

ВЛИЯНИЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Сторчак А.В., Грищенко О.В., Бобрицкая В.В., Буй Сон Тоан

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,
Харьковская медицинская академия последипломного образования г. Харьков*

Резюме. Статья посвящена особенностям влияния недифференцированной дисплазии соединительной ткани на становление репродуктивной функции и течение гестации. Представлены результаты изучения особенностей метаболизма компонентов матрикса у беременных с нДСТ, которые могут лечь в основу дальнейшей разработки матриксспротекторной терапии.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, беременность, матриксспротекторная терапия.

Актуальность проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) и ее влияния на репродуктивный потенциал обусловлена высокой распространенностью данной патологии в популяции. Частота выявления нДСТ достаточно велика – от 26 до 80% в зависимости от группы исследования [3, 9, 19]. Так, по данным Нечаевой Г.И. и соавт. (1997), от 74 до 85% детей школьного возраста имеют различные признаки ДСТ [11]. Согласно проведенным ГУ ИПАГ АМН Украины комплексным осмотрам, наличие признаков ДСТ выявлено у 38% детей. Головский Б.В. и соавт. (2000) утверждают, что недифференцированную дисплазию соединительной ткани имеет до 35% взрослого населения и 70% из них – женщины. Распространенность нДСТ в Харьковской области среди женщин репродуктивного возраста по данным Назаренко Л.Г. (2010) достигает 32-33,1%.

Дисплазия соединительной ткани представляет собой группу генетически гетерогенных и клинически полиморфных патологических состояний, характеризующихся нарушением формирования соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, объединяющая в себе ряд генных синдромов (дифференцированные формы – синдром Морфана, Эллерса-Данлоса) и недифференцированные формы с мультифакторными механизмами развития. В современной популяции преобладают недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани (нДСТ). Морфо-

логия дисплазии соединительной ткани связана с дефектами волокнистых компонентов соединительной ткани и нарушениями метаболизма основного вещества (матрикса) [1, 4, 11, 15].

Сложность диагностики синдрома ДСТ обусловлена отсутствием единых диагностических критериев и терминологии. Не определено место ДСТ в МКБ-10. Синдромы ДСТ (дифференцированные и недифференцированные) находятся в различных классах и рубриках МКБ-10. Однако в базе данных наследственных болезней человека «On-line Mendelian Inheritance In Man» (OMIM) выделена нозологическая страница наследственных заболеваний соединительной ткани и внесен перечень из 117 диспластических синдромов с известными генными дефектами [24].

Соединительная ткань благодаря запрограммированной природой изменчивости и повсеместному присутствию в организме (более 85% массы тела) определяет полиорганность поражения при нДСТ [15]. К типичным для нДСТ патологическим симптомокомплексам относятся: синдром вегетативной дисфункции, астенический, клапанный, торакодиафрагмальный, сосудистый, аритмический, бронхолегочный, висцеральный, вертеброгенный синдромы, патология органа зрения, синдром гипермобильности суставов, геморрагические и тромботические гематомезенхимальные нарушения, синдром внезапной смерти [1, 4, 11].

Дисплазия соединительной ткани в 85% наследуется по аутосомно-доминантному типу, что объясняет возрастающее распространение патологии в популяции, накопление аномального генетического материала в поколениях. Отмечается нарастание выраженности и числа признаков нДСТ в последующих поколениях. Семейное исследование признаков нДСТ у sibсов и их родителей рядом авторов продемонстрировало факт наследования преимущественно по материнской линии. В большинстве случаев (93%) признаки нДСТ родители ребенка считают не патологией, а семейным фенотипическим признаком. Пациенты с нДСТ, наследуя разнообразные генетические дефекты родителей, уже в пренатальном и раннем постнатальном периодах имеют морфо-функциональные изменения различных органов и систем, усугубляющиеся по мере развития нарушений и углубления недостаточности компенсаторных механизмов. Наряду с генетической предрасположенностью, определенную роль играет влияние неблагоприятных условий внутриутробного развития плода при нДСТ у матери, способствующее дизэмбриогенезу. Клименко Т.М. указывает, что у 26,85% современных новорожденных выявляются фенотипические и висцеральные проявления нДСТ [3, 7].

