

# Прегавидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»  
Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Дисплазия соединительной ткани – это генетически детерминированное состояние, характеризующееся нарушением структурной организации и синтеза основных компонентов соединительной ткани. Распространенность несиндромных форм крайне высока и до 46,6–72,0% обусловлена кофакторным дефицитом магния. Типичными акушерскими осложнениями при синдроме Элерса–Данлоса являются кровотечения, раннее формирование истмико-цервикальной недостаточности, преждевременные и стремительные роды, задержка роста плода, симфизиопатия, разрыв лонного сочленения, разрыв промежности, спонтанные разрывы кожи, влагалища и внутренних органов, послеродовые кровотечения и несостоятельность мышц тазового дна, мочевого пузыря, уретры и прямой кишки. При синдроме Марфана в 40% случаев развиваются преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды и невынашивание беременности на ранних сроках. Материнская смертность составляет 0,74 на 100 тыс. родов и ассоциирована с расслоением (1%) или разрывом аневризмы аорты (3%). При несиндромных формах дисплазии соединительной ткани на этапе прегавидарной подготовки и в течение всей беременности показано назначение препаратов магния.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, прегавидарная подготовка, беременность, магний, синдром Марфана, синдром Элерса–Данлоса, аневризма аорты, преждевременные роды.

<sup>✉</sup>katyanikitina@mail.ru

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Прегавидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани. Патофизиология. 2017; 19 (5): 44–49. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.44-49

## Pregravid preparation and management of pregnancy in patients with connective tissue dysplasia

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova<sup>✉</sup>

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Connective tissue dysplasia is a genetically determined condition characterized by a violation of the structural organization and synthesis of the main components of connective tissue. The prevalence of non-syndromic forms is extremely high and to 46.6–72.0% is due to cofactor deficiency of magnesium. Typical obstetric complications in Ehlers–Danlos syndrome are bleeding, early formation of isthmocervical insufficiency, premature and rapid delivery, delayed fetal growth, symphysiopathy, rupture of the pubic joint, rupture of the perineum, spontaneous ruptures of the skin, vagina and internal organs, postpartum bleeding and incompetence of the pelvic floor muscles, bladder, urethra and rectum. Marfan syndrome in 40% of cases develop premature rupture of membranes, premature birth and miscarriage at an early age. Maternal mortality is 0.74 per 100 000 births and is associated with lamination (1%) or rupture of the aortic aneurysm (3%). With nonsyndromic forms of connective tissue dysplasia at the stage of pregravid preparation and throughout pregnancy, the appointment of magnesium preparations is indicated.

**Key words:** connective tissue dysplasia, pregravid preparation, pregnancy, magnesium, Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, aortic aneurysm, premature birth.

<sup>✉</sup>katyanikitina@mail.ru

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Pregravid preparation and management of pregnancy in patients with connective tissue dysplasia. Gynecology. 2017; 19 (5): 44–49. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.44-49

Дисплазия соединительной ткани – ДСТ (от лат. dis – нарушения, plasia – развитие, образование) – это генетически детерминированное состояние, характеризующееся нарушением развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах и проявляющееся дефектами волокнистых структур и основного вещества [1].

Соединительная ткань составляет до 50% массы тела и в основном представлена экстрацеллюлярным матриксом (гелеобразная среда, коллагеновые и эластические волокна) и незначительным количеством клеток (хондробласты, фибробласты, остеобласты) [1].

ДСТ морфологически характеризуется изменениями коллагеновых, эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов и фибробластов, в основе которых лежат наследуемые мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково-углеводных комплексов, а также ферментов и их кофакторов. Согласно данным ряда исследований при ДСТ в 46,6–72,0% выявляется дефицит магния, что позволяет расценивать его как важное звено патогенеза заболевания. Магний необходим для поддержания синтеза компонентов гелеобразной среды, синтеза строительных белков, обеспечения энергетических процессов, способствует замедлению деградации коллагена и нормализации образования швов коллагена и эластина [2].

### Классификация ДСТ

Предложено большое количество классификаций ДСТ, но в настоящее время единой не существует. В практике семейной медицины распространен синдромальный подход, основанный на выделении ведущих проявлений ДСТ (табл. 1) [1, 2].

По совокупности клинических признаков ДСТ классифицируют на [3]:

- **синдромную** (дифференцированную), которая включает синдромы Элерса–Данлоса (СЭД), Марфана, Стиклера и несовершенный остеогенез;

- **несиндромную** (недифференцированную), представленную марфаноидным, элерсоподобным и MASS-подобным фенотипами. Проявлению этих состояний способствуют кофакторные поломки, такие как дефицит магния.

