

## РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Александр Сергеевич Гаспаров, Екатерина Дмитриевна Дубинская\*,  
Ирина Александровна Бабичева, Наталья Валериевна Лаптева, Марк Феликсович Дорфман*

*Российский университет дружбы народов, г. Москва*

### Реферат

Представлен обзор литературы по проблеме дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике. Освещены вопросы терминологии, классификации, клинических проявлений и диагностики. В настоящее время многие специалисты отмечают изменение классического клинического течения значительного количества соматических заболеваний, увеличение частоты аллергических и аутоиммунных заболеваний. С 90-х годов прошлого столетия одной из основных причин вышеуказанных состояний стали считать дисплазию соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани – аномалия развития организма человека, которая лежит в основе формирования значительного числа соматических заболеваний, с многообразной симптоматикой и отсутствием чётких диагностических критериев. При этом основная часть исследований по дисплазии соединительной ткани касается в основном кардиологической и пульмонологической патологии, заболеваний костной системы, аутоиммунных процессов. И лишь в последние годы появились работы, посвящённые изучению патологии соединительной ткани при ряде гинекологических заболеваний и состояний в акушерстве. Наличие дисплазии соединительной ткани у женщин представляет собой большую проблему в акушерстве и гинекологии. Большинство достоверных биохимических и молекулярно-генетических исследований в настоящее время недоступно практикующему врачу в связи с техническими сложностями и немалой стоимостью. В свете этого особую важность приобретает клинико-генеалогический метод обследования пациенток и членов их семей, а также широкое использование инструментальных методов диагностики. Врачу акушеру-гинекологу при ведении пациенток следует обращать пристальное внимание на фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани и тщательно оценивать состояние сердечно-сосудистой и лёгочной систем, системы свёртывания крови у этой группы больных для исключения возможных тяжёлых осложнений, нередко угрожающих жизни.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, акушерство, гинекология, пролапс тазовых органов, недержание мочи.

### ROLE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

*A.S. Gasparov, E.D. Dubinskaya, I.A. Babicheva, N.V. Lapteva, M.F. Dorfman  
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

A review of literature on the problem of connective tissue dysplasia in obstetric and gynecological practice is presented. The questions of terminology, classification, clinical manifestations and diagnosis are surveyed. Currently, many experts note the change of the classical clinical course of a significant number of internal diseases, increased prevalence of allergic and autoimmune diseases. Since the 90s of the last century, connective tissue dysplasia is considered one of the main reasons of the above mentioned conditions. Connective tissue dysplasia is the malformation, which is the basis of a significant number of internal diseases, with diverse symptoms and no clear diagnostic criteria. Researches on connective tissue dysplasia are mainly focused on cardiologic and pulmonary diseases, musculoskeletal diseases, and autoimmune processes. Researches addressing connective tissue diseases in a number of gynecological diseases and conditions in obstetrics appeared only recently. The presence of connective tissue dysplasia in women is a major problem in obstetrics and gynecology. Most reliable biochemical and molecular genetic studies are currently unavailable to a practicing doctor due to technical difficulties and considerable cost. So clinical-genealogical method of examination of patients and their families, as well as the widespread use of instrumental diagnostic methods are of special importance. Obstetricians and gynecologists while managing such patients should pay close attention to the phenotypic features of connective tissue dysplasia and carefully evaluate the cardiovascular and pulmonary systems, blood coagulation to avoid possible serious, often life-threatening, complications.

**Keywords:** connective tissue dysplasia, obstetrics, gynecology, pelvic organ prolapse, urinary incontinence.

### Дисплазия соединительной ткани: определение и распространённость

В последние десятилетия в литературе представлены исследования в различных областях медицины, посвящённые проблеме дисплазии соединительной ткани (ДСТ). ДСТ определяется как группа наследуемых или врождённых нарушений соединительной ткани мультифакторной природы, характеризующихся генетической неоднородностью и относительно доброкачественным течением, объединённых в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [15].

Соединительная ткань составляет около 50% массы тела, входит во все органы и системы организма, образует скелет, наружные покровы, сухожилия, хрящи, связки, стенку сосудов.

В настоящее время многие специалисты отмечают изменение классического клинического течения значительного числа соматических заболеваний, увеличение частоты аллергических и аутоиммунных болезней. Происходит также увеличение удельного веса перинатальной патологии, частоты появления стигм дизэмбриогенеза у детей при частоте рождения здоровых детей менее 4% [8]. С 90-х годов прошлого столетия одной из основных причин вышеуказанных состояний стали считать ДСТ.

Следует отметить, что основная часть исследований по ДСТ касается в основном кардиологической и пульмонологической патологии, заболеваний костной системы, а также аутоиммунных процессов (таких, как системная красная волчанка, склеродермия и т.д.) [17, 26, 52].

В последние десятилетия появились работы, посвящённые патологии соединительной ткани при ряде гинекологических заболеваний и состояний в акушерстве [18, 48]. Особое внимание акушеров-гинекологов привлекает проблема ДСТ как одна из причин опущения и выпадения половых органов и связанных с этим методов оперативного лечения [29, 32, 55]. Среди гинекологов в последние годы увеличивается количество сторонников гипотезы о развитии пролапса гениталий в связи не только с родами, но и с фенотипической его обусловленностью [16, 56, 57]. Знания о ДСТ представляются актуальными для врачей многих специальностей [23, 42].

