

И.В. Караченцова¹, А.В. Горяинова², Е.В. Сибирская^{1, 2, 3, 4}, М.Ю. Алехина¹, А.Ф. Аскерова¹¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация⁴ Долгопрудненская центральная городская больница, Москва, Российская Федерация

Репродуктивное здоровье пациенток с дисплазией соединительной ткани

Автор, ответственный за переписку:

Караченцова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, **тел.:** +7 (925) 505-31-04, **e-mail:** 5053104@list.ru

Дисплазия соединительной ткани — это аномалия развития организма, клинически проявляющаяся изменением органов и систем (локомоторные, кожные, висцеральные дисфункции). В статье представлен обзор литературы, который освещает актуальную проблему — особенности репродуктивного здоровья у девочек, девушек и женщин на фоне мезенхимальной патологии — недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани, варианты медикаментозной коррекции (микроэлементы, гормональные препараты, адаптогены). В результате проведенного анализа оригинальных исследований по этой проблеме было установлено, что дисплазия соединительной ткани оказывает существенное влияние на становление репродуктивной функции у девочек, девушек и женщин и сопровождается различными нарушениями менструальной функции (гипоменструальный синдром, олиго-, опсоменорея, маточные кровотечения и вторичная аменорея), изменениями гормонального фона (дефицит антимюллерова гормона, гипопролактинемия, гипострогенемия и т.д.). Также были выявлены особенности гестации и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани (преэклампсия, преждевременные роды и различные аномалии родовой деятельности).

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, репродуктивная система, дисменорея

Для цитирования: Караченцова И.В., Горяинова А.В., Сибирская Е.В., Алехина М.Ю., Аскерова А.Ф. Репродуктивное здоровье пациенток с дисплазией соединительной ткани. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(3):267–273. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i3.2573>

ВВЕДЕНИЕ

Дисплазия соединительной ткани приводит к нарушению формирования соединительной ткани во многих органах и системах. Среди нарушений, связанных с этим синдромом в последние годы, ведущее место у пациенток занимают расстройства репродуктивной системы, что представляет собой актуальную медицинскую

проблему. Раннее выявление патологии менструальной и репродуктивной системы у пациенток различной возрастной категории позволяет провести своевременную корригирующую терапию. В статье представлен обзор имеющихся на сегодняшний день данных о методах выявления нарушений со стороны репродуктивной системы и медикаментозной терапии данной патологии.

Irina V. Karachentsova¹, Anastasia V. Goryainova², Elena V. Sibirskaia^{1, 2, 3, 4}, Marina Yu. Alekhina¹, Amina F. Askerova¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation⁴ Dolgoprudnenskaya Central City Hospital, Moscow, Russian Federation

Reproductive Health of Female Patients with Connective Tissue Dysplasia

Connective tissue dysplasia is congenital anomaly manifesting as different organ's and system's alterations: locomotor, skin, visceral dysfunctions. This article presents literature review covering such topical issues as female reproductive system features affected by mesenchymal pathology (undifferentiated forms of connective tissue dysplasia) and its medicamentous management (microelements, hormonal drugs, adaptogens). The analysis of original studies on this topic has revealed that connective tissue dysplasia has significant effect on female reproductive function development and can be complicated by various menstrual dysfunctions (hypomenorrhea syndrome, oligomenorrhea, opsomenorrhea, uterine bleedings, and secondary amenorrhea) as well as by endocrine changes (anti-Mullerian hormone deficiency, hypoprolactinaemia, hypoenestrogenemia, etc.). Gestation and delivery features in patients with connective tissue dysplasia (preeclampsia, premature birth, and fetal abnormalities) were also revealed.

Keywords: connective tissue dysplasia, reproductive system, dysmenorrhea

For citation: Karachentsova Irina V., Goryainova Anastasia V., Sibirskaia Elena V., Alekhina Marina Yu., Askerova Amina F. Reproductive Health of Female Patients with Connective Tissue Dysplasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(3):267–273. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i3.2573>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Соединительнотканная дисплазия — это генетически детерминированный синдром, характеризующийся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящими к нарушению формообразования органов и систем [1].