Марфаноидный фенотип характеризуется сочетанием признаков генерализованной ДСТ с астеническим телосложением, долихостеномелией, арахнодактилией, поражением клапанного аппарата сердца и аорты, нарушением зрения. При элерсоподобном фенотипе отмечается сочетание признаков генерализованной ДСТ с тенденцией к гиперрастяжимости кожи и разной степенью выраженности гипермобильности суставов. MASS-подобному фенотипу присущи признаки генерализованной ДСТ, ряд нарушений со стороны сердца, скелетные аномалии, а также кожные изменения в виде истончения или наличия участков субатрофии [3].

Таблица 1. Синдромальная классификация ДСТ	
Синдром	Симптомы
Синдром неврологических нарушений	Вегетативная дисфункция (вегетососудистая дистония, панические атаки), гемикрания
Астенический синдром	Снижение работоспособности, ухудшение переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок, повышенная утомляемость
Клапанный синдром	Изолированные и комбинированные пролапсы клапанов сердца, миксоматозная дегенерация клапанов
Торакодиафрагмальный синдром	Астеническая форма грудной клетки, деформация грудной клетки (воронкообразная, килевидная), позвоночника (сколиоз, кифосколиоз, гиперкифоз, гиперлордоз)
Сосудистый синдром	Аневризма, патологическая извитость, варикозное расширение вен, телеангиоэктазия
Изменение артериального давления	Идиопатическая артериальная гипотензия
Торакодиафрагмальное сердце	Астенический, констриктивный, ложностенотический, псевдодилатационный варианты, торакодиафрагмальное легочное сердце
Аритмический синдром	Желудочковая и предсердная экстрасистолия; пароксизмальные тахикардии; миграция водителя ритма; атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады; синдром предвозбуждения желудочков; синдром удлинения интервала Q-T
Синдром внезапной смерти	Клапанный, сосудистый, аритмический синдромы
Бронхолегочный синдром	Трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, вентиляционные нарушения, пневмоторакс
Синдром иммунологических нарушений	Синдром иммунодефицита, аутоиммунный синдром, аллергический синдром
Висцеральный синдром	Нефроптоз, дистопия почек, птоз органов ЖКТ и малого таза, дискинезия органов ЖКТ, дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюкс, несостоятельность сфинктеров, дивертикул пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы
Синдром патологии органа зрения	Миопия, астигматизм, гиперметропия, косоглазие, нистагм, отслойка сетчатки, подвывих хрусталика
Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии	Гемоглобинопатия, синдром Рандю–Ослера–Вебера, наследственная дисфункция тромбоцитов, синдром Виллебранда, гиперагрегация тромбоцитов, первичный антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, резистентность фактора Va к активированному протеину C
Синдром патологии стопы	Косолапость, плоскостопие (продольное, поперечное), полая стопа
Синдром гипермобильности суставов	Нестабильность суставов, вывихи и подвывихи суставов
Вертеброгенный синдром	Ювенильный остеохондроз, межпозвонковые грыжи, вертебробазиллярная недостаточность
Косметический синдром	Диспластикозависимые дисморфии челюстно-лицевой области; деформации конечностей
Нарушения психической сферы	Невротические расстройства, депрессии, тревожность, ипохондрия, обсессивно-фобические расстройства, анорексия

Единых подходов к лечению пациентов с ДСТ на сегодняшний день не существует. Наиболее широко практикуется синдромальный подход к терапии. Однако при планировании беременности необходимо проводить тщательное обследование с разработкой индивидуального плана. Наибольшие сложности возникают при ведении беременности при синдромальной ДСТ.

### Беременность у женщин с СЭД

СЭД – это заболевание с аутосомно-доминантным или рецессивным типом наследования, который встречается с частотой 1:5 тыс. – 1:10 тыс. случаев. Основными его клиническими проявлениями является гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, ранимость тканей, сосудов, склонность к образованию синяков и гематом [3].

Выделяют несколько типов синдрома [4].

