

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-4-17-29>

УДК: 618.2/3:616-007.17



Особенности исходов беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: обсервационное когортное проспективное исследование

Е.Н. Грудницкая✉, Л.М. Небышинец

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, г. Минск, 220013, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Введение. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани является предметом научных исследований во многих медицинских специальностях, так как приводит к отягощенному течению различных заболеваний. При наличии этой патологии в период беременности повышается частота таких осложнений, как преэклампсия, гестационный сахарный диабет, отслойка плаценты. Недонашивание беременности связывают с различными причинами, в том числе с активностью миоцитов, тогда как при рассматриваемой патологии задействован соединительнотканый компонент матки. В этой связи представляется необходимым изучение влияния недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности с целью проведения своевременного ее лечения. **Цель исследования** — оценить влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на недонашивание беременности. **Методы.** Проведено обсервационное когортное проспективное исследование среди пациенток, находившихся под наблюдением в женской консультации в связи с беременностью в период 2021–2022 гг. Исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», Республика Беларусь. Пациентки были распределены на две группы: экспонированную группу составили 59 пациенток с установленной недифференцированной дисплазией соединительной ткани, неэкспонированную — 59 пациенток без данной патологии. В обеих группах были выделены подгруппы в зависимости от акушерского исхода. В экспонированной группе — подгруппа из 17 пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недоношенной беременностью (самопроизвольный аборт и преждевременные роды) и подгруппа из 42 пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и родами в срок. В неэкспонированной группе — подгруппа из 5 женщин без недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недоношенной беременностью (самопроизвольный аборт и преждевременные роды) и подгруппа из 54 женщин без недифференцированной дисплазии соединительной ткани и родами в срок. Согласно МКБ-10 абортивный исход регистрировали в сроке беременности до 21-й недели и 6 дней включительно, преждевременными считали роды в сроке беременности 22–36 недель и 6 дней включительно, роды в срок — с 37-й до 41-й недели и 6 дней. Проанализированы акушерско-гинекологический, соматический анамнез и исходы беременности. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 12.0» (StatSoft, США), «Microsoft Office, Excel 2016», «Epi InfoTM version 7.2.6.0» (США), «MedCalc 15.8» (MedCalc Software, Бельгия). При проверке гипотез статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. **Результаты.** В группе пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани статистически значимо чаще выявлены метроррагии — у 18/59 (30,5%) женщин по сравнению с пациентками без недифференцированной дисплазии соединительной ткани — у 6/59 (10,2%), $p = 0,012$. По результатам акушерского анамнеза статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было, $p > 0,05$. У пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани статистически значимо чаще встречалась миопия, сколиотическая деформация позвоночника, варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронический тонзиллит, пролапс митрального клапана и железодефицитная анемия ($p < 0,05$). Частота новых случаев недонашивания беременности в когорте за период наблюдения составила 18,6% от пациенток обеих групп. У 17/59 (28,8%) пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани беременность закончилась преждевременно, в группе без недифференцированной дисплазии соединительной ткани — у 5/59 (8,5%) пациенток, относительный риск 3,4 (95% ДИ: 1,3–8,6), $p = 0,005$. **Заключение.** При недифференцированной дисплазии соединительной ткани увеличивается риск недонашивания беременности в 3,4 раза. Своевременная диагностика и лечение недифференцированной дисплазии соединительной ткани на этапе прегравидарной подготовки позволит снизить частоту недонашивания беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, самопроизвольный аборт, преждевременные роды

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Грудницкая Е. Н., Небышинец Л. М. Особенности исходов беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: обсервационное когортное проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(4):17–29. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-4-17-29>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование проведено в рамках Государственной программы научных исследований Республики Беларусь «Трансляционная медицина», задание № 3.47 «Разработать метод медицинской профилактики самопроизвольного аборта и преждевременных родов у беременных с дисплазией соединительной ткани», № гос. регистрации 20220318, сроки выполнения работ 01.01.2022–31.12.2024.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

© Грудницкая Е. Н., Небышинец Л. М., 2024

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено комитетом по этике государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, г. Минск, 220013, Республика Беларусь), протокол № 1 от 06.02.2020.

БЛАГОДАРНОСТИ: авторы статьи выражают благодарность доктору медицинских наук, профессору, главному научному сотруднику Научно-исследовательской лаборатории Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Воскресенскому Сергею Львовичу за оказанную консультативную помощь.

ВКЛАД АВТОРОВ: Е. Н. Грудницкая, Л. М. Небышинец — разработка концепции и дизайна исследования; Е. Н. Грудницкая, Л. М. Небышинец — сбор данных; Е. Н. Грудницкая, Л. М. Небышинец — анализ и интерпретация результатов; Е. Н. Грудницкая — обзор литературы, проведение статистического анализа; Е. Н. Грудницкая — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Л. М. Небышинец — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Грудницкая Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, г. Минск, 220013, Республика Беларусь. E-mail: grudnickaja@mail.ru.

Получена: 31.01.2024 / Получена после доработки: 04.06.2024 / Принята к публикации: 10.07.2024

Pregnancy outcomes in patients with undifferentiated connective tissue disease: An observational cohort prospective study

Elena N. Grudnitskaya[✉], Larysa M. Nebyshynets

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel, Belarusian State Medical University, P. Brovki str., 3, bldg. 3, Minsk 220013 Republic of Belarus

ABSTRACT

Background. Undifferentiated connective tissue disease is the subject of research in a large number of medical specialties, as it leads to an aggravated course of various diseases. In the presence of this pathology during pregnancy, the incidence of such complications as preeclampsia, gestational diabetes, and placental abruption increases. Failure to carry a pregnancy to term can be associated with various causes, including the activity of myocytes, while the pathology in question involves the connective tissue of the uterus. In this connection, it seems necessary to study the impact of undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcomes in order to administer timely treatment. **Objectives.** To assess how undifferentiated connective tissue disease affects the risk of failure to carry a pregnancy to term. **Methods.** An observational cohort prospective study was conducted among pregnant women who were under antenatal care in 2021–2022. The study was performed at the premises of the Clinical Maternity Hospital of Minsk Region (Republic of Belarus). The patients were divided into two groups: an exposed group comprising 59 patients with diagnosed undifferentiated connective tissue disease and a nonexposed group comprising 59 patients without this pathology. Both groups were divided into subgroups according to the obstetric outcome. The exposed group included a subgroup of 17 undifferentiated connective tissue disease patients who had failed to carry pregnancy to term (miscarriage and preterm labor) and a subgroup of 42 undifferentiated connective tissue disease patients with delivery at term. The nonexposed group included a subgroup of five women without undifferentiated connective tissue disease who had failed to carry pregnancy to term (miscarriage and preterm labor) and a subgroup of 54 women without undifferentiated connective tissue disease and with delivery at term. According to ICD-10, abortive outcomes occurred before 21 weeks and six days gestation; labor that occurred at 22–36 weeks and six days gestation was considered preterm, whereas in the case of delivery at term, the baby was born at 37–41 weeks and six days gestation. The obstetric, gynecological, and somatic history, as well as pregnancy outcomes, were analyzed. Statistical processing of data was performed using the following software: Statistica 12.0 (StatSoft, USA), Microsoft Excel 2016, Epi InfoTM 7.2.6.0 (USA), and MedCalc 15.8 (MedCalc Software, Belgium). In hypothesis testing, differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In the group of undifferentiated connective tissue disease patients, metrorrhagia was statistically significantly more common than in the patients without undifferentiated connective tissue disease: 18 out of 59 (30.5%) and six out of 59 (10.2%), respectively, $p = 0.012$. The obstetric history revealed no statistically significant intergroup differences, $p > 0.05$. In the undifferentiated connective tissue disease patients, the following diseases were statistically significantly more common: myopia, spinal scoliosis, lower limb varicose veins, chronic tonsillitis, mitral valve prolapse, and iron deficiency anemia ($p < 0.05$). The incidence of new cases of failure to carry a pregnancy to term in the cohort during the observation period amounted to 18.6% for the patients in both groups. The pregnancy ended prematurely in 17 out of the 59 undifferentiated connective tissue disease patients (28.8%) and in five out of the 59 patients without undifferentiated connective tissue disease (8.5%), relative risk of 3.4 (95% CI: 1.3–8.6), $p = 0.005$. **Conclusion.** Undifferentiated connective tissue disease increases the risk of failure to carry a pregnancy to term by 3.4 times. Timely diagnosis and treatment of undifferentiated connective tissue disease at the stage of preconception preparation can reduce the incidence of failure to carry a pregnancy to term.