При рождении ДСТ не проявляется и не диагностируется. Если организм развивается в благоприятных условиях, изменения функций соединительной ткани не возникает. Если же нарушения, присутствующие в соединительной ткани, прогрессируют, это приводит к изменению функций других тканей, появлению выраженных клинических форм и нетипичного течения заболеваний, развитию тяжёлых осложнений со стороны различных ДСТ-зависимых органов и систем [17].

Понятие «дисплазия соединительной ткани» было предложено в конце 80-х годов прошлого века R. Weighton для обозначения врождённой патологии соединительной ткани. В переводе с греческого «дисплазия» означает «отклонение в формировании» [17].

Однако, несмотря на внимание к проблеме ДСТ, до сих пор нет единого мнения о классификации и терминологии данного патологического состояния, а также точных данных о распространённости ДСТ.

В настоящий момент под термином «дисплазия соединительной ткани» подразумевается аномалия тканевой структуры, обусловленная генными или хромосомными дефектами, возникающими в результате определённого типа наследования или мутагенных влияний в фетальный период [24]. Данная патология характеризуется дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, что приводит к слабости соединительной ткани, расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде морфофункциональных нарушений различных висцеральных и локомоторных органов, и имеет прогрессивное течение.

Некоторые авторы полагают, что ДСТ — не заболевание, а эволюционный приспособительный механизм для выживания человека в неблагоприятных условиях внешней среды, вызванных интенсивным развитием промышленности на протяжении нескольких последних столетий [17].

В некоторых работах указана частота ДСТ от 13 до 65% в общей популяции, а наличие единичных фенотипических признаков — у 94% молодых людей [17]. В исследованиях других авторов признаки ДСТ отмечают у 74–85% подростков [14].

В других исследованиях указана небольшая распространённость ДСТ — до 25%, причём наибольший удельный вес составляют женщины [17]. Подобное различие связано с отсутствием единого подхода к диагностике ДСТ, хотя это научное направление активно развивается как в России, так и за рубежом. Важное условие для координированных исследований по проблеме ДСТ — согласование понятийного аппарата, используемого в процессе диагностики.

В России в 2009 г. Комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов разработаны Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани [19]. За рубежом также существуют рекомендации по диагностике отдельных синдромов, их используют и в нашей стране.

- Берлинская нозология наследственных нарушений соединительной ткани (1988) [44].

- Международные рекомендации по диагностике синдрома Марфана — «Гентские критерии» (1996) [49].

- Международные рекомендации по диагностике синдрома Элерса-Данло, «Вилльфрианшские критерии» (1998) [45].

- Международные рекомендации по диагностике синдрома гипермобильности суставов — «Брайтонские критерии» (1998) с последующей их ревизией (2000) [44].

- Руководство по лечению пациентов с клапанными болезнями сердца (2006) [42].

### Классификация

Место ДСТ не определено даже в последней Международной классификации болезней (МКБ-10, синдромы отражены в различных рубриках), и классификация ДСТ является одним из самых дискуссионных научных вопросов.

Согласно наиболее признанной у отечественных клиницистов классификации, принятой в 1990 г. в Омске, различают две формы ДСТ [21]:

- дифференцированные ДСТ, имеющие определённые клинические симптомы, обусловленные хорошо изученными конкретными генными или биохимическими дефектами (синдром Марфана, синдром Элерса-Данло и др.);

- недифференцированные ДСТ (НДСТ), которые проявляются внешними фенотипическими признаками ДСТ, но не укладываются ни в один из известных синдромов патологии соединительной ткани; большинство авторов считают, что НДСТ наиболее распространены и встречаются в общей популяции с частотой от 26 до 80% [2].

Предложен также классификационный подход с обособлением синдромов, связанных с диспластическими изменениями и состояниями

ми, — посиндромный подход. Основными синдромами являются следующие:

- синдром неврологических нарушений;
- астенический синдром;
- клапанный синдром (пролапс клапанов сердца, миксоматозная дегенерация клапанов);
- торакодиафрагмальный синдром (деформация грудной клетки, позвоночника);
- аритмический синдром (нарушения ритма, атриовентрикулярная и внутрисердечная блокада);
- синдром внезапной смерти (обусловленный клапанным, сосудистым или аритмическим синдромом);
- бронхолегочный синдром;
- синдром иммунологических нарушений;
- висцеральный синдром;
- синдром патологии органов зрения;
- геморрагические гепатомезенхимальные дисплазии;
- синдром гипермобильности суставов;
- нарушения психической сферы (невротические расстройства, депрессии, тревожность и др.).

#### **Роль наследственных нарушений соединительной ткани в акушерстве и гинекологии**

Известно, что ДСТ лежит в основе повышенной кровоточивости, гемоглобинопатии, тромбоцитопатии, что может приводить к ювенильным маточным кровотечениям. Для больных с ДСТ характерны дисфибриногенемия, развитие вторичного синдрома Виллебранда, различные варианты тромбоцитопатий — от снижения агрегации тромбоцитов до эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции. Нередко выявляются резистентность фактора Va к активированному протеину C, гипергомоцистеинемия, наличие волчаночного антикоагулянта [20, 45].

Всё вышесказанное может также обуславливать высокий риск развития тромбоэмболических осложнений [7].

В репродуктивном периоде ДСТ вызывает расстройства менструальной и генеративной функций (дисфункциональные маточные кровотечения, бесплодие, аменорея, истмико-цервикальная недостаточность и др.) [33].

Особого внимания заслуживают данные о роли ДСТ как фактора риска при спаечном процессе в малом тазу [6, 12, 13].

