

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188

Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани

И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблемам, связанным с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), преимущественно недифференцированных форм заболевания (нДСТ). Актуальность темы обусловлена высокой распространенностью данного патологического состояния. Генерализованный характер повреждения соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы существенно сказывается на течении беременности и родов. Представлены осложнения, с которыми могут ассоциироваться беременность, роды и послеродовый период у женщин с нДСТ и которые обуславливают высокую потребность в оперативных пособиях: амнио-, эпизио- и перинеотомии, кесаревом сечении. Особое внимание уделено магнию, которому принадлежит одна из определяющих ролей в сложном биосинтезе экстрацеллюлярного матрикса при формировании соединительной ткани и в морфофункциональном состоянии фибробластов. Описаны используемые для выявления нарушений метаболизма соединительной ткани методики (определение уровня оксипролина и фибронектина в сыворотке крови, пирилинкса D и гликозаминогликанов в моче и др.). Ввиду отсутствия достоверных диагностических (биохимических и генетических) критериев нДСТ особое внимание обращено на необходимость комплексного подхода к оценке состояния пациенток с использованием данных анамнеза, результатов клинично-инструментального и лабораторного обследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисплазия соединительной ткани, гемостаз, осложнения беременности и родов, дефицит магния, дисфункция эндотелия, маркеры распада коллагена, пролапс гениталий.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ильина И.Ю., Чикишева А.А. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):182–188. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188.

Course of the pregnancy in women with connective tissue disorders

I.Yu. Il'ina, A.A. Chikisheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses connective tissue disorders (CTD), in particular, undifferentiated connective tissue disease (UCTD) whose importance is accounted for by a high prevalence of this condition. Generalized connective tissue damage that involves reproductive system significantly affects the course of pregnancy and delivery. The complications of pregnancy, delivery, and postpartum period in women with UCTD which often require surgical procedures (i.e., amniotomy, episiotomy, perineotomy, C-section etc.) are described. The paper highlights the role of magnesium which is of crucial importance for the complex biosynthesis of extracellular matrix during connective tissue formation and fibroblast morphological functional status. The tests for connective tissue metabolic disorders (blood oxypoline and fibronectin, urine pyrilinks-D and glycosaminoglycans etc.) are addressed. Considering the lack of the reliable diagnostic (biochemical and genetic) criteria for UCTD, the authors advocate the need for a complex examination using anamnestic data and the results of clinical, instrumental, and laboratory tests.

KEYWORDS: connective tissue disorders, hemostasis, complications of pregnancy and delivery, magnesium deficiency, endothelial dysfunction, markers of collagen degradation, genital prolapse.

FOR CITATION: Il'ina I.Yu., Chikisheva A.A. Course of the pregnancy in women with connective tissue disorders. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):182–188. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188.

ВВЕДЕНИЕ

Значительное внимание к проблеме дисплазии соединительной ткани (ДСТ) связано с широкой распространенностью отдельных ее проявлений в популяции, которая колеблется от 26 до 80% [1, 2]. Так, например, встречаемость малых недифференцированных форм составляет 68,8% [3, 4].

Различные сочетания внешних и внутренних проявлений ДСТ обуславливают разнообразные соединительнотканые синдромы и несиндромные формы [5–7].

ДСТ — это нутрициально и генетически детерминированное состояние, которое развивается в результате нарушения метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах и характеризуется аномалиями структуры компонентов внеклеточного матрикса (волокон и основного вещества гелеобразной среды) с прогрессивными морфофункциональными изменениями различных систем и органов [8–13].

В зависимости от особенностей этиологии различают дифференцированные и недифференцированные фор-

мы ДСТ. К дифференцированным (синдромным) формам ДСТ относят болезни монофакторного характера с установленным генным дефектом, известным типом наследования и с выраженной и четко очерченной клинической картиной. Классическим примером синдромных форм ДСТ являются синдромы Марфана и Элерса — Данло, несовершенный остеогенез и некоторые другие редкие генетические синдромы [14–17].

Недифференцированные формы ДСТ (нДСТ) имеют полигенно-мультифакторную природу. То есть причинами развития данного патологического процесса являются полиморфизмы или мутации большого числа генов в различных сочетаниях, а также воздействие разнообразных факторов внешней среды. Клинические проявления нДСТ (сколиоз, выраженное плоскостопие, гиперподвижность суставов, варикозная болезнь, геморрой, пролапс митрального клапана, грыжи, миопия, пролапс гениталий и т. д.) не укладываются ни в одну из известных дифференцированных наследственных болезней, хотя иногда клиническая картина может быть сходной [1, 5, 10, 18, 19]. Однако, несмотря на высокую распространенность нДСТ среди населения, распознаваемость ее не превышает 2,4% [3, 5, 9].

Интересен тот факт, что сочетание отдельных признаков нДСТ является основой для постановки диагноза ДСТ, но отдельно взятый признак может не быть строго специфичным для дисплазии [10, 20]. Генерализованный характер повреждения соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы значительно отражается на течении беременности и родов. Однако данный аспект проблемы нДСТ остается недостаточно изученным [3, 9].