KEYWORDS: undifferentiated connective tissue disease, miscarriage, preterm labor

FOR CITATION: Grudnitskaya E.N., Nebyshynets L.M. Pregnancy outcomes in patients with undifferentiated connective tissue disease: An observational cohort prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(4):17–29. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-4-17-29>

FUNDING: The study was conducted under the State Research Program of the Republic of Belarus “Translational Medicine,” Assignment No. 3.47 “To develop a method for preventing miscarriage and preterm labor in pregnant women with connective tissue disease,” State Registration No. 20220318, time frame between January 1, 2022 and December 31, 2024.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author on a reasonable request. The data and statistical methods presented in the article were statistically reviewed by the editor of the journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the Declaration of Helsinki standards and was approved by the Committee for Ethics (Minutes No. 1 as of February 6, 2020) of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Republic of Belarus (P. Brovki str., 3, bldg. 3, Minsk 220013 Republic of Belarus).

ACKNOWLEDGMENTS: The present authors express their gratitude to Sergei L. Voskresensky (Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Research Laboratory, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical University) for his consultative assistance.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: E.N. Grudnitskaya, L.M. Nebyshynets — concept formulation and study design; E.N. Grudnitskaya, L.M. Nebyshynets — data collection; E.N. Grudnitskaya, L.M. Nebyshynets — analysis and interpretation of the obtained results; E.N. Grudnitskaya — literature review and statistical analysis; E.N. Grudnitskaya — drafting of the manuscript and preparation of its final version; L.M. Nebyshynets — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Elena N. Grudnitskaya, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel, Belarusian State Medical University. Address: P. Brovki str., 3, bldg. 3, Minsk 220013 Republic of Belarus. E-mail: grudnickaja@mail.ru.

Received: 31.01.2024 / **Revised:** 04.06.2024 / **Accepted:** 10.07.2024

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных аспектов демографической политики является репродуктивное здоровье женщин, а также снижение уровня материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Невынашивание беременности рассматривается как серьезная проблема, которая имеет как медицинское, так и социальное значение. Оно может привести к ухудшению репродуктивного здоровья женщин, а также к увеличению уровня заболеваемости и смертности среди новорожденных. Предотвращение случаев самопроизвольных аборт и преждевременных родов является одним из потенциальных путей для увеличения рождаемости. Современные методы безопасного материнства предусматривают комплексный подход к ведению беременности, оптимальному родоразрешению, а также раннему выявлению и своевременной коррекции гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Несмотря на наличие методов коррекции осложнений в процессе беременности, экстрагенитальные заболевания все еще остаются значительным фактором, влияющим на состояние здоровья матери и плода.

В последние годы особое внимание уделяется наследственным нарушениям соединительной ткани, которые являются значимой медико-социальной проблемой. Среди наследственных нарушений соединительной ткани можно выделить две группы синдромов: моногенные с известными диагностическими критериями и мультифакторные несиндромные формы, для которых на данный момент отсутствует точное молекулярное подтверждение. Термин «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (НДСТ) используется для обозначения этих форм,

они обусловлены генетическими мутациями и проявляются прогрессирующим нарушением структуры и функции соединительной ткани в различных органах и системах. Реализация генетических дефектов при НДСТ зависит от временных проявлений экспрессии мутированных генов и внешних условий [1]. Принято, что НДСТ устанавливается при сочетании фенотипических признаков, не соответствующих ни одной из дифференцированных форм дисплазии соединительной ткани¹ [2].

Количество признаков НДСТ у детей минимальное [1, 3]. В подростковом периоде происходит увеличение роста, веса тела и, соответственно, соединительной ткани. Этот период называют «критическим», так как с него, при наличии предпосылок (генетические дефекты, несбалансированное питание), происходит нарастание числа признаков, и к 40-летнему возрасту симптомы проявляются у подавляющего большинства (80%) пациентов [2]. Принадлежность к полу также играет роль. Исследования показали, что женщины подвержены НДСТ чаще, чем мужчины. Такая половая предрасположенность обусловлена особенностями гормонального фона у женщин, влияющего на прочность и эластичность соединительной ткани. Отдельные фенотипические проявления НДСТ у родственников по женской линии первого родства (мать, сестра) обнаруживаются в 93,4 и 84,6% случаев соответственно [4].

В популяции превалентность НДСТ достигает 20%². Точные данные о распространенности НДСТ среди женщин репродуктивного возраста отсутствуют, разные авторы обнаруживают эту патологию с частотой от 20–30% [5] до 60–80% [6]. В зависимости от вовлеченности систем организма в патологический процесс ведущие клиниче-

¹ Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Белорусское научное общество кардиологов; Белорусский государственный медицинский университет. *Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани. Национальные клинические рекомендации.* Минск, 2014.

² Там же.

ские симптомы могут проявляться в виде заболеваний сердца, почек, сосудов, суставов, позвоночника и осложнять течение беременности и родов [7]. Соединительная ткань присутствует и в репродуктивной системе, что не может не отразиться на ней при наличии нДСТ. Установлено, что у женщин с нДСТ обнаруживается более высокая частота хронической соматической патологии, снижение показателей репродуктивного здоровья по сравнению с женщинами без нДСТ [7]. Основу миометрия составляют гладкомышечные клетки, однако наличие большого числа соединительнотканых перегородок между мышечными пучками и сосудами приводит к тому, что процентное содержание миоцитов в матке колеблется от 42 до 85% [8]. В строме эндометрия установлено нарушение сосудистого компонента за счет снижения образования коллагена IV типа, матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1. Это является важной причиной несоответствия структуры эндометрия фазе менструального цикла, вследствие чего создаются предпосылки к осложнениям имплантации, инвазии эмбриона, формированию хориона и плаценты и, как следствие, недонашиванию беременности [9].

Диспластические процессы в соединительной ткани — серьезная медицинская и социальная проблема, определяющая необходимость исследования особенностей исходов беременности пациентов с нДСТ, чтобы обеспечить медицинскую профилактику ее осложнений.

Цель исследования — оценить влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на недонашивание беременности.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное когортное проспективное исследование среди 118 пациенток, находившихся под наблюдением в женской консультации в связи с беременностью, конечной точкой которого являлся акушерский исход.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», Республика Беларусь. Оценивали исходы беременности, внешние и/или висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани пациенток, ставших на учет для ведения беременности в учреждении в период с 01.01.2021 по 31.01.2022.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациентки с одноплодной беременностью; срок беременности от 8 до 12 недель включительно; возраст женщин от 18 до 45 лет; без ограничений по паритету беременностей и родов.

Критерии не включения

Многopлодная беременность; беременность после проведения процедур вспомогательных репродуктивных тех-

нологий (ВРТ); привычный выкидыш; самопроизвольный аборт или преждевременные роды в анамнезе; II и III триместры беременности; тяжелая экстрагенитальная патология; наличие инфекций, передающихся половым путем; беременные, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); отказ от подписания информированного согласия.