На протяжении длительного времени учеными Российской Федерации изучается дисплазия соединительной ткани (ДСТ), представленная такими формами, как моногенные наследственные заболевания (синдром Марфана, варианты синдрома Элерса — Данло, буллезный эпидермолиз и др.), и недифференцированными формами — нДСТ. Распространенность моногенных наследственных заболеваний невелика. Так, частота синдрома Марфана в популяции — 1 : 10 000 и 1 : 15 000, напротив, распространенность нДСТ — 1 : 5. Отдельные внешние проявления дисморфогенеза соединительной ткани среди молодых — 85,4%. Критическим периодом проявлений ДСТ является подростковый возраст, когда объем соединительной ткани увеличивается пропорционально росту и развитию организма [1].

При диагностике ДСТ необходимо использовать результаты клинических, генеалогических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических исследований. Клиническое обследование состоит из сбора анамнеза, физикального обследования пациента и его семьи для подтверждения наследственного характера заболевания.

Профессором В.М. Яковлевым и его учениками для верификации диагноза было предложено трактовать клинические проявления у пациентов как ДСТ при вовлечении в процесс не менее двух систем (опорно-двигательной, сердечно-сосудистой, бронхолегочной, пищеварительной, нервной, органа зрения и т.д.) с использованием процедуры последовательного распознавания Вальда: на основании диагностических коэффициентов и коэффициентов информативности для определения «диагностического вклада» каждого выявленного у пациента признака [1].

При суммировании диагностических коэффициентов и достижении диагностического порога +17 следует сделать заключение о наличии у пациента ДСТ. При достижении диагностического порога +21–23 можно прогнозировать благоприятное течение ДСТ. Достижение порога более +23 свидетельствует о возможных осложнениях диспластических изменений, неблагоприятном прогнозе по инвалидизации пациентов и продолжительности их жизни [1].

Ведущее этиологическое значение имеют мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, ответственных за формирование компонентов межклеточного матрикса и ферментов, принимающих участие в процессах фибриллогенеза [2]; но также существенный вклад вносят и различные экзогенные факторы, такие как неблагоприятная экологическая обстановка, неадекватное, нерациональное питание, стрессы. К основным причинам формирования ДСТ относят аномальный темп синтеза или фолдинга (сборки) коллагена, синтез аномального коллагена и/или эластина, чрезмерную деградацию (разрушение) коллагена и/или эластина, нарушения структуры коллагеновых и/или эластиновых волокон вследствие недостаточной поперечной сшивки, разрушение ткани посредством аутоиммунных реакций и другие причины [3, 4].

Чаще всего ДСТ проявляется тремя основными фенотипами: марфаноидным, элерсоподобным и неклассифицируемым. Т.И. Кадурина и соавт. выделяют MASS-фенотип (по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков ДСТ: пролапс митрального клапана (mitral valve prolapse), расширение аорты (aortic dilatation), изменения кожи (skin) и костей скелета (skeleton)), марфаноидный и элерсоподобный фенотипы. Марфаноидный фенотип характеризуется наличием признаков генерализованной ДСТ с астеническим телосложением, долихостеномелией, арахнодактилией, поражением клапанного аппарата сердца и аорты, нарушением зрения. При элерсоподобном фенотипе отмечается сочетание признаков генерализованной ДСТ с тенденцией к гиперэластичности кожи и разной степенью выраженности гипермобильности суставов. MASS-подобному фенотипу присущи признаки генерализованной ДСТ, ряд нарушений со стороны сердца, скелетные аномалии, а также кожные изменения в виде истончения или наличия участков субатрофии [5, 6]. По рекомендациям Г.И. Нечасовой и соавт. (2008) предлагается выделять клинические синдромы, ассоциированные с основным заболеванием [7].

На сегодняшний день выделено 28 синдромов при ДСТ: синдром расстройства вегетативной нервной системы, бронхолегочный синдром, синдром иммунологических нарушений, косметический синдром, тромбгеморрагический синдром, синдром обменных нарушений в миокарде, клапанный и аритмический синдромы, синдром синкопальных состояний, торакодиафрагмальный синдром, вертеброгенный синдром, синдромы патологии стопы и патологии органа зрения, астенический синдром, синдром торакодиафрагмального сердца, синдром хронической артериальной гипотонии, синдром артериальной гипертензии, сосудистый синдром, синдромы патологии пищеварительной, мочевыделительной и репродуктивной систем, синдром анемии, синдром психических расстройств и расстройства поведения, синдром внезапной смерти, синдром гипермобильности суставов, синдром остеопатии, синдром диспластической полиневропатии, синдром протрузии и релаксации тазового дна [1].