Контроль синтеза коллагена осуществляется на всех его этапах и зависит от специфических ферментов (на разных этапах это аскорбиновая кислота, медь, кальций, железо, селен, цинк и др.) [1, 21]. Известно, что в сложном биосинтезе экстрацеллюлярного матрикса при формировании соединительной ткани и морфофункциональном состоянии фибробластов одна из определяющих ролей принадлежит магнию [22, 23].

Магний является одним из основных элементов, который участвует в обеспечении важных биохимических и физиологических процессов в организме человека, он принимает участие в энергетическом, пластическом и электролитном обмене, стимулирует многие клеточные процессы [1, 22]. Физиологически обмен магния в организме является обязательным условием здоровья человека [10, 24]. Всемирная организация здравоохранения в 1994 г. классифицировала недостаточность магния как заболевание, имеющее свой код в МКБ-10: E 61.3. Диагноз «недостаточность магния» чаще встречается как сопутствующий. В России распространенность дефицита магния среди населения колеблется от 16 до 42% [25], т. е. это один из самых распространенных видов нутриентного дефицита в популяции, что, безусловно, не может не сказаться на качестве протекания беременности [26, 27].

Для женщин детородного возраста потребность в магнии, при условии исходно нормального его содержания, составляет 280 мг/сут, для женщин в период беременности — 350 мг/сут, в период лактации — 390 мг/сут [10]. Более точная суточная потребность в магнии для беременных и кормящих составляет 10–15 мг на 1 кг массы тела и 5 мг на 1 кг массы тела для взрослых здоровых лиц [10].

Дефицит магния у беременных с ДСТ усугубляет уже имеющиеся нарушения синтеза коллагена и формирует порочный круг, ухудшающий течение беременности. В целом у пациенток с ДСТ, особенно на фоне дефицита магния, риск развития осложнений во время беременности и родов значительно выше, чем в популяции [26, 27]. Дефицит упомянутых выше витаминов и микроэлементов также может стать причиной развития осложнений беременности [2, 5].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ДСТ

ДСТ — это состояние, сопряженное с риском развития различных акушерских осложнений [9, 28–30].

Соединительная ткань образует опорный каркас для всех тканей и органов и имеет формоопределяющее значение, поэтому ее состояние в значительной степени влияет, в частности, на течение и исход беременности. Известно, что при патологии соединительной ткани достоверно чаще встречается преэклампсия, которая занимает 2–3-е место в структуре причин материнской смертности и является основной причиной перинатальной смертности и заболеваемости [3]. У 12,5–21,9% женщин с нДСТ имеют место преждевременные роды [3, 31]. У данной категории пациенток часто наблюдаются аномалии родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод, чаще развивается первичная слабость схваток [32, 33]. Преждевременное излитие околоплодных вод, в свою очередь, существенно повышает риск отслойки плаценты, развития инфекционных осложнений [26, 29, 33]. Кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах возникают у 7–12,7% рожениц с нДСТ [34], что, возможно, вызвано нарушением сократительной активности и изменениями сосудистой системы. Изменение скорости кровотока и венозного давления у пациенток с нДСТ с висцеральными проявлениями, особенно при сердечно-сосудистой патологии, влияет на маточно-плацентарное кровообращение и в конечном итоге на сократительную деятельность матки и состояние плода [35]. Также у женщин с нДСТ частота родового травматизма (разрывы промежности, влагалища и шейки матки) достигает 21,7–26,8%, что связывают с системным дефектом соединительной ткани [3, 9]. Кроме того, у пациенток с ДСТ нередко возникает несостоятельность рубца на матке [36].

Перечисленные осложнения во время беременности, в родах и в послеродовом периоде являются причиной высокой потребности в оперативных пособиях: амнио-, эпизио- и перинеотомии, кесаревом сечении [36].

Не последнюю роль ДСТ играет в развитии истмико-цервикальной недостаточности. Некоторые авторы утверждают, что при низком индексе Варге, наличии фенотипических маркеров ДСТ, повышении уровня оксипролина в суточной моче можно с высокой вероятностью прогнозировать развитие истмико-цервикальной недостаточности [37, 38].

Чем более выражены проявления ДСТ на полиорганном уровне, тем чаще имеют место быстрые и стремительные роды. Патологические роды в этом случае являются провоцирующим фактором, запускающим механизм формирования пролапса гениталий, который быстро прогрессирует, сложнее поддается хирургической коррекции и характеризуется высокой частотой развития рецидива в послеоперационном периоде [4, 5]. Степень тяжести

пролапса гениталий и сроки его возникновения находятся в прямой зависимости от выраженности клинических проявлений нДСТ [4].