Фенотипические признаки нДСТ у новорожденных маловыражены, могут проявляться отставанием в росте, недостаточной массой тела, долихостеномелией, маленькой верхней челюстью, дисплазией тазобедренных суставов, аномалиями в строении сердца, бронхолегочной дисплазией [7]. Однако анализ отдаленного катамнеза новорожденных с тяжелыми формами неонатальных заболеваний установил, что более чем 50% из них имеют клинико-генеалогические признаки нДСТ. Среди них оказались все дети, рожденные в сроке до 32 недель, перенесшие сепсис, 83% имевших геморрагический синдром, 79% имевших внутрижелудочковые кровоизлияния, 75% имевших рецидивирующие ателектазы легких, аспирационный синдром [13]. Интранатальная травма шейного отдела позвоночника в виде ротационного подвывиха атланта может быть связана с наличием нДСТ у новорожденного и связанной с этим гипермобильностью атлантаксиального сустава. Кроме

того, нДСТ у плода может сопровождаться снижением мышечного тонуса и неполноценностью связочного аппарата позвоночного столба. У таких плодов возникает повреждение позвоночника в периоде изгнания при отсутствии патологического вектора силы. Нестабильность в шейных сегментах может вести к компрессии позвоночных артерий, что нарушает кровообращение в сосудах вертебро-базиллярного бассейна и ведет к гипоксическому повреждению ЦНС [7, 8]. Дисфункция иммунной системы у новорожденных с нДСТ способствует высокой инфекционной заболеваемости [14].

Отмечена характерная последовательность в появлении признаков нДСТ в детском возрасте. Максимальный рост признаков происходит в возрасте 11-14 лет. После «возрастного рубежа» – 16-17 лет – нарастание частоты и выраженности признаков нДСТ идет медленнее [3, 16, 21]. Хронологическую последовательность формирования симптомов нДСТ Тимофеева Е.П. и соавт. (2011) назвали «диспластический марш». «Диспластический марш» формируется еще в период внутриутробного развития, клинически проявляется в детстве и сопровождает больного всю жизнь. На постнатальном периоде развития определенную роль в прогрессировании нДСТ играют экологические факторы (загрязнение окружающей среды свинцом, алюминием, стронцием, кадмием, которое задерживает созревание соединительнотканых структур), нерациональное питание, приводящее к дефицитным состояниям (дефицит меди, селена, цинка, молибдена, магния, аскорбиновой кислоты) и нарушениям обмена и созревания соединительной ткани [20].

Если до 11 лет отличий в частоте признаков у мальчиков и девочек не наблюдается, то в 11-16 лет появляются половые различия в частоте признаков нДСТ. В частности, пролапс митрального клапана в подростковом возрасте встречается у девочек в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Большинство сосудистых синдромов, типичных для нДСТ, встречаются у девочек чаще, чем у мальчиков, и их манифест совпадает с пубертатом, когда под действием эстрогенов происходит физиологическая и морфологическая перестройка сосудистой стенки. Кроме того, у подавляющего большинства подростков с

нДСТ формируется гиперкинетический вариант кровообращения, что свидетельствует о напряжении адаптационно-компенсаторных механизмов кардиоваскулярной системы [16, 21].

Известно, что на ремоделирование соединительной ткани оказывают влияние половые гормоны. Так, тестостерон стимулирует фибропластические реакции, ускоряя синтез компонентов соединительной ткани, обуславливая ее большую прочность и меньшую растяжимость. Вероятно, именно поэтому у девушек с гиперандрогенией типичные признаки нДСТ менее выражены. Эстрогены, напротив, увеличивают гидрофильность соединительной ткани. Под действием женских половых гормонов происходит преждевременное созревание фибробластов и разрушение части клеток с продукцией легкорастворимого, эластичного коллагена.