ДСТ может стать причиной осложнений беременности и родов (невываивание беременности, более высокая частота гестозов, преждевременные роды, предлежание плаценты, аномалии родовой деятельности, гипотонические кровотечения, более частый родовой травматизм — разрывы промежности, влагалища). Экстрагенитальные проявления ДСТ могут быть причиной тяжёлых осложнений и даже летальных исходов во время или после гинекологических и акушерских операций [50, 52].

Недостаточное внимание к экстрагенитальным проявлениям ДСТ в акушерстве и гинекологии может иметь катастрофические последствия.

К примеру, у женщин с синдромом Марфана существует высокий риск формирования аневризмы аорты, диссекции аорты, разрыва существующей аневризмы при беременности, в родах, а также в раннем послеродовом периоде [5].

Отмечено, что у пациенток с наследственной ДСТ 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 [35]. Также у женщин репродуктивного возраста с НДСТ нередко отмечают варикозное расширение вен малого таза, пролапс гениталий, различные формы нарушения мочеиспускания (недержание мочи, учащённое мочеиспускание, затруднённое мочеиспускание, императивные позывы) [1].

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 [25, 29]. С этим не согласны многие другие авторы, которые рассматривают недержание мочи как самостоятельный патологический процесс [43, 58]. В качестве доказательств приводят распространённость различных форм недержания мочи среди монахинь — она не отличается от общепопуляционной [46].

Рядом исследователей в результате проведённого уродинамического обследования женщин с НДСТ было выявлено, что в основе этих функциональных нарушений лежит не повреждение тазовой диафрагмы, а нейрогенная дисфункция пузырно-уретрального 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 [5].

Большинство исследователей считают наиболее частым проявлением НДСТ в гинекологии генитальный пролапс [11, 22, 28, 34]. 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 ДСТ 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 [3, 54].

По данным Allen-Brady (2009), гены, предрасполагающие нарушение состояния тазового дна, локализованы в хромосоме 9q [43].

Т.Ю. Смольновой показано также, что форма ДСТ определяет форму пролапса гениталий и нарушения структур тазового комплекса [32].

В клетках эпителия влагалища, соединительной ткани, поперечнополосатых мышцах тазового дна, круглых связках матки присутствуют эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. При развитии дефицита эстрогенов в менопаузе часто развивается пролапс гениталий [1].

#### Этиология и патогенез

Основным компонентом соединительной ткани служат коллагеновые волокна. Известно, что синтез коллагена включает несколько этапов, каждый из которых требует наличия различных ферментов, макро- и микроэлементов и витаминов [10, 36].

Современные достижения молекулярной биологии позволили выделить механизмы развития ДСТ, в частности три уровня развития патологии [9]:

- генный уровень;
- белково-ферментативный уровень — дисбаланс ферментативного и белкового обменов, для которых характерна повышенная активность протеаз (металлопротеиназ, лизилоксидазы, трансглутаминазы);
- нарушения на наноуровне — дисбаланс микро- и макроэлементов.

Гены, относящиеся к определённому протеогликану, классифицируются согласно своим глюкозаминогликановым цепям. Основные типы генов включают хондроитинсульфат протеогликан (гены CSPG1, CSPG2 и др.) и гепарансульфат протеогликан (перлекан, ген HSPG2).

В основе развития наследственной ДСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Известна большая группа моногенных ДСТ, сопряжённых с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (различные типы коллагена, фибриллин, тенасцин), генов рецепторов ростовых факторов, в частности трансформирующего фактора роста  $\beta$  и матриксных металлопротеиназ. Мутации этих генов приводят к развитию множества вариантов ДСТ, число которых сегодня >250 [17].

Важными белками соединительной ткани являются также декорин (ген DCN) и люмикан (ген LUM), которые ограничивают диаметр коллагеновых волокон [54].

Совсем недавно выявлено, что «нулевой генотип» гена системы детоксикации ксенобиотиков GST T1 ассоциирован с развитием ДСТ [2].

Коллаген — важный белок внеклеточного матрикса и соединительной ткани. У человека определено около 50 генов, кодирующих различные виды коллагена и образующих 19 видов коллагеновых волокон.

Выделяют пять основных типов коллагеновых волокон [38].

- Коллаген I типа — коллаген кожи, сухожилий, костей, хрящей, шрамов (гены COL1A1, COL1A2). Без данного типа коллагена невозможно нормальное заживление ран.

- Коллаген II типа (ген COL2A1) — основной

компонент хряща.

- Коллаген III типа (ген COL3A1) — формирует ретикулярные волокна, поддерживает внеклеточный матрикс.

- Коллаген IV типа — формирует базальные мембраны, к которым прикрепляется эпителий (гены COL4A1, COL4A2, COL4A3 и др.).

- Коллаген V типа — компонент стенки кровеносных сосудов.

Эластин служит основным компонентом эластиновых волокон, придающих эластичность внеклеточному матриксу и соединительной ткани, контролируется генами ELA2A, ELA2B, ELA3B и др.

В геноме человека также присутствует около 200 матриксных металлопротеиназ. Они оказывают влияние на синтез и интенсивность деградации соединительной ткани, разрушая структуру клеточного матрикса. Для каждой протеиназы есть специфический ингибитор, кодируемый определённым геном. Баланс между протеазами и белками способствует клеточной пролиферации, обновлению и ремоделированию ткани. Дисбаланс в этой тонкой системе формирования соединительной ткани может привести к ДСТ [45].