- 1. Классический тип** (I, II), аутосомно-доминантный тип наследования, характеризуется гипермобильностью и дислокацией суставов, вялостью кожи, сколиозом.
- 2. Гипермобильный тип** (III), аутосомно-доминантный тип наследования. Специфична разболтанность суставов.
- 3. Сосудистый тип** (IV), аутосомно-доминантный и рецессивный типы наследования. Самый неблагоприятный вариант. Характерны спонтанные разрывы артерий, матки, кишечника, косолапость, вялость кожи. Средняя продолжительность жизни – около 50 лет.
- 4. Кифосколиоз** (VI), аутосомно-рецессивный тип наследования. Характерны патологические изменения глазного яблока, хрупкость кожи и суставов, сильное искривление позвоночника.

**5. Артроклазии** (VIIБ, артроклазийная мультикомплексная миотония). Низкорослость, гибкость и дислокации суставов. Аутосомно-доминантный и рецессивный типы наследования.

**6. Дермоспараксис** (VIIС): вялая, обвисшая, мягкая, одутловатая кожа.

**7. Недостаток тинасцина-Х.** Аутосомно-рецессивный тип наследования. Характерны гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи и хрупкость тканей.

Диагностика основана на анамнестических и клинических данных (визуальная оценка строения лица, состояния кожи), биохимических (дефицит коллагена III типа в кожных фибробластах) и молекулярных тестах (мутация гена COL3A1).

У беременных синдром встречается с частотой 1:15 тыс. и преобладают I, II и III типы (30%); IV тип встречается редко (до 10%) и ассоциирован с самой высокой заболеваемостью и смертностью. При I и IV типе синдрома материнская смертность достигает 20–30% и вызвана чаще всего кровотечением, поэтому беременность не рекомендована. В случае ее наступления и отказа женщины от прерывания наблюдение должно осуществляться в условиях перинатального центра [4].

Типичными акушерскими осложнениями при СЭД являются кровотечение в связи с разрывом крупных сосудов, матки, раннее формирование истмико-цервикальной недостаточности, преждевременные и стремительные роды, задержка роста плода, симфизиопатия, разрыв лонного сочленения, разрыв промежности, спонтанные разрывы кожи, влагалища и внутренних органов, послеродовые кровотечения и несостоятельность мышц тазового дна, мочевого пузыря, уретры и прямой кишки [5].

Таблица 2. Клинические проявления синдрома Марфана		
Костные	Кожные	Сердечные
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Килевидная деформация грудной клетки</li> <li>2. Воронкообразная грудная клетка</li> <li>3. Долихостеномелия</li> <li>3.1. Отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему менее 0,86</li> <li>3.2. Размах рук/рост 1,05</li> <li>3.3. Отношение длина стопы/рост 15% и более</li> <li>3.4. Отношение длина кисти/рост 11% и более</li> <li>4. Арахнодактилия</li> <li>4.1. Симптом запястья</li> <li>4.2. Симптом большого пальца</li> <li>5. Сколиотическая деформация позвоночника или спондилolistез</li> <li>6. Кифоз и кифосколиоз</li> <li>7. Ограничение выпрямления локтя до 170° и менее</li> <li>8. Протрузия вертлюжной впадины</li> <li>9. Высокое «арковидное» небо</li> <li>10. Деформации черепа (лицевые дизморфии): долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия</li> <li>11. Нарушение роста и скученность зубов</li> <li>12. Прямая спина</li> <li>13. Ломкость костей</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Повышенная (3 см и более) растяжимость кожи</li> <li>2. Атрофические стрии</li> <li>3. Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос</li> <li>4. Тонкая, легко ранимая кожа</li> <li>5. Широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги</li> <li>6. Келлоидные рубцы</li> <li>7. Моллюскоидные псевдоопухли и сфероидные образования в области локтей и колен</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Расширение восходящего отдела аорты</li> <li>2. Пропалс митрального клапана</li> <li>3. Малые аномалии: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, асимметрия трехстворчатого аортального клапана, множественные ложные хорды и аномальные трабекулы левого желудочка</li> <li>4. Расширение ствола легочной артерии</li> <li>5. Обызвествление митрального кольца</li> <li>6. Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты</li> <li>7. Варикозная болезнь вен</li> <li>8. Варикоцеле</li> <li>9. Легкое образование гематом при незначительных ударах</li> </ol>
	<p style="text-align: center;"><b>Мышечные</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Мышечная гипотония и/или гипотрофия</li> <li>2. Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи</li> </ol>	
<p style="text-align: center;"><b>ЖКТ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Птозы органов брюшной полости и почек</li> <li>2. Диафрагмальная грыжа</li> <li>3. Несостоятельность кардии желудка</li> <li>4. Дивертикулы пищевода и кишечника</li> <li>5. Аномалии желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря</li> <li>6. Долихосигма</li> <li>7. Пропалс гениталий у женщин</li> <li>8. Удвоение чашечно-лоханочной системы</li> </ol>	<p style="text-align: center;"><b>Суставные</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гипермобильность суставов</li> <li>2. Медиальное смещение медиальной лодыжки</li> <li>3. Плоскостопие продольное и/или поперечное</li> <li>4. Спондилез</li> <li>5. Спондилolistез</li> <li>6. Вывихи, подвывихи 1 сустава и более или повторяющиеся, но в одном суставе</li> </ol>	

Часть этих осложнений можно предотвратить при правильном ведении беременности и родов.

