

¹ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

² Российская
детская клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

³ Российский
университет
медицины

Репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков при дисплазии соединительной ткани

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, А.Г. Коноплянников, д.м.н., проф.¹,
П.О. Никифорова^{1, 2}, А.А. Куцева¹

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Коноплянников А.Г., Никифорова П.О., Куцева А.А. Репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков при дисплазии соединительной ткани. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 40–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-40-48

Актуальность. Представлены данные о дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как о генетически детерминированной, клинически полиморфной патологии, затрагивающей волокнистые структуры и основное вещество соединительной ткани и приводящей к мультиорганным нарушениям гомеостаза.

Цель – систематизировать современные представления о влиянии ДСТ на репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков.

Материал и методы. Поиск публикаций за 2016–2025 гг. осуществлялся в базах данных PubMed, Embase, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, Medline, eLibrary, CyberLeninka, а также в Федеральной электронной медицинской библиотеке Минздрава России по ключевым словам: дисплазия соединительной ткани, репродуктивная система, менструальный цикл, синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, подростки, девочки, пубертат.

Результаты. Фенотипические и висцеральные признаки ДСТ широко распространены в детско-подростковой популяции (26–80%). Между ДСТ и такими нарушениями, как задержка полового созревания, нарушения менструального цикла (по типу альгодисменореи, ювенильных кровотечений, гипоменструального синдрома или полименореи), гипоплазия матки, поликистоз яичников, воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта и органов малого таза, перекруты придатков в детско-подростковом возрасте, существует статистически значимая прямая корреляция. Новые данные уточняют роль магниевого дефицита, гемостатических нарушений, вегетативной дисфункции и морфологических маркеров.

Выводы. Полученные данные подчеркивают необходимость и актуальность раннего скрининга, а также мультидисциплинарного подхода к ведению несовершеннолетних пациенток с ДСТ для оптимизации репродуктивных исходов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, репродуктивная система, нарушение менструального цикла, девочки, девушки-подростки

Введение

Репродуктивное здоровье женщины является комплексным показателем ее соматического, гормонального и психоэмоционального статусов и во многом определяется целостностью и функциональной состоятельностью соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ), по мнению большинства исследователей, представляет собой совокупность генетически детерминированных, клинически полиморфных патологических состояний с прогрессирующим течением. При ДСТ нарушаются волокнистые структуры и основное вещество соединительной ткани, что приводит к расстройству гомеостаза на органном, системном и организменном уровнях [1–5].

Повсеместное присутствие соединительной ткани в организме обуславливает выраженный полиморфизм внешних (фенотипических) и висцеральных признаков ДСТ. Кроме того, ДСТ нередко ассоциируется с пороками и аномалиями развития органов [2, 3, 5, 6]. Среди висцеральных стигм ДСТ выделяют структурно-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы (включая пролапсы клапанов, атипично расположенные хорды и другие пороки развития), дыхательной системы (поликистоз легких, спонтанный пневмоторакс идиопатической природы, трахеобронхиальные дискинезии), желудочно-кишечного тракта (висцероптоз, аномалии формы желчного пузыря, долихосигма), мочевыделительной системы (нефроптоз, врожденные пороки развития) и зрительной системы (миопия, эпикант, птоз века, прогрессирующие нарушения зрения) [7]. Таким образом, совокупность перечисленных нарушений формирует хронический фон соматической отягощенности.

За последние годы существенно возрос объем информации, свидетельствующей о связи ДСТ с нарушениями менструальной функции, гормонального обмена и фертильности. Однако имеющиеся сведения фрагментарны и часто не интегрированы в единую концептуальную модель репродуктивного риска.

В условиях высокой распространенности фенотипических маркеров ДСТ и их ассоциации с гинекологической патологией систематизация современных представлений о влиянии ДСТ на репродуктивную функцию девочек и девушек-подростков приобретает особую клинико-социальную значимость.

Материал и методы

Для анализа и систематизации данных о влиянии ДСТ на репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков проведен поиск иностранной и отечественной литературы, включая систематические обзоры, метаанализы и рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные в период 2016–2025 гг. Поиск осуществлялся в базах данных PubMed, Embase, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, Medline, eLibrary, CyberLeninka, а также в Федеральной электронной медицинской

библиотеке Минздрава России по ключевым словам: дисплазия соединительной ткани, репродуктивная система, менструальный цикл, синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, подростки, девочки, пубертат.

Результаты и обсуждение

Всего по исследуемой проблематике было найдено 136 научных источников. Из них в обзор вошло 26 исследований-наблюдений (20 перекрестных и шесть когортных), два клинических случая, 17 систематических обзоров и клинические рекомендации.

Дисплазия соединительной ткани:

классификация, эпидемиология, этиопатогенез

В зависимости от типа генетического дефекта выделяют две ключевые группы ДСТ [8, 9].

1. Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ; или дифференцированные, синдромальные формы ДСТ, классифицируемые ННСТ) – гетерогенная группа моногенных наследственных заболеваний, развитие которых обусловлено установленными генетическими дефектами, нарушающими синтез и/или распад белков внеклеточного матрикса либо процессы морфогенеза соединительной ткани [4]. ННСТ включают свыше 250 моногенных заболеваний и их генетических вариантов, описанных в базе OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Среди них – синдромы Марфана, Элерса – Данло, Стиклера, Лойса – Дитца, несовершенный остеогенез и др. [2]. Все нозологические формы относятся к орфанным (редким) заболеваниям [10, 11]. ННСТ имеют установленный тип наследования, типичную клиническую картину со специфическими диагностическими признаками, а также генетическими и биохимическими маркерами [12, 13]. Благодаря разработанным и широко используемым алгоритмам диагностики эти заболевания выявляются уже при первых осмотрах новорожденных.

2. Недифференцированные ДСТ (НДСТ) – несиндромные формы ДСТ, неспецифические нарушения соединительной ткани. Это генетически гетерогенная патология, формирующаяся в результате множественных изменений в геноме под влиянием комплекса многофакторных воздействий в эмбриональном и постнатальном периодах [4, 14]. Реализация генетической предрасположенности при НДСТ в большей степени зависит от внешних факторов (несбалансированное питание, неблагоприятная экологическая обстановка) в отличие от ННСТ [1, 2, 5, 12, 13, 15]. НДСТ, как правило, менее ассоциированы с угрозой жизни. На ранних стадиях или при легком течении заболевания клинические проявления могут быть минимальными или практически отсутствовать. На текущий момент при НДСТ описано 28 клинических синдромов: синдром расстройства вегетативной нервной системы; бронхолегочный синдром; синдром

иммунологических нарушений; косметический синдром; тромбогеморрагический синдром; синдром обменных нарушений в миокарде; клапанный и аритмический синдромы; синдром синкопальных состояний; торакодифрагмальный синдром; вертеброгенный синдром; синдромы патологии стопы и патологии органа зрения; астенический синдром; синдром торакодифрагмального сердца; синдром хронической артериальной гипотонии; синдром артериальной гипертензии; сосудистый синдром; синдромы патологии пищеварительной, мочевыделительной и репродуктивной систем; синдром анемии; синдром психических расстройств и расстройства поведения; синдром внезапной смерти; синдром гипермобильности суставов; синдром остеопатии; синдром диспластической полиневропатии; синдром протрузии и релаксации тазового дна [1].

Профессор В.М. Яковлев и соавт. предложили диагностический подход, при котором клинические проявления расценивают как НДСТ, когда в патологический процесс вовлечены не менее двух систем организма (опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, бронхолегочная, пищеварительная, нервная, зрительная и др.), с применением процедуры последовательного распознавания по Вальду. На основании рассчитанных диагностических коэффициентов и показателей информативности для каждого признака определяют его диагностический вклад в формирование НДСТ. При суммарном наборе диагностических коэффициентов, достигающем значения +17, можно констатировать наличие у пациента НДСТ. При величине порога в пределах +21–+23 вероятно благоприятное клиническое течение НДСТ. Превышение порога более +23 указывает на высокий риск осложнений с развитием диспластических изменений, а также на неблагоприятный прогноз в отношении инвалидизации и ожидаемой продолжительности жизни пациента [1, 2, 5].

Как показал анализ распространенности ДСТ, ее частота может значительно варьировать в различных популяциях. Как и для большинства наследственных болезней, моногенные генетические патологии встречаются относительно редко: например, частота несовершенного остеогенеза составляет около 1:10 000, синдрома Элерса – Данло – примерно 1:100 000, а синдрома Марфана – в пределах 1:25 000–1:68 000. НДСТ встречается значительно чаще: 1:5, что соответствует приблизительно 19–20% случаев [1, 12, 16].

В различных выборках детского населения распространенность ДСТ варьирует в пределах 26–80% [17]. Наиболее уязвимым с точки зрения манифестации НДСТ считается подростковый период (10–14 лет), когда объем соединительной ткани интенсивно увеличивается вслед за ростом и общим развитием организма [17, 18]. У молодых людей отдельные внешние признаки дисморфогенеза соединительной ткани выявляются примерно в 85,4% случаев [1, 2, 5].

В этиопатогенезе ДСТ ключевую роль играют два вида факторов – генетические и нутриционные.

Генетические компоненты включают мутации в генах, контролирующих синтез, катаболизм и пространственную организацию структурных белков внеклеточного матрикса – протеогликанов, коллагена (чаще IV–VII типов), эластина, а также мутации в генах, кодирующих ферменты [1, 2, 5, 6, 12]. В ряде случаев для манифестации заболевания достаточно дефекта одного гена, однако существует и полигенно-мультифакториальный вариант ДСТ. В основе формирования патологии лежит взаимодействие двух ведущих механизмов: наследственной предрасположенности, связанной с суммарным влиянием функциональных полиморфных аллелей множества генов, и провоцирующего воздействия факторов внешней среды [19]. Для ДСТ наиболее уязвимыми оказываются органы и системы с особенно функционально значимым коллагеновым матриксом: опорно-двигательный аппарат, нервная, мочевыделительная, бронхолегочная, эндокринная системы, а также система гемостаза [13]. Генетический дефект может проявляться в любом возрасте в соответствии с временными закономерностями экспрессии соответствующих генов [1, 2, 5, 12].

