. От 11.06.2019, №2691114.

52. Жарская О. М. , Тябут Т. Д., Чанова О. В. Метод определения группы риска неблагоприятного течения беременности и родов у женщин с наследственными нарушениями соединительной ткани [Текст]: инструкция по применению : утв. 28 нояб. 2012 г. рег. № 128-1012. Минск, 2012. 16 с.

53. Железная А.А. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в акушерскогинекологической практике [Текст] / А.А. Железная, В.В. Вустенко, О.К. Межова // Медикосоциальные проблемы семьи. - 2015. - Т. 20, № 3- 4. - С. 55-57.

54. Земцовский, Э. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани [Текст] / Э. В. Земцовский // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С. 5– 13.

55. Зинченко, А. А. Structure of chromosomal pathology of abortive material in non-developing pregnancy [Текст] / А. А. Зинченко, О. П. Миклин // Синергия Наук.– 2018.– № 19.– С. 1117–1123.

56. Ильина И.Ю. Особенности диагностики, лечения, ведения гинекологических заболеваний у больных с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис... д. мед. н. [текст] / И.Ю. Ильина. – М., 2013. – 39 с.

57. Кадурина, Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация) [Текст] / Т. И. Кадурина // СПб. : «Невский диалект», 2000. – 270 с.

58. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей [Текст] / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2009. – 703 с.

59. Кадурина, Т.И. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 46-51.

60. Кан, Н. Е. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений [Текст] / Н. Е. Кан, Э. Ю. Амирасланов, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 7. – С. 38–42.

61. Кесова, М. И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика : автореф. дис... д.мед.н. [текст] / М. И. Кесова. – М., 2012. – 45 с.

62. Кильдиярова, Р.Р. К вопросу о распространенности диспластических заболеваний соединительной ткани у детей / Р.Р. Кильдиярова, Т.А. Крючкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – М., Тверь, Спб., 2013. – С. 29-37

63. Клеменов, А. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани [Текст] / А. В. Клеменов. – М., 2005. – 136 с.

64. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 22-24 ноября 2017 года [Текст] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. –Т. 13, № 1. – С.137-209.

65. Козина, О. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность : автореф. дис... д.мед.н. [Текст] / О. В. Козина. – М., 2008. – 49 с.

66. Комиссарова, А.М. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани [Текст] / А. М. Комиссарова, А. Н. Карачаева, М. И. Кесова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 4–8.

67. Комплексный подход к вопросу восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Г. С. Дубилей, И. А. Борисенко, Д. А. Гусев, Л. Э. Мазурова // Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиума. – Омск, 2002. – С. 60–62.

68. Кононова, Н. Ю. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н. Ю. Кононова, Т. Е. Чернышова // Архив внутренней медицины. – 2015. – Т. 5, № 3 (23). – С. 23–26.

69. Короткий Н. Г. Сложный диагностический случай: синдром Бушке—Оллендорф или соединительнотканый невус? [Текст] / Н. Г. Короткий, А. С. Боткина // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – № 18 (1). – С. 31–37.

70. Краснова Е.Е. Модифицирующее влияние соединительнотканной дисплазии на течение острых бронхитов у детей раннего возраста [Текст] / Е.Е. Краснова, А.А., Балдаев, В.В. Чемоданов, Е.В. Шниткова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – М., Тверь, Спб., 2013. – С. 254-256.

71. Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана [Текст] / Э. В. Земцовский, Ю. В. Красовская, Н. Н. Парфенова, Н. Н. Антонов // Терапевтический архив. – 2006. – № 12. – С. 50– 55.

72. Кудинова, Е. Г. Особенности беременности у пациенток с аномальным коллагенообразованием и нарушениями системы гемостаза [Текст] / Е.Г. Кудинова // РМЖ. – 2016. – № 15. – С. 1026–1032.

73. Кудинова, Е. Г. Репродуктивное здоровье женщин с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений

соединительной ткани : автореф. дис... д. мед. н. [Текст] / Е. Г. Кудинова. – М., 2015. – 21 с.

74. Логинова, Е. Н. Оценка функционального состояния и гемодинамики почек у пациентов с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Е. Н. Логинова, Г. И. Нечаева, М. И. Шупина // Лечащий врач. – 2016. – Т. 1. – С. 58–61.