У женщин с нДСТ чаще регистрируются патология плода и новорожденного, задержка внутриутробного развития плода, хроническая гипоксия плода, втрое чаще рождаются недоношенные дети, выше процент больных новорожденных. В структуре заболеваемости новорожденных от матерей с нДСТ чаще встречаются врожденные пороки развития (крипторхизм, дисплазия тазобедренного сустава). Дети рождаются с более низкой массой тела, низким баллом по шкале Апгар [9, 29].

И беременность, и нДСТ отрицательно влияют на метаболизм коллагена. Дефицит ряда микроэлементов у беременных с нДСТ способствует ее утяжелению. Магний — один из основных кофакторов ферментов метаболизма соединительной ткани. Известно, что дефицит магния способствует развитию плацентарной недостаточности с 12-кратным увеличением частоты задержки развития плода (отношение шансов 12,6; 95% доверительный интервал 1,5–106; $p=0,0015$) [36].

Для физиологической беременности характерно возрастание коагулянтного потенциала и почти двукратное увеличение содержания всех факторов свертывания на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности [39]. Инвазия трофобласта и нормальное функционирование плаценты являются сложным процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией. Нарушение процессов инвазии трофобласта на фоне синдрома дисфункции эндотелия не приводит к физиологической перестройке спиральных артерий, и они остаются чувствительными к патологическим изменениям гемодинамики материнского организма. Прогрессирование беременности в таких условиях ведет к нарушению плацентарной перфузии и последующим осложнениям — невынашиванию беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, задержке роста плода [29, 34, 36]. Вероятно, именно дисфункция эндотелия, развивающаяся у беременных, страдающих сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией, аутоиммунными заболеваниями, тромбофилиями, приводит к нарушению микроциркуляции в плаценте и препятствует нормальному течению беременности [7].

Генерализованное уменьшение содержания коллагена в тканях при нДСТ у беременных нередко ассоциируется с неполноценностью сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, ослаблением способности тромбоцитов к агрегации и нарушением реакции высвобождения, адгезии тромбоцитов, ретракции сгустка [40], нарушением коагуляционного гемостаза, характеризующегося количественным снижением факторов свертывания крови (VIII, IX) [40–42].

Тромбогеморрагический синдром при беременности у пациенток с нДСТ характеризуется рассеянным внутрисосудистым свертыванием крови с образованием в ней множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток крови, блокирующих микроциркуляцию в жизненно важных органах. Однако сдвиги гемостатического потенциала крови у пациенток с нДСТ возникают также из-за дисбаланса макро- и микроэлементов, недостаточного содержания эссенциальных металлов [40]. В литературе

имеются данные, указывающие на то, что дефицит микро- и макроэлементов у беременных с нДСТ способствует нарушению гемокоагуляционного каскада и маточно-плацентарного кровотока [43].

Диагностика ДСТ

Существуют клинические критерии оценки выраженности ДСТ [4]. Каждый симптом оценивается в баллах, количество баллов суммируется, и определяется степень тяжести ДСТ. Сумма баллов до 9 соответствует легкой степени тяжести (маловыраженная), от 10 до 16 — средней степени тяжести (умеренно выраженная), от 17 и выше — тяжелой степени (выраженная).

У пациентов более старшего возраста бывает трудно дифференцировать инволютивные изменения и проявления ДСТ, так как часто диспластические признаки после 25 лет отражают генетически запрограммированный процесс дегенерации соединительной ткани [44]. Специалистами рассчитаны коэффициенты для многих внешних и внутренних признаков ДСТ, определяющие их значимость в постановке диагноза. Так, например, диагностический коэффициент для сколиоза позвоночника с юности равен 13,53, для миопии — 5,74 и т. д. Если сумма баллов при сложении диагностических коэффициентов симптомов достигает минимального порога, равного 17, то это с вероятностью 95% свидетельствует о наличии у пациента ДСТ [2].

Как уже было указано выше, несмотря на высокую распространенность нДСТ среди населения и на разработанные специальные диагностические критерии [1, 2, 4], основанные на клинических проявлениях, распознаваемость данного патологического процесса не превышает 2,4% [3, 5, 9].

В связи с несовершенством методов диагностики ДСТ очевидна необходимость биохимического исследования метаболизма структурных компонентов соединительной ткани. С этой целью определяются метаболиты распада коллагена, которые активно используются в качестве лабораторных маркеров остеопороза, указывающих на степень резорбции костной ткани. По результатам исследований мы косвенно можем судить и о степени выраженности ДСТ. Кроме того, биохимические методики можно использовать в ходе динамического наблюдения для оценки эффективности проводимых мероприятий по профилактике соединительнотканых осложнений и составления прогноза течения диспластического процесса [5].

Из белковых компонентов волокнистой части соединительной ткани чаще всего исследуют *оксипролин* в сыворотке крови по методике R.E. Neuman и M.A. Logan и в моче — по методике L. Bergman и R. Loxley. Забор биоматериала проводится после соблюдения в течение трех предшествующих суток ограничивающей диеты [1, 2, 5].