К висцеральным проявлениям относят изменения сердечно-сосудистой системы (пролапсы клапанов, аномально расположенные хорды и другие аномалии); изменения органов дыхания (поликистоз, спонтанный пневмоторакс неясной этиологии, трахеобронхиальные дискинезии); патологию желудочно-кишечного тракта (висцероптоз, аномалии желчного пузыря, долихосигма); патологию почек (нефроптоз, аномалии развития); офтальмологическую патологию (миопия, эпикант, птоз, прогрессирующая патология зрения).

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОК С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Патология репродуктивной системы у девочек с ДСТ освещена в российских научных исследованиях достаточно широко. В двух научных работах на эту тему было проведено обследование групп девочек в возрасте от 11 до 18 лет. Они были разделены на две группы: основную группу составили пациентки, имеющие нарушение менструальной функции и признаки ДСТ; контрольная группа включала детей, имеющих нарушение менструальной функции, но у них не было проявлений ДСТ или же они были, но представленные единичными стигмами дизэмбриогенеза, недостаточными

для постановки диагноза ДСТ [8, 9]. Группы были сформированы на основании клинических признаков ДСТ. Достоверным диагностическим критерием ДСТ является наличие у пациенток 5 и более клинических признаков [10]. К внешним фенотипическим маркерам относили особенности скелета и связочного аппарата, аномалии прикуса, гипермобильность суставов, миопию, сколиоз, плоскостопие, гиперэластичность кожи. К висцеральным проявлениями ДСТ — аномалии развития сердечно-сосудистой, мочевыделительной, билиарной систем [10].

При обследовании пациенток были учтены особенности семейного анамнеза, жалобы, перенесенные заболевания, сопутствующая соматическая и гинекологическая патология, изучались особенности становления менструаций. Учитывались особенности течения беременности и родов их матерей, проведена антропометрия пациенток [9].

В результате проведенных обследований было установлено, что беременность матерей девушек с ДСТ и нарушением менструальной функции протекала в большей степени с угрозой прерывания и в меньшей степени с преэклампсией и плацентарной недостаточностью [10]. В ходе оценки физического развития было выявлено, что пациентки с признаками ДСТ имеют дисгармоничное физическое развитие, связанное с дефицитом массы тела. С возрастом частота встречаемости девочек с дисгармоничным физическим развитием увеличивалась [8]. Половое созревание у девочек основной группы сопровождалось низкими темпами с 13 лет, протекало на гипозстрогонном фоне и проявлялось недоразвитием или слабым развитием молочных желез, задержкой оволосения лобка и подмышечных впадин [9, 11]. Тем не менее, у некоторых пациенток в той же группе отмечалось раннее наступление менархе (в возрасте 12 лет) [9, 12], далее нарушения менструальной функции характеризовались гипоменструальным синдромом, маточными кровотечениями пубертатного периода. Ведущими симптомами нарушений менструальной функции у девочек с ДСТ являются олиго-, опсоменорея (59%), маточные кровотечения (22,9%) и вторичная аменорея (16,4%). Чаще всего пациентки основной группы предъявляли жалобы на редкие, скудные, непродолжительные менструации [9, 12]. Во второй фазе пубертатного периода на фоне гипофункции яичников и нДСТ происходит формирование гипоменструального синдрома и аменореи. Усугубление течения системной ДСТ и расстройства менструальной функции обусловлены метаболическими и гормональными изменениями [12].

Несмотря на то, что основным проявлением является гипоменструальный синдром, у части обследуемых пациентов выявлен синдром обильных менструаций, который обусловлен нарушениями в первично-тромбоцитарном звене гемостаза, в основе чего лежат несостоятельность сосудистой стенки и снижение агрегационной активности тромбоцитов [13]. Активация андроген-глюкокортикоидной функции надпочечников в сочетании с гиперпролактинемией у девушек с синдромом нДСТ приводит к ановуляторным циклам [14]. Также в ряде случаев у пациенток данной категории имеют место ювенильные кровотечения пубертатного периода, что обусловлено относительной гипозстрогонией вследствие ановуляторных циклов [13]. Половое созревание и становление менструальной функции у девочек с нДСТ сопровождается повышением концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) и снижением уровня эстрадиола в пределах референсных значений в сравнении со здоровой группой [9].

