

Фадеева Татьяна Сергеевна

**Новый подход к ведению беременности у женщин с недифференцированной дисплазией
соединительной ткани**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Бицадзе Виктория Омаровна

Официальные оппоненты:

Зайнулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии репродуктологии, профессор кафедры; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Санкт-Петербург «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф.Снегирева», главный врач

Сичинава Лала Григорьевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор кафедры

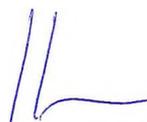
Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО МОНИИАГ)

Защита диссертации состоится «22» ноября 2021 года в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) по адресу: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая дом 8 стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

И.о.Ученого секретаря
диссертационного совета ДСУ 208.001.03
доктор медицинских наук, профессор



Харнас Сергей Саулович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Большая часть научных работ, касающихся исследования НДСТ, посвящена в основном кардиологической и пульмонологической патологии, заболеваниям костной системы, а также аутоиммунным процессам (Н.С. Волчкова, 2016; Р.О. Демидов и др, 2015;). Однако, все чаще появляются работы, исследующие данную патологию в акушерской и гинекологической практике (Е.М. Алексанова, 2014; А.С. Гаспаров и др., 2014; С.Н. Стяжкина и др., 2014; А.Г. Ящук, 2016; L. Schreiner, 2013).

Встречаемость недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) составляет от 20 до 30% рожаящего контингента женщин (С.Н. Стяжкина, 2015). Генерализованный характер поражения соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы не может не отразиться на течении беременности и исходе родов (М.Г. Николаева, 2013).

Также остается открытым вопрос о необходимости разработки организационно-методологической базы по дообследованию и лечению беременных, страдающих НДСТ, и перинатальной профилактике патологии. Вопросы оказания медико-профилактической помощи и прогнозирования репродуктивных осложнений при наличии НДСТ также нуждаются в изучении, особенно с позиций математического моделирования заболевания.

Степень разработанности темы исследования. Изучением особенностей беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ занимаются многие ведущие ученые: А.С. Гаспаров, С.Н. Стяжкина, А.Г. Ящук, О.В. Козина, О.М. Жарская, Н.Е. Кан, М.И. Кесова, Н.В. Керимкулова, З.С. Гулиева, А.Р. Камаева, А.М. Комиссарова, А.В. Масленников, С.Р. Мравян, М.Г. Николаева, Т.Ю. Смольнова, Л.В. Адамян, С. Goodman, L. Schreiner, S.Bai, Y.T. Chia, S. Goland.

Несмотря на многочисленные успехи в изучении причин возникновения осложнений во время беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ, до сих пор так и не выработан единый подход к ведению таких пациенток на дородовом этапе. Поэтому в настоящее время все большую актуальность приобретают вопросы поиска возможных предикторов и своевременного прогнозирования неблагоприятных исходов беременности и родов у этих пациенток, которые позволят разработать оптимальную организационно-методологическую базу по их дообследованию и лечению.

Цель исследования – улучшение перинатальных исходов у беременных женщин, страдающих НДСТ, за счет оптимизации ведения беременности путем своевременного выявления группы риска и проведения у них профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Определить частоту диагностируемой НДСТ (с клиническими проявлениями) у беременных женщин по данным ретроспективного исследования.
2. Уточнить влияние НДСТ на течение беременности, исходы родов и состояние новорожденных.
3. Исследовать корреляционную связь между уровнем биохимических маркеров НДСТ оксипролина и магния в сыворотке крови у беременных с НДСТ и осложненным течением беременности и неблагоприятными перинатальными исходами; оценить эффективность медикаментозной терапии препаратами магния.
4. Изучить влияние витамина D3 на течение беременности и перинатальные исходы у беременных, страдающих НДСТ.
5. Создать программу математического прогнозирования течения гестационного процесса, которая позволит распределять беременных женщин по группам риска и своевременно проводить у них профилактические мероприятия для снижения осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов.

Научная новизна исследования. Впервые проведен комплексный анализ частоты диагностируемой недифференцированной дисплазии соединительной ткани (с клиническими проявлениями) у женщин репродуктивного возраста Тульского региона.

Доказана эффективность применения магния у женщин, страдающих НДСТ, и показано его влияние на изменение показателей маркеров обмена метаболизма соединительной ткани.

Также исследовано влияние концентраций оксипролина и магния в сыворотке крови беременных с НДСТ на течение беременности, родов и неонатальные показатели.

В исследовании показан положительный эффект витамина D на течение беременности и перинатальные исходы у женщин, страдающих НДСТ, и обоснована необходимость назначения данного витамина.

Впервые разработана программа математического прогнозирования вариантов НДСТ, позволяющая прогнозировать течение беременности и родов в каждом конкретном случае.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенный анализ позволил выявить 3 наиболее значимых маркера НДСТ, что позволяет при их наличии включать женщин в группу риска по развитию осложнений беременности, родов и неблагоприятных перинатальных исходов.

Доказанная эффективность терапии препаратами магния и витамина D у беременных женщин, страдающих НДСТ, создает предпосылки для улучшения течения беременности и родов.

Комплексное изучение клинических особенностей течения беременности и родов при

различных проявлениях НДСТ позволило впервые разработать математическую модель с целью прогнозирования осложнений беременности и родов, а также оказания патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от характера и тяжести проявлений данной патологии.

Полученная математическая закономерность возникновения осложнений беременности и родов для матери и плода в зависимости от распространенности диспластических изменений в организме женщины, и разработанная на ее основе прогностическая программа, обладают достаточной точностью и могут быть широко востребованы в клинической практике.

Методология и методы исследования. В настоящей работе представлены клинический анализ течения беременности и исхода родов для матери и плода у женщин, страдающих НДСТ.

Исследование состояло из нескольких этапов – на первом этапе сравнивалось течение беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ (основная группа) и у здоровых (контрольная группа).

На втором этапе и третьем этапах исследования проводилась оценка эффективности терапии препаратами магния и витамином D, для чего были сопоставлены подгруппы женщин в зависимости от принимаемых препаратов.

