

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ЧИКИШЕВА АЙШЕ АХМЕТОВНА

**УЛУЧШЕНИЕ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С
ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ГИПОМАГНИЕМИЕЙ.**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
доцент
Ильина Ирина Юрьевна

МОСКВА - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
Глава I. (обзор литературы)	
1.1 Современный взгляд на проблему дисплазии соединительной ткани	13
1.1.1Классификация дисплазии соединительной ткани	13
1.2 Влияние дефицита магния на метаболизм коллагена	16
1.3 Влияние гормональных факторов на метаболизм коллагена у пациенток с патологией соединительной ткани	21
1.4 Методы диагностики патологии соединительной ткани и биохимические маркеры метаболизма коллагена у женщин	23
1.5 Лечение и профилактика дисплазии соединительной ткани	28
1.6 Особенности течения беременности у пациенток с ДСТ	30
1.7 Возможные изменения гемостаза при физиологической беременности и у пациенток с нДСТ	33
1.8 Влияние варикозной болезни на беременность	36
Глава II. Материалы и методы.....	39
2.1 Материал исследования.	
Клиническая характеристика больных	39
2.2 Методы исследования	53
2.3 Методы статистического анализа	63
Глава III. Оценка результатов обследования пациенток	65
Глава IV. Сравнительный анализ и обсуждение полученных результатов	88
Клинические примеры.....	83
Выводы	100
Практические рекомендации	102
Список литературы	103

Список использованных сокращений

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВБ – варикозная болезнь

ВКМ - внеклеточный матрикс

ВРВМТ - варикозное расширение вен малого таза

ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения

ГСД - гестационный сахарный диабет

ДСТ - дисплазия соединительной ткани

ДЭ - синдром дисфункции эндотелия

ИР - индекс резистентности

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

нДСТ - недифференцированные формы ДСТ

ПИ - пульсационный индекс

ПМК – пролапс митрального клапана

ПН - плацентарная недостаточность

ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЭ - преэклампсия

СЗРП - синдром задержки роста плода

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВ - фактор Виллебранда

ФН - фибронектин плазмы

ФПК - фетоплацентарный комплекс

IL-8 - интерлейкин-8

TNF- α , β - фактор некроза опухоли- α , β

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ГАГ – гликозаминогликаны

ДПИД – дезоксипиридинолин

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Дисплазия соединительной ткани остается до настоящего времени актуальным и обсуждаемым вопросом. Столь значимое внимание к данной проблеме связано с ее широкой распространенностью среди населения. Известно, что встречаемость ДСТ в популяции намного выше, чем можно было бы предположить [6, 35, 62, 76, 98].

Различное сочетание проявлений ДСТ приводят к широкому разнообразию поражений соединительной ткани, которые формируются в синдромные и несиндромные формы ДСТ [13, 28, 74, 134, 136, 144].

Недифференцированные формы ДСТ (нДСТ) имеют полигенно-мультифакториальную природу. Причины, которые могут приводить к развитию нДСТ не только генетические. Данные проявления могут быть и на фоне дефицита ко-факторов, участвующих в синтезе коллагена. То есть, причинами развития данного патологического процесса являются не только полиморфизмы или мутации многочисленных генов в различных их сочетаниях, но и возможно влияние внешних факторов окружающей среды. Клиническая картина недифференцированных форм ДСТ не укладывается в синдромные формы патологии соединительной ткани, хотя иногда может быть сходной [12, 36, 97, 108].

нДСТ является одним из самых распространенных заболеваний соединительной ткани, хотя распознаваемость ее не превышает 2,4% [1, 28, 37, 75]. Высокая распространенность данного процесса в популяции может провоцировать развитие ряда других заболеваний. Поэтому к нДСТ проявляют высокий интерес в области кардиологии, неврологии, ревматологии и пульмонологии [12, 33, 182].

«При дефиците ионов магния, происходит усиленная деградация коллагеновых, эластиновых волокон, а также полисахаридных цепей гиалуроната. Кроме того, на фоне дефицита магния, отмечается повышение секреции матриксных металлопротеиназ (ММП), усиление активности лизилоксидазы и

трансглутаминазы, что приводит к дестабилизации тРНК и замедляет синтез соединительной ткани» [23].

Одним из важных элементов, который принимает участие в биохимических и физиологических процессах организма является магний. Магний также участвует в различных обменных процессах, таких, как энергетический, пластический и электролитный. Кроме того, данный макроэлемент стимулирует многие клеточные процессы [9, 17, 36, 52, 70, 98]. Дефицит магния в организме приводит к нарушению обмена веществ почти во всех системах, и связано это с тем, что магний выступает в качестве универсального регулирующего фактора. Недостаточное количество магния играет значительную роль во всех системах организма, приводя к нарушению функции органов и вызывая различные заболевания [9, 96, 147, 167].

Недостаточное количество магния может сочетаться с различными осложнениями со стороны беременности и родов. При дефиците магния наблюдается повышенный тонус миометрия, как следствие возможны преждевременные роды, развитие преэклампсии и эклампсии. Кроме того, «при недостатке магния могут наблюдаться аритмия, артериальная гипертензия беременных, мышечные судороги беременных, характерна патологическая прибавка массы тела, развитие гестационного сахарного диабета и метаболического синдрома после родов» [44, 64, 105].

Также дефицит магния у беременных имеющих признаки нДСТ усугубляет уже имеющиеся нарушения синтеза коллагена и формирует «порочный круг», ухудшающий течение беременности. То есть, у пациенток с дисплазией соединительной ткани и более выраженным дефицитом магния риск развития осложнений во время беременности и родов значительно выше, чем в популяции [94, 102].

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, можно сделать выводы о значительном негативном влиянии нДСТ на течение различной сопутствующей патологии [35, 37, 75]. Как было сказано ранее, у пациенток с патологией соединительной ткани высокая вероятность развития осложнений при беременности и в родах. То есть, данная категория женщин относится к группе

повышенного риска по развитию угрозы прерывания беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности и оперативного родоразрешения [94, 102, 104].

На сегодняшний день разработаны «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» [38, 76]. Главной задачей при лечении данных заболеваний является нормализация коллагенообразования и нарушений синтеза и распада гликозаминогликанов.

Но, к сожалению, на сегодняшний день «большинство биохимических и генетических методов, используемых при диагностике ДСТ, практическому врачу не доступно. Отсутствуют единые принципы клинико-инструментального обследования больных с ДСТ и унифицированные критерии диагностики, включающих в себя, в том числе и определение наиболее значимых маркеров распада коллагена» [76, 97, 101].

Доработка методов диагностики патологии соединительной ткани, проведение адекватных профилактических мероприятий позволит предотвратить развитие возможных осложнений и повысит вероятность благоприятных исходов беременности [65, 102].

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

«Продолжаются поиски универсальных факторов риска развития осложнений во время беременности и родов у пациенток с патологией соединительной ткани и на фоне дефицита магния» [103]. «Растет количество различных применяемых методов прогнозирования осложнений у данной категории пациенток и методы их устранения» [113, 127]. Однако на сегодняшний день нет достаточной доказательной базы и методик, которые были бы в помощь по данному вопросу врачу на рабочем месте. Необходимо усовершенствование, доработка данного вопроса, чтобы повысить качество проводимых исследований. «В свою очередь,

разработка и проведение адекватных профилактических мероприятий позволит предотвратить развитие возможных осложнений и повысит вероятность благоприятных исходов беременности» [102, 65].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение перинатальных исходов с учетом метаболизма коллагена на фоне гипомagneмией.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить клинико-анамнестические признаки у беременных с нДСТ и без нее.
2. Определить биохимические маркеры распада коллагена и генетические мутации у беременных на фоне гипомagneмией при нДСТ и без нее.
3. Оценить результаты коррекции магниевго статуса у беременных с нДСТ и гипомagneмией.
4. Разработать алгоритм обследования и ведения пациенток с нДСТ и без нее с учетом магниевго статуса для улучшения перинатальных исходов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

На основании оценки результатов, полученных при использовании стандартных и специальных методов обследования, в том числе определение уровня магния в плазме крови, маркеров распада коллагена (ДПИД и гликозаминогликаны в моче, фибронектин в крови), мутации генов магниевых каналов TRPM6 и TRPM7, выработаны оптимальные методы диагностики и предупреждения развития осложнений у беременных с гипомagneмией в сочетании с нДСТ и без нее.

Определены наиболее значимые критерии диагностики дисплазии соединительной ткани при обследовании беременных с нарушенным метаболизмом коллагена на фоне гипомagneмии.

Выявлена группа риска по развитию осложнений во время беременности среди беременных с нарушенным метаболизмом коллагена на фоне гипомagneмии.

Определены методы профилактики осложнений течения беременности и родов у пациенток с нарушенным метаболизмом коллагена на фоне гипомagneмии с учетом патогенеза.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Анализ особенностей клинического течения беременностей и родов у пациенток с дефицитом магния с нДСТ или без нее позволил разработать оптимальный алгоритм обследования данной категории женщин, выделить наиболее значимые показатели, указывающие на вероятность развития у них перинатальных осложнений.

Полученные результаты позволили выработать тактику ведения пациенток с дефицитом магния и с нДСТ и без нее, позволяющую уменьшить риск развития осложнений беременности и родов.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. При наличии клинико-анамнестических признаков нДСТ у пациенток высокая вероятность наличия дефицита магния. Каждый из этих признаков: сколиоз, анатомически узкий таз, пролапс митрального клапана и варикозная болезнь, наличие в анамнезе самопроизвольных аборт, угрозы прерывания беременности, а также их сочетание у беременных позволяет включить их в группу риска по развитию перинатальных осложнений.

2. Высокую прогностическую значимость у беременных с нДСТ, гипомагниемией имеют маркеры распада коллагена: дезоксипиридинолин (ДПИД), гликозаминогликаны в моче, а также уровень магния в плазме крови, указывающие на высокую вероятность развития осложнений во время беременности и родов, в отличие от определения генетических детерминант в структуре магниевых каналов.
3. Разработанный алгоритм обследования беременных с нДСТ и без нее позволил определить тактику ведения пациенток, которая в значительной степени уменьшит частоту развития осложнений беременности и родов.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверность результатов исследования подтверждается оптимальным количеством пациенток, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: II Евразийском саммите «Женское здоровье» (Россия, Москва, 29-30 мая 2018); III Евразийском саммите «Женское здоровье» (Россия, Москва, 24-25 мая 2019); регионарной конференции «Актуальные вопросы женского здоровья» (Россия, Республика Крым, Ялта, 3-4 октября 2019).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного

факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников гинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы (протокол №7 от 26 января 2021 года).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке цели и задач. Автор изучил отечественные и зарубежные источники литературы по теме исследования.

Диссертант лично осуществлял набор пациентов в исследование, сбор анамнестических данных; клиническое, инструментальное и лабораторное обследование; заполняла специально разработанные для данного исследования учетные формы и клинические карты. Автором проводилось динамическое наблюдение за больными с выполнением всего необходимого объема обследования.

Автор самостоятельно провел систематизацию полученных результатов, их статистическую обработку, сформулировал научные положения, выводы и практические рекомендации. Диссертант лично участвовал в подготовке к публикации печатных работ по теме научной работы.

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Полученные научные и практические данные, а именно разработанная схема обследования и наблюдения за беременными с дефицитом магния, с патологией соединительной ткани, а также за пациентками на этапе подготовки к беременности, применяются в работе отделения оперативной гинекологии ГБУЗ «ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова» ДЗМ, в Медицинском центре ООО «МедСэф» г. Жуковский Московской области, ООО «Верте Медикал Клиник», г. Москва.

Результаты диссертационной работы включены в программу преподавания для студентов IV и V курсов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФУВ на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ПУБЛИКАЦИИ

Всего имеется 14 научных печатных работ, из них 13 в журналах рекомендованных ВАК, получен 1 патент на изобретение и 1 приоритетная справка по заявке на изобретение. Из них по теме диссертации опубликовано 4 печатные работы в научных изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Получена 1 приоритетная справка на изобретение «Способ профилактики осложнений перинатального периода», №2020140928 от 11.12.2020г.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 124 страницах печатного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 193 источника (111 отечественных и 82 зарубежных). Работа иллюстрирована 18 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА I

(обзор литературы)

1.1 Современный взгляд на проблему дисплазии соединительной ткани

«Значительное внимание к проблеме дисплазии соединительной ткани (ДСТ) связано с широкой распространенностью отдельных ее проявлений в популяции, которая колеблется от 26 до 80% по данным различных авторов» [6, 35, 62, 76, 98]. Известно, что распространение ДСТ в популяции выше предполагаемого. Так, например, малые недифференцированные формы встречаются у 68,8% населения [75, 90]. Интересно отметить, что среди пациентов с ДСТ 53% составляют женщины [28, 38, 89].

Различное сочетание проявлений ДСТ приводят к широкому разнообразию поражений соединительной ткани, которые формируются в синдромные и несиндромные формы ДСТ [13, 28, 74, 134, 136, 144].

«Дисплазия соединительной ткани (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 (ВКМ) (волокон и основного вещества гелеобразной среды) с прогрессирующими морфофункциональными изменениями различных систем и органов» [33, 77, 97, 119, 153, 158].

1.1.1 Классификация дисплазии соединительной ткани

«В зависимости от особенностей этиологии различают дифференцированные и недифференцированные формы 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» [127, 131, 152, 154, 165, 168, 178].

Недифференцированные формы ДСТ имеют разнообразные причины возникновения. То есть, данные формы патологии соединительной ткани могут возникать в результате полиморфизмов или мутаций многочисленного числа генов в различных сочетаниях, а также под влиятельным воздействием различных факторов внешней среды. Клиническая картина недифференцированных форм ДСТ не укладывается в синдромные формы патологии соединительной ткани, хотя иногда может быть сходной [12, 36, 97, 108]. Но, несмотря на то, что ДСТ широко распространена, диагностируют ее всего в 2,4% случаев [1, 28, 37, 75].

«Дисплазия соединительной ткани может развиваться в результате: 1) патологического синтеза или сборки коллагена; 2) синтеза ненормального коллагена; 3) чрезмерной деградации коллагена; 4) нарушений структуры коллагеновых волокон в результате недостаточной поперечной сшивки; 5) аналогичных аномалий, связанных с эластиновыми волокнами; 6) разрушения ткани посредством аутоиммунных реакций; 7) многих других, не изученных на сегодняшний момент механизмов» [16, 35, 49, 70, 181].

В зависимости от выраженности клинических проявлений дисплазии соединительной формы можно выделить три основные группы [28, 75, 89, 90, 156]: «слабовыраженные проявления (мышечная гипотония, уплощение свода стопы, астеническое телосложение, нарушение рефракции в возрасте до 40 лет, повышенная кровоточивость и др.); средневыраженные проявления (гиперподвижность суставов, сколиоз, кифосколиоз, склонность к вывихам, плоскостопие III степени, варикозная болезнь, преждевременные роды и др.); сильновыраженные проявления (привычные вывихи суставов, грыжи, спланхноптоз, нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта, хроническая венозная недостаточность с трофическими нарушениями, дивертикулы, поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции)»

При изучении степени выраженности ДСТ используют критерии распространенности ДСТ по клиническим проявлениям Т.Ю. Смольновой [89, 90].

«При получении суммы оцениваемых симптомов до 9 баллов можно говорить о легкой степени тяжести ДСТ, от 10 – 16 – средняя степень тяжести (умеренно выраженная), от 17 и выше – тяжелая степень (выраженная)» [89, 90].

С целью облегчения постановки диагноза ДСТ специалистами также были «разработаны диагностические таблицы [13, 76], где рассчитаны информативность и диагностический коэффициент различных клинических проявлений ДСТ. Для постановки диагноза сумма баллов при сложении диагностического коэффициента каждого симптома должна достичь минимального порога, равного 17, это с вероятностью 95% свидетельствует о наличии у пациента ДСТ» [13, 76].

Интересен тот факт, что сочетание перечисленных признаков является основой для постановки диагноза ДСТ, но отдельно взятый признак может не быть строго специфичным для дисплазии [20, 130, 133]. Сложно понять, какая из систем организма будет наиболее поражена, так как ситуация усугубляется «патологическим функционированием вегетативной нервной системы, развитием функциональных нарушений и присоединением вторичной, но ассоциированной с ДСТ, патологии» [28, 125]. Повсеместный характер поражения соединительной ткани, в том числе и на органы репродуктивной системы, значительно влияет на течение беременности и родов. Однако данная сторона проблемы нДСТ остается недостаточно изученной [1, 47, 75].

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) является одним из самых распространенных заболеваний соединительной ткани. Высокая распространенность данного процесса в популяции может провоцировать развитие ряда других заболеваний. Поэтому к нДСТ проявляют высокий интерес в области кардиологии, неврологии, ревматологии и пульмонологии [12, 33, 182].

Сложность диагностики ДСТ объясняется отсутствием единого алгоритма обследования, и отсутствием единой терминологии. В МКБ-10 не определено место ДСТ. Синдромы ДСТ (дифференцированные и недифференцированные) находятся в различных классах и рубриках МКБ-10.

На сегодняшний день известно большое количество фенотипических и висцеральных проявлений нДСТ, которые указывают на патологию

соединительной ткани в целом, так и на уровне отдельных систем органов [78, 139, 160].

Например, одним из факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ), является, в том числе, коллагеновая патология (нДСТ). В ходе исследований была обнаружена положительная корреляция между уровнями триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, артериальной гипертонией и выраженностью клинических проявлений ДСТ, которая значительно осложняет течение артериальной гипертонии [33, 132, 191].

1.2 Влияние дефицита магния на метаболизм коллагена

Различные специфические ферменты (аскорбиновая кислота, медь, кальций, железо и т.д.) осуществляют контроль за синтезом коллагена [11, 104, 136]. Известно, что при формировании соединительной ткани, участвуя «в сложном биосинтезе экстрацеллюлярного матрикса при формировании соединительной ткани и морфофункциональном состоянии фибробластов одна из определяющих ролей принадлежит магнию» [107, 116]. «Синтез фибробластами протеогликанов является магнием зависимым процессом. На фоне дефицита магния происходит усиление деградации коллагеновых волокон. Усиливается деградация поперечных сшивок, что приводит к грануляризации соединительной ткани, расслоению на «пластинки», состоящие из наполовину деградированных молекул коллагенов, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению механической прочности» [21, 28, 52, 98].

Одним из важных элементов, который принимает участие в биохимических и физиологических процессах организма является магний. Магний также участвует в различных обменных процессах, таких, как электролитный, энергетический и пластический. Кроме того, данный макроэлемент стимулирует многие клеточные процессы [9, 17, 36, 52, 70, 98]. Дефицит магния в организме приводит к нарушению обмена веществ почти во всех системах и связано это с тем, что магний выступает в качестве универсального регулирующего фактора. Недостаточное количество

магния играет значительную роль во всех системах организма, приводя к нарушению функции органов и вызывая различные заболевания [9, 96, 147, 167].

«Регуляция магниевого гомеостаза на клеточном и организменном уровне осуществляется с помощью генов, которые контролируют «сборку» и нормальное функционирование белков на поверхности клеточных мембран, выполняющих роль ионных каналов или рецепторов, среди которых TRPM6 (англ. «transient receptor potential cation channel 6») и TRPM7 являются наиболее важными» [20,122]. «TRPM6 специфически взаимодействует с другим Mg^{2+} – проницаемым каналом-TRPM7, что приводит к «сборке» функциональных TRPM6/TRPM7 комплексов на поверхности клеточных мембран [35, 122]. Поломки TRPM6, наследственно обусловленные, являются причиной первичного дефицита магния. В тоже время белки TRPM6 и TRPM7 принимают участие в развитии дефицита магния, вызванного стрессом. Известно, что хронический стресс приводит к значительным потерям магния с мочой, при этом также заметно снижается абсорбция магния в желудочно-кишечном тракте» [35, 122].

Обязательным условием здорового функционирования организма является физиологический обмен магния [20, 91, 122, 173]. В 1994г в МКБ-10 Всемирной Организацией Здравоохранения выделен и введен в МКБ-10 код заболевания «недостаточность магния» E61.2 [72], который в практике врачей различных специальностей чаще используется как сопутствующий диагноз.

Потребность в магнии в различные периоды жизни может быть разной. Так для женщин репродуктивного периода потребность в магнии, при условии исходно нормального его содержания, составляет 280 мг/сут. Во время беременности потребность в магнии несколько возрастает и составляет 350 мг/сут. В период лактации – 390мг/сут [20]. При пересчете на массу тела для более точного определения необходимого количества потребляемого магния оказалось, что для беременных и кормящих потребность в данном макроэлементе составляет 10 – 15 мг на кг массы тела и 5 мг на кг массы тела для взрослых здоровых лиц [20].

По данным разных авторов «распространенность дефицита магния среди населения в России составляет от 16 до 42%» [9, 20, 185]. «Недостаточное

количество магния имеют до 10% пациентов в стационаре, а в клинике неотложных состояний – 30-70% больных» [161]. По данным зарубежных авторов, «в Германии 40% населения старше 18 лет, а также 85% больных, перенесших инфаркт миокарда, имеют гипомагниемия» [170]. Более 25% взрослого населения Франции имеют дефицит магния [161].

Таким образом, основываясь на данные эпидемиологических исследований, можно сделать вывод, что дефицит магния является одним из самых распространенных нутриентных дефицитов среди населения, что, может оказывать значительное влияние на течение беременности [88, 105, 129, 146].

Дефицит магния сопровождается многочисленными осложнениями во время беременности и родов. Известно, что на фоне недостатка магния наблюдается повышение тонуса миометрия, возможно развитие преэклампсии и эклампсии, преждевременные роды. Намного чаще у беременных с дефицитом магния наблюдается «артериальная гипертензия, аритмии и мышечных судороги, патологическая прибавка массы тела, развитие гестационного сахарного диабета, и в послеродовом периоде возможно развитие метаболического синдрома и др.» [44, 64, 105].

Дефицит магния у беременных с ДСТ усугубляет уже имеющиеся нарушения синтеза коллагена и формирует «порочный круг», ухудшающий течение беременности. То есть, у пациенток с дисплазией соединительной ткани и более выраженным дефицитом магния риск развития осложнений во время беременности и родов значительно выше, чем в популяции [18, 19, 105].

Дефицит магния при преэклампсии усугубляет течение таких имеющихся симптомов, как повышение артериального давления, протеинурию, отеки, судороги, повышенный тонус матки. Дефицит магния активирует ренин - альдостероновую систему, приводит к повышению реабсорбции натрия и повышению сосудистого тонуса, повышению агрегации тромбоцитов и развитию инсулинорезистентности, и, в конечном итоге, к развитию артериальной гипертензии [96, 106]. При устранении недостатка магния отмечается «депрессивное влияние на центральные механизмы регуляции артериального

давления, что сопровождается подавлением прессорных рефлексов, происходит частичная блокада проведения нервных импульсов, уменьшение выделения катехоламинов, альдостерона, понижение чувствительности сосудов к прессорным агентам, а так же прямое вазодилатирующее действие» [143]. Между уровнем магния в эритроцитах и величиной артериального давления в третьем триместре беременности выявлена обратная зависимость [124]. Как было указано выше, низкий уровень внутриклеточного магния приводит к развитию артериальной гипертензии у беременных [112, 143].

«Эклампсия занимает третье место среди причин материнской смертности после кровотечений и инфекций» [150]. Дефицит магния в патогенезе эклампсии проявляется в эндотелиальной дисфункции (ДЭ), нарушении реологических свойств крови, генерализованном повышении сосудистого тонуса. Действие магния при эклампсии многообразно, так магний способствует подавлению синтеза тромбоксана-А₂, «за счет конкурентного влияния с кальцием магний вызывает дилатацию сосудов, улучшает маточно-плацентарно-плодовую гемодинамику, в том числе и церебральное кровообращение» [117]. «Магний повышает уровень кальцитонина в сыворотке крови», его положительное влияние в данной случае объясняется тем, что «при преэклампсии уровни паратиреоидного гормона и кальцитонина снижаются» [138, 187]. Оказалось, что применение препаратов магния у беременных при эклампсии и тяжелой преэклампсии приводит к снижению материнской смертности [123, 128, 150, 169].

Как было указано, дефицит ионов магния усиливает активность тромбоксана А₂, что приводит к повреждению сосудистой стенки. Нарушение соотношения между магнием и кальцием в сторону развития недостатка магния приводит к кальцификации сосудов даже при наличии дефицита кальция [83, 91] и является причиной избыточного тромбообразования. При беременности данное состояние может сопровождаться избыточным отложением кальция в плаценте и развитием плацентарной недостаточности. Нарушенное соотношение магния и кальция в моче может приводить к образованию камней в почках [171].

По данным литературы известно, что магний может задерживать формирование артериального тромба за счет подавления активности тромбоцитов. Данный эффект дозозависим и ингибирует агрегацию тромбоцитов только при применении значительных концентраций магния. Магний усиливает дезагрегационные свойства ацетилсалициловой кислоты, трентала, лекарственных растений [82].

Дефицит магния оказывает влияние на состояние плода. Недостаток магния способствует развитию гипотрофии плода. Данное действие можно объяснить за счет недостаточного трансплацентарного перехода «магния от матери к плоду, за счет нарушения объема циркулирующей плазмы и синтеза белка. Развивается недостаток белка, приводящий вместе с дефицитом магния у плода к нарушению энергетического обмена клеток и к увеличению трансмембранного обмена» [96, 164]. «Снижение синтеза Mg-АТФ-азы у беременных при дефиците магния приводит» к повышению сосудистого тонуса, что, в свою очередь, способствует формированию хронической плацентарной недостаточности и замедлению развития плода. Клиническими признаками дефицита магния у плода могут быть «хромосомные и генетические аномалии, эмбриональные пороки развития, в том числе патология со стороны соединительной ткани, анемия плода, фетальный отек и недоношенность. Также отмечен риск развития асфиксии плода и внутриутробной инфекции» [96, 164].

Известно, что недостаток магния увеличивает чувствительность организма к бактериальным и вирусным возбудителям. Бактериальный и токсический шок имеют в таком случае более агрессивное течение, микроорганизмы активнее продуцируют В-лактамазу, которая противодействует влиянию антибактериальных препаратов пенициллинового ряда. Золотистый стафилококк активнее продуцирует токсин-1, который отвечает за развитие токсического шока [75, 113].

В источниках литературы описано исследование, в ходе которого определяли влияние восполнения дефицита магния на экспрессию генов маркеров воспаления, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и исходы беременности у

женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД). Оказалось, что прием препаратов магния в течение шести недель значительно снижал уровень экспрессии генов IL-8 и TNF- α , а также повышал TNF- β у женщин с ГСД. Таким образом, добавление магния может быть рекомендовано для уменьшения метаболических осложнений у женщин с ГСД, поскольку по данным Ahmadi S., Naderifar M. (2018) оно благотворно влияет на экспрессию генов воспалительных маркеров [113].

1.3 Влияние гормональных факторов на метаболизм коллагена у пациенток с патологией соединительной ткани

«Значимая роль в контроле за синтезом и распадом коллагена принадлежит половым стероидам, оказывающие прямое воздействие на соединительную ткань. Так, тестостерон стимулирует пролиферацию фибробластов, эстрогены повышают внутриклеточное содержание воды, а недостаток эстрогенов приводит к снижению образования коллагена в соединительной ткани» [25, 35, 193].

Известно, что глюкокортикоиды и кортикотропин подавляют пролиферацию фибробластов, следовательно и продукцию ими коллагена. «По способности стероидов опосредовать глюкокортикоидный эффект их делят на следующие группы: агонисты – дексаметазон, кортизол; частичные агонисты – 17-гидроксипрогестерон, прогестерон; антагонисты – тестостерон, 17-эстрадиол» [31, 35, 60].

Механизм повышенного синтеза андрогенов в стероидпродуцирующих органах разный. Можно наблюдать одномоментное «нарушение функции коры надпочечников и яичников. Так, изменение функции коры надпочечников достаточно часто приводит к нарушению функции яичников и наоборот. Одной из самых частых причин, приводящих к нарушению синтеза андрогенов в надпочечниках – врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), которая является генетически детерминированной причиной повреждения ферментных систем. ВДКН приводит к целому ряду нарушений в синтезе гормонов, что

приводит к повышенному содержанию предшественников выше места дефекта ферментной системы, что передается по наследству как аутосомно-рецессивный признак. Описанные изменения затрагивают разные ферменты и вызывают их дефицит различной выраженности, что приводит к развитию разной степени тяжести клинических проявлений» [35, 60, 85].

Повышение продукции андрогенов яичниками наблюдается при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Некоторые авторы предпочитают выделять первичные и вторичные формы ПКЯ, хотя, надо отметить, что на сегодняшний день данное разделение встречается не часто. «Первичные формы связаны с повышенным синтезом андрогенов в яичниках в связи с нарушением процессов ароматизации стероидов, а именно, недостаточности 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы» [69, 85]. «Вторичные ПКЯ могут быть обусловлены рядом других процессов: ВДКН, неполноценность гипоталамических структур, гиперпролактинемия, нарушение рецептивности к гормонам на периферии и др.» [35, 60, 85]. «Однако морфологические различия (объем яичников, толщина белочной оболочки, выраженность гиперпластических процессов в строме и тека-клетках) в основном зависят от длительности ановуляции, а не причины формирования ПКЯ. При длительности ановуляции более 3-5 лет макро- и микроскопическая картина первичных и вторичных ПКЯ одинаковая» [69].

У больных СПКЯ наблюдается гиперандрогения и гиперэстрогения, данное состояние способствует созданию благоприятных условий для синтеза коллагена. Отмечается положительное влияние эстрогенов на соединительную ткань, которые способствуют повышенному синтезу коллагена. Кроме того, тестостерон оказывает положительное влияние на метаболизм коллагена, так как имеет стимулирующий эффект на фибробласты [35].

Несколько другая картина наблюдается при гиперандрогении надпочечникового генеза, когда отмечается повышенный синтез андрогенов и гипозэстрогения. Поэтому можно предположить, что в эстрогензависимых тканях в основном происходят процессы разрушения коллагена. Положительного влияния

андрогенов на синтез коллагена в данном случае не наблюдается, так как «одним из основных стероидов, секретируемым надпочечниками, является 17-оксипрогестерон, который, как было сказано выше, по способности опосредовать глюкокортикоидный эффект относится к группе частичных агонистов, то есть способствует повышенному распаду коллагена. В свою очередь, назначение лечения ВДКН (дексаметазон, метипред) может усугублять процесс распада коллагена, так как данные стероиды еще больше угнетают пролиферацию фибробластов» [35, 75].