75. Лоскутова, И. В. Функциональная активность печени и желчевыводящих путей у женщин с обычным невынашиванием / И. В. Лоскутова, Р. Г. Бичевская, В. Т. Германов [Текст] // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2011. – № 2 (104). – С. 482–488.

76. Лукина, Т. С. Математическое моделирование анализа течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т. С. Лукина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX. – № 1. – С. 50.

77. Лукина, Т. С. Медико-организационные мероприятия по улучшению качества и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис...к.мед.н. [Текст] / Т. С. Лукина – М., 2014. – 24 с.

78. Ляховецкий, Б. И. Кожные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. к.мед.н. [текст] / Б. И. Ляховецкий. – Екатеринбург, 2012. – 22 с.

79. Магомедова, Ш. М. Современные аспекты этиологии и патогенеза плацентарной недостаточности и преэклампсии : обзор [Текст] / Ш.М. Магомедова // Вестник ДГМА. – 2013. – № 4 (9). – С. 60–64.

80. Макацария, А.Д. Ведение беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями [Текст] / А.Д. Макацария. - М.: Медицина, 2005. - 128с.

81. Манухин, И. Б. Беременность и роды у больных с митральными пороками сердца [Текст] / И. Б. Манухин, М. М. Шехтман, О. Б. Невзоров. – М. : Триада-Х, 2001. – 144 с.

82. Мартынов, А. И. Варианты клинических проявлений дисплазии соединительной ткани и методы медикаментозного воздействия [Текст] / А. И. Мартынов, Л. С. Пак // Человек и лекарство: тезисы докладов XIII Российского национального конгресса. – М., 2006. – С. 416–417.

83. Мартынов, А.И. Беременность у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: акушерские и перинатальные аспекты [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.: ФГБУ НЦАГП, 2011. - 21 с.

84. Масленников, А.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : дис. ... к. мед.н. [Текст] / А.В. Масленников. – Уфа, 2014. – 116 с.

85. Мацуганова, Т. Н. Течение беременности у женщин с фенотипическими признаками синдрома неспецифической дисплазии соединительной ткани [Текст] / Т. Н. Мацуганова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 73-ой научной сессии ВГМУ. – Витебск : Витебский государственный медицинский университет, 2018. – С. 383-385.

86. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mkb-10.com/>.

87. Мирович, Е. Е. Биохимические особенности обмена коллагена у больных генитальным пролапсом с наличием клинико-фенотипических признаков соединительнотканной недостаточности [Текст] / Е. Е. Мирович // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 217–220.

88. Митральная регургитация [Текст]: клинические рекомендации / утв. 2016 г.; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. – Москва, 2016. – 30 с.
89. Мозес, К. Б. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании патологии верхних отделов пищеварительного тракта [Текст / К. Б. Мозес, И. А. Осипова, А. Г. Солодовник // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. XII, № 5 (Прилож. № 17. Материалы 8-ой Российской гастроэнтерологической недели). – С. 164.
90. Мравян С.Р., Петрухин В.А. Особенности течения беременности и родоразрешения у больных с некоторыми дисплазиями соединительной ткани [Текст]/ С.Р. Мравян, В.А. Петрухин // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2012.- Т. 12, № 4. - С.111-119.
91. Назаренко, Л. Г. Фенотипические особенности беременных низкого роста с позиций дисплазии соединительной ткани [Текст] / Л.Г. Назаренко // Здоровье женщины. – 2013. – № 5 (81). – С. 83.
92. Нарушения минерального обмена : информационное руководство для врачей [Текст]. – Донецк : ДЦ «Биотическая медицина, 2006. – 80 с.
93. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1-й пересмотр) [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 32.
94. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани [Текст] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С.2-76.
95. Недосейкина, М. С. Особенности морфологического строения последов у женщин с преждевременными родами [Текст] / М. С. Недосейкина,

А. В. Мишин, Е. И. Барановская // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 4. – С. 79-83.

96. Нестеренко, З. В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани [Текст] / З. В. Нестеренко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 5 (26). – С. 193–195.

97. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани : сердечнососудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению [Текст] / Г.И. Нечаева, А.И. Мартынов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2017. – 400 с.

98. Нечаева, Г. И. Патология почек при дисплазии соединительной ткани : междисциплинарный подход [Текст] / Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, А. Ю. Цуканов // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 54–57.

99. Нечаева, Г. И. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача [Текст] / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова, И. Ю. Калинина // Семейный врач. – 2003. – № 3. – С. 34–36.