В акушерско-гинекологической практике необоснованно мало уделяется внимания нДСТ и ее влиянию на репродуктивный потенциал. Нарушения становления репродуктивной функции у девушек с нДСТ в первую очередь связаны с функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарной регуляции [10]. По данным Макаровой Л.И. (1999) частота гипоталамической дисфункции (проявляющейся метеочувствительностью, гипервентиляционным синдромом, вегетативными пароксизмами, вегетативной дистонией) среди лиц с ДСТ достигает 93,6% среди женщин и 61,9% – среди мужчин и реализуется в гипоталамический синдром с эндокринопатиями у 59,1% женщин с ДСТ и только у 23,1% мужчин с ДСТ. Пусковыми факторами являются черепно-мозговые травмы, инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР органов, аномалии шейного отдела позвоночника. Особая роль принадлежит атлантоаксиальной нестабильности, характерной для лиц с ДСТ. Избыточная подвижность в зоне С₁-С₂ приводит к сдавлению и травматизации проходящих в поперечных отростках позвоночных артерий, следовательно, к нарушению мозгового кровоснабжения. Особенно опасно заднее смещение позвонка, т.к. сдавливаются артерии, венозное и симпатическое сплетения. Такой механизм лежит в основе нарушения кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне, ишемического повреждения спинно-

го мозга. При этом компенсаторно повышается артериальное давление (рефлекс Кушинга). В дальнейшем компенсаторный характер исчерпывается и этот механизм вносит свой вклад в формирование стабильной артериальной гипертензии при ДСТ. Аномалии шейного отдела позвоночника могут сочетаться с патологией позвоночных артерий вследствие несостоятельности соединительнотканного каркаса артериальной стенки или аномального расположения сосудов, также приводящих к компрессии, травматизации артерий и ишемии мозга. Гипоталамический синдром в подростковом возрасте проявляется признаками пубертатно-юношеского диспитуитаризма, который в зависимости от степени тяжести сопровождается типичными гормональными нарушениями: гиперинсулинизмом, гиперкортикотропизмом, гиперкортицизмом, гиперальдостеронизмом, гиперпролактинемией, диспитуитаризмом, вторичным гипотиреозом [1]. По данным Перекальской М.Л. (2002) среди пациенток с нДСТ гипоталамический синдром диагностируется у 30% женщин [12].

У 23% девушек с нДСТ имеют место задержка формирования вторичных половых признаков и дисгармоничное половое созревание. У девочек с нДСТ чаще, чем в популяции, наблюдаются нарушения менструальной функции (спустя 2-4 года от менархе). У 90,5% девочек-подростков (13-15 лет) с олигоменореей и вторичной аменореей на фоне нДСТ, несмотря на низкое содержание тестостерона в крови, обнаружены превышения костного возраста над паспортным (не менее чем на 2 года), слабый гирсутизм и акне, у 50% в 1,8 раза повышен уровень кортизола в крови [10, 12]. Ювенильные маточные кровотечения, апоплексия яичника у девочек-подростков с нДСТ обусловлены не только гормональными нарушениями, но и склонностью к геморрагическим проявлениям нДСТ. Расстройства регуляции менструальной функции с момента менархе в сочетании с носительством тромбогенных аллельных полиморфизмов (до 91%) являются факторами риска формирования нарушений репродуктивного потенциала у таких пациенток [17].