Седовательно пациентки с гиперандрогенией надпочечникового генеза и нДСТ в большей степени угрожаемы по развитию осложнений в связи с более выраженным распадом коллагена и, возможно, более выраженным дефицитом магния [35].

1.4 Методы диагностики заболеваний соединительной ткани и биохимические маркеры метаболизма коллагена у женщин

Известны «критерии, оценивающие степень выраженности ДСТ по клиническим проявлениям [89, 90]. Каждый симптом имеет балльное обозначение, количество баллов суммируется и определяется степень выраженности тяжести дисплазии соединительной ткани. Легкая степень тяжести ДСТ или маловыраженная определяется при сумме баллов до 9, средняя степень или умеренно выраженная - от 10 до 16 баллов, при сумме баллов от 17 и выше – тяжелая или выраженная степень ДСТ» [89, 90].

В старшем возрастной группе бывает трудно определить с чем связаны «изменения: с проявлениями ДСТ или инволютивными изменениями. Так как часто проявления патологии соединительной ткани в возрасте старше 25 лет отражают генетически запрограммированный процесс распада соединительной ткани» [10, 74, 86]. «Специалистами были рассчитаны информативность и диагностический коэффициент внешних и внутренних проявлений ДСТ. Для дифференциальной диагностики и решения вопроса о наличии ДСТ сумма баллов при сложении

диагностического коэффициента должна достичь минимального порога, равного 17, что указывает на то, что в этом случае с вероятностью 95% у пациентки имеется ДСТ» [13, 77]. Несмотря на высокую распространенность нДСТ среди населения и на разработанные специальные диагностические критерии ДСТ, основанные на клинических проявлениях, распознаваемость данного патологического процесса составляет не более 2,4% [35, 76, 81, 87, 90].

«В связи с низкой степенью выявляемости нДСТ очевидна необходимость биохимического исследования метаболизма структурных компонентов соединительной ткани. Кроме того, биохимические методики необходимо использовать для динамического наблюдения и оценки эффективности проводимых мероприятий по профилактике соединительнотканых осложнений и составления прогноза течения диспластического процесса» [28, 70, 81].

«Из белковых компонентов волокнистой части соединительной ткани чаще всего исследуют оксипролин в сыворотке крови по R.E.Neuman и M.A.Logan, в моче – по L.Bergman и R.Loxley после соблюдения соответствующей ограничивающей диеты в течение трех предшествующих суток» [13, 57, 76, 118].

Для определения степени выраженности нарушений метаболизма соединительной ткани исследуют содержание общего и свободного оксипролина в суточной моче и их соотношение.

«Оксипролин – присутствует в молекулах коллагена и эластина. Это одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать ее маркером, отражающим катаболизм этого белка. Увеличение количества свободного и снижение уровня связанного оксипролина в сыворотке крови может косвенно свидетельствовать о нарушении синтеза коллагена. Однако для диагностических целей важно, что интенсивность выделения оксипролина существенно зависит от возраста пациента, времени суток, характера питания» [36, 38, 90].

Имеются данные о результатах исследования, в котором изучалась взаимосвязь между содержанием оксипролина в моче и степенью тяжести дисменореи у девушек с ДСТ, была выявлена сильная прямая корреляционная связь. По мнению авторов, «определение оксипролина в моче оказалось важным с

точки зрения ранней диагностики повышенного распада коллагена у больных с ювенильной дисменореей, имеющих признаки ДСТ» [111].

Известно, что «уровень оксипролина в моче зависит от поступления коллагена в организм с пищей, поэтому исследователи рекомендуют проводить данный метод исследования после 12 часового голодания, что может помочь исключить влияние коллагена пищи на результат обследования» [38].

В источниках литературы имеются данные о «высокой степени корреляции между повышением уровня оксипролина в сыворотке крови с результатами иммуногистохимического исследования, свидетельствующие о несостоятельности тазового дна. В ходе исследования было выявлено, что определение уровня оксипролина имеет низкую специфичность и изолированная оценка его малоинформативна. Для повышения качества диагностики нДСТ необходимо сопоставлять лабораторные маркеры с имеющимися клиническими данными» [94, 101, 111].

Также в постановке диагноза ДСТ значение имеет «определение С-концевых (карбокситерминальных) и N-концевых (аминотерминальных) телопептидов, которые являются продуктами распада коллагена I типа в сыворотке крови. Они представлены неспирализованными концами проколлагена, которые отшнуровываются при созревании коллагена» [28, 32, 35]. «В их действии на синтез коллагена в клетке наблюдается обратная зависимость, то есть, чем больше полипептидов вне клетки, тем меньше синтез коллагена» [28, 70, 180].

«Определение уровня дезоксипиридинолина (ДПИД) в моче дает возможность понять состояние резорбции коллагена I типа, который связывается посредством пиридиновых связей: пиридинолина и диоксипиридинолина. В результате резорбции метаболит попадает в кровоток и экскретируется в мочу в неизменном виде. На уровень его показателя не оказывает влияние пища. Дезоксипиридинолин определяется в утренней порции мочи» [37].

«По уровню экскреции гликозаминогликанов (ГАГ) в суточной моче можно судить о катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани. При

различных заболеваниях соединительной ткани уровень ГАГ с мочой обычно повышается» [94, 101].

Кроме того, «об особенностях метаболизма коллагена можно судить по уровню фибронектина в сыворотке крови. Фибронектин является высокомолекулярным гликопротеидом, связывающим между собой коллагеновые волокна, гликозаминогликаны, фибрин и др» [38].

Для понимания степени недостатка магния определяют его уровень в периферической крови. Возможно определение магния в плазме и сыворотке крови. В связи с тем, что магний в организме человека связывается с белками плазмы крови, исследование его уровня в плазме считается более физиологичным по сравнению с уровнем магния в сыворотке, что на сегодняшний день является определяющим при выборе метода. В отличие от нормативных показателей уровня магния в сыворотке, «уровни магния в плазме крови должны быть выше, так как в плазме часть магния связывается белками, которых нет в сыворотке. Нормативные значения для уровней магния в плазме чётко не определены. Не редко бывают ошибки – нормативные показатели для уровня магния в сыворотке крови (0,66–1,07 ммоль/л для взрослых) относят к определяемым в настоящее время уровням магния в плазме, для которых нижний предел интервала нормы не может быть меньше 0,80 ммоль/л. На сегодняшний день определены оптимальные нормативные значения магния в плазме крови в пределах 0,80–0,85 ммоль/л» [21, 141].

Не верным считается сравнение уровня магния в плазме крови с уровнем магния в сыворотке. Активным направлением современных клинических исследований является определение нормативных показателей уровня магния в различных биосубстратах крови [3, 21, 132].

Уровень магния можно также определять в суточной моче. Но надо отметить, что особенностью уровня магния в суточной моче является довольно широкая его вариабельность при измерении [22]. В связи с чем, на сегодняшний день, уровень магния в моче определяется с целью «оценки насыщения магниевое депо организма при приёме магнийсодержащих препаратов и препаратов, влияющих на обмен магния» [22].

Для ранней диагностики дефицита магния определяют уровень магния в слюне. В норме уровень магния в слюне составляет 0,4-0,9 ммоль/л. Важной положительной особенностью анализа является его малоинвазивность. Однако надо отметить, что электролитный состав потребляемой воды влияет на информативность полученных результатов, что подтверждает ряд исследований, указывающих на наличие взаимосвязи между составом воды и содержанием ионов магния в слюне [3, 22, 42, 137, 140].

По данным литературы имеются сведения, полученные в ходе исследований, что имеется статистически значимая взаимосвязь между концентрацией матричных металлопротеиназ в периферической крови (ММП-1, ММП-9), уровнем магния и выраженностью варикозной трансформации вен нижних конечностей. То есть, по мнению авторов, определение уровня матричных металлопротеиназ и ионов магния, характеризующих дисплазию соединительной ткани, позволяет прогнозировать развитие хронической венозной недостаточности нижних конечностей и оценивать степень ее выраженности [142, 149, 184].

В последнее десятилетие активно используются методы определения генетических маркеров дисплазии соединительной ткани. В ходе исследований указываются различные показатели. Так одни авторы указывают на: «С/С гена IL6: 174 С>G, G/С гена VEGFA: -634 G>C, 6A/6A гена MMP3: 1171 5A>6A, A/A MMP9: 855 A>G. Выявленные полиморфизмы генов у пациенток с патологией соединительной ткани нДСТ позволяют уточнить некоторые звенья патогенеза данной патологии. Определение данных показателей помогает определить высокоспецифичные модели прогнозирования риска развития акушерских, гинекологических, неонатальных осложнений. По мнению исследователей, использование полученных моделей в клинической практике позволит повысить эффективность предсказания осложнений и улучшить их исходы»[7, 40, 155, 172].

Другие авторы указывают на то, что при выявлении рискованных аллелей гена FBLN5 rs12586948-A, rs2018736-C, rs12589592-G, rs2474028-T имеется высокая степень риска развития пролапса гениталий [39, 188].

Также по данным литературы установлена детерминированность патобиохимических особенностей соединительной ткани - дисбаланса синтеза и деградации ее компонентов, формирования аномальной структуры волокон и выраженного дисморфогенеза полиморфизмами генов, контролирующих сохранность тканевой архитектоники связочного аппарата малого таза. Расширение возможностей прогнозирования пролапса гениталий наиболее вероятно при наличии признаков ДСТ, указывающих на системность ее поражения и разнообразие симптоматики, с частным проявлением в виде несостоятельности тазового дна в присутствии рискованных полиморфизмов генов LAMC, COL3A1 и VEGFA. Определение генов предрасположенности к пролапсу гениталий дает возможность выделить группы риска по развитию пролапса гениталий и по развитию рецидива данного заболевания после оперативного лечения. Также определяет выбор оптимального метода хирургической коррекции [103, 114, 121, 148].

Так сложилось, что на сегодняшний день большинство биохимических и генетических методов, которые применяются при диагностике дисплазии соединительной ткани, практическому врачу мало доступны. Поэтому необходим комплексный подход для выявления патологии соединительной ткани. Необходимо использовать данные анамнеза болезни и жизни пациента, пользоваться едиными принципами клинко-инструментального обследования пациентов с нДСТ и унифицированными критериями диагностики, включающих в себя и наиболее значимые маркеры распада коллагена.

Таким образом, диагностика малых форм дисплазий должна носить комплексный характер и включать в себя тщательное клиническое обследование пациентов и специальное лабораторное обследование.

1.5 Лечение и профилактика дисплазии соединительной ткани

До сегодняшнего дня обсуждаются вопросы о ведении пациентов с различными проявлениями дисплазии соединительной ткани. «Разработаны

алгоритмы ведения «пациентов с плоскостопием, сколиозом, миопией, с пролапсом митрального клапана, синдромом Марфана» [38, 83, 110]. Отсутствует единая программа ведения пациентов с многочисленными проявлениями дисплазии соединительной ткани.

«Имеются определенные рекомендации по лечению и диспансерному наблюдению за пациентами с наследственными заболеваниями соединительной ткани. Обязательными составляющим данных рекомендаций являются диетотерапия, лечебная физкультура, массаж, физиотерапия, психотерапия, прием витаминов, микроэлементов и метаболитов» [38, 76]. Основная задача лечебных мероприятий заключается в стимуляции образования коллагена и коррекции нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов.

«Принципы диетотерапии у пациентов с дисплазией соединительной ткани описаны в монографии Т.И. Кадуриной» [38]. «Пациенты должны потреблять пищу, богатую белком, аминокислотами, индивидуально подобранными биодобавками, содержащими незаменимые аминокислоты, особенно лизин, аргинин, метионин, лейцин, изолейцин и валин. Дополнительно рекомендованы продукты, обогащенные макро- (кальций, фосфор, магний) и микроэлементами (медь, цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор), которые участвуют в синтезе коллагена, являются кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена, и необходимых для нормальной минерализации костной системы» [38].

«Патогенетическая терапия у пациентов с заболеваниями соединительной ткани состоит из:

- макро- и микронутриентной поддержки (белок, витамины С, Д, группы В и др., Са, Mg, Cu, Zn, Se и др.);
- рекомендуется использование магния в качестве регулятора высших вегетативных функций и синтеза коллагена;
- должны быть включены метаболиты (оротат магния, мексидол, милдронат, рибоксин, неотон, реамбирин и др.);
- биостимуляторы (ко-энзим Q 10, солкосерил и др.);
- микроциркуляторные препараты (актовегин);

- поддержание микроэкологии кишечника как фактора иммунитета, синтеза витаминов и т.д.» [76]

Назначенная терапия, должна быть направлена на улучшение синтеза коллагена, должна стимулировать пластические процессы в соединительной ткани, нормализовать ее биосинтез. По мнению большинства специалистов, занимающихся данной проблемой, чтобы стабилизировать синтез коллагена и других компонентов соединительной ткани, должно быть как минимум 3 курса «базисной терапии» с перерывами [76, 175].

В ходе проведенных исследований были получены результаты, указывающие на то, что результаты биохимических исследований «после проведения первого и второго курсов комплексной терапии, то есть после более длительной во времени реабилитационной терапии (2 курса в течение года) имели более стабильный результат» [13, 76].

Однако, к сожалению, предпринятые меры по терапии лекарственными препаратами являются не эффективными и не решают вопросы комплексного многоуровневого влияния на систему соединительной ткани [76] и может быть использована только в качестве одной из составляющих в программах восстановительного лечения.

1.6 Особенности течения беременности у пациенток с ДСТ

«Дисплазия соединительной ткани – это то состояние, которое может приводить к развитию различных акушерских осложнений» [27, 27].

Известно, что «состояние соединительной ткани влияет на течение и исход беременности, так как она образует «опорный каркас» для всех тканей и органов и имеет формоопределяющее значение» [43]. Нарушение синтеза коллагена приводит к развитию и прогрессированию дисплазии соединительной ткани [43], которая, в свою очередь, может увеличивать вероятность развития различных осложнений со стороны беременности и родов. Так, известно, что при средней и тяжелой степени выраженности патологии соединительной ткани достоверно чаще

встречаются случаи преэклампсии - 51,7% [46], которая занимает одно из ведущих мест, являясь причиной материнской смертности, основной причиной перинатальной смертности и заболеваемости [2, 84, 163, 192]. У пациенток с нДСТ отмечается большое количество различных осложнений при течении родов [47]. Преждевременные роды у женщин с патологией соединительной ткани наблюдаются в 12,5% - 21,9% случаев [47, 48, 99]. У беременных данной группы наблюдается несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, чаще развивается первичная слабость схваток [48, 151, 183]. У беременных с преждевременным излитием околоплодных вод высока вероятность отслойки плаценты [115] и инфекционных осложнений [15, 135, 166]. По результатам исследований было выявлено, что «при проведении микроскопического исследования плодных оболочек отмечается утолщение компактного слоя амниона за счет увеличения в нем числа коллагеновых волокон» [48]. «Кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах возникают у 7-12,7% рожениц» [50], что, вероятнее всего вызвано нарушением сократительной способности и изменениями системы кровообращения. «Изменение скорости кровотока и венозного давления у пациенток с патологией соединительной ткани, особенно при наличии сердечно-сосудистой патологии, влияют на маточно-плацентарное кровообращение и на сократительную деятельность матки и состояние плода» [41, 48]. По данным ряда авторов, у пациенток с нДСТ в 21,7-26,8% случаев роды сопровождаются травмой мягких родовых путей (разрывы промежности, влагалища и шейки матки), что может быть связано с системным поражением соединительной ткани [14, 26, 47]. Кроме того, у пациенток с нДСТ встречается несостоятельность послеоперационного рубца на матке [44].

Перечисленные осложнения во время беременности, в родах и послеродовом периоде являются причиной высокой потребности в оперативных пособиях: проведение амниотомия, эпизио - и перинеотомии, кесарева сечения [44].

У пациенток с нДСТ, помимо нарушенного метаболизма коллагена, наблюдается эндокринный дисбаланс, который также может являться одной из причин развития акушерских осложнений. У данной группы пациенток имеют

место «нейроэндокринные расстройства, проявляющиеся нарушениями менструального цикла, развитием предменструального синдрома, высокой частотой гипоестрогенного гормонального фенотипа и овариальных дисфункций у девушек и женщин с фенотипическими проявлениям ДСТ» [80].

Дисплазия соединительной ткани является одной из причин в патогенезе развития истмико-цервикальной недостаточности. Некоторые авторы утверждают, что при наличии таких клинических проявлений ДСТ, как низкий индекс Варге, наличие фенотипических маркеров ДСТ, при уровне оксипролина в суточной моче больше нормы высока вероятность возникновения истмико-цервикальной недостаточности. В такой ситуации есть необходимость обследовать пациенток с невынашиванием беременности, определять маркеры дисплазии соединительной ткани с последующим дополнительным специальным обследованием и решением вопроса о необходимости своевременной коррекции данной патологии беременных [51, 53, 54, 55, 59, 63, 102].

Таким образом, чем более выражены проявления дисплазии соединительной ткани в организме женщины, тем чаще имеют место быстрые и стремительные роды, а также, у данной категории женщин чаще развивается пролапс гениталий, причем уже в молодом возрасте. В таком случае пролапс гениталий быстро прогрессирует, подвергается хирургической коррекции и чаще развивается рецидив в послеоперационном периоде [13, 28, 90]. То есть, роды выступают в качестве пускового фактора, провоцирующего начало формирования пролапса гениталий, а первичные проявления данного заболевания у пациенток будут иметь место с течением времени, 1-2х и более лет. Степень выраженности пролапса гениталий и сроки его явного проявления находятся в прямой зависимости от клинической картины нДСТ на полиорганном уровне [90].

При сравнительном анализе женщин без патологии соединительной ткани с пациентками с нДСТ чаще регистрируются патологии плода и новорожденного: чаще присутствует задержка роста и развития плода, развивается хроническая гипоксия плода, недоношенные дети рождаются в три раза чаще, и, как следствие, рождаются нездоровые новорожденные по сравнению с беременными без нДСТ. У

женщин с патологией соединительной ткани рождаются дети у которых могут быть такие врожденные пороки развития, как дисплазия тазобедренного сустава, крипторхизм. Дети рождаются с более низкой массой тела и с более низким баллом по шкале Апгар [27, 47].

Беременность и нДСТ характеризуются однонаправленным влиянием на метаболизм коллагена и способствуют развитию дефицита элементов, которые принимают участие в синтезе коллагена. Недостаточность некоторых микроэлементов, которые могут быть у беременных с нДСТ, приводят к ее прогрессированию. Магний выступает в качестве одного из основных кофакторов ферментов, которые участвуют в метаболизме соединительной ткани. Известно, что «дефицит магния способствует развитию плацентарной недостаточности (ПН) с 12-кратным увеличением количества наблюдений задержки развития плода (ОШ 12,6; 95% ДИ 1,5–106, $p = 0,0015$)» [44].

Кроме того, у пациентов с нДСТ нередко «выявляются нарушения функции внешнего дыхания, гемодинамические расстройства, что находит отражение в содержании производных гемоглобина» [8]. Было обнаружено статистически значимое увеличение показателей метгемоглобина у пациентов с ДСТ, при выраженном увеличении которого нарушается транспортировочная функция крови. Кроме того, патология соединительной ткани может отрицательно влиять на течение беременности при наличии у пациентки патологических изменений со стороны сердца и сосудов [45].

1.7 Возможные изменения гемостаза при физиологической беременности и у пациенток с нДСТ

Беременность всегда является «стресс-тестом» для сердечно-сосудистой системы. Таким образом у практически здоровых женщин во время беременности изменения в сердечно-сосудистой системе имеют адаптационно-приспособительный механизм, так как способствуют приспособлению организма женщины к возрастающим в данный период потребностям. Реализуется доставка

насыщенной кислородом крови к матке, плаценте и плоду, а также к периферическим тканям самой беременной[4, 45, 120, 174].

При нормально протекающей беременности отмечается «увеличение коагулянтного потенциала и почти в 2 раза увеличивается содержание всех факторов свертывания на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности» [5, 24, 95]. «Со II триместра беременности наблюдается повышение продукции эндотелием и секреции в кровь некоторых факторов: тромбосана, эндотелина-1, фактора Виллебранда, тромбомодулина и фибронектина плазмы. Все перечисленное указывает на формирование синдрома дисфункции эндотелия (ДЭ) в фетоплацентарном комплексе (ФПК) даже при физиологической беременности» [159]. Из-за повышения уровня факторов внутреннего пути свертывания отмечается укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) во II и III триместрах беременности. А рост синтеза факторов внешнего пути свертывания приводит к повышению протромбинового индекса (ПТИ) к концу беременности. Так же к концу III триместра беременности увеличивается образование тромбина, что указывает на «интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания крови и активацию системы свертывания крови в маточно-плацентарном кровотоке» [45]. «Во II триместре беременности происходит снижение антикоагулянтного потенциала крови. Концентрация антитромбина III снижается, а активность его растет перед родами. Уровень протеина С остается неизменным, а концентрация его кофермента (протеина S) снижается» [45].

«Процесс имплантации, инвазии трофобласта и нормальное функционирование плаценты являются процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий с достаточно сложной регуляцией. Нарушение процессов инвазии трофобласта на фоне ДЭ 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 формированию таких осложнений, как невынашивание

беременности, преэклампсия (ПЭ), плацентарная недостаточность (ПН), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), синдром задержки роста плода (СЗРП)» [24, 30]. Скорее всего, именно ДЭ, которая наблюдается у беременных с СД, аутоиммунными заболеваниями, ХАГ, тромбофилиями сопровождается нарушением циркуляции в микрососудах плаценты и способствует патологическому течению беременности [24, 144].

Кроме того, некоторыми авторами выявлена взаимосвязь акушерского анамнеза пациенток с ДСТ с тромботическим семейным анамнезом. Выявлена высокая частота тромбогенных ДНК-полиморфизмов с выраженностью дисплазии соединительной ткани [66, 100, 126].

«Генерализованное уменьшение содержания коллагена в тканях у беременных с патологией соединительной ткани часто сочетается с неполноценностью сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, нарушением способности тромбоцитов к агрегации и нарушением реакции высвобождения, адгезии тромбоцитов, ретракции сгустка [58, 93], коагуляционного гемостаза, характеризующегося количественным снижением факторов свертывания крови (VIII, IX)» [58, 109, 179, 186].

«При нДСТ, также как и при наличии генетических дефектов свертывания коагуляционного звена гемостаза и/или системы фибринолиза, наблюдается нарушение эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий» [56, 92]. «Клинически такие состояния сопровождаются тромбозами различной локализации, мигренью, ишемическими атаками на фоне аневризм, аномалий хода сосудов, нередко в сочетании со стенозами. Взаимоотношения внеклеточного матрикса, микроокружения сосудов играют важную роль в сдерживании или усилении коагуляционного потенциала крови» [58, 92].

«Тромбогеморрагический синдром при беременности и при наличии патологии соединительной ткани сопровождается рассеянной гиперкоагуляцией в просвете сосудов с образованием в крови множества микросгустков фибрина и скоплений групп клеток крови, препятствующих микроциркуляцию в жизненно важных органах. Однако данные изменения гемостатического потенциала крови у

пациенток с нДСТ наблюдаются также из-за дисбаланса макро- и микроэлементов, недостаточного содержания эссенциальных металлов» [58]. В литературе имеются данные, указывающие на то, что «недостаточное количество микро- и макроэлементов у беременных с патологией соединительной ткани ухудшают гемокоагуляционный каскад, что приводит к нарушению маточно-плацентарного кровотока. Рекомендации по применению витаминно-минеральных комплексов способствуют улучшению параметров гемостаза и способствуют благоприятному течению беременности» [58, 176].

Некоторые авторы указывают на то, что сочетание недифференцированной дисплазии соединительной ткани и наследственной тромбофилии часто сопровождается женское бесплодие, в патогенезе которого важную роль играет нарушение рецептивности эндометрия [190]. Дело в том, что при нДСТ процессы ремоделирования соединительной ткани существенно замедляются, что в конечном итоге приводит к усилению процессов стромального склероза эндометрия, снижению рецепторной чувствительности эндометрия и бесплодию. В ходе проведенного исследования было обнаружено, что наиболее выраженные морфологические и иммунофенотипические изменения развиваются у пациенток, у которых имеется нДСТ и наследственная тромбофилия. Авторы считают, что результаты могут быть использованы для прогнозирования и разработки новых методов лечения бесплодия у пациенток данной категории [190].

1.8 Влияние варикозной болезни (ВБ) на беременность

Одним из проявлений дисплазии соединительной ткани также является варикозное расширение вен малого таза (ВРВМТ). Результаты многих работ указывают на то, что патология соединительной ткани играет немаловажную роль в развитии варикозного расширения вен нижних конечностей и способствует к развитию рецидивов после оперативного лечения [162].

«Большое влияние на формирование ВРВМТ у женщин с нарушениями со стороны соединительной ткани оказывает поражение клапанного аппарата в

основных венозных коллекторах малого таза. В отличие от венозных сосудов нижних конечностей вены малого таза испытывают недостаток клапанов и их функциональные возможности зависят от внешней поддерживающей системы, которая у женщин с ДСТ значительно ослаблена» [35, 73, 79].

«Результатом ВРВМТ является ряд патологических изменений, который приводит к гипоксическим и трофическим нарушениям в тканях органов малого таза, и образуют клиническую картину заболевания» [35, 73, 177].

Заболевание наблюдается у 12-80% женщин [73, 81].

Известно, что «изменения венозной системы матки значительно изменяется в зависимости от возраста женщины [34, 73]. Вены увеличиваются и растут в среднем до 36 лет, в последующем данный процесс тормозится и их диаметр постепенно уменьшается. То же самое происходит с венами миометрия у пациенток после 40 лет. Вены деформируются, образуют «клубки», а в постменопаузальном периоде частично облитерируются» [25].

Существует множество разнообразных факторов риска развития ВРВМТ. Результатом некоторых исследований явилось обнаружение «связи между ВЗВМТ и перенесенной беременностью, воспалительными заболеваниями внутренних половых органов, особенностями условий труда, возрастом, нарушением связочного аппарата матки и придатков, наличием в анамнезе акушерских и гинекологических проблем т.д.» [73, 76].

Варикозная болезнь (ВБ) является одной из часто встречающейся экстрагенитальной патологией сердечно-сосудистой системы у беременных и может достигать 30-50% [24, 67, 68]. Течение варикозной болезни у беременных может быть относительно благоприятным, с полным исчезновением варикозно расширенных вен после родов. Но, неправильный алгоритм ведения пациентки, осложнения во время беременности могут создать угрозу развития тромботических осложнений, вплоть до ТЭЛА [24, 61].

На сегодняшний день решается «вопрос о взаимосвязи между венозной патологией и дисфункцией эндотелия (ДЭ)» [24, 157]. Конечно, «поражение

сосудистой стенки является обязательной предпосылкой усугубления течения тромботического процесса, однако, в течение длительного времени значение ДЭ рассматривалось практически только относительно артериальных тромбозов» [189]. Но, надо отметить, что результаты проведенных в последние годы исследований ясно указывают на важную роль ДЭ в венозной патологии. По мнению многих авторов, именно ДЭ может явиться провоцирующим фактором в формировании акушерских осложнений при венозных тромбоэмболических осложнениях (ВТЭО), способствует их прогрессированию, а так же нарастанию хронической венозной недостаточности и варикозной болезни.

Учитывая все вышеперечисленное, можно сделать выводы о значительном влиянии нДСТ на течение различной сопутствующей патологии. Как было сказано ранее, у пациенток с патологией соединительной ткани высокая вероятность развития осложнений при беременности и в родах. То есть, данная категория женщин относится к группе высокого риска по развитию угрозы прерывания беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности и оперативного родоразрешения.

Но, к сожалению, как было сказано выше, на сегодняшний день биохимические и генетические методы, которые могут быть использованы для диагностики дисплазии соединительной ткани, практическому врачу мало доступны. Отсутствуют единые алгоритмы ведения данных пациенток, клинико-инструментального обследования, общепринятые критерии диагностики, включающих в себя, в том числе и наиболее значимые маркеры распада коллагена.

Улучшение методов диагностики патологии со стороны соединительной ткани, проведение адекватных профилактических и лечебных мероприятий позволит предотвратить развитие возможных осложнений и повысит вероятность благоприятных исходов беременности.

Поэтому на сегодняшний день рассматривается вопрос о комплексном подходе к диагностике нДСТ, включающего данные клинических проявлений, а также результаты лабораторных исследований [65].

ГЛАВА II

Материалы и методы

2.1 Материал исследования. Клиническая характеристика больных

Настоящая работа реализована на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова (руководитель – проф., д.м.н. Доброхотова Ю.Э.). Подбор пациенток проводился в отделении гинекологии ГКБ № 1 имени Н.И.Пирогова, также в медицинском центре «Здоровая семья» г. Москвы с 2011 по 2019гг.

Всего было обследовано 155 беременных, часть из которых обратилась в гинекологическое отделение с жалобами на симптомы, характерными для угрозы прерывания беременности, другая часть пациенток обратилась для постановки на учет по ведению беременности. Все 155 беременных были включены в исследование официально на сроке 10-12 недель и наблюдались до момента родоразрешения.

Критериями включения в исследования были: беременные в возрасте от 19 до 40 лет с признаками нДСТ и без нее, без тяжелой соматической патологии (хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания), согласие пациенток на участие в исследовании. Критериями исключения был возраст моложе 18 лет и старше 40 лет, наличие тяжелой сопутствующей патологии, несогласие участвовать в исследовании.

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от наличия у них признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) или нет. В 1группу вошли 58 беременных (37,4%) с несиндромными формами ДСТ. Для постановки диагноза нДСТ использовали сумму баллов при сложении диагностического коэффициента каждого симптома (таблица 3), которая должна была быть не менее 17 [13, 76]. При оценке степени тяжести дисплазии соединительной ткани мы пользовались данными Т.Ю. Смольновой, представленными в своих работах [89, 90].

Во 2 группу вошли 97 беременные (62,6%), у которых не было признаков проявления ДСТ. Интересно отметить, что у пациенток 2й группы встречались отдельные симптомы, характерные для нДСТ, однако их изолированное присутствие и отсутствие сочетания нескольких признаков не укладывалось в диагностику нДСТ.

Каждая группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия у беременных дефицита магния. 1а подгруппу составили 37 пациенток (63,8%) с дефицитом Магния в плазме крови, в 1б подгруппу вошли 21 пациенток (36,2%) с ДСТ, но с нормальным количеством Магния в плазме крови. 2а подгруппу составили 53 беременных (54,6%) с дефицитом Магния, 2б подгруппу – 44 здоровых беременных (45,4%) без признаков ДСТ и при отсутствии дефицита Магния в плазме крови (контрольная группа) (рисунок 1).