100. Никифорова, Н. В. Особенности клинического течения беременности ранних сроков и содержания магния в сыворотке крови и в эритроцитах у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н. В. Никифорова, Н. В. Керимкулова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2013. – № 5. – С. 34–38.

101. Олемпиева Е.В. Изменение компонентов межклеточного матрикса при гипертонической болезни у беременных и небеременных женщин [Текст] / Е.В. Олемпиева // TERRA MEDICA. – 2013. – № 4. – Р.16-19.

102. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности [Текст] / В. И. Краснопольский, С. В. Новикова, С. В.

Савельев, И. В. Барина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 5. – С. 17–23.

103. Осипенко И. П. Биохимические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана [Текст] / И. П. Осипенко // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – № 1. – С. 38–44.

104. Особенности функционального состояния сердца в течение беременности у женщин с пролапсом митрального клапана [Текст] / Т. В. Сушенцова, Ю. Н. Бадриева, Ф.К. Тетелютина, О. В. Романских // Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации : материалы I национального форума. – Ростов-на-Дону, 2012. – С.48–49.

105. Пашинская, Н.Б. Структура и частота встречаемости различных синдромов соединительнотканной дисплазии при соматической патологии у детей и подростков [Текст] / Н.Б. Пашинская, А.Н. Демяненко, Г.П. Бычкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – М., Тверь, Спб., 2013. – С. 37-39.

106. Перепелова, Т. А. Особенности течения беременности и родов у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т. А. Перепелова, Н. А. Пономарева // Экстрагенитальная патология и беременность: I межрегиональная научно-практическая конференция / под редакцией Бобынцева И.И., Ивановой О.Ю., Пономаревой Н.А., Липатова В.А. – Курск, 2017. – С. 27-30.

107. Перетятко Л. П. Морфологические и функциональные изменения эндометрия при привычном невынашивании беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] /

Л. П. Перетятко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. –Т. 17, № 1.– С. 14-20.

108. Перекальская, М. А. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани [Текст] / М. А. Перекальская, Л.И. Макарова, Г.Н. Верещагина // Клиническая медицина. – 2002. – № 4. – С. 48–51.

109. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н. Е. Кан, И. В. Климанцев, Е. А. Дубова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 54–57.

110. Психовегетативный синдром при дисплазии сердца у лиц молодого возраста [Текст] / М. В. Бедяева, О. Ю. Скрицкая, В. В. Кузнецова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 2 (прил. 3). – С. 29.

111. Пшепий А. Р. Оценка эффективности терапии препаратом магнерот при различных диспластических синдромах и фенотипах [Текст] / А. Р. Пшепий // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1– С. 19–22.

112. Разумов В. В. О причинности некоторой отчужденности для клинической медицины представлений о стромально - паренхиматозных взаимодействиях : аналитический обзор [Текст] / В. В. Разумов // Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани : Материалы I Всероссийской научно-практической конференции. – Омск, 2005. – С. 9–15.

113. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных [Текст] / В. Н. Серов, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина, Э. М. Джобава // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С.33–40.

114. Санникова, М.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Молекулярно-генетические аспекты патогенеза [Текст]: автореф. дисс. ... к- та мед. наук: 14.01.01/ Ижевск: ИГМА, 2013. – 23 с.

115. Семейные проявления недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани и ассоциированная соматическая патология [Текст] / А. С. Калмыкова, Н. А. Федько, Н. В. Зарытовская В. С. Калмыкова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11. № 2. – Вып.2. – С. 264–267.

116. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сочетании с наследственными тромбофилиями как причина первичного женского бесплодия [Текст] / Е. А. Коган, В. Н. Николенко, А. С. Занозин, Т. А. Демура // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 323–326.

117. Смольнова, Т. Ю. Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани [Текст] / Т. Ю. Смольнова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 10. – С. 43–48.

118. Смольнова Т. Ю. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии [Текст] / Т. Ю. Смольнова, Л. В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 74–79.

119. Смольнова, Т. Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения: автореф. дис д. мед. н. [Текст] / Т. Ю. Смольнова. – М., 2009. – 54 с.

120. Смольнова, Т. Ю. Целесообразность применения препарата «магнерот» в акушерской практике при дисплазии соединительной ткани [Текст] / Т. Ю. Смольнова // Врач. – 2007. – № 8. – С. 47–51.