Нарушения в созревании репродуктивной системы и соматическая патология при нДСТ способны инициировать неблагопри-

ятный фон для зачатия и вынашивания беременности, вести к репродуктивным потерям и неонатальной заболеваемости [2, 5]. По данным Клеменова А.В. и соавт. (2005), у женщин с нДСТ в 87,5% случаев отмечалось осложненное течение беременности и родов. Беременность способствует манифестации и прогрессированию симптоматики нДСТ от первого к третьему триместру беременности. Типичными осложнениями беременности при нДСТ являются угроза прерывания беременности, невынашивание, истмико-цервикальная недостаточность функционального генеза, гестоз, плацентарная дисфункция и задержка внутриутробного развития плода, несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, родовой травматизм матери и плода, аномалии прикрепления плаценты, послеродовые кровотечения, нарушения репарации тканей после акушерских операций (несостоятельность рубца на матке), пролапс гениталий в молодом возрасте [2, 5, 6, 9, 23].

Учитывая, что основным компонентом соединительной ткани является его основное вещество (матрикс), определяющее фибрилlogenез, развитие, пролиферацию, метаболизм клеток соединительной ткани, **целью нашего исследования** явилось выявление особенностей метаболизма компонентов матрикса у беременных с нДСТ для дальнейшей разработки матрикспротекторной терапии.

Материалы и методы. Нами было проведено обследование 90 беременных в сроках гестации 8-37 недель. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологическим течением гестации, отсутствием соматической патологии и нДСТ. Основную группу составили 60 беременных с нДСТ различной степени тяжести. Оценка степени тяжести нДСТ у беременных проводилась по методике Кадуриной Т.И., Абакумовой Л.Н. (2008). Оценка проводилась как по фенотипическим признакам, наличию соматической патологии ассоциированной с нДСТ (с учетом степени тяжести), так и по степени отклонения инструментальных и лабораторных показателей обмена соединительной ткани от нормы. Сумма баллов, соответствующая нДСТ легкой степени, составляла менее 20, умеренной степени

нДСТ – 21-40 баллов, а выраженной – более 41 балла [3].

Особенности метаболизма матрикса соединительной ткани у беременных определяли по общей концентрации сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови с последующим их фракционированием: I фракция (легкорастворимый хондроитин-6-сульфат), II фракция (среднерастворимый хондроитин-4-сульфат), III фракция (преимущественно гепарансульфат и в меньшей степени кератансульфаты, дерматансульфат). В сыворотке крови определяли суммарное содержание хондроитинсульфатов (г/л) по реакции с риванолом по методу Лапса Ю.Ю. и Слуцкого Л.И. (1969) и гликопротеинов по методу Штейнберга и Доценко. В работе проведено изучение концентрации общего, связанного и свободного N-ацетилгликозамина, в сыворотке крови беременных по методу Штерн М.Р. (1982). Определение суточной экскреции оксипролина с мочой производили спектрофотометрически по методу Крель А.А., Фурцевой Л.Н. (1986) с использованием в качестве красителя парадиметиламинобензальдегида. Метаболизм ГАГ исследовали по уровню уроновых кислот в суточной моче по реакции с карбазолом по методу Косягина Д.В. (1988).

Для оценки фибрилlogenеза мы воспользовались расчетом биохимического порога (БП) относительной стабильности диспластического процесса по методике Фроловой Т.В. (2011). Вычисления проводились по формуле: $БП = 0,755 - 0,0044 \times \text{оксипролин (мг/л)} + 0,025 \times \text{ГАГ III (усл.ед)}$. Биохимическая оценка влияния гестационного процесса на стабильность соединительной ткани проводилась трижды (в каждом триместре беременности).

Результаты исследования. Для беременных основной группы был характерен астенический тип телосложения, наличие стигм дизэмбриогенеза, ассоциированных с ДСТ, анализ соматической заболеваемости выявил доминирование сердечно-сосудистых маркеров ДСТ (вегетососудистая дистония, пролапс митрального клапана, варикозное расширение вен нижних конечностей и таза, геморрой). Учитывая, что состояние сосудистой системы определяет во многом успех гестации, преобладание сер-