В качестве завершающего этапа работы были проведены математические расчеты для разработки компьютерной программы прогнозирования беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ.

Обследование беременных и рожениц проводилось по единой схеме, включающей изучение общего и акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения настоящей беременности, родов, послеродового периода.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Наиболее значимыми синдромами, определяющими клиническую картину у беременных, страдающих НДСТ, являются: сосудистые нарушения, геморрагический синдром, истмико-цервикальная недостаточность, преэклампсия, анемия беременных, внутриутробная гипоксия плода, синдром задержки роста плода.

2. Наиболее значимыми перинатальными осложнениями в группе пациенток с НДСТ являются: морфофункциональная незрелость, синдром дыхательных расстройств, кожно-геморрагический синдром у новорожденных.

3. Назначение препаратов магния значительно снижает частоту таких осложнений беременности, как несвоевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности и острая гипоксия плода, улучшает показатели маркеров метаболизма соединительной ткани (уровни оксипролина и магния в сыворотки крови).

4. Дополнительный прием витамина D во время беременности женщинами, страдающими НДСТ, способствует благоприятному течению гестации, уменьшает частоту угрожающих аборт в 2-м триместре беременности и хронической внутриутробной гипоксии плода.

5. Разработанная компьютерная программа прогнозирования позволяет количественно оценить вероятность возникновения осложнений беременности и родов, что дает возможность выработать оптимальный план ведения беременных женщин, страдающих НДСТ.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 2-й международной Пироговской, студенческой научной медицинской конференции (Москва, 2007); VIII международном конгрессе «Здоровье и образование в 21 веке концепции болезней цивилизации» (Москва, 2007), II-й студенческой конференции (Санкт-Петербург, 2007); VIII-й Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых и студентов по медицине (Тула, 2008); 2-й Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых (Москва, 2008); IX Международном конгрессе «Здоровье и образование в 21 веке: Влияние космической погоды на биологические системы» (Москва, 2008); X Международном конгрессе «Здоровье и образование в 21 веке: Научные и прикладные аспекты концепции здоровья и здорового образа жизни» (Москва, 2009); XI Международном конгрессе «Здоровье и образование в 21 веке: Научные и прикладные аспекты концепции здоровья и здорового образа жизни» (Москва, 2010).

Личный вклад автора. В ходе сбора материала для диссертационной работы автором лично проведено проспективное наблюдение 610 женщин и выполнялся организационно-методический контроль биохимических исследований. Произведена обработка собранной информации при помощи статистического анализа. Работа выполнена при поддержке гранта губернатора Тульской области в сфере науки и техники за 2008 г. «Роль дисплазии соединительной ткани при невынашивании беременности». С 2009 г. по 2013 г. автор участвовал в Федеральной целевой программе «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (2009 – 2013гг), направление «Фундаментальная медицина и физиология», мероприятие 1.3.2 «Проведение научных исследований целевыми аспирантами», конкурс № НК-269П, проект «Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия и невынашивания беременности». Создан алгоритм программы для ЭВМ «STEP DST», – Свидетельство о государственной регистрации программы № 2010617435. Автором лично разработана схема ведения женщин, страдающих НДСТ.

Формы внедрения: публикации в научной печати, доклады на научных конференциях, информационно-методические письма в учреждения здравоохранения и высшего профессионального образования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности: 14.00.01 – «Акушерство и гинекология». Полученные результаты соответствуют области исследования специальности, пунктам 3 и 8.

Реализация и внедрение результатов исследования. Результаты исследования нашли практическое применение в деятельности ООО «МЦ Здоровое поколение» на специализированном приеме по невынашиванию беременности. Результаты исследований включены в программу практических занятий, лекционного курса кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Публикации. Основные теоретические и практические результаты диссертации опубликованы в 47 печатных работах, включая 10 публикаций в изданиях, рекомендуемых Перечнем ВАК РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 159 листах машинописного текста и включает введение, шесть глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 166 источников (136 отечественных и 30 зарубежных авторов), 5 приложений. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 39 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для уточнения особенностей клинических проявлений НДСТ у беременных женщин нами были проанализированы результаты течения беременности и родов у 190 женщин, страдающих данной патологией (основная группа), и у 420 здоровых женщин (контрольная группа).

Проведенное исследование выявило полиморфизм клинической симптоматики у беременных, страдающих НДСТ (таблица 1).

Таблица 1 – Встречаемость клинических симптомов у женщин обследованных групп

Симптомы	Основная группа (n =190)		Контрольная группа (n =420)		X ²	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Нейроциркуляторная дистония						
Слабость	149	78,4	105	25,0	153,6	<0,001
Сонливость	114	60,0	63	15,0	128,6	<0,001
Бессонница	57	30,0	63	15,0	18,6	<0,001
Гипотензия	136	71,6	21	5,0	303,4	<0,001
Нестабильная артериальная гипертензия	51	26,8	37	8,8	34,5	<0,001
Эпизоды как повышения, так и понижения АД	57	30,0	92	21,9	4,6	0,031

Субфебрилитет	104	54,7	63	15,0	103,9	<0,001
Повышенная потливость	57	30,0	84	20,0	7,4	0,007
Озноб	95	50,0	113	26,9	31,1	<0,001
Сосудистые нарушения						
Сердцебиение	146	76,8	113	26,9	133,529	<0,001
Перебои в работе сердца	114	60,0	67	15,9	121,630	<0,001
Кардиалгии	26	13,7	39	9,3	2,658	0,103
Чувство нехватки воздуха	136	71,6	147	35,0	70,382	<0,001
Потребность периодически делать глубокие вдохи	133	70,0	126	30,0	85,673	<0,001
Плохая переносимость душных помещений	165	86,8	210	50,0	74,976	<0,001
Одышка	72	37,9	105	25,0	10,561	0,001
Цефалгии	152	80,0	113	26,9	150,099	<0,001
Головокружения	104	54,7	84	20,0	74,036	<0,001
Предобморочные состояния	76	40,0	113	26,9	10,491	0,001
Обмороки	57	30,0	84	20,0	7,361	0,007
Бледность, синюшность, мраморность кожи	95	50,0	147	35,0	12,298	<0,001
Похолодание кистей рук или ступней ног	133	70,0	218	51,9	17,533	<0,001
Онемение конечностей	70	36,8	75	17,9	26,021	<0,001
Геморрагический синдром						
Носовые, десневые кровотечения	80	42,1	67	15,9	48,919	<0,001
Легкое образование синяков	85	44,7	50	11,9	81,828	<0,001

Нами были проанализированы характер и встречаемость внешних проявлений дисплазии соединительной ткани (таблица 2). Отмечено, что у больных НДСТ достоверно чаще, чем у женщин без дисплазии соединительной ткани, встречались проявления дизэмбриогенеза.