121. Смирнова М.Ю. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерскогинекологической практике [Текст] / М.Ю. Смирнова, Ю.И. Строев, Д.А. Ниаури, А.В. Шлыкова // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2006. - Сер.11, вып. 4. - С. 95-104.

122. Современные методы физических исследований коллагена при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / С. В. Реушева, М. Ю. Реушев, С. Ю. Пастухова, Е. С. Паничева // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 11. – С. 24–26.

123. Современные представления о генетике остеоартроза [Текст] / Д. А. Шаповалова, А. В. Тюрин, Э. К. Хуснутдинова, Р. И. Хусаинова // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 3-10.

124. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, М. И. Кесова, А. Е. Донников // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2016. – № 3. – С. 46–50.

125. Стяжкина, С. Н. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани [Текст] / С. Н. Стяжкина, Э. Е. Егорова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6. – С. 73.

126. Сторчак А.В. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на репродуктивный потенциал [Текст] / А.В. Сторчак // Проблемы остеологии. – 2012. – Т. 15, № 4. – С.74-81.

127. Тетелютина, Ф. К. Особенности метаболизма соединительной ткани у беременных с пролапсом митрального клапана [Текст] / Ф. К. Тетелютина, Ю. Н. Бадриева, Т. В. Сушенцова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 1–9.

128. Ткачева О.Н. Макро- и микроэлементный статус при беременности [Текст] / О.Н. Ткачева, О.А. Громова, И.Е. Мишина, А.В. Клеменов. - М.: Медпрактика. – М, 2007. - 129 с.

129. Тышкевич, О. С. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современного акушерства. Обзор литературы / О. С. Тышкевич, Е. Н. Кравченко // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2014. – № 3. – С. 4-8.

130. Тюрин, А.В. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (VDR) с остеоартритом и дисплазией соединительной ткани / А.В. Тюрин, Р.И. Хусаинова, Н.Н. Хуснутдинова [Текст] // *Медицинская генетика*. – 2014. – Т. 13, № 9. – С. 18-27.

131. Уварова, Е. В. Особенности биоценоза влагалища и шейки матки у первобеременных молодых женщин с наследственными нарушениями соединительной ткани и расстройствами менструаций [Текст] / Е. В. Уварова // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2014. – № 1. – С.28–34.

132. Углова, Д. Ф. Перинатальные исходы у беременных с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии : автореф. дис... к. мед. н. [Текст] / Д. Ф. Углова. – Волгоград, 2013. – 24 с.

133. Улубиева, Е. А. Влияние магния на сердечно-сосудистую систему у женщин [Текст] / Е. А. Улубиева, А. Г. Автандилов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 87–93.

134. Усачёва, О. С. Индивидуально-личностные особенности женщин, страдающих бесплодием неясной этиологии [Текст] / О. С. Усачёва, А. И. Блюм // *Международный студенческий научный вестник*. – 2017. – № 1. – С. 49.

135. Ушакова, Г. А. Медленные колебания гемодинамики в системе мать - плацента - плод при физиологической беременности [Текст] / Г. А. Ушакова, Ю. В. Рец // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – № 2. – С. 28–32.

136. Фадеева, Т. С. Влияние степени недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение беременности [Электронный ресурс] / Т. С. Фадеева, М. В. Молоканова, О. Г. Павлов // *Вестник новых*

медицинских технологий. – 2019. – № 3. – Публикация 1-2. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-3.pdf>

137. Фадеева, Т. С. Модернизация течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при назначении магниевой терапии, влияние на плод [Текст] / Т. С. Фадеева // Научная дискуссия: инновации в современном мире. – 2017. – № 1 (60). – С. 135-139.

138. Фадеева, Т. С. Роль степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани в течении родов и раннего послеродового периода [Текст] / Т. С. Фадеева, В. Э. Геймерлинг, А. С. Юдина // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – № 4. – С. 7-12.

139. Федотова, С. А. Социально-психологическая адаптированность подростков с дисплазией соединительной ткани : дис. ... канд. психол. наук : 19.00.05 : защищена 19.12.2014 : утв. 04.2015 / Федотова Светлана Алексеевна; Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова. – Ярославль, 2014. – 27 с.

140. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин [Текст] / Т. Ю. Смольнова, С. Н. Буянова, С. В. Савельев [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – № 8. – С. 42–48.