дечно-сосудистых маркеров ДСТ объясняет гемодинамические расстройства, имевшие место у большинства беременных с нДСТ. Отмечено во II-III триместре беременности прогрессирование клинических проявлений сосудистой патологии у пациенток с нДСТ, а у 16 (26,6%) пациенток сосудистая патология во II триместре гестации была диагностирована впервые, что позволяет считать беременность провоцирующим фактором для нДСТ. Негативное влияние беременности на течение нДСТ подтверждается и комплексной оценкой степени тяжести нДСТ, проводимой нами потриместрово. На момент постановки на учет по беременности (в I триместре) в основной группе 28 (46,7%) беременных имели нДСТ легкой степени, 21 (35,0%) – средней степени и только 11 (18,3%) – тяжелой степени. Во II триместре нДСТ средней степени тяжести имела место у 29 (48,3%) беременных, нДСТ тяжелой степени – у 13 (21,7%) беременных. В III триместре количество пациенток с нДСТ средней степени возросло до 32 (53%). Увеличение степени тяжести нДСТ в ходе гестации у некоторых беременных произошло за счет появления регургитации при пролапсе митрального клапана, прогрессирования варикозного расширения вен нижних конечностей и сосудов малого таза, изменений сосудистого рисунка глазного дна, прогрессирования гастро-эзофагального рефлюкса, прогрессирования отклонений от нормы показателей обмена соединительной ткани и ультразвуковой денситометрии.

Становление менструальной функции у пациенток основной группы характеризовалось высоким процентом ретардации менархе (первое менархе в возрасте старше 15 лет) – у 16 (26,7%) пациенток и нарушений менструального цикла – у 22 (36,7%) пациенток. Вероятнее всего с нарушениями регуляции менструального цикла можно связать высокий процент доброкачественной дисгормональной патологии молочной железы – у 6 (10%) беременных и эктопии цилиндрического эпителия шейки матки – у 19 (31,7%) беременных с нДСТ.

Течение настоящей беременности у 28 (46,7%) пациенток основной группы было отягощено угрозой прерывания беременности, у 9 (15%) пациенток диагностирована функциональная истмико-цервикальная

недостаточность (7 (11,7%) пациенткам произведен серкляж мерсиленовой лентой). У 21 (35,0%) пациентки с нДСТ беременность протекала на фоне плацентарной дисфункции, у 12 (20%) пациенток – с наличием СЗРП. У 11 (18,3%) пациенток с нДСТ беременность осложнилась преэклампсией. Обращает внимание высокий процент досрочного завершения беременности у пациенток с нДСТ- у 16 (26,7%), причем преждевременные роды в подавляющем большинстве случаев начались с преждевременного разрыва плодных оболочек. В родах у 8 (13,3%) пациенток с нДСТ имели место аномалии родовой деятельности. Процент оперативного родоразрешения беременных с нДСТ составил 31,7%, что достоверно выше, чем популяционный показатель по региону. Основными показаниями для оперативного родоразрешения были дистресс плода, преэклампсия тяжелой степени, аномалии положения и прикрепления плаценты.

Исследование системного метаболизма компонентов соединительнотканного матрикса свидетельствовало о незначительном повышении его деструкции при физиологической беременности у женщин без нДСТ со II триместра и достоверном прогрессирующем доминировании деструкции матрикса в ходе гестации у беременных с нДСТ. Как видно из данных таблицы 1, даже при физиологической беременности у женщин без нДСТ со II триместра отмечено достоверное повышение в крови уровня хондроитинсульфатов, присутствие которых в крови свидетельствует о разрушении содержащих их протеогликанов матрикса соединительной ткани. О повышении катаболизма неколлагеновых белков матрикса свидетельствует повышение в крови уровня гликопротеинов. Анализ фракционного состава сульфатированных ГАГ показал преобладание легкорастворимых фракций (хондроитин-6-сульфата) при достоверном снижении труднорастворимых фракций (гепарансульфата, дерматансульфата и кератансульфата). Достоверное повышение экскреции с мочой со II триместра уроновых кислот ГАГ подтверждает доминирование разрушения протеогликанов и ГАГ над их ресинтезом. Повышение содержания в моче оксипролина со II триместра свидетельствует о разрушении волокни-

