

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Фадеева Татьяна Сергеевна

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Бицадзе Виктория Омаровна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОЦЕНКИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДА РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (обзор литературы)	12
1.1 Терминология, классификация, основные клинические синдромы недифференцированной дисплазии соединительной ткани	12
1.2 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как основа некоторых патологических состояний в акушерстве и гинекологии	15
1.3 Значение определения оксипролина как метода исследования при НДСТ	21
1.4 Молекулярные механизмы влияния магния на дисплазию соединительной ткани	24
1.5 Роль витамина D в формировании дисплазии соединительной ткани	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Объект исследования	32
2.1.1 Принципы формирования клинических групп	33
2.2 Методы исследования.....	35
2.2.1 Клиническое обследование беременных	35
2.2.2 Изучение фенотипических признаков НДСТ	35
2.2.3 Исследование оксипролина в периферической крови	38
2.2.4 Биохимические исследования определения уровня магния в периферической крови	39
2.2.5 Биохимические исследования определения уровня витамина D в периферической крови	40
2.2.6 Методы исследования плода.....	40
2.2.7 Оценка течения беременности, родов и послеродового периода	40
2.2.8 Создание компьютерной программы «Шаг к DST».....	41
2.2.9 Математические методы	41

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДА РОДОВ У ЖЕНЩИН.....	53
С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ.....	53
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	53
3.1 Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп	53
3.2 Особенности клинических проявлений НДСТ у беременных	56
3.3 Встречаемость фенотипических маркеров у беременных при недифференцированной дисплазии соединительной ткани	60
3.4 Особенности течения беременности и родов у женщин с НДСТ	61
3.5 Особенности состояния плода у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.....	68
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА УРОВНЯ ОКСИПРОЛИНА И МАГНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С НДСТ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИОПАТОГЕНЕЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	72
4.1 Особенности влияния концентрации оксипролина и магния на течение и исходы беременности	72
4.2 Особенности клинической картины у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, принимавших терапию препаратами магния.....	74
4.3 Особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани при назначении препаратов магния	75
4.4 Состояние новорожденных у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при дополнительном приеме препаратов магния.....	78
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С НДСТ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ.....	80
5.1 Особенности влияния витамина D на течение беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ.....	80

5.2 Состояние новорожденных у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в зависимости от приема витамина D.....	82
ГЛАВА 6. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111
Приложение А	138
Приложение Б	150
Приложение В.....	152
Приложение Г	154
Приложение Д.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Большая часть научных работ, касающихся исследования недифференцированной дисплазии соединительной ткани, (НДСТ) посвящена преимущественно 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).

Частота 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). Течение беременности на фоне НДСТ характеризуется высокой частотой развития акушерских осложнений: рвота беременных – до 48,4%, угрожающий аборт – до 50%, истмико-цервикальная недостаточность – до 8%, плацентарная недостаточность – до 34,8% (О.М. Жарская, 2012; Н.Е. Кан и др., 2013; М.И. Кесова, 2012; Н.В. Керимкулова и др., 2013).

В литературе практически отсутствует оценка течения беременности и исхода родов в зависимости от степени выраженности проявлений НДСТ. Так же недостаточно данных о лабораторных методах исследования (значение оксипролина, магния, витамина D₃ в сыворотке крови) у беременных, страдающих НДСТ, соответственно, четко не обозначена врачебная тактика в отношении таких больных.

В настоящее время еще не сформировалось системное представление о потребности беременных женщин, страдающих НДСТ, в необходимых видах медико-социальной помощи и лечебно-диагностических услугах во время гестации и родов. Также остается открытым вопрос о необходимости разработки

организационно-методологической базы по дообследованию и лечению беременных, страдающих НДСТ. Вопросы оказания медико-профилактической помощи и прогнозирования репродуктивных осложнений при наличии НДСТ также нуждаются в изучении, особенно с позиций математического моделирования патологии.

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 групп 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.

Степень достоверности и апробация результатов

В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей), так и непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерии Манна-Уитни, Уилкинсона, Фишера, хи-квадрат),

которые позволяют оценить степень различия даже при малой численности групп, и не предполагают нормального распределения параметров. Различия распределений считали достоверными при $p < 0,05$. Вычисления проводили с использованием пакета стандартных статистических программ.

