

ОБЗОРЫ

© Бен Салха М., Репина Н.Б., 2016
УДК 618-007.17+616-07+616-08
DOI:10.23888/PAVLOVJ20164164-172

**КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

М. Бен Салха, Н.Б. Репина

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

В статье описаны актуальность, критерии диагностики и морфологические особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани – это генетически гетерогенная группа аномалий, которая может служить основой формирования различных хронических заболеваний. Диспластические изменения соединительной ткани различных органов и систем диагностируются тогда, когда у пациента выявляется набор признаков, которые не укладываются ни в одно из дифференцированных заболеваний. Научный интерес обусловлен колебаниями частоты нДСТ от 20% до 80% и разнообразными висцеральными проявлениями. При использовании жестких критериев (шесть и более внешних фенов) клиническая значимость выявленных аномалий возрастает.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диагностика.

**CLINICAL DIAGNOSTICS OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE
TISSUE DYSPLASIA**

M. Ben Salha, N.B. Repina

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Vysokovolttnaya str., 9,
390026, Ryazan, Russian Federation

The article describes the prevalence, diagnosis and treatment undifferentiated connective tissue dysplasia (NDCTD). NDCTD: it is genetically heterogeneous group, which serves as the basis for the formation of various chronic diseases may cause dysplastic changes in the connective tissue of various organs and systems, but they are based on no clear genetic defect with a certain type of inheritance, are diagnosed when the patient has a set of features does not fit into any of differentiated diseases. Experience shows that such pathology is widespread. The incidence of NDCTD, according to some sources, among young adults up to 80%. If rigid criteria (six or more external fen) NDCTD detection rate is reduced to 20-25%, and the clinical significance of the identified anomalies increases.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, diagnostics.

Уникальность структуры и функций соединительной ткани создает условия для возникновения огромного числа ее аномалий и заболеваний, вызванных генными дефектами, имеющими определенный тип наследования, либо вследствие мутагенных влияний неблагоприятных факторов внешней среды в фетальном периоде (неблагоприятная экологическая обстановка, несбалансированное питание, стрессы и др.) [1].

В акушерстве и гинекологии проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) является актуальной по причине значительной частоты встречаемости данной патологии в популяции взрослого населения в целом, и в частности, среди женщин репродуктивного возраста (7-8%) [2].

В настоящее время под термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) понимают аномалию тканевой структуры с уменьшением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения, что приводит к снижению прочности СТ органов и систем. Следствием этого является расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, которое сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с прогрессирующим течением.

Дисплазией соединительной ткани (ДСТ) называют генетически детерминированное нарушение ее развития, характеризующееся дефектами ее основного вещества и волокон. Основных причин ДСТ выделяют изменения темпов синтеза и сборки коллагена и эластина, синтез незрелого коллагена, нарушение структуры коллагеновых и эластиновых волокон вследствие их недостаточной поперечной сшивки. Это свидетельствует о том, что при ДСТ дефекты соединительной ткани в своих проявлениях весьма разнообразны.

В основе указанных морфологических нарушений лежат наследственные либо врожденные мутации генов, непо-

средственно кодирующих соединительнотканьные структуры, ферменты и их кофакторы, а также неблагоприятные факторы внешней среды. В последние годы особое внимание привлечено к патогенетической значимости дисэлементоза, в частности гипомagneмии. Иными словами, ДСТ представляет собой многоуровневый процесс, т.к. она может проявляться на генном уровне, на уровне дисбаланса ферментативного и белкового обмена, а также на уровне нарушения гомеостаза отдельных макро- и микроэлементов.

Все ДСТ делятся на дифференцированные и недифференцированные (нДСТ) [3, 4, 5, 6]. Однако часть авторов (X Всероссийский конгресс кардиологов, 2009) выделяют наследственные нарушения соединительной ткани и признают целесообразность диагностики отдельных диспластических синдромов и фенотипов [7, 8].

К первой группе относят редко встречающиеся дифференцированные дисплазии с известным генным дефектом определенного типа наследования и с четкой клинической картиной (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез и др.). Эти заболевания относятся к наследственным болезням коллагена -коллагенопатиям [9].