Таблиця 1. Сравнительный анализ содержания компонентов соединительнотканного матрикса в крови и экскреция с мочой у беременных с нДСТ

Клинические группы	В крови				В моче			
	Общие ГАГС (ед)	I фракция (легко растворимый хондроитин-6-сульфат) (ед)	II фракция (среднерастворимый хондроитин-4-сульфат) (ед)	III фракция (гепарансульфат, кератансульфат, дерматансульфат) (ед)	Хондроитин-сульфаты (г/л)	Гликопротеины (ед)	Оксипролин (мг/сут)	Уроновые кислоты (мг/сут)
Лабораторный норматив для здоровых небеременных женщин	11,1-13,1	5,4-6,3	3,5-4,3	2,5-3,1	до 0,1	0,25-0,45	11-39	3,5-5,5
Контрольная группа (физиологическая беременность у женщин без нДСТ) (n=30)								
- I триместр	12,60±0,40	5,80±0,20	4,00±0,20	2,80±0,10	0,105±0,030	0,35±0,06	26,00±4,50	4,00±0,40
- II триместр	12,80±0,40	6,60±0,25●	3,65±0,20	2,55±0,10●	0,210±0,040●	0,50±0,07●	36,50±5,50●	6,20±0,50●
- III триместр	12,50±0,35	6,95±0,25	3,20±0,20	2,35±0,10●	0,220±0,040	0,55±0,07	37,00±5,40	6,40±0,50
Основная группа (беременные с нДСТ) (n=60)								
- I триместр	12,38±0,45	8,36±0,24*	2,80±0,22*	2,30±0,10*	0,280±0,025*	0,55±0,08*	57,86±4,85*	6,44±0,46*
- II триместр	13,40±0,40●	8,50±0,24*	2,67±0,22*	2,29±0,10*	0,350±0,025*●	0,72±0,08*●	87,50±8,50*●	8,50±0,50*●
- III триместр	13,38±0,40*	8,95±0,22*	2,82±0,20	1,56±0,08*●	0,368±0,025*	0,75±0,08*	97,40±8,50*	9,31±0,50*

Примечания: * – отличия достоверны в сравнении с контрольной группой в аналогичном триместре беременности ($p < 0,05$); ● – отличия достоверны в сравнении с показателем в предыдущем триместре беременности ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Сравнительный анализ содержания N-ацетилглюкозамина в сыворотке крови и биохимического порога (БП) относительной стабильности Диспластического процесса у беременных с нДСТ

Клинические группы	N-ацетилглюкозамин (ммоль/л)		БП
	Общий	Связанный	
Лабораторный норматив для здоровых небеременных женщин	5,30±0,66	3,55±0,48	0,646-0,784
Контрольная группа (физиологическая беременность у женщин без нДСТ) (n=30)			
- I триместр	5,00±0,50	3,65±0,20	0,710±0,050
- II триместр	5,65±0,20	4,70±0,20●	0,658±0,040
- III триместр	6,00±0,20	5,15±0,20●	0,651±0,040
Основная группа (беременные с нДСТ) (n=60)			
- I триместр	3,45±0,20*	2,68±0,20*	0,558±0,035*
- II триместр	3,70±0,20*	3,29±0,20*●	0,425±0,035*●
- III триместр	3,95±0,20*	3,60±0,20*	0,366±0,035*

Примечания: * – отличия достоверны в сравнении с контрольной группой в аналогичном триместре беременности ($p < 0,05$); ● – отличия достоверны в сравнении с показателем в предыдущем триместре беременности ($p < 0,05$).

стых структур соединительной ткани. Однако следует отметить, что указанные показатели в большинстве своем оставались в диапазоне значений, соответствующих физиологическим значениям метаболизма соединительной ткани. Только уровень хондроитинсульфатов в крови и уоновых кислот в моче превышал лабораторный норматив для здоровых небеременных женщин. Таким образом, в ходе физиологической гестации в процессы активного ремоделирования в большей степени вовлечено основное вещество соединительной ткани, чем его волокнистые структуры.