Обсуждение диссертации состоялось на заседании Ученого совета.

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. Так же результаты исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, санитарно-гигиенических и профилактических дисциплин Медицинского института ФГБОУ ВПО ТулГУ.

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 166 листах машинописного текста и включает введение, шесть глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 213 источников (182 отечественных и 31 зарубежных авторов), 5 приложений. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 39 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОЦЕНКИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДА РОДОВ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (обзор литературы)

1.1 Терминология, классификация, основные клинические синдромы недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Термин «дисплазия соединительной ткани» введен Р. Beighton в 1988 г. [151]. В России он был признан в 1990 г. на конференции по дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в г. Омске. Первые национальные рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» утверждены и изданы в 2009 г. [74], а уже в 2012 г. была выпущена их новая редакция [72].

Несмотря на выход новых национальных рекомендаций РФ в 2012 г. по ведению данной категории пациентов, имеется печальная статистика об их недостаточном применении в реальной клинической практике [86].

Соединительная ткань (СТ) исполняет в организме ряд разнообразных функций: морфогенетическую, барьерную, биохимическую, трофическую, пластическую. Она участвует в онто- и органогенезе, создает каркас тканей, органов, принимает участие в заживлении переломов костей и ран, поддержке водно-солевого обмена, а также в защитных иммунологических реакциях, процессах агрегаций тромбоцитов [7, 107].

Поскольку в МКБ 10 термин «дисплазия соединительной ткани» не используется, Г.И. Нечаева и соавт. предложили применять для полиорганных поражений совокупность кодов МКБ. Предложенная классификационная концепция ДСТ, выделяющая конкретные синдромы и симптомы, удобна, поскольку отражает уникальность конкретного пациента и имеется возможность выделить ведущее поражение [31, 32, 78]. Например, в структуре дисплазии соединительной ткани сердца высок удельный вес поражения других органов и систем, содержащих соединительную ткань. Поэтому своевременное выявление

признаков дисплазии соединительной ткани позволяет, при назначении адекватной терапии, предупредить возможные осложнения [10, 31, 113].

НДСТ представляет собой неоднородную по механизмам возникновения и по клинической значимости группу изменений различных органов. М. Яковлев и Г.И. Нечаева [79] для распознавания недифференцированных ДСТ предложили использовать широкий спектр признаков и упрощенный подход в виде подсчета произвольно избранного числа внешних и висцеральных признаков дизэмбриогенеза. По сути, авторами было введено новое понятие, объединяющее в себе широкий спектр состояний от варианта нормы до тяжелой наследственной патологии. При этом количество признаков или так называемый в литературе «порог стигматизации», необходимый для постановки диагноза НДСТ, определяется авторами по-разному. Некоторые авторы считают необходимым наличие трех внешних фенотипических признаков дисплазии, другие предлагают обозначить порог в четыре внешних признака для женщин и пять для мужчин. Наконец, третьи считают, что пороговым для диагностики НДСТ является наличие шести-восьми внешних признаков. В период работы над первыми Российскими рекомендациями по проблеме НДСТ некоторые члены комитета экспертов даже настаивали на том, что выявления хотя бы одного признака достаточно для постановки данного диагноза [79].

Логично, что чем ниже порог стигматизации, тем чаще врач будет выявлять пациентов с признаками НДСТ. Не менее очевидным является и тот факт, что чувствительность и специфичность отдельных признаков дизэмбриогенеза существенно различаются, и отказ от анализа диагностической значимости конкретных признаков приводит к тому, что в группе лиц с НДСТ могут оказаться далеко не равнозначные по клинической и прогностической значимости пациенты [116]. Понимая необходимость учета различий диагностической значимости отдельных признаков, авторами концепции предпринималась попытка определить степень выраженности дисплазии по числу баллов, рассчитанных с использованием формальной математической процедуры. Лица, набравшие менее 17 баллов, относились к группе без признаков НДСТ, от 17 до 23 баллов –

обозначались как имеющие признаки умеренной НДСТ, а при наличии 23 баллов и более ДСТ устанавливалась выраженная степень патологии. Сложилась практика, в соответствии с которой синдром гипермобильности суставов, пролапс митрального клапана (ПМК) различной природы и другие наследственные синдромы стали рассматриваться как частное проявление дисплазии [62].