Таблица 2 – Распределение висцеральных фенотипических маркеров у женщин обследованных групп

Признак	Основная группа (n=190)		Контрольная группа (n=420)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Астеническое телосложение	149	78,4	105	25,0	153,6	<0,001
Повышенная растяжимость кожи	123	64,7	136	32,4	56,0	<0,001
Очаги депигментации	98	51,6	147	35,0	14,9	<0,001
Стрии	127	66,8	163	38,8	41,2	<0,001
Гипермобильность суставов	138	72,6	88	20,9	149,8	<0,001
Холецистит	100	52,6	26	6,2	172,1	<0,001
Нефроптоз	49	25,8	46	10,9	21,9	<0,001
Сколиоз	49	25,8	79	18,8	3,8	0,050
Кифоз	117	61,6	105	25,0	75,6	<0,001
Дисплазия тазобедренных суставов	105	55,3	0	0,0	280,3	<0,001
Миопия	123	64,7	26	6,2	242,9	<0,001
Пролапс митрального клапана	49	25,8	67	15,9	8,2	0,004

Пролапс трикуспидального клапана	47	24,7	54	12,9	13,3	<0,001
Варикозное расширение вен нижних конечностей	134	70,5	176	41,9	42,8	<0,001

Примечание: * статистически достоверно ($p < 0,05$).

Известно, что уже само наличие НДСТ у женщины повышает риск невынашивания более чем в 20 раз (З.С. Гулиева, 2013). Проведенная оценка течения беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ, выявила значительно более высокий удельный вес осложнений для матери и плода, что так же подтверждает негативное влияние НДСТ на гестацию (таблица 3).

Таблица 3 – Осложнения беременности у здоровых женщин и у пациенток, страдающих НДСТ

Осложнения	Основная группа (n=190)		Контрольная группа (n=420)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Ранний токсикоз	144	75,8	105	25,0	139,6	<0,001
Угрожающий аборт – Первый триместр	108	56,8	84	20,0	82,3	<0,001
Угрожающие преждевременные роды – Второй триместр	95	50,0	54	12,9	97,7	<0,001
Угрожающие преждевременные роды – Третий триместр	180	94,7	63	15,0	347,0	<0,001
Отслойка плаценты	19	10,0	0	0,0	43,3	<0,001
Истмико-цервикальная недостаточность	39	20,5	10	2,4	58,3	<0,001

Продолжение таблицы 3

Преэклампсия	95	50,0	134	31,9	18,2	<0,001
Анемия беременных	76	40,0	63	15,0	46,4	<0,001
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	81	42,6	67	16,9	50,6	<0,001
Синдром задержки роста плода	22	11,6	0	0,0	50,4	<0,001
Плацентарная недостаточность.	106	55,8	71	16,9	96,0	<0,001

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя течение гестационного процесса у беременных, страдающих НДСТ, мы выявили, что одним из наиболее частых осложнений был ранний токсикоз, который возникал у 3/4 женщин основной группы (легкой степени – у 69,7%, средней степени – у 25,0%, тяжелой степени – у 5,3% пациенток). В контрольной группе ранний токсикоз наблюдался почти у четверти женщин, при чем у всех он был легкой степени. Влияние НДСТ на фетоплацентарную систему проявлялось высокой распространенностью плацентарной недостаточности – 55,8% в основной группе, по сравнению с 16,9% у здоровых женщин ($p < 0,001$). Основным клиническим проявлением плацентарной недостаточности у беременных, страдающих НДСТ, была

внутриутробная гипоксия, которая выявлялась в 2,5 раза чаще у женщин основной группы ($p<0,001$).

Из 190 женщин, страдающих НДСТ, беременность закончилась родами у 185 женщин, в контрольной группе роды произошли у всех 420 пациенток. У 30 (15,8%) женщин основной группы и у 7 (1,7%) женщин группы контроля случились преждевременные роды ($p<0,01$). Продолжительность родов женщин основной группы составила в среднем $682,2\pm 120,8$ мин, у здоровых женщин – $385,1\pm 90,7$ мин ($p<0,001$).

Таблица 4 – Послеродовые осложнения у женщин в зависимости от наличия НДСТ

Состояние	Основная группа (n=185)		Контрольная группа (n=420)		X ²	p
	абс	%	абс	%		
Эндометрит	70	37,8	20	4,7	110,9	<0,001
Гематометра	15	8,1	18	4,2	3,6	0,056
Послеоперационные гематомы	25	13,5	30	7,1	6,3	0,012
Гипотоническое кровотечение	29	15,6	22	5,2	18,1	<0,001
Повышенная кровопотеря в послеродовом периоде	52	28,1	40	9,5	34,4	<0,001
Анемия легкой степени	50	27,0	30	7,1	44,2	<0,001
Анемия средней степени	30	16,2	20	4,7	22,2	<0,001
Анемия тяжелой степени	70	37,8	25	5,9	98,6	<0,001

Родоразрешение путем операции кесарева сечения выполнено у 27 (14,6%) женщин, страдающих НДСТ, и у 32 (7,6%) здоровых ($p=0,008$). Достоверных различий по частоте выполнения операций в плановом порядке не выявлено у 17 (9,2%) в основной группе и у 29 (6,9%) пациенток в группе контроля. Кесарево сечение в экстренном порядке произведено соответственно у 10 (5,4%) и 3 (0,7%) женщин ($p<0,001$).