141. Форстер, О. В. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, эмоциональным статусом и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью? [Текст] / О. В. Форстер, Ю. Г. Шварц // Вестник аритмологии. – 2003. – № 33. – С. 18–21.

142. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у подростков [Текст] / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова, Е. В. Желтухова, А. М. Майоров // Дисплазия соединительной ткани. – Омск : Издательство ОГМА, 2002. – С. 61–72.

143. Чурилина А.В., Москалюк О.Н. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей [Текст] / А.В. Чурилина, О.Н. Москалюк // Здоровье ребенка. – 2006. – Т. I. – № 1. – С. 21-25

144. Шестакова О. В. Бесплодие в супружеских парах при недифференцированной дисплазии соединительной ткани : дис ... к. мед. н. [Текст] / О. В. Шестакова – Ижевск, 2018. – 140 с.

145. Широкополосная радиоволновая хирургия и низкочастотный ультразвук в акушерстве и гинекологии [Текст] : сборник статей. – Екатеринбург, 2014. – 144 с.

146. Эсетов, М. А. Танатофорная дисплазия: возможности пренатальной ультразвуковой диагностики. Часть 2. дисплазия височных долей плода [Текст] / М. А. Эсетов, Г. М. Бекеладзе // Пренатальная диагностика. – 2017. – Т. 16. № 1. – С. 32-37.

147. Этиопатогенез и профилактика преждевременного разрыва плодных оболочек [Текст] / Д. В. Кондратюк [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 2 – 2. – С. 174–181.

148. Эфферентная терапия в профилактике и лечении акушерских осложнений [Текст] / С. В. Чермных, В. К. Чайка, А. А. Железная, О. Н. Долгошапка // Проблемы женского здоровья и пути их решения: материалы XI Всероссийской конференции (2-3 февраля 2017 г.). – М., 2017. – С. 33–34.

149. Яковлев, В. М. Основы клинической диагностики дисплазии соединительной ткани [Текст] / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева, Е. Г. Бакулина. – Ставрополь, 2011. – 406 с.

150. Яковлев, В. М. Эндотелиальная дисфункция при дисплазии соединительной ткани [Текст] / В. М. Яковлев, А. В. Глотков, О. Л. Миневич // Дисплазия соединительной ткани / Под ред. Г.И. Нечаевой. – Омск : Изд-во ОмГМА, 2002. – С 57–62.

151. Ящук, А. Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / А. Г. Ящук, А. В. Масленников А. В. // Практическая медицина. – 2016. – № 1 (93). – С. 37–41.

152. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Text] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – vol. 48. – P.1–148.

153. Anders S., Said S., Schulz F. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults [Text] / S. Anders, S. Said, F. Schulz // Forensic. Sci. Int. – 2007. – vol.2–№3(171). – P. 127—130.

154. Aortic dissection in pregnancy [Text] / M. Trudel, M. Koussa, F. Pontana [et al.] // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2015. – Vol. 43, № 5. – P. 383–388.

155. Arroyo-Avila M. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease [Text] / M. Arroyo-Avila, L.M. Vila // J. Clin. Rheumatol. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 42–45.

156. Banyasz I. Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications [Text] / I. Banyasz [at al.] // Eur. Cytokine. Netw. - 2006. - Vol. 17. - №4. - P. 266-270.

157. Barrutia, A. Connective tissue disease in pregnancy / A. Barrutia, N. Piercy [Text] // Clinical Medicine. -2013. – Vol. 13, №. 6. – P. 580-584.

158. Bai S.W. Pelvic organ prolaps and connective tissue abnormalities in Koorean women [Text] / S.W. Bai // J. Reprod. Med. – 2002. – Vol. 47, № 3 – P. 231-235.

159. Beneventi, F. Uterine artery Doppler velocimetry and obstetric outcomes in connective tissue diseases diagnosed during the first trimester of pregnancy [Text] / F. Beneventi, E. Locatelli, V. Ramoni // Prenatal Diagnosis. – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 1094-1101.

160. Bichevskaya, R.G. Dynamics of proinflammatory cytokines of local immunity for women with the primary unmaturing of pregnancy in an early period [Text] / R. G. Bichevskaya, V. T. Hermanov // Problems of environmental and medical genetics and clinical immunology. — 2012. — Vol.1, № 109. — C. 88—95.

161. Bick, R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired [Text] / R. Bick // Clin. Appl. Thromb. Hemost. - 2001. — Vol. 7, № 3. — P. 178-194.