Критерии исключения

Диагностированные врожденные пороки развития плода, моногенные формы нарушений структуры и функции соединительных тканей, отказ от ответов на вопросы, осмотра или инструментального обследования, присутствие факторов, которые увеличивали риск для субъекта, или препятствовали полному выполнению условий исследования, или препятствовали его завершению.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагноз нДСТ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями «Недифференцированные дисплазии соединительной ткани» (2019 г.)³. Согласно МКБ-10 абортивный исход регистрировали в сроке беременности до 21 недели и 6 дней включительно, преждевременными считали роды в сроке беременности 22–36 недель и 6 дней включительно, роды в срок — с 37-й до 41-й недели и 6 дней.

Подбор участников в группы

В исследование включены 118 пациенток, которые были разделены на две группы. Основную «экспонированную» группу составили 59 пациенток с нДСТ. В группу сравнения «неэкспонированную» вошли 59 беременных без нДСТ. Учитывая акушерский исход, были выделены подгруппы: пациентки с нДСТ и недоношенной беременностью (самопроизвольный аборт и преждевременные роды) ($n = 17$), с нДСТ и родами в срок ($n = 42$), без нДСТ и с недоношенной беременностью (самопроизвольный аборт и преждевременные роды) ($n = 5$) и без нДСТ и с родами в срок ($n = 54$).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Различия акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, исход беременности, влияние фактора нДСТ на исходы беременности в исследуемых группах.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели исследования получить не предполагалось.

Методы измерения целевых показателей

Пациенткам выполняли клинические и инструментальные методы исследования, в том числе сбор анамнеза и изучение жалоб, общий медицинский и гинекологический осмотр, антропометрию, включающую измерение веса тела (кг), рост, длину кисти, стопы, размах рук, длину верхнего и нижнего сегмента тела (см), оценку ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), изучение исходов беременности.

³ Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Белорусское научное общество кардиологов; Белорусский государственный медицинский университет. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани. Национальные клинические рекомендации. Минск, 2014.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Факторы, которые могли бы исказить результаты, исходно были отнесены к критериям исключения и отсутствовали у исследуемых пациенток.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Для расчета размера когорты использовался пакет статистической программы «Epi Info™» (сайт <http://www.cdc.gov/epiinfo/>). При вводе данных: доверительный интервал — 95%; мощность исследования — 80%; соотношение размеров «неэкспонированной» и «экспонированной» групп в когорте — 1; частота исходов в «неэкспонированной» группе — 25%; относительный риск — 2. По формуле Kelsey J.L. размер «экспонированной» и «неэкспонированной» выборок составил по 59 человек, всего 118. Прогнозировали «отклик», равный 80%, с учетом выбывания из исследования, поэтому увеличили выборку на 20%. Окончательный размер когорты составил 142 пациентки.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 12.0» (StatSoft, США), «Microsoft Office, Excel 2016», «Epi Info™ version 7.2.6.0» (США), «MedCalc 15.8» (MedCalc Software, Бельгия). Соответствие нормальному распределению количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении количественных показателей данные предоставлены в виде среднего значения (M) со среднеквадратическим отклонением (SD); при распределении, отличном от нормального, в формате медианы (Me) с интерквартильным интервалом ($Q1$; $Q3$); качественные показатели предоставлены в виде частоты или доли в группе (%). Распределение большинства признаков не подчинялось нормальному закону, поэтому для сравнения количественных данных двух независимых групп применяли непараметрический метод статистического анализа: тест Манна — Уитни. По категориальным признакам группы сравнивали попарно при помощи точного двустороннего критерия Фишера, так как при многих сравнениях в таблицах доля ячеек таблицы с ожидаемым числом наблюдений менее 5 превышала 20%. Оценивали относительный риск (ОР) и статистическую значимость относительного риска исхода из значений 95% доверительного интервала (ДИ). При проверке гипотез статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование выборки проводилось сплошным методом. Оценка фенотипических признаков нДСТ проводилась всем участникам исследования. Разделение по группам зависело от наличия или отсутствия нДСТ. В «экспонированную» группу попадали женщины, имеющие нДСТ, в «неэкспонированную» — не имеющие нДСТ. В зависимости от исходов беременности — недонашивание или роды в срок каждую группу разделили на две подгруппы.

Для участия в исследовании приглашены 142 женщины, которые обратились в женскую консультацию для диспансерного наблюдения в связи с беременностью. Все женщины были оценены и соответствовали критериям включения в исследование: одноплодная беременность; срок беременности от 8 до 12 недель включительно; возраст женщин от 18 до 45 лет. В период наблюдения за когортой 20 женщин были исключены из исследования. У 4 беременных при пренатальном скрининге диагностированы врожденные пороки развития плода, 16 беременных отказались от ответов на вопросы, осмотра или инструментального обследования. В процессе наблюдения за когортой 4 женщины выбыли из-под наблюдения в связи со сменой места жительства. Завершили исследование 118 беременных. Анализ данных акушерско-гинекологической, соматической патологии, фенотипических признаков нДСТ позволил выделить две группы беременных: имеющих нДСТ, «экспонированная» группа (59 женщин), и без нДСТ, «неэкспонированная» группа (59 женщин). После оценки акушерского исхода группы разделены на подгруппы. В подгруппу с нДСТ и недоношенной беременностью включены 17 пациенток, подгруппу с нДСТ и родами в срок — 42 женщины. В подгруппу без нДСТ и с недоношенной беременностью вошли 5 пациенток, в подгруппу без нДСТ и с родами в срок — 54 женщины (рис.).

Характеристика выборки (групп) исследования

Всего в исследование вошли 118 женщин от 22 до 38 лет, средний возраст составил $32,1 \pm 3,9$ года. Женщины с нДСТ имели средний возраст $31,5 \pm 4,2$ года, пациентки без нДСТ — $32,6 \pm 3,5$ года ($p > 0,05$). Пациентки сравниваемых групп не различались по росту-весовым показателям: рост и вес женщин в экспонированной группе составили 168 (164; 172) см и 63 (56; 75) кг, в неэкспонированной группе — 165 (162; 170) см и 58 (54; 70) кг соответственно ($p > 0,05$). Значения индекса массы тела в обеих группах соответствовали показателям нормы, однако в группе пациенток с нДСТ индекс массы тела был $22,3 (20,2; 26,5)$ кг/м², в группе женщин без нДСТ — $21,4 (19,5; 24,4)$ кг/м² ($p > 0,05$). Статистических различий в весовых и ростовых показателях при межгрупповых сравнениях не выявлено (табл. 1).

Основные результаты исследования

При изучении гинекологического анамнеза в исследуемых группах отмечено, что первая менструация у женщин в группе с нДСТ была в возрасте $13,0 \pm 1,6$ года, при отсутствии нДСТ — в возрасте $13,4 \pm 1,4$ года ($p > 0,05$). У большинства женщин из экспонированной и неэкспонированной групп продолжительность менструального цикла составляла от 24 до 38 дней — доли таких пациенток были одинаковы, по 93,2% в обеих группах (55/59) ($p > 0,05$). Короткий менструальный цикл наблюдался у 1/59 (1,7%) женщины без нДСТ, среди женщин с нДСТ короткий менструальный цикл не установлен ни у одной пациентки 0/59 (0%), ($p > 0,05$). Длинный менструальный цикл, более 38 дней, установлен у 4/59 (6,8%) женщин из экспонированной группы и у 3/59 (5,1%) женщин из неэкспонированной группы ($p > 0,05$). Также у боль-