К нутриционным факторам относят витамины, микро- и макроэлементы. Витамины B₁, B₂, B₃, B₆ участвуют в регуляции белкового обмена, тогда как витамины С и Е обеспечивают синтез коллагена и обладают выраженными антиоксидантными свойствами. Макроэлементы (Mg, Ca, P) и микроэлементы (Cu, Mn, Zn, Se, F, V, Si, B) выступают кофакторами ферментных систем, запускающих синтез коллагена, процессы минерализации и роста костной ткани. Микроэлементы в целом обеспечивают поддержание кислотно-основного состояния и водно-солевого баланса в организме [8, 12, 13, 20]. Магний способствует стабилизации транспортной РНК, ускоряет биосинтез белков соединительной ткани (эластина и коллагена), снижает активность лизилоксидазы и трансклутаминазы, что нормализует поперечную сшивку коллагеновых волокон. Кроме того, магний уменьшает секрецию и активность матриксных металлопротеиназ (замедляет деградацию коллагенового матрикса соединительной ткани) [12], влияет на сосудистый тонус (стимулирует продукцию простаглиндов – мощных вазодилаторов), на миоэлектрический (токолитический эффект) и на центральные механизмы болевой чувствительности (регулирует синтез опиоидных нейропептидов в головном мозге). Его дефицит приводит к формированию порочного круга гемодинамических, нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений [21–23].

Влияние дисплазии соединительной ткани на репродуктивное здоровье девочек и подростков ДСТ существенно влияет на состояние репродуктивного здоровья в подростковом возрасте, поскольку в этом периоде происходит становление



репродуктивной системы. Ее состояние оценивают по развитию вторичных половых признаков, срокам наступления менархе, особенностям менструального цикла и овариальной активности [21]. Расстройств чаще возникают во второй фазе пубертатного периода и обусловлены гипофункцией яичников, метаболическими и гормональными изменениями, которые усугубляют течение ДСТ [13, 21, 22].

И.В. Караченцова и соавт. изучили влияние ДСТ на репродуктивную систему женщин разного возраста. Показано, что системная несостоятельность соединительной ткани негативно сказывается на женской половой системе: изменяется менструальная функция (гипоменструальный синдром, олиго- и опсоменорея, маточные кровотечения, вторичная аменорея), происходит эндокринный дисбаланс (включая критическое снижение овариального резерва, гипоэстрогению, гипопролактинемию), а также повышается уровень реактивной и личностной тревожности, в результате чего искажается восприятие боли [7].

У матерей девочек с нарушением менструальной функции и фенотипическими признаками ДСТ значительно чаще наблюдается патологическое течение беременности, проявляющееся угрозой прерывания (у 55,7%), преэклампсией (у 24,6%) [22], а также вирусно-бактериальным инфицированием генитального тракта. Последнее усугубляет проферментно-коагуляционный каскад в сосудах маточно-плацентарного русла, что негативно отражается на плацентарно-плодовых взаимодействиях [24]. Сказанное подчеркивает важность тщательного перинатального наблюдения и последующего репродуктивного контроля у данной группы пациенток.

Как показал анализ антропометрических показателей, у большинства обследованных девушек с периода новорожденности отмечается дисгармоничное физическое развитие в пользу формирования конституции по гипотрофическому типу (узкая грудная клетка, эпигастральный угол менее 90°, преобладание продольного размера тела над поперечным), во всех выявленных случаях за счет дефицита массы тела. Частота дисгармоничного физического развития увеличивается по мере взросления [17, 22, 25]. Низкий индекс массы тела провоцирует эндокринный дисбаланс, подавляя активность гонадотропной функции, что приводит к гормональному дефициту и срыву адаптационных механизмов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Это крайне актуально для пациенток с признаками ДСТ [26].

Половое созревание задерживается до 15–17 лет и не достигает степени выраженности вторичных половых признаков, характерной для здоровых девушек [21]. Смещение критической точки с 13 на 15–17 лет может указывать на изменение этиологических факторов или эволюцию течения заболевания в современной популяции. Для данных пациенток характерны наличие бледных дистрофических полос растяжения на коже, превышение

костного возраста над паспортным, слабый гирсутизм и акне [21].

Степень развития вторичных половых признаков в исследованиях у 12,5–67,2% подростков соответствует задержке полового развития, что подтверждает прогрессивное течение ДСТ. Более половины девочек (59%) имеют гипоэстрогенный фенотип. Различий в последовательности и характере развития признаков не выявлено [18, 22].