Проведенные исследования свидетельствуют о незрелости центральных механизмов регуляции репродуктивной системы. Например, риском развития синдрома поликистозных яичников является повышенный выброс гонадотропных гормонов, особенно ЛГ, начиная с пубертатного возраста, что приводит к неадекватной стимуляции яичников и нарушению функции фолликулярного аппарата. Это подтверждается соотношением ЛГ/ФСГ в старшей возрастной группе девочек-подростков. В младшей возрастной группе фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) превалирует над ЛГ, что указывает на незрелость половой системы. Вкупе с дефицитом антимюллера гормона данные изменения гормонального профиля свидетельствуют о задержке полового развития у девочек-подростков обеих возрастных групп с нарушением менструального цикла на фоне ДСТ [15, 16].

У девочек основной группы с нарушением менструальной функции и признаками ДСТ размеры матки были достоверно меньше, чем в группе сравнения. Размеры яичников у девочек-подростков обеих групп статистически не различались. По данным УЗИ органов малого таза у 17,6% девочек-подростков с ДСТ и дисгармоничным физическим развитием была выявлена гипоплазия матки. Более чем у половины пациенток основной группы при УЗИ были обнаружены те или иные изменения: у 15,9% — ретродевиация матки, у 5,2% — седловидная матка, у 4,4% — двурогая матка, у 25,3% — мультифолликулярные изменения яичников [11].

Психосоциальный статус девочек с ДСТ при симпатотонии имеет высокие показатели реактивной и личностной тревожности, которая усугубляет дезадаптацию и неадекватность эмоциональных реакций, в том числе и восприятие боли, что подтверждается проведенным опросом пациенток. В нем они отмечали боль во время менструаций как сильную или сильнейшую [17]. Также практически каждый пациент с ДСТ в зрелом возрасте имеет депрессивный эпизод в анамнезе, а пятая часть — депрессивное расстройство. Депрессивность рассматривается как отражение дистресса, формирующегося при неадекватной тревоге, теряющей свое адаптивное значение параллельно с увеличением количества и выраженности фенотипических признаков ДСТ, указывая на включенность в психосоматические взаимодействия диспластического фона [18].

При исследовании репродуктивной функции в группе пациенток от 18 до 40 лет с синдромами ДСТ и наследственными тромбофилиями было установлено, что их сочетание повышает риск развития первичного бесплодия в результате нарушения рецептивности эндометрия. При синдроме нДСТ существенно замедляются процессы ремоделирования соединительной ткани, что может приводить к усилению процессов склероза эндометриальной стромы, снижению рецептивности эндометрия и к бесплодию [19].

Анализ особенностей течения беременности у пациенток с ДСТ выявил, что при патологии соединительной ткани достоверно чаще встречается преэклампсия, которая занимает 2–3-е место в структуре причин материнской смертности и является основной причиной перинатальной смертности и заболеваемости [20]. У 12,5–21,9% женщин с нДСТ имеют место преждевременные роды. У данной категории пациенток часто наблюдаются аномалии родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод, чаще развивается первичная слабость схваток. Преждевременное излитие

околоплодных вод, в свою очередь, существенно повышает риск отслойки плаценты, развития инфекционных осложнений. Кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах возникают у 7–12,7% рожениц с нДСТ, что, возможно, вызвано нарушением сократительной активности матки и неполноценностью сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [20].

Дефицит магния у беременных с ДСТ усугубляет уже имеющиеся нарушения синтеза коллагена и формирует порочный круг, ухудшающий течение беременности. В целом у пациенток с ДСТ, особенно на фоне дефицита магния, риск развития осложнений во время беременности и родов значительно выше, чем в популяции [20]. При наличии нДСТ у женщин без магниевой терапии роды чаще осложнялись слабостью родовой деятельности, несвоевременным излитием околоплодных вод, гипоксией плода (ОШ 1,85, 95% ДИ 1,01–3,33). При наличии у беременной нДСТ повышается риск асфиксии новорожденных средней и тяжелой степени (18,9 и 2,7% новорожденных соответственно). Период ранней неонатальной адаптации у детей, родившихся от матерей с нДСТ, характеризовался большей первоначальной потерей массы тела (до 500 г) и более поздним ее восстановлением (на 5–7-е сут) [21].

Также необходимо отметить немаловажную роль магния при развитии первичной дисменореи у пациенток с ДСТ [22].

Дисменорея, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), — это болезненные менструации без сопутствующей органической патологии [22].

В зависимости от патогенеза различают первичную и вторичную дисменорею.