Сейчас используется классификационный подход с обособлением синдромов, связанных с диспластическими изменениями и состояниями, – посиндромный подход. Основными синдромами определены следующие патологические состояния:

- синдром неврологических нарушений;
- астенический синдром;
- клапанный синдром (пролапс клапанов сердца, миксоматозная дегенерация клапанов);
- торакодифрагмальный синдром (деформация грудной клетки, позвоночника);
- аритмический синдром (нарушения ритма, атриовентрикулярная и внутрижелудочковая блокада);
- синдром внезапной смерти (обусловленный клапанным, сосудистым или аритмическим синдромом);
- бронхолегочный синдром;
- синдром иммунологических нарушений;
- висцеральный синдром;
- синдром патологии органов зрения;
- геморрагические гепатомезенхимальные дисплазии;
- синдром гипермобильности суставов;
- нарушения психической сферы (невротические расстройства, депрессии, тревожность).

Клиническая симптоматика НДСТ достаточно многообразна [45, 109]. Так, фенотипические изменения кожи проявляются в виде ее гиперэластичности,

ранимости, вторичных изменений (келоидных рубцов, стрий, пигментных пятен). Поражения плотной соединительной ткани проявляются скелетопатиями: деформациями позвоночника, грудной клетки, конечностей, долихостеномиелией, арахнодактилией, плоскостопием, гипермобильностью суставов [8, 21, 56, 122]. НДСТ имеет прогредиентное течение: при рождении фенотипические признаки могут иметь незначительную выраженность, но с годами их количество и выраженность нарастают от совсем легких в состоянии здоровья до весьма серьезных и прогностически значимых болезней, обуславливающих качество жизни пациентки [79, 121, 123].

Таким образом, как показывает накопленный за последние годы опыт, синдром НДСТ является весьма распространенным явлением, и поэтому вопросы, связанные с ведением таких пациенток, становятся все более актуальными.

1.2 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как основа некоторых патологических состояний в акушерстве и гинекологии

Большая часть научных работ, касающихся исследования НДСТ, посвящено в основном кардиологической и пульмонологической патологии, заболеваниям костной системы, а также аутоиммунным процессам [32, 73]. Однако, все чаще появляются работы, исследующие данную патологию в акушерской и гинекологической практике [100, 101, 106, 136, 138, 145, 159 162].

Принято считать, что у пациенток с гинекологическими заболеваниями, в частности с эндометриоидными кистами яичников, сопутствующая НДСТ должна рассматриваться как фактор риска более агрессивного течения заболевания, что подтверждается значимым увеличением у таких пациенток уровней матриксных металлопротеиназ 9 и 2, разрушающих внеклеточный матрикс при одновременном снижении содержания тканевого ингибитора металлопротеиназы 2, создающем условия для инвазии эндометриоидных гетеротопий. Вместе с тем повышение уровня, усиливающего ангиогенез растворимого рецептора 1

васкулоэндотелиального фактора роста А, свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания [4].

Клинические проявления НДСТ во время беременности весьма широки и разнообразны. Они могут доходить до состояний, угрожающих развитием серьезных осложнений во время беременности и родов [81, 107, 110, 112, 149].

Течение беременности на фоне НДСТ характеризуется высокой частотой развития акушерских осложнений: угрожающий аборт – до 50%, рвота беременных – до 48,4%, истмико-цервикальная недостаточность – до 8%, плацентарные нарушения – до 34,8%, [13, 28, 35, 43, 51, 92, 103].

Некоторое время назад с наличием НДСТ связывали высокую частоту развития гестоза (59,7%), но на сегодняшний день вступила в силу классификация ВОЗ, которая исключает понятие гестоз и учитывает в рамках преэклампсии артериальную гипертензию и протеинурию; соответственно, достоверных статистических данных о взаимосвязи этих состояний на сегодняшний день не существует [60].