Согласно данным ультразвукового исследования органов малого таза, патология гонад выявлена в 46,1% случаев с одинаковой частотой в гендерных группах. У девочек обнаружены гипоплазия матки, аномально высокое положение и поликистоз яичников. У двух девочек зафиксирована врожденная аномалия матки – двурогая матка [18]. У девочек в возрасте 14–17 лет наблюдается дифференцировка слоев матки на эндометрий и миометрий, однако увеличивается частота гипоплазии яичников и кистозных изменений [18].

В исследовании А.М. Фоминой и соавт. у пациенток с ДСТ длина матки составила 4,4 см и не имела достоверной разницы с аналогичным показателем у пациенток контрольной группы. В то же время средняя толщина (передне-задний размер) матки у пациенток основной и контрольной групп составила 2,6 и 3,8 см, длина шейки матки – в среднем 3,6 и 3,1 см, суммарная длина матки с шейкой > 8,0 и 7,4 см соответственно. Таким образом, у девочек с ДСТ длина матки вместе с шейкой больше, но толщина меньше, что, вероятно, можно считать еще одним проявлением данной патологии. Установлена корреляционная связь средней силы (0,62) между суммарной длиной матки с шейкой и увеличенной длиной пальцев [27].

Как известно, экстрагенитальные нарушения выступают триггером функциональной несостоятельности репродуктивной оси, что ведет к нарушению гормонального гомеостаза и формированию различных форм менструальной дисфункции [28].

В различных исследованиях у девочек с ДСТ и нарушением менструальной функции средний возраст наступления менархе колебался в интервале 12,2–13,3 года, что достоверно не отличалось от показателя пациенток без ДСТ, а также от среднестатистических показателей в российской популяции и популяции стран ближнего зарубежья (12,6–13,1 года) [16, 18, 22, 29–32]. В то же время у ряда обследованных зарегистрированы случаи позднего наступления первых менструаций: у 19,2% – после 14 лет, у 13,1% – старше 14,5 года [18, 22].

О.А. Генова и Е.В. Ракицкая проанализировали в условиях Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института охраны материнства и детства тематические жалобы в исследуемой группе, состоявшей из 116 девочек-подростков 10–17 лет с ДСТ. Альгодисменорея встречалась в 17,5% случа-

ев, гипоменструальный синдром – в 9,1%, полименорея – в 31,8%, длительные кровотечения (свыше пяти дней) – в 17,3% [18]. Похожие результаты получили А.М.С. Hernandez и J.E. Dietrich в выборке из 156 пациенток с ДСТ в возрасте до 21 года: дисменорея беспокоила 57,7% девушек, обильные менструальные кровотечения – 50%, нерегулярные менструации – 38,5% [33].

В другой работе 13–18-летние пациентки с расстройством менструальной функции и НДСТ ($n = 51$; 83,6%), напротив, чаще предъявляли жалобы на редкие, скудные, непродолжительные менструации. При этом маточные кровотечения пубертатного периода, которые отмечались у 10 (16,3%) пациенток, диагностировались достоверно чаще, чем в группе клинического сравнения. Однако у девочек с ДСТ вторичная аменорея встречалась в два раза чаще (16,3 против 8,3% соответственно) [22]. В отечественном исследовании девочки-подростки 15–17 лет с первичной дисменореей и признаками НДСТ имели функциональные нарушения репродуктивной системы, такие как ювенильные кровотечения (72%) и функциональные кисты яичников (56%) [16].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что менструальный цикл у подростков с ДСТ нарушается главным образом за счет развития гипоменструального синдрома, вторичной аменореи или проявлений меноррагии, а также маточных кровотечений пубертатного периода. Такие нарушения появляются через 2–4 года после менархе [21].

Высокая частота развития железодефицитной анемии у подростков на фоне кровотечений требует реализации протокола регулярного скрининга параметров гемостаза и обмена железа [34–36].

Следует учитывать, что у пациенток с НДСТ возможны два типа кровотечений – связанные с нарушением в системе первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и обусловленные гормональным дисбалансом. Первый тип проявляется меноррагиями вследствие слабости сосудистой стенки и нарушения функциональной агрегационной активности тромбоцитов, второй – метроррагиями различной интенсивности, связанными с гиперпластическими изменениями эндометрия [21].

Обнаружено, что при ДСТ первичная дисменорея умеренной степени тяжести встречается в 1,25 раза чаще, а тяжелой – в 1,2 раза (45 против 36%) [16].

Первичная дисменорея нередко проявляется интенсивным болевым синдромом, сопровождающимся выраженной аффективной и сенсорной составляющей [21]. На фоне симпатикотонии отмечается значительная реактивная и личностная тревожность, что усиливает дезадаптацию и способствует формированию неадекватных эмоциональных реакций, включая искажение субъективного восприятия боли. Это поддерживает хроническое течение менструальной боли и утяжеляет клиническую картину первичной дисменореи у пациенток с НДСТ [23].

Таким образом, течение заболевания рассматривается как клинически более неблагоприятное [21].