Первичная дисменорея — это комплекс нейровегетативных, обменно-эндокринных, психических и эмоциональных отклонений от нормы, способствующих патологическому накоплению в эндометрии накануне и/или во время менструаций продуктов деградации арахидоновой кислоты (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и др.), усиливающих афферентацию импульсов, раздражающих болевые центры (центры ноцицепции) [23].

Вторичная дисменорея обусловлена наличием гинекологических и/или эндокринных заболеваний (миома, эндометриоз, аномалии развития половых органов, воспалительные заболевания половых органов, варикозное расширение тазовых вен, гиперпролактинемия) [15].

Немаловажный аспект в генезе развития первичной дисменореи у девочек при ДСТ — гипомagneмия. Для девочек с первичной дисменореей характерен субклинический дефицит магния. Отмечены четкие корреляции между уровнем магния в крови и интенсивностью болевых ощущений, а также реактивной тревожностью [13]. Дефицит магния приводит к изменению гемодинамики малого таза в виде гипертензии и вазоконстрикции, а также к уменьшению синтеза опиоидных нейропептидов в головном мозге, в результате чего снижается порог болевой чувствительности и развивается состояние хронического стресса, что, в свою очередь, приводит к симпатикотонии и формирует порочный круг [22].

Поэтому лечение первичной дисменореи у пациенток основной группы с нарушением менструальной функции и признаками ДСТ должно быть направлено на коррекцию вегетативных, астено-невротических проявлений и дефицита микроэлементов [13].

По мнению специалистов-гинекологов, занимающихся исследованиями в области ДСТ, при нарушении менструальной функции следует воздержаться от лечения девочек с ДСТ комбинированными эстроген-гестагенными препаратами. У данных пациенток при нарушениях гипоталамо-гипофизарных функций с учетом неустановившейся менструальной функции и на фоне нарушений вегетативной и таламо-кортикальной систем заместительная гормональная терапия не способствует правильному функционированию сердечно-сосудистой и репродуктивной систем [24].

В случае нерегулярного менструального цикла из-за нарушения уровня ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ при наличии гиперпластического процесса в эндометрии с относительной гипоестрогенией предпочтительнее использовать препараты прогестеронового ряда: прогестерон в различных лекарственных формах или его синтетический аналог — дидрогестерон [24].

При признаках гипогонадизма было предложено лечение с использованием у детей хорионического гонадотропина человеческого в возрастной дозе от 250 до 1500 ЕД 2 раза в неделю внутримышечно курсами 1–2 раза в год в объеме 8–10 инъекций под контролем гормонального профиля (общего тестостерона, эстрадиола) [25].

На данный момент в клинической практике предпочтение при лечении гипогонадизма отдается заместительной гормональной терапии различными лекарственными формами эстрадиола (трансдермальный эстрадиол, эстрадиола валерат) [26].

Использование трансдермальных препаратов эстрадиола позволяет в большей степени имитировать суточный ритм секреции эстрадиола и является предпочтительным вследствие отсутствия эффекта «первого прохождения» через печень, что снижает влияние на функциональную активность печени, включая выработку прокоагуляционных факторов. В случае невозможности использования трансдермальных форм рекомендована терапия пероральными препаратами эстрадиола.

Заместительные дозы эстрадиола при использовании трансдермальных препаратов составляют 1–2 мг/сут, пероральных препаратов — 1–4 мг/сут. Через 2 года терапии препаратами эстрогенов или после появления первых менструалоподобных выделений рекомендуется добавление препаратов прогестерона [26].

При регулярных меноррагиях специалисту следует оценить состояние первичного (сосудисто-тромбоцитарного) и коагуляционного звеньев гемостаза, терапия должна быть направлена на гемостатический аспект во время менструации (покой, транексамовая кислота, препараты кальция и т.д.) [13].

В межменструальный период необходима коррекция железодефицитной анемии, общеукрепляющая и витаминотерапия [13].

Вопрос о госпитализации ставится только при выраженной анемизации больной и обильных мено- и метроррагиях, неэффективности гемостатической терапии. В этом случае следует проводить гормональный гемостаз однофазными комбинированными оральными контрацептивами с последующим переходом на прогестагены (10 дней) с дальнейшим использованием последних в последующие три менструальных цикла с 16-го по 25-й день. При нарушении в системе коагуляционного звена целесообразно решить вопрос о трансфузии плазмы [13].

Препаратами первой линии при первичной дисменорее являются нестероидные противовоспалитель-

ные препараты. Такие препараты, как ибупрофен, напроксен и ацетилсалициловая кислота, эффективны для купирования болевого синдрома [27]. Исходя из особенностей лечения первичной дисменореи у девочек, при ДСТ предпочтение следует отдать препаратам магния [13].