В образовании соединительной ткани важную роль играют макро- и микроэлементы, ведущие из которых — магний, медь и цинк [37]. Они представляют собой кофакторы ферментов, участвующих в синтезе коллагена, поэтому с недостатком этих микроэлементов связано развитие НДСТ. Магний, кроме того, способствует усвоению кальция и фосфора, нормализует процессы нервно-мышечной передачи и опосредованно влияет на образование коллагена через высший вегетативный центр — гипоталамус [4, 27, 41].

Обмен магния регулируется рядом генов, среди которых особенно важны TRPM6 и TRPM7 [30, 51]. Магний участвует в формировании специфических белков соединительной ткани, образует структуру транспортной рибонуклеиновой кислоты.

В литературе есть данные о том, что слабость тазовой диафрагмы при ДСТ может быть связана с изменением Са-актиномиозинового обмена. Кроме макро- и микроэлементов, в синтезе коллагенов участвуют различные витамины, в первую очередь С и D [9].

Показано, что при ДСТ возникают нарушения иммунитета, проявляющиеся в недостаточности клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы [56]. Это сопровождается повышенным распадом коллагена, структурно-функциональными изменениями в соединительной ткани [31].

Важная роль в регуляции метаболизма коллагена принадлежит гормонам (половым стероидам) и матриксным протеиназам. Известно, что тестостерон вызывает пролиферацию фибробластов, эстрогены повышают внутриклеточное содержание воды, дефицит эстрогена приводит к снижению образования коллагена [47].

### Диагностика дисплазии соединительной ткани

Для диагностики ДСТ необходим комплексный подход с использованием клинко-генеалогического метода, анамнеза, клинического обследования пациента и членов его семьи, биохимического и молекулярно-генетического методов диагностики.

Основная роль отводится клиническим проявлениям, хотя и среди них единых точных критериев диагностики ДСТ не установлено. Чрезвычайно важно обследовать семью пациента, используя клинко-генеалогический метод, что позволяет подтвердить наследственную природу патологии.

*Внешние проявления ДСТ* называют ещё стигмами дизэмбриогенеза, они прежде всего отражаются в особенностях конституции, изменениях кожи и опорно-двигательного аппарата и определяются при визуальном осмотре пациента [31]. Конституция при ДСТ, как правило, астеническая, отмечаются нарушение осанки, увеличение продольных размеров тела. Наблюдается долихостеномелия (диагностируется при измерении длины сегментов туловища), арахнодактилия.

*Внутренние проявления ДСТ* могут охватывать все органы и системы, но в первую очередь это касается сердечно-сосудистой и лёгочной систем. Большинство авторов считают, что наиболее значимыми маркерами при диагностике НДСТ являются состояние сердечно-сосудистой системы и кожи, особенности конституции и скелета [36].

Важно отметить, что чем больше фенотипических признаков ДСТ выявляется при осмотре, тем больше оснований ожидать наличие ДСТ со стороны внутренних органов [39].

*Морфологические и гистохимические исследования.* Морфологическая картина при синдроме ДСТ неспецифична. Обнаруживают дегенеративно-дистрофические изменения в тканях, свидетельствующие о наличии в них процессов декомпенсации. При морфологическом исследовании кожи и апоневрозов больных с дифференцированными формами ДСТ (например, синдромом Марфана) выявляют нарушения архитектоники коллагеновых волокон, их деструктивно-дистрофические изменения, признаки деструктивного васкулита [33].

При исследовании тканей пациенток с НСТД также отмечают дистрофию гладкомышечных клеток и разобщение гладкомышечных пучков, атрофия мышечного слоя, вакуолизация гладкомышечных волокон. Выявляют плазматическое пропитывание, набухание коллагеновых волокон, нарушение их архитектоники. При исследовании слизистой оболочки влагалища обнаруживают утолщение и разрыхление базальной мембраны эпителия, варикозное расширение сосудов стенок, увеличение количества сосудов, отёк их стенок и межклеточного вещества. В последующем развивается склероз сосудов, снижается их общее количество, развивается атрофия мышечных волокон [54].

*Молекулярно-генетические исследования* вы-

полняют в специализированных лабораториях, в основном для диагностики дифференцированных дисплазий. В широкой практике их используют редко из-за дороговизны и отсутствия значимости в постановке диагноза.

*Лабораторные исследования* применяют для оценки метаболизма соединительной ткани, так как на первых этапах развития диспластического процесса нет ни клинических, ни биохимических достаточно ясных признаков заболевания.

В связи с этим проводится поиск маркеров, которые бы позволили оценить метаболизм соединительной ткани и диагностировать наличие НДСТ на ранних стадиях [16].

Т.И. Кадурина рекомендует лабораторные исследования с определением оксипролина и гликозаминогликанов в суточной моче и свободных аминокислот (оксипролина, пролина, лизина) в сыворотке крови [17].

Для диагностики наследственных коллагенопатий используют молекулярно-генетические методы выявления мутаций, которые применяют в основном с исследовательской целью, в клинической практике они малодоступны из-за сложности и высокой стоимости [39]. К ним относятся типирование коллагена методом непрямой иммунофлюоресценции, определение дефицита активности коллагенгидроксилазы и фибронектина при синдроме Элерса-Данло, оценка продукции коллагена культурой кожных фибробластов при незавершённом остеогенезе, определение концентрации тенасцина X в сыворотке крови при гипермобильности суставов и др.