Всего в основной группе родилось 185 живых новорожденных, из них недоношенных 77 (41,6%), в контрольной группе – 420 детей, из них недоношенных – 46 (10,9%) ($p<0,001$). Примечательно, что в основной группе у большинства детей (50,6%) оценка по шкале Апгар на 5-й минуте составила – 6-7 баллов, в то время как в контрольной группе 80,7% новорожденных имели оценку 8-9 баллов. Антропометрические характеристики детей, рожденных женщинами, страдающими НДСТ, так же были достоверно ниже по сравнению с детьми здоровых женщин. Масса тела детей в основной группе составила – $3261,6\pm 584,5$ г в контрольной – $3521,5\pm 422,8$ г ($p<0,0001$); длина тела – $46,9\pm 4,7$ см против $50,7\pm 6,3$ см ($p<0,0001$), окружность груди – $32,0\pm 2,8$ см против $34,2\pm 2,7$ см ($p<0,0001$), окружность головы – $32,7\pm 2,3$ см против $34,5\pm 2,3$ см ($p<0,0001$).

Наличие внутриутробной гипоксии, вероятно, способствовало повышению распространенности перинатальных поражений головного мозга, которые у детей основной группы встречались достоверно чаще, чем у новорожденных группы контроля. Структура перинатальных поражений представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Перинатальные поражения головного мозга детей обследованных групп

Признак	Основная группа (n=185)		Контроль (n=420)		X ²	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени	9	4,8	1	0,2	16,9	<0,001
Внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени	10	5,4	0	0	23,1	<0,001
Субэпидимальное кровоизлияние	10	5,4	1	0,2	19,2	<0,001

Обращает на себя внимание высокая распространенность у детей от матерей, страдающих НДСТ, врожденных пороков сердца по сравнению с детьми от здоровых матерей (таблица 6).

У новорожденных основной группы достоверно чаще диагностировались и осложнения в раннем неонатальном периоде (таблица 7).

Таблица 6 – Врожденные пороки сердца у новорожденных обследованных групп

Признак	Основная группа (n=185)		Контрольная группа (n=420)		X ²	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Открытый артериальный проток	10	5,4	0	0,0	23,1	<0,001
Дефект межжелудочковой перегородки	5	2,7	0	0,0	11,4	0,001

Таблица 7 – Встречаемость осложнений в раннем неонатальном периоде у новорожденных обследованных групп

Признак	Основная группа (n=185)		Контрольная группа (n=420)		X ²	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Морфофункциональная незрелость	35	18,9	5	11,9	65,4	<0,001
Конъюгационная желтуха	22	11,9	7	16,7	29,4	<0,001
Синдром дыхательных расстройств	20	10,8	18	4,3	9,3	0,002
Судорожный синдром	19	10,3	10	2,4	17,6	<0,001
Кожно-геморрагический синдром	37	20,0	6	1,4	67,1	<0,001

На фоне лечения уровень оксипролина снижался: к 22 неделям отмечено снижение на 25%, а в 34 недели он соответствовал показателю в группе здоровых беременных. У женщин, не получавших дополнительную терапию, наблюдалось увеличение концентрации оксипролина со сроком беременности (рисунок 1).

Соответственно, уже с начала лечения уровень метаболитов соединительной ткани свидетельствовал об активации адаптационных процессов, и данная тенденция прослеживалась до 34 недель беременности.

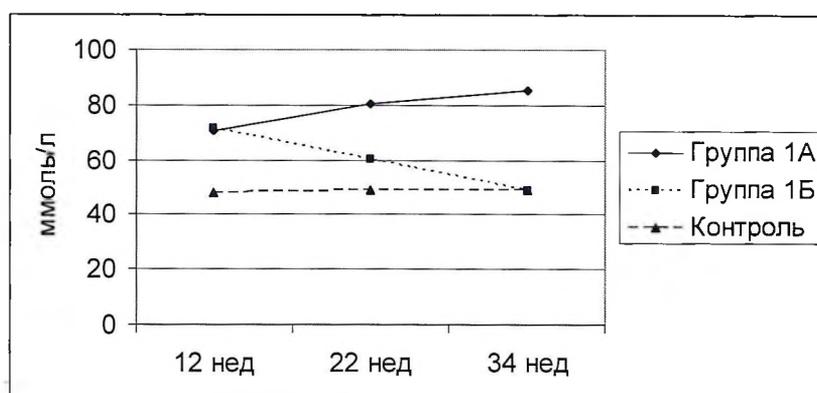


Рисунок 1 – Динамика содержания оксипролина в крови беременных при назначении и отсутствии терапии магнием (ммоль/л)

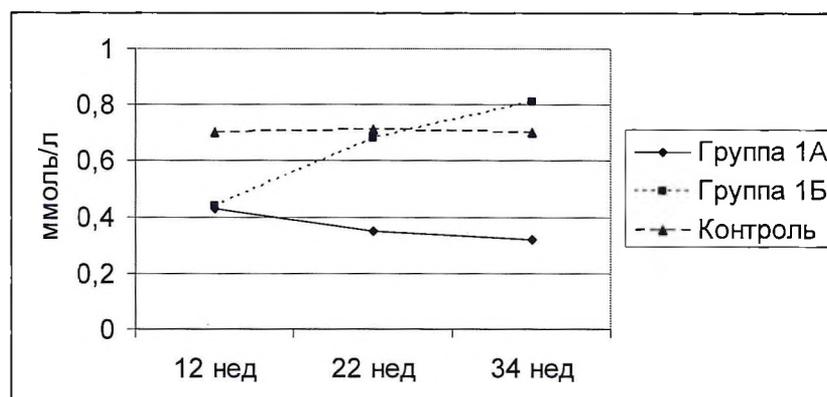


Рисунок 2 – Показатели содержания магния в крови беременных на 12-34 неделе при назначении и отсутствии терапии магнием (ммоль/л)

Для уточнения роли концентраций оксипролина и магния в перинатальных исходах нами проведен корреляционный анализ. Проанализировано влияние данных показателей как на характеристики родов, так и на характеристики плода (таблица 8).