Показаниями к назначению препаратов магния также являются состояния реактивной и личностной тревожности, связанные с активацией симпатической нервной системы, и вегетативный дисбаланс в сочетании с неустановившейся функцией гипоталамо-гипофизарной системы [13].

Магний влияет на уменьшение симптомов дисменореи и способствует профилактике ряда гинекологических заболеваний в будущем (эндометриоз, миома матки и др.) [13].

Препараты прогестеронового ряда (прогестерон микроионизированный, прогестины) с 16-го по 25-й день менструального цикла предпочтительны по сравнению с оральными контрацептивами, однако по сравнению с препаратами магния должны иметь строгие показания (менометроррагии пубертата, гиперпластические процессы эндометрия) [13].

Прежде чем выбрать препарат первой линии, необходимо учесть особенности генеза дисменореи у больных с ДСТ, оценить эмоциональный статус пациенток и их восприятие боли [13].

Также следует проводить немедикаментозную терапию, в которую входят комплекс лечебной физкультуры, лечебного массажа, плавание, психологическая коррекция, физиотерапия, диетотерапия [16, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что у пациенток с особенностью строения соединительной ткани (наличием мезенхимальной патологии — нДСТ) чаще всего наблюдаются нарушение становления менархе, аномалии развития и функционирования органов репродуктивной системы, отклонения в сроках наступления пубертатного периода, появления вторичных половых признаков, отклонения в гормональном профиле. Данные полиморфные клинические симптомы нДСТ, связанные с репродуктивной системой, возможно корректировать медикаментозно еще на этапе манифестации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Дисплазии соединительной ткани: клинические рекомендации. — М.: РНМОТ; 2017. — 181 с. [Displazii soedinitel'noi tkani: Clinical guidelines. Moscow: Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine; 2017. 181 p. (In Russ).]
2. Burrows NP. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Experim Dermatol*. 1999;24(2):99–106. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.1999.00427.x>
3. Han YP, Zhou L, Wang J. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen. *J Biol Chem*. 2004;279(6):4820–4828. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M310999200>
4. Kadler KE, Hill A, Canty-Laird EG. Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators. *Curr Opin Cell Biol*. 2008;20(5):495–501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2008.06.008>
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. — СПб.: Элби; 2009. — 714 с. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Displaziya soedinitel'noi tkani: guidelines for doctors. St. Petersburg: Elbi; 2009. 714 p. (In Russ).]
6. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2013. — Т. 92. — № 4. —

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Караченцова — автор идеи, написание статьи, научное редактирование, утверждение окончательного варианта для публикации.

А.В. Горяинова — написание статьи, научное редактирование.

Е.В. Сибирская — написание статьи, научное редактирование.

М.Ю. Алехина — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

А.Ф. Аскерова — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina V. Karachentsova — main idea, manuscript writing, scientific editing, approval of the final version for publication.

Anastasia V. Goryainova — manuscript writing, scientific editing.

Elena V. Sibirskaia — manuscript writing, scientific editing.

Marina Yu. Alekhina — search and analysis of literature data, manuscript writing.

Amina F. Askerova — search and analysis of literature data, manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

И.В. Караченцова

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690x>

Е.В. Сибирская

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

А.В. Горяинова

<https://orcid.org/0000-0002-8302-1207>

М.Ю. Алехина

<https://orcid.org/0009-0004-6598-8037>

А.Ф. Аскерова

<https://orcid.org/0000-0002-9990-2367>

C. 46–51. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Peditricheskie aspekty diagnostiki sindroma gipermobil'nosti sustavov. *Pediatric Journal n.a. G.N. Speransky*. 2013;92(4):46–51. (In Russ).]

7. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 24–34. [Nechaeva GI, Yakovlev VM, Konev VP, et al. Displaziya soedinitel'noi tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie. *Lechaschi Vrach*. 2008;(1):23–34. (In Russ).]