**Прегравидарная подготовка и ведение беременности включают [3, 5]:**

1. Установление типа синдрома на прегравидарном этапе.
2. Роды у пациенток с I и IV типом должны проводиться в специализированных центрах с доступностью проведения эмболизации сосудов.
3. Обязательно проведение консультации гематолога при выявлении тромбоцитарной дисфункции.
4. При III типе синдрома показана консультация кардиолога. Обязательна цервикометрия для исключения истмико-цервикальной недостаточности в 14, 18 и 22 нед. По показаниям производится профилактический или лечебный церкляж.
5. Рутинное наблюдение врача акушера-гинеколога и проведение цервикометрии в 26, 30 и 34 нед. Допплерометрия маточно-плацентарного и плодового кровотока с 26 нед каждые 3–4 нед.
6. Если беременность наступила у женщин с I и IV типом, наблюдение осуществляется в перинатальном центре, рекомендовано кесарево сечение в 32–34 нед с дистракционной профилактикой респираторного дистресс-синдрома плода.
7. При естественных родах наложение акушерских щипцов и вакуум-экстрактора запрещено!

**Общими рекомендациями, направленными на улучшение качества жизни пациенток с СЭД как во время, так и вне беременности, являются [3]:**

- Исключить тяжелые физические нагрузки и спорт. При появлении боли в суставах – остановиться. Рекомендованы общеукрепляющие виды спорта, такие как плавание.
- Для уменьшения боли и скованности в суставах – локально можно использовать теплые грелки и компрессы (при подвывихах суставов в остром периоде использовать холодный компресс).
- Не жевать жевательную резинку, не кусать твердую пищу, при стоматологических работах делать перерывы.

- Эффективны физиотерапия, защитные корсеты и бандажи для бедра, коленей и лодыжек.
- Необходимо развивать мелкую моторику в кистях рук.

**Беременность у женщин с синдромом Марфана**

Синдром Марфана – это аутосомно-доминантное заболевание, которое в 95% случаев вызвано мутацией генов FBN1 и FBN2 в хромосоме 15 и 3, кодирующих строение фибриллина-1 и/или фибриллина-2 [6].

Выделяют **стертую** (признаки мало выражены и могут оставаться незамеченными всю жизнь, изменения затрагивают не более 2 систем органов) и **клинически выраженную формы** (симптомы выражены, изменения затрагивают более 2 систем органов).

**Клинические проявления** синдрома крайне разнообразны и включают костные, кожные, сердечные, мышечные, суставные, глазные симптомы и поражение органов желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (табл. 2) [6, 7].

В контексте наступления беременности и возможных акушерских осложнений прежде всего следует обращать внимание на сердечные проявления, а именно пролапсы клапанов и дилатацию аорты [7].

Независимо от формы заболевания в 40% случаев развиваются такие осложнения, как преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды и невынашивание беременности на ранних сроках.

Материнская смертность составляет 0,74 на 100 тыс. родов и чаще всего ассоциирована с расслоением (1%) или разрывом аневризмы аорты (3%). В связи с этим на этапе прегравидарного обследования обязательными являются проведение эхокардиографии, компьютерной, магнитно-резонансной томографии, коррекция или подбор адекватной антикоагулянтной терапии в случае наличия у пациентки искусственных клапанов. При дилатации аорты более 4–4,5 см беременность противопоказана [8].

## Ведение беременности

При прогрессировании дилатации аорты на 1 см и более в течение первых 20 нед показано прерывание беременности. В случае пролонгирования беременности и диаметра аорты более 4 см показано назначение  $\beta_1$ -адреноблокаторов (лабетолол, метопролол), несмотря на их возможные побочные эффекты для плода (задержка роста, гипогликемия, брадикардия) [8].