Рис.1 Распределение обследуемых пациенток по группам

Средний возраст пациенток по группам не имел достоверных отличий. Так средний возраст в 1 группе составил $28,7 \pm 4,4$ лет (от 19 до 38 лет), во 2 группе – $22,0 \pm 4,6$ года (от 22 до 39 лет) (рисунок 2).

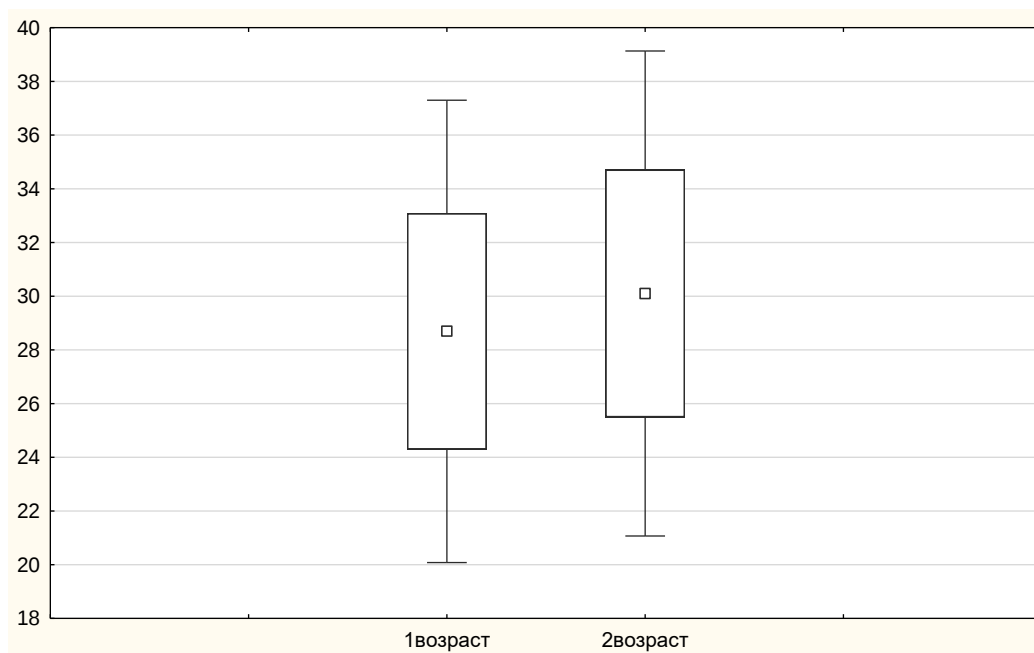


Рис.2 Средний возраст пациенток в группах

Проявления ДСТ были не столь выраженными у пациенток 1 группы. У 36 пациенток (62,1%) была легкая степень выраженности нДСТ, у 22 (37,9%) – средней степени выраженности патологии соединительной ткани (рисунок 3).

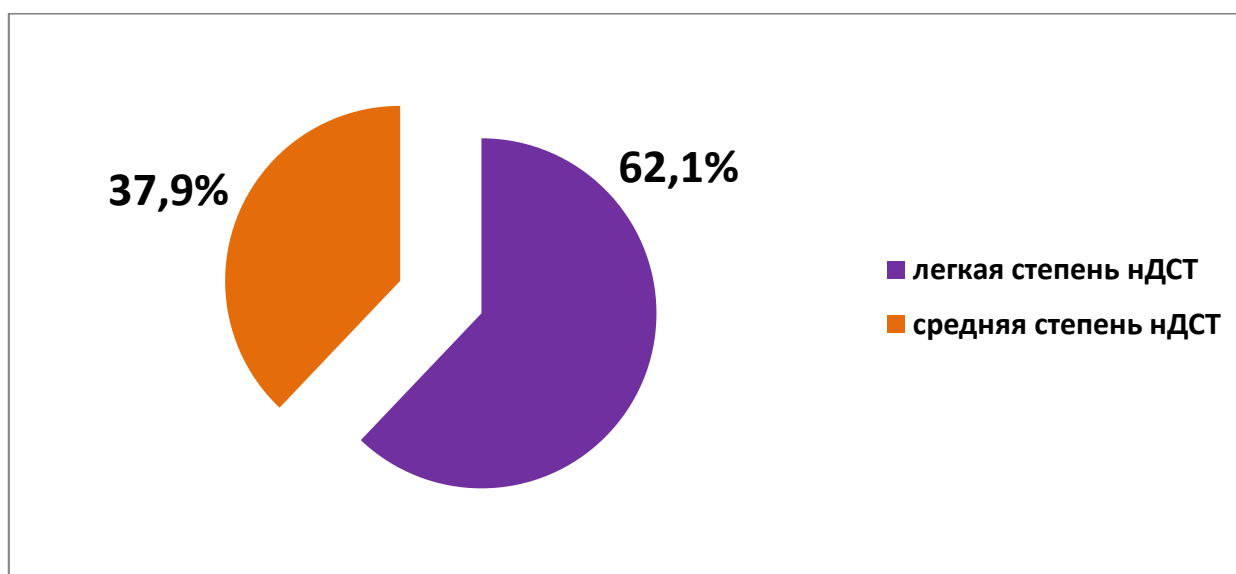


Рис.3 Встречаемость разной степени выраженности нДСТ у пациенток 1 группы

При сборе анамнеза принципиальных отличий в менструальной функции не было. Все показатели были сопоставимы.

При сборе репродуктивного анамнеза выяснилось, что в 1 группе чаще всего, а именно у 30 пациенток (51,7%), наблюдаемая беременность была первая, у 16 пациенток (27,6%) – вторая, и у 6 пациенток (10,35%) беременность на момент исследования была третья, и также у 6 (10,35%) – четвертая.

Во 2 группе наблюдаемая беременность у обследуемых пациенток была первая у 36 (37,1%), у 33 (34%) – вторая, у 17 пациенток (17,5%) – наблюдаемая беременность была третьей, у 7 беременных (7,2%) – четвертая и у 4 пациенток (4,1%) – пятая (таблица 1).

Таблица 1

Количество беременностей у пациенток разных групп в анамнезе

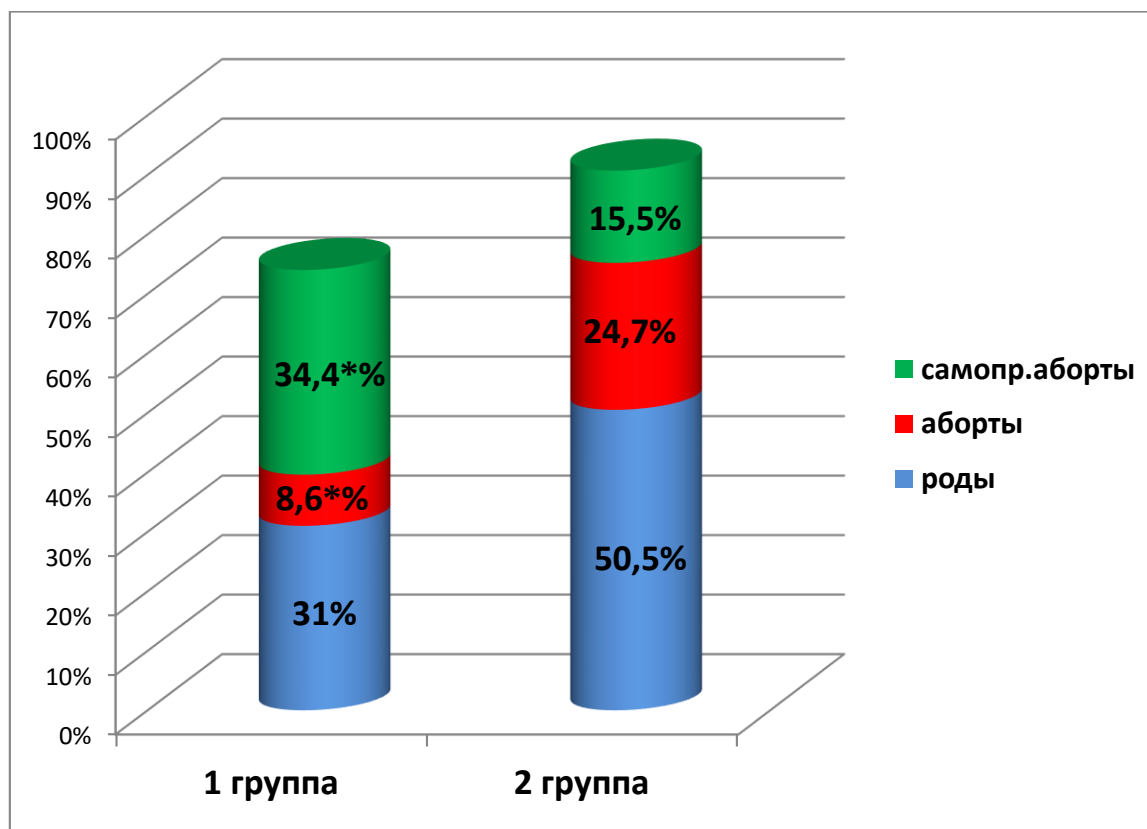
Количество беременностей	1	2	3	4	5
1 группа (n-58)	30 (51,7%)	16 (27,6%)	6 (10,35%)	6 (10,35%)	-
2 группа (n-97)	36 (37,1%)	33 (34%)	17 (17,6%)	7 (7,2%)	4 (4,1%)

То есть, в обеих группах Мода по количеству беременностей равнялась 1; Медиана в 1 группе была равна 1 (от 1 до 4 беременностей), а во 2 группе Медиана равнялась 2 (от 1 до 5 беременностей).

В 1 группе у 16 пациенток (27,6%) в анамнезе были 1 роды, у 2 пациенток (3,4%) двое родов. У 5 пациенток (8,6%) было добровольное прерывание беременности. У 18 пациенток (31%) - в анамнезе был диагностирован самопроизвольный выкидыш, и у 2 пациенток (3,4%) – дважды.

Во 2й группе у 36 пациенток (37,1%) были 1 роды в анамнезе, у 11 пациенток (11,3%) двое родов, и у 2 пациенток (2,1%) – трое родов. 22 пациентки (22,7%)

прерывали беременности по желанию в допустимые сроки, 2 пациентки (2,1%) – дважды. У 15 пациенток (15,5%) в анамнезе был самопроизвольный выкидыш (рисунок 4).

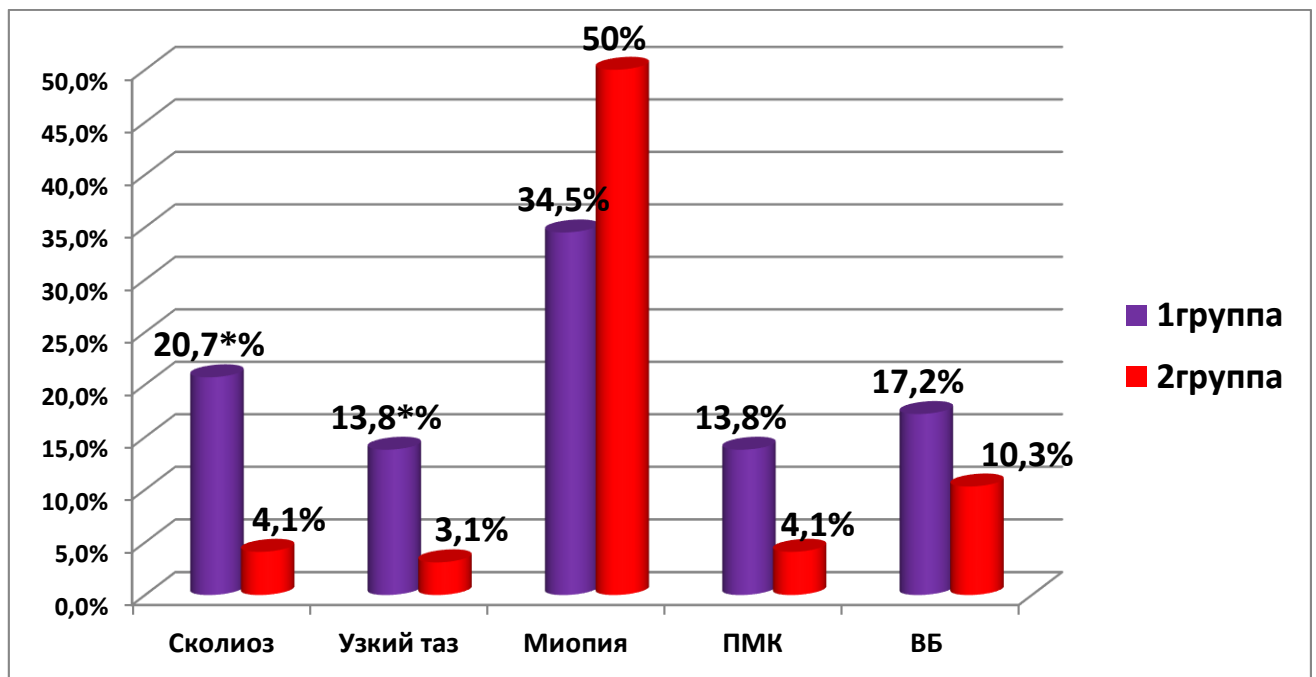


Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими результатами 2й группы

Рис.4 Репродуктивный анамнез у обследуемых пациенток

У пациенток с нДСТ отмечалось статистически значимое высокое количество самопроизвольных выкидышей в анамнезе по сравнению с пациентками 2й группы, $RR=2,0$ (ДИ 95%, 1,1-3,7) .

Также у беременных мы выявляли наличие сопутствующей патологии. Дело в том, что наибольшие диагностические коэффициенты в постановке диагноза нДСТ играют такие проявления ДСТ, как сколиоз позвоночника с юности и сколиоз шейно-грудного отдела, пролапс митрального клапана, миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей. Поэтому мы решили определить частоту встречаемости у обследуемых пациенток именно данных проявлений (рисунок 5).



ПМК – пролапс митрального клапана

ВБ – варикозная болезнь вен нижних конечностей

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими результатами 2й группы

Рис.5 Встречаемость сопутствующей патологии у пациенток разных групп

Мы обнаружили, что сколиоз, как одно из возможных проявлений ДСТ, был у 12 пациенток (20,7%) 1 группы, и у 4 беременных (4,1%) 2 группы. Анатомически узкий таз разной степени, как одно из особенностей формирования костного скелета, был выявлен у 8 беременных (13,8%) 1 группы, и у 3 пациенток (3,1%) 2 группы (рисунок 5).

Миопия разной степени наблюдалась у 20 пациенток (34,5%) 1 группы, и у 29 пациенток (50%) 2 группы. Пролапс митрального клапана без нарушения гемодинамики наблюдался у 8 пациенток (13,8%) 1 группы, варикозная болезнь вен нижних конечностей у 10 пациенток (17,2%). У пациенток 2 группы ПМК был у 4 беременных (4,1%), варикозная болезнь вен нижних конечностей у 10 (10,3%) (рисунок 5).

Анализируя полученные результаты, оказалось, что частота встречаемости сколиоза, наличие анатомического узкого таза у пациенток с нДСТ наблюдается статистически значимо чаще по сравнению с пациентками без

ДСТ. Пропалс митрального клапана, варикозная болезнь вен нижних конечностей также встречается чаще у пациенток, однако данные не достоверны. Интересно отметить тот факт, что миопия разной степени, которая относится к одним из проявлений ДСТ, в нашем исследовании встречалась чаще у пациенток 2 группы (рисунок 5). Скорее всего, данные особенности могут быть связаны с тем, что в исследовании участвовали пациентки со средней и легкой степенью дисплазии соединительной ткани.

При высчитывании относительного риска наличия того или иного признака ДСТ у пациенток 1 и 2 группы были получены следующие результаты (таблица 2).

Таблица 2

Вероятность наличия нДСТ при наличии того или иного признака

Проявления	RR	Чувствительность	Специфичность
Сколиоз	<u>5,0</u>	<u>75%</u>	66,9%
Узкий таз	<u>4,5</u>	<u>72,7%</u>	65,3%
Миопия	1,2	40,8%	64,2%
ПМК	<u>3,3</u>	<u>66,7%</u>	65%
ВБ	1,7	50%	64,4%

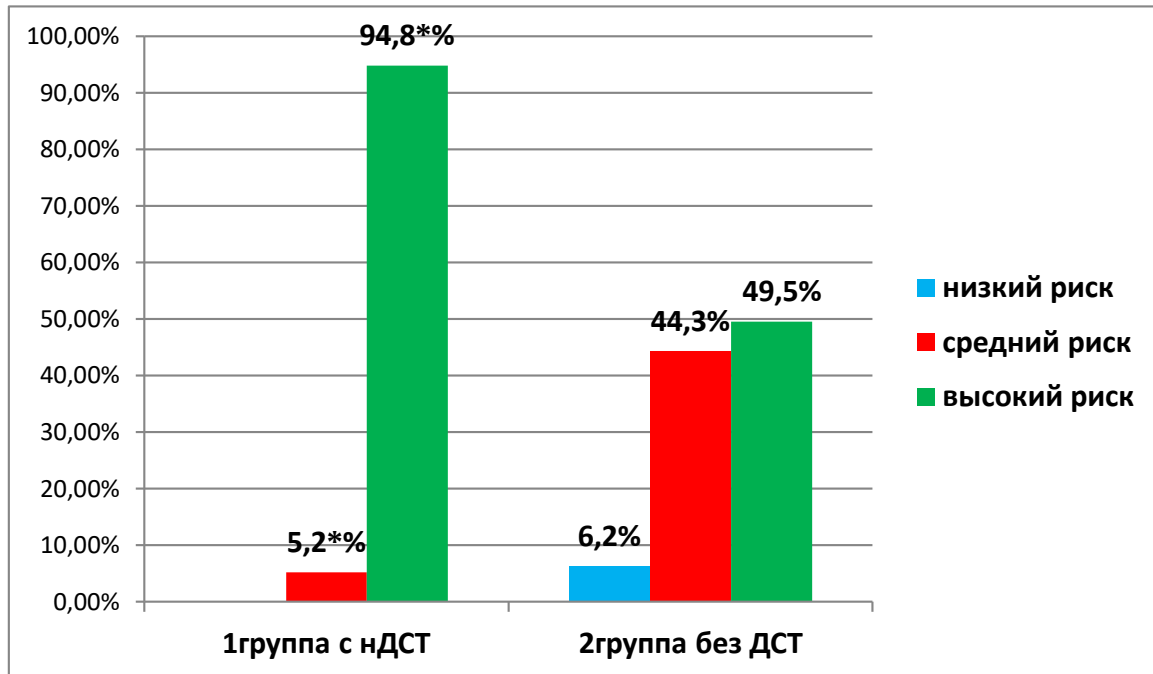
Нами выявлено, что RR для сколиоза равен 5 (ДИ 95%, 1,7-14,8), чувствительность данного признака 75%, специфичность 66,9%; RR при наличии анатомически узкого таза 4,5 (ДИ 95%, 1,2-16,1), чувствительность признака 72,7%, специфичность 65,3%; RR при миопии 1,2 (ДИ 95% 0,7-1,8), чувствительность признака 40,8%, специфичность 64,2%; RR при ПМК 3,3 (ДИ 95%, 1,1-10,6), чувствительность 66,7%, специфичность 65%; RR при варикозной болезни вен нижних конечностей - 1,7 (ДИ%, 0,7-3,8), чувствительность 50%, специфичность 64,4%; (таблица 2).

В таблице отмечены относительные риски наличия вышеперечисленных признаков у пациенток с нДСТ. Наибольшая чувствительность отмечалась у беременных при наличии сколиоза, анатомически узкого таза, при ПМК, что указывает на вероятность нДСТ у пациентки при наличии данных признаков. Надо отметить, что специфичность практически одинаковая при всех признаках, что указывает на то, что при отсутствии перечисленных симптомов можно говорить об отсутствии нДСТ у пациенток с вероятностью 64,2 - 66,9% (таблица 2).

При сборе анамнеза у 10 беременных (17,2%) 1 группы оказался хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, медикаментозный эутиреоз, что было достоверно чаще по сравнению с пациентками 2 группы, где данный диагноз был у 4 пациенток (4,1%). Хроническая артериальная гипертензия была у 1 пациентки (1,7%) 1 группы, у 4 пациенток (4,1%) 2 группы.

При постановке на учет по ведению беременности проводилась оценка перинатальных факторов риска в баллах, от количества которых зависела степень риска развития осложнений во время беременности. Среднее количество баллов у пациенток с нДСТ было равно $16,4 \pm 4,9$ баллов, у пациенток без признаков ДСТ – $9,4 \pm 3,4$ баллов. Медиана данного показателя в 1й группе была равна 16 (от 8 до 25 баллов), во 2й группе - 9 (от 2 до 18 баллов). Несмотря на то, что у пациенток 1й группы отмечается значительно выше риски, данные не достоверные.

Надо отметить, что у 3 пациенток (5,2%) был средний риск развития перинатальной патологии, у 55 беременных (94,8%) количество баллов было выше 10, то есть у них отмечался высокий риск развития перинатальной патологии. У пациенток 2й группы было выявлено следующее распределение: у 6 пациенток (6,2%) – низкий риск перинатальной патологии, у 43 пациенток (44,3%) – средний риск, и у 48 беременных (49,5%) – высокий риск (рисунок 6).



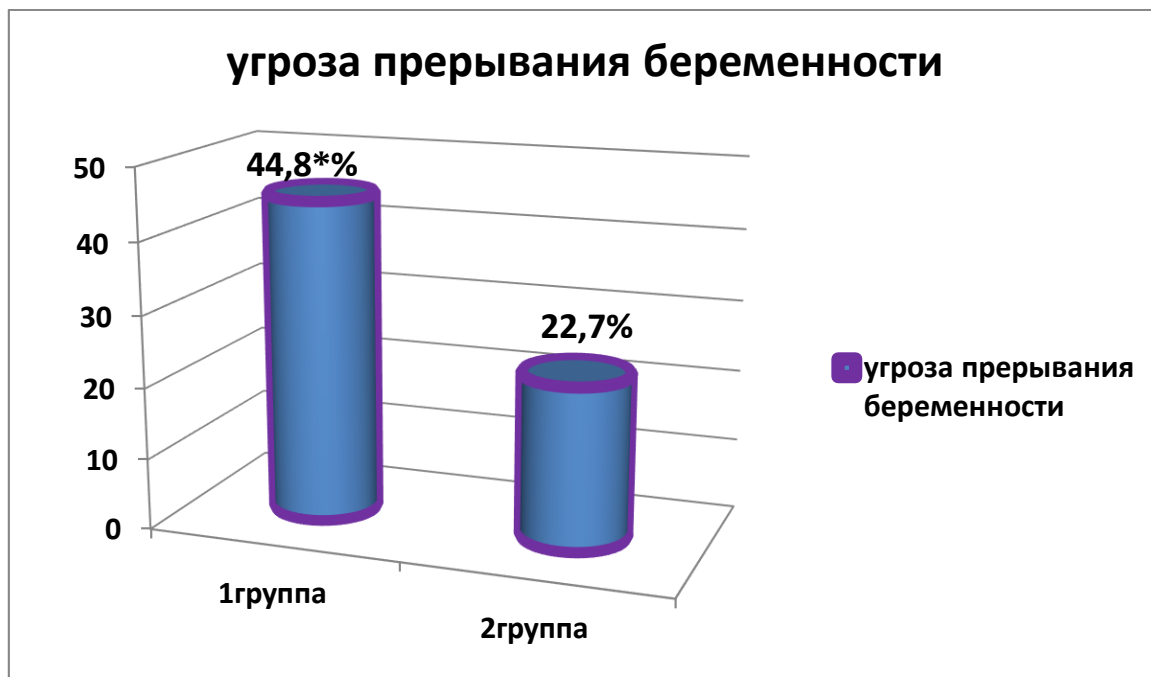
Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с соответствующими результатами 2й группы

Рис.6 Оценка перинатальных рисков у пациенток разных групп

При расчете относительного риска (RR), оказалось, что вероятность наличия высокого риска перинатальных потерь почти в 2 раза выше у пациенток с признаками ДСТ по сравнению с беременными без ДСТ, $RR=1,9$ (ДИ 95%, 1,6-2,4).

У 10 пациенток (17,2%) 1 группы была выявлена низкая плацентация вплоть до родов, что статистически значимо выше по сравнению с пациентками 2 группы, у которых данное состояние было обнаружено у 5 пациенток (5,2%), $p < 0,05$. Такую частоту встречаемости у пациенток с признаками ДСТ можно объяснить, по всей видимости, частотой самопроизвольных выкидышей у пациенток 1 группы, проведением внутриматочных манипуляций и развитием хронического эндометрита [35].

У 26 пациенток (44,8%) 1 группы в течение беременности была выявлена угроза прерывания беременности, по поводу чего пациентки находились на стационарном лечении. Во второй группе угроза прерывания беременности наблюдалась у 22 беременных (22,7%) (рисунок 7).



Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с соответствующими результатами 2й группы

Надо отметить, что частота развития угрозы прерывания беременности у пациенток 1 группы встречалась статистически значимо чаще по сравнению с пациентками без ДСТ (рисунок 7)

Рис.7 Частота встречаемости угрозы прерывания беременности у пациенток обследуемых групп

При развитии угрозы прерывания беременные пациентки в 1 триместре получали микронизированный прогестерон в дозе 400мг вагинально, во 2 и/или 3 триместре – антагонист кальция, нифедипин в количестве 40мг в сутки до уменьшения или прекращения симптомов угрозы прерывания беременности. Назначения по ведению беременных с угрозой прерывания беременности проводились согласно Национальным рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани.

После проведения физикального осмотра мы высчитывали ИМТ (рисунок 8).

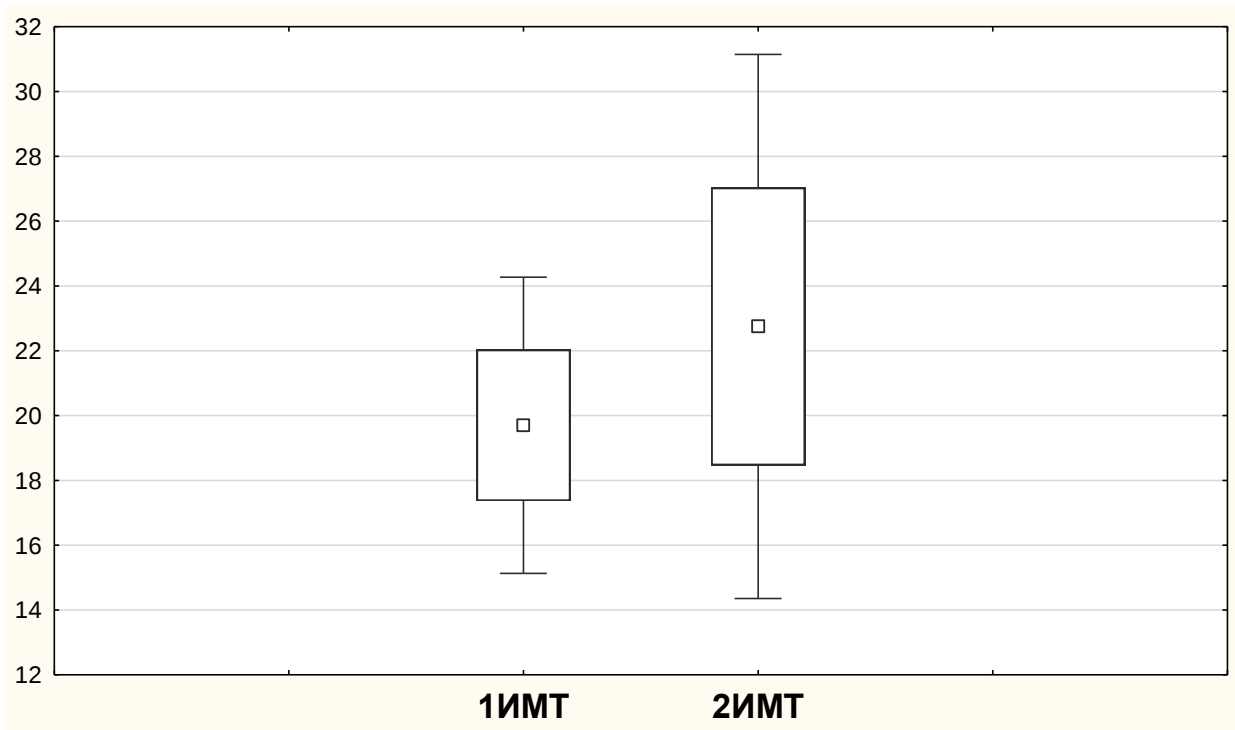


Рис.8 Значения ИМТ у пациенток с нДСТ и без нее

. Было обнаружено, что у пациенток с нДСТ среднее значение ИМТ было равно $19,7 \pm 2,3 \text{ кг/см}^2$, Мода значения была равна $18,23 \text{ кг/см}^2$, и значения колебались от 15,6 до $25,3 \text{ кг/см}^2$. При этом у пациенток 2 группы без признаков ДСТ среднее значение ИМТ было равно $22,7 \pm 4,33 \text{ кг/см}^2$, Мода – $22,83 \text{ кг/см}^2$ (от 17,3 до $40,63 \text{ кг/см}^2$).

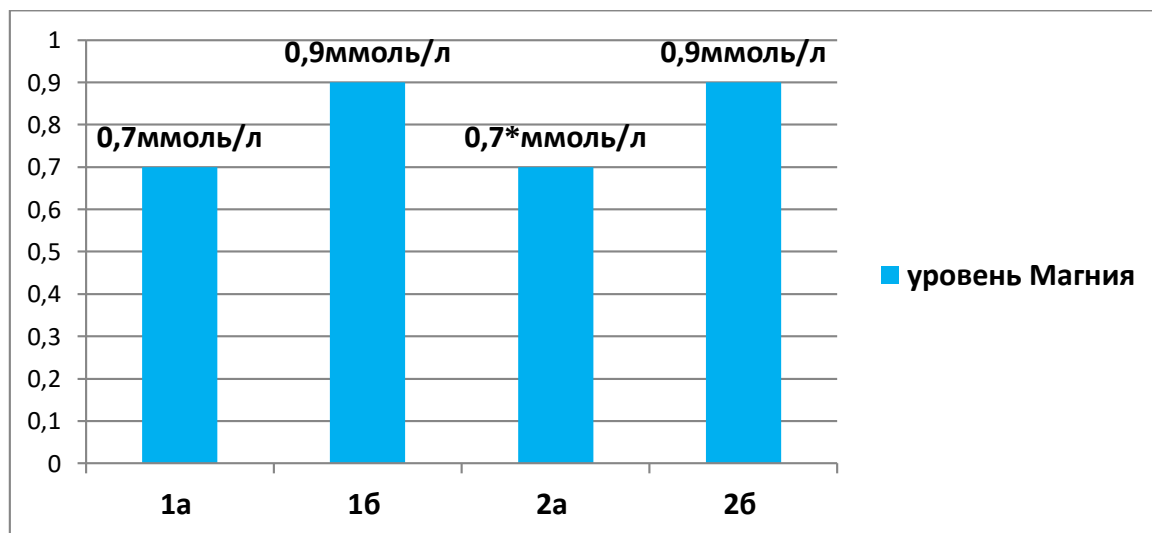
Надо отметить, что отличия в группах были не достоверны, однако наглядно видно, что у пациенток с нДСТ имелась склонность к низким значениям ИМТ в отличие от пациенток без ДСТ, где отмечался достаточно большой разброс ИМТ, вплоть до ожирения 3 степени (рисунок 8).