Из особенностей течения родов описана взаимосвязь быстрого, стремительного или, наоборот, затяжного течения родов – до 50% родов, как исход различных аномалий родов, таких как слабость и дискоординация родовой деятельности. Патология соединительной ткани является фактором риска развития таких осложнений родов, как несвоевременное излитие околоплодных вод – до 51,6%, слабость родовой деятельности – до 85,2%, клинически узкий таз – до 4%, гипоксия плода – до 10%, разрывы мягких тканей родовых путей – до 90%. В свою очередь, высокая частота осложнений во время беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ, приводит к увеличению числа оперативного родоразрешения, таких как вакуум-экстракция плода – до 9,8%, операция кесарево сечение – до 30,5% [13, 28, 35, 67]. Вакуум-экстракция плода проводится по причине слабости потуг и гипоксии плода. Родоразрешение путем операции кесарево сечение выполняется как в плановом порядке, ввиду неправильного положения или предлежания плода, плацентарной недостаточности и экстрагенитальной причины, этиологическим и патогенетическим фоном для

которой являлась НДСТ (чаще миопия высокой степени, состояния после проведенной склеропластики, состояния после оперативного лечения грыжи позвоночных дисков, после пластики промежности); так и в экстренном порядке. В последнем случае кесарево сечение проводится чаще ввиду клинического несоответствия размеров таза матери, медикаментозно некорригированной слабости родовой деятельности, отсутствия биологической «зрелости» родовых путей в сочетании с дородовым излитием околоплодных вод, плацентарной недостаточностью и гипоксией плода. Кроме того, течение родов у больных с НДСТ чаще сопровождается такими оперативными вмешательствами, как ушивание разрывов различной локализации (промежности, влагалища, шейки матки), ручное отделение плаценты и выделение последа по поводу плотного прикрепления плаценты в 5,7%. В послеродовом периоде чаще диагностируют субинволюцию матки, послеродовый эндометрит [13, 28, 35, 43, 51, 92, 103, 118].

Имеются данные о течении беременности у женщин с такими проявлениями НДСТ, как, например, пролапс митрального клапана (ПМК). Наличие экстрагенитального заболевания – ПМК во время гестации способствовало прогрессированию расстройств кровообращения, обусловленных взаимодействием беременности и ПМК, что в результате неблагоприятно влияло на исходы беременности и родов у этих пациенток, поскольку частота пре- и постнатальной патологии у них была достоверно выше [117, 144]. Состояние здоровья новорожденных от матерей с ПМК было ассоциировано со страданием плода в связи с развитием плацентарной недостаточности и целого ряда акушерских осложнений. Так же оно зависело от течения беременности, массы новорожденного, срока и способа родоразрешения [5].

Сочетание беременности с экстрагенитальной патологией не являются привычными для организма женщины. Гестационные трансформации гемодинамики, обмена веществ, водно-электролитного обмена способствуют тому, что сердечно-сосудистой системе приходится усиленно работать, кроме того нередко происходит ухудшение течения экстрагенитальных заболеваний [9, 67].

Анализируя течение гестационного процесса у беременных с НДСТ, исследователи выявили, что одним из частых осложнений был ранний токсикоз, который возникал у 9,2% – 48,6% пациенток. К факторам, предрасполагающим к развитию преэклампсии, в том числе относится и астенический синдром [19, 69, 118].

Многие исследователи считают, что при НДСТ возникает плацентарная недостаточность [54, 82, 100, 103]. Развивающиеся при этом морфофункциональные изменения в плаценте приводят к нарушению как маточно-плацентарной, так и плодовой гемодинамики и сопровождаются повреждением транспортной, трофической, эндокринной, метаболической функций плаценты и пороками внутриутробного развития плода. Микроскопическая картина плаценты при дисплазии соединительной ткани у родильниц характеризуется различными формами нарушения ее созревания [65, 91, 92, 135].