Беременность у пациенток с нДСТ сопровождается более выраженными, чем у здоровых беременных без нДСТ, процессами распада как волокнистых структур соединительной ткани, так и основного вещества, и эти процессы регистрируются уже в I триместре беременности, прогрессируя в ходе гестации. Обращает внимание достоверное повышение во II триместре уровней хондроитинсульфатов (в 3,5 раза), гликопротеинов в крови и оксипролина и уоновых кислот в моче, что можно объяснить активизацией ремоделирования соединительной ткани в ходе второй волны инвазии трофобласта, активным фетогенезом, перестройкой плодовместилища и провизорных органов плода. Выраженный прогрессирующий дефицит трудно растворимой фракции ГАГ (основным компонентом которой является гепарансульфат) объясняет прогрессирование сосудистой патологии и гемодинамические расстройства у беременных с нДСТ, тесно ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией. Сравнительный анализ содержания в крови эссенциального компонента для синтеза ГАГ – N-ацетилглюкозамина показал, что беременность характеризуется прогрессирующим возрастанием уровня связанного N-ацетилглюкозамина (табл. 1). У беременных с нДСТ наблюдается дефицит N-ацетилглюкозамина, что не позволяет поддерживать высокий темп ремоделирования матрикса соединительной ткани в ходе беременности и объясняет преобладание процессов разрушения над ресинтезом.

Использование методики вычисления биохимического порога (БП) относительной стабильности диспластического процесса у обследованных беременных позволило

установить, что несмотря на некоторую активизацию деструктивных процессов в соединительнотканном матриксе соединительной ткани при физиологической беременности, показатель БП свидетельствует о достаточной стабильности структуры соединительной ткани (табл. 2). В то же время величина БП у беременных с нДСТ свидетельствовала о прогрессировании диспластических процессов в ходе гестации.

Выводы. Несмотря на интерес исследователей к проблеме нДСТ, на сегодняшний день отсутствует комплексный подход, обеспечивающий сохранение репродуктивного потенциала женщин с нДСТ. Его основными этапами должны стать: раннее выявление нДСТ и связанных с ней нарушений репродуктивного здоровья, своевременные мероприятия, направленные на оптимизацию метаболизма компонентов соединительной ткани (диета, физическая реабилитация, медикаментозная терапия), генетическое консультирование, прегравидарная подготовка, направленная на профилактику осложнений, ассоциированных с неполноценностью соединительной ткани, динамический контроль за метаболизмом основных компонентов соединительной ткани во время гестации у беременной и у новорожденного в раннем неонатальном периоде. Полученные результаты свидетельствуют о прогрессировании диспластических процессов во время беременности, объясняют причины прогрессирования сосудистых, гемостазиологических расстройств у беременных с нДСТ, позволяя отнести их к группе высокого акушерского риска. Учитывая, что для достижения клинически значимого влияния на процессы ремоделирования соединительной ткани необходима длительная (продолжающаяся месяцы) матрикспротекторная терапия, ее необходимо начинать на этапе прегравидарной подготовки. Учитывая дефицит N-ацетилглюкозамина у беременных с нДСТ, препараты, содержащие глюкозамина гидрохлорид, должны стать обязательным компонентом прегравидарной матрикспротекторной терапии. Выявленный прогрессирующий дефицит гепарансульфата у беременных с нДСТ в сочетании с гемостазиологическими расстройствами определяет перспективность использования гепа-

риноидов для профилактики и лечения нарушений гемодинамики.