Таблица 8 – Коэффициенты корреляции концентрации магния и оксипролина с характеристиками новорожденных детей и осложнениями в родах

	Кровопотеря в	Масса плода	Длина плода

	родах		
Содержание магния, ммоль/л	-0,569	0,323	0,434
Содержание оксипролина, ммоль/л	0,641	-0,449	-0,543

Проведенное исследование этиопатогенетическое лечение привело к улучшению самочувствия беременных и уменьшению встречаемости различных жалоб (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика жалоб у беременных к 34 неделе беременности

Показатель	1А группа (n=87)		1Б группа (n=55)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Нормализация тонуса матки	18	20,7	24	43,6	8,518	0,004
Нормализация сна	12	13,8	19	34,6	8,504	0,004
Нормализация психо-эмоционального фона	13	14,9	18	32,7	6,246	0,012
Седативный эффект	16	18,4	27	49,1	15,043	<0,001
Уменьшение болей в пояснице	14	16,1	21	38,2	8,853	0,003
Уменьшение болей в области сердца	15	17,2	19	34,6	5,541	0,019

Анализируя течение гестационного процесса у беременных, страдающих НДСТ, мы выявили, что использование терапии препаратами магния достоверно уменьшает частоту некоторых осложнений беременности в 2–3 раза (таблица 10).

Таблица 10 – Встречаемость осложнений беременности у женщин, страдающих НДСТ, в зависимости от терапии Магне-В6

Осложнения	1А группа (n=87)		1Б группа (n=55)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Угрожающий аборт – первый триместр	82	94,3	14	25,5	72,828	<0,001
Угрожающий аборт – второй триместр	73	83,9	14	25,5	48,519	<0,001
Угрожающий аборт – третий триместр	86	98,9	51	92,7	3,719	0,054
Истмико-цервикальная недостаточность	24	27,6	8	14,5	3,283	0,070
Преэклампсия	65	74,7	17	30,9	26,499	<0,001
Анемия беременных	50	57,5	11	20,0	19,309	<0,001
Внутриутробная гипоксия плода	60	69,0	16	29,1	21,538	<0,001
Синдром задержки роста плода	16	18,4	4	7,3	3,442	0,064

Из числа осложнений родов, у женщин, принимавших препараты магния, достоверно реже наблюдались несвоевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности и острая гипоксия плода (таблица 11).

Таблица 11 – Встречаемость осложнений родов у женщин, страдающих НДСТ, в зависимости от терапии Магне-В6

Причины	1А группа (n=87)		1Б группа (n=55)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Несвоевременное излитие околоплодных вод	20	22,9	5	9,1	4,487	0,034
Слабость родовой деятельности	15	13,8	2	3,6	5,918	0,015
Дискоординация родовой деятельности	16	18,4	4	7,3	3,442	0,064
Острая гипоксия плода	15	17,2	3	5,5	4,229	0,040
Отслойка плаценты	9	10,3	1	1,8	3,742	0,053

В раннем неонатальном периоде достоверных различий по частоте встречаемости тех или иных осложнений между группами не выявлено (таблица 12).

Таблица 12 – Осложнения в раннем неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от терапии Магне-В6

Признак	1А группа (n=87)		1Б группа (n=55)		X ²	p
	абс	%	абс	%		
Морфофункциональная незрелость	19	21,8	7	12,7	1,870	0,171
Конъюгационная желтуха	11	12,6	5	9,1	0,425	0,514
Синдром дыхательных расстройств	8	9,2	6	10,9	0,111	0,739
Судорожный синдром	11	12,6	5	9,1	0,425	0,514
Кожно-геморрагический синдром	20	23,0	10	18,2	0,467	0,494

Нами отмечено, что у женщин, дополнительно не принимавших витамин D, достоверно чаще встречались такие осложнения, как угрожающий аборт во 2-м триместре и хроническая внутриутробная гипоксия плода (таблица 13).

Таблица 13 – Осложнения беременности у женщин, страдающих НДСТ, в зависимости от приема витамина D

Осложнения	1 Б группа (n=55)		1 В группа (n=43)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Угрожающий аборт – первый триместр	14	25,5	7	16,3	1,207	0,272
Угрожающий аборт – второй триместр	14	25,5	3	7,0	5,747	0,017
Угрожающий аборт – третий триместр	51	92,7	38	88,4	0,549	0,459
Истмико-цервикальная недостаточность	8	14,5	2	4,7	2,578	0,108
Преэклампсия	17	30,9	8	18,6	1,923	0,166
Анемия беременных	11	20,0	10	23,3	0,152	0,697
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	16	29,1	5	11,6	4,371	0,037
Синдром задержки роста плода	4	7,3	2	4,7	0,289	0,591

Оценка осложнений своевременных родов у женщин, страдающих НДСТ, показала отсутствие достоверных различий в их встречаемости в зависимости от дополнительного приема витамина D (таблица 14).

Таблица 14 – Встречаемость осложнений родов у женщин, страдающих НДСТ, в зависимости от приема витамина D

Причины	1 Б группа (n=55)		1 В группа (n=43)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Несвоевременное излитие околоплодных вод	5	9,1	5	11,6	0,170	0,681
Слабость родовой деятельности	2	9,1	3	6,9	0,556	0,456
Дискоординация родовой деятельности	4	7,3	2	4,7	0,289	0,591
Острая гипоксия плода	3	5,5	2	4,7	0,032	0,858
Отслойка плаценты	1	1,8	0	0,0	0,790	0,374

Проведен анализ состояния детей при рождении и особенностей течения у них раннего неонатального периода (таблица 15).

Оценка антропометрических показателей свидетельствует о том, что при дополнительном приеме витамина D средняя масса тела, показатели длины тела и окружности груди и головы новорожденного не имели статистически значимых различий.