Прогрессирующая ДСТ способствует формированию функциональных нарушений центральной и вегетативной нервной системы: синдрома вегетативной дисфункции ($79,5 \pm 2,8\%$), астено-невротического синдрома ($37,5 \pm 4,4\%$), синдрома позвоночной артерии вертеброгенного генеза на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника ($30,0 \pm 4,2\%$), гипертензионного синдрома ($20,0 \pm 3,7\%$). Указанные нарушения потенцируют восприятие болевых ощущений и снижают адаптационный резерв организма [25].

Существенную роль в патогенезе нейровегетативных, психоэмоциональных и болевых нарушений играет дефицит магния, наиболее выраженный в 12–18 лет [37]. На основании этого ряд исследователей рассматривают тяжелые формы дисменореи как клиническое проявление ДСТ, обусловленной врожденным или приобретенным внутриклеточным магниевым дефицитом [23].

Гипомагниемия подтверждается данными О. Yakubova и соавт., причем выраженность дефицита закономерно нарастает по мере утяжеления болевого синдрома. Так, в группе девочек с легкой формой ювенильной дисменореи и наличием проявлений ДСТ содержание магния в сыворотке крови составило $0,712 \pm 0,039$ ммоль/л, что ниже в 1,49 и 1,51 раза, чем в группе с ювенильной дисменореей без ДСТ и у практически здоровых соответственно. В группе с умеренной формой уровень магния составил $0,621 \pm 0,027$ ммоль/л (ниже в 1,47 и 1,73 раза), в группе с тяжелой формой – $0,517 \pm 0,026$ ммоль/л (ниже в 1,74 и 2,08 раза) [38]. Учитывая возможность коррекции недостаточного содержания магния, данное состояние можно считать потенциально модифицируемым [21, 23].

У девочек 11–13 лет с менструальной дисфункцией и признаками НДСТ регистрируется смещение гонадотропного профиля в сторону более высокой секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) при относительно низком уровне лютеинизирующего гормона (ЛГ), вследствие чего соотношение ЛГ/ФСГ снижается до 0,7. Подобная конфигурация нейроэндокринной регуляции указывает на инфантильный характер гипофизарной функции, ассоциированный с несостоятельностью лютеиновой фазы цикла и задержкой полноценного становления работы репродуктивного аппарата [39].

В работе О.А. Геновой и Е.В. Ракицкой уровни ФСГ и ЛГ в препубертатном периоде превышали контрольные значения только при тяжелой степени НДСТ, в остальных случаях были ниже показателей девочек без заболеваний соединительной ткани [18]. В возрасте 14–16 лет выявлено нарастание концентраций ЛГ и ФСГ с тенденцией к их нормализации или снижению до показателей, не достигающих значений здоровых сверстниц, в случае прогрессирования диспластических изменений [18, 27, 39]. У 45% пациенток этого возраста индекс пубертатной



зрелости составляет 2,0–2,5, что связывают с высокой распространенностью поликистозной и мультифолликулярной структуры яичников. В то же время у 55% подростков показатель пубертатной зрелости менее 1,0, что в сочетании с дефицитом антимюллерова гормона отражает замедление полового созревания и коррелирует с наличием НДСТ [39].

При оценке состояния кортико-надпочечниковой системы у девочек препубертатного и пубертатного возраста выявлено стойкое повышение уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата, не демонстрирующее существенной зависимости от выраженности диспластических изменений [18, 21].

Эстрогены обеспечивают рост и морфофункциональное развитие молочных желез и матки, формирование характерного для женского пола типа жирораспределения. У девочек 11–13 и 14–16 лет зарегистрированы сниженные по сравнению со здоровыми сверстницами уровни эстрадиола [21, 22, 39], дефицит тестостерона в крови [21], а также у половины обследуемых 13–18 лет – гипопролактинемия [22]. Такими изменениями можно объяснить грубые нарушения центральных звеньев регуляции, снижение резервных возможностей гипофиза, что отражается в недостижении возрастных нормативов по показателям Ма, Ах, Р и Ме [39].

В другой выборке концентрация пролактина и тестостерона превышала референтные значения и с возрастом нарастала пропорционально степени выраженности диспластических изменений. Зафиксировано также повышение уровня эстрадиола независимо от степени тяжести НДСТ и возраста [18]. При ДСТ нередко формируется хронический стресс, при котором у одних пациентов активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей реализуется через относительную гиперандрогению, гиперэстрогению (повышение уровней тестостерона и эстрадиола прямо пропорционально выраженности фенотипа ДСТ), тогда как у других – через подавление гонадотропной регуляции и снижение продукции половых стероидов на фоне повышенного или нестабильного кортизола. Как следствие – противоположные результаты в исследованиях. Поскольку пролактин обладает иммуномодулирующими и стресс-реагирующими свойствами, повышение его уровня и сопутствующий рост тестостерона и эстрадиола отражают иной тип нейроэндокринной перестройки и могут рассматриваться как компенсаторная реакция регуляторных механизмов репродуктивной системы на выраженные стрессовые и метаболические нагрузки в период полового созревания на фоне ДСТ. Между тем выборки с низким тестостероном, скорее, отражают уже истощенный, гипофункциональный вариант адаптации.