По соотношению общего и свободного оксипролина в суточной моче можно судить о степени нарушений метаболизма соединительной ткани. Однако для диагностических целей важно, что интенсивность выделения оксипролина существенно зависит от возраста пациента, времени суток, характера питания [1, 4]. Количество оксипролина в моче зависит от поступления коллагена с пищей, поэтому некоторые авторы предлагают проводить данный метод исследования после 12-часового голодания, что, по их мнению, исключает влияние коллагена пищи на результат обследования [9, 45, 46].

Также имеются данные о высокой корреляции между повышением уровня оксипролина в сыворотке крови и результатами иммуногистохимического исследования тканей, что указывает на несостоятельность мышц тазового дна. В ходе исследования выявлено, что определение уровня оксипролина имеет низкую специфичность и само по себе малоинформативно. Для повышения качества диагностики нДСТ необходимо сопоставлять лабораторные маркеры с клиническими данными [45, 46].

Определенное значение имеет также содержание *C-концевых (карбокситерминальных) и N-концевых (аминотерминальных) телопептидов (продуктов распада коллагена I типа)* в сыворотке крови. Это неспирализованные концы проколлагена, отщепляемые при созревании коллагена [1, 4]. Между количеством этих телопептидов и синтезом коллагена в клетке наблюдается обратная зависимость, т. е. чем больше телопептидов вне клетки, тем меньше синтез коллагена [4].

Определение в моче уровня пирилинкса D (ДПИД, дезоксипиридинолин), традиционно используемого в качестве маркера резорбции костной ткани, позволяет судить о разрушении коллагена I типа, нити которого связаны посредством пиридиновых связей: пиридинолина и дезоксипиридинолина. Последний выделяется в кровотоки и экскретируется с мочой в неизменном виде, и на его уровень не влияет прием пищи. Содержание пирилинкса D оценивают в утренней порции мочи [45, 46].

О катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани можно судить по величине экскреции *гликозаминогликанов (ГАГ)* в суточной моче. У пациентов с различными клиническими вариантами болезней соединительной ткани обычно имеет место повышенное выведение ГАГ с мочой [2, 9].

Для оценки метаболизма коллагена можно также определять содержание *фибронектина* в сыворотке крови. Фибронектин — это высокомолекулярный гликопротеид, который связывает между собой коллагеновые волокна, ГАГ, фибрин и др. [45, 46]. Дефицит фибронектина, как правило, указывает на нарушение синтеза коллагена, которое наблюдается и при ДСТ.

С целью выявления дефицита *магния* определяют его уровень в периферической крови, а также в сыворотке и плазме крови. Определение содержания магния в плазме крови в настоящее время считается более физиологичным по сравнению с определением уровня магния в сыворотке, так как он взаимодействует с белками плазмы крови. По результатам многочисленных исследований были определены оптимальные уровни магния в плазме крови, которые колеблются в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л [10, 47]. Сравнение уровня магния в плазме с уровнем магния в сыворотке является диагностической ошибкой. Активно развивающимся направлением современных клинических исследований считается установление референсных значений уровней магния в различных биосубстратах крови [10, 45].

Магний можно также определять в суточной моче. Однако следует отметить, что содержание магния в суточной моче как биомаркера его дефицита характеризуется довольно широкой вариабельностью [10]. В связи с этим на сегодняшний день определение уровня магния в моче в основном используется для оценки насыщения магниевое депо организма при приеме магниесодержащих препаратов и препаратов, влияющих на обмен магния [10].

Для ранней диагностики дефицита магния определяют его содержание в слюне, которое в норме составляет 0,4–0,9 ммоль/л. Важной положительной особенностью этого анализа является малоинвазивность. Однако в ходе исследований была обнаружена взаимосвязь между электролитным составом потребляемой воды и содержанием ионов магния в слюне, что сказывается на информативности полученных результатов [10, 48, 49].

В литературе имеются сведения о наличии статистически значимой связи между концентрацией матриксных металлопротеиназ (ММП) в периферической крови (ММП-1, ММП-9), уровнем магния и выраженностью варикозной трансформации вен нижних конечностей. То есть, по мнению авторов, определение уровня ММП и ионов магния, характеризующих ДСТ, позволяет прогнозировать развитие хронической венозной недостаточности нижних конечностей и оценивать ее выраженность [50].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДСТ

Вопрос о ведении пациентов с разнообразными проявлениями соединительнотканной дисплазии сегодня обсуждается многими специалистами. Разработаны вопросы курации пациентов со сколиозами, миопией, пролапсом митрального клапана, плоскостопием, синдромом Марфана [2, 9]. Однако единой программы ведения пациентов с многочисленными проявлениями ДСТ до настоящего момента нет.

Имеются схемы лечения и диспансерного наблюдения за пациентами с наследственными заболеваниями соединительной ткани. Обязательными компонентами данного наблюдения являются диетотерапия, лечебная физкультура, массаж, физиотерапия, психотерапия, прием витаминов, микроэлементов и метаболитов [2, 3, 9]. Основной целью данных лечебных мероприятий является стимуляция коллагенообразования и коррекция нарушений синтеза и катаболизма ГАГ.