Данные нарушения сопровождаются патологическими изменениями параметров кислотно-основного состояния материнско-плодового комплекса, кардиотокографических данных, показателей реоплетизмографии, гистологической структуры сосудов миометрия и плаценты, которые в полной мере коррелируют с клиническими данными, а иногда даже предшествуют их появлению. Степень вышеописанных нарушений определяется видом, длительностью, тяжестью основного заболевания матери и состоянием компенсаторно-приспособительных возможностей фетоплацентарного комплекса [126].

Установлено, что при нарастании тяжести плацентарной недостаточности у беременной прогрессирует и вегетативная дисфункция. Снижается эффективность регуляторных влияний со стороны легочной, сосудистой и нейрогуморальной систем на ритм сердца. Усугубление тяжести плацентарной недостаточности в процессе патологической родовой деятельности (слабость и родостимуляция, дискоординация) сопровождается усилением напряжения или даже срывом защитно-приспособительных механизмов. Это характеризуется уменьшением

потенциала вегетативной нервной системы с преобладанием функции симпатического отдела, угнетением антистрессовой устойчивости с развитием стресса у матери и плода. Закономерным итогом этих изменений является снижение уровня адаптационно-компенсаторных возможностей организма у беременных до 80,9% и у плодов до 100% наблюдений [111].

Любая дополнительная агрессия (акушерские щипцы, длительные потуги, недостаточная медикаментозная защита матери и плода, длительная родостимуляция и др.) ухудшает состояние плода, что сопровождается аномалиями сократительной деятельности матки и прогрессирующей гипоксией плода (сатурация снижается до 30% и ниже). Снижается способность плода адекватно реализовывать свои защитно-приспособительные возможности и противостоять усиливающемуся и повреждающему действию гипоксии [39].

Надо отметить, что даже неосложненные роды являются провоцирующим фактором, запускающим весь механизм формирования пролапса гениталий у молодых больных [95, 132, 158]. Степень тяжести пролапса гениталий и сроки его возникновения находятся в прямой закономерности от выраженности клинических проявлений НДСТ на полиорганном уровне [17, 95].

Заслуживает серьезного внимания взаимосвязь НДСТ с состоянием новорожденного в неонатальном периоде. Установлено, что новорожденные из семей с НДСТ имеют более низкие показатели физического развития (массо-ростовые показатели с пропорциональным отставанием всех параметров). По общепринятым положениям неонатологии это близко к понятию «синдром задержки роста плода» (СЗРП): несоответствие массы тела и роста гестационным показателям (средний вес и рост новорожденных составляет 2890 г и 49 см, соответственно). Кроме того, у этих детей наблюдаются более низкие адаптационные возможности, часто выявляется церебральная ишемия – у 29,2%, желтуха – у 25,5%, кожно-геморрагический синдром – в 8,6% случаев [28, 35, 43, 51, 92, 103].

Анализируя состояние новорожденных детей, рожденных от матерей с НДСТ, нужно отметить, что 25% среди них рождаются в асфиксии. Гипотрофия

наблюдается почти в четверти эпизодов, нарушение кровообращения мозга в 21,0 – 48,3%. У 6 – 27% новорожденных отмечается нарушение адаптации в виде патологической потери массы тела [28, 35, 43, 51, 54, 55, 92, 103].

В 10-20% случаев НДСТ наследуется по материнской линии. При этом в 1/3 семей выявляют родственников с признаками соединительно-тканной дисплазии и/или психосоматическими заболеваниями [37, 46, 127].

В литературе встречаются сведения о значимости НДСТ как экстрагенитальной патологии беременных в развитии частых пневмоний у детей раннего возраста. Проводилось комплексное клинико-генеалогическое обследование детей в возрасте 4-14 лет, которые впервые перенесли пневмонию в раннем неонатальном периоде, и их родственников. У матерей пробандов выраженные признаки НДСТ отмечались в 85% случаев. В течение первых 3 лет жизни дети госпитализировались с диагнозом «пневмония» в среднем 3 – 4 раза в год. Известно так же, что воспалительная бронхолегочная патология у детей с НДСТ чаще принимает рецидивирующий характер, дебют ее развивается раньше, а течение самой патологии тяжелее [6, 36, 58].