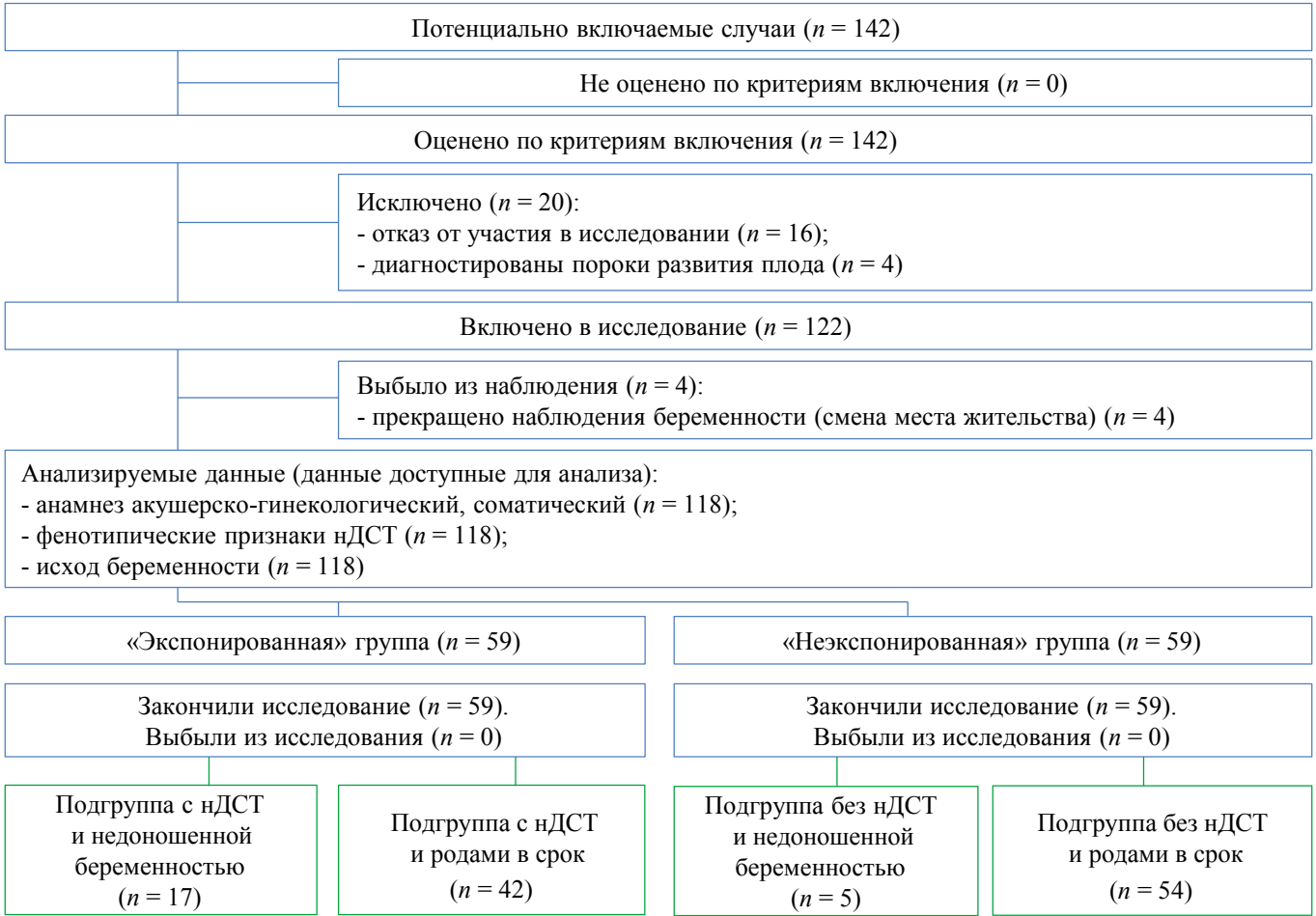


Рис. Блок-схема дизайна исследования
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращение: нДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани.
Fig. Block diagram of the study design
Note. The block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations). Abbreviation: нДСТ — undifferentiated connective tissue disease.

Таблица 1. Возраст и весоростовые показатели в исследуемых группах
Table 1. Age, weight, and height data in the studied groups

Признак	Экспонированная группа (n = 59)	Неэкспонированная группа (n = 59)	Значимость различий, p**
Возраст (лет), M ± SD	31,5 ± 4,2	32,6 ± 3,5	0,93
Рост* (см), Me (Q1; Q3)	168 (164; 172)	165 (162;170)	1,00
Масса тела до беременности* (кг), Me (Q1; Q3)	63 (56; 75)	58 (54; 70)	1,00
Индекс массы тела * (кг/м²), Me (Q1; Q3)	22,3 (20,2; 26,5)	21,4 (19,5; 24,4)	1,00

Примечания: таблица составлена авторами; * — медиана (интерквартильный интервал); ** — значимость различий определена согласно тесту Манна — Уитни. Сокращение: Me — медиана.
Notes: the table was compiled by the authors; * — median (interquartile range); ** — significance of differences was determined as per the Mann–Whitney test. Abbreviation: Me — median.

Таблица 2. Гинекологический анамнез пациенток исследуемых групп
Table 2. Gynecologic history of the patients in the studied groups

Данные анамнеза	Экспонированная группа (n = 59)	Неэкспонированная группа (n = 59)	Значимость различий, p***
Menarche* (лет)	13,0 ± 1,6	13,4 ± 1,4	0,54
Менструальный цикл (дни) (% (абс.))			
<24**	0 (0)	1,7 (1)	1,0
24–38**	93,2 (55)	93,2 (55)	1,0
>38**	6,8 (4)	5,1 (3)	1,0
Менструации (объем) (% (абс.))			
Скудные (<10 мл/сут)**	1,7 (1)	0 (0)	1,0
Умеренные (10–80 мл/сут)**	67,8 (40)	89,8 (53)	0,24
Обильные (>80 мл/сут)**	30,5 (18)	10,2 (6)	0,01
Способ контрацепции (% (абс.))			
Барьерные методы**	52,5 (31)	64,4 (38)	0,26
Комбинированные гормональные контрацептивы**	30,5 (18)	30,5 (18)	1,0
Внутриматочные системы**	3,4 (2)	5,1 (3)	1,0
Прерванный половой акт**	13,6 (8)	0 (0)	0,01
Coitarche* (лет)	19,0 (2,5)	18,1 (1,7)	0,49
Количество половых партнеров, Me (Q1; Q3)	2 (1;3)	3 (2;5)	0,42

Примечания: таблица составлена авторами; * — среднее (стандартное отклонение), Mean (standard deviation); ** — доля пациенток с анализируемым признаком (количество индивидуумов с анализируемым признаком); *** — значимость различий определена согласно точному двустороннему критерию Фишера.

Notes: the table was compiled by the authors; * — Mean (standard deviation); ** — proportion of patients with the analyzed characteristic (number of people with the analyzed characteristic); *** — significance of differences was determined as per the two-tailed Fisher's exact test.

шинства женщин объем менструальной кровопотери соответствовал референсным значениям — в группе пациенток с нДСТ — у 40/59 (67,8%), без нДСТ — у 53/59 (89,8%), $p > 0,05$.

В экспонированной группе у пациенток статистически значимо чаще встречались меноррагии 18/59 (30,5%), чем среди пациенток неэкспонированной группы 6/59 (10,2%), $p = 0,01$. Скудные менструации отметила 1/59 (1,7%) женщина с нДСТ, среди женщин без нДСТ скудные менструации не выявлены 0/59 (0%), $p > 0,05$. Coitarche у женщин экспонированной группы в среднем был в $19,0 \pm 2,5$ года, у женщин из неэкспонированной группы на год раньше — $18,1 \pm 1,7$ года. Также у женщин из группы без нДСТ было больше половых партнеров 3 (2; 5), чем в группе женщин с нДСТ 2 (1; 3), хотя статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

С целью контрацепции пациентки из обеих групп одинаково часто применяли комбинированные оральные контрацептивы 18/59 (30,5%) ($p > 0,05$). Большинство женщин из обеих групп предпочитали использовать барьерные методы — 31/59 (52,5%) женщина в группе с нДСТ и 38/59 (64,4%) женщин в группе без нДСТ ($p > 0,05$). Внутриматочные системы вводили 2/59 (3,4%) женщины из экспонированной группы и 3/59 (5,1%) из неэкспонированной ($p > 0,05$). Пациентки из группы с нДСТ статистически значимо чаще применяли с целью контрацепции «прерванный половой акт» — 8/59 (13,6%), пациентки без нДСТ этот метод не использовали — 0/59

(0%), $p = 0,01$. О сочетанном применении средств контрацепции не сообщила ни одна пациентка из наблюдаемой когорты. Данные гинекологического анамнеза представлены в таблице 2.