Вторую группу составляют недифференцированные ДСТ (нДСТ), наиболее часто встречающиеся в гинекологической практике. В отличие от дифференцированных дисплазий нДСТ – это генетически гетерогенная патология, обусловленная изменениями в геноме вследствие мультифакторных воздействий на плод внутриутробно. В подавляющем большинстве случаев генный дефект при нДСТ остается неустановленным [10, 11].

В отличие от синдромных форм проявления нДСТ не столь манифестны и нередко остаются без должного внимания [12]. Вместе с тем универсальность соединительнотканного дефекта при нДСТ предполагает разнообразие висцеральных изменений, причем часть из них может

иметь серьезные клинические последствия [13, 14].

В акушерской практике проблема нДСТ весьма актуальна, так как распространенность данного синдрома среди женщин репродуктивного возраста может достигать 80% [15, 16]. По данным ряда авторов, нДСТ оказывает отрицательное влияние на течение беременности, родов, перинатальную заболеваемость и смертность, однако наибольший интерес представляет определение возможности прогнозирования гестационных осложнений у пациенток с нДСТ [17, 18].

В России в 2008 г. создан Экспертный совет для разработки критериев диагностики нДСТ, составлены российские рекомендации «Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани» [3, 5, 7, 8]. Дифференцированные ДСТ включают в себя заболевания соединительной ткани, имеющие определенный тип наследования и четкую симптоматику. Недифференцированные ДСТ включают в себя множество вариантов аномалий СТ без четко очерченной симптоматики [19]. В литературе встречаются различные синонимы нДСТ – «мезенхимальная дисплазия», «дисфункция соединительной ткани», «слабость соединительной ткани», «синдром соединительнотканной дисплазии», «неклассифицированные формы соединительнотканной дисплазии» [4].

Показано, что основной причиной развития нДСТ является нарушение синтеза волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, которому предшествуют изменения на уровне генома человека, нарушения обмена белков и ферментов, а также макро- и микроэлементов [6, 11, 20]. Данные факторы приводят к синтезу измененного коллагена и эластина в клетках, к их повышенной деградации, нарушению строения эластиновых и коллагеновых волокон и

перестройки соединительной ткани [21]. Все вышеотмеченное обуславливает интерес к изучению полиморфизмов генов, кодирующих организацию и синтез коллагена, ответственных за образование структур матрикса, а также белков, участвующих в процессах фибрилlogenеза [22, 23].

Основной характеристикой этих дисплазий является широкий спектр клинических проявлений без определенной четкой клинической картины. нДСТ – это не нозологическая единица, и места ей в МКБ-10 пока не нашлось.

Разработана классификация внешних и внутренних признаков (фенов) нДСТ [5]. Внешние признаки подразделяются на костно-скелетные, кожные, суставные и малые аномалии развития. К внутренним признакам относятся диспластические изменения со стороны нервной системы [24], зрительного анализатора, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, брюшной полости.

Предпринимается попытка оценить значимость выявляемых признаков в баллах или разделить признаки по значимости на большие и малые, главные и второстепенные и определить критерии степени тяжести нДСТ (рис. 1).

Проблема ДСТ вызывает в последнее время большой интерес врачей-практиков в связи с увеличением выявляемости пациентов с данной патологией. Частота выявления синдрома ДСТ достаточно велика от 26 до 80 % в зависимости от группы исследования.

Т.И. Кадурина (2009) в рамках нДСТ выделяет MASS- фенотип, марфаноидный и элерсоподобный фенотипы. Выделение синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями, позволяет рассматривать ассоциированную хроническую патологию и ДСТ как единый этиопатогенетический процесс.