С целью исключения патологии со стороны щитовидной железы мы определяли уровни гормонов ТТГ, Т4свободный. У части пациенток в анамнезе был ХАИТ, гипотиреоз, медикаментозный эутиреоз, у них на фоне лечения уровни гормонов были скорректированы, находились в пределах нормы. У остальных пациенток уровни гормонов щитовидной железы так же находились в пределах нормы для беременных. Значения были сопоставимы в обеих группах.

Мы обследовали пациенток на наличие генетических тромбофилий, для выяснения частоты их встречаемости у пациенток с ДСТ и без ДСТ, а также с целью исключения возможного их влияния на развитие гиперкоагуляционного синдрома при беременности. Оказалось, что наследственные полиморфизмы были выявлены у 4 пациенток (6,9%) 1 группы, и у 2 (2,1%) во 2 группе. Причем выявленные мутации были малозначимые в отношении влияния на гемостаз беременных. Отличие в группах оказалось не достоверно. Однако расчет относительного риска указывает на то, что частота встречаемости наследственных тромбофилий наблюдается в три раза чаще у пациенток с ДСТ по сравнению с беременными 2й группы, $RR=3,3$ (95%, 0,6-17,7), однако данные статистически не значимы.

В ходе исследования при постановке на учет беременных мы проводили определение уровня магния в плазме крови. Были получены следующие результаты. В 1 группе среднее количество магния в плазме было равно $0,8 \pm 0,2$ ммоль/л, а у пациенток 2 группы – $0,79 \pm 0,1$ ммоль/л.

Как было указано выше, группы были разделены на подгруппы в зависимости от содержания магния в плазме (рисунок 9).



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с результатами 2б подгруппы

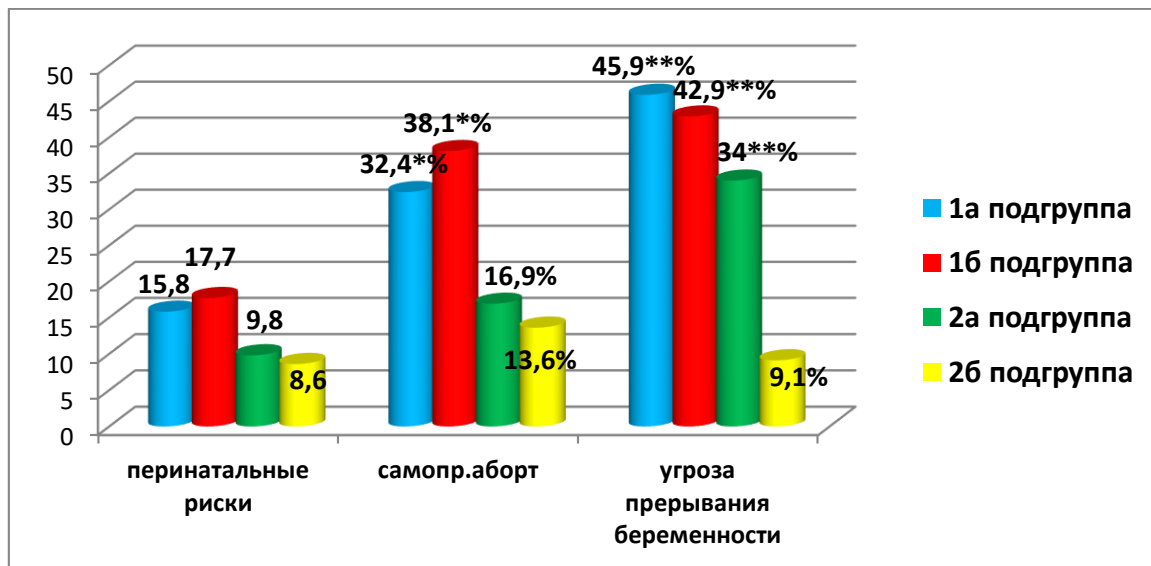
Рис. 9 Уровень магния в плазме крови у обследуемых пациенток

При показателях ниже 0,8 ммоль/л относили пациенток в группу с дефицитом магния. При показателях 0,8 ммоль/л и выше – в группу с нормальным содержанием магния в плазме.

1а подгруппу составили 37 пациенток (63,8%) с дефицитом магния в плазме крови, в 1б подгруппу вошли 21 пациентки (36,2%) с ДСТ, но с нормальным количеством магния в плазме крови. 2а подгруппу составили 53 беременных (54,6%) с дефицитом магния, 2б подгруппу – 44 здоровых беременных (45,4%) без признаков ДСТ и при отсутствии дефицита магния в плазме крови (контрольная группа).

Среднее значение магния было равно в 1а подгруппе $0,7 \pm 0,07$ ммоль/л (от 0,55 до 0,77 ммоль/л), в 1б подгруппе – $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л (от 0,8 до 1,1 ммоль/л). Во 2а подгруппе среднее значение магния в плазме составило $0,7 \pm 0,06$ ммоль/л (от 0,58 до 0,79 ммоль/л), что оказалось статистически значимо ниже по сравнению с данными 2б подгруппы, где средний уровень магния составил $0,9 \pm 0,08$ ммоль/л (от 0,8 до 1,04 ммоль/л) (рисунок 9).

Далее мы определяли средний балл перинатальный рисков у обследуемых пациентов (рисунок 10).



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с результатами 2б подгруппы; ** $p < 0,01$ по сравнению с результатами 2б подгруппы

Рис.10 Сравнительный анализ некоторых показателей у обследуемых пациенток разных групп и подгрупп

Средний балл перинатальных рисков у пациенток 1а подгруппы был равен $15,8 \pm 4,6$, у беременных 1б подгруппы – $17,7 \pm 4,9$. Также интересно отметить, что в

1а подгруппе у пациенток на фоне дефицита магния частота самопроизвольного выкидыша в анамнезе составила 32,4% (12), в 1б подгруппе – 38,1% (у 8 пациенток), более высокие цифры у пациенток с нормальным уровнем магния могут указывать на то, что в данном случае причиной патологического течения беременности может быть не дефицит магния, а наличие дисплазии соединительной ткани. Угроза прерывания беременности наблюдалась у 17 беременных (45,9%), а в 1б подгруппе – у 9 (42,9%) (рисунок 10).

Средний балл перинатальных рисков у пациенток 2а подгруппы был равен $9,8 \pm 3,5$, у беременных 2б подгруппы – $8,6 \pm 3,1$. Во 2а подгруппе у пациенток на фоне дефицита магния частота самопроизвольного выкидыша в анамнезе была у 9 пациенток (16,9%), во 2б подгруппе у 6 (13,6%). Достоверных отличий между данными показателями не было, что может указывать на то, что дефицит магния состояние не постоянное, и не известно, был ли дефицит в момент самопроизвольного аборта. Угроза прерывания беременности наблюдалась у 18 беременных (34%) 2а подгруппы, и во 2б подгруппе – у 4 (9,1%) (рисунок 10).

Анализируя полученные данные, мы видим, что статистически значимо большее количество самопроизвольных абортов в анамнезе было у пациенток с ДСТ независимо от уровня магния в плазме крови по сравнению с пациентками контрольной группы. Угроза прерывания беременности статистически значимо чаще наблюдалась у беременных с ДСТ и у пациенток без признаков ДСТ, но при наличии дефицита магния (рисунок 10).

При определении относительного риска оказалось, что вероятность самопроизвольного аборта у пациенток с ДСТ на фоне дефицита магния почти в 2 раза выше по сравнению с пациентками без ДСТ, но на фоне дефицита магния ($RR=1,6$ (ДИ 95%, 1,2-3,3)), RR развития угрозы прерывания беременности = 1,4 (ДИ 95%, 1,1-2,3). То есть вероятность развития данных осложнений велика как у пациенток с ДСТ, так и у пациенток без ДСТ, но на фоне дефицита магния.

При сравнении пациенток без дефицита магния выяснилось, что RR для самопроизвольного выкидыша в анамнезе для пациенток с ДСТ = 2,8 (ДИ 95%, 1,1-7,0), RR для угрозы прерывания беременности = 4,7 (ДИ 95%, 1,6-13,7). То есть

определяющим в развитии данных патологических состояний является наличие ДСТ в большей степени, а при отсутствии ДСТ определяющим является дефицит магния.

При расчете относительного риска развития угрозы прерывания беременности у пациенток без ДСТ на фоне дефицита магния и при его нормальном значении, RR был равным 3,7 (ДИ 95%, 1,4-10,2), что указывает на большое влияние уровня магния на нормальное течение беременности у пациенток без признаков ДСТ.

2.2 Методы исследования

При клиническом обследовании пациенток оценивали состояние кожных покровов и слизистых оболочек, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, нервной системы, эмоционально-психическое состояние, а также акушерско-гинекологический статус.

В процессе работы были использованы традиционные методы клинического обследования: клинический анализ крови и мочи, изучение биохимических параметров крови, отражающих функцию печени и почек, коагулограмма, изучение особенностей электрокардиограммы, ультразвуковое исследование органов малого таза, вен нижних конечностей. Микроскопическое исследование мазка содержимого влагалища, цервикального канала и мочеиспускательного канала, цитологическое исследование соскобов с поверхности шейки матки и цервикального канала по Папаниколау. При наличии показаний осуществляли консультации больных необходимыми специалистами.

При оценке степени тяжести дисплазии соединительной ткани мы пользовались данными Т.Ю. Смольновой, представленными в своих работах [89, 90].

«Существуют критерии оценки выраженности ДСТ по клиническим проявлениям:

Малые признаки (по 1 баллу):

Астенический тип телосложения или недостаточная масса тела;

Отсутствие стрий на коже передней брюшной стенки у женщин, имевших в анамнезе роды;

Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет;

Мышечная гипотония и низкие показатели манометрии;

Уплотнение свода стопы;

Склонность к легкому образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей;

Кровотечение в послеродовом периоде;

Вегетососудистые дисфункции;

Нарушение сердечного ритма и проводимости (ЭКГ).

Большие признаки: по 2 балла:

Сколиоз, кифоз, кифосколиоз;

Плоскостопие II-III степени;

Эластоз кожи;

Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжениям связочного аппарата суставов;

Склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям.

Тонзилэктомия;

Варикозная болезнь, геморрой;

Дискинезия желчевыводящих путей;

Нарушение эвакуационной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);

Угроза преждевременных родов при сроке 32-35 нед. беременности, преждевременные роды;

Быстрые и стремительные роды в анамнезе с или без гипотонического кровотечения в 3-м периоде родов;

Пролапс гениталий и грыжи у родственников первой линии;

Тяжелые проявления и состояния, приведшие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения

анатомических взаимоотношений, приведшие к нарушению функции органов, по 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 лабораторными методами исследования;

Дивертикулы, долихосигма;

Поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции.

Сумма баллов до 9 баллов – легкая степень тяжести (маловыраженная), от 10 – 16 – средняя степень тяжести (умеренно выраженная), от 17 и выше – тяжелая степень (выраженная)» [89, 90].

Иногда бывает сложно определить, являются ли выявленные симптомы проявлением недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани или это результат инволютивных процессов в организме [13, 76, 90]. С целью облегчения диагностики ДСТ специалистами были разработаны диагностические таблицы [13, 76], где «рассчитаны информативность и диагностический коэффициент различных клинических проявлений ДСТ. Для постановки диагноза сумма баллов при сложении диагностического коэффициента каждого симптома должна достичь минимального порога, равного 17, это с вероятностью 95% свидетельствует о наличии у пациента ДСТ» [13, 76] (таблица 3).

Таблица 3

**«Диагностические коэффициенты (ДК) и коэффициенты информативности (КИ) признаков ДСТ у лиц старше 25 лет
(Г.И. Нечаева, И.А. Викторова 2007г.)**

Признак	Диагностический коэффициент	Коэффициент информативности
Сколиоз позвоночника с юности	13,53	2,46
Индекс Варги* $\leq 1,7$	5,83	1,54
Сколиоз шейно-грудного отдела	4,71	1,49
Плоскостопие с юности	1,8	1,22
Пролапс митрального клапана	9,24	1,16
Гипермобильность суставов	7,87	0,98
Миопия	5,74	0,8
Астеническая грудная клетка	5,95	0,74
Нефроптоз	4,49	0,28
Вентральные грыжи	1,99	0,16
Варикозное расширение вен нижних конечностей и т.д.	1,48	0,07

Примечание: * индекс Варги = масса тела, г/ рост, см² - возраст/100» [13, 76]

При постановке на учет мы рассчитывали перинатальные риски развития осложнений в баллах, используя шкалу факторов перинатального риска. По этой шкале учитываются: социально-биологические факторы, такие, как возраст матери и отца, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек, эмоциональную нагрузку матери и т.д. Также оценивается акушерско-гинекологический анамнез с учетом паритета, наличия прерываний беременности в анамнезе, наличия бесплодия, неврологических нарушений у предыдущих детей и т.д. Оценивается наличие у беременной экстрагенитальных заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринопатии,

анемии и т.д. Учитываются осложнения при беременности такие, как: выраженный ранний токсикоз, угроза прерывания беременности, преэклампсия, много- и маловодие и т.д. А также проводится оценка состояния плода: нарушение кровотока в маточных артериях, задержка роста плода.

Каждый признак имеет свое балльное обозначение. Если количество баллов до 4, то риски развития перинатальных осложнений низкие. При количестве баллов от 5 до 9 – средние риски. Наличие 10 баллов и более указывает на высокие риски развития перинатальных осложнений.

Беременным проводили стандартный гинекологический осмотр, включающий осмотр наружных половых органов, осмотр при помощи зеркал, двуручное влагалищно-брюшностеночное (или влагалищно-абдоминальное) исследование.

При исследовании гормонального статуса определяли уровни гормонов щитовидной железы: ТТГ, Т4 свободный.

При определении уровней гормонов были использованы диагностические системы Architect system, ABBOT, США, хемилюминисцентный иммуноанализ на автоматическом анализаторе «Architect»; диагностические системы DSL, США, иммуноферментный анализ; автоматический анализатор «ImmulaIt 2000», SIEMENS.

В процессе исследования мы проводили определение показателей гемостаза, а также анализ, направленный на определение генетических тромбофилий с целью исключения возможного их влияния на развитие гиперкоагуляционного синдрома при беременности. Данный анализ был проведен в клинической диагностической лаборатории «Диалаб» (директор Н.Н. Денисов).

Определяли уровень магния в плазме крови, оптимальным количеством магния в плазме крови считается 0,80–0,85 ммоль/л [21, 140]. Анализы проводили в ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (директор д.м.н., проф. В.Г. Акимкин), а также в клинической диагностической лаборатории «Диалаб» (директор Н.Н. Денисов). В ходе исследования мы проводили

определение уровня магния в плазме крови 3 раза: в 10-12 недель, далее каждые 3 месяца: в 22-24 недели и в 34-36 недель беременности.

Также в ходе нашей работы мы определяли биохимические маркеры распада коллагена: гикозаминогликаны (ГАГ), дезоксипиридинолин (ДПД) в утренней порции мочи, фибронектин в сыворотке крови [38].

Все биохимические маркеры распада коллагена исследовались в клинико-диагностической лаборатории «ФимедЛаб» (лицензия №77-01-000892) (руководитель Денисова О.В).

Полученные результаты сравнивали с нормативными значениями (таблица 4).

Таблица 4

Нормативные значения биохимических маркеров распада коллагена

Показатели	Референсные значения
в сыворотке крови	
Фибронектин, мг/мл	200,0 – 400,0
в моче	
Гликозаминогликаны, мг/ммольКреатинин	< 7,1
ДПД(пиридинолинД), нмольДПД/ммольКреатинин	3,0 – 7,4

Определяя уровень дезоксипиридинолина (ДПД) в моче мы имеем возможность оценить степень разрушения коллагена I типа, молекулы которого связывается посредством пиридиновых связей: пиридинолина (ПД) и диоксипиридинолина(ДПД), которые при резорбции коллагена попадают в кровоток и экскретируется в мочу в неизменном виде. ДПД попадающий в организм с пищей не всасывается в кишечнике и не влияет на уровень его показателей. Определение ДПД осуществляется в средней порции утренней мочи [38].

Определение количественного значения дезоксипиридинолина (ДПИД) в моче производилось на анализаторах IMMULITE 2000. В основе теста IMMULITE 2000 Pyrilincs-D (Дезоксипиридинолин) лежит твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ. Результаты определения ДПИД необходимо нормализовать к концентрации креатинина в моче, для устранения вариаций мочеобразования. Поэтому их выражают как отношение: ДПИД (нмоль/л) / креатинин (ммоль/л).

Конверсионный фактор: Креатинин (мг/дл) $\times$ 0.088 = креатинин (ммоль/л). Значения ДПИД выражаются в нмоль/л по умолчанию.

«О катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани судят по величине экскреции гликозаминогликанов (ГАГ) в суточной моче» [69]. «Повышенный уровень ГАГ в моче наблюдается у пациентов с различными клиническими проявлениями ДСТ. Гликозаминогликаны (мукополисахариды) определяются спектрофотометрически» [38].

С целью определения особенностей метаболизма коллагена мы также определяли уровень фибронектина в сыворотке крови [38]. «Фибронектин плазмы это гликопротеин с высокой молекулярной массой, состоящий из двух практически идентичных полипептидных цепей (каждая по 220 кДа). Он синтезируется и секретируется печенью, концентрация циркулирующего фибронектина в кровотоке составляет примерно 330мкг/мл плазмы» [38].

«Фибронектин относят к группе адгезивных белков внеклеточного матрикса. Он представлен димерной структурой, функционирующей как молекулярный клей, который соединяет различные молекулы вместе при помощи связывающих доменов. Существуют домены для фибрина, коллагена, гепарина» [38].

«Уровень фибронектина определяют методом твердофазного иммуноферментного анализа. При этом определяется только интактный фибронектин, что составляет всего около двух третьих всего количества фибронектина циркулирующего в кровотоке [38].

Регуляция обмена магния на клеточном и организменном уровне регулируется при помощи генов, «наиболее важными из них являются TRPM6 и TRPM7 (transient receptor potential cation channel), которые контролируют «сборку» и функционирование белков на поверхности клеточных мембран, выполняя роль ионных каналов или рецепторов» [20, 35, 121]. Определение генетических детерминант в структуре магниевых каналов проводилось методом минисеквенирования с детекцией полученных фрагментов ДНК при помощи масс-спектрометрии МАЛДИ-ТОФ на приборе Аутофлекс-III (Брукер, Германия) в фирме "ПИННИ" ("Постгеномные и нанотехнологические инновации"), (генеральный директор, к.б.н. Третьяков В.Е).

С целью контроля за течением беременности и диагностики возможных акушерских осложнений нами выполнялось ультразвукографическое и доплерометрическое исследования трансвагинальным (7 МГц) и абдоминальным датчиками (3,5 МГц) на ультразвуковых аппаратах «Siemens», «MyLab 15», «Picus».

Для оценки гемодинамики в системе мать-плацента-плод информативным является исследование кровотока в маточных артериях и артериях пуповины, а также исследование кровотока в средней мозговой артерии плода. Допплерометрическое исследование кровотока I триместре беременности мы проводили в маточных артериях беременной, а в II и III триместрах, помимо измерения кровотока в маточных артериях, нами оценивался кровоток в артериях пуповины и средней мозговой артерии плода. Отклонения данных показателей от нормативных указывали на риски развития осложнений беременности и развитие плацентарной недостаточности. С целью унификации результатов были использованы: индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) [71]. $ИР (IR) = (S-D)/S$, $ПИ (PI) = (S-D)/M$, где S- систолическое давление, D- диастолическое давление, M – среднее значение между систолическим и диастолическим давлениями. Нормативные показатели представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Нормативные значения ИР (индекса резистентности) и ПИ
(пульсационного индекса) в разные сроки беременности**

Срок беременности	ИР 50перцентиль (5-95)	ПИ 50перцентиль (5-95)
Маточные артерии		
12-13 нед.	0,67 (0,44-0,82)	1,75 (0,99-2,51)
19-20 нед.	0,52 (0,37-0,7)	1,28 (0,66-1,9)
27-28 нед.	0,48 (0,34-0,64)	0,86 (0,55-1,17)
33-34 нед.	0,45 (0,34-0,59)	0,69 (0,49-0,89)
37-38 нед.	0,44 (0,33-0,57)	0,64 (0,45-0,8)
Артерии пуповины		
27-28 нед.	0,67 (0,57-0,78)	1,07 (0,74-1,4)
33-34 нед.	0,6 (0,5-0,74)	0,91 (0,62-1,2)
37-38 нед.	0,57 (0,44-0,7)	0,88 (0,6-1,16)
Средняя мозговая артерия		
27-28 нед.	-	1,99 (1,53-2,45)
33-34 нед.	-	1,93 (1,46-2,39)
37-38 нед.	-	1,78 (1,32-2,24)

«Физиологическое увеличение объема циркулирующей крови в венозном секторе органов малого таза при беременности, а также при наличии ВРВМТ наблюдается гипертензия венозных сосудов, которая распространяется на венозную сеть внутренних половых органов и способствует образованию флебоэктазий. Вены вне матки варикозно расширяются и становятся чрезмерно извитыми» [73, 79].

«При проведении доплерографии в спектральном режиме, в норме в маточных венах регистрируется двухфазный кровоток, который синхронизирован

с дыханием. Среднее значение пиковой систолической скорости кровотока в маточных венах составляет $6,2 \pm 2,1$ см/с [34, 73, 79]. Увеличение объема циркулирующей крови в венозном бассейне органов малого таза, которое усугубляется наличием ВРВМТ, сопровождается значительным снижением скорости кровотока в маточных венах» [73]. Следовательно, снижение пиковой систолической скорости венозного кровотока в маточных венах служит диагностическим критерием ВРВМТ.

«Проявлениями варикозного расширения вен в малом тазу может быть расширение вен аркуатного сплетения сочетающееся с варикозным расширением вен параметрия, венозного сплетения яичников, вен нижних конечностей. В норме диаметр сосудов аркуатного сплетения менее 2мм.» [79]

При проведении ультразвуковой диагностики «расширение аркуатного сплетения мы наблюдаем в виде множественных анэхогенных, с четким контуром округлой или овальной, «червеобразной», вытянутой формы структуры, диаметр которых превышает 2мм. Венозный кровоток в норме имеет монофазный характер, линейная скорость не превышает 10 см/с. При значительной эктазии аркуатных вен регистрируется волнообразная форма спектральной кривой на экране УЗ аппарата» [34, 80]. При проведении пробы с натуживанием у пациентов с ВРВМТ отмечается снижение скоростных показателей, может регистрироваться нулевая скорость кровотока.

«Существует ультразвуковая классификация варикозного расширения вен малого таза [73, 80]:

- 1 степень – диаметр вен любого венозного сплетения малого таза до 5мм;
- 2 степень – диаметр вены от 6 до 10мм при распространенном типе варикозного расширения, или при рассыпной эктазии яичникового сплетения, или при варикозном расширении параметральных вен;
- 3 степень – диаметр вены более 10мм при тотальном типе варикозного расширения или при магистральном типе параметральной локализации». [73, 80]

2.3 Методы статистического анализа

Для статистической обработки результатов настоящего исследования использовали пакет Statistica, версия 13.3 с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Все анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные подвергнуты тщательному анализу. Хранение информации проводилась с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 2010, Microsoft Word 2010 с использованием стандартных пакетов программ.

Для математической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики, с вычислением для каждого количественного параметра среднего значения (M), стандартного отклонения (m), медианы (Me), минимального и максимального значения параметров. При анализе качественных данных определена частота (%). Характер распределения данных оценивали на основании критерия Колмогорова – Смирнова с графической визуализацией кривой нормального распределения. В случае нормального распределения данных использовали параметрические методы статистического анализа; при распределении отличном от нормального - непараметрические методы.

При проверке гипотез для сравнения выборок применяли t - критерий Стьюдента для парных независимых выборок. Доверительные интервалы для средних значений параметров внутри групп обследуемых вычислялись с достоверностью 95%. Достоверность различия средних величин между группами также составила 95%. Статистически значимыми считаются отличия при $P < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $P < 0,01$ (99%-й уровень значимости). При анализе различий по качественным признакам использовался непараметрический критерий кси-квадрат (Пирсона). В некоторых случаях, продиктованных типом распределения исследуемых величин, достоверность различий оценивали методами непараметрической статистики, среди них: Вилсона- Манна- Уитни - критерий в средних тенденциях для независимых выборок и несвязных совокупностей. Для выявления связи между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R). Для определения

вероятности диагностировать предполагаемый признак определяли уровень чувствительности и специфичности.

ГЛАВА III

Оценка результатов обследования пациенток

С целью выявления причин гипوماгнемии мы обследовали беременных с дефицитом магния на наличие у них генетических полиморфизмов (патологии магниевых каналов). Всего было обследовано 90 пациенток с дефицитом магния: 37 человек 1а подгруппы и 53 пациентки 2а подгруппы.

При обследовании пациенток 1а и 2а подгрупп во всех случаях были получены результаты TRPM6 (Ser590X) CC и TRPM7 (Arg736fsX737) GG, то есть ни в одном случае у пациенток на фоне дефицита магния с нДСТ и без патологии соединительной ткани генетической патологии магниевых каналов не было выявлено. Данные результаты позволяют нам сделать вывод о том, что определение патологии магниевых каналов у пациенток с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани и у пациенток с дефицитом магния у гинекологических больных не является специфичным.

Обследуемые пациентки, помимо общепринятых рекомендаций по дотации фолиевой кислоты (400мг/сут) и йода (250мкг/сут), дополнительно получали магниевую соль оротовой кислоты в рекомендуемых в инструкции дозах. При угрозе прерывания беременности пациентки дополнительно получали в 1 триместре микронизированный прогестерон в дозе 400мг в сутки, при угрозе прерывания беременности во 2 и/или 3 триместре – антагонисты кальция (нифедипин 40мг в сутки).

В процессе проведения данной работы на сроке 10-12 недель (с момента включения пациенток в исследование) мы определяли показатели гемостаза такие, как АЧТВ, антитромбин 3, Д-димер, РФМК, фибриноген, МНО, протромбин. Уровни фибриногена, МНО, протромбина в разных группах были сопоставимы, поэтому не представлены в таблицах. Остальные показатели представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Показатели гемостаза у пациенток с ДСТ и без нее у пациенток
обследуемых подгрупп**

Показатели	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
АЧТВ, сек (N= 24-37,5сек)	29,6±4,1	27,4±2,6	27,9±3,5	29,7±4,0
Антитромбин 3, % (N=79,4-112%)	96,9±7,53	94,4±7,7	90,0±5,1	95,5±3,9
Д-димер, мг/л (N= 0-0,5мг/л)	0,4±0,21	0,4±0,1	0,4±0,3	0,3±0,1
РФМК, мг/100мл (N= до 5,5)	7,2±1,9	10,2±2,3	8,8±2,0	7,6±2,9

По представленным результатам видно, что значимых отличий в группах обследуемых пациенток выявлено не было. Обращает на себя внимание только более низкое значение антитромбина 3 у пациенток 2а подгруппы, без ДСТ на фоне дефицита магния, не выходящие за пределы нормативных значений, однако, результаты не достоверные (рисунок 11).

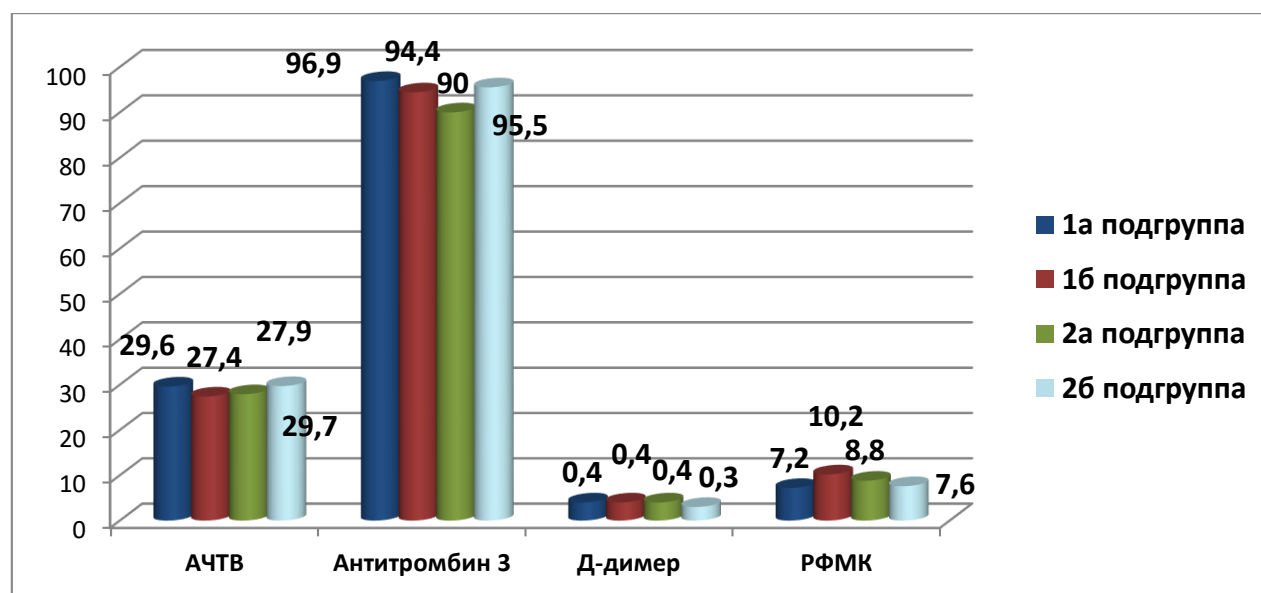


Рис.11 Показатели гемостаза у пациенток с ДСТ и без нее в разных подгруппах

При динамическом наблюдении за пациентками мы повторно определяли показатели гемостаза через 3 (22-24 нед) и 6 месяцев (34-36 нед). Были получены результаты, представленные в нижеприведенных таблицах (таблицы 7, 8, 9, 10).