Установлено, что у подростков с ДСТ и менструальными нарушениями значительно чаще выявляются воспалительные заболевания нижних отделов половой тракта и органов малого таза. Частота

бактериального вульвовагинита у них составляет 37,1%, что в 1,6 раза выше показателей пациенток без расстройств менструального цикла (23,4%), в шесть раз – полностью здоровых девочек (9,5%) и в 13 раз – девушек с расстройствами менструаций, но без неклассифицируемого фенотипа ННСТ (1,7%) [24]. Это указывает на то, что ДСТ – фактор, предрасполагающий к персистированию инфекционно-воспалительных процессов репродуктивной системы.

ДСТ рассматривается как один из ключевых предрасполагающих факторов перекрута придатков у детей, поскольку структурная несостоятельность связочного аппарата способствует формированию латерофлексии матки (изменению ее угла наклона), повышает подвижность яичников и создает условия для их ротации. На этом фоне аднексиальный перекрут нередко имеет полиморфную клиническую картину, что затрудняет диагностику в детском возрасте и обуславливает необходимость своевременного хирургического вмешательства с учетом комплексной оценки состояния репродуктивной системы для профилактики грозных осложнений (асептического некроза, самоампутации придатка матки) [21, 40–43].

Нарушения формирования соединительной ткани сопровождаются изменениями сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, что играет существенную роль в патогенезе расстройств репродуктивной системы [24]. У лиц с ДСТ часто выявляются повышенная кровоточивость и разнообразные аномалии менструального цикла. Предполагается, что развитие геморрагического синдрома при ДСТ в значительной степени связано с поражением сосудистого компонента, однако возможные его сочетания с другими патологическими состояниями, в связи с чем при мено- и метроррагиях необходимо проводить дифференциальный поиск иных нарушений [44].

Согласно данным литературы, геморрагический синдром при ДСТ нередко протекает без очевидных предрасполагающих факторов: нарушения функции тромбоцитов и/или факторов свертывания крови [44, 45]. Геморрагии при ДСТ рассматривают как проявление коллагеновых сосудистых расстройств [44, 46].

Результаты лабораторного обследования детей и подростков с признаками ДСТ свидетельствуют о системных нарушениях гемостаза: удлинении активированного частичного тромбопластинового времени (30%), снижении агрегационной функции тромбоцитов (81%) [24, 47], повышении уровня D-димера (36%), а также снижении активности фактора Виллебранда (16,6%) и фактора VIII (8,3%) [44]. У ряда больных с неклассифицируемым типом ННСТ имеет место гиперагрегационный синдром, причем чаще средиотяженных расстройств менструаций (13,3 против 6,6%) [24]. Дизагрегационная тромбоцитопатия обнаруживается в 6,4 раза чаще при наличии ДСТ (80,5 против 12,5%) [24].

А.П. Момот и соавт. помимо ангиодисплазий и гиперагрегационного синдрома описали у пациенток с наследственными нарушениями соединительной ткани резистентность фактора Va к активированному протеину C, гипергомоцистеинемию и антифосфолипидный синдром [23].

Клинически геморрагический синдром у детей на фоне ДСТ проявляется носовыми кровотечениями (69%), экхимозами (79%) [47], десневыми кровотечениями, петехиями, избыточной кровоточивостью при оперативных вмешательствах [24]. Кроме того, у подростков с ННСТ нередко цереброваскулярные проявления – транзиторные ишемические атаки, синкопальные цефалгии и мигреноподобные состояния (у 7,7% респондентов с нарушением менструаций, что в два раза выше, чем у пациенток без расстройств менструаций) [24].

Заключение

ДСТ является одним из ключевых факторов риска нарушений репродуктивного здоровья девочек и девушек-подростков.

Комплексный анализ публикаций за 2016–2025 гг. (136 источников) свидетельствует о высокой частоте фенотипических и висцеральных маркеров ДСТ

в детско-подростковой популяции (26–80%). Данные подтверждают патогенетическую роль дефектов коллагенового метаболизма в возникновении задержек полового созревания, нарушений менструальной функции (альгодисменорея, ювенильные кровотечения, гипоменструальный синдром, полименорея), гипоплазии матки, поликистоза яичников, воспалительных заболеваний нижних отделов половой тракта и органов малого таза, а также перекрутов придатков в детско-подростковом возрасте.

Особую значимость приобретают уточненные механизмы патогенеза: вклад магниевого дефицита, гемостатических нарушений, вегетативной дисфункции и структурных особенностей соединительной ткани.

Установленные закономерности обосновывают клиническую необходимость раннего скрининга пациенток с ДСТ и внедрения мультидисциплинарных подходов, направленных на оптимизацию репродуктивных прогнозов и профилактику отдаленных осложнений.