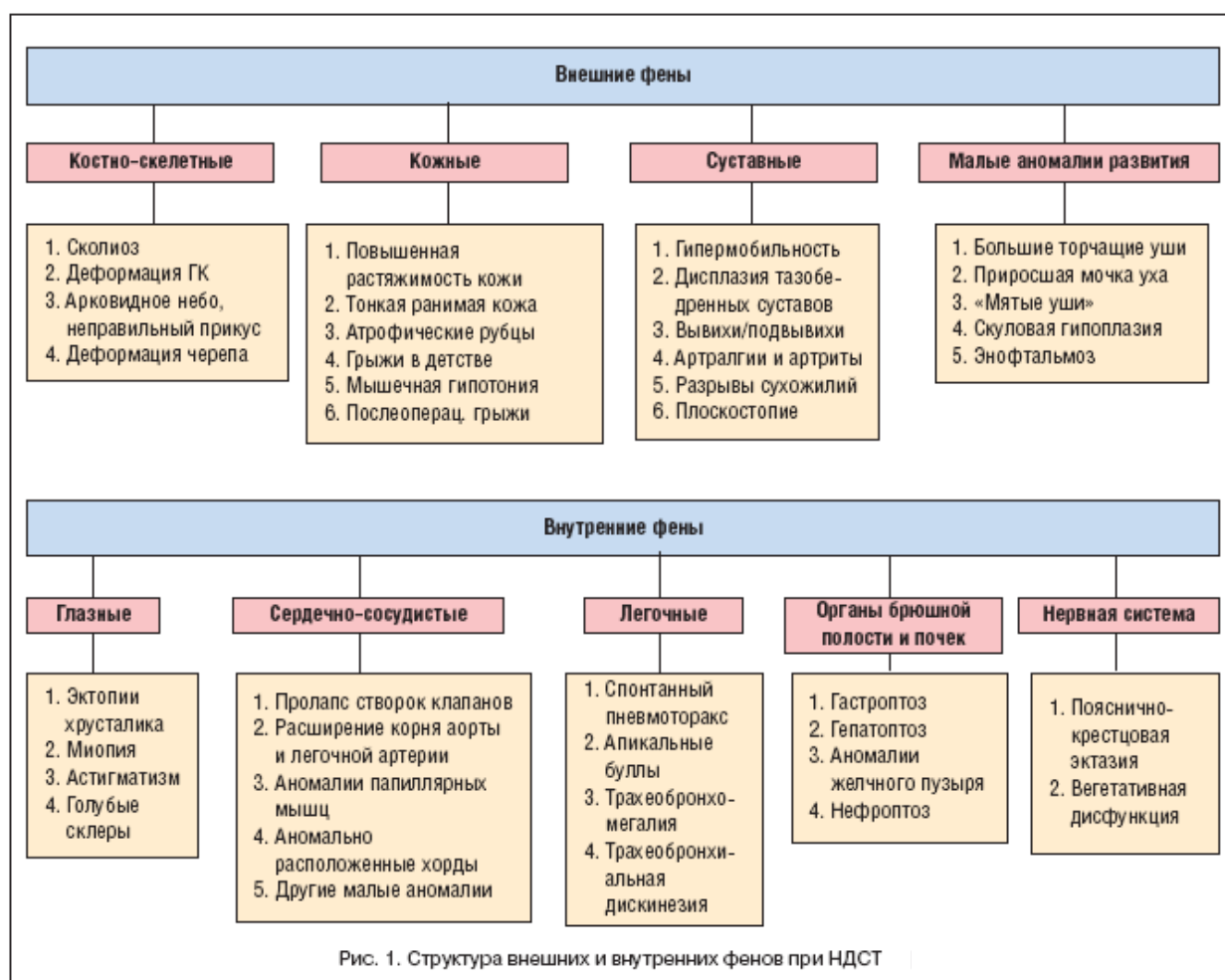


Рис. 1. Структура внешних и внутренних фенов при нДСТ [25, 26]

Шкала Т.Е. Кадуриной [27]