В течение беременности более значимые изменения уровня АЧТВ, а именно его укорочение, указывающее на тенденцию к гиперкоагуляции, наблюдаются у пациенток 2а подгруппы при отсутствии признаков ДСТ, но на фоне дефицита магния (таблица 7).

Таблица 7

Показатели АЧТВ у пациенток с ДСТ и без нее при динамическом наблюдении

Показатели (N= 24-37,5сек)	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
АЧТВ, сек	29,6±4,1	27,4±2,6	27,9±3,5	29,7±4,0
АЧТВ, сек через 3 мес	27,3±2,5	27,6±1,3	26,6±2,0	29,4±1,7
АЧТВ, сек через 6 мес	27,6±2,6	27,4±1,1	22,2±3,2	28,3±2,3

Укорочение значений АЧТВ у пациентов 2а подгруппы без патологии соединительной ткани, но на фоне дефицита магния, отмечается в большей степени, чем у пациенток с малыми формами ДСТ (рисунок 12).

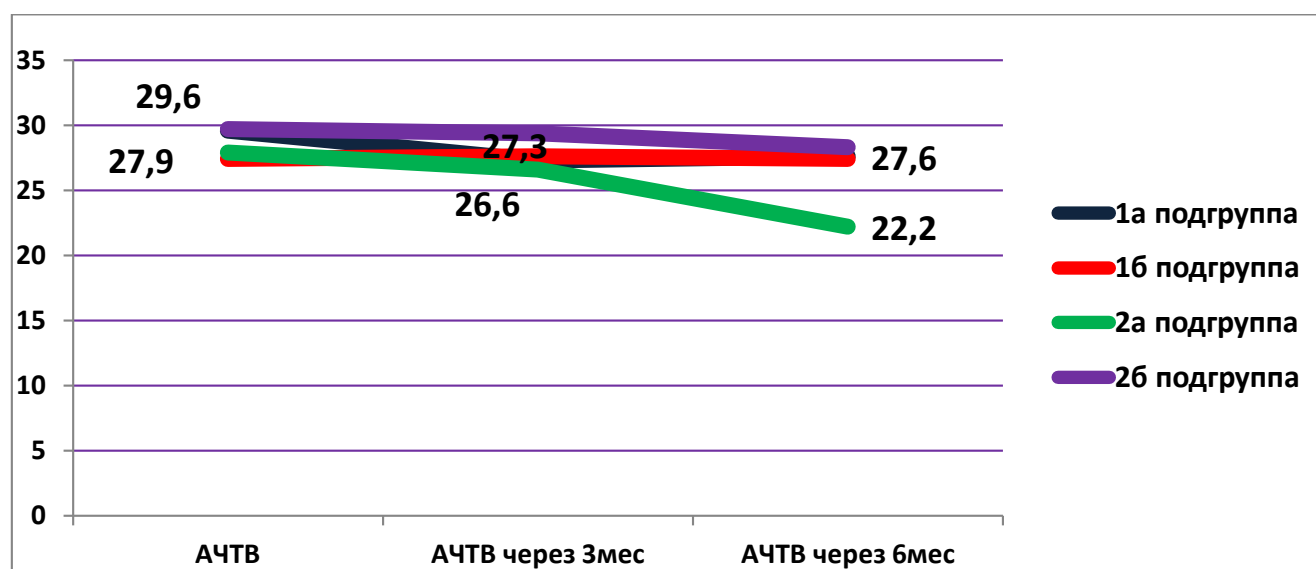


Рис.12 Изменения уровня АЧТВ у обследуемых пациенток во время беременности

При измерении уровня антитромбина 3 также наблюдается его уменьшение, не выходящее за пределы нормативных значений, причем в большей степени у пациенток с ДСТ и на фоне дефицита магния. Что касается пациенток без ДСТ, но имеющие дефицит магния, у них изначально уровень антитромбина 3 был ниже по сравнению с другими группами, поэтому само снижение показателя оказалось не столь значимо. Данные не достоверные (таблица 8).

Таблица 8

Показатели Антитромбина 3 у пациенток в разных подгруппах

Показатели (N=79,4-112%)	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
Антитромбин 3,% 10-12 нед	96,9±7,5	94,4±7,7	90,0±5,1	95,5±3,9
Антитромбин 3,% 22-24 нед	91,5±4,2	93,5±1,2	88,6±2,3	92,7±1,5
Антитромбин 3,% 34-36 нед	87,2±6,7	93,9±2,1	87,5±3,4	90,2±3,3

На рисунке 13 графически изображено изменение уровня антитромбина 3 во время беременности, что указывает на физиологическую гиперкоагуляцию. Мы видим, что у здоровых беременных (2б подгруппа) также происходит его снижение, однако у пациенток с нДСТ и на фоне дефицита магния данные изменения более выраженные.

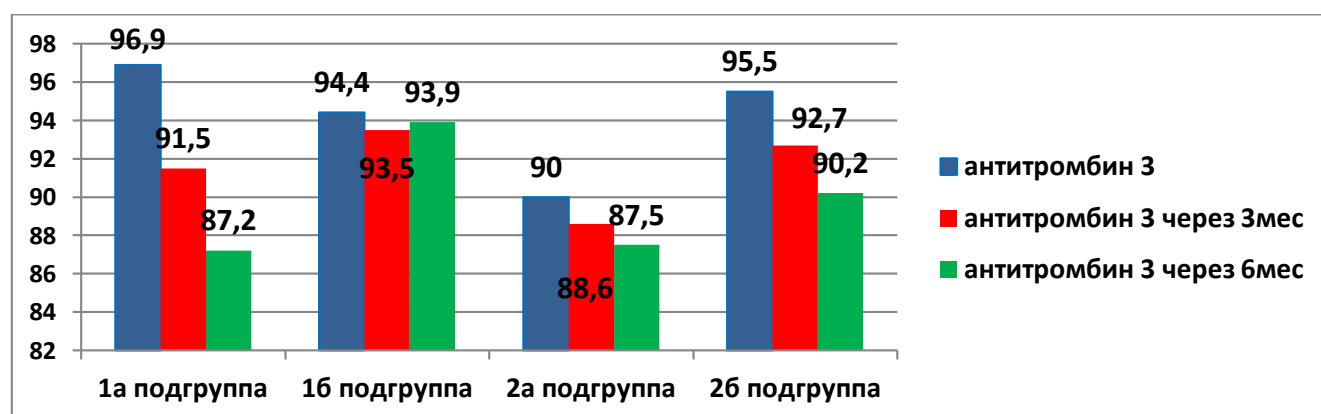


Рис.13 Изменения уровня антитромбина 3 у обследуемых пациенток во время беременности

Известно, что во время беременности отмечается повышение уровня Д-димера, что, по мнению многих авторов [24, 67], не является определяющим в прогнозировании развития гиперкоагуляционного синдрома. Однако, в данном исследовании мы решили проследить за особенностями его изменения у пациенток с нДСТ и без нее (таблица 9).

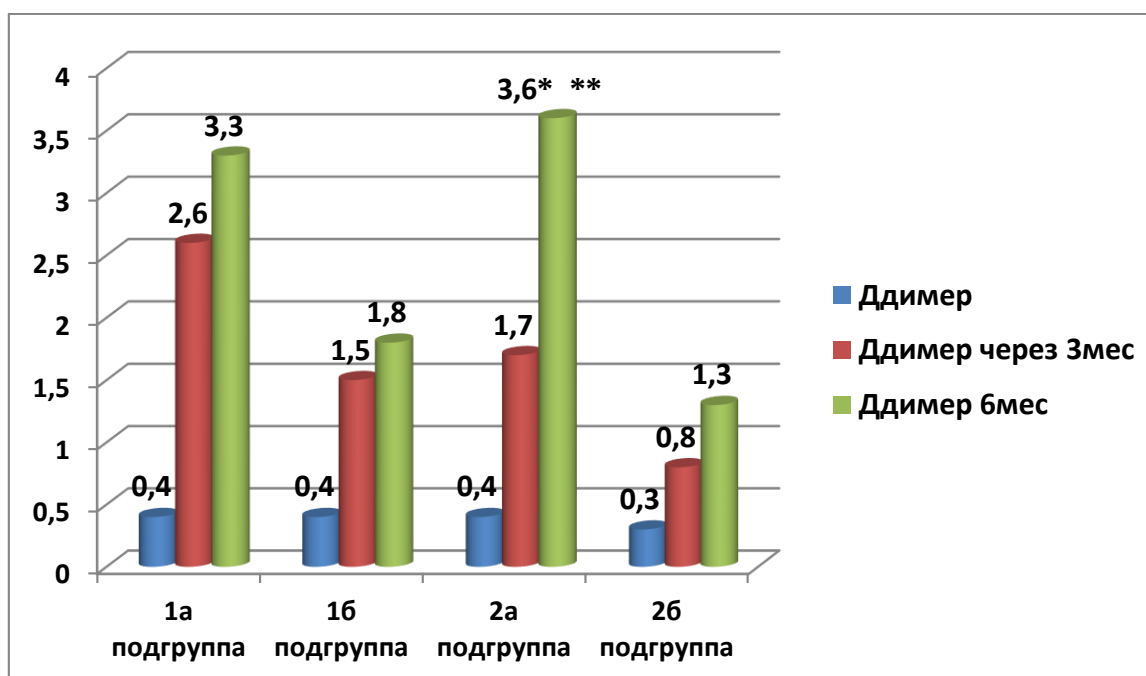
Таблица 9

Показатели Д-димера у пациенток с нДСТ и без нее в разных подгруппах

Показатели	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
Д-димер, мг/л (N= 0-0,5мг/л) 10-12 нед	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,3	0,3±0,1
Д-димер, мг/л 22-24 нед (N= 0-0,9мг/л)	2,6±0,8	1,5±0,7	1,7±0,6	0,8±0,6
Д-димер, мг/л 34-36 нед (N= 0-1,5мг/л)	3,3±1,2*	1,8±0,8	3,6±1,0* **	1,3±0,5

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с результатами той же подгруппы в начале исследования; ** $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими результатами 2б подгруппы

Обращает на себя внимание тот факт, что в течение беременности отмечается статистически значимое повышение уровня Д-димера у пациенток на фоне дефицита магния, как при нДСТ, так и при отсутствии признаков дисплазии соединительной ткани, причем у пациенток 2а подгруппы это повышение статистически значимо выше еще и по сравнению с пациентками 2б подгруппы (рисунок 14).



*Примечание:** $p < 0,05$ по сравнению с результатами той же подгруппы в начале исследования; ** $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими результатами 2б подгруппы

Рис.14 Изменения уровня Д-димера у обследуемых пациенток во время беременности

Также мы определяли изменение уровня РФМК во время беременности у обследуемых пациенток (таблица 10).

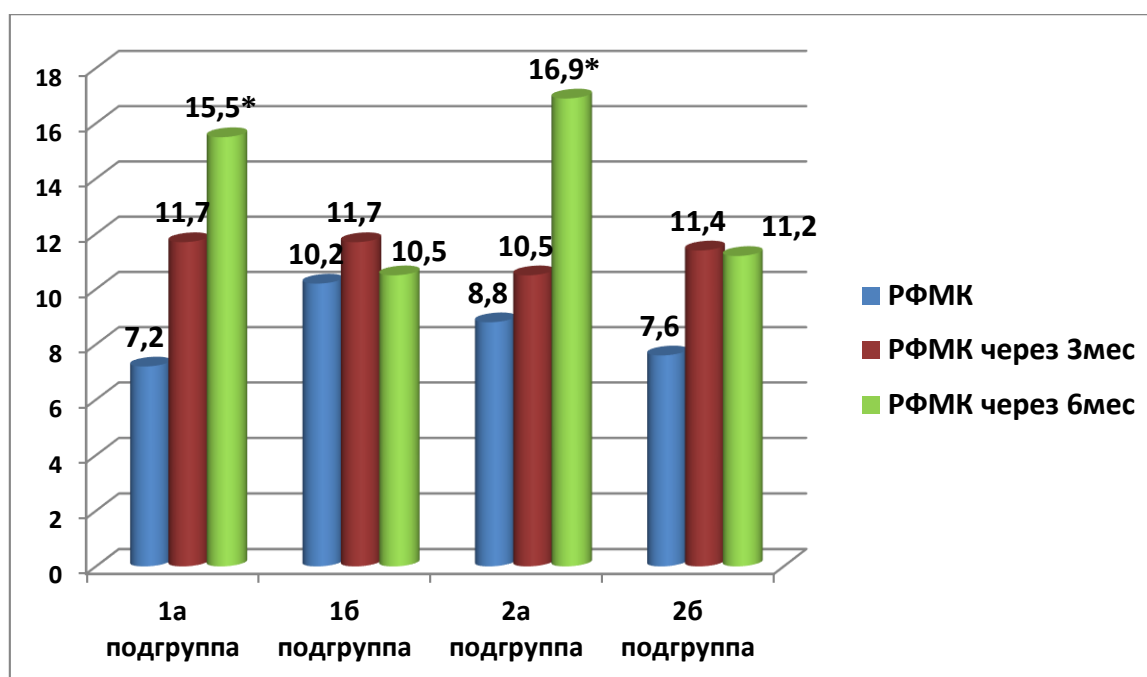
Таблица 10

Показатели РФМК у пациенток с ДСТ и без нее в разных подгруппах

Показатели	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
РФМК, мг/100мл (N= до 5,5) в 10-12 нед	7,2±1,9	10,2±2,3	8,8±2,0	7,6±2,9
РФМК, мг/100мл через 3 месяца (N= до 6,5)	11,7±4,8	11,7±1,2	10,5±3,9	11,4±2,3
РФМК, мг/100мл через 6 месяцев (N= до 7,5)	15,5±3,7*	10,5±3,3	16,9±2,9*	11,2±1,6

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с результатами той же подгруппы в начале исследования

После оценки результатов, представленных на рисунке 15, обращало на себя внимание, что изменения РФМК у пациенток с дефицитом магния прогрессивно увеличивалось, и через 6 месяцев достигло значений, которые статистически значимо выше по сравнению с показателями данной группы в начале исследования. У здоровых беременных также отмечалось физиологическое увеличение уровня РФМК во время беременности. У пациенток с нДСТ с нормальным значением магния изначально показатели РФМК были выше по сравнению со здоровыми беременными, но во время беременности значительного его повышения не отмечалось (рисунок 15).



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с результатами той же группы в начале исследования

Рис.15 Изменения уровня РФМК у обследуемых пациенток во время беременности

Мы также контролировали изменения уровня магния у пациенток в течение беременности на фоне приема магниевой соли оротовой кислоты. Данные представлены в таблице 11.

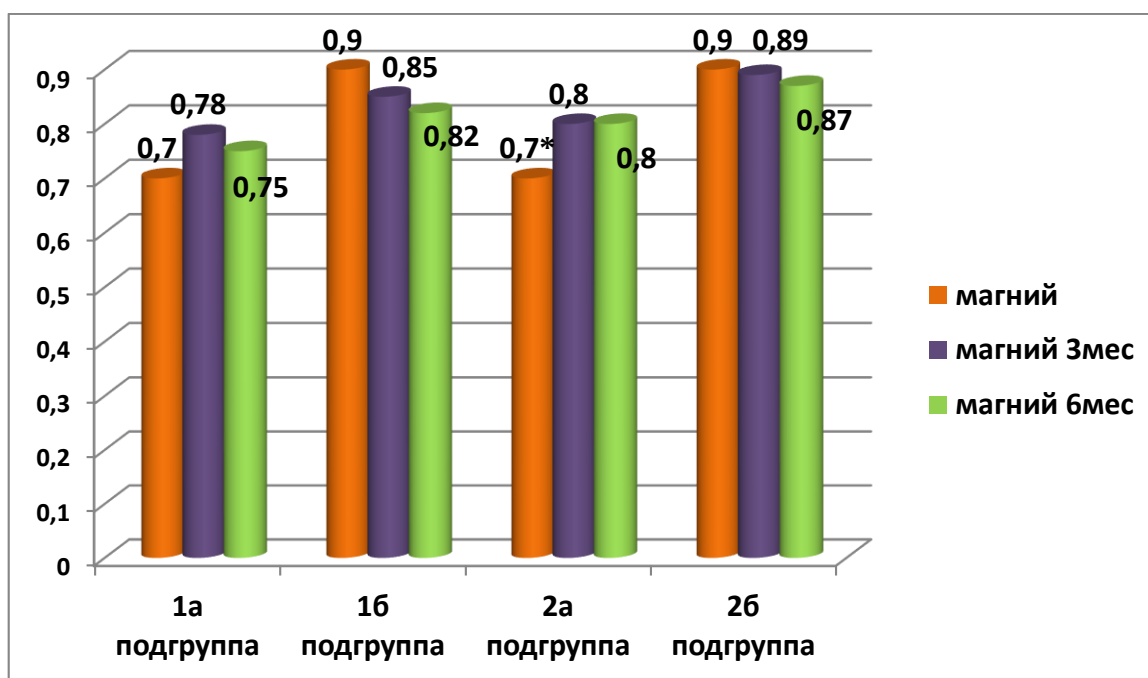
Таблица 11

Уровень Магния в плазме крови у пациенток с ДСТ и без нее в разных подгруппах

Показатели	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
Магний, ммоль/л в 10-12 нед	0,7±0,07	0,9±0,1	0,7±0,06*	0,9±0,08
Магний, ммоль/л через 3 месяца (22-24 нед)	0,78±0,1	0,85±0,1	0,8±0,1	0,89±0,1
Магний, ммоль/л через 6 месяцев (34-36 нед)	0,75±0,2	0,82±0,2	0,8±0,1	0,87±0,1

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими результатами 2б подгруппы

Интересно отметить, что у пациенток при отсутствии дефицита магния даже на фоне приема препаратов отмечалось незначительное постепенное снижение уровня магния. У пациенток 1б подгруппы с нДСТ на 8,9% за 6 месяцев, а у пациенток 2б подгруппы всего на 3,3%. В отличие от описанных результатов у пациенток с дефицитом магния на фоне приема препарата отмечается незначительное повышение уровня магния в плазме крови, правда нормативных показателей не достигает. У пациенток 1а подгруппы с нДСТ на фоне дефицита магния на фоне приема препаратов за 6 месяцев показатель увеличивается на 6,7%, а во 2а подгруппе – на 12,5%, что указывает на то, что пациенткам с нДСТ необходим более длительный прием препаратов магния для восполнения его дефицита (рисунок 16).



*Примечание:** $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими результатами 26 подгруппы

Рис.16 Изменения уровня магния в плазме крови у обследуемых пациенток во время беременности

Далее мы проводили сравнительный анализ результатов, полученных при определении биохимических показателей распада коллагена у беременных с нДСТ и без нее с разным уровнем магния в плазме крови.

Мы определяли уровни фибронектина в крови и уровни гликозаминогликанов и ДПИД в моче. Были получены следующие показатели, представленные в таблицах (таблицы 12, 13, 14).

Самый высокий уровень ДПИД в моче, указывающий на повышенный распад коллагена, отмечается у пациенток с нДСТ, особенно на фоне дефицита магния. У здоровых пациенток во время беременности также отмечалось его повышение, однако не выходящее за рамки нормативных значений.

У пациенток с нДСТ и у беременных без патологии соединительной ткани на фоне гипомagneмии отмечался повышенный уровень ДПИД в моче, который в течение беременности значительно увеличивался, что указывает на повышенный распад коллагена (таблица 12).

Таблица 12

Уровень ДПИД в моче у пациенток с ДСТ и без нее в разных подгруппах

Показатели	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
ДПИД, нмоль/ммоль норма 3,0 – 7,4 в 10-12 нед	7,6±2,8	7,7±3,9	7,6±3,1	4,7±2,1
ДПИД через 3 месяца	9,4±5,0	8,4±1,4	7,8±1,7	5,3±1,7
ДПИД через 6 месяца	11,4±3,7	10,5±5,7	9,4±2,3	5,8±0,7

У беременных с нДСТ и на фоне гипомagneмиемии отмечалось повышение ДПИД на 33,3%, у беременных с нДСТ при нормальном уровне магния в плазме крови на 26,7%, у пациенток без патологии соединительной ткани и на фоне сниженного уровня магния в плазме крови на 19,1%. Интересно отметить, что у здоровых беременных уровень ДПИД в моче также повышался на 19%, но оставался в пределах референсных значений (рисунок 17).

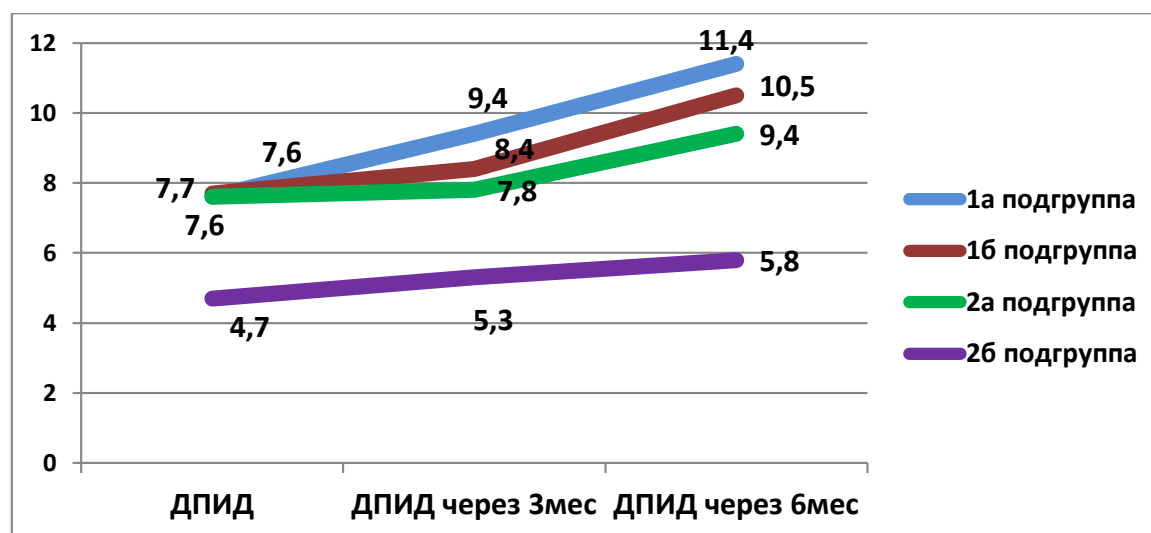


Рис.17 Изменения уровня ДПИД в моче у обследуемых пациенток во время беременности

При проведении сравнительного анализа уровней гликозаминогликанов оказалось, что исходные значения у пациенток с нДСТ и при ее отсутствии, но на фоне дефицита магния статистически значимо выше по сравнению с пациентками контрольной группы (2б подгруппа). Кроме того, такая же тенденция сохраняется через 3 и через 6 месяцев наблюдений (таблица 13).

Таблица 13

Уровень гликозаминогликанов в моче у пациенток с ДСТ и без нее в разных подгруппах

Показатели	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
ГАГ, мг/ммоль в 10-12 нед норма < 7,1	8,4±0,6*	8,2±0,3*	5,3±0,3*	2,8±0,1
ГАГ через 3мес (22-24 нед)	9,1±0,5*	9,3±0,4*	6,7±0,3*	4,2±0,2
ГАГ через 6мес (34-36 нед)	11,3±0,6*	10,2±0,4*	7,2±0,5*	5,6±0,2

*Примечание:** $p < 0,01$ по сравнению с соответствующими результатами 2б подгруппы

Что касается еще одного показателя распада коллагена – фибронектина, который мы определяли в нашем исследовании, то значимых отличий мы не получили, поэтому данный биохимический маркер распада коллагена, по нашему мнению, не стоит рассматривать в качестве прогностического маркера развития возможных осложнений беременности (таблица 14).

Таблица 14

Уровень фибронектина в крови у пациенток с ДСТ и без нее в разных подгруппах

Показатели	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
Фибронектин, мг/мл В 10-12 нед норма 200,0 – 400,0	247±24	252±31	367±32	387±31
Фибронектин, мг/мл через 3мес(22-24 нед)	226±18	263±28	354±36	348±27
Фибронектин, мг/мл через 6мес(34-36 нед)	235±21	237±24	312±28	298±41

Мы также проводили корреляционный анализ Спирмена с целью статистического изучения связи между уровнем магния и уровнем АЧТВ, Д-димера, РФМК, ДПИД (таблица 15).

Таблица 15

Корреляционная зависимость между уровнем магния в плазме крови и некоторыми показателями у пациенток

Показатели	АЧТВ	Д-димер	РФМК	ДПИД
1а подгруппа	rs=0,5;n=37; p>0,05	rs=-0,4; n=21;p>0,05	rs=-0,4; n=53;p>0,05	<u>rs=-0,7;</u> <u>n=44;p<0,05</u>
1б подгруппа	rs=0,3;n=37; p>0,05	rs=-0,4; n=21;p>0,05	rs=-0,5; n=53;p>0,05	rs=-0,5; n=44;p>0,05
2а подгруппа	<u>rs=0,5;n=37;</u> <u>p<0,05</u>	<u>rs=-0,5;</u> <u>n=21;p<0,05</u>	<u>rs=-0,7;</u> <u>n=53;p<0,05</u>	<u>rs=-0,6;</u> <u>n=44;p<0,05</u>
2б подгруппа	rs=0,2; n=37; p>0,05	rs=-0,2; n=21;p>0,05	rs=-0,17; n=53;p>0,05	rs=-0,6; n=44;p>0,05

Оказалось, что методом ранговой корреляции Спирмена не было выявлено статистически значимой зависимости между уровнем магния в плазме крови и

показателями гемостаза у пациенток 1 группы с признаками нДСТ. Значимая корреляция была выявлена между уровнем магния и уровнем ДПИД в моче у пациенток 1а подгруппы. У беременных 2а подгруппы на фоне дефицита магния была выявлена статистически значимая корреляция между уровнем магния в плазме крови и показателями гемостаза и ДПИД в моче. У здоровых беременных корреляционная связь практически отсутствует. Более значимая корреляционная связь между уровнем магния и биохимическим показателем распада коллагена (ДПИД), однако данные не достоверные (таблица 15).

Для оценки гемодинамики в системе мать-плацента-плод мы, помимо традиционного ультразвукового исследования плода в установленные сроки, проводили доплерометрию в сроках 12-13 недель, 24-25 недель и 36-37 недель. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16

Значения ИР (индекса резистентности) и ПИ (пульсационного индекса) у обследуемых пациенток разных подгрупп

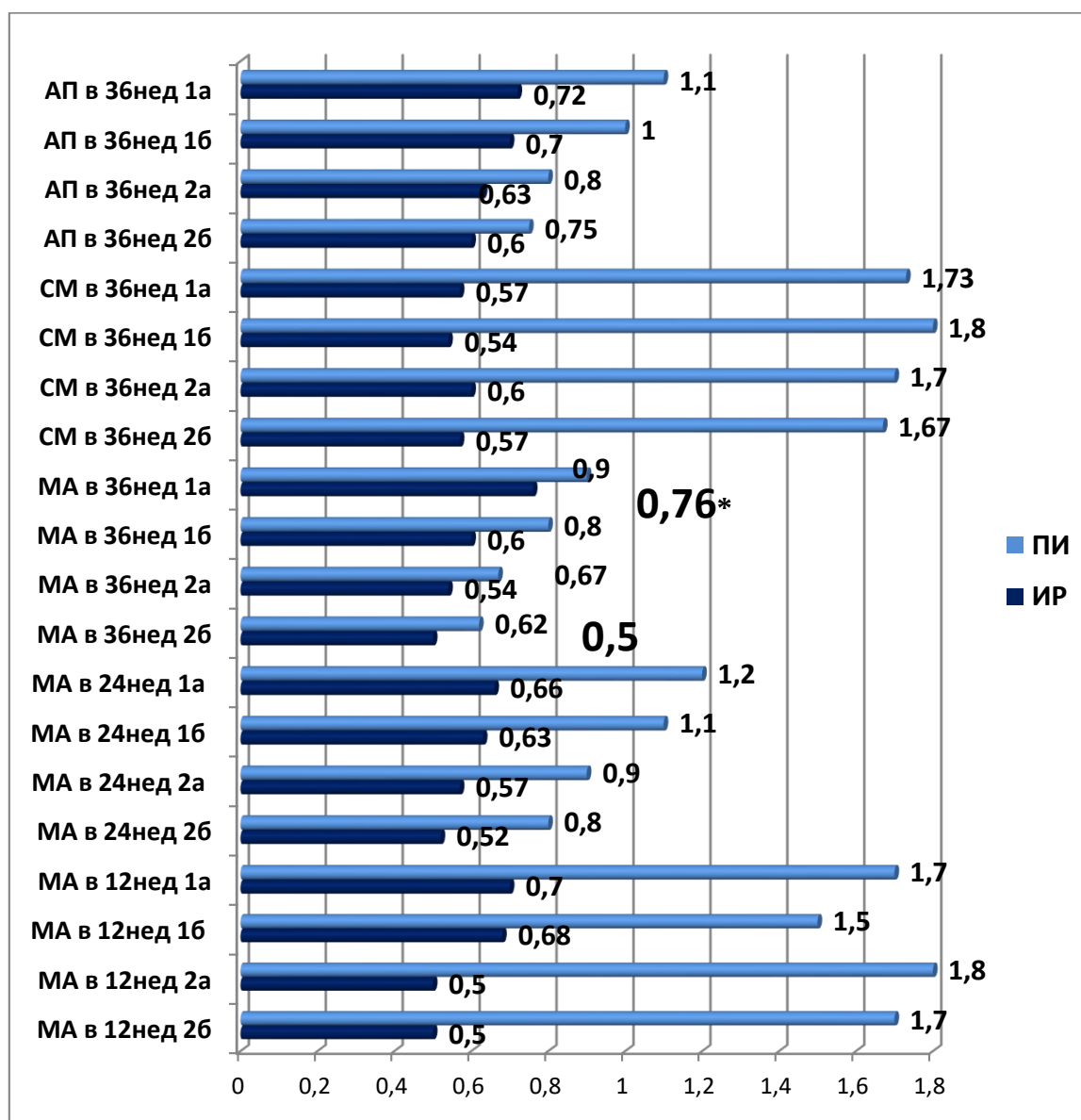
Группы	ИР норма 12-13 недель 0,67 (0,44-0,82)	ПИ норма 12-13 недель 1,75 (0,99-2,51)
Маточные артерии		
1а подгруппа	0,7±0,2	1,7±0,4
1б подгруппа	0,68±0,2	1,8±0,3
2а подгруппа	0,5±0,3	1,5±0,3
2б подгруппа	0,5±0,3	1,4±0,4
Группы	ИР норма 24-25 недель 0,5 (0,35-0,68)	ПИ норма 24-25 недель 0,92 (0,6-1,6)
Маточные артерии		
1а подгруппа	0,66±0,1	1,2±0,3
1б подгруппа	0,63±0,1	1,1±0,3

продолжение таблицы

2а подгруппа	0,57±0,2	0,9±0,2
2б подгруппа	0,52±0,1	0,8±0,2
Группы	ИР норма 36-37 недель 0,44 (0,33-0,57)	ПИ норма 36-37 недель 0,64 (0,45-0,8)
Маточные артерии		
1а подгруппа	0,76±0,1*	0,9±0,2
1б подгруппа	0,6±0,2	0,8±0,2
2а подгруппа	0,54±0,1	0,67±0,1
2б подгруппа	0,5±0,07	0,62±0,1
Группы	ИР норма 36-37 недель 0,57 (0,44-0,7)	ПИ норма 36-37 недель 0,88 (0,6-1,16)
Артерии пуповины		
1а подгруппа	0,72±0,2	1,1±0,2
1б подгруппа	0,7±0,1	1,0±0,3
2а подгруппа	0,63±0,08	0,8±0,1
2б подгруппа	0,6±0,08	0,75±0,1
Группы	ИР норма 36-37 недель 0,57 (0,44-0,7)	ПИ норма 36-37 недель 1,78 (1,32-2,24)
Средняя мозговая артерия		
1а подгруппа	0,57±0,1	1,67±0,3
1б подгруппа	0,54±0,9	1,7±0,4
2а подгруппа	0,6±0,08	1,8±0,4
2б подгруппа	0,57±0,1	1,73±0,3

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с соответствующими результатами 2б подгруппы.