У детей с признаками врожденной НДСТ часто диагностируются заболевания почек и мочевыводящих путей. Среди них поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, а также нефроптоз, атония чашечной лоханочной системы, удвоение почки и/либо мочевыводящих путей, пролапс гениталий [34, 40].

Принимая во внимание все вышеупомянутые факторы, следует уточнить, что вопрос относительно беременности у женщины с НДСТ должен решаться индивидуально [2, 114].

Необходимость и возможность лечения женщин с НДСТ в гестационный период до сих пор остается дискуссионным [96]. У беременных терапия должна быть тем более обоснованной, поскольку антенатально трудно определить резервные возможности плода при назначении матери фармакологических препаратов и учесть весь комплекс возможных негативных последствий. Существует мнение, что необоснованное изменение гемодинамики в процессе проводимой терапии может сопровождаться увеличением капиллярного звена

маточно-плацентарного кровотока, что в свою очередь приводит к преждевременному созреванию плаценты и развитию плацентарной недостаточности [126].

Макацария А.Д. и соавт. (2005) считают, что для большинства больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани предпочтительным методом родоразрешения является кесарево сечение, поскольку это позволяет минимизировать гемодинамические изменения, свойственные родам через естественные родовые пути [59]. В то же время имеются данные, что у женщин после кесарева сечения чаще наблюдается неполноценность рубца в результате прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани (вплоть до фибриноидного некроза) с нарушением содержания ламинина и коллагена 4-го типа [124].

Послеродовый период, у женщин с НДСТ нередко осложняется субинволюцией матки, эндометритом, лактационным маститом несколько чаще, чем у здоровых родильниц [42].

Таким образом, беременность и роды у женщин с НДСТ нередко ассоциированы с осложнениями, поэтому ведение таких пациенток требует четко сформулированной врачебной тактики.

1.3 Значение определения оксипролина как метода исследования при НДСТ

Коллагены — главные компоненты экстрацеллюлярного матрикса большинства тканей, включены в надсемейство протеинов [1, 97]. В настоящее время идентифицированы 29 типов коллагена, обозначаемые римскими цифрами [11]. Изоформы коллагена различаются по аминокислотному составу, хроматографическим и иммунологическим свойствам, макромолекулярной организации и распространенности в тканях. Зрелые молекулы коллагеновых белков состоят из трех субъединиц полипептидов, также называемых α -цепями, образующих структуру, подобно трехгранному шнуру. Разные типы коллагенов могут быть образованы тремя одинаковыми α -цепями либо двумя — тремя

различными полипептидами. Таким образом, насчитывается 40 коллагеновых полипептидных α -цепей, каждая из которых кодируется своим геном, в коже обнаружены 16 таких цепей. Коллагены составляют более 30% общей массы белков организма, причем около 40% находится в коже, что существенно отражается в большой доле поражения кожи при различных коллагенопатиях. Из 29 различных типов известных коллагенов 12 (I, III, IV, V, VI, VII, VIII, XIII, XIV, XV, XVII, XIX) образуют каркас кожи, их дефекты проявляются в различной степени при большинстве видах ДСТ. В дерме взрослого человека интерстициальный фибриллярный коллаген (I, III и V типы) составляет самую большую фракцию коллагена, при этом приблизительно 80% составляет коллаген I и 10% – III типа [146]. Коллаген I типа в большом количестве обнаруживают в сетчатом, коллаген III типа – в сосочковом слое дермы. Коллаген V типа (перицеллюлярный) выявляют в дерме в небольшом количестве (менее 5% от общего коллагена). Он полиморфен по структуре (гранулы, нити) и локализуется в пределах сосочкового слоя дермы, где участвует в формировании каркаса по типу экзоцитоскелета вокруг сосудов, нервов и придатков кожи, на поверхности крупных коллагеновых фибрилл мажорных коллагенов I и III типа, регулирует латеральное созревание этих волокон [18, 94, 143]. Мажорный коллаген кожи IV типа располагается внутри дермо-эпидермального соединения, в сосудистых базальных мембранах, вокруг сосудов и придатков эпидермиса [134].