Достовернее и доступнее всего определение оксипролина и гликозаминогликанов как маркеров распада коллагена в суточной моче. Это достаточно точные и объективные критерии ДСТ. Для подтверждения диагноза их используют редко (в этом редко возникает необходимость), а для контроля в ходе реабилитационной терапии они весьма удобны.

При подозрении на моногенную наследственную ДСТ следует направить пациента в специализированное учреждение для проведения молекулярно-генетических анализов.

*Определение иммунного статуса.* Пациенты с патологией соединительной ткани имеют склонность к аутоиммунным заболеваниям, поэтому для определения характера гуморального иммунитета предложено определять некоторые его показатели: иммуноглобулины (классов А, М, G, E), циркулирующие иммунные комплексы, С3 и С4 компоненты комплемента. Однако в широкой практике эти исследования также не проводят.

Необходимо констатировать, что большинство достоверных биохимических и молекулярно-генетических исследований в настоящее время недоступно практическому врачу, поэтому особую важность приобретает клинко-генеалогический метод обследования пациента и членов его семьи, а также широкое использование инструментальных методов диагностики.

*Инструментальные методы исследования.* Из инструментальных методов исследования наиболее важны следующие:

- доплеровская эхокардиография;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;
- лучевые методы диагностики — рентгенография тазобедренных суставов, компьютерная или магнитно-резонансная томография позвоночника;
- ультразвуковое исследование органов малого таза и промежности — применяют для оценки состояния тазового дна.

Таким образом, ДСТ — аномалия развития организма человека, которая лежит в основе формирования значительного количества соматических заболеваний, с многообразной симптоматикой и отсутствием чётких диагностических критериев. Наличие ДСТ у женщин представляет собой большую проблему в акушерстве и гинекологии.

Врачу акушеру-гинекологу при ведении пациенток следует обращать пристальное внимание на фенотипические признаки ДСТ и тщательно оценивать состояние сердечно-сосудистой, лёгочной систем, а также системы свёртывания крови у этой группы больных для исключения возможных тяжёлых осложнений, нередко угрожающих жизни. Необходимо учитывать, что наличие ДСТ может быть причиной несостоятельности послеоперационного рубца.

Актуальным является проведение глубоких исследований, посвящённых более точной диагностике степени ДСТ на основании клинико-лабораторных параметров, что позволит определять тактику лечения, в том числе при планировании оперативных вмешательств, с учётом индивидуальных особенностей пациенток.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдеева Д.М., Балан В.Е. Полиморфизм генов соединительной ткани при стрессовом недержании мочи у женщин // Акуш. и гин. — 2010. — №4. — С. 28–33. [Abdeyeva D.M., Balan V.Ye. Connective tissue gene polymorphism in stress-induced urinary incontinence in women. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 4: 28–33. (In Russ.)]
2. Арсентьев В.Г., Серёда Ю.В., Тихонов В.В. и др. Дисплазии соединительной ткани — конституциональная основа полиорганных нарушений у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2011. — №90 (2). — С. 54–57. [Arsent'ev V.G., Sereda Yu.V., Tikhonov V.V. Connective tissue dysplasias — constitutional basis for multiple organ diseases in kids and adolescents. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2011; 90 (2): 54–57. (In Russ.)]
3. Атоян М.Р., Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Частота носительства аллелей PL-AI и PL-AII GPIIIa при пролапсе гениталий и его сочетании с недержанием мочи // Вестн/ РУДН, сер. Медицина. — 2005. — №4. — С. 142–144. [Atoyan M.R., Radzinsky V.E., Ordiyants I.M. Prevalence of the gene GPIIIa PL-AI and PL-AII allele in genital organs prolapse combined with urinary incontinence. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2005; 4: 142–144. (In Russ.)]

4. Буданова М.В., Асламова П.А., Буданов П.В. Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей // Трудный пациент. — 2009. — №1–2 (7). — С. 50–54. [Budanova M.V., Aslamova P.A., Budanov P.V. Clinical manifestations and effects of magnesium deficiency in children. *Tрудный patient*. 2009; 1–2 (7): 50–54. (In Russ.)]

5. Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2005. — №6. — С. 19–23. [Buyanova S.N., Savel'ev S.V., Petrova V.D. The role of connective tissue dysplasia in pathogenesis of genital prolapse and urine incontinence. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2005; 6: 19–23. (In Russ.)]

6. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Тазовые перитонеальные спайки (этиология, патогенез, диагностика, профилактика). — М.: МИА. — 2013. — 168 с. [Gasparov A.S., Dubinskaya E.D. Tazovye peritoneal'nye spayki (etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika). (Pelvic peritoneal adhesions (etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention). *Moscow: MIA*. 2009: 352. (In Russ.)]

7. Глотов А.В., Миниевич О.Л. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при дисплазии соединительной ткани и заболеваниях, ассоциированных с ней // Омский науч. вестн. — 2005. — №1 (30). — С. 107–110. [Glotov A.V., Minievich O.L. Vascular and platelet-associated hemostasis at connective tissue dysplasia and associated diseases. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2005; 1 (30): 107–110. (In Russ.)]

8. Гнусев С.Ф., Кадурина Т.И., Семьякина А.Н. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. — М., Тверь, СПб., 2010. — 482 с. [Gnusev S.F., Kadurina T.I., Semyachkina A.N. Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. (Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and perspectives.) *Moscow, Tver, St. Petersburg*. 2010: 482. (In Russ.)]