Таблица 15 – Средние антропометрические параметры новорожденных

Признак	1 Б группа (n=55)	1 В группа (n=43)	p
---------	----------------------	----------------------	---

Масса тела	3311,6 ± 544,9	3359,5 ± 625,5	0,655
Средний рост	47,3 ± 4,4	46,6 ± 5,0 см	0,460
Окружность груди	31,4 ± 2,7	32,5 ± 2,9	0,071
Окружность головы	32,5 ± 2,3	32,6 ± 2,3	0,801

Встречаемость осложнений в раннем неонатальном периоде в двух группах достоверно не различалась (таблица 16).

Таблица 16 – Встречаемость осложнений в раннем неонатальном периоде у новорожденных обследованных групп

Признак	I B группа (n=32)		I Г группа (n=153)		X ²	p
	абс	%	абс	%		
Морфофункциональная незрелость	10	31,3	25	16,3	3,835	0,050
Конъюгационная желтуха	10	31,3	12	7,8	13,839	<0,001
Синдром дыхательных расстройств	7	21,9	13	8,5	4,912	0,027
Судорожный синдром	8	25,0	11	7,2	9,110	0,003
Кожно-геморрагический синдром	11	34,4	26	16,9	4,997	0,025

В основе предложенной схемы – разработанная нами программа прогнозирования течения НДСТ. При сравнительном анализе вариантов прогноза с действительными клиническими особенностями течения беременности и исхода родов у женщин, страдающих НДСТ, установлено, что максимально эффективное моделирование при минимуме ошибок I и II рода достигается с чувствительностью теста 74,3% и специфичностью равной 77,8%. Значение логарифмического правдоподобия – 2Likelihood равно 723.45, а площадь под кривой находится в интервале от 0,8 до 0,9 (AUC=0,839) поэтому предсказательную способность модели можно охарактеризовать как очень хорошую.



Рисунок 3 – Схема медико-социальной поддержки и организации ведения беременных женщин с НДСТ

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми нарушениями, определяющими клиническую картину НДСТ у беременных женщин ретроспективной группе, являются сосудистые нарушения, неврологические проявления (астения, головные боли, головокружения), геморрагический синдром, а также дисплазия тазобедренных суставов (55,3%) и кожные проявления нарушений коллагенообразования (стрии, кожные рубцы, гиперпигментация кожи) ($p < 0,001$). У беременных женщины ретроспективной группы, страдающих НДСТ, достоверно повышен риск развития акушерских осложнений: ранний токсикоз у 3/4 пациенток в основной по сравнению с 1/4 пациенток в контрольной группе; ранний токсикоз 75,8% в контрольной группе 25,0; истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) у 20,5% и у 2,4 % в контрольной группе; преэклампсия у 50 % в основной группе и у 31,9 % в контрольной группе ($p < 0,001$); плацентарная недостаточность у 55,8% в основной группе, по сравнению с 16,9% в контрольной группе; ($p < 0,001$).

2. У пациенток с НДСТ по сравнению с пациентками контрольной группы достоверно выше частота развития неблагоприятных исходов беременности, осложнений родов и перинатальных осложнений: плацентарная недостаточность с развитием внутриутробной гипоксии плода выявлялась в 2,5 раза чаще у женщин основной группы по сравнению с контрольной ($p < 0,001$); преждевременные роды произошли у 15,8 % и 1,7% соответственно ($p = 0,001$); преждевременный разрыв плодных оболочек у пациенток с преждевременными родами у 43,3% и у 28,6% соответственно ($p < 0,001$); слабость родовой деятельности у 13,3% и у 2,4% соответственно ($p < 0,001$); острая гипоксия плода в родах у 13,3% и у 7,3% соответственно ($p < 0,025$); оценка новорожденных по шкале Апгар 6-7 баллов у 50% и у 15,% контрольной группе соответственно ($p < 0,0001$);

3. При наличии у матери синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у имеются предпосылки к рождению детей с меньшей массой тела. Всего в основной группе родилось 185 живых детей, из них недоношенных 77 (41,6%), в контрольной группе – 420 детей, из них недоношенных – 46 (10,9%) ($p < 0,001$) и наличием ряда фенотипических особенностей связанных с нарушениями развития соединительной ткани (мальформацией): морфофункциональная незрелость 18,9% против 11,9 % ($< 0,001$); конъюгационная желтуха 11,9% против 16,7% ($< 0,001$); синдром дыхательных расстройств 10,8% против 4,3% ($< 0,001$); кожно-геморрагический синдром 10,3% против 2,4% ($< 0,001$); судорожный синдром 10,3% против 2,4% ($< 0,001$)

4. Назначение магниевого терапии под контролем уровня оксипролина и магния в сыворотке крови обеспечивает доступность, качество и эффективность медико-

профилактических мероприятий женщинам, страдающим НДСТ, что оказывает существенное влияние на эффективность дородовой подготовки и повышает качество жизни беременных.

5. Также назначение витамина D у беременных женщин, страдающих НДСТ, ассоциировано со снижением частоты осложнений при беременности и родах. При выявлении высокого риска НДСТ так же показана терапия витамином D. Нами отмечено, что у женщин, дополнительно не принимавших витамин D, достоверно чаще встречались такие осложнения, как угрожающий аборт во 2-м триместре 69,0% против 70,9 % ($p < 0,806$) ; и хроническая внутриутробная гипоксия плода 23,0% против 21,8 % ($p < 0,871$) Оценка осложнений своевременных родов у женщин, страдающих НДСТ, показала отсутствие достоверных различий в их встречаемости в зависимости от дополнительного приема витамина D.

6. Созданная программа для ЭВМ «STEP DST» обладает достаточной точностью и может быть применена в клинической практике врачей акушеров-гинекологов и организаторов здравоохранения. Получаемый индивидуальный прогноз вероятности развития осложнений репродукции позволяет наметить оптимальный план ведения периода гестации, родов и послеродового периода, назначить патогенетически обоснованный комплекс лечебно-профилактических мероприятий женщинам, страдающим НДСТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все беременные женщины при постановке на учет в женской консультации должны быть обследованы на наличие внешних и висцеральных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани.