При анализе акушерского анамнеза отмечено, что в группе пациенток с нДСТ большинство были первородящими 32/59 (54,2%), повторнородящими были 27/59 (45,8%). В группе пациенток без нДСТ большинство женщин были повторнородящими 35/59 (59,3%), первородящих женщин было 20/59 (33,9%), $p > 0,05$. В группе пациенток с нДСТ женщин с тремя и более родами не было 0/59 (0%), в группе пациенток с нДСТ таких женщин было 4/59 (6,8%), ($p > 0,05$). Число женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, в экспонированной группе было больше — 8/59 (13,6%), чем в группе пациенток без нДСТ — 3/59 (5,1%), $p > 0,05$. Случаев преждевременных родов в анамнезе женщин, включенных в исследование, не было. Артифициальный аборт чаще выполняли женщины из неэкспонированной группы — 13/59 (22,0%) по сравнению с женщинами из экспонированной группы — 10/59 (16,9%), $p > 0,05$. Случаев самопроизвольных абортов или привычного выкидыша в анамнезе женщин изучаемой когорты не было. При подготовке к настоящей беременности все наблюдаемые пациентки из когорты сообщили, что в программе прегравидарной подготовки они в течение двух месяцев принимали фолиевую кислоту — 400 мкг/сут, йодид калия — 200 мкг/сут внутрь. Гравидность женщин обеих групп представлена в таблице 3.

Таблица 3. Акушерский анамнез пациенток исследуемых групп
Table 3. Obstetric history of the patients from the studied groups

Данные анамнеза	Экспонированная группа (n = 59)	Неэкспонированная группа (n = 59)	Значимость различий, p**
Роды (% (абс.))			
Первородящая*	54,2 (32)	33,9 (20)	0,06
Повторнородящая*	45,8 (27)	59,3 (35)	0,2
Многорожавшая*	0 (0)	6,8 (4)	0,06
Кесарево сечение*	13,6 (8)	5,1 (3)	0,20
Аборты (% (абс.))			
Артифициальный аборт*	16,9 (10)	22,0 (13)	0,64

Примечания: таблица составлена авторами; * — доля пациенток с анализируемым признаком (количество индивидуумов с анализируемым признаком); ** — значимость различий определена согласно точному двустороннему критерию Фишера.

Notes: the table was compiled by the authors; * — proportion of patients with the analyzed characteristic (number of people with the analyzed characteristic); ** — significance of differences was determined as per the two-tailed Fisher's exact test.

Таблица 4. Доля пациенток с различными заболеваниями в сравниваемых группах
Table 4. Proportion of patients with different diseases in the compared groups

Заболевание	Экспонированная группа (n = 59) (% (абс.))	Неэкспонированная группа (n = 59) (% (абс.))	Значимость различий, p
Миопия*	35,6 (21)	13,6 (8)	0,01#
Хронический тонзиллит*	23,7 (14)	8,5 (5)	0,04#
Гипотиреоз*	5,1 (3)	8,5 (5)	0,49**
ПМК*	20,3 (12)	5,1 (3)	0,03**
Перегиб желчного пузыря*	30,5 (18)	15,3 (9)	0,08#
Нефроптоз*	25,4 (15)	13,6 (8)	0,16#
Сколиотическая деформация позвоночника*	30,5 (18)	8,5 (5)	0,01#
Варикозная болезнь вен нижних конечностей*	28,8 (17)	10,2 (6)	0,02#
Артериальная гипертензия*	3,4 (2)	0 (0)	0,248**
Железодефицитная анемия*	15,3 (9)	0 (0)	0,001**

Примечания: таблица составлена авторами; * — доля пациенток с анализируемым признаком (количество индивидуумов с анализируемым признаком); ** — значимость различий определена согласно точному двустороннему критерию Фишера, # значимость различий определена согласно критерию хи-квадрат. Сокращение: ПМК — пролапс митрального клапана.

Notes: the table was compiled by the authors; * — proportion of patients with the analyzed characteristic (number of people with the analyzed characteristic); ** — significance of differences was determined as per the two-tailed Fisher's exact test, # significance of differences was determined as per the chi-squared test. Abbreviation: ПМК — mitral valve prolapse.

При анализе соматической патологии в группе пациенток с нДСТ статистически значимо чаще встречалась миопия — 35,6% (21/59), сколиотическая деформация позвоночника — 30,5% (18/59), варикозная болезнь вен нижних конечностей — 28,8% (17/59), пролапс митрального клапана (ПМК) — 20,3% (12/59), хронический тонзиллит — 23,7% (14/59) и железодефицитная анемия — 15,3% (9/59). В группе пациенток с нДСТ миопия выявлена у 8/59 (13,6%) женщин, сколиотическая деформация позвоночника — у 5/59 (8,5%), варикозная болезнь вен нижних конечностей — у 6/59 (10,2%), пролапс митрального клапана — у 3/59 (5,1%), хронический тонзиллит — у 5/59 (8,5%) женщин, а железодефицитная анемия не выявлена ни у одной пациентки 0/59 (0%). При всех сравнениях между группами $p < 0,05$.

Соматический анамнез пациентов обеих групп сопоставим по таким заболеваниям, как нефроптоз (15/59 (25,4%)

в экспонированной группе и 8/59 (13,6%) в неэкспонированной группе) и перегиб желчного пузыря (18/59 (30,5%) в экспонированной группе и 9/59 (15,3%) в неэкспонированной группе), $p > 0,05$. Гипотиреоз чаще встречался у женщин из неэкспонированной группы — 5/59 (8,5%), в экспонированной группе выявлен только у 3/59 (5,1%) женщин, $p > 0,05$. Случаи артериальной гипертензии были зарегистрированы только у пациенток с нДСТ — 2/59 (3,4%), у пациенток без нДСТ случаев заболевания артериальной гипертензией выявлено не было — 0/59 (0%), $p > 0,05$. Соматические заболевания пациентов обследуемой когорты представлены в таблице 4.

У всех пациенток экспонированной группы установлена сочетанная соматическая патология. Диспластичность проявлялась в различных органах с вовлечением не менее трех систем организма: глазной, бронхолегочной, эндокринной, сердечно-сосудистой, желудоч-

но-кишечной, мочевой, костной. Доминирующим было сочетание таких заболеваний, как миопия, сколиотическая деформация позвоночника, варикозная болезнь вен нижних конечностей, развившаяся в молодом возрасте. Такая триада обнаружена у 15/59 (25,4%) пациенток. На втором месте выявлено сочетание таких заболеваний, как железодефицитная анемия, нефроптоз и ПМК, эта тройка признаков установлена у 7/59 (11,9%) женщин. У пациенток неэкспонированной группы сочетанной соматической патологии мы не обнаружили. Отмечены единичные случаи таких заболеваний, как миопия, хронический тонзиллит, гипотиреоз, ПМК, перегиб желчного пузыря, нефроптоз, сколиотическая деформация позвоночника и варикозная болезнь вен нижних конечностей. У пациенток из неэкспонированной группы не отмечена заболеваемость артериальной гипертензией и железодефицитной анемией.