9. Громова О.А. Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО. Пособие для врачей / Под ред. В.М. Сидельниковой. — 2006. — 124 с. [Gromova O.A. Vitaminy i mikroelementy v prekontseptsii, pri beremennosti i u kormyashchikh materey. *Klinicheskaya farmakologiya. Obuchayushchie programmy YUNESKO. Pособие для врачей* / Под ред. В.М. Сидельниковой. 2006: 124. (In Russ.)]

10. Дмитрачков В.В. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Мед. ж. — 2006. — №3. — С. 20–23. [Dmitrachkov V.V. Syndrome of non-differentiated connective tissue dysplasia. *Meditsinskiy zhurnal*. 2006; 3: 20–23. (In Russ.)]

11. Довгалёв Р.В., Беньюк И.А., Никонюк Т.Р. Факторы риска в прогнозировании и диагностике пролапса гениталий // Таврический мед.-биол. вестн. — 2012. — №15–2 (58). — С. 88–92. [Dovgalev R.V., Benyuk I.A., Nikonyuk T.R. Risk factors in prognosing genital prolapse. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2012; 15–2 (58): 88–92. (In Russ.)]

12. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Назаров С.К., Дорфман М.Ф. Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием // Врач. — 2010. — №7. — С. 43–46. [Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Nazarov S.K., Dorfman M.F. Reproductive system in patients with pelvic peritoneal adhesions and infertility. *Vrach*. 2010; 7: 43–46. (In Russ.)]

13. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Назаров С.К., Дорфман М.Ф. Тазовые перитонеальные спайки (эндо-

скопическая характеристика // Вестн. РУДН. сер. Медицина. — 2010. — №6. — С. 166-174. [Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Nazarov S.K., Dorfman M.F. Pelvic peritoneal adhesions (endoscopic characteristics). *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina*. 2005; 4: 142-144. (In Russ.)]

14. *Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С.* Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. — Донецк: ИД «Заславский», 2009. — 361 с. [Evtushenko S.K., Lisovskiy E.V., Evtushenko O.S. *Displaziya soedinitel'noy tkani v neurologii i pediatrii*. (Connective tissue dysplasia in neurology and pediatrics.) *Donetsk: «Zaslavskiy» Publ.* 2009; 361.]

15. *Земцовский Э.В.* Соединительнотканнные дисплазии сердца. — СПб.: Политекс-Норд-Вест, 2000. — 115 с. [Zemtsovskiy E.V. *Soedinitel'notkannnye displazii serdtsa*. (Cardiac connective tissue dysplasia.) *Saint-Petersburg, Politeks-Nord-Vest*. 2000; 115. (In Russ.)]

16. *Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б. и др.* Наследственные нарушения соединительной ткани (российские рекомендации) // Кардиоваскулярн. терап. и профил. — 2009. — Т. 8, №6, приложение 5. — 24 с. [Zemtsovskiy E.V., Anastas'eva V.G., Belan Yu.B. et al. *Congenital connective tissue disorders*. (Russian Guidelines.) *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009; 8 (6, suppl. 5): 24. (In Russ.)]

17. *Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С.* Влияние дисплазии соединительной ткани на развитие пролапса гениталий // Рос. вестн. акуш.-гинекол. — 2009. — №4. — С. 15-18. [Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Zhdanova M.S. *Impact of connective tissue dysplasia on the development of genital prolapse*. *Rossiyskiy vestnik akusheraginekologa*. 2009; 4: 15-18. (In Russ.)]

18. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — 714 с. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displaziya soedinitel'noy tkani. Rukovodstvo dlya vrachev*. (Connective tissue dysplasia. Guidelines for physicians.) *Saint-Petersburg: ELBI*. 2009; 714. (In Russ.)]

19. *Климанцев И.В., Санникова М.В., Кесова М.И., Кан Н.Е.* Дисплазия соединительной ткани и плацентарная недостаточность // АГ инфо. — 2009. — №1. — С. 21-24. [Klimantsev I.V., Sannikova M.V., Kesova M.I., Kan N.E. *Connective tissue dysplasia and placental insufficiency*. *AG Info*. 2009; 1: 21-24. (In Russ.)]

20. *Макацария А.Д., Передряева Е.Б., Пшеничникова Т.Е.* Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины // Consil. med. — 2006. — №8 (6). — С. 35-41. [Makatsariya A.D., Peredryaeva E.B., Pshenichnikova T.E. *Metabolic syndrome and fractionated heparins*. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (6): 35-41. (In Russ.)]

21. *Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др.* Пролапс митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления // Кардиология. — 1998. — Т. 38, №1. — С. 72-80. [Martynov A.I., Stepura O.B., Ostroumova O.D. *Mitral valve prolapse. Part I. Phenotypic and clinical features*. *Kardiologiya*. 1998; 38 (1): 72-80. (In Russ.)]

22. *Нафтүлович Р.А., Яцук А.Г., Мамаева А.В. и др.* Значение наследственных факторов в возникновении пролапса тазовых органов // Рос. вестн. акуш.-гинекол. — 2014. — №1. — С. 22-26. [Naftulovich R.A., Iashchuk A.G., Alakaeva D.R., Khusainova R.I. *Significance of genetic factors in the occurrence of pelvic organ prolapse*. *Rossiyskiy vestnik akusheraginekologa*. 2014; 1: 22-26. (In Russ.)]

23. *Нестеренко З.В.* Дисплазия соединительной ткани — медико-социальный феномен XXI века // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2012. — №1 (5) — С. 17-23. [Nesterenko Z.V. *Connective tissue dysplasia — medical*

*and social phenomenon of the XXI century*. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2012; 1 (5): 17-23. (In Russ.)]