162. Bizzaro, N. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases [Text] / N. Bizzaro, R. Tozzoli, Y. Shoenfeld // Arthritis Rheum. - 2007. — Vol. — 56, № 6.— P. 1736-1744.

163. Bodolay E. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD) [Text] / E. Bodolay [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. — 2003.— Vol. 21, № 3. — P. 313-320.

164. Brunner H. Endothelial function and — dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension [Text] / H. Brunner [et al.] // J. Hypertension. — 2005. — Vol.23. — P.233-246.

165. Burger B. Buschke-Ollendorff syndrome in a three-generation family: influence of a novel LEMD3 mutation to tropoelastin expression[Text] / B. Burger [et al.]// Eur. J. Dermatol. . — 2010. — Vol.2, №6. — P. 693-7.

166. Byers P.H., Pyeritz R.E. Research perspectives in heritable disorders of connective tissue [Text] / P.H. Byers, R.E. Pyeritz //J Matrix. — 1992. — Vol.12, № 4. — P.333-342.

167. Danieli, M.G. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases [Text] / M.G. Danieli // Clin. Exp. Rheumatol—1999.— Vol. 17, № 5. — P. 585-591.

168. Classen H.G. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence [Text] / H.G. Classen // Rom. J. Intern. Med. — 2004. — 42, №3. — P. 491-501.

169. Circulating levels of hormones and cytokine in first-trimester pregnancies complicated by threatened abortion. 16th World Congress on Human Reproduction, Berlin, Germany, 18 – 21 March 2014. www.humanrepaacademy2015.org

170. Chen K.T. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by antibiotic-resistant group B Streptococcus in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis [Text] / K.T. Chen [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol.192, № 4. — P.1167-71.

171. Daley A.J., Garland S.M. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: progress, challenges and dilemmas [Text] / A.J. Daley, S.M. Garland // J. Paediatr Child Health. — 2004 . — Vol.40, № 12 . — P. 664-8.

172. Damase-Michel C. Drug counselling in pregnancy: an opinion survey of French community pharmacists [Text] / C. Damase-Michel [et al.] // Pharmacoepidemiol Drug Safe. — 2004. — Vol. 3, № 3. — P. 711-5.

173. Dare M.R. [et al.] Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more) [Text] / M.R. Dare [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — Vol. 25, № 1. — CD005302.

174. Das B. A study of drug use during pregnancy in a teaching hospital in western Nepal [Text] / B. Das [et al.] // Pharmacoepidemiol. Drug Safe. — 2003. — Vol.12. — P. 221-5.

175. De Cherney A.H, Nathan L. A Lange medical book. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 9th Edition. McGraw-Hill.2003. p.338.

176. Decherney A.H., Nathan L. A Lange medical book. Current obstetric and gynecologic diag-noses and treatment. 9th ed. New York: McGraw-Hill;2003.

177. Di Lieto, A. Collagen content and growth factor immunoexpression in uterine lower segment of type IA osteogenesis imperfecta: Relationship with recurrent uterine rupture in pregnancy [Text] / A. Di Lieto [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189, №2. – P. 594-600.

178. Duley L. Preeclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy [Text] / L. Duley // *British Medical Bulletin.* – 2003. – Vol.67. – P.161-176.

179. Egen-Lappe V., Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population / V. Egen-Lappe, J. Hasford // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 60. – P. 659-66.

180. Eggebo T.M. Prediction of labor and delivery by transperineal ultrasound in pregnancies with prelabor rupture of membranes at term [Text] / T.M. Eggebo [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 27, № 4. – P. 387- 91.

181. El-Shazly S. Increased expression of proinflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes [Text] / S. El-Shazly [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – Vol. 52, № 1. – P. 45-52.

182. Ezra Y. Prelabor rupture of the membranes at term: when to induce labor? [Text] / Y. Ezra [et al.] // *Eur. J. Obstet. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol.115, № 4. – P.23.

183. Oakley C. Expert Consensus Dokument on management of cardiovascular diseases during pregnancy [Text] / C. Oakley [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol.24. – P.761-781.

184. Keane D.P. Analysis of collagen status in premonopausal nulliparous women with genuine stress incontinence [Text] / D.P. Keane [et al.] // *Obstet.* – 1997. – Vol. 9. – P.994-998.