8. Трушина О.В., Орлова В.С., Калашникова И.В. Физическое развитие и соматический фон девушек-подростков, страдающих дисменореей, сочетанной с дисплазией соединительной ткани // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2018. — Т. 41. — № 1. — С. 36–45. — doi: <https://doi.org/10.18413/2075-4728-2018-41-1-36-45> [Trushina OV, Orlova VS, Kalashnikova IV. Fizicheskoe razvitie i somaticheskii fon devushek-podrostkov, stradayushchikh dismenoreei, sochetannoi s displaziei soedinitel'noi tkani. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2018;41(1):36–45. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18413/2075-4728-2018-41-1-36-45>]

9. Степанова Е.А., Колесников С.И. Нарушения менструального цикла у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2012. — № 2-2. — С. 49–53. [Stepanova EA, Kolesnikov SI. Menstrual function disorders in adolescent girls with dysplasia of connective tissues. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(2-2):49–53. (In Russ).]
10. Хурасева А.Б. Роль синдрома задержки внутриутробного развития плода в генезе клинических проявлений дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2009. — Т. 58. — № 6. — С. 65–69. [Khuraseva AB. Rol' sindroma zaderzhki vnutritrobnogo razvitiya ploda v geneze klinicheskikh proyavlenii displazii soedinitel'noi tkani u devochek-podrostkov. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2009;58(6):65–69. (In Russ).]
11. Скосырева Г.А., Петерсон В.Д., Рябиченко Т.И., Ким Л.Б. Становление репродуктивного здоровья девочек-подростков с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Казанский медицинский журнал*. — 2007. — Т. 88. — № 5-S. — С. 120–122. [Skosyreva GA, Peterson VD, Ryabichenko TI, Kim LB. Stanovlenie reproduktivnogo zdorov'ya devochek-podrostkov s sindromom nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani. *Kazan Medical Journal*. 2007;88(5):120–122. (In Russ).]
12. Золото Е.В. Предикторы расстройств репродуктивного здоровья у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Архив клинической и экспериментальной медицины*. — 2019. — Т. 28. — № 2. — С. 160–167. [Zoloto EV. Predictors of reproductive health disorders in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Archives of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;28(2):160–167. (In Russ).]
13. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2016. — Т. 11. — № 1. — С. 2–76. — doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11001> [National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of the North Caucasus*. 2016;11(1):2–76. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11001>]
14. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Доктор.Ру*. — 2018. — № 8. — С. 40–44. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44> [Smirnova TL, Gerasimova LI. Specific Clinical Features of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia Syndrome. *Doctor.Ru*. 2018;(8):40–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44>]
15. Золото Е.В. Особенности гормонального статуса девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Медико-социальные проблемы семьи*. — 2019. — Т. 24. — № 1. — С. 23–27. [Zoloto EV. Features of hormonal status of teenage girls with menstrual cycle disorders associated with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Medical and Social Problems Of Family*. 2019;24(1):23–27. (In Russ).]
16. Горяинова А.В., Караченцова И.В., Сибирская, Е.В. и др. Особенности полового развития девочек-подростков с муковисцидозом // *Российский педиатрический журнал*. — 2022. — Т. 25. — № 4. — С. 230–235. — doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-4-230-235> [Goryainova AV, Karachentsova IV, Sibirskaia EV, et al. Features of pubertal development of adolescent girls with cystic fibrosis. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2022;25(4):230–235. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-4-230-235>]
17. Орлова В.С., Трушина О.В., Калашникова И.В. Дисплазия соединительной ткани — фактор, усугубляющий менструальный болевой синдром в подростковом возрасте // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2018. — Т. 67. — № 1. — С. 38–46. — doi: <https://doi.org/10.17816/jowd67138-46> [Orlova VS, Trushina OV, Kalashnikova IV. Dysplasia of the connective tissue is a factor, aggravating menstrual pain syndrome in adolescent girls. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):38–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/jowd67138-46>]
18. Нечаева Г.И., Друк И.В. Психосоматические соотношения при дисплазии соединительной ткани // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2005. — № 3. — С. 78–80. [Nechayeva GI, Druk IV. Psychosomatic correlations in dysplasia of connective tissue. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2005;(3):78–80. (In Russ).]
19. Коган Е.А., Николенко В.Н., Занозин А.С. и др. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сочетании с наследственными тромбофилиями как причина первичного женского бесплодия // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2016. — Т. 11. — № 2-2. — С. 324–326. — doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11067> [Kogan M, Nikolenko V, Zanozin A, et al. The syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in a combination with hereditary thrombophilia as a cause of primary female infertility. *Medical News of the North Caucasus*. 2016;11(2-2):324–326. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11067>]
20. Ильина И.Ю., Чикишева А.А. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2020. — Т. 3. — № 3. — С. 182–188. — doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188> [Il'ina IYu, Chikisheva AA. Course of the pregnancy in women with connective tissue disorders. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(3):182–188. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188>]
21. Лукина Т.С., Павлов О.Г., Козина Е.А. Ведение беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. — 2015. — № 4. — doi: <https://doi.org/10.12737/16165> [Pavlov O, Lukina T, Kozina E. Management of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Journal of New Medical Technologies. EJournal*. 2015;(4). (In Russ). doi: <https://doi.org/10.12737/16165>]
22. Геворгян А.П., Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Арслanian К.Н. Первичная дисменорея девочек-подростков как предиктор развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Проблемы репродукции*. — 2017. — Т. 23. — № 3. — С. 77–85. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro201723377-85> [Gevorgyan AP, Sibirskaia EV, Adamyan LV, Arslanian KN. Primary dysmenorrhea in adolescent girls as a predictor of the development of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(3):77–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro201723377-85>]
23. Гуменюк О.И., Черненко Ю.В. Дисменорея у девочек-подростков // *Медицинская сестра*. — 2015. — № 3. — С. 31–33. [Gumenyuk OI, Chernenkov YuV. Dysmenorrhea in adolescent girls. *Meditinskaya sestra*. 2015;(3):31–33. (In Russ).]
24. Кучеров В.А., Кравцов Ю.А., Яворская М.В., Матвеев С.В. Возможности лечения дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (литературный обзор) // *Уральский медицинский журнал*. — 2019. — № 2. — С. 20–25. — doi: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.02.21> [Kuchеров VA, Kravtsov YuA, Yavorskaya MV, Matveev CV. Possibilities of treatment of connective tissue dysplasia in children and adolescents (literature review). *Ural Medical Journal*. 2019;(2):20–25. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.02.21>]
25. Патент № 2657751 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/565, А61К 31/568, А61К 38/24. Способ повозрастной терапии и профилактики дисплазии соединительной ткани: № 2016129888: заявл. 20.07.2016: опубл. 15.06.2018 / Кравцов Ю.А., Яворская М.В., Пахолок Ю.П. — 14 с. [Patent No. 2657751 С1 Russian Federation, IPC А61К 31/565, А61К 31/568, А61К 38/24. Method of age-specific therapy and prevention of connective tissue dysplasia: № 2016129888: declare 20.07.2016: publ. 15.06.2018. Kravtsov YuA, Yavorskaya MV, Pakholuk YuP. 14 p. (In Russ).]
26. Гипогонадизм у детей и подростков: клинические рекомендации. — Российская ассоциация эндокринологов; 2016. — 56 с. [Gipogonadizm u detei i podrostkov: Clinical guidelines. Russian Association of Endocrinology; 2016. 56 p. (In Russ).]
27. Коренная В.В. НПВП в лечении пациенток с первичной дисменореей // *Гинекология*. — 2015. — Т. 17. — № 1. — С. 55–58. [Korennaia VV. NSAIDs in the treatment of patients with primary dysmenorrhea. *Gynecology*. 2015;17(1):55–58. (In Russ).]