ПРИЗНАКИ	БАЛЛЫ	ПРИЗНАКИ	БАЛЛЫ
Астигматизм	1	Отслойка сетчатки	6
Варикозное расширение вен матки	3	Плоскостопие	3
Варикозное расширение вен нижних конечностей	3	Пропалс митрального клапана	1-6
Варикозное расширение сосудов малого таза	3	Сколиоз	3-6
Гиперэластичная кожа	3	Тонкие волосы	2
Дискинезия желчевыводящих путей	2	Хронический гастродуоденит	3
Кариес зубов	2	Хронический эзофагит, колит	3
Келоидные рубцы	2	Ювенильный остеохондроз	3
Ломкие волосы	2	Эктопия шейки матки	1
Ломкие ногти	2	Две и более неразвивающиеся беременности	2
Миопия разной степени тяжести	2-6	Преждевременные роды в анамнезе	1
Мягкие ногти	2	Угроза прерывания беременности в анамнезе	1
Мягкие уши	2	Токсикоз в данную беременность	1
Нарушение прикуса	2	Угроза прерывания в I триместре данной беременности	1

Под недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нДСТ) понимают нозологически самостоятельный синдром мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов. В основном данный синдром диагностируется на этапе физикального обследования при комплексной оценке фенотипических маркеров. Строгих общепринятых морфологических и генетических критериев данного синдрома нет. Критическое число внешних фенотипических признаков, позволяющее диагностировать наличие нДСТ, по мнению разных авторов, при наличии у пациентки от 3 до 6 баллов делают заключение о легкой степени тяжести нДСТ; при наличии 7-11 баллов – о средней степени тяжести нДСТ; при наличии более 11 баллов – о тяжелой степени тяжести нДСТ [28].

Генетическими маркерами, ассоциированными с развитием осложнений у пациенток с высокой и умеренной степенью выраженности нДСТ, являются следующие генотипы: С/С гена IL6: 174 С>G, G/C гена VEGFA: -634 G>C, 6A/6A гена MMP3: 1171 5A>6A, A/A MMP9: 855 A>G. Выявленные ассоциации полиморфизмов генов у пациенток с нДСТ позволили уточнить некоторые звенья патогенеза данной патологии. Применение современных методов статистического анализа позволило разработать высокоспецифичные модели прогнозирования риска развития гинекологических, акушерских и неонатальных осложнений. Использование полученных моделей в клинической практике позволит повысить эффективность предсказания осложнений и улучшить их исходы [29].

Принципы лечения недифференцированной дисплазии соединительной ткани:

I. Режим дня. Ночной сон должен составлять не менее 8-9 часов. С утра желательно принимать контрастный душ, при этом совсем не обязательно обливаться

холодной водой, достаточно облить ноги прохладной водой. Необходимо ежедневно делать утреннюю гимнастику, Любая физическая активность должна чередоваться с отдыхом.

II. Занятия спортом. Если нет каких-то ограничений к занятиям спортом, то любой «диспластик» всю жизнь должен заниматься спортом, но ни в коем случае ни профессиональным. Систематические физические нагрузки повышают адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы.

III. Лечебный массаж улучшает трофику мышц туловища. Массированию подлежит преимущественно область позвоночника и шейно-воротниковая зона (сегментарный массаж). При болях в суставах или ногах – показан массаж конечностей.

IV. Ортопедическая коррекция: ношение супинаторов, ортезы на коленные и голеностопные суставы, сон на ортопедическом матрасе и ортопедической подушке.

V. Психотерапии принадлежит важная роль в программе немедикаментозной реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани. Лабильность нервных процессов, присущие пациентам с патологией соединительной ткани чувство тревоги и склонность к аффективным состояниям требуют обязательной психологической коррекции.

VI. Профессиональная ориентация. При решении вопроса о профессиональной ориентации пациентов с дисплазией соединительной ткани необходимо помнить, что им нельзя работать по специальностям, связанным с большими физическими и эмоциональными нагрузками, вибрацией, контактами с химическими веществами и воздействием рентгеновских лучей.