Принципы диетотерапии включают в себя потребление пищи, богатой белком, аминокислотами, индивидуально подобранными биодобавками, содержащими незаменимые аминокислоты, особенно лизин, аргинин, метионин, лейцин, изолейцин и валин. Дополнительно назначают продукты, обогащенные макро- (кальций, фосфор, магний) и микроэлементами (медь, цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор), которые являются кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена, и необходимы для нормальной минерализации костной системы [1–3, 9].

Для нормализации синтеза коллагена необходимы витамины группы В: В₁, В₂, В₃, В₆, которые также нормализуют белковый обмен. Витамины С и Е, кроме своего положительного влияния на синтез коллагена, обладают антиоксидантной активностью. Цинк входит в состав 200 металлоферментов организма, он необходим для осуществления синтеза РНК, ДНК, инсулина, гормона роста, тестостерона, метаболизма белков и липидов, а также для регуляции функции Т-лимфоцитов. Селен повышает протективные свойства иммунной системы и обладает антиоксидантной активностью [2, 3].

Схема приема препаратов, направленных на нормализацию метаболизма коллагена, должна активизировать пластические процессы в соединительной ткани, стимулировать ее биосинтез. С целью стабилизации синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани, для

стимуляции метаболических и коррекции биоэнергетических процессов, по мнению большинства специалистов, занимающихся данной проблемой, должно назначаться как минимум 3 курса базисной терапии с перерывами в течение года [2, 3, 9]. По результатам биохимических анализов (определение оксипролина, С-концевых телопептидов, пирилинкса D), на основании которых можно судить о степени распада коллагеновых структур, установлено, что более длительная реабилитационная терапия (3 курса в течение года) приносила более стабильный результат по сравнению с 1 или 2 курсами терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с патологией соединительной ткани относятся к группе высокого риска развития осложненной беременности и родов — прерывания беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности, аномалий родовой деятельности и др., что требует особых подходов к их ведению. К сожалению, на сегодняшний день большинство биохимических и генетических методов, используемых при диагностике ДСТ, практически врачу недоступны. Кроме того, не разработано единых принципов клинико-инструментального обследования больного и унифицированных критериев диагностики. Совершенствование методов диагностики патологии соединительной ткани, проведение адекватных профилактических и лечебных мероприятий позволят предотвратить развитие осложнений и повысят вероятность благоприятных исходов беременности [9, 21, 26].

Литература

- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С. Влияние дисплазии соединительной ткани на развитие пролапса гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009;9(4):15–18.
- Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: БЛАНКОМ; 2007.
- Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(1):2–76. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
- Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии. Акушерство и гинекология. 2013;4:74–79.
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С. Оптимизация методов лечения, направленных на улучшение процессов коллагенообразования, у женщин с дисплазией соединительной ткани. Вестник РУДН. Медицина. 2009;5:76–82. I.
- Gazit Y., Jacob G., Grahame R. Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. Rambam Maimonides Med J. 2016;7(4).e0034. DOI: 10.5041/RMMJ.10261.
- Kiss J., Balla B., Kosa J.P. et al. Gene expression patterns in the bone tissue of women with fibrous dysplasia. Am J Med Genet A. 2010;152A (9):2211–2020. DOI: 10.1002/ajmg.a.33559.
- Золото Е.В. Дисплазия соединительной ткани — проблема в современной медицине. Университетская клиника. 2018;4(29):109–116.
- Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач. 2008;2:22–28.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. РМЖ. 2008;16(4):230.
- Boudin E., van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(5):707–723. DOI: 10.1016/j.beem.2018.06.003.