28. Юрова Е.Г., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А. и др. Реабилитация девочек-подростков с нарушением репродуктивной функции, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, в детском санатории «Белокуриха» // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 6. — С. 83–86.

[Jurova EG, Rjabichenko TI, Skosyeva GA, et al. Rehabilitation of the teenagers with reproductive function disorders, associated with the connective tissue dysplasia at children sanatorium "Belokuriha". *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009;(6):83–86. (In Russ).]

Статья поступила: 14.03.2023, принята к печати: 16.06.2023

The article was submitted 14.03.2023, accepted for publication 16.06.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Караченцова Ирина Васильевна, к.м.н. [*Irina V. Karachentsova*, MD, PhD]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, [**address:** 1 Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (925) 505-31-04; **e-mail:** 5053104@list.ru; **eLibrary SPIN:** 6520-9747

Сибирская Елена Викторовна, д.м.н., профессор [*Elena V. Sibirskaya*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elsibirskaya@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1356-9252

Горяинова Анастасия Васильевна, к.м.н. [*Anastasia V. Goryainova*, MD, PhD]; **e-mail:** dr. goryainova@gmail.com

Алехина Марина Юрьевна [*Marina Yu. Alekhina*]; **e-mail:** marinochkalove0alehina@yandex.ru

Аскерова Амина Фармаил кызы [*Amina F. Askerova*]; **e-mail:** askerova.1999@yandex.ru