VII. Диетотерапия. Рекомендуются пища богатая белком (мясо, рыба, кальмары, фасоль, соя, орехи), аминокислотами, индивидуально подобранными биодобавками, содержащими незаменимые аминокислоты, особенно лизин, аргинин, метионин, лейцин, изолейцин и валин. Продукты питания должны содержать боль-

шое количество микроэлементов, витаминов, заливные блюда из мяса и рыбы, содержащие значительное количество хондроитинсульфатов. Показаны продукты, содержащие витамин С (свежий шиповник, черная смородина, брюссельская капуста, цитрусовые и др.), витамин Е (облепиха, шпинат, петрушка, лук порей, рябина черноплодная, персики и др.), необходимые для осуществления нормального синтеза коллагена и обладающие антиоксидантной активностью. Дополнительно назначают продукты, обогащенные макро- (кальций, фосфор, магний) и микроэлементами (медь, цинк, селен, марганец, фтор, вана-

дий, кремний, бор), являющимися кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена, и необходимыми для нормальной минерализации костной системы.

VIII. Медикаментозная терапия. Патогенетическая медикаментозная терапия, должна носить заместительный характер и проводится по следующим направлениям: стимуляция коллагенообразования, коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозоаминогликанов, стабилизация минерального обмена, коррекция уровня свободных аминокислот крови, улучшение биоэнергетического состояния организма [28].

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Осипенко И.П. Биохимические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013. №1. С. 38-44.
2. Zemcovskij E.V., Malev E.G. Small anomalies of heart and Dysplastic phenotypes. St. Petersburg: Publishing House "IVESEP", 2012. 160 p.
3. Арсентьев В.Г., Арзуманова Т.И., Асеев М.В., Баранов В.С., Калядин С.Б., Никифорова И.Д. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков // Педиатрия. 2009. Т.87, № 1. С. 135-138.
4. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии: руководство для врачей. Донецк: ИД «Заславский», 2009. 361 с.
5. Земцовский Э.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Без права на диагноз! // Врачебные ведомости. 2010. № 3(53). С. 76-80.
6. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ, 2009. 714 с.
7. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани // Здоровье ребенка. 2010. №5(26). С. 131-133.
8. Российские национальные рекомендации. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. М., 2009. 66 с.
9. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. 2013. № 4. С. 74-79.
10. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis // Isr. Med. Assoc. J. 2014. Vol. 16, № 11. P. 725-726.
11. Tani C., Carli L., Vagnani S., Talarico R., Baldini C., Mosca M. et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease // J. Autoimmun. 2014. Vol. 48-49. P. 46-49.
12. Михеев А.В., Трушин С.Н., Баскевич М.А. Фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани при первичном спонтанном пневмотораксе // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013. № 4. С. 113-116.

13. Mosca M., Tani C., Carli L., Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012. Vol. 26. P. 73-77.
14. Castori M., Morlino S., Ghibellini G., Celletti C., Camerota F., Grammatico P. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2015. Vol. 169, № 1. P. 84-96.
15. Mosca M., Tani C., Vagnani S., Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases // *J. Autoimmun.* 2014. Vol. 48-49. P. 50-52.
16. Sengle G., Tsutsui K., Keene D.R., Tufa S.F., Carlson E.J., Charbonneau N.L. et al. Microenvironmental regulation by fibrillin-1 // *PLoS Genet.* 2012. Vol. 8, №1. P. e1002425.
17. Jensen S.A., Aspinall G., Handford P.A. C-terminal propeptide is required for fibrillin-1 secretion and blocks premature assembly through linkage to domains cbEGF41-43 // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2014. Vol. 111, №28. P. 10155-10160.
18. Deng Y., Wei S., Hu S., Chen J., Tan Z., Yang Y. Ehlers-Danlos syndrome type IV is associated with a novel G984R COL3A1 mutation // *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol. 12, №1. P. 1119-1124.
19. Чурилина А.В., Москалюк О.Н., Чалая Л.Ф., Якубенко Е.Д., Эрлихман К.М. Роль магния в формировании дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // *Современная педиатрия.* 2009. № 5(26). С. 44-48.
20. Sung Y.K., Chung L. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheum // Dis. Clin. North. Am.* 2015. Vol. 41, №2. P. 295-313.
21. Arroyo-Avila M., Vila L.M. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease // *J. Clin. Rheumatol.* 2015. Vol. 21, № 1. P. 42-45.
22. Trudel M., Koussa M., Pontana F., Deruelle P., Debarge V., Ducloy-Bouthors A.S. et al. Aortic dissection in pregnancy // *GynecolObstetFertil.* 2015. Vol. 43, №5. P. 383-388.
23. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани // *Дисплазия соединительной ткани.* 2008. №1. С. 23-32.
24. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // *Лечащий врач.* 2008. № 2. С. 2-7.
25. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дисэлементоза у детей и подростков // *РМЖ.* 2012. №24. С. 12-15.
26. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани // *Дисплазия соединительной ткани.* 2008. №1. С. 5-9.
27. Кан Н.Е., Амирасланов Э.Ю., Тютюнник В.Л. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений // *Акушерство и гинекология.* 2014. №7. С. 7-9.
28. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Электрон. дан. Режим доступа: http://www.doctorspb.ru/articles.php?article_id=1591 (accessed 27 August 2010).
29. Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., Балушкина А.А., Сухих Г.Т. Акушерские осложнения и недифференцированная дисплазия соединительной ткани // *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2015. №2. С. 47-52.