В каждом триместре необходимо проводить эхокардиографию для оценки состояния аорты, при выявлении ее дилатации исследование проводят каждые 4–6 нед [9, 10].

Допустимо вести роды через естественные родовые пути с использованием региональной анестезии, но только при нормальном размере аорты, с обязательным проведением эпизио-/перинеотомии или (по показаниям) с укорочением потужного периода (акушерские щипцы). При выявлении дилатации аорты методом родоразрешения является кесарево сечение [11, 12].

## Ведение беременности у пациенток с несиндромной ДСТ

Несиндромная ДСТ является генетически детерминированным мультифакториальным заболеванием, т.е. оно манифестирует и прогрессирует только при воздействии внешних факторов, таких как дефицит микро- и макроэлементов (гипомагниемия, гиповитаминоз, дефицит белка), чрезмерных физических нагрузках, стрессе, изменении климата и т.д. [13].

Распространенность ДСТ у беременных достигает 46–48%, при этом в 1/2 случаев пациентки считают себя совершенно здоровыми. Наиболее частыми проявлениями несиндромной ДСТ являются сколиоз, миопия, межпозвоноковые грыжи, пролапс митрального клапана и наличие келоидных рубцов. При наступлении беременности в 40–80% развивается угроза ее прерывания, в 18,2–31% преждевременные роды и около 41% пациенток страдают привычным невынашиванием беременности [14, 15].

## Обследование женщин с ДСТ

На этапе прегравидарной подготовки необходимо активно выявлять признаки ДСТ. При подозрении на заболевание пациентка должна быть проконсультирована ревматологом. В рамках первичного осмотра обязательными являются оценка индекса массы тела, проведение скрининга на субклинический гипотериоз, заболевания мочевыводящих путей и гестационный сахарный диабет. Данные состояния развиваются значительно чаще в группе женщин с несиндромальной ДСТ и требуют раннего выявления и коррекции [16].

Ведущим компонентом терапии должны быть немедикаментозные воздействия, направленные на улучшение гемодинамики (лечебная физкультура, дозированные нагрузки, аэробный режим). Однако нередко существенным фактором, ограничивающим достижения целевого уровня физических нагрузок у пациенток с ДСТ, оказывается плохая субъективная переносимость тренировок (обилие астенических, вегетативных жалоб, эпизоды гипотонии), что снижает приверженность пациентов этому виду реабилитационных мероприятий [17, 18].

Целесообразным является назначение препаратов магния. Многогранность его метаболических эффектов, способность повышать энергетический потенциал миокардиоцитов, участие в регуляции гликолиза, синтезе белков, жирных кислот и липидов, вазодилатационные свойства широко отражены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [19–22]. В ряде работ, проведенных к настоящему времени, показана принципиальная возможность устранения характерной кардиальной симптоматики и ультразвуковых изменений у больных с ДСТ в результате лечения препаратами магния [23–25].

Магний является одним из основополагающих нутрициальных факторов, определяющих физиологическое развитие и рост соединительной ткани.

Наиболее общий эффект воздействия  $Mg^{2+}$  на любую ткань заключается в том, что ионы  $Mg^{2+}$  необходимы для

стабилизации некодирующих РНК. В частности, ионы  $Mg^{2+}$  стабилизируют структуру транспортной РНК, и дефицит магния приведет к увеличению числа дисфункциональных молекул транспортной РНК, таким образом снижая и замедляя общую скорость белкового синтеза. Магний поддерживает энергетические и пластические процессы, стабилизирует аденозинтрифосфат, участвует в окислении жирных кислот, гликолизе и биосинтезе белка, синтезе оксида азота в эндотелии сосудов и др.  $Mg^{2+}$  также является физиологическим регулятором возбудимости клетки и совершенно необходим для нормального функционирования процессов деполяризации нервных и мышечных клеток.

Для компенсации диетарного дефицита магния перспективно использование органических солей магния, прежде всего цитратов. Дело в том, что современное «цивилизованное» питание характеризуется избытком пищевых продуктов, способствующих сдвигам метаболизма в сторону ацидоза и снижению уровня цитрата в крови, первичной моче и других жидкостях организма. Цитрат магния характеризуется высокой растворимостью и биоусвояемостью. В связи с этим рекомендуется отдавать предпочтение цитрату магния, например в составе препарата Магне В<sub>6</sub> форте, среди других таблетированных препаратов органических солей магния (оротат) [29].