185. Fortunato S J. Amniotic fluid concentrations of collagenase-1 and collagenase-3 are increased in polyhydramnios [Text] / S J. Fortunato[et al.] // J. Perinat Med. — 2004. — Vol.32, № 2. — P.122-53.

186. French L. Prevention and treatment of postpartum endometritis [Text] / L. French // Curr Womens Health Rep. — 2003. — Vol.3, № 4. — P. 274-9.

187. GazIt Y. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome [Text] / Y. GazIt [et al.] // Am. J. Med. — 2003. — Vol.15. — P.33-40.

188. Gelber S., Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction [Text] / S. Gelber, A. Sciscione // Clin. Obstet Gynecol. — 2006. — Vol.49, №3. — P. 642-57.

189. Goland, S. Pregnancy in Marfan syndrome: maternal and fetal risk and recommendations for patient assessment and management [Text] / S. Goland // Cardiol. Rev. - 2009. — Vol. 17, № 6. — P. 253-262.

190. Grahame, R. Heritable disorders of connective tissue [Text] / R. Grahame // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2000. — Vol.14, №2. — P. 345-61.

191. Gibbs R.S., Schrag S., Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci [Text] / R.S. Gibbs, S. Schrag, A. Schuchat // Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol.104, №5. — P. 1062-76. 2004 Nov; 104(5 Pt 1): 1062-76.

192. Gilbert W.M., Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction [Text] / W.M. Gilbert, B. Danielsen // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol.188. — P. 1596-1599.

193. Hakim A., Clunie G., Hag I. (2008) Oxford Handbook of Rheumatology, 2nd ed. Oxford University Press. — 2008. — 606 p.

194. Schievink W.I. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study [Text] / W.I. Schievink [et al.] // Neurology. - 1998. — Vol. 50, № 4. — P. 1166-1169.

195. Hood L. The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine [Text] / L. Hood, L. Rowen // *Genome Med.* – 2013. – Vol. 5, №9. – P. 79.
196. Jana, N. Pregnancy in association with mitral valve prolapse [Text] / N. Jana, K. Vasishta // *J. Reprod. Med.* – 2003. – Vol. 12. - P. 132-138.
197. Kniffin C.L. Buschke-Ollendorff syndrome 1 [Text] / C.L. Kniffin [et al.] // *BOS. OMIM.* – 2010. – Vol.6, № 2. – P. 83.
198. Kildiyarova R.R., Uglova D.F. Connective tissue dysplasia-associated cardiac pathology in women and their newborns [Text] / R.R. Kildiyarova, D.F. Uglova // *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* – 2015. – Vol.60, № 2. – P. 54-56.
199. Lambaudie E. Marfan syndrome and pregnancy. Apropos of 4 cases [Text] / E. Lambaudie [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* - 2002. – Vol. 30. – P. 567-575.
200. Lygdas P. Buschke-Ollendorff syndrome accidentally diagnosed after a left ankle sprain [Text] / P. Lygdas, E.G. Ballas, I.P. Stathopoulos [et al.] // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2014. – Vol 14, № 1. – P. 144-147.
201. Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A. The genetic basis of the joint hypermobility syndrome [Text] / F. Malfait, A.J. Hakim, A. De Paepe // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45. – P. 502–507.
202. Masi L. Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders [Text] / L. Masi, D. Agnusdei, J. Bilezikian [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2015. – Vol. 26, № 11. – P. 2717 – 2718.
203. Mosca, M. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists [Text] / M. Mosca, C. Tani, S. Bombardieri // *Lupus.* – 2008. – Vol. 17, № 4. – P. 278-280.

204. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis [Text] / M. Mosca // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2014. – Vol. 16, № 11. – P. 725–726.
205. [Mosca M.](#) Pregnancy outcome in patients with undifferentiated connective tissue disease: a preliminary study on 25 pregnancies [Text] / [M. Mosca](#) [et al.] // *Lupus.* – 2002. – vol. 11, № 5. – P. 304-7.
206. Mozurkewich E. Prelabor rupture of membranes at term: induction techniques [Text] / Mozurkewich E. // *Clin. Obstet.Gynecol.* – 2006. – Vol.49,№ 3. – P.672-83.
207. Oh Sy.,Kim C.J. Progesterone receptor isoform (A/B0 ratio of human fetal membranes increases during term parturition [Text] / Oh Sy.,Kim C.J.[et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol.193, № 3. – P. 1156-60.
208. Peaceman, A. Autoimmune Connective Tissue Disease in Pregnancy [Text] / A. Peaceman, R. Ramsey-Goldman // *Glob. libr. women's med.* – 2008. – 487 p.
209. Plotti, G. Mitral valve prolapse and pregnancy / G. Plotti, G. Tropeano, P. Colucci // *Minerva Med.* – 1985. – Vol. 42. – P. 2007-2010.
210. Pregnancy in association with undifferentiated connective tissue disease / M. Mosca [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* - 2009. - Vol. 5. – P. 318-387.
211. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis [Text] / J. Ware, A. Corken, R. Khetpal // *Curr. Opin. Hematol.* – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 451-456.
212. Roldan J.F., O'Rourke R.A., Roberts W.C. The connective tissue diseases and the cardiovascular system [Text] / J.F. Roldan, R.A. O'Rourke, W.C Roberts // *Hurst's The Heart.* – 2008 . – Vol. 88. – P. 2033–2052.
213. Sengle G. Microenvironmental regulation by fibrillin-1 [Text] / G. Sengle, K. Tsutsui, D.R. Keene [et al.] // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. e1002425.

214. Scordo K.A. Medication use and symptoms in individuals with mitral valve prolapse syndrome [Text] / K.A. Scordo // Clin. Nurs. — 2007. — Vol. 1, № 16. — P.58—71.

215. Shim S.S. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes [Text] / S.S. Shim [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol.191, № 4. — P.1339-1145.

216. Stanadley P.R., Stanadley C.A. Identification of a functional Na⁺/Mg²⁺ exchanger in human trophoblast [Text] / P.R. Stanadley, C.A. Stanadley // Am. J. Hypertens. — 2003. — Vol.16, №1. — P. 95-96. 461.

217. Stone P. The use of ultrasound measurement of fetse Lucy length to predict neonatal respiratory outcome after prolonged premature rupture of the membranes [Text] / P. Stone [et al.] // Fetal Diagn Ther. — 2005. — Vol. 20, № 2. — P.152-157.

218. Sheiner E. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions [Text] / E. Sheiner [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. — 2005. — Vol.118, №1. — P.61-5.

219. Tani C. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease [Text] / C. Tani, L. Carli, S. Vagnani [et al.] // J. Autoimmun. — 2014. — Vol. 48-49. — P.50—52.

220. Ihde L.L. Sclerosing bone dysplasias: review and differentiation from other causes of osteosclerosis [Text] / L.L. Ihde, D.M. Forrester, C.J. Gottsegen [et al.] // Radiographics. — 2011. — Vol. 31, № 7. — P. 1865 - 1882.

221. Vahanian A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology [Text] / A. Vahanian [et al.] // Eur.Heart J. — 2007. — Vol.28, №2. — P.230-268.

222. Vrouenraets F.P. Bishop score and risk cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women [Text] / F.P. Vrouenraets [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 105, № 4 . – P. 690-7.

223. Ware J. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis [Text] / J. Ware, A. Corken, R. Khetpal// *Curr. Opin. Hematol.* – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 451-456. 131.

224. Wilson B.J. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study [Text] / Wilson B.J. [et al.] // *BMJ.* – 2003. – Vol.326. – P.845.

225. Wing D.A., Guberman C, Fassett M. A randomized comparison of oral mifepristone to in-travenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks gestation [Text] / D.A. Wing, C. Guberman, M. Fassett // *Am Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 192, № 2. – P. 445-51.

226. Yu S.M., Ghandour R.M., Huang Z.J. Herbal supplement use among US women, 2000 [Text] / S.M. Yu, R.M.Ghandour, Z.J. Huang // *Am Med Womens Assoc.* – 2004. – Vol. 59. – P.17-24.

227. Zhang J., Meikle S., Trumble A. Sever maternal morbidity associated with hypertensive dis-orders in pregnancy in the United States [Text] / J. Zhang, S. Meikle, A. Trumble // *Hypertens. Pregnancy.* – 2003. – V.22. – P.203-212.

228. Zweers M.C. Joint Hypermobility Syndromes. The Patho-physiologic Role of Tenascin-X Gene Defects [Text] / M.C. Zweers [et al.] // *Amer. College of Rheumatology* 2004. – Vol. 50, № 99 . – P.2742-2749.

229. Zygmunt M. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy [Text] /M. Zygmunt [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 110, № 3. – P.10-18.