Анализируя полученные результаты, обращает на себя внимание более высокие цифры индекса резистентности и пульсационного индекса в исследуемых сосудах у пациенток с признаками НДСТ по сравнению с пациентками без патологии со стороны соединительной ткани. Однако данные оказались статистически значимыми только по отношению к маточным артериям в сроке беременности 36-37 недель (рисунок 18).



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими результатами 26 подгруппы

Рис.18 Показатели доплерометрии в разные сроки беременности у обследуемых пациенток.

Нами было отмечено, что выраженная плацентарная недостаточность, которая сопровождается нарушением гемодинамики в сосудах плода, в нашем исследовании была обнаружена только у 4 пациенток 1а подгруппы (10,8%). Данные изменения сопровождались нарушениями также и в маточных артериях, что в сочетании с результатами проведенного кардиотокографического исследования послужило причиной родоразрешения данных беременных в сроке 36-37 недель.

В нашем исследовании преждевременные роды были у 3 пациенток с нДСТ (5,2%), несвоевременное излитие вод у 5 (8,6%), аномалии родовой деятельности – у 3 (5,2%), преэклампсия - у 1 (1,7%). У 13 пациенток (22,4%) с нДСТ были травмы шейки матки, влагалища и промежности в родах.

У беременных 2 группы преждевременные роды были у 3 пациенток (3,1%), причем у 2 беременных из 2а подгруппы с дефицитом магния в плазме крови. Несвоевременное излитие вод наблюдалось у 3 пациенток (3,1%), также у 2 на фоне дефицита магния, аномалии родовой деятельности у 4 пациенток (4,1%), причем у 3 пациенток с дефицитом магния, преэклампсия у 1 пациентки (1%). Родовой травматизм шейки матки, влагалища и промежности наблюдался у 12 пациенток (12,4%).

При определении относительного риска для преждевременных родов при сравнении групп пациенток с нДСТ и без нее оказалось, что $RR=2,5$ (ДИ 95%, 1,2-8,0). Несвоевременное излитие вод - $RR=2,8$ (ДИ 95%, 0,7-11,2). Аномалии родовой деятельности - $RR=1,2$ (ДИ 95%, 0,3-5,4). Преэклампсия - $RR=1,7$ (ДИ 95%, 0,1-26,2). Родовой травматизм - $RR=1,8$ (ДИ 95%, 0,9-3,7).

А при сравнении частоты развития осложнений у пациенток на фоне дефицита магния по сравнению со здоровыми пациентками были получены следующие данные: преждевременные роды, $RR=1,7$ (ДИ 95%, 1,1-14,2), несвоевременное излитие вод, $RR=1,7$ (ДИ 95%, 0,2-17,7), аномалии родовой деятельности, $RR=2,5$ (ДИ 95%, 1,2-16,4).

У остальных пациенток роды произошли в сроке 37-40 недель беременности. Данные представлены в таблице 17, рисунке 19.

Таблица 17

Способы родоразрешения пациенток с нДСТ и без нее

Показатели	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
Роды через естественные родовые пути	27 (73%)	15 (71,4%)	41 (77,4%)	39 (88,6%)
Оперативные роды	10 (27%)	6 (28,6%)	12 (22,6%)	5 (11,3%)

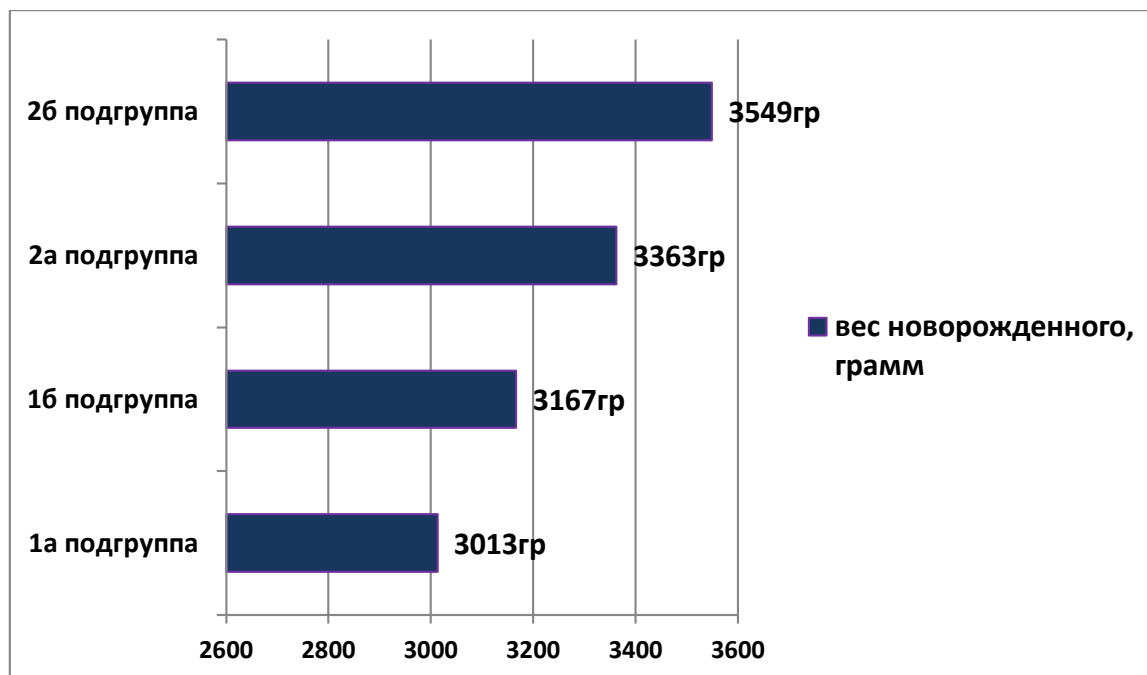


Рис.19 Масса новорожденных у пациенток с нДСТ и без нее.

В 1а подгруппе роды через естественные родовые пути были у 27 беременных (72,97%), оперативное родоразрешение – у 10 (27,03%). Средний вес новорожденного составил 3013 ± 384 грамм (от 2190 до 3880грамм).

В 1б подгруппе роды через естественные родовые пути были у 15 пациенток (71,4%), кесарево сечение было произведено у 6 (28,6%). Средний вес новорожденного 3167 ± 345 грамм (от 2430 до 3740грамм).

Во 2а подгруппе роды были у 41 беременной (77,4%), у 12 (22,6%) – оперативное родоразрешение. Средний вес плода при рождении составил 3363 ± 357 грамм (от 2670 до 4120грамм).

Во 2б подгруппе роды через естественные родовые пути были у 39 пациенток (88,6%), кесарево сечение - у 5 (11,3%). Средний вес при рождении 3549 ± 323 грамм (от 2945 до 4230грамм).

Наибольшее количество оперативных родов отмечено у пациенток с нДСТ. При определении относительного риска оказывается, что $RR=1,6$ (ДИ 95%, 1,1-2,9) по сравнению с пациентками 2 группы. При сравнении количества оперативных родов у пациенток без нДСТ обращает на себя внимание то, что у пациенток с дефицитом магния они проводятся в два раза чаще по сравнению с контрольной группой ($RR=2,0$ (ДИ 95%, 1,2-5,2)).

Мы также проводили корреляционный анализ Спирмена с целью выяснения связи между уровнем магния в плазме крови и весом новорожденных. Оказалось, что отмечается умеренная и заметная корреляционная связь у пациенток с дефицитом магния в плазме крови (таблица 18).

Таблица 18

Корреляционная связь между уровнем магния в плазме крови и массой новорожденных

Группы	Корреляция	p-value
1а подгруппа	<u>0,56*</u>	<u>p=0,03</u>
1б подгруппа	0,2	p>0,05
2а подгруппа	<u>0,47**</u>	<u>p=0,02</u>
2б подгруппа	-	

*Примечание:** заметная корреляционная связь (0,5-0,7); ** умеренная корреляционная связь (0,3-0,5)

Таким образом, в процессе исследования мы попытались выяснить зависимость развития осложнений беременности от наличия у пациентки признаков нДСТ, уровня магния в плазме крови, уровня биохимическим маркеров распада коллагена,

что может помочь в дальнейшем в разработке алгоритма обследования пациенток, планирующих беременность, и подбора адекватного лечения, которое поможет избежать развития осложнений.

Клинические примеры

Пример 1

Беременная Д., 26лет, обратилась в стационар с жалобами на скудные однократные кровяные выделения из половых путей, тянущие боли в животе в течение суток.

Пациентка в момент обращения принимала препараты фолиевой кислоты 400мг в сутки и 200мкг йода в сутки.

В анамнезе: менструация с 13 лет, по 3-5 дней, через 28 дней, регулярные, безболезненные, умеренные по количеству. Детородная функция: 1ая беременность 2 года назад, которая сопровождалась угрозой прерывания беременности, что потребовало неоднократного стационарного лечения, преждевременные роды в 34 недели. Родилась недоношенная девочка, массой 2200грамм, в настоящее время без неврологической патологии. Травмы промежности в родах не было. 2ая беременность – настоящая.

Сопутствующая патология: нефроптоз справа, грыжесечение в детстве по поводу паховой грыжи справа, сколиоз шейного отдела, пролапс митрального клапана без значимой регургитации, не сопровождающийся нарушениями со стороны гемодинамики.

При осмотре обращает на себя внимание астенический тип телосложения, рост 164см, вес 49кг, ИМТ 18,2кг/см². По классификации степени выраженности ДСТ – 14 баллов, что свидетельствует о средней степени тяжести нДСТ. Степень выраженности перинатальных рисков – 14 баллов, что указывает на высокие риски.

При влагалищном исследовании: шейка матки цилиндрическая, плотная, кзади, наружный зев закрыт, матка до 10-11 недель беременности, мягкая, безболезненная. Своды глубокие, выделения из половых путей сукровичные скудные.

Проведено клинико – лабораторно-инструментальное обследование: магний 0,62 ммоль/л, АЧТВ 27,3с, Антитромбин 93,1%, Д-димер 0,6мг/л, РФМК 8,9мг/100мл, ДПИД в моче 7,8ммоль/л, гликозаминогликаны 8,9мг/ммоль.

При проведении УЗИ органов малого таза: беременность 10-11 недель, ретрохориальная гематома. При доплерометрии: индекс резистентности в маточных артериях 0,68, пульсационный индекс – 1,8.

Диагноз: Беременность 10-11 недель. Начавшийся самопроизвольный выкидыш. Недифференцированная ДСТ средней степени тяжести. Пролапс митрального клапана без регургитации.

Рекомендовано: продолжить прием препаратов фолиевой кислоты 400мг в сутки и 200мкг йода в сутки. Дополнительно микронизированный прогестерон 400мг в сутки вагинально, препараты магния по 2т x 3 раза в сутки, аскорбиновая кислота 500мг в сутки, витамин Д 2тыс ЕД в сутки. Симптомы начавшегося самопроизвольного выкидыша на фоне проводимой терапии были купированы в течение 4 дней.

Через 3 месяца (срок беременности 23-24 недель) результаты клинико-лабораторных исследований были следующие: магний 0,7 ммоль/л, АЧТВ 25,6с, Антитромбин 90,3%, Д-димер 2,2мг/л, РФМК 14,8мг/100мл, ДПИД в моче 10,1ммоль/л, гликозаминогликаны 9,6мг/ммоль.

При проведении УЗИ плода патологии не выявлено. При доплерометрии – индекс резистентности в маточных артериях 0,7, пульсационный индекс – 1,5.

Диагноз: Беременность 23-24 недель. Недифференцированная ДСТ средней тяжести. Пропалс митрального клапана без регургитации. Плацентарная недостаточность Iст.

Рекомендовано: продолжить прием препаратов фолиевой кислоты 400мг в сутки и 250мкг йода в сутки, препараты магния по 2т х 3 раза в сутки, аскорбиновая кислота 500мг в сутки, витамин Д 2тыс ЕД в сутки. Микронизированный прогестерон 400мг в сутки вагинально в течение 2 недель, далее при динамическом наблюдении решить вопрос о дальнейшем его назначении.

Через 6 месяцев (срок беременности 35-36 недель) результаты клинικο-лабораторных исследований были следующие: магний 0,72 ммоль/л, АЧТВ 24,8с, Антитромбин 86,9%, Д-димер 3,0мг/л, РФМК 18,4мг/100мл, ДПИД в моче 12,6нмоль/л, гликозаминогликаны 11,9мг/ммоль.

При проведении УЗИ плода патологии не выявлено. При доплерометрии – индекс резистентности в маточных артериях 0,72, пульсационный индекс – 0,9.

Диагноз: Беременность 35-36 недель. Недифференцированная ДСТ средней тяжести. Пропалс митрального клапана без регургитации. Плацентарная недостаточность Iст.

Рекомендовано: продолжить прием препаратов фолиевой кислоты 400мг в сутки и 200мкг йода в сутки, препараты магния по 2т х 3 раза в сутки, аскорбиновая кислота 500мг в сутки, витамин Д 2тыс ЕД в сутки.

В 37 недель началась родовая деятельность, родилась недоношенная девочка 2740грамм, 43см. Состояние новорожденной оценивалось удовлетворительным. После родов при осмотре родовых путей был обнаружен боковой разрыв шейки матки, ушит.

Таким образом, наличие нДСТ, дефицита магния, повышенных уровней маркеров распада коллагена определяет течение беременности, отмечается повышение коагуляционной активности, изменения при доплерометрии.

В послеродовом периоде пациентке рекомендуется продолжить прием препаратов, способствующих нормализации синтеза коллагена под контролем определения ДПИД и гликозаминогликанов в моче, также препараты, восполняющие дефицит магния, контроль гемостаза. Планирование последующей беременности при полном восполнении дефицита магния.

Пример 2

Беременная С., 31год, состоит на учете по беременности в ЖК. Пришла на прием к врачу с жалобами на тянущие боли в животе в течение 2-3 дней периодические скудные кровяные выделения из половых путей.

Пациентка в момент обращения принимала препараты фолиевой кислоты 400мг в сутки и 200мкг йода в сутки. Самостоятельно принимает транексамовую кислоту по 1гр однократно при появлении кровяных выделений.

В анамнезе: менструация с 12 лет, по 2-5 дней, через 30 дней, регулярные, безболезненные, умеренные по количеству. Детородная функция: 1ая беременность 3 года назад, которая сопровождалась угрозой прерывания беременности, лечение проводилось амбулаторно, оперативное родоразрешение в сроке 39недель по поводу преэклампсии, вес плода при рождении 3010грамм. 2ая беременность – настоящая.

Сопутствующая патология: хронический геморрой, грыжесечение в детстве по поводу пупочной грыжи, пропалс митрального клапана без значимой регургитации, не сопровождающийся нарушениями со стороны гемодинамики.

При осмотре обращает на себя астенический тип телосложения, рост 160см, вес 48кг, ИМТ 18,75кг/см². По классификации степени выраженности ДСТ – 10 баллов, что свидетельствует о средней степени тяжести нДСТ. Степень выраженности перинатальных рисков – 12 баллов, что указывает на высокие риски.

При влагалищном исследовании: шейка матки коническая, плотная, кзади, наружный зев закрыт, матка до 9-10 недель беременности, мягкая, безболезненная. Своды глубокие, выделения из половых путей сукровичные скудные.

Проведено клинико – лабораторно-инструментальное обследование: магний 0,85 ммоль/л, АЧТВ 26,2с, Антитромбин 95,2%, Д-димер 0,5мг/л, РФМК 9,3мг/100мл, ДПИД в моче 7,7нмоль/л, гликозаминогликаны 8,4мг/ммоль.

При проведении УЗИ органов малого таза: беременность 9-10недель, ретрохориальная гематома. При доплерометрии: индекс резистентности в маточных артериях 0,7, пульсационный индекс – 2,1.

Диагноз: Беременность 9-10 недель. Начавшийся самопроизвольный выкидыш Рубец на матке после операции кесарево сечение. Недифференцированная ДСТ средней тяжести. Пропалс митрального клапана без регургитации. Хронический геморрой.

Рекомендовано: продолжить прием препаратов фолиевой кислоты 400мг в сутки и 200мкг йода в сутки. Дополнительно микронизированный прогестерон 400мг в сутки вагинально, препараты магния по 2т x 3 раза в сутки, препараты кальция, витамин Д 2тыс ЕД в сутки.

Через 3 месяца (срок беременности 22-23 недель) результаты клинико-лабораторных исследований были следующие: магний 0,8 ммоль/л, АЧТВ 26,0с, Антитромбин 94,2%, Д-димер 1,6мг/л, РФМК 11,5мг/100мл, ДПИД в моче 9,9нмоль/л, гликозаминогликаны 9,5мг/ммоль.

При проведении УЗИ плода патологии не выявлено. При доплерометрии – индекс резистентности в маточных артериях 0,7, пульсационный индекс – 1,5.

Диагноз: Беременность 23-24 недель. Рубец на матке после операции кесарева сечения. Недифференцированная ДСТ средней тяжести. Пропалс митрального клапана без регургитации. Хронический геморрой. Плацентарная недостаточность Iст.

Рекомендовано: продолжить прием препаратов фолиевой кислоты 400мг в сутки и 200мкг йода в сутки, препараты магния по 2т x 3 раза в сутки, аскорбиновая кислота 500мг в сутки, витамин Д 2тыс ЕД в сутки.

Через 6 месяцев (срок беременности 34-35 недель) результаты клинико-лабораторных исследований были следующие: магний 0,76 ммоль/л, АЧТВ 25,4с, Антитромбин 93,5%, Д-димер 1,9мг/л, РФМК 14,8мг/100мл, ДПИД в моче 11,7нмоль/л, гликозаминогликаны 11,3мг/ммоль.

При проведении УЗИ плода патологии не выявлено. При доплерометрии – индекс резистентности в маточных артериях 0,68, пульсационный индекс – 0,9.

Диагноз: Беременность 35-36 недель. Головное предлежание. Рубец на матке после операции кесарева сечения. Недифференцированная ДСТ средней тяжести. Пропалс митрального клапана без регургитации. Хронический геморрой. Плацентарная недостаточность Iст.

Рекомендовано: продолжить прием препаратов фолиевой кислоты 400мг в сутки и 200мкг йода в сутки, препараты магния по 2т x 3 раза в сутки, витамин Д 2тыс ЕД в сутки.

В 39-40 недель произведено плановое кесарево сечение (по поводу рубца на матке). Родилась доношенная девочка 3050грамм.

Таким образом, отягощенный акушерский анамнез, наличие нДСТ, дефицита магния, повышенных уровней маркеров распада коллагена определяет течение беременности, отмечается повышение коагуляционной активности, изменения при доплерометрии.

В период после родов пациентке рекомендуется продолжить прием препаратов, направленных на нормализацию синтеза коллагена под контролем определения ДПИД и гликозаминогликанов в моче, также препараты, восполняющие дефицит магния, контроль гемостаза. Планирование последующей беременности по полному восполнению дефицита магния.

Пример 3

Беременная А., 29 лет, обратилась в стационар с жалобами на кровяные выделения из половых путей, тянущие боли в нижних отделах живота.

Пациентка в момент обращения принимала препараты фолиевой кислоты 400 мг в сутки и 200 мкг йода в сутки.

В анамнезе: менструация с 13 лет, по 5-6 дней, через 28-30 дней, регулярные, безболезненные, обильные по количеству. Детородная функция: 1ая беременность – настоящая. Беременность наступила в течение 1,5 лет регулярной половой жизни и отсутствия контрацепции. По поводу первичного бесплодия к специалистам не обращалась.

Сопутствующая патология: отрицает.

При осмотре нормостеничного телосложения, рост 166 см, вес 56 кг, ИМТ 20,3 кг/см². Степень выраженности перинатальных рисков – 6 баллов, что указывает на средние риски.

При влагалищном исследовании: шейка матки коническая, плотная, кзади, наружный зев закрыт, матка до 11-12 недель беременности, мягкая, безболезненная. Своды глубокие, выделения из половых путей кровяные, скудные.

Проведено клиничко – лабораторно-инструментальное обследование: магний 0,65 ммоль/л, АЧТВ 27,8 с, Антитромбин 90,0%, Д-димер 0,5 мг/л, РФМК 9,0 мг/100 мл, ДПИД в моче 7,2 ммоль/л, гликозаминогликаны 6,2 мг/ммоль.

При проведении УЗИ органов малого таза: беременность 11-12 недель, ретрохориальная гематома. При доплерометрии: индекс резистентности в маточных артериях 0,64, пульсационный индекс – 1,8.

Диагноз: Беременность 11-12 недель. Начавшийся самопроизвольный выкидыш.

Рекомендовано: продолжить прием препаратов фолиевой кислоты 400 мг в сутки и 200 мкг йода в сутки. Дополнительно микронизированный прогестерон 400 мг в сутки вагинально, препараты магния по 2 т х 3 раза в сутки, препараты кальция, витамин Д 2 тыс ЕД в сутки.

Через 3 месяца (срок беременности 24-25 недель) результаты клиничко-лабораторных исследований были следующие: магний 0,74 ммоль/л, АЧТВ 25,8 с, Антитромбин 88,4%, Д-димер 1,8 мг/л, РФМК 14,7 мг/100 мл, ДПИД в моче 8,7 ммоль/л, гликозаминогликаны 7,0 мг/ммоль.

При проведении УЗИ плода патологии не выявлено. При доплерометрии – индекс резистентности в маточных артериях 0,6, пульсационный индекс – 1,1.

Диагноз: Беременность 23-24 недель.

Рекомендовано: продолжить прием препаратов фолиевой кислоты 400 мг в сутки и 200 мкг йода в сутки, препараты магния по 2 т х 3 раза в сутки, аскорбиновая кислота 500 мг в сутки, витамин Д 2 тыс ЕД в сутки.

Через 6 месяцев (срок беременности 36-37 недель) результаты клиничко-лабораторных исследований были следующие: магний 0,78 ммоль/л, АЧТВ 23,8 с, Антитромбин 86,2%, Д-димер 3,2 мг/л, РФМК 18,3 мг/100 мл, ДПИД в моче 10,3 ммоль/л, гликозаминогликаны 8,1 мг/ммоль.

При проведении УЗИ плода патологии не выявлено. При доплерометрии – индекс резистентности в маточных артериях 0,67, пульсационный индекс – 0,7.

Диагноз: Беременность 35-36 недель. Головное предлежание. Плацентарная недостаточность I ст.

Рекомендовано: продолжить прием препаратов фолиевой кислоты 400 мг в сутки и 200 мкг йода в сутки, препараты магния по 2 т х 3 раза в сутки, витамин Д 2 тыс ЕД в сутки.

В 38 недель началась родовая деятельность, родовое излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности. Родился доношенный мальчик 3150 грамм.

При осмотре родовых путей – разрыв шейки матки.

Таким образом, наличие гипомagneмии у пациентки, даже при отсутствии сопутствующей патологии и признаков несостоятельности соединительной ткани,

приводит к повышению биохимических маркеров распада коллагена, нарастает тенденция к гиперкоагуляции, развиваются признаки плацентарной недостаточности, что определяет течение беременности и родов.

В период после родов пациентке рекомендуется продолжить прием препаратов, направленных на восполнение дефицита магния. Планирование последующей беременности при полном восполнении дефицита магния.

ГЛАВА IV

Сравнительный анализ и обсуждение полученных результатов

«Дисплазия соединительной ткани (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 (ВКМ) (волокон и основного вещества гелеобразной среды) с проградентными морфофункциональными изменениями различных систем и органов» [33, 77, 97, 119, 153, 158].

Дисплазии соединительной ткани и на сегодняшний день проблема достаточно обсуждаемая, притягивающая интерес исследователей, что «связано с широкой распространенностью отдельных ее проявлений среди населения и колеблется от 26 до 80% по мнению различных авторов» [6, 35, 62, 76, 98]. Высокая распространенность данного процесса в популяции может провоцировать развитие ряда других заболеваний. Поэтому к нДСТ проявляют высокий интерес в области кардиологии, неврологии, ревматологии и пульмонологии [12, 33, 182].

Синтез коллагена состоит из нескольких этапов и на каждом из этих этапов имеется контроль, который «зависит от специфических ко-факторов, сопровождающих эти процессы (аскорбиновая кислота, медь, кальций, железо и т.д.), одна из определяющих ролей принадлежит магнию» [11, 104, 107, 116, 136]. «Магний участвует в важных биохимических и физиологических процессах организма и является важным элементом. Магний участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обменах, играет роль во многих клеточных процессах» [9, 17, 36, 52, 70, 98]. Дефицит магния приводит к нарушению обмена веществ почти во всех системах, что связано с тем, что магний нормализует функцию почти всех органов и систем в организме и выступает в качестве универсального регулирующего фактора. Магний играет значительную роль во всех системах организма [9, 96, 147, 167].

Недостаточное количество магния в организме беременной сопровождается различными осложнениями при вынашивании беременности и в родах. Известно, что при гипомагниемии наблюдается «повышение тонуса миометрия, чаще встречаются преждевременные роды, возможно развитие преэклампсии и эклампсии, аритмии, артериальной гипертензии беременных, мышечных судорог, избыточной прибавки массы тела, гестационного диабета и др.» [44, 64, 105].

Несмотря на высокую распространенность нДСТ среди населения и на разработанные специальные диагностические критерии ДСТ, основанные на клинических проявлениях, распознаваемость данного патологического процесса составляет не более 2,4% [35, 76, 81, 87, 90].

Сложность диагностики синдрома ДСТ объясняется отсутствием единых диагностических критериев. В связи с тем, что распознаваемость ДСТ достаточно низкая, очевидна необходимость биохимического исследования метаболизма структурных компонентов соединительной ткани с целью повышения возможностей диагностики. Кроме того, данные методы могут помочь при динамическом наблюдении за пациентками, для оценки эффективности проводимых мероприятий по профилактике осложнений, связанных с ДСТ, и составления прогноза течения диспластического процесса [28, 70, 81]. На сегодняшний день известно много возможных биохимических маркеров нарушенного синтеза коллагена, однако, в основном они могут быть отнесены к маркерам остеопороза. Отсутствие наиболее значимых биохимических маркеров распада коллагена в определении прогнозов в развитии осложнений со стороны беременности и родов явилось решающим в проведении данной работы.

Данное исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова (руководитель – проф., д.м.н. Доброхотова Ю.Э.). Подбор пациенток проводился в отделении гинекологии ГКБ № 1 имени Н.И.Пирогова, а также в медицинском центре «Здоровая семья» г. Москвы с 2011 по 2019гг.

Всего было обследовано 155 беременных, часть из которых обратилась в гинекологическое отделение с жалобами, характерными для угрозы прерывания

беременности, другая часть пациенток обратилась для постановки на учет по ведению беременности. Все 155 беременных были включены в исследование официально на сроке 10-12 недель и наблюдались до момента родоразрешения.

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от наличия у них признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) или нет. В 1 группу вошли 58 беременных (37,4%) с несиндромными формами ДСТ. Во 2 группу вошли 97 беременные (62,6%), у которых не было признаков проявления ДСТ.

Каждая группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия у беременных дефицита магния. 1а подгруппу составили 37 пациенток (63,8%) с дефицитом магния в плазме крови, в 1б подгруппу вошли 21 пациентка (36,2%) с ДСТ, но с нормальным количеством магния в плазме крови. 2а подгруппу составили 53 беременных (54,6%) с дефицитом магния, 2б подгруппу – 44 здоровых беременных (45,4%) без признаков ДСТ и при отсутствии дефицита магния в плазме крови (контрольная группа).

Средний возраст пациенток по группам не имел достоверных отличий.

Проявления ДСТ у пациенток 1 группы были не столь выраженными. У 36 пациенток (62,1%) была легкая степень проявлений нДСТ, у 22 (37,9%) – средней степени.

При сборе анамнеза принципиальных отличий в менструальной функции не было. Все показатели были сопоставимы.

При сборе репродуктивного анамнеза выяснилось, что у пациенток с нДСТ отмечается статистически значимое более высокое количество самопроизвольных выкидышей в анамнезе по сравнению с пациентками 2й группы, что подтверждается также данными, представленными в источниках литературы [4, 14, 44, 133].

Известно, что наибольшие диагностические коэффициенты в постановке диагноза нДСТ играют такие проявления ДСТ, как сколиоз позвоночника с юности и сколиоз шейно-грудного отдела, пролапс митрального клапана, миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей. Поэтому в данном исследовании мы определяли частоту встречаемости у обследуемых пациенток именно

вышеперечисленных данных проявлений [76]. Оказалось, что частота встречаемости сколиоза, наличие анатомического узкого таза у пациенток с нДСТ наблюдается достоверно чаще по сравнению с пациентками без ДСТ. Проплапс митрального клапана, варикозная болезнь вен нижних конечностей также встречается чаще у пациенток, однако данные не достоверны.