- Martins K.F., Jarmy-DiBella Z.I., Fonseca A.M. et al. Evaluation of demographic, clinical characteristics and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women. Neurourol Urodynam. 2011;30:1325–1328.
- Perumal R.K., Perumal S., Thangam R. et al. Ollagen-fucoidan blend film with the potential to induce fibroblast proliferation for regenerative applications. Int J Biol Macromol. 2018;106:1032–1040.
- Друк И.В., Рождественский А.С., Смяловский Д.В. и др. Церебральный сосудистый синдром дисплазии соединительной ткани как причина субарахноидальных кровоизлияний у пациентов молодого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12–2):15–22. DOI: 10.17116/jnevro201811812215.
- Forlino A., Marini J.C. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2016;387(10028):1657–1671. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 00728-X.
- Marini J.C., Forlino A., Bächinger H.P. et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Primers. 2017;18(3):17052. DOI: 10.1038/nrdp.2017.52.
- Meester J.N., Verstraeten A., Schepers D. et al. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. Ann Cardiothorac Surg. 2017;6(6):582–594. DOI: 10.21037/acs.2017.11.03.
- Веропотвелян П.Н., Цехмистренко И.С., Веропотвелян Н.П., Гацелюк С.В. Стратегический взгляд на факторы риска пролапса гениталий и способы их коррекции. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2016;3(100):66–74.
- Щербинина Н.А., Алаяя Ламаи. Факторы риска возникновения пролапса гениталий у женщин в перименопаузе с дисплазией соединительной ткани и их коррекция. Вестник проблем биологии и медицины. 2016;2(128):135–139.
- Garcia-Gonzalez M., Rodríguez-Lozano B., Bustabad S., Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into defn itedisease. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(5):739–745.
- Ходжаева З.С., Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование применения препаратов магния у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Акушерство и гинекология. 2011;3:57–63.
- Шилов А.М., Мельник М.В., Свиридова А.Ю. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния. Фарматека. 2010;20:35–38.
- Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. Magnesium Research. 2009;22(4):235–246.
- Shankar H., Kumar N., Sandhir R. et al. Association of dietary intake below recommendations and micronutrient deficiencies during pregnancy and low birthweight. J Perinat Med. 2019;47(7):724–731. DOI: 10.1515/jpm-2019-0053.
- Wallace E., Lowry J., Smith S.M., Fahey T. The epidemiology of malpractice claims in primary care: a systematic review. BMJ Open. 2013;3(7): e002929. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002929.
- Чайка В.К., Железная А.А., Лунова Н.Н. Ведение осложненной беременности у беременной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (клинический случай). Медико-социальные проблемы семьи. 2019;24(1):104–111.
- Eltayeb R., Rayis D.A., Sharif M.E. et al. The prevalence of serum magnesium and iron deficiency anaemia among Sudanese women in early pregnancy: a cross-sectional study. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2019;113(1):31–35. DOI: 10.1093/trstmh/try109.
- Грачева О.Н., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани во время беременности: феноменология, этиология, дефицит магния и молекулярные механизмы. М.: Миклош; 2012.
- Жабченко И.А., Олешко В.Ф. Особенности течения беременности и родов, состояние плода и новорожденного у женщин с нарушениями обтурационной функции шейки матки при гестации. Охрана материнства и детства. 2016;1(27):5–9.
- Железная А.А., Вустенко В.В., Межова О.К. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике. Медико-социальные проблемы семьи. 2015;20(3–4):55–57.
- Анастасьева В.Г., Трунченко Н.В. Особенности течения беременности и исхода родов у беременных с пролапсом митрального клапана. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007;3(55):18–22.
- Manuck T.A. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: a review. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;21(2):89–93. DOI: 10.1016/j.siny.2016.01.001.