У пациенток с нДСТ в семейном анамнезе чаще были случаи онкологических заболеваний — 7/59 (11,9%) по сравнению пациентками из группы без нДСТ — 5/59 (8,5%). В то же время у пациенток без нДСТ семейный анамнез чаще был отягощен по сахарному диабету 1-го и 2-го типов, случаи зарегистрированы в семейном анамнезе у 6/59 (10,2%) женщин, в группе пациенток с нДСТ — у 4/59 (6,8%) женщин. Ни у одной пациентки из неэкспонированной группы не было отмечено в семейном анамнезе тромбоэмболических осложнений — 0/59 (0%), у 1/59 (1,7%) пациентки из экспонированной группы семейный анамнез по тромбоэмболическим осложнениям был отягощен. При всех межгрупповых сравнениях статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

В результате завершения когортного исследования мы получили следующие результаты. В группе пациенток с нДСТ статистически значимо чаще беременность завершилась досрочно (самопроизвольный аборт или преждевременные роды) у 17/59 (28,8%) женщин, в группе пациенток без нДСТ — у 5/59 (8,5%) ($p = 0,005$).

Рассчитана частота недонашивания беременности (инцидентность) в когорте, она составила 18,6%.

$$\text{Инцидентность в изучаемой когорте} = (22 / 118) \cdot 100\% = 18,6\%$$

Для анализа результатов годичного наблюдения за когортой данные представлены в четырехпольной таблице (табл. 5).

Таблица 5. Частота новых случаев недонашивания беременности (данные представлены в абсолютных величинах)
Table 5. Incidence of new cases of failure to carry a pregnancy to term (data are presented in absolute values)

Группы	Недонашивание беременности (самопроизвольный аборт и преждевременные роды)		
	Да	Нет	Всего
с нДСТ	17	42	59
без нДСТ	5	54	59
Всего	22	96	118

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: нДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани.
Note: the table was compiled by the authors. Abbreviation: нДСТ — undifferentiated connective tissue disease.

Для оценки связи между нДСТ и недонашиванием беременности рассчитывался относительный риск — ОР, для оценки значимости относительного риска — границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ): выявленная связь расценивалась как статистически значимая ($p < 0,05$), если доверительный интервал не включал 1. При анализе полученных данных было установлено, что риск недонашивания беременности у женщин с нДСТ в сравнении с женщинами без нДСТ оказался выше в 3,4 (95% ДИ: 1,3–8,6) раза, $p < 0,05$.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов в ходе исследования не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании проанализированы особенности исходов беременности у пациенток с нДСТ. Показано, что данная нозология связана с высоким удельным весом самопроизвольных абортов и преждевременных родов. У изучаемого контингента больных статистически значимо чаще выявлены такие заболевания, как миопия, варикозная болезнь вен нижних конечностей, ПМК, сколиотическая деформация позвоночника, хронический тонзиллит, железодефицитная анемия ($p < 0,05$).

Ограничения исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

Благоприятное течение беременности и здоровье новорожденного напрямую зависят от соматического статуса женщины. В современном акушерстве особое внимание уделяется нДСТ, так как у женщин с данной патологией беременность имеет ряд особенностей, обуславливающих различные осложнения, в том числе недоношенность. Патологические изменения при нДСТ носят системный характер и сопровождаются различными клиническими симптомами и проявлениями, снижают качество жизни, негативно влияют на фертильность и трудоспособность. Одной из отличительных черт нДСТ является незначительное проявление внешних признаков, что часто приводит к их недооценке. Системная недостаточность соединительной ткани сказывается на патологическом развитии органов репродуктивной системы, что может способствовать возникновению различных акушерских осложнений. В основе патологических процессов при нДСТ лежит изменение архитектуры соединительной ткани ввиду

нарушения катаболизма и/или анаболизма структурных белков соединительнотканного матрикса, изменения активности ферментов, участвующих в этих процессах. По литературным данным для женщин с нДСТ характерна низкая масса тела и недостаточность питания [9–11]. В наблюдаемой когорте женщин показатели роста, веса и индекса массы тела соответствовали показателям нормы. При межгрупповых сравнениях этих данных в экспонированной и неэкспонированной группах статистически значимых различий мы не получили. Как недостаточность питания, так и ожирение у беременных женщин статистически значимо повышают вероятность неблагоприятных исходов беременности [12–14]. В нашем исследовании влияние на исходы беременности избытка или недостатка веса было исключено.

Синдром репродуктивных нарушений при нДСТ может манифестировать с менархе. Частыми проявлениями синдрома являются нарушения цикличности менструаций и объема менструальной кровопотери. Диспластичное формирование структурных элементов стромы и сосудов миометрия, эндометрия клинически проявляются изменчивостью менструального цикла по продолжительности, болезненными и обильными менструациями. Следствием этих процессов является развитие железодефицитной анемии. Нарушения гемостаза при нДСТ также включают в себя тромбоцитопатию, снижение активности факторов свертывания крови, что у пациентов клинически проявляется повышенной кровоточивостью десен, носовыми кровотечениями, образованием спонтанных гематом на теле. По результату анализа продолжительности менструального цикла у пациенток с нДСТ мы не установили статистически значимых различий в сравнении с пациентками без нДСТ. Пациентки с нДСТ статистически значимо чаще страдали от меноррагий и имели в анамнезе железодефицитную анемию. По данным литературы лица с нДСТ имеют повышенный риск развития анемии, что следует учитывать при оказании им медицинской помощи [15–19].

В сохранении репродуктивного здоровья важную роль играет рациональная контрацепция. Несмотря на существующее на сегодняшний день разнообразие средств контрацепции, более половины женщин из обеих групп при выборе способа контрацепции предпочитали использовать барьерные методы, комбинированные гормональные контрацептивы применяла треть женщин, внутриматочные средства контрацепции использовали не более 5% обследуемых женщин, к способу контрацепции «прерванный половой акт» прибегнули только пациентки из экспонированной группы. Полученные данные согласуются с данными литературы о предпочтении женщин в выборе способа контрацепции [20].

В группе пациенток с нДСТ более половины были первородящими — 54,2% (32/59), повторнородящих было менее половины — 45,8% (27/59), женщин более чем с двумя родами не было. Противоположные данные были получены в группе пациенток без нДСТ: более половины наблюдаемых составили повторнородящие, таких женщин было 59,3% (35/59), первородящих было меньше, 33,9% (20/59), также в эту группу входили многорожавшие женщины, их было меньшинство — 6,8% (4/59). К основной причине привычного невынашивания беременности у женщин с нДСТ относят истмико-цервикальную недостаточность.

Часто синдром нДСТ у беременных является причиной развития акушерских осложнений: угрозы невынашивания и недонашивания беременности, позднего гестоза, преждевременных родов. В комплексную терапию угрозы преждевременных родов при наличии нДСТ с доказанной эффективностью применяют препараты магния. По данным литературы для снижения риска угрозы прерывания беременности, риска истмико-цервикальной недостаточности, повышения шансов на доношивание беременности у пациенток с нДСТ требуется проведение персонализированной прегравидарной подготовки, включающей: фолиевую кислоту — 400 мкг/сут, йодид калия — 200 мкг/сут внутрь в течение трех месяцев, препараты Mg^{2+} в дозе 300 мг/сут, глицин — 400 мг/сут, мультивитаминный комплекс, содержащий: тиамин — 10 мг/сут, рибофлавин — 10 мг/сут, пиридоксин — 10 мг/сут, токоферол — 400 мг/сут внутрь в течение трех месяцев [20]. Все пациентки из наблюдаемой нами когорты до наступления беременности в течение двух месяцев принимали фолиевую кислоту — 400 мкг/сут, йодид калия — 200 мкг/сут внутрь согласно клиническому протоколу⁴.

При нДСТ в патологический процесс вовлечены не менее трех систем организма, представленных не менее чем шестью признаками^{5,6}. Фенотипические симптомы нДСТ объединены в отдельные группы в зависимости от вовлечения органов и систем. В настоящее время внешние и внутренние признаки синдрома нДСТ классифицированы. Внешние признаки подразделяются на костные, суставные, кожные. К внутренним относятся диспластические изменения нервной системы, зрительного анализатора, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, кроветворной, иммунной и репродуктивной систем.