При расчете относительного риска наличия того или иного признака ДСТ у пациенток с нДСТ и без нее оказалось, что RR для сколиоза равен 5 (ДИ 95%, 1,7-14,8), чувствительность данного признака 75%, специфичность 66,9%; RR при наличии анатомически узкого таза 4,5 (ДИ 95%, 1,2-16,1), чувствительность признака 72,7%, чувствительность 65,3%; RR при миопии 1,2 (ДИ 95% 0,7-1,8), чувствительность признака 40,8%, специфичность 64,2%; RR при ПМК 3,3 (ДИ 95%, 1,1-10,6), чувствительность 66,7%, специфичность 65%; RR при варикозной болезни вен нижних конечностей - 1,7 (ДИ%, 0,7-3,8), чувствительность 50%, специфичность 64,4%. Наибольшая чувствительность отмечается у беременных при наличии сколиоза, анатомически узкого таза, при ПМК, что указывает на вероятность нДСТ у пациентки при наличии данных признаков. Надо отметить, что специфичность практически одинаковая при всех признаках, что указывает на то, что при отсутствии перечисленных симптомов можно говорить об отсутствии нДСТ у пациенток с вероятностью 64,2 - 66,9%.

При постановке на учет по ведению беременности проводилась оценка перинатальных факторов риска в баллах, от количества которых зависела степень риска развития осложнений во время беременности. При расчёте относительного риска (RR), оказалось, что вероятность наличия высокого риска перинатальных потерь почти в 2 раза выше у пациенток с признаками ДСТ по сравнению с беременными без ДСТ, RR=1,9 (ДИ 95%, 1,6-2,4).

У пациенток с нДСТ была выявлена низкая плацентация статистически значимо чаще по сравнению с пациентками 2 группы, $p < 0,05$. Такую частоту встречаемости данного состояния у пациенток с признаками ДСТ можно объяснить, по всей видимости, частотой самопроизвольных выкидышей у пациенток с нДСТ и высоким инфекционным индексом [35].

Надо отметить, что частота развития угрозы прерывания беременности у пациенток с нДСТ встречается статистически значимо чаще по сравнению с пациентками без ДСТ, $p < 0,05$, $RR=2,0$ (ДИ 95%, 1,2-3,1).

При определении ИМТ данные в обеих группах были сопоставимы, однако обращало на себя внимание, что у пациенток с нДСТ имеется склонность к низким значениям ИМТ, что является характерным признаком ДСТ, в отличие от пациенток без патологии соединительной ткани, где отмечается достаточно большой разброс ИМТ, вплоть до ожирения 3 степени.

Мы обследовали пациенток на наличие генетических тромбофилий, для выяснения частоты их встречаемости у пациенток с ДСТ и без ДСТ, а также с целью исключения возможного их влияния на развитие гиперкоагуляционного синдрома при беременности в процессе нашего исследования. У 4 пациенток (6,9%) 1 группы, и у 2 (2,1%) во 2 группе были выявлены мутации, которые были малозначимые в отношении влияния на гемостаз беременных. Отличие в группах оказалось не достоверно.

С целью выявления дефицита магния определяют уровень магния в периферической крови. Известны несколько способов определения уровня магния, в том числе в сыворотке и плазме крови. В настоящее время в клинической практике все чаще прибегают к определению уровня магния в плазме, что считается более физиологичным по сравнению с определением уровня магния в сыворотке, так как он взаимодействует с белками плазмы крови.

В зависимости от содержания магния в плазме группы были разделены на подгруппы. При показателях ниже 0,8 ммоль/л мы относили пациенток в группу с дефицитом магния. При показателях 0,8 ммоль/л и выше – в группу с нормальным содержанием магния в плазме.

1а подгруппу составили 37 пациенток (63,8%) с нДСТ и дефицитом магния в плазме крови, в 1б подгруппу вошли 21 пациентки (36,2%) с ДСТ, но с нормальным уровнем магния в плазме крови. 2а подгруппу составили 53 беременных (54,6%) с дефицитом магния, 2б подгруппу – 44 здоровых беременных (45,4%) без признаков ДСТ и при отсутствии дефицита магния в плазме крови (контрольная группа).

При более подробном анализе, уже с учетом наличия дефицита магния в плазме крови были сделаны интересные выводы о том, что статистически значимо большее количество самопроизвольных аборт в анамнезе было у пациенток с ДСТ независимо от уровня магния в плазме крови по сравнению с пациентками контрольной группы. Угроза прерывания беременности статистически значимо чаще наблюдается у беременных с ДСТ и у пациенток без признаков ДСТ, но при наличии дефицита магния.

При определении относительного риска оказалось, что вероятность самопроизвольного аборта у пациенток с ДСТ на фоне дефицита магния почти в 2 раза выше по сравнению с пациентками без ДСТ, но на фоне дефицита магния ($RR=1,6$ (ДИ 95%, 1,2-3,3)), RR развития угрозы прерывания беременности = 1,4 (ДИ 95%, 1,0-2,3). То есть вероятность развития данных осложнений велика как у пациенток с ДСТ, так и у пациенток без ДСТ, но на фоне дефицита магния.

При сравнении пациенток без дефицита магния выяснилось, что RR для самопроизвольного выкидыша в анамнезе для пациенток с ДСТ = 2,8 (ДИ 95%, 1,1-7,0), RR для угрозы прерывания беременности = 4,7 (ДИ 95%, 1,6-13,7). То есть определяющим в развитии данных патологических состояний является наличие ДСТ в большей степени, а при отсутствии ДСТ определяющим является дефицит магния.

При расчете относительного риска развития угрозы прерывания беременности у пациенток без ДСТ на фоне дефицита магния и при его нормальном значении, RR оказывается равным 3,7 (ДИ 95%, 1,4-10,2), что указывает на большое влияние уровня магния на нормальное течение беременности у пациенток без признаков ДСТ.

В ходе дальнейшего исследования с целью выявления возможной генетической патологии магниевых каналов мы обследовали с дефицитом магния 90 пациенток. Определение генетических детерминант в структуре магниевых каналов, их патологию, проводили методом минисеквенирования с детекцией полученных фрагментов ДНК при помощи масс-спектрометрии МАЛДИ-ТОФ на

приборе Аутофлекс-III (Брукер, Германия), фирма "ПИННИ" ("Постгеномные и нанотехнологические инновации"), (генеральный директор, к.б.н. В.Е. Третьяков).

При обследовании пациенток во всех случаях были получены результаты TRPM6 (Ser590X) CC и TRPM7 (Arg736fsX737) GG, то есть ни в одном случае у пациенток с ДСТ и без патологии соединительной ткани на фоне дефицита магния не было выявлено генетической патологии магниевых каналов. Данные результаты позволяют нам сделать вывод о том, что определение патологии магниевых каналов у пациенток с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани и у пациенток с дефицитом магния у гинекологических больных не является специфичным.

Обследуемые пациентки, помимо общепринятых рекомендаций по дотации фолиевой кислоты (400мг/сут) и йода (250мкг/сут), дополнительно получали магниевую соль оротовой кислоты 400мг/сут. При угрозе прерывания беременности пациентки дополнительно получали в 1 триместре микронизированный прогестерон в дозе 400мг в сутки, при угрозе прерывания беременности во 2 и/или 3 триместре – антагонисты кальция (нифедипин 40мг в сутки).

В процессе проведения данной работы в сроке беременности 10-12 недель мы определяли показатели гемостаза такие, как АЧТВ, антитромбин 3, Д-димер, РФМК. По представленным результатам видно, что значимых отличий в группах обследуемых пациенток выявлено не было. При динамическом наблюдении за пациентками мы повторно определяли показатели гемостаза через 3 месяца (22-24 нед) и 6 месяцев (34-36 нед) с момента включения пациенток в исследование. В течение беременности более значимые изменения уровня АЧТВ, а именно его укорочение, что указывает на тенденцию к гиперкоагуляции, наблюдаются у пациенток без патологии соединительной ткани, но на фоне дефицита магния, даже в большей степени, чем у пациенток с нДСТ.

При измерении уровня антитромбина 3 также наблюдается его уменьшение, причем в большей степени у пациенток с ДСТ и на фоне дефицита магния. Что касается пациенток без ДСТ, но имеющие дефицит магния, у них изначально

уровень антитромбина был ниже по сравнению с другими группами, поэтому само снижение показателя оказалось не столь значимо.

Известно, что во время беременности отмечается повышение уровня Д-димера, РФМК, что, по мнению многих, не является определяющим в прогнозировании развития гиперкоагуляционного синдрома. Однако в данном исследовании мы решили проследить за особенностями его изменения у пациенток с нДСТ и без нее. Было выявлено, что в течение беременности отмечается статистически значимое повышение уровня Д-димера у пациенток на фоне дефицита магния, как при нДСТ, так и при отсутствии признаков дисплазии соединительной ткани. Уровень РФМК у пациенток без патологии соединительной ткани с дефицитом магния прогрессивно растет и через 6 месяцев достигает значений, которые статистически значимо выше по сравнению со значениями данной группы в начале исследования. У пациенток с нДСТ с нормальным значением магния изначально показатели РФМК выше по сравнению со здоровыми беременными, но во время беременности значительного его повышения не отмечается.

Мы также контролировали изменения уровня магния у пациенток в течение беременности на фоне приема магниевой соли оротовой кислоты в течение 6 месяцев.

Интересно отметить, что у пациенток при отсутствии дефицита магния даже на фоне приема препаратов отмечалось незначительное постепенное снижение уровня магния. У пациенток с нДСТ и без дефицита магния уровень магния снижался на 8,9% за 6 месяцев и оставался в пределах нормативных значений, а у пациенток контрольной группы всего на 3,3%. В отличие от описанных результатов у пациенток с нДСТ с дефицитом магния на фоне приема препарата отмечалось незначительное повышение уровня магния в плазме крови, правда, нормативных показателей не достигало. У пациенток с нДСТ на фоне дефицита магния при приеме препаратов магния за 6 месяцев показатель увеличивался на 6,7%, а в подгруппе пациенток без патологии соединительной ткани на фоне дефицита магния - на 12,5%. То есть, пациенткам с нДСТ необходим более длительный прием

препаратов магния для восполнения его дефицита, а оптимальных цифр можно достичь, по всей вероятности, при использовании магния в качестве прегравидарной подготовки.

Далее мы проводили сравнительный анализ результатов, полученных при определении биохимических показателей распада коллагена у беременных с ДСТ и без нее с разным уровнем магния в плазме крови.

К сожалению, на сегодняшний день биохимические и генетические методы, которые применяются при диагностике ДСТ, практическому врачу мало доступны. «Отсутствуют унифицированные принципы клинико-инструментального обследования больного и единых критериев диагностики, включающих в себя, и наиболее значимые маркеры распада коллагена» [76, 97, 101].

Биохимических маркеров распада коллагена существует много, однако мы решили остановиться на тех, которые в процессе некоторых исследования были признаны наиболее значимыми [35, 38]. Мы определяли уровни фибронектина в крови и уровни гликозаминогликанов и ДПИД в моче. Надо также отметить, что биохимические маркеры нарушенного синтеза коллагена в основном относят к маркерам остеопороза, так как данные показатели указывают на повышенный метаболизм коллагена I типа, который входит в состав костной ткани. Поэтому мы пытались выявить наиболее значимые маркеры в отношении прогнозирования возможного развития осложнений беременности.

Самый высокий уровень ДПИД в моче, что указывает на повышенный метаболизм коллагена, отмечается у пациенток с нДСТ, особенно на фоне дефицита магния. У здоровых пациенток во время беременности также отмечается его повышение, однако уровень его не выходит за рамки нормативных значений. При проведении сравнительного анализа уровней гликозаминогликанов оказалось, что исходные значения у пациенток с нДСТ и при ее отсутствии, но на фоне дефицита магния достоверно выше по сравнению с пациентками контрольной группы (26 подгруппа). Кроме того, такая же тенденция сохраняется через 3 и через 6 месяцев наблюдений. При изучении роли фибронектина оказалось, что данный биохимический маркер распада коллагена, по нашему мнению, не стоит

рассматривать в качестве прогностического маркера развития возможных осложнений беременности, так как значимых отличий у пациенток разных групп получено не было.

В ходе исследования мы проводили корреляционный анализ с целью статистического изучения связи между уровнем магния и показателями гемостаза (АЧТВ, Д-димера, РФМК), и биохимическим маркером распада коллагена (ДПИД). Оказалось, что методом ранговой корреляции Спирмена не было выявлено статистически значимой зависимости между уровнем магния в плазме крови и показателями гемостаза у пациенток 1 группы с признаками нДСТ, значимая корреляция была выявлена между уровнем магния и уровнем ДПИД в моче у пациенток 1а подгруппы. У беременных 2а подгруппы на фоне дефицита магния была выявлена статистически значимая корреляция между уровнем магния в плазме крови и показателями гемостаза и ДПИД в моче. У здоровых беременных корреляционная связь практически отсутствует. Более значимая корреляционная связь между уровнем магния и биохимическим показателем распада коллагена (ДПИД), однако данные не достоверные. Анализируя представленные данные, мы пришли к выводу, что магний может быть использован в качестве одного из маркеров в прогнозировании развития возможных осложнений во время беременности, особенно у пациенток с дефицитом магния.

При изучении особенностей гемодинамики в системе мать-плацента-плод мы, помимо традиционного ультразвукового исследования плода в установленные сроки, проводили доплерометрию в сроках 12-13 недель, 24-25 недель и 36-37 недель. Оказалось, что более высокие цифры индекса резистентности и пульсационного индекса в исследуемых сосудах у пациенток с признаками нДСТ по сравнению с пациентками без патологии со стороны соединительной ткани. Однако данные оказались статистически значимыми только по отношению к маточным артериям в сроке беременности 36-37 недель.

Надо отметить, что выраженная плацентарная недостаточность, которая сопровождается нарушением гемодинамики в сосудах плода, в нашем исследовании была обнаружена только в 10,8% случаев. Данные изменения

сопровождались нарушениями также и в маточных артериях, что в сочетании с результатами проведенного кардиотокографического исследования послужило причиной родоразрешения данных беременных в сроке 36-37 недель.

По результатам проведенного нами исследования преждевременные роды были у пациенток с нДСТ в 5,2% случаев, несвоевременное излитие вод в 8,6%, аномалии родовой деятельности - 5,2%, преэклампсия - в 1,7% случаев. В 22,4% были травмы шейки матки, влагалища и промежности в родах у пациенток с нДСТ. Данные не идут в разрез с результатами, представленными в источниках литературы [43, 44].

У беременных без патологии соединительной ткани преждевременные роды были в 2,1% случаев, причем на фоне дефицита магния в плазме крови. Несвоевременное излитие вод наблюдалось в 3,1%, аномалии родовой деятельности - 4,1%, также в основном на фоне дефицита магния; преэклампсия в 1% случаев. Родовой травматизм шейки матки, влагалища и промежности наблюдался в 12,4% у пациенток без признаков ДСТ.

При определении относительного риска для преждевременных родов при сравнении групп пациенток с нДСТ и без нее оказалось, что $RR=2,5$ (ДИ 95%, 1,2-8,0). Несвоевременное излитие вод - $RR=2,8$ (ДИ 95%, 0,7-11,2). Аномалии родовой деятельности - $RR=1,2$ (ДИ 95%, 0,3-5,4). Преэклампсия - $RR=1,7$ (ДИ 95%, 0,1-26,2). Родовой травматизм - $RR=1,8$ (ДИ 95%, 0,9-3,7). Что говорит о том, что пациентки с ДСТ наиболее угрожаемы по развитию у них преждевременных родов. Что касается несвоевременного излития околоплодных вод, родового травматизма, преэклампсии они также чаще наблюдаются у пациенток с нДСТ, однако данные статистически не значимы ($p>0,05$).

Наибольшее количество оперативных родов было проведено у пациенток с нДСТ, $RR=1,6$ (ДИ 95%, 1,1-2,9) по сравнению с пациентками без ДСТ. При сравнении количества оперативных родов у пациенток без патологии соединительной ткани обращает на себя внимание то, что у пациенток с дефицитом магния они проводились в два раза чаще по сравнению с контрольной группой ($RR=2,0$ (ДИ 95%, 1,2-5,2)).

При попытке проведения корреляционного анализа Спирмена с целью выяснения связи между уровнем магния в плазме крови и весом новорожденных обнаружилась умеренная и заметная корреляционная связь у пациенток с дефицитом магния в плазме крови, то есть, чем более выражен дефицит магния, тем больше вероятность рождения маловесного ребенка.

Таким образом, в процессе исследования удалось установить зависимость развития осложнений беременности от наличия у пациентки признаков нДСТ, уровня магния в плазме крови, результатов показателей биохимических маркеров распада коллагена, что может помочь в дальнейшей разработке алгоритма обследования пациенток, планирующих беременность, которое даст возможность избежать развития осложнений.

«Диагностика нДСТ должна носить комплексный характер и включать в себя тщательное клиническое обследование пациенток и специальное лабораторное обследование» [65, 102]. Улучшение методов диагностики патологии со стороны соединительной ткани, проведение адекватных профилактических мероприятий позволит предотвратить развитие возможных осложнений и повысит вероятность благоприятных исходов беременности [65, 102].

Данное исследование является перспективной работой в ранней диагностике и прогнозировании осложнений у беременных с нДСТ. Медикаментозная нормализация сниженных показателей магния, а также показателей метаболизма коллагена, способна значительно улучшить положительные исходы беременности.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми клинико-анамнестическими маркерами нДСТ является наличие у пациентки сколиоза (чувствительность данного признака 75%, специфичность 66,9%), анатомически узкого таза (чувствительность 72,7%, специфичность 65,3%), пролапса митрального клапана (чувствительность 66,7%, специфичность 65%), варикозной болезни вен нижних конечностей (чувствительность 50%, специфичность 64,4%), наличие в анамнезе самопроизвольных аборт (RR=2,0 (ДИ 95%, 1,1-3,7), угрозы прерывания беременности (RR=2,0 (ДИ 95%, 1,2-3,1)).
2. У пациенток с нДСТ и у беременных без патологии соединительной ткани на фоне гипомagneмии отмечается повышенный уровень ДПИД в моче. У беременных с нДСТ и на фоне гипомagneмии отмечается повышение ДПИД на 33,3%, у беременных с нДСТ при нормальном уровне магния в плазме крови на 26,7%, у пациенток без патологии соединительной ткани и на фоне сниженного уровня магния в плазме крови на 19,1%. По сравнению со здоровыми беременными уровень гликозаминогликанов в моче статистически значимо выше у пациенток с нДСТ на 66,3% и у пациенток без патологии соединительной ткани, но при дефиците магния на 47,2% ($p<0,01$). Изменения уровня фибронектина не имели достоверных значения. При определении генетических маркеров патологии магниевых каналов полиморфизмы выявлены не были.
3. Сниженный уровень магния в плазме крови беременных значительно ухудшает прогнозы течения беременности и родов. Коррекция магниевоего статуса во время беременности малоэффективна.
4. У больных с нДСТ и у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом необходимо определять магний до беременности и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия, что значительно улучшить перинатальные исходы. Для пациенток с нДСТ : угроза прерывания беременности RR=2,6 (ДИ 95%, 1,0-6,6), вероятность развития высокого риска перинатальных потерь RR=1,9 (ДИ 95%, 1,6-2,4). При отсутствии патологии соединительной ткани

на фоне дефицита магния: угроза прерывания беременности, $RR=3,7$ (ДИ 95%, 1,4-10,2, $p<0,05$), преждевременные роды, $RR=1,7$ (ДИ 95%, 1,1-14,2, $p<0,05$), несвоевременное излитие вод, $RR=1,7$ (ДИ 95%, 0,8-17,7, $p>0,05$), аномалии родовой деятельности, $RR=2,5$ (ДИ 95%, 1,2-16,4, $p<0,05$), оперативное родоразрешение, $RR=2,0$ (ДИ 95%, 1,2-5,2, $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска по недифференцированной дисплазии соединительной ткани следует включать женщин при наличии следующих заболеваний: сколиоз с юности, анатомически узкий таз, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь нижних конечностей, осложненное течение беременности (невынашивание и/или недонашивание беременности, аномалии родовой деятельности).
2. Для определения интенсивности распада коллагена у пациенток с нДСТ, а также без него, но имеющих дефицит магния, следует определять уровни ДПИД, гликозаминогликанов в моче. Определение генетических маркеров патологии магниевых каналов у пациенток с дефицитом магния на фоне нДСТ и при ее отсутствии не рекомендуется.
3. Беременным с клиническими и биохимическими признаками несостоятельности соединительной ткани, а также пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом следует определять уровень магния в плазме крови. При уровне магния ниже 0,8 ммоль/л, при повышении уровня ДПИД выше 7,4 нмоль/л и гликозаминогликанов выше 7,1 мг/ммоль в моче при беременности показано назначение препаратов магния, и препаратов, улучшающих метаболизм коллагена; при развитии симптомов угрозы прерывания беременности в I триместре назначать микронизированный прогестерон 400мг в сутки, во II и III триместрах - нифедипин 40мг в сутки, контроль показателей гемостаза ежемесячно.
4. При планировании беременности пациентки с нДСТ и пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом рекомендуется определять уровень магния в плазме крови, уровень ДПИД и гликозаминогликанов в моче и в качестве прегравидарной подготовки рекомендовать назначение препаратов магния, а также препаратов, направленных на улучшение процессов метаболизма коллагена. Планировать беременность рекомендуется при достижении нормативных показателей уровня магния в плазме крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акатова, Е.В. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / Е.В. Акатова, И.А. Вершинина, И.А. Викторова, О.А. Громова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. - № 1. – С. 2-41.
2. Альбицкий, В.Ю. Репродуктивное здоровье и поведение женщин России / В.Ю. Альбицкий, А.Н. Юсупова, О.В. Шарапова, И.М. Волков // Казань. Медицина. – 2001. - С. 248.
3. Андрусишина, И.Н. Определение форм кальция и магния в сыворотке крови и слюне методом ААС и их диагностическое значение в клинике / И.Н. Андрусишина // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. - №2. – С.107-113.
4. Бадриева, Ю.Н. Особенности течения гестации у женщин с пролапсом митрального клапана на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю.Н. Бадриева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - №4. - С. 299.
5. Баймурадова, С.М. Особенности применения противотромботических препаратов в профилактике синдрома потери плода у пациенток с мультигенной и сочетанной тромбофилией / С.М. Баймурадова // Медицинские науки. – 2005. - Т.3. - №9. - С 9-11.
6. Беленький, А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространенность и клинко-инструментальная характеристика / А.Г. Беленький // Государственное учреждение Институт ревматологии Российской академии медицинских наук. Москва. - 2005.
7. Бен Салха. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Бен Салха, Н.Б. Репина // Российский медико-

- биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т.24. - №4. – С. 164-172.
8. Бескровная, Е.В. Особенности газового состава гемоглобина у больных дисплазией соединительной ткани / Е.В. Бескровная, А.В. Готов, Е.Ю. Мосур, С.В. Добрых [и др.] // Медицинская биофизика. – 2007. - №1. – С. 19-22.
 9. Буданова, М. В. Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей / М.В. Буданова, П.А. Асланова, П.В. Буданов // Трудный пациент. - Москва. – 2009. – Т.7. - №1-2. – С. 50-54.
 10. Великая, С.В. Уродинамическая характеристика гиперактивного мочевого пузыря / С.В. Великая // Климактерий. – 2002. - №3. – С. 228-229.
 11. Верещагина, Г.Н. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани, метаболический синдром и артериальная гипертензия у лиц молодого возраста / Г.Н. Верещагина, Л.А. Донская, М.А. Висковатых, Д.Ю. Павлова // Консилиум. - 2000. - Т.1. - №11. - С. 6-11.
 12. Веропотвелян, П.Н. Стратегический взгляд на факторы риска пролапса гениталий и способы их коррекции / П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян, С.В. Гацелюк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2016. - Т.3. - №100. – С. 66-74.
 13. Викторова, И.А. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани / И.А. Викторова, Г.И. Нечаева, В.П. Конев, С.И. Викторов, Д.С. Киселева // Российские медицинские вести. – 2009. – Т.14. - №1. – С. 76-85.
 14. Газазян, М.Г. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании родового травматизма / М.Г. Газазян, М.Ю. Милюкова // Проблемы репродукции (специальный выпуск). Второй международный конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». - 2008. – С. 59.
 15. Глуховец, Б.И. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец // Москва. МЕДпресс-информ. – 2006. – С. 240.

16. Головской, Б.В. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача / Б.В. Головской // Российский семейный врач. – 2000. - № 4. – С. 52-57.
17. Городецкий, В.В. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния / В.В. Городецкий // Москва. ИД Мед. практика. – 2003. – С. 44.
18. Грачева, О.Н. Дисплазия соединительной ткани – профилактика гестационных осложнений / О.Н. Грачева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9. - №3. – С. 25-29.
19. Грачева, О.Н. Дисплазия соединительной ткани во время беременности / О.Н. Грачева, О.А. Громова // М. – 2012. – С. 155.
20. Громова, О.А. Мета-анализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.В. Пронин, Н.В. Керимкулова, О.А. Лиманова, А.Г. Калачева // Акушерство и гинекология. – 2014. - №10. – С. 33-40.
21. Громова, О.А. О диагностике магния / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин [и др.] // Часть 1. - Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т.2. - №16. – С. 5-11.
22. Громова, О.А. О диагностике дефицита магния / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин [и др.] // Часть 2. - 2014. - Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т.3. - №17. – С. 6-11.
23. Джазаева, М.Б. Матриксные металлопротеиназы и их взаимосвязь с особенностями диспластического фенотипа / М.Б. Джазаева // Вестник молодого ученого. - 2018. – Т.3. - №22. - С. 5-10.
24. Джобава, Э.М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска / Э.М. Джобава, Ю.Э. Доброхотова // Системный подход к диагностике и терапии. - Москва. – 2013. – С. 56с.
25. Доброхотова, Ю.Э. Менопаузальный синдром / Ю.Э. Доброхотова // Москва. РГМУ. – 2005. – С. 24.

26. Елисеева, И.В. Клинико-функциональные особенности соматического состояния и течения родов у женщин с пролапсом митрального клапана / И.В. Елисеева // Клиническая медицина. – 2003. - №3. - С. 22-24.
27. Жабченко, И.А. Особенности течения беременности и родов, состояние плода и новорожденного у женщин с нарушениями obturационной функции шейки матки при гестации / И.А. Жабченко, В.Ф. Олешко // Охрана материнства и детства. – 2016. – Т.1. - №27. – С. 5-9.
28. Жданова М.С. Пролапс гениталий у женщин с дисплазией соединительной ткани, тактика ведения / М.С. Жданова // Автореф. канд. мед. наук. - Москва. - 2009. – С.24.
29. Железная, А.А. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в акушерско - гинекологической практике /А.А. Железная, В.В. Вустенко, О.К. Межова // Медико - социальные проблемы семьи. – 2015. – Т.20. - №3-4. – С. 55-57.
30. Задионченко, В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т.10. - №1. – С. 11-15.
31. Зайдиева, Я.З. Витамин Д и репродуктивное здоровье женщин (обзор литературы) / Я.З. Зайдиева, В.Е. Балан // Медицинский совет. – 2018. - №12. – С. 164-172.
32. Зайко, Н.Н. Патологическая физиология / Н.Н. Зайко, Г.М. Бутенко, Ю.В. Быць, В.А. Горбань [и др.] // Элиста: АОЗТ «Эссен». – 1994. – С. 132 - 146.
33. Золото, Е.В. Дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине / Е.В. Золото // Университетская клиника. – 2018. – Т.4. - №29. – С. 109-116.
34. Зыкин, Б.И. Допплерография в гинекологии / Б.И. Зыкин, М.В. Медведев // Москва. - РАВУЗДПГ Реальное время. – 2000. – С. 152.
35. Ильина, И.Ю. Особенности экстрагенитального статуса у женщин с пролапсом гениталий в сочетании с дисплазией соединительной ткани / И.Ю.

- Ильина, В.О. Маликова, Э.М. Джобава, Ю.Э. Доброхотова // Вестник РГМУ. - 2012. - №3. - С. 25-29.
36. Ильина, И.Ю. Особенности иммунного статуса у женщин с дисплазией соединительной ткани / И.Ю. Ильина, В.О. Маликова, Ю.Э. Доброхотова // Вестник РГМУ. - 2011. - №5. - С. 27-29.
37. Кадурина, Т.И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. - №2. – С. 15-21.
38. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова // СПб. - Элби СПб. – 2009. – С. 576-626.
39. Камоева, С.В. Ранняя диагностика развивающегося пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста при отсутствии клинических признаков / С.В. Камоева // Лечение и профилактика. – 2013. – Т.2. - №6. – С. 88-93.
40. Кан, Н.Е. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Е. Кан, И.В. Климанцев, Е.А. Дубова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. - №3. – С. 54-57.
41. Кан, Н.Е. Акушерские осложнения и недифференцированная дисплазия соединительной ткани / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Э.Ю. Амирасланов, А.А. Балущкина, Г.Т. Сухих // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2015. - №2. – С. 47-52.
42. Караков, К.Г. Учебное пособие: Основы биохимии тканей и органов полости рта / К.Г. Караков, К.С. Эльбекьян, Г.В. Маркарова // Ставрополь. - 2012.
43. Керимкулова, Н.В. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии соединительной ткани / Н.В. Керимкулова, Н.В. Никифорова, Н.П. Сони́на, Л.П. Перетятко [и др.] // Гинекология. – 2013. – Т.15. - №5. – С. 76-82.

44. Керимкулова, Н.В. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией / Н.В. Керимкулова, Н.В. Никифорова, И.Ю. Торшин [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. - Т.13. - №5. – С. 11-21.
45. Керчелаева, С.Б. Патология сердца и беременность / С.Б. Керчелаева, О.В. Кузнецова, М.В. Бурденко, Л.В. Попова, Л.Г. Созаева // Учебное пособие. Под редакцией Доброхотовой Ю.Э. – 2018. – С. 9-43.
46. Клеменов, А.В. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.В. Клеменов, О.П. Алексеева, А.А. Востокова, Л.В. Коркоташвили, О.И. Гусева, А.Л. Верткин [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11. - №28(200). – С. 1565-1567.
47. Клеменов, А.В. Особенности течения беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.В. Клеменов, О.П. Алексеева, А.А. Востокова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. - №3. – С. 85-88.
48. Козинова, О. В. Беременность и роды у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О.В. Козинова // Вопросы акушерства и перинатологии. – 2007. – Т.6. - №1. – С. 66-69.
49. Козлова, С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е.А. Семанова, О.Е. Блинчикова // Москва. -Практика.- 1996. – С. 416.
50. Комиссарова, Л.М. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани / Л.М. Комиссарова, А.Н. Карачаева, М.И. Кесова // Акушерство и гинекология. – 2012. - №3. – С. 4-8.
51. Кононенко, И.С. Генетические предикторы истмико-цервикальной недостаточности / И.С. Кононенко, Н.П. Жукова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. - №2. – С. 29-34.