References

1. Osipenko IP. Biohimicheskie markery nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u pacientov s idiopaticeskim prolapsom mitral'nogo klapana [Biochemical markers of undifferen-

- tiated connective tissue dysplasia in patients with idiopathic mitral valve prolapse]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2013; 1: 38-44. (in Russian)
2. Zemcovskij EV, Malev EG. Small anomalies of heart and Dysplastic phenotypes. St. Petersburg: Publishing House "IVE-SEP"; 2012. 160 p. (in Russian)
 3. Arsent'ev VG, Arzumanova TI, Aseev MV, Baranov VS, Kaljadin SB, Nikiforova ID i dr. Poliorgannye narushenija pri displazijah soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov [Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children and adolescents]. *Pediatrics* [Pediatrics]. 2009; 87 (1):135-138. (in Russian)
 4. Evtushenko SK, Lisovskij EV, Evtushenko OS. *Displazija soedinitel'noj tkani v nevrologii i pediatrii. Rukovodstvo dlja vrachej* [Connective tissue dysplasia in neurology and pediatrics. Guidelines for doctors]. Doneck: ID «Zaslavskij»; 2009. 361 p. (in Russian)
 5. Zemcovskij JeV. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani. Bez prava na diagnoz! [Undifferentiated connective tissue dysplasia. Without the right to a diagnosis!]. *Vrachebnye vedomosti* [Doctors' statements]. 2010; 53(3): 76-80. (in Russian)
 6. Kadurina TI, Gorbunova VN. *Displazija soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlja vrachej* [Connective tissue dysplasia. Guidelines for doctors]. Sankt Peterburg: ELBI; 2009. 714 p. (in Russian)
 7. Nesterenko ZV. Klassifikacionnye koncepcii displazii soedinitel'noj tkani [Classification of the concept of connective tissue dysplasia]. *Zdorov'e rebenka* [Child Health]. 2010; 5 (26): 131-133. (in Russian)
 8. *Rossijskie nacional'nye rekomendacii. Nasledstvennye narushenija struktury i funkcionirovanija soedinitel'noj tkani* [Russian national guidelines. Hereditary disorders structure and function of connective tissue]. Moscow; 2009. 66p. [in Russian]
 9. Smol'nova TJu, Adamjan LV. Dinamika fenotipicheskikh priznakov sindroma displazii soedinitel'noj tkani v razlichnye vozrastnye periody. Aktual'nost' problemy v akušerstve i ginekologii [Dynamics of phenotypic traits connective tissue dysplasia syndrome in different age periods. The urgency of the problem in obstetrics and gynecology]. *Akušerstvo i ginekologija* [Obstetrics and Gynecology]. 2013; 4: 74-79. (in Russian)
 10. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014; 16 (11): 725-726.
 11. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J. Autoimmun.* 2014; 48-49: 46-49.
 12. Miheev AV., Trushin SN., Baskevich MA. Fenotipicheskie markery displazii soedinitel'noj tkani pri pervichnom spontannom pnevmotorakse [The phenotypic markers of connective tissue dysplasia in primary spontaneous pneumothorax]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2013; 4: 113-116. (in Russian)
 13. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012; 26: 73-77.
 14. Castori M, Morlino S, Ghibellini G, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2015; 169(1): 84-96.
 15. Mosca M, Tani C, Vagnani S, Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J. Autoimmun.* 2014; 48-49: 50-52.
 16. Sengle G, Tsutsui K, Keene DR, Tufa SF, Carlson EJ, Charbonneau NL et al. Microenvironmental regulation by fibrillin-1. *PLoS Genet.* 2012; 8: e1002425.
 17. Jensen SA, Aspinall G, Handford PA. C-terminal propeptide is required for fibril-