Финансирование. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Акатова Е.В., Арутюнов Г.П., Баранов А.А. и др. Клинические рекомендации. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Терапия. 2024; 5 (приложение): 1–43.
- Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13 (1–2): 137–209.
- Юсуфов А.А., Румянцева Г.Н., Карташев В.Н., Аврасин А.Л. Аномалии развития (дисплазия соединительной ткани) и заболевания репродуктивной системы // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний детского возраста. Сборник научных трудов, посвященный 30-летию кафедры детской хирургии Тверского государственного медицинского университета. Тверь: Тверская государственная медицинская академия, 2021. С. 62–77.
- Шашмурина В.Р., Мишутина О.Л., Постников М.А. и др. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани у подростков. Российский остеопатический журнал. 2023; 2: 119–133.
- Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения. Руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум, 2016.
- Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медицинское информационное агентство, 2017.
- Караченцова И.В., Горяинова А.В., Сибирская Е.В. и др. Репродуктивное здоровье пациенток с дисплазией соединительной ткани. Педиатрическая фармакология. 2023; 20 (3): 267–273.
- Стяжкина С.Н., Емельянова А.М., Черепанова Ю.А. и др. Дисплазия соединительной ткани как проблема XXI века // Актуальные проблемы современного образования: опыт и инновации. Материалы всероссийской научно-практической конференции с дистанционным и международным участием (Ульяновск, 21–22 декабря 2022 г.). Ульяновск: ИП Кеншенская В.В. (издательство «Зебра»), 2022. С. 77–81.
- Коновалова О.В., Миронова Н.А., Попова Л.А. и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: современные представления о патогенезе и клинической картине. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017.
- Николаева Е.А., Семякина А.Н., Подгорный А.Н., Боченков С.В. Диагностика наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани у детей: лекция. Педиатрия. Восточная Европа. 2023; 11 (4): 521–528.
- Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусяев С.Ф. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Педиатр. 2016; 7 (2): 5–39.
- Нечаева Г.И. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. В кн.: Избранные лекции по терапии (Москва, 17–19 ноября 2021 г.). М.: КСТ Групп, 2021. С. 65–90.

13. Золото Е.В. Дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине. Университетская клиника. 2018; 4 (29): 109–116.
14. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А. и др. Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков. Медицинский совет. 2020; 1: 30–40.
15. García-González M., Rodríguez-Lozano B., Bustabad S., Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease. Clin. Exp. Rheumatol. 2017; 35 (5): 739–745.
16. Геворгян А.П., Адамян Л.В., Арсланян К.Н. и др. Значимость преморбидного фона при развитии первичной дисменореи у девочек-подростков. Проблемы репродукции. 2019; 25 (1): 60–65.
17. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Самойлова Ю.Г. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (5): 373–379.
18. Генова О.А., Ракицкая Е.В. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска нарушения репродуктивного здоровья подростков. Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2024; 2 (55): 51–67.
19. Фомичева Т.А., Балашов А.Л. Дисплазия соединительной ткани. University Therapeutic Journal. 2020; 2 (3): 30–41.
20. Распутин Г.Е., Арбузова Е.Н. Дисплазия соединительной ткани у подростков: этиология, патогенез и реабилитация // Молодежь третьего тысячелетия: сборник научных статей XLIX региональной студенческой научно-практической конференции (Омск, 1–15 апреля 2025 г.). В 3 ч. Омск: Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, 2025. С. 381–387.
21. Золото Е.В. Предикторы расстройств репродуктивного здоровья у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019; 28 (2): 160–167.
22. Shavazi N.N., Nurmukhamedova D.U.K. Menstrual function disorders in adolescent girls with dysplasia of connective tissues. Galaxy International Interdisciplinary Research Journal. 2022; 10 (4): 206–211.
23. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в патологии человека. Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. 2014; 1: 1–12.
24. Кудинова Е.Г., Уварова Е.В., Максимова П.Е. Проявления сосудистого синдрома у девочек-подростков с расстройствами менструаций (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017; 4–5: 32–39.
25. Трушина О.В., Орлова В.С., Калашникова И.В. Физическое развитие и соматический фон девушек-подростков, страдающих дисменореей, сочетанной с дисплазией соединительной ткани. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2018; 41 (1): 36–45.
26. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Шатилина А.Ю. Репродуктивное здоровье девочек с дефицитом массы тела. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 62–66.
27. Фомина М.А., Обоскалова Т.А., Лаврентьева И.В. Структура патологии мочеполовой системы у девочек с дисплазией соединительной ткани // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, 13–15 апреля 2016 г.). Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет, 2016. С. 192–197.
28. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Аннакулиева А.С. Нарушения менструального цикла у девушек-подростков: мультидисциплинарный подход к решению актуальной проблемы // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXXVIII Международного конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 3–6 июня 2025 г.). М.: МЕДИ Экспо, 2025. С. 148–149.
29. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Становление менструального цикла у девочек коренного и пришлого населения Республики Хакасии. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017; 1: 12–18.
30. Гурбо Т.Л., Скриган Г.В. Возраст менархе у девушек Беларуси в XXI веке. Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2022; 3: 27–35.
31. Милушкина О.Ю., Попов В.И., Скоблина Н.А. и др. Влияние фактора миграции на становление менструальной функции у девочек. Вестник РГМУ. 2022; 2: 83–87.
32. Григорьева Э.И., Мартынова А.А. Особенности менструального цикла у девушек, проживающих в Мурманской области. Acta Biomedica Scientifica. 2024; 9 (4): 19–25.
33. Hernandez A.M.C., Dietrich J.E. Gynecologic management of pediatric and adolescent patients with Ehlers – Danlos syndrome. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2020; 33 (3): 291–295.
34. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Короткова С.А. и др. Аномальные маточные кровотечения у подростков. Пути их снижения // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 21–24 января 2025 г.). М.: МЕДИ Экспо, 2025. С. 235–236.
35. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Алямкина К.И. Влияние экстрагенитальной патологии на менструальный цикл у подростков и молодых девушек // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 21–24 января 2025 г.). М.: МЕДИ Экспо, 2025. С. 252–253.
36. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т. и др. Аномальные маточные кровотечения у девочек-подростков. Коррекция железодефицитных состояний. Московская медицина. 2017; S2: 34.