Среди пациенток экспонированной группы статистически значимо чаще обнаружены такие заболевания, как миопия, ПМК, сколиотическая деформация позвоночника,

⁴ Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Постановление № 17 от 19.02.2018 г. *Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»*. Available: https://formed.by/public/clinical_protocols/protocol_akusherstvo/KP_Медицинское_наблюдение_и_оказание_медицинской_помощи_женщинам_в_акушерстве_и_гинекологии_пост_МЗ_19.02.2018_№_17.pdf

⁵ Там же.

⁶ Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Белорусское научное общество кардиологов; Белорусский государственный медицинский университет. *Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани. Национальные клинические рекомендации*. Минск, 2014.

варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронический тонзиллит. При синдроме нарушения зрения пациентки жалуются на снижение остроты зрения, головные боли, связанные с длительным напряжением глаз. Миопия является наиболее частым проявлением глазных симптомов при нДСТ и может достигать 68 % [3]. В наблюдаемой когорте у пациенток с нДСТ миопия встречалась статистически значимо чаще, чем у пациенток без нДСТ, — 35,6 % (21/59) и 13,6 % (8/59) соответственно, $p < 0,05$.

Нарушения костной соединительной ткани связывают с изменением и нарушением структуры коллагена, которая проявляется сколиотической деформацией позвоночника, кифозом, кифосколиозом. Сколиотическая деформация позвоночника была в анамнезе у 30,5 % (18/59) наблюдаемых женщин с нДСТ, в то время среди пациенток без нДСТ таких женщин было статистически значимо меньше — 8,5 % (5/59), $p < 0,05$. При вовлечении в патологический процесс костно-суставной системы пациентки отмечают ночные и утренние боли в различных отделах позвоночника, усиление боли при длительной ходьбе или нахождении в неудобном положении. Смещение позвонка относительно нижележащего, формирование остеохондроза и сколиотической деформации позвоночника начинает формироваться у пациенток с нДСТ уже в подростковом периоде⁷.

Также в подростковом периоде при нДСТ развивается варикозная болезнь вен нижних конечностей [22], ее проявления усугубляются в период беременности и после родов, затрагивая область малого таза, промежность, вульву [23]. При изучении анамнеза у пациенток с нДСТ варикозная болезнь вен встречалась статистически значимо чаще, чем в группе пациенток без нДСТ, — 28,8 % (17/59) и 10,2 % (6/59) соответственно, $p < 0,05$.

Хронический тонзиллит является одним из проявлений лор-патологии при нДСТ наряду с гайморитом, синуситом, фронтитом, фарингитом, полипозом гайморовых пазух [2]. Данная патология наблюдалась у пациенток экспонированной группы статистически значимо чаще, чем в неэкспонированной группе. Хронический тонзиллит у пациенток с нДСТ был у 23,7 % (14/59), у пациенток без нДСТ — у 8,5 % (5/59), $p < 0,05$.

К признакам нДСТ с вовлечением сердечно-сосудистой системы относят пролапсы клапанов, расширение корня аорты, аневризму межпредсердной перегородки, аневризмы артериальных сосудов, варикозную болезнь вен нижних конечностей, вульвы, малого таза в молодом возрасте. Клапанный синдром может формироваться у пациенток с нДСТ уже с детского возраста. Наиболее часто проявляясь в виде ПМК 1–2-й степени. Пациентки предъявляют жалобы на сердцебиение, одышку, повышенную утомляемость. Жалобы усиливаются в период повышенных фи-

зических и психоэмоциональных нагрузок, в том числе во время беременности, родов, послеродовом периоде [23, 24]. В анамнезе у наблюдаемой группы женщин с нДСТ ПМК встречался статистически значимо чаще, чем у пациенток из группы без нДСТ, — 20,3 % (12/59) и 5,1 % (3/59), $p < 0,05$.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую распространенность нДСТ среди женщин репродуктивного возраста, она остается не выявленной врачами различных специальностей, и этот диагноз часто впервые устанавливается во время беременности. В литературе имеются данные о том, что нДСТ сопровождается развитием осложнений беременности: раннего токсикоза, угрожающего аборта в первом триместре, угрожающих преждевременных родов, некомпенсированной плацентарной недостаточности [23, 24]. В результате проведенного когортного исследования выявлена статистически значимая связь между нДСТ и досрочным окончанием гестации, частота новых случаев (инцидентность) недонашивания беременности за период наблюдения составила 18,6 %, относительный риск (ОР) недонашивания беременности при нДСТ — 3,4 (95 % ДИ: 1,3–8,6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом для женщин с нДСТ статистически значимо чаще ($p = 0,01$) характерны обильные менструации и метроррагии по сравнению с женщинами без данной патологии, что необходимо учитывать при обследовании и оказании им медицинской помощи. Кроме того, среди пациенток «экспонированной» группы установлена высокая распространенность соматических заболеваний, среди которых статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались железодефицитная анемия, миопия, ПМК, сколиотическая деформация позвоночника, варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронический тонзиллит. Для пациенток с нДСТ характерно присутствие сочетанной патологии и вовлечение не менее трех систем организма, тогда как среди пациенток, не имеющих нДСТ, соматическая заболеваемость ограничивалась одной или двумя нозологическими единицами.

В результате наблюдения за когортой установлено влияние нДСТ на частоту самопроизвольных аборт и преждевременных родов, в связи с чем нДСТ может рассматриваться как фактор риска недонашивания беременности. Риск недонашивания беременности при наличии нДСТ у пациентки увеличивается в 3,4 раза. За период наблюдения частота новых случаев самопроизвольного аборта и преждевременных родов (инцидентность) составила 18,6 %. В этой связи целесообразно проводить оценку наличия нДСТ на этапе прегравидарной подготовки к беременности с целью своевременного лечения нДСТ и улучшения исходов беременности.