Литература

1. *Верещагина Г.Н.* Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению / Методическое пособие для врачей. – Новосибирск, 2008. – 38 с.
2. *Гурбанова С.Р.* Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики и ведения беременности с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис...канд.мед.наук. – Москва, 2010. – 26 с.
3. *Кадурина Т.И., Абакумова Л.Н.* Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2008. – №2. – С. 15-20.
4. *Кашина В.Л.* Клініко-біохімічна характеристика сполучнотканинної дисплазії в підлітків. Автореф. дис... канд. мед. наук. – Харків, 2002. – 22 с.
5. *Кесова М.И.* Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: Автореф. дис...докт. мед. наук. – Москва, 2012. – 45 с.
6. *Клеменов А.В., Алексеева О.П., Ткачева О.Н. и др.* Особенности течения беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Пробл. репрод. – 2005. – № 3. – С. 85-88.
7. *Клименко Т.М., Агашков В.С., Каримов Р.И., Пузикова В.В.* Клініко-біохімічні детермінанти сполучнотканинних дисплазій у новонароджених // Здоровье ребенка. – 2009. – №2 (17). – С. 106-110.
8. *Клименко Т.М., Герлига А.В., Ноздрина О.М. и др.* Значение недифференцированной соединительно-тканной дисплазии в перинатальной патологии новорожденных: Матеріали IV Конгресу неонатологів України «Актуальні питання неонатології». – 2006. – С. 59-60.
9. *Козина О.В.* Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
10. *Левенец С.А., Куликова Л.Ф., Начетова Т.А. и др.* Клинико-анамнестические и гормональные особенности олигоменореи и вторичной аменореи у девочек-подростков с системной дисплазией соединительной ткани // Акушерство и гинекология. – 2006. – №1. – С. 39-41.
11. *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. 22-28.
12. *Перекальская М.Л., Макарова Л.И., Верещагина Г.Н.* Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани // Клиническая медицина. – 2002. – 34. – С. 48-51.
13. *Иванов Д.О. и др.* Роль наследственной патологии у детей с тяжелыми формами неонатальных заболеваний (по данным отдаленного катамнеза) / www.pediatric.spb.ru.
14. *Сандуляк Т.В.* Распространенность перинатальных инфекций у детей до 1 года с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Здоровье ребенка. – 2008. – №3. – С. 25-27.
15. *Серов В.В., Шехтер А.Б.* Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). / Медицина, Москва, 1981. – 312 с.
16. *Сидорович О.В., Горемыкин В.И., Елизарова С.Ю. и др.* Особенности развития и течения заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, у детей пубертатного возраста. // Саратов. науч.-мед. журн. – 2011. – №1(7). – С. 123-126.
17. *Сирота О.М.* Современные подходы к диагностике и лечению апоплексии яичника: Автореф. дис... канд.мед.наук. – Омск, 2009. – 24 с.
18. *Смирнова М.Ю., Строев Ю.И., Ниаури Д.А., Шлыкова А.В.* Недифференцированные дисплазии соединительной ткани: их значение в акушерско-гинекологической практике // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. – Сер.11., Вып.4. – С. 95-104.
19. *Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В. и др.* Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин // Клиническая медицина. – 2003. – №8. – С. 42-48.
20. *Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Рябиченко Т.И., Скосьрева Г.А.* Диспластический марш – термин, означающий хронологическую последовательность формирования симптомов дисплазии соединительной ткани / Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием, вып.2. / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. Москва-Тверь-Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 81-86.
21. *Ткаченко Ю.П., Подлианова Е.И.* Возрастная динамика клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Врачебная практика. – 2003. – № 2. – С. 95-101.
22. *Фролова Т.В., Охаткина О.В.* Патогенетические аспекты лечения диспластикозависимой висцеральной патологии у детей / Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием, вып.2. / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. Москва-Тверь-Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – С. 87-91.
23. *Шибельгут Н.М.* Профилактика недостаточности вен малого таза у беременных при дисплазии соединительной ткани: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. – Томск, 2011. – 24 с.
24. *McKusick V.A.* «On-line Mendelian inheritance in man» Baltimore: Johns Hopkins University 1996. // <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>.