33. Vink J., Feltovich N. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):106–112. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.009.
34. Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани. *Акушерство и гинекология.* 2012;3:4–8.
35. Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю. и др. Акушерские осложнения и недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал им. акад. Б.В. Петровского.* 2015;2:47–52.
36. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю. и др. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;13(5):11–21.
37. Кононенко И.С., Жукова Н.П. Генетические предикторы истмико-цервикальной недостаточности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(2):29–34. DOI: 10.17116/rosakush2020002129.
38. Кравченко Е.Н., Тышкевич О.С. Диагностика недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани. *Вести МАНЭБ в Омской области.* 2014;1(4):4–7.
39. Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Бурденко М.В. и др. Патология сердца и беременность: учебное пособие. М.; 2018:9–43.
40. Кудинова Е.Г. Коррекция изменений в системе гемостаза у беременных с наследственными нарушениями соединительной ткани с использованием витаминно-минеральных комплексов. *РМЖ. Мать и дитя.* 2014;22(19):1406–1411.
41. Vagelli R., Tani C., Mosca M. Pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Practical messages from the EULAR guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(2):115–121. DOI: 10.20452/pamw.3906.
42. Watson S.P., Lowe G.C., Lordkipanidzé M., Morgan N.V. GAPP consortium. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J. Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl. 1):351–363. DOI: 10.1111/jth.12199.
43. Stevens D.U., Al-Nasiry S., Bulten J., Spaanderman M.E.A. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* 2013;34(9):805–809. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.05.008.
44. Сметник В.П. Медицина климактерия. М.: Литера; 2006.
45. Тарабанова О.В., Крутова В.А., Ордокова А.А. и др. Лабораторные и иммуногистохимические предикторы рецидива пролапса гениталий. *Сеченовский вестник.* 2017;4(30):42–50.
46. Фадеева Т.С. Биохимические и клинические проявления дисплазии соединительной ткани у женщин с опущениями и выпадениями внутренних половых органов. *Образование и наука в современных условиях.* 2016;2–1 (7):61–62.
47. Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J. et al. PREVENT Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension.* 2013;61(6):1161–1167. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01333.
48. Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Маркарова Г.В. Основы биохимии тканей и органов полости рта: учебное пособие. Ставрополь; 2012.
49. Henkin R.I., Gouliouk V., Fordyce A. Distinguishing patients with glossopyrosis from those with oropyrosis based upon clinical differences and differences in saliva and erythrocyte magnesium. *Arch. Oral Biol.* 2012;57(2):205–210. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.08.010.
50. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшеничников А.С. и др. Концентрация матричных металлопротеиназ и ионов магния при варикозной болезни вен нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(4):24–28.
51. Smolnova T. Yu., Adamyan L.V. Time course of changes in the phenotypic signs of connective tissue dysplasia at different ages: the urgency of the problem in obstetrics and gynecology. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;4:74–79 (in Russ.).
52. Ilna I.Yu., Dobrohotova Yu.E., Zhdanova M.S. Optimization of the methods of the treatment, directed toward an improvement in the processes of collagen formation, in women with dysplasia of the connective tissue. *Vestnik RUDN. Meditsina.* 2009;5:76–82 (in Russ.).
53. Gazit Y., Jacob G., Grahame R. Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7(4):e0034. DOI: 10.5041/RMMJ.10261.
54. Kiss J., Balla B., Kosa J.P. et al. Gene expression patterns in the bone tissue of women with fibrous dysplasia. *Am J Med Genet A.* 2010;152A (9):2211–2020. DOI: 10.1002/ajmg.a.33559.
55. Zoloto E.V. Connective tissue dysplasia — a problem in modern medicine. *University Clinic.* 2018;4(29):109–116. DOI: 10.26435/uc.v0i4 (29).252.
56. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. et al. Dysplasia of connective tissue: the main clinical syndromes, the formulation of the diagnosis, treatment. *Lechaschi Vrach J.* 2008;2:22–28 (in Russ.).
57. Torshin I. Yu., Gromova O.A. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium exposure. *RMJ.* 2008;16(4):230 (in Russ.).
58. Boudin E., van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):707–723. DOI: 10.1016/j.beem.2018.06.003.
59. Martins K.F., Jarmy-DiBella Z.I., Fonseca A.M. et al. Evaluation of demographic, clinical characteristics and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women. *NeuroUrol Urodynam.* 2011;30:1325–1328.
60. Perumal R.K., Perumal S., Thangam R. et al. Collagen-fucoidan blend film with the potential to induce fibroblast proliferation for regenerative applications. *Int J Biol Macromol.* 2018;106:1032–1040.
61. Druk I.V., Rozhdestvensky A.S., Smyalovsky D.V. et al. Cerebral vascular syndrome of connective tissue dysplasia as a cause of subarachnoid hemorrhage in young patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(12–2):15–22. DOI: 10.17116/jnevro201811812215.
62. Forlino A., Marini J.C. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2016;387(10028):1657–1671. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 00728-X.
63. Marini J.C., Forlino A., Bächinger H.P. et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;18(3):17052. DOI: 10.1038/nrdp.2017.52.
64. Meester J.N., Verstraeten A., Schepers D. et al. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loey-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(6):582–594. DOI: 10.21037/acs.2017.11.03.
65. Veropotvelyan P.N., Tsekhmistrenko I.S., Veropotvelyan N.P., Gatselyuk S.V. A strategic look at risk factors for genital prolapse and how to correct them. *Medical aspects of women's health.* 2016;3(100): 66–74 (in Russ.).
66. Shcherbinina N.A., Alaya Lamia. Risk factors for genital prolapse in perimenopausal women with connective tissue dysplasia and their correction. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2016;2(128):135–139 (in Russ.).
67. Garcia-Gonzalez M., Rodriguez-Lozano B., Bustabad S., Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into defined disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):739–745.
68. Khodzhayeva Z.S., Gurbanova S.R. Clinical and pathogenetic rationale for the use of magnesium preparations in pregnant women with isthmio-cervical insufficiency and undifferentiated connective tissue dysplasia. *Obstetrics and Gynecology (Moscow).* 2011;3:57–63 (in Russ.).
69. Shilov A.M., Melnik M.V., Sviridova A.U. Connective tissue dysplasia and magnesium deficiency. *Farmateka.* 2010;20:35–38 (in Russ.).
70. Barbaggio M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. *Magnesium Research.* 2009;22(4):235–246.
71. Shankar H., Kumar N., Sandhir R. et al. Association of dietary intake below recommendations and micronutrient deficiencies during pregnancy and low birthweight. *J Perinat Med.* 2019;47(7):724–731. DOI: 10.1515/jpm-2019-0053.
72. Wallace E., Lowry J., Smith S.M., Fahey T. The epidemiology of malpractice claims in primary care: a systematic review. *BMJ Open.* 2013;3(7): e002929. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002929.
73. Chaika V.K., Zheleznyaya A.A., Luneva N.N. Management of a complicated pregnancy in a pregnant woman with undifferentiated connective tissue dysplasia (clinical case). *Medical and social problems of the family.* 2019;24(1):104–111 (in Russ.).