37. Орлова В.С., Трушина О.В., Калашникова И.В. Дисплазия соединительной ткани – фактор, усугубляющий менструальный болевой синдром в подростковом возрасте. Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67 (1): 38–46.
38. Yakubova O., Isakova D., Rizakova D., et al. The relationship of changes in the state of connective tissue and hypomagnesemia in juvenile dysmenorrhea. Nat. Volatiles & Essent. Oils. 2021; 8 (5): 6805–6810.
39. Золото Е.В. Особенности гормонального статуса девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Медико-социальные проблемы семьи. 2019; 24 (1): 23–27.
40. Донской Д.В., Коровин С.А., Вилесов А.В. и др. Перекрут придатков матки у девочек: предикторы и способы оперативного лечения. Серия клинических наблюдений и обзор литературы. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2024; 14 (1): 131–142.
41. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Меленчук И.А. и др. Трудности диагностики перекрута придатков матки у детей: серия клинических наблюдений // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXXVIII Международного конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 3–6 июня 2025 г.). М.: МЕДИ Экспо, 2025. С. 178–179.
42. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Короткова С.А. и др. Особенности ведения детей с перекрутом придатков матки // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 21–24 января 2025 г.). М.: МЕДИ Экспо, 2025. С. 238–239.
43. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Меленчук И.А. и др. Перекрут придатков матки у детей: диагностические сложности «заболевания-хамелеона». Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 78–85.
44. Делягин В.М., Аксенова Н.С., Румянцев С.А. Маточные кровотечения у подростков с дисплазией соединительной ткани. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (41): 8–11.
45. Sanches-Raya J., Altisent C., Martorell M., et al. Patients with bleeding of unknown cause and joint hypermobility: clinical assessment and genetic screening. Ann. Phys. Rehabil. Med. 2018; 61 (Suppl.): e389–e390.
46. Zerra P., Briones M. Vascular bleeding disorders. In: Hiller Ch., Gil M. (eds.) Transfusion medicine and hemostasis. 3rd ed. 2019. P. 719–722.
47. Голых Л.С., Дорохов Н.А. Изменения гемостаза на фоне дисплазии соединительной ткани у детей. Scientist. 2022; 19 (1): 54–56.

Reproductive Health of Girls and Female Adolescents with Connective Tissue Dysplasia

E.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, A.G. Konoplyannikov, PhD, Prof.¹, P.O. Nikiforova^{1,2}, A.A. Kutseva¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Russian University of Medicine

Contact person: Elena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Relevance. Data on connective tissue dysplasia (CTD) are presented as a genetically determined, clinically polymorphic pathology affecting fibrous structures and the extracellular matrix of connective tissue, leading to multiorgan homeostasis disturbances.

Objective is to systematize current knowledge on the impact of CTD on the reproductive health of girls and female adolescents.

Material and methods. The search for publications from 2016–2025 was carried out in the PubMed, Embase, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, Medline, eLibrary, and CyberLeninka databases, as well as in the Federal Electronic Medical Library of the Ministry of Health of the Russian Federation, using the following keywords: connective tissue dysplasia, reproductive system, menstrual cycle, Marfan syndrome, Ehlers – Danlos syndrome, adolescents, girls, puberty.

Results. A high prevalence of phenotypic and visceral signs of CTD is observed in the child–adolescent population (26–80%). A statistically significant direct correlation has been established between CTD and the following disorders: delayed puberty, menstrual cycle abnormalities (such as algodysmenorrhea, juvenile bleeding, hypomenstrual syndrome, or polymenorrhea), uterine hypoplasia, polycystic ovary syndrome, inflammatory diseases of the lower genital tract and pelvic organs, and adnexal torsion in children and adolescents. New data clarify the role of magnesium deficiency, hemostatic disorders, autonomic dysfunction, and morphological markers.

Conclusions. The obtained findings underscore the necessity and relevance of early screening, as well as a multidisciplinary approach to the management of underage patients with CTD, in order to optimize reproductive outcomes.

Keywords: connective tissue dysplasia, reproductive system, menstrual cycle disorders, girls, female adolescents