Применение препаратов магния у пациенток с ДСТ обязательно на этапе прегравидарной подготовки и в течение всей беременности. Это позволяет нивелировать проявления ДСТ у потомства (передаются менее активные гены). Магне В<sub>6</sub> является базовым препаратом для восполнения дефицита магния при ведении пациенток с ДСТ и включен в национальное руководство по акушерству, гинекологии и ДСТ.

Суточная дозировка для пациенток с ДСТ – 400–500 мг/сут. Для повышения комплаентности и приема минимального количества таблеток рекомендуется назначать препараты с более высоким содержанием магния в 1 таблетке (Магне В<sub>6</sub> форте). При невозможности приема таблетированных форм или токсикозе можно использовать ампульную питьевую форму Магне В<sub>6</sub>.

Кроме того, женщинам с ДСТ рекомендуется добавлять в рацион продукты, богатые магнием и витаминами группы В. Пациентки, которые едят 3–4 раза в день, включая несколько порций различных овощей, фруктов, цельнозерновых, обезжиренных молочных продуктов и белка (мясо, птица, морепродукты, фасоль, горох, яйца, соевые продукты, орехи, семена), получают необходимое количество питательных веществ [26, 27]. Однако ряд веществ необходимо добавлять к рациону в связи с тем, что даже при соблюдении всех правил невозможно получить с пищей требуемую суточную дозу. К ним относятся ежедневные добавки препаратов железа – 27 мг, кальция – 250 мг (элементарный кальций 1000 мг), фолиевой кислоты – 400 мкг в I триместре, йода – 150 мкг, витамина D 200–600 МЕ и магния 300–500 мг/сут [28].

## Литература/References

1. Tinkle BT, Bird HA, Grabame R et al. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (aka. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2368.
2. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 165.
3. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012; 82: 1.
4. Ritelli M, Dordoni C, Venturini M et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 58.
5. Castori M, Morlino S, Ghibellini G et al. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C: 84.
6. Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, Yetman AT. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 224.

7. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J et al. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005; 26: 914.
8. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008; 118: e523.
9. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF et al. Gadolinium periconceptual exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 99.
10. <http://www.marfan.org/resource/fact-sheet/family-planning-and-pregnancy#.VGzS9Y0o72d> (Accessed on November 19, 2014).
11. Houston L, Tuuli M, Macones G. Marfan syndrome and aortic dissection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 956.
12. Meijboom LJ, Drentben W, Pieper PG et al. Obstetric complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006; 110: 53.
13. Bodolay E, Csiki Z, Szekanez Z et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 313.
14. Mosca M, Tani C, Neri C et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev* 2006; 6: 1.
15. Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 411.
16. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovi D et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 589.
17. Bodolay E, Szegedi G. Undifferentiated connective tissue disease. *Orv Hetil* 2009; 150: 867.
18. Greidinger EL, Hoffman RW. Autoantibodies in the pathogenesis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 437.
19. Hojaili B, Barland P. Trigeminal neuralgia as the first manifestation of mixed connective tissue disorder. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 145.
20. Hajas A, Szodoray P, Barath S et al. Sensorineural hearing loss in patients with mixed connective tissue disease: immunological markers and cytokine levels. *J Rheumatol* 2009; 36: 1930.
21. Fujita Y, Fujii T, Nakashima R et al. Aseptic meningitis in mixed connective tissue disease: cytokine and anti-U1RNP antibodies in cerebrospinal fluids from two different cases. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 184.
22. Bbinder S, Harbour K, Majitbia V. Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease – a case report and a review of literature. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 445.
23. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 519.
24. Lambova SN, Kuzmanova SI. Raynaud's phenomenon in common rheumatic diseases. *Folia Med (Plovdiv)* 2006; 48: 22.
25. Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 535.
26. Haider BA, Bbutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD004905.
27. Vitamin supplementation in pregnancy. *Drug Ther Bull* 2016; 54: 81.
28. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Прегравидарная подготовка: цели, задачи, возможности. Эффективная фармакотерапия. 2017; 1: 14–8. / Dobrokhotova Ju.E., Borovkova E.I. Pregravidarnaja podgotovka: tseli, zadachi, vozmozhnosti. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2017; 1: 14–8. [in Russian]
29. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Под ред. А.И. Мартынова, Г.И. Нечаевой. М.: Бионика Медиа, 2016. / *Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i reabilitatsii patsientov s displaziiami soedinitel'noi tkani*. Pod red. A.I. Martynova, G.I. Nechaevoi. M.: Bionika Media, 2016. [in Russian]

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Боровкова Екатерина Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: katanikitina@mail.ru