⁷ Там же.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ji ML, Jia J. Correlations of TIMP2 and TIMP3 gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(13):5542–5547. https://doi.org/10.26355/eurrev_201907_18287
- Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019;33(7):9–42. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42>
Undifferentiated connective tissue dysplasia (the project of guidelines). *Therapy*. 2019;33(7):9–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42>
- Фадеева Т.С. Дисплазия соединительной ткани: новые горизонты проблемы. Чебоксары: ИД «Среда»; 2018. 76 с. <https://doi.org/10.31483/a-52>
Fadeeva TS. *Displaziya soedinitel'noj tkani: novye gorizonty` problemy` [Connective tissue dysplasia: new horizons of the problem]*. Cheboksary: Publishing House "Sreda"; 2018. 76 p. <https://doi.org/10.31483/a-52>
- Ильина И.Ю., Чикишева А.А. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(3):182–188. <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.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188>
- Шестакова О.В., Тетелютин Ф.К. Эффективность прегравидарной подготовки у женщин с бесплодием на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани: клиническое наблюдение. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):57–63. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-2-57-63>
Shestakova OV, Tetelyutina FK. The effectiveness of pregravidar preparation in women with infertility against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia: a clinical case. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2023;11 (2):57–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-2-57-63>
- Сметанин М.Ю., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е., Кононова Н.Ю. Оценка обеспеченности витамином D у женщин репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани. *Терапия*. 2019;7:81–83. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.81-83>
Smetanin MYu, Pimenov LT, Chernyshova TE, Kononova NYu. Assessment of vitamin d in women of reproductive age with connective tissue dysplasia. *Therapy*. 2019;7:81–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.81-83>
- Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И., Сидоров А.Е., Чернышов В.В., Губанова Е.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Практическая медицина*. 2018;16(6):39–44. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-39-44>
Smirnova TL, Gerasimova LI, Sidorov AE, Chernyshov VV, Gubanova EA. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Practical Medicine*. 2018;16(6):39–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-39-44>
- Новикова С.В., Дальниковская Л.А., Бudyкина Т.С., Бирюкова Н.В., Климова И.В. Диагностическое и прогностическое значение исследования биохимических маркеров угрозы прерывания беременности у женщин с укороченной шейкой матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(4):18–26. <https://doi.org/10.17116/rosakush202004118>
Novikova SV, Dalnikovskaya LA, Budykina TS, Biryukova NV, Klimova IV. Diagnostic and prognostic value of the study of biochemical markers of the threat of abortion in women with a short cervix. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(4):18–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush202004118>
- Шестакова О.В., Тетелютин Ф.К. Сравнительная оценка состояния здоровья супружеских пар с бесплодием на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):41–47. <https://doi.org/10.17116/repro20182404141>
Shestakova OV, Tetelyutina FK. Health status of married couples with infertility on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(4):41–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20182404141>
- Друк И.В., Нечаева Г.И., Резиновская Т.Л. Дефицит массы тела в группе пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Терапия*. 2020;6:52–58. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.52-58>
Druk IV, Nechaeva GI, Rezinovskaya TL. Deficiency of body mass in a group of young-age patients with connective tissue dysplasia. *Therapy*. 2020 Sep 22;6_2020:52–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.52-58>
- Рожкова М.Ю., Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Куликова О.М. Варианты кислотопродуцирующей функции желудка у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):80–85. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-158-10-80-85>
Rozhkova M. Yu., Nechaeva G. I., Lyalukova E. A., Kulikova O. M. Variants of acid-breasting function of the stomach in patients with connective tissue dysplasia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;158(10):80–85 (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-158-10-80-85>
- Кытько О.В., Дыдыкина И.С., Санькова М.В., Крючко П.В., Чиликов В.В. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани. *Вопросы питания*. 2020;89(5):35–43. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10064>
Kytko O.V., Dydykina I.S., Sankova M.V., Kryuchko P.V., Chilnikov V.V. Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. *Problems of Nutrition*. 2020;89(5):35–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10064>
- Сергина Д.С., Николаенков И.П., Кузьминых Т.У. Ожирение — ведущее патогенетическое звено патологического течения беременности и родов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(2):73–82. <https://doi.org/10.17816/JOWD69273-82>
Seryogina DS, Nikolayenkov IP, Kuzminykh TU. Obesity represents a strong pathogenetic link with the pathology of pregnancy and childbirth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(2):73–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD69273-82>
- Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение — угроза репродуктивного потенциала России. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(3):20–28. <https://doi.org/10.14341/omet10340>
Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Fursenko VA. Obesity — threat to the reproductive potential of Russia. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):20–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet10340>
- Пестрикова Т.Ю., Князева Т.П. Особенности течения беременности и родов у женщин с дефицитом массы тела. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(3):63–69. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903163>
Pestrikova TJu, Knyazeva TP. Irregularities during pregnancy progression and childbirth in women with a low body weight. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(3):63–69 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903163>
- Иванова И.И., Макарова И.И., Ибрагимова Ш.М., Саидалиева К.Д., Султонова Ф.С. Структурно-функциональные особенности эритроидного роста у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(6):136–143. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-136-143>
Ivanova II, Makarova II, Ibragimova ShM, Saidalieva KD, Sultonova FS. Structural and functional features of the erythroid germ in patients with connective tissue dysplasia. *Ural Medical Journal*. 2022;21(6):136–143 (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-136-143>
- Делягин В.М., Аксенова Н.С., Румянцев С.А. Маточные кровотечения у подростков с дисплазией соединительной ткани. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(41):8–11. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-41-8-11>
Delyagin VM, Aksyonova NS, Rumyantsev SA. Uterine Bleeding in Adolescents with Heritable Connective Tissue Disorders. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(41):8–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-41-8-11>
- Аникин В.В., Беганская Н.С., Андреева Е.В., Изварина О.А., Николаева Т.О., Громнацкий Н.И. Особенности периферической кро-

- ви при дисплазии соединительной ткани. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;4:14–20. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-4/02>.
- Anikin VV, Beganskaya NS, Andreeva EV, Izvarina OA, Nikolaeva TO, Gromnatsky NI. Features of peripheral blood at a dysplasia of connective tissue. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;4:14–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.21626/10.21626/vestnik/2019-4/02>.
19. Прошин А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Белов Д.В. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021;3:47–60. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-3-47-60>
- Proshin AN, Mashin VV, Belova LA, Belov DV. Structure of intracranial veins and elastic-viscous properties of red blood cell membranes in adolescents with connective tissue dysplasia. *Ul'yanovskiy Mediko-biologicheskii Zhurnal*. 2021;3:47–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-3-47-60>
20. Сухих Г.Т., Прилепская В.Г., Аганезова Н.В., Андреева Е.Н., Баранов И.И., Долгушина Н.В., Зароченцева Н.В., Карахалис Л.Ю., Каткова Н.Ю., Кепша М.А., Межевитинова Е.А., Назаренко Е.Г., Назарова Н.М., Подзолкова Н.М., Сметник А.А., Тапильская Н.И., Уварова Е.В., Хамошина М.Б., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В., Дженина О.В., Ярмолинская М.И. Обзор национальных медицинских критериев приемлемости методов контрацепции 2023 года. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2024;3(1):9–67. <https://doi.org/10.14341/brh12705>
- Sukhikh GT, Prilepskaya VG, Aganezova NV, Andreeva EN, Baranov II, Dolgushina NV, Zarochentseva NV, Karakhalis LYu, Katkova NYu, Kepshe MA, Mezhevitinova EA, Nazarenko EG, Nazarova NM, Podzolkova NM, Smetnik AA, Tapil'skaya NI, Uvarova EV, Hamoshina MB, Chernukha GE, Yakushevskaya OV, Dzhenina OV, Yarmolinskaya MI. National medical eligibility criteria for contraceptive use 2023: review. *Bulletin of Reproductive Health*. 2024;3(1):9–67 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/brh12705>
21. Новицкая Т.В., Егорова Т.Ю., Вакульчик В.Г. Сравнительная оценка течения и исходов беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при использовании общепринятой и персонализированной прегравидарной подготовки. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2023;21(2):161–166. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-2-161-166>
- Novitskaya TV, Yagorova TY, Vakulchik VG. Comparative assessment of the course and outcomes of pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia using conventional and personalized preconception preparation. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(2):161–166 (In Russ.). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-2-161-166>
22. Студенникова В.В., Севергина Л.О., Дзюндзя А.Н., Коровин И.А. Механизмы развития и особенности варикозной болезни вен нижних конечностей в детском и молодом возрасте. *Архив патологии*. 2017;79(4):56–60. <https://doi.org/10.17116/patol201779456-60>
- Studennikova VV, Severgina LO, Dziundzia AN, Korovin IA. Lower extremity varicose veins in childhood and at a young age: Mechanisms of development and specific features. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2017;79(4):56–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol201779456-60>
23. Фадеева Т.С., Молоканова М.В., Павлов О.Г. Влияние степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение беременности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;3:12–17. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16395>
- Fadeeva TS, Molokanova MV, Pavlov OG. The influence of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia on pregnancy. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;3:12–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16395>
24. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Михеенко Г.А. Факторы риска, ассоциированные с развитием недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(2):41–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-41-48>
- Kalaeva GYu, Khokhlova OI, Deev IA, Mikheenko GA. Risk factors associated with the development of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(2):41–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-41-48>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Грудницкая Елена Николаевна ✉ — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0009-0003-5268-4029>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Grudnitskaya ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel, Belarusian State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0003-5268-4029>

Небышинец Лариса Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0009-0002-3966-4173>

Larysa M. Nebyshynets — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel, Belarusian State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0002-3966-4173>