52. Костючек, Д.Ф. Содержание магния в слюне и в волосах больных с элонгацией шейки матки / Д.Ф. Костючек, А.С. Ключовкина, Т.В. Лебедева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. - №55. – С. 45-49.
53. Кох, Л.И. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности / Л.И. Кох, Л.П. Назаренко, Ж.В. Цуканова, И.В. Сатышева // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т.8. - №4-2. – С. 74-76.
54. Кох, Л.И. Клинические аспекты патологии соединительной ткани при истмико-цервикальной недостаточности / Л.И. Кох, И.В. Сатышева // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т.23. - №4-1. – С. 38-39.
55. Кравченко, Е.Н. Диагностика недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани / Е.Н. Кравченко, О.С. Тышкевич // Вести МАНЭБ в Омской области. – 2014. – Т.1. - №4. – С. 4-7.
56. Краснопольский, В.И. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности / В.И. Краснопольский, С.В. Новикова, С.В. Савельев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. - №5. – С. 17-23.
57. Крель, А.А. Метод определения оксипролина в моче / А.А. Крель, Л.Н. Фурцева // Вопр. мед. химии. - 1986. - Т14. - № 6. - С. 635 - 640.
58. Кудинова, Е.Г. Коррекция изменений в системе гемостаза у беременных с наследственными нарушениями соединительной ткани с использованием витаминно-минеральных комплексов / Е.Г. Кудинова // РМЖ. Мать и дитя. – 2014. – Т.22. - №19. – С. 1406-1411.
59. Кузнецова, О.В. Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности / О.В. Кузнецова, Е.В. Зарубеева // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. - Т. - №4. - С. 286-291.
60. Кулаков, В.И. Бесплодный брак / В.И. Кулаков // Москва. - ГЭОТАР-Медиа. – 2005. – С. 214-231.
61. Кулаков, В.И. Генетическая предрасположенность к варикозной болезни у беременных: возможное подтверждение? / В.И. Кулаков, А.В. Мурашко, Л.З. Файзуллин и соавт. // Проблемы беременности. – 2003. - №3. – С. 31-35.

62. Куликов, А.М. Роль семейного врача в охране здоровья подростка. Дисплазия соединительной ткани у подростков и ее распознавание / А.М. Куликов, В.П. Медведев // Российский семейный врач. – 2000. - №4. – С. 37-51.
63. Леваков, С.А. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / С.А. Леваков, Е.И. Боровкова, Н.А. Шешукова, И.М. Боровков // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. - №2. С. 64-69.
64. Лукина, Т.С. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина, О.Г. Павлов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. - №1. – С. 78.
65. Лукина, Т.С. Ведение беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина, О.Г. Павлов, Е.А. Козина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. - №4. – С. 14.
66. Лунева, Н.Н. Акушерские и анестезиологические аспекты ведения перипартального периода у женщин с пролапсом митрального клапана (обзор литературы) / Н.Н. Лунева, А.А. Тараторина, Д.А. Батурина, К.М. Шкредова // Университетская клиника. – 2017. - №3-2(24). – С. 119-125.
67. Макацария, А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария // Москва. - Триада-Х. – 2003. – С. 904.
68. Макацария, А.Д. Распространенность дефицита магния у беременных женщин / А.Д. Макацария, О.В. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Э.М. Джобава // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т.11. - №5. – С. 25-35.
69. Манухин, И.Б. Синдром поликистозных яичников / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Н.Е. Кушлинский // Москва. - Медицинское информационное агентство. – 2004. – С. 9-83.

70. Мари, Р. Биохимия человека / Р. Мари, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл // Пер. с англ. – Москва. - Мир. - 1993. - С. 332 - 347.
71. Медведев, М.В. Допплеровское исследование маточных артерий в 11-14 недель беременности как составной компонент комбинированной оценки риска преэклампсии и задержки роста плода / М.В. Медведев, П.В. Князев // Пренатальная диагностика. – 2014. – Т.13. - №2. – С. 109-117.
72. Международная классификация болезней (МКБ- 10). - ВОЗ. - 1994.
73. Мозес, В.Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни / В.Г. Мозес, Г.А. Ушакова // Москва: ЭликсКом. – 2006. – С.108.
74. Насонова, В.А. Клиническая ревматология / В.А. Насонова, М.Г. Астапенко // Москва. - Медицина. - 1989. – С.180.
75. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. 2015. – С. 75.
76. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г.И. Нечаева, И. А. Викторова // Омск. - ООО «Типография БЛАНКОМ». – 2007. – С. 11-47.
77. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению / Г.И. Нечаева, А.И. Мартынов, Е.В. Акатова, А.В. Глотов [и др.] // Москва. - «Медицинское информационное агентство». – 2017. – С. 400.
78. Нечаева, Г. И. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, О.А. Громова, И.Ю. Торшин [и др.] // Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии. - Москва. - Союз педиатров России. – 2009. – С. 96.
79. Озерская, И.А. Стандартизация ультразвукового исследования органов малого таза у женщин / И.А. Озерская // Медицинская визуализация. – 2018. – Т.22. - №6. – С. 82-96.

80. Перекальская, М.А. Сердечно-сосудистые проявления вегетативной (автономной) дисфункции при генерализованной гипермобильности суставов / М.А. Перекальская, Л.И. Макарова, Д.А. Махмудян // В сборнике: Будущее – за пациенториентированной кардиологией. – 2017. – С. 114-115.
81. Радзинский, В.Е. Перинеология / В.Е. Радзинский // Москва. - Медицинское информационное агентство. – 2006. – С. 14-96.
82. Ребров, В. Г. Витамины и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова // Москва. - АЛЕВ-В. – 2003. – С. 648.
83. Святков, И. С. Магний в профилактике и лечении ишемической болезни сердца и ее осложнений / И.С. Святков // Автореф. док.мед.наук. - Москва.- 1999. - С.40.
84. Серов, В.Н. Лечение и профилактика дефицита магния у беременных / В.Н. Серов, О.И. Михайлова, А.А. Вересова, В.Л. Тютюнник // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т.12. - №2. – С. 61-66.
85. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова // Москва. - Триада-Х. – 2005. – С. 39-46.
86. Сметник, В.П. Положения глобального консенсуса о менопаузальной гормонотерапии: цель и обоснование / В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2015. - №7. – С. 83-87.
87. Сметник, В.П. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста / В.П. Сметник, Г.Т. Сухих, Е.Н. Андреева, В.Е. Балан, А.А. Гависова [и др.] // Климактерий. – 2014. - №4. – С. 36.
88. Смирнова, М.Ю. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике / М.Ю. Смирнова, Ю.И. Строев, Д.А. Ниаури, В.А. Шлыкова // Вестник СПб университета. – 2006. – Т.11. - №4. – С. 95-104.
89. Смольнова, Т.Ю. Критерии постановки диагноза дисплазии соединительной ткани у женщин / Т.Ю. Смольнова, Л.В. Адамян // В Кн.: Материалы I Всероссийской научно-практической конференции

- «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». - Омск. – 2005. – С. 156.
90. Смольнова, Т.Ю. Пропалс гениталий: взгляд на пробоему / Т.Ю. Смольнова, В.Д. Чупрынин // Акушерство и гинекология. – 2018. - №10. – С. 33-40.
 91. Спасов, А. А. Магний в медицинской практике / А.А. Спасов // Волгоград. – 2000. – С. 268.
 92. Суханова, Г.А. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями / Г.А. Суханова, З.С. Баркаган, Е.Ф. Котовщикова // Гематология и трансфузиология. – 2003. - №6. – С. 13-14.
 93. Сухих, Г.Т. Беременность, роды и послеродовый период у женщин после операций на матке при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани / Г.Т. Сухих, М.И. Кесова, Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. - №2. – С. 26-29.
 94. Тарабанова, О.В. Лабораторные и иммуногистохимические предикторы рецидива пролапса гениталий / О.В. Тарабанова, В.А. Крутова, А.А. Ордокова [и др.] // Сеченовский вестник. – 2017. – Т.4. - №30. – С. 42-50.
 95. Телетюнина, Ф.К. Особенности метаболизма соединительной ткани у беременных с пролапсом митрального клапана / Ф.К. Телетюнина, Ю.Н. Бадриева, Т.В. Сушенцова, Н.Н. Лагутко, Э.Р. Фазлеева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - №4. – С. 298.
 96. Ткачева, О. Н. Макро- и микроэлементный статус при беременности / О.Н. Ткачева, О.А. Громова, И.Е. Мишина, А.В. Клеменов // Москва. - «Медпрактика-М». -2007. – С. 132.
 97. Торшин, И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Российский медицинский журнал. – 2008. – Т.16. - №4. – С. 228.
 98. Трисветова, Е.Л. Магний и пиридоксин – две составляющие здоровья женщины / Е.Л. Трисветова // Медицинские новости. – 2017. - №11. – С. 29-33.

99. Трунченко, Н.В. Осложнения беременности и родов у женщин с кардиоваскулярными проявлениями дисплазии соединительной ткани / Н.В. Трунченко, Л.Н. Щетникова, В.Г. Анастасьева // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. - М. – 2008. – С. 258-259.
100. Уварова, Е.В. Характеристика течения ранних сроков беременности у молодых женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани / Е.В. Уварова, Е.Г. Кудинова, А.П. Момот // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2010. - №3. - С. 83-90.
101. Фадеева, Т.С. Биохимические и клинические проявления дисплазии соединительной ткани у женщин с опущениями и выпадениями внутренних половых органов / Т.С. Фадеева // Образование и наука в современных условиях. – 2016. – Т. 2-1. - №7. – С. 61-62.
102. Фролов, А.Л. Роль маркеров дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности при беременности / А.Л. Фролов, В.А. Кулавский, М.В. Никифорова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – Т.3. - №58. - С. 54-56.
103. Ханзадян, М.Л. Генетические основы патобиохимических особенностей соединительной ткани больных с пролапсом гениталий / М.Л. Ханзадян, В.Е. Радзинский // Гинекология. – 2017. – Т.16. - №6. – С. 38-42.
104. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетическое обоснование применения препаратов магния у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани / З.С. Ходжаева, С.Р. Гурбанова // Акушерство и гинекология. – 2011. - №3. – С. 57-63.
105. Чайка, В.К. Ведение осложненной беременности у беременной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (клинический случай) / В.К. Чайка, А.А. Железная, Н.Н. Лунева // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т.24. - №1. – С. 104-111.
106. Школьников, М.А. Применение препарата магнерот в детской кардиологической практике / М.А. Школьников, Е.К. Ерастова, Н.И.

- Клейменова, Е.П. Дикевич // Трудный пациент. – 2010. - №8 (1-2). – С. 37-40.
107. Шилов, А.М. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния / А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.Ю. Свиридова // Фарматека. – 2010. - №20. – С. 35-38.
108. Щербинина, Н.А. Факторы риска возникновения пролапса гениталий у женщин в перименопаузе с дисплазией соединительной ткани и их коррекция / Н.А. Щербинина, Алайя Ламия // Вестник проблем биологии и медицины. – 2016. – Т.2. - №128. - С. 135-139.
109. Юдаева, Л.С. Тромбогеморрагические осложнения во время беременности и родов у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани / Л.С. Юдаева, А.Д. Макацария // РМЖ. - Спецвыпуск. – 2006. – С. 11-17.
110. Яковлев, В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Глотов, А.В. Ягода // Ставрополь. – 2005. – С. 20-143.
111. Якубова, О.А. Клиническое значение оксипролина у девушек с дисплазией соединительной ткани при первичной дисменорее / О.А. Якубова // Медицинский альманах. – 2012. – Т.5. - №24. – С. 100-102.
112. Adam, B. Magnesium, zinc and iron levels in pre-eclampsia / B. Adam, E. Malatyalioglu, M. Alvur, C. Talu // J Matern Fetal Med. – 2001. - 10(4). – P. 246-50.
113. Ahmadi, S. The effects of magnesium supplementation on gene expression related to inflammatory markers, vascular endothelial growth factor, and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes / S. Ahmadi, M. Naderifar, M. Samimi, N. Mirhosseini, E. Amirani, E. Aghadavod, Z. Asemi // Magnes Res. – 2018. – Nov. - 31(4). – P. 131-142.
114. Akulenko, L.V. Female pelvic floor dysfunction from the perspectives of genetic studies / L.V. Akulenko, G.R. Kasyan, Y.O. Kozlova [et al.] // Urologiia. - 2017; - 1. – P. 76-81.

115. Ananth, C.V. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways / C.V. Ananth, D. Getahun, M.R. Peltier [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2006. – Apr. - 107(4). – P. 785-92.
116. Barbagallo, M. Magnesium homeostasis and aging / M. Barbagallo, M. Belvedere, L. Dominguez // *J. Magnesium Research.* – 2009. - 22(4). – P. 235-246.
117. Belfort, M. A. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia / M.A. Belfort, J. Anthony, G. R. Saade, J. C. Allen // *N Engl J Med.* – 2003. - 348(4). P. 304-11.
118. Bergman, A. Biochemical composition of collagen in continent and stress urinary incontinence women /A. Bergman, G. Elia, D. Cheung [et al.] // *Obstet. & Gynecol. Invest.* - 1994. - 37. - P. 48 - 51.
119. Boudin, E. Sclerosing bone dysplasias / E. Boudin, W. Van Hul // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* - 2018 Oct. - 32(5). – P. 707-723.
120. Bowater, S.E. Management of pregnancy in women with acquired and congenital heart disease / S.E. Bowater // *Postgraduate Medical Journal.* – 2010. - 86. – P.100-105.
121. Chen, C. Is laminin gamma-1 a candidate gene for advanced pelvic organ prolapse? / C. Chen, L.D. Hill, C.M. Schubert [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010, - 202 (5). – P. 505.
122. Chubanov, V. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia / V. Chubanov, S. Waldegger, M. Mederos y Schnitzler [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2004. - Mar 2. - 101(9). – P. 2894-9.
123. Crowther, C.A. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour / C.A. Crowther, J.E. Hiller, L.W. Doyle // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2002. – 4. - CD001060.
124. Dawson E.B. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia / E.B. Dawson, D.R. Evans, R. Kelly [et al.] // *Biol Trace Elem Res.* – 2000. - 74(2). – P. 107-116.

125. De Landsheere, L. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review / L. De Landsheere, C. Munaut, B. Nusgens [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* - 2013. - № 24(12). – P. 2011-2020.
126. Di Nisio, M., Rutjes A.W., Ferrante N., Tiboni G.M., Cuccurullo F., Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis / M. Di Nisio, A.W. Rutjes, N. Ferrante, G.M. Tiboni, F. Cuccurullo, E. Porreca // *Blood*. – 2011. - 118(10). – P. 2670-2678.
127. Druk, I.V. Cerebral vascular syndrome of connective tissue dysplasia as a cause of subarachnoid hemorrhage in young patients / I.V. Druk, A.S. Rozhdestvensky, D.V. Smyalovsky [et al.] // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. – 2018. - 118(12-2). – P. 15-22.
128. Duley, L. Magnesium sulphate in eclampsia / L. Duley, K. Mahomed // *Lancet*. - 1998. – 351. – P. 1061-2.
129. Eltayeb, R. The prevalence of serum magnesium and iron deficiency anaemia among Sudanese women in early pregnancy: a cross-sectional study / R. Eltayeb, D.A. Rayis, M.E. Sharif, A.B. Ahmed, O. Elhardello, I. Adam // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* - 2019 Jan. - 113(1). – P. 31-35.
130. Filipenko, P.S. The role of connective tissue dysplasia in the forming of mitral valve prolapse / P.S. Filipenko, Iu.S. Malookaia // *Klin Med (Mosk)*. – 2006. - 84(12). – P.13-9.
131. Forlino, A. Osteogenesis imperfect / A. Forlino, J.C. Marini // *Lancet*. - 2016 Apr. - 387(10028). – P. 1657-71.
132. Folsom, A.R. Low protein C and incidence of ischemic stroke and coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A.R. Folsom, T. Ohira, K.Yamagishi, M. Cushman // *J. Thromb Haemost.* – 2009. - 7(11). – P. 1774-1778.
133. Garcia-Gonzalez, M. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease / M. Garcia-Gonzalez, B. Rodríguez-Lozano, S. Bustabad, I. Ferraz-Amaro // *Clin Exp Rheumatol*. – 2017. - 35(5). – P. 739-745.

134. Gazit, Y. Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder / Y. Gazit, G. Jacob, R. Grahame // Rambam Maimonides. - Med J. - 2016 Oct. - 7(4). – P. 31.
135. Gibbs, R.S. Perinatal infections due to group B streptococci / R.S. Gibbs, S. Schrag, A. Schuchat // Obstet Gynecol. - 2004 Nov. - 104(5-1). – P. 1062-76.
136. Glesby, M.J. Association and systemic abnormalities of connective tissue / M.J. Glesby // A phenotypic continuum. J.A.M.A. - 1989. - V. 262. - № 4.- P. 523 – 528.
137. Gradinaru, I. Blood plasma and saliva levels of magnesium and other bivalent cations in patients with parotid gland tumors / I. Gradinaru, C.M. Ghiciuc, E. Popescu, C. Nechifor, I. Mandreci, M. Nechifor // Magnes Res. – 2007 - 20(4). – P. 254-258.
138. Halhali, A. Calcitonin gene- and parathyroid hormone-related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate / A. Halhali, S. J. Wimalawansa, V. Berentsen [et al.] // Obstet Gynecol. – 2001. - 97(6). – P. 893-7.
139. Hao, Y. Management of multiple neurological complications in mixed connective tissue disease: A case report / Y. Hao, L. Feng, Y. Teng, Y. Cheng, J. Feng // Medicine (Baltimore). – 2018. - (31). – P. e11360.
140. Henkin, R.I. Distinguishing patients with glossopyrosis from those with oropyrosis based upon clinical differences and differences in saliva and erythrocyte magnesium / R.I. Henkin, V. Gouliouk, A. Fordyce // Arch. Oral Biol. – 2012. - 57(2). – P. 205-210.
141. Joosten, M.M. PREVEND Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study / M.M. Joosten, R.T. Gansevoort, K.J. Mukamal, J.E. Kootstra-Ros, E.J. Feskens, J.M. Geleijnse, G. Navis, S.J. Bakker // Hypertension. – 2013. - 61(6). – P. 1161-1167.
142. Kalinin, R.E. Concentration of matrix metalloproteinases and magnesium ions in patients with varicose veins of lower limbs / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov [et al.] // Angiol Sosud Khir. – 2016. - 22(4). – P. 24-28.

143. Kisters, K. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia / K. Kisters, M. Barenbrock, F. Louwen [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2000. - 13(7). – P.765-769.
144. Kiss, J. Gene expression patterns in the bone tissue of women with fibrous dysplasia / J. Kiss, B. Balla, J.P. Kosa [et al.] // *Am J Med Genet A.* - 2010 Sep. - 152A(9). – P. 2211-20. doi: 10.1002/ajmg.a.33559.
145. Kupferminc, M.J. Thrombophilia and pregnancy / M.J. Kupferminc // *C.Dr.Des.* – 2005. - 11(11). – P. 735-748.
146. Laclaustra, M. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 / M. Laclaustra, A. Navas-Acien, S. Stranges, J.M. Ordovas, E. Guallar // *Environ. - Health Perspect.* – 2009. - 117(9). – P. 1409-1413.
147. Lewicka, I. Relationship between pre-pregnancy body mass index and mineral concentrations in serum and amniotic fluid in pregnant women during labor / I. Lewicka, R. Kocylowski, M. Grzesiak [et al.] // *J Trace Elem Med Biol.* – 2019 Mar. – 52. – P. 136-142.
148. Lim, V.F. Recent studies of genetic dysfunction in pelvic organ prolapse: the role of collagen defects / V.F. Lim, J.K. Khoo, V. Wong, K.H. Moore // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2014. - 54 (3). – P. 198-205.
149. Malemud, C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview / C.J. Malemud // *Front. Biosci.* – 2006. – 11. – P. 1696-701.
150. Manyemba, J. Magnesium sulphate for eclampsia: putting the evidence into clinical practice / J. Manyemba // *Cent Afr J Med.* – 2000. - 46(6). – P. 166-9.
151. Manuck, T.A. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: a review / T.A. Manuck // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2016. – 21(2). – P. 89-93.
152. Marini, J.C. Osteogenesis imperfecta / J.C. Marini, A. Forlino, H.P. Bachinger [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* - 2017 Aug. - 18(3). – P. 17052.
153. Martins, K.F. Evaluation of demographic, clinical characteristics and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women / K.F.

- Martins, Z.I. Jarmy-DiBella, A.M. Fonseca [et al.] // *Neurourol. - Urodynam.* – 2011. – 30. – P. 1325-1328.
154. Meester, J.N. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome / J.N. Meester, A. Verstraeten, D. Schepers, M. Alaerts, L. Van Laer, B.L. Loeys // *Ann Cardiothorac Surg.* - 2017 Nov. - 6(6). – P. 582-94.
 155. Mihalic Mosher, T. Expansion of B4GALT7 linkeropathy phenotype to include perinatal lethal skeletal dysplasia / T. Mihalic Mosher, D.A. Zygmunt, D.C. Koboldt [et al.] // *Eur J Hum Genet.* - 2019 Oct. - 27(10). – P. 1569-1577.
 156. Mosca, M. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases / M. Mosca, C. Tani, S. Vagnani, L. Carli, S. Bombardieri // *J Autoimmun.* – 2014. - 48-49. – P. 50-52.
 157. Papinger, I. Thrombophilia and pregnancy outcomes / I. Papinger // *J. Thromb. Haem.* – 2005. - 13(8). – P. 1603-1610.
 158. Perumal, R.K. Collagen-fucoidan blend film with the potential to induce fibroblast proliferation for regenerative applications / R.K. Perumal, S. Perumal, R. Thangam, A. Gopinath, S.K. Ramadass, B. Madhan [et al.] // *Int J Biol Macromol.* - 2018 Jan. – 106. – P. 1032-40.
 159. Pierangeli, S.S. Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy / S.S. Pierangeli, B. Leader, G. Barilaro, R. Willis, D.W. Branch // *Obstet Gynecol Clin North Am.* - 2011 Jun. - 38(2). – P. 271-95.
 160. Pizova, N.V. The syndrome of undifferentiated dysplasia of the connective tissue / N.V. Pizova, A.N. Dmitriev, D.S. Druzhinin, P.A. Chizhov, V. Tabakov // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* – 2012. - 112(6). – P. 4-7.
 161. Polderman, K. H. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury / K. H. Polderman, S. M. Peerdeman, A.R. Girbers // *J Neurosurg.* – 2001. - 94(5). – P. 697-705.
 162. Potapov, M.P. Lower limb varicose veins as a manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasia / M.P. Potapov, P.P. Potapov, E.V. Staver, L.S. Mazepina // *Angiol Sosud Khir.* – 2016. - 22(1). – P. 97-103.

163. Roberts, J.M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy / J.M. Roberts, G. Pearson, J. Cutler, M. Lindheimer // *Hypertension*. – 2003. – 41. – P. 437.
164. Rosner, J.Y. Magnesium deficiency during pregnancy in mice impairs placental size and function / J.Y. Rosner, M. Gupta, M. McGill, X. Xue, P.K. Chatterjee, M. Yoshida-Hay, W. Robeson, C.N. Metz // *Placenta*. - 2016 Mar. – 39. – P. 87-93.
165. Rossi, V. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment / V. Rossi, B. Lee, R. Marom // *Curr Opin Pediatr*. – 2019 Dec. - 31(6). – P. 708-715.
166. Rouse, D.J. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes / D.J. Rouse, M. Landon, K.J. Leveno [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. - 2004 Jul. - 191(1). – P. 211-6.
167. Rubenowitz, E. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction / E. Rubenowitz, I. Molin, G. Axelsson, R. Rylander // *Epidemiology*. – 2000. - 11(4). – P. 416-421.
168. Sakai, L.Y., Keene D.R. Fibrillin protein pleiotropy: Acromelic dysplasias / L.Y. Sakai, D.R. Keene // *Matrix Biol*. - 2019 Jul. – 80. – P. 6-13.
169. Sawhney, H. Maternal mortality associated with eclampsia and severe preeclampsia of pregnancy / H. Sawhney, N. Aggarwal, R. Biswas [et al.] // *J Obstet Gynecol Res*. - 1999. - 25(5). – P. 351-6.
170. Schimatschek, H. F. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals / H. F. Schimatschek, R. Rempis // *Magnes Res*.- 2001. - 14(4). – P. 283-90.
171. Schmiedl, A. Is magnesium a marker of disordered mineral metabolism in males with idiopathic recurrent calcium urolithiasis? Observations focusing on fasting magnesuria and magnesemia, protein and other substance in urine and plasma / A. Schmiedl, P.O. Schuille // *Magnes Res*. – 2003. - 16(3). – P. 192-205.

172. Segarra, N.G. NBAS mutations cause a multisystem disorder involving bone, connective tissue, liver, immune system, and retina / N.G. Segarra, D. Ballhausen, H. Crawford [et al.] // *Am J Med Genet A*. -2015 Dec. - 167A(12). – P. 2902-12.
173. Shankar, H. Association of dietary intake below recommendations and micronutrient deficiencies during pregnancy and low birthweight / H. Shankar, N. Kumar, R. Sandhir [et al.] // *J Perinat Med*. - 2019 Sep. - 47(7). – P. 724-731.
174. Shi-Min, Y. Mitral Valve Prolapse in Pregnancy / Y. Shi-Min, Y. Song-Li // *Brazillian Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2016. - 31(2). – P. 158-162.
175. Shigemura, Y. Changes in composition and content of food-derived peptide in human blood after daily ingestion of collagen hydrolysate for 4 weeks / Y. Shigemura, A. Suzuki, M. Kurokawa, Y. Sato, K. Sato // *J Sci Food Agric*. - 2018 Mar. - 98(5). – P. 1944-1950.
176. Stevens, D.U. Decidual vasculopathy in preeclampsia: Lesion characteristics relate to dease severity end perinatal outcoum / D.U. Stevens, Al-Nasiry, J. Bulten [et al.] // *Placenta*. - 2013 Jul. – 1. – P. 0143-4004.
177. Studennikova, V.V. Venous wall weackness pathogenesis in varicose vein disease / V.V. Studennikova, L.O. Severgina, G.V. Sinyavin, L.M. Rapoport, I.A. Korovin // *Khirurgiiia (Mosk)*. – 2019. – 10. – P. 69-74.
178. Syx, D. Hypermobility, the Ehlers-Danlos syndromes and chronic pain / D. Syx, I. De Wandele, L. Rombaut, F. Malfait // *Clin Exp Rheumatol*. - 2017 Sep-Oct. - 107(5). – P. 116-22.
179. Vagelli R. Pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome / R. Vagelli, C. Tani, M. Mosca // *Practical messages from the EULAR guidelines. Pol Arch Intern Med*. - 2017 Jan 25. - 127(2). – P. 115-121.
180. Valimaki, M.J. Bone resorption in healthy and osteoporotic postmenopausal women comparison markers for serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen and urinary pyridinium crosslinks / M.J. Valimaki, R. Tahtela, J.D. Jones, J.M. Peterson, B.L. Riggs // *Fur.J. Endocrinol*. - 1994. - V. 131. - P. 258 - 262.

181. Vanderberg, P. Molecular basis of heritable connective tissue disease / P. Vanderberg // *Biochem. Med. Metab. Biol.* - 1993 Feb. - № 4 (1). - P. 234 - 254.
182. Vico, L. Osteobiology, Strain, and Microgravity / L. Vico, M. Hinsenkamp, D. Jones, P.J. Marie, A. Zallone, R. Cancedda // *Part II: Studies at the Tissue Level.* - Epub 2001 Feb 23. - 68(1). – P. 1-10.
183. Vink, J. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. / J. Vink, H. Feltovich // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2016. – 21(2). – P. 106-112.
184. Visse, R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // *Circ. Res.* – 2003. - 92(8). – P. 827-39.
185. Wallace, E. The epidemiology of malpractice claims in primary care: a systematic review / E. Wallace, J. Lowry, S.M. Smith, T. Fahey // *BMJ Open.* – 2013. - 3(7).
186. Watson, S.P. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders / S.P. Watson, G.C. Lowe, M. Lordkipanidzñ, N.V. Morgan. GAPP consortium. // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. - 11(1). – P. 351-363.
187. Yuan, S.M. Cardiac myxoma in pregnancy: a comprehensive review / S.M. Yuan // *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.* – 2015. - 30(3). – P. 386-394.
188. Yucel, N. Immunohistochemical analysis of connective tissue in patients with pelvic organ prolapse / N. Yucel, A. Usta, K. Guzin [et al.] // *J Mol Histol.* – 2013. - 44 (1). – P. 97-102.
189. Zabolotskikh, I.B. Thrombophilia and principle of thrombosis prevention in obstetrics / I.B. Zabolotskikh, G.A. Penzhoian, V.P. Muzychenko // *Anesteziol Reanimatol.* - 2011 Apr. - 2. - P. 66-70.
190. Zanozin, A.S. Impaired Endometrial Receptivity in Primary Infertility in Women With Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia and Hereditary Thrombophilia / A.S. Zanozin, T.A. Demura, D.Yu. Kolosovsky, N.M. Faizullina, E.A. Kogan // *Arkh Patol.* – 2016. - 78(6). – P. 23-29. doi: 10.17116/patol201678623-29.

191. Zaremba, Y.H. Indicators of blood lipid profile, acute phase reactions and uric acid in patients with arterial hypertension combined with connective tissue dysplasia / Y.H. Zaremba, N.O. Rak, O.V. Zaremba, O.V. Zaremba-Fedchyshyn, M.M. Virna, L.O. Odnorih // Wiad Lek. – 2018. - 71(2-1). – P. 356-360.
192. Zhang, J. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States / J. Zhang, S. Meikle, A. Trumble // Hypertens. Pregnancy. – 2003. – 22. – P. 203-212.
193. Ziegler, R. Sex steroids and Bone / R. Ziegler, J. Pfeilschifter, M. Brautigam Editors // Clin. Endocrinol. - 1993. - P. 1-37.