24. *Нестеренко З.В.* Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани // Здоровье ребёнка. — 2010. — №5. — С. 131-133. [Nesterenko Z.V. *Conceptions of connective tissue dysplasia classification*. *Zdorov'e rebenka*. 2010; 5: 131-133. (In Russ.)]

25. *Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конева В.П. и др.* Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Леч. врач. — 2008. — №2. — С. 22-28. [Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Koneva V.P. et al. *Connective tissue dysplasia — basic clinical syndromes, diagnosis statement, treatment*. *Lechashchiy vrach*. 2008; 2: 22-28. (In Russ.)]

26. *Пирузян Э.С., Никольская Т.А., Абдеев Р.М., Брускин С.А.* Компоненты транскрипционного фактора AR-1 как гены-кандидаты на участие в развитии псориазического процесса // Молекул. биол. — 2007. — №41 (6). — С. 1069-1080. [Prizuyan E.S., Nikol'skaya T.A., Abdeev R.M., Bruskin S.A. *Components of transcription factor AR-1 as candidate genes for participating in psoriatic process development*. *Molekulyarnaya biologiya*. 2007; 41 (6): 1069-1080. (In Russ.)]

27. *Радзинский В.Е.* Перинеология. — М.: МИА, 2006. — С. 64-124. [Radzinskiy V.E. *Perineologiya*. (Pelvipereineology.) *Moscow: MIA*. 2006; 64-124. (In Russ.)]

28. *Радзинский В.Е., Петрова В.Д., Хамошина М.Б. и др.* Оптимизация заживления раны после пластических хирургических операций // Акуш. и гинек. — 2011. — №1. — С. 89-94. [Radzinski V.E., Petrova V.D., Khamoshina M.B. *Optimization of wound healing after plastic surgery*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 1: 89-94. (In Russ.)]

29. *Рычкова Т.И.* Физиологическая роль магния и значение его дефицита при дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2011. — №90 (2). — С. 114-120. [Rychkova T.I. *Physiologic role of magnesium and its deficiency in connective tissue dysplasia in children*. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2011; 90 (2): 114-120. (In Russ.)]

30. *Смирнова М.П., Чижов П.А., Бараков А.А. и др.* Иммунологические показатели и обмен оксипролина у лиц с соединительнотканнными дисплазиями сердца и синдромом вегетативной дисфункции // Науч.-практ. ревматол. — 2010. — №5. — С. 43-46. [Smirnova M.P., Chizhov P.A., Baranov A.A. et al. *Immunological parameters and oxypoline metabolism in subjects with cardiac connective tissue dysplasias and autonomic dysfunction*. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010; 5: 43-46. (In Russ.)]

31. *Смольнова Т.Ю., Савельев С.В., Гришин В.Л., Яковлева Н.И.* Гипермобильность суставов — как прогностический критерий выпадения половых органов у женщин при дисплазии соединительной ткани. Случайна ли взаимосвязь? // Терап. арх. — 2004. — №76 (11). — С. 83-88. [Smolnova T.Yu., Savelyev S.V., Grishin V.L., Yakovleva N.I. *Genital prolapse in women and articular hypermobility in connective tissue dysplasia*. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 76 (11): 83-88. (In Russ.)]

32. *Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В.* Диагностика и тактика ведения больных с дисплазией соединительной ткани в акушерстве и гинекологии // РМЖ. — 2010. — №6. — С. 41-46. [Smolnova T.Yu., Adamyan L.V. *Diagnosis and treatment tactics in patients with connective tissue dysplasia in obstetrics and gynecology*. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 6: 41-46. (In Russ.)]

33. *Смольнова Т.Ю., Савельев С.В., Яковлева Н.И. и др.* Феномен генерализованной цитопатии у пациенток с опущением и выпадением внутренних половых орга-