- lin-1 secretion and blocks premature assembly through linkage to domains cbEGF41-43. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2014; 111 (28): 10155-10160.
18. Deng Y, Wei S, Hu S, Chen J, Tan Z, Yang Y. Ehlers-Danlos syndrome type IV is associated with a novel G984R COL3A1 mutation. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (1): 1119-1124.
 19. Churilina AV, Moskaljuk ON, Chalaja LF, Jakubenko ED, Jerlihman KM. Rol' magnija v formirovaniidislaziisoedinitel'nojtkani (obzorliteratury) [The role of magnesium in the formation of connective tissue dysplasia [review]]. *Sovremennajapediatrija [Contemporary Pediatrics]*. 2009; 26 (5): 44-48. (in Russian)
 20. Sung YK, Chung L. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2015; 41 (2): 295-313.
 21. Arroyo-Avila M, Vila LM. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease. *J. Clin. Rheumatol.* 2015; 1 (21): 42-45.
 22. Trudel M, Koussa M, Pontana F, Deruelle P, Debarge V, Ducloy-Bouthors AS et al. Aortic dissection in pregnancy. *GynecolObstetFertil.* 2015; 43 (5): 388.
 23. Gromova OA. Molekuljarnye mehanizmy vozdeystvija magnija na displaziju soedinitel'noj tkani [Molecular mechanisms of magnesium influence on connective tissue dysplasia]. *Displazija soedinitel'noj tkani [Dysplasia connective tissue]*. 2008; 1: 23-32. (in Russian)
 24. Nechaeva GI, Jakovlev VM, Konev VP, Druk IV, Morozov SL. Displazija soedinitel'noj tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: basic clinical syndromes, diagnosis formulation, treatment]. *Lechashhij vrach [Therapist]*. 2008; 2: 2-7. (in Russian)
 25. Tvorogova TM, Vorob'eva AS. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani s pozicii dizjelementoza u detej i podrostkov [Undifferentiated connective tissue dysplasia with dizelementoza position in children and adolescents]. *RMZh [RMJ]*. 2012; 24: 12-15. (in Russian)
 26. Zemcovskij JeV. Nedifferencirovannye displazii soedinitel'noj tkani. Sostojanie i perspektivy razvitija predstavlenij o nasledstvennyh rasstrojstvah soedinitel'noj tkani [Undifferentiated connective tissue dysplasia. Status and prospects of the development of ideas about hereditary disorders of connective tissue dysplasia]. *Displazijasoedinitel'nojtkani [Dysplasia connect. Tissue]*. 2008; 1: 5-9.(in Russian)
 27. Kan NE, Amiraslanov JeJu, Tjutjunnik VL. Ball'naja shkala nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani v prognozirovanii akusherskih oslozhnenij [Scale undifferentiated connective tissue dysplasia in predicting obstetric complications]. *Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and gynecology]*. 2014; 7: 7-9. (in Russian)
 28. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani. Jelektron. dan. Rezhimdstupa: *Doctors pb.* 2010. URL: http://www.doctorspb.ru/articles.php?article_id=1591 (accessed 27 August 2010).
 29. Kan NE, Tjutjunnik VL, AmiraslanovJeJu, Balushkina AA, Suhih GT. Akusherskie oslozhnenija i nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani [Obstetric complications and undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija [Clinical and Experimental Surgery]*. 2015; 2: 2308-1198. (in Russian)

Репина Н.Б. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: nrepina62@gmail.com

Бен Салха М. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: mr.bensalha@hotmail.fr