2. Беременные с проявлениями НДСТ должны быть отнесены к группе риска по развитию осложнений беременности и родов (угроза прерывания, в том числе истмико-цервикальная недостаточность, преэклампсия, гипоксия плода, анемия, кровотечение в родах). Новорожденные от матерей, страдающих НДСТ, требуют особого внимания в раннем неонатальном периоде в связи с высокой частотой морфофункциональной незрелости, конъюгационной желтухи, синдрома дыхательных расстройств.

3. Ведение беременных следует проводить с использованием предложенного алгоритма. При диагностике НДСТ у беременных обосновано проведение комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, начиная с ранних сроков беременности. В т. ч. целесообразно определение оксипролина и магния в сыворотке крови в режиме скрининга беременных для выявления неполноценности соединительной ткани.

4. При выявлении НДСТ- показана терапия магнием, под контролем уровня оксипролина крови обеспечит доступность, качество и эффективность медикаментозной терапии

женщинам, страдающим НДСТ. При выявлении высокого риска НДСТ так же показана терапия витамином D.

5. Программа прогнозирования «STEP DST» позволяет своевременно прогнозировать осложнения беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ, и в последующем корректировать медикаментозную терапию. Заведующим профильными акушерско-гинекологическими отделениями, врачам акушерам-гинекологам поликлиник и женских консультаций целесообразно использовать разработанную программу.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Фадеева Т.С.** Распространенность маркеров дисплазии соединительной ткани среди беременных / Т.С. Фадеева. // **Пятая Всероссийская университетская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов по медицине.** Сборник материалов. – Тула, 2006. – С. 243–244.

2. **Фадеева Т.С.** Беременность у женщин с дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // **Вестник Российского Государственного медицинского университета.** – 2007. – № 2. – С. 171–172.

3. **Фадеева Т.С.** Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной с дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // **Научные труды VIII международного конгресса «Здоровье и образование в 21 веке; концепции болезней цивилизации».** – Москва, 2007. – С. 640–641.

4. **Фадеева Т.С.** Распространенность маркеров синдрома дисплазии соединительной ткани среди первородящих женщин и их мужей / Т.С. Фадеева // **Материалы студенческой конференции ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия «Студенческая наука-2007».** – Санкт-Петербург, 2007. – С. 74–75.

5. **Фадеева Т.С.** Дисплазия соединительной ткани сердца и беременность / Т.С. Фадеева // **VI Всероссийская университетская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов по медицине.** Сборник материалов. – Тула, 2007. – С. 245–244.

6. **Фадеева Т.С.** Течение беременности и родов у первородящих женщин с соединительной дисплазией сердца / Т.С. Фадеева // **II Всероссийская университетская научно-практическая конференция молодых ученых.** Сборник материалов. – Москва, 2008. – № 2. – С. 130–131.

7. **Фадеева Т.С.** Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани при привычном невынашивании беременности / Т.С. Фадеева // **Научные труды IX международного конгресса «Здоровье и образование в 21 веке; влияние космической погоды на биологические системы».** – Москва, 2008. – С. 270–271.

8. **Фадеева Т.С.** Течение беременности и родов у первородящих женщин с соединительной дисплазией ткани сердца / Т.С. Фадеева // **Вестник Российского Государственного медицинского университета.** – 2008. – № 2. – С. 130–131.

9. **Фадеева Т.С.** Особенности дисплазии соединительной ткани сердца при беременности / Т.С. Фадеева // **VII Всероссийская университетская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов по медицине.** Сборник материалов. – Тула, 2008. – С. 177–178.
10. **Фадеева Т.С.** Висцеральные фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани у мужчин / Т.С. Фадеева // **Научно-практическая конференция профессорско-преподавательского состава ТулГУ.** Сборник научных трудов. – Тула, 2009. – С. 98–99.
11. **Фадеева Т.С.** Особенности беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // **Научно-практическая конференция профессорско-преподавательского состава ТулГУ.** Сборник научных трудов. – Тула, 2009. – С. 100–101.
12. **Фадеева Т.С.** Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и женское бесплодие / Т.С. Фадеева // **Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя».** – Москва, 2009. – С. 287–288.
13. **Фадеева Т.С.** Оценка уровня оксипролина в моче у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // **Научные труды десятого международного конгресса «Здоровье и образование в 21 веке; влияние космической погоды на биологические системы».** – Москва, 2009. – С. 106–107.
14. **Фадеева Т.С.** Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т.С. Фадеева // **Научно-практическая конференция профессорского преподавательского состава ТулГУ.** Сборник научных трудов. – Тула, 2009. – С. 101–106.
15. **Фадеева Т.С.** Анализ течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2009. – Т. XVI, № 2. – С. 106–107.
16. **Фадеева Т.С.** Применение магния в клинике невынашивания беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2009. – Т. XVI, № 4. – С. 68–70.
17. **Фадеева Т.С.** Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «STEPDST»: №2010617435 от 2010 г.: [Программный продукт].
18. **Фадеева Т.С.** Морфологические особенности плаценты и плодных оболочек у родильниц с дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // **Научные труды XI международного конгресса «Здоровье и образование в 21 веке; «Научные и прикладные аспекты концепции здоровья и здорового образа жизни».** – Москва, 2010. – С. 518–519.
19. **Фадеева Т.С.** Значение маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани при женском бесплодии / Т.С. Фадеева // **Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя».** – Москва, 2011. – С. 287–288.
20. **Лукина Т.С.** Математическое прогнозирование недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т.С. Лукина // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2012. – Т. XVI, №4. – С. 69–70.
21. **Лукина Т.С.** Анализ течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 50.
22. **Хромушин В.А.** Оптимизация базы данных для многофакторного анализа с помощью алгебраической модели конструктивной логики / В.А. Хромушин, Т.С. Лукина, О.В. Хромушин, Д.В. Пацукова // **Вестник новых медицинских технологий (Электронный журнал).** – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 9