- нов — как фенотипическое проявление синдрома дисплазии соединительной ткани на тканевом уровне // Мед. вестн. Северного Кавказа. — 2008. — №2. — С. 44-48. [Smol'nova T.Yu., Savel'ev S.V., Yakovleva N.I. et al. The phenomenon of generalized cytopathy in patients with internal genital organs ptosis and prolapse — as phenotypic feature of connective tissue dysplasia syndrome on a cellular level. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza*. 2008; 2: 44-48. (In Russ.)]
34. Сухих Г.Т., Коган Е.А., Демура Т.А. и др. Деорганизация соединительной ткани в рубцах матки и полиморфизм гена эстрогенного рецептора- $\alpha$  у пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани // Акушер. и гинекол. — 2010. — №3. — С. 27-31. [Sukhikh G.T., Kogan Ye.A., Demura T.A. Connective tissue disorganization in uterine scars and estrogen receptor- $\alpha$  gene polymorphism in patients with the undifferentiated forms of connective tissue dysplasia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 3: 27-31. (In Russ.)]
35. Трисветова Е.Л. Клинические проявления при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Здоровоохранение. — 2007. — №4. — С. 46-49. [Trisvetova E.L. Clinical features of non-differentiated connective tissue dysplasia. *Zdravookhranenie*. 2007; 4: 46-49. (In Russ.)]
36. Ходжаева З.С., Гурбанова С.Р. Дефицит магния, недифференцированные дисплазии соединительной ткани и истмико-цервикальная недостаточность // Probl. reprod. — 2009. — №2. — С. 97-100. [Khodzhaeva Z.S., Gurbanova S.R. Magnesium deficiency, non-differentiated connective tissue dysplasia and cervical incompetence. *Problemy reproduktivnoy*. 2009; 2: 97-100. (In Russ.)]
37. Чернышова Т.И. Клинико-морфологические особенности диабета у лиц с признаками дисплазии соединительной ткани // ДСТ. — 2008. — №1. — С. 14-16. [Chernysheva T.I. Clinical and morphological features of diabetes in patients with signs of connective tissue dysplasia. *Displaziya soedinitel'noy tkani*. 2008; 1: 14-16. (In Russ.)]
38. Чечулина О.В., Данилова О.В., Орлова Ю.А. Соматическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков при синдроме соединительнотканной дисплазии // Практич. мед. — 2012. — №9. — С. 87-91. [Chechulina O.V., Danilova O.V., Orlova Yu.A. Somatic and reproductive health of adolescent girls with the syndrome CTD. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 9: 87-91. (In Russ.)]
39. Чурилина А.В., Москалюк О.Н., Чалая Л.Ф. и др. Роль магния в дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // Современная педиатрия. — 2009. — №4 (26). — С. 44-48. [Churilina A.V., Moskalyuk O.N., Chalaya L.F. et al. Role of magnesium in connective tissue dysplasia. *Sovremennaya pediatriya*. 2009; 4 (26): 44-48. (In Russ.)]
40. Шилов А.М., Мельник М.В., Осиа А.О. и др. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома // РМЖ. — 2008. — №16 (21). — С. 65-70. [Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osiya A.O. et al. Role of magnesium deficiency in metabolic syndrome pathogenesis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 16 (21): 65-70. (In Russ.)]
41. Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Применение магния в акушерстве // Леч. врач. — 2010. — №11. — С. 12-16. [Shmakov R.G., Polushkina E.S. Magnesium use in obstetrics. *Lechashchiy vrach*. 2010; 11: 12-16. (In Russ.)]
42. ACC/AHA 2006 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 // JACC. — 2006. — Vol. 48, N 3. — P. 1-148.
43. Allen-Brady K., Norton P.A., Farnham J.M. et al. Significant linkage evidence for a predisposition gene for pelvic floor disorders on chromosome 9q21 // *Am. J. Hum. Genet.* — 2009. — Vol. 84. — P. 678-682.
44. Beighton P., De Paepe A., Danks D. et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue // *Am. J. Med. Gen.* — 1988. — Vol. 29. — P. 581-594.
45. Binder A., Ender G., Muller M. et al. European Meningococcal Study Group. 4G4G genotype of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism associates with disseminated intravascular coagulation in children with systemic meningococemia // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 15, N 3. — P. 2049-2054.
46. Buchsbaum G.M., Chin M., Glantz C., Guzik D. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in a cohort of nuns // *Obstet. Gynaec.* — 2002. — Vol. 100, N 2. — P. 226-229.
47. Chen H.Y., Lin W.Y., Chen Y.H. et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2010. — Vol. 149, N 2. — P. 222-224.
48. Cosin R., Gilabert-Estelles J., Ramon L.A. et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms (-460C/T, +405G/C, and 936 C/T) and endometriosis: their influence on vascular endothelial growth factor expression // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 92, N 4. — P. 1214-1220.
49. De Paepe A., Devereux R.B., Deitz H.C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // *Am. J. Med. Gen.* — 1996. — Vol. 62. — P. 417-426.
50. Galazios G., Papazoglou D., Tsikouras P., Kolios G. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pregnancy // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2009. — Vol. 22, N 5. — P. 627-633.
51. Gang Cao, Van der Wijst J., Van der Kemp A.M. et al. Regulation of the epithelial  $Mg^{2+}$  channel TRPM6 by estrogen and the associated repressor protein of estrogen receptor activity (REA) // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284. — P. 14 788-14 795.
52. Goodman C., Jeyendran R.S., Coulam C.B. P53 tumor suppressor factor, plasminogen, activator inhibitor and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and recurrent implantation failure // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 92, N 2. — P. 494-498.
53. Kangas-Kontio T., Tapanainen J.M., Hiukuri P. et al. Variation in the vascular endothelial growth factor gene, carotid intima-media thickness and the risk of acute myocardial infarction // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2009. — Vol. 69, N 3. — P. 335-343.
54. Kluijvers K.B., Dijkstra J.R., Hendriks J.C. et al. COL3A1 2209G>A is a predictor of pelvic organ prolapsed // *Int. Urogynecol. J.* — 2009. — Vol. 20. — P. 1113-1118.
55. Martins K.F., Jarmy-DiBella Z.I., Fonseca A.M. et al. Evaluation of demography, clinical characteristics, and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women // *NeuroUrol Urodynam.* — 2011. — Vol. 30. — P. 1325-1328.
56. Cartwright R., Kirby A., Thiagamoorthy G. et al. A systematic review and meta-analysis of candidate gene association studies of lower urinary tract symptoms and pelvic organ prolapse in women // *Int. Urogyn. J.* — 2013. — Vol. 24, suppl. 1. — P. 2-3.
57. Schreiner L., Nygaard C.C., Anschau A. Urethral prolapse in premenopausal, healthy adult woman // *Int. Urogyn. J.* — 2013. — Vol. 24, N 2. — P. 353-354.
58. Söderberg M.W., Byström B., Hammarström M. et al. Decreased gene expression of fibrillin-1 in stress urinary incontinence // *NeuroUrol. Urodin.* — 2009. — Vol. 29. — P. 476-481.