References

1. Il'ina I. Iu., Dobrohotova Iu.É., Zhdanova M.S. Impact of connective tissue dysplasia on the development of genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2009;9(4):15–18 (in Russ.).
2. Nechaeva G.I., Viktorova I.A. Connective tissue dysplasia: terminology, diagnostics, patient management tactics. *Omsk: BLANKOM;* 2007:11–47 (in Russ.).
3. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia *Medical news of north Caucasus.* 2016;11(1):2–76 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.

27. Eltayeb R., Rayis D.A., Sharif M.E. et al. The prevalence of serum magnesium and iron deficiency anaemia among Sudanese women in early pregnancy: a cross-sectional study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019;113(1):31–35. DOI: 10.1093/trstmh/try109.
28. Gracheva O.N., Gromova O.A. Connective tissue dysplasia during pregnancy: phenomenology, etiology, magnesium deficiency and molecular mechanisms. M.: Miklos; 2012 (in Russ.).
29. Zhabchenko I.A., Oleshko V.F. Peculiarities of pregnancy course and delivery, fetus and newborn condition in women with obstructive failure of cervix function. *Okhrana materinstva i detstva.* 2016;1(27):5–9 (in Russ.).
30. Zheleznyaya A.A., Vustenko V.V., Mezheva O.K. The value of undifferentiated connective tissue dysplasia in obstetric and gynecological practice. Medical and social problems of the family. 2015;20(3–4):55–57 (in Russ.).
31. Anatasheva V.G., Trunchenko N.V. Peculiarities of pregnancy development and confinement outcome in women with mitral valve prolapse. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS.* 2007;3(55):18–22 (in Russ.).
32. Manuck T.A. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: a review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):89–93. DOI: 10.1016/j.siny.2016.01.001.
33. Vink J., Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):106–112. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.009.
34. Komissarova L.M., Karachayeva A.N., Kesova M.I. The course of pregnancy and labor in connective tissue dysplasia. *Obstetrics and Gynecology (Moscow).* 2012;3:4–8 (in Russ.).
35. Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Amiraslanov E.Yu. et al. Obstetric complications and undifferentiated connective tissue dysplasia. *Clin Experiment Surg Petrovsky J.* 2015;2:47–52 (in Russ.).
36. Kerimkulova N.V., Nikiforova N.V., Torshin I.Yu. Pregnancy and labour in women with connective tissue dysplasia and iron-deficiency anaemia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2014;13(5):11–21 (in Russ.).
37. Kononenko I.S., Zhukova N.P. Genetic predictors of cervical incompetence. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020;20(2):29–34 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20202002129.
38. Kravchenko E.N., Tyshkevich O.S. Diagnosis of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia. *News MANEB in the Omsk region.* 2014;1(4):4–7 (in Russ.).
39. Kerchelaeva S.B., Kuznetsova O.V., Burdenko M.V. et al. Heart pathology and pregnancy: a study guide. M.; 2018 (in Russ.).
40. Kudinova E.G. Correction of changes in the hemostasis system in pregnant women with hereditary connective tissue disorders using vitamin-mineral complexes. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2014;22(19):1406–1411 (in Russ.).
41. Vagelli R., Tani C., Mosca M. Pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Practical messages from the EULAR guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(2):115–121. DOI: 10.20452/pamw.3906.
42. Watson S.P., Lowe G.C., Lordkipanidzé M., Morgan N.V. GAPP consortium. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J. Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl. 1):351–363. DOI: 10.1111/jth.12199.
43. Stevens D.U., Al-Nasiry S., Bulten J., Spaander M.E.A. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* 2013;34(9):805–809. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.05.008.
44. Smetnik V.P. Menopause medicine. M.: Litera; 2006 (in Russ.).
45. Tarabanova O.V., Krutova V.A., Ordokova A.A. et al. Olaboratorial and immunohistochemical predictors of recurrent genital prolapse. *Sechenov Medical Journal.* 2017;4:42–50 (in Russ.).
46. Fadeeva T.S. Biochemical and clinical manifestations of connective tissue dysplasia in women with prolapse and prolapse of internal genital organs. *Education and science in modern conditions.* 2016;2–1(7):61–62 (in Russ.).
47. Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J. et al. PREVENT Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension.* 2013;61(6):1161–1167. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01333.
48. Karakov K.G., Elbekyan K.S., Markarova G.V. Fundamentals of biochemistry of tissues and organs of the oral cavity: a tutorial. *Stavropol;* 2012 (in Russ.).
49. Henkin R.I., Gouliouk V., Fordyce A. Distinguishing patients with glossopyrosis from those with oropyrosis based upon clinical differences and differences in saliva and erythrocyte magnesium. *Arch. Oral Biol.* 2012;57(2):205–210. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.08.010.
50. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S. et al. Concentration of matrix metalloproteinases and magnesium ions in patients with varicose veins of lower limbs. *Angiol Sosud Khir.* 2016;22(4):24–28 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Чикишева Айше Ахметовна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, ORCID iD 0000-0003-4934-4501.

Контактная информация: Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: iliyina@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 07.06.2020, поступила после рецензирования 19.06.2020, принята в печать 03.07.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina Yu. Il'ina — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-8155-8775.*

Aishe A. Chikisheva — *assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-4934-4501.*

Contact information: *Irina Yu. Il'ina, e-mail: iliyina@mail.ru. Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 07.06.2020, revised 19.06.2020, accepted 03.07.2020.*