23. Лукина Т.С.Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С.Лукина, О.Г.Павлов // **Вестник новых медицинских технологий (Электронный журнал)**. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 5.
24. Лукина Т.С. Медико-организационные мероприятия по улучшению качества и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина // **Здоровье и образование в XXI веке**. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 172–177.
25. Лукина Т.С. Социальная проблема нейроэндокринной дисфункции у женщин репродуктивного возраста с недифференцированной дисплазии соединительной: Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции / Т.С. Лукина, Т.В. Честнова. – Самара, 2015. – С. 115–117.
26. Лукина Т.С. Организационные мероприятия по выявлению признаков и маркеров дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков / Т.С. Лукина // **Приоритетные направления развития науки и образования**. Сборник материалов V Международной научно-практической конференции. – Чебоксары, 2015. – С. 105–106.
27. Лукина Т.С. Его величество магний у женщин с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т.С. Лукина // Научные исследования: от теории к практике материалы IV Международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 54–56.
28. Лукина Т.С. Оптимизация математического моделирования и прогнозирования анализа течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Проблемы медицины в современных условиях / Т.С. Лукина // **Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции**. – Казань, 2015. – С. 68–69.
29. Лукина Т.С. Оптимизация математического моделирования и прогнозирования анализа течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина // **Новое слово в науке: перспективы развития. IV Международная научно-практическая конференция**. – Чебоксары, 2015. – С. 78–79.
30. Лукина Т.С. Организационно-скрининговые мероприятия по выявлению признаков дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков / Т.С. Лукина // **Клинический опыт Двадцатки**. – 2015. – № 3 (27). – С. 42–44.
31. Лукина Т.С. Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина // **Современная медицина: актуальные вопросы**. – 2015. – № 44-45. – С. 6–10.
32. Лукина Т.С. Математическое моделирование путем создания программы шаг к дисплазии соединительной ткани / Т.С. Лукина // **Научная дискуссия: инновации в современном мире**. – 2015. – № 7 (38). – С. 124–127.
33. Лукина Т.С. Магниева терапия – основа жизни для женщин с маркерами дифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина // **Научная дискуссия: инновации в современном мире**. – 2015. – № 7 (38). – С. 128–132.
34. Лукина Т.С. Оптимизация беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани сердца / Т.С. Лукина // **Актуальные направления научных исследований: от теории к практике**. – 2015. – № 3 (5). – С. 69–70.
35. Лукина Т.С. Оптимизация и моделирование недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия / Т.С. Лукина // **Актуальные направления научных исследований: от теории к практике**. – 2015. – № 3 (5). – С. 70–71.

36. Лукина Т.С. Прогнозирование дисплазии соединительной ткани путем создания программы «STEP DST» / Т.С. Лукина // **Образование и наука в современных условиях**. – 2015. – № 3. – С. 38–39.
37. Лукина Т.С. Преемственность терапии магнием у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина // **Образование и наука в современных условиях**. – 2015. – № 3. – С. 39–41.
38. Лукина Т.С. Распространенность маркеров синдрома недифференцированной дисплазией соединительной ткани среди первородящих женщин и их мужей / Т.С. Лукина // **Образование и наука в современных условиях**. – 2015. – № 3. – С. 41–42.
39. Лукина Т.С. Магний – основа жизни и здоровья у женщин с маркерами недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина // **Образование и наука в современных условиях**. – 2015. – № 3. – С. 42–44.
40. Фадеева Т.С. Преимущество магниевой терапии для женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // Сборник материалов 8-й научно-практической конференции. **Приоритетные направления развития науки и образования**. – Чебоксары, 2016. – № 1 (8). – С 91–93.
41. Фадеева Т.С. Оксипролин как главный маркер у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // Сборник материалов 8-й научно-практической конференции. **Приоритетные направления развития науки и образования**. – Чебоксары, 2016. – № 1 (8). – С 94–95.
42. Фадеева Т.С. Влияние витамина Д в сыворотке крови беременных с НДСТ на течение и исход беременности / Т.С. Фадеева // Научные исследования и современное образование. Сборник материалов IV Международной научно-практической конференции / Редкол. О.Н. Широков [и др.]. – Москва, 2018. – С. 43–54. [ВАК]
43. Фадеева Т.С. Дисплазия соединительной ткани: монография / Т.С. Фадеева. – Чебоксары: Издательство: Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «Среда», 2018. – 76 с. – ISBN 978-5-6042304-4-2. [ВАК]
44. Фадеева Т.С. Влияние степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение беременности / Т.С. Фадеева, М.В. Молоканова, О.Г. Павлов // **Вестник новых медицинских технологий** (электронное издание). – 2019. – № 3. – С. 12–17.
45. Фадеева Т.С. Роль степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани в течении родов и раннего послеродового периода / Т.С. Фадеева, В.Э. Геймерлинг, А.С. Юдина // **Вестник новых медицинских технологий** (электронное издание). – 2019. – № 4. – С. 7–12.
46. Фадеева Т.С. Значимость степени тяжести дисплазии соединительной ткани матерей в состоянии здоровья новорожденных / Т.С. Фадеева, М.В. Молоканова, А.С. Юдина // **Вестник новых медицинских технологий** (электронное издание). – 2019. – № 5. – С. 21–26.
47. Fadeeva T.S. The effect of vitamin d on pregnancy and birth outcomes in women with undifferentiated connective tissue disease / T.S. Fadeeva // **Acta medica Croatica**. – 2019. – Vol. 73, № 4. – P. 339–343.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

НДСТ- недифференцированной дисплазии соединительной ткани

РЗ - репродуктивное здоровье

ОШ - отношение шансов

ЛГ- лютеинизирующий гормон

ФСГ- фолликулостимулирующий гормон

УЗИ- ультразвуковое исследование

КЖ - качество жизни

СД - сахарный диабет

СПКЯ - синдром поликистозных яичников