В дополнение к мажорным кожа человека содержит несколько минорных коллагенов, которые имеют ограниченную пространственную локализацию и играют решающую роль в обеспечении интегральной (цельной) стабильности кожи. Один из них – коллаген VII типа, это основной компонент якорных фибрилл [148, 154]. Эти крепящие фибриллы дермо-эпидермального соединения смыкаются с интерстициальными коллагеновыми фибриллами в сосочковом слое дермы [156, 166]. Короткоцепочечный коллаген VI типа определяется по всей дерме, являясь компонентом микрофибриллярных структур. В межфибриллярных пространствах он принимает форму тонких, четкообразных нитей; способен связываться с клетками и коллагеном I типа, принимая таким образом участие в

пространственной организации многих структурных компонентов внеклеточного матрикса; участвует в регуляции миграции и дифференцировки клеток в процессе эмбрионального развития [85]. В эпидермальных кератиноцитах экспрессируется трансмембранный коллаген XVII типа (180 кД антиген буллезной пузырчатки), входит в структуру гемидесмосом – мультибелковый комплекс $\alpha 6\beta 4$ integrin, plectin и laminin-332 (laminin-5), опосредующих адгезию эпидермальных кератиноцитов к базальной мембране. Коллагена типа XXIX еще полностью не описан. Предполагается, что он в основном содержится в эпидермисе с повышенным уровнем экспрессии в его супрабазальных слоях и играет определенную роль в развитии атопического дерматита [66].

Оксипролин составляет около 10%-15% общей массы коллагена. Оксипролин – одна из главных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм данного белка. Чаще всего дезорганизация коллагена возникает вследствие нарушения межмолекулярных связей. Белково-связанный оксипролин отражает процессы как распада, так и биосинтеза коллагена. Для анализа процессов биосинтеза коллагена пользуются коэффициентом свободный/белково-связанный оксипролин [77].

Волокна коллагена, не соответствующие линиям механического напряжения, то есть не несущие функциональной нагрузки, резорбируются у здоровых женщин, а иные, например, коллаген 4 типа, усиливаются у женщин, которые страдают бесплодием и маркерами НДСТ [70].

Изучение оксипролина в биологических жидкостях дает информацию о состоянии обменов коллагена при заболеваниях, которые сопровождаются деструктивными явлениями в соединительной ткани (коллагеноз, опухоли, а также заживление ран) [90].

Показатели содержания оксипролина в сыворотке крови и/или суточном количестве мочи пациентов свидетельствуют о скорости метаболизма коллагена. Достоверным считается содержание оксипролина в суточном количестве мочи, превышающее показатели контрольной группы в три раза [47]. Концентрация оксипролина в сыворотке крови может коррелировать с содержанием этого

фермента в суточном количестве мочи [63].

У женщин, страдающих НДСТ, связки делаются эластичными, высокорастяжимыми, это приводит к увеличению коллагена 4 типа и к нарушению структуры органов малого таза. Поэтому весьма актуальны исследования, посвященные изменению величины оксипролина, как маркера биосинтеза коллагена, в процессе беременности у женщин с признаками НДСТ [20].

В доступной литературе нами были найдены единичные исследования по данному аспекту. В частности, в работе Н.В. Керимкулова и соавт. (2015) было показано более высокое содержание оксипролина сыворотки крови у беременных с НДСТ в 3-м триместре [87].

Особый интерес представляет изучение корреляции содержания оксипролина с проводимым лечением – приемом препаратов магния и содержанием данного микроэлемента в крови. В той же работе было показано, что несмотря на отсутствие различий в средних концентрациях сывороточного магния, в динамике отмечалось снижение данного показателя к третьему триместру как у здоровых пациенток, так и у пациенток, страдающих НДСТ [87].

Таким образом, дальнейшее изучение роли оксипролина на течение беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ, представляется весьма актуальным.

1.4 Молекулярные механизмы влияния магния на дисплазию соединительной ткани

Магний – жизненно необходим для протекания основных биохимических процессов в организме человека [3, 93].

Магний участвует в синтезе белков, жирных кислот и липидов, а также синтезе и распаде нуклеиновых кислот, выступает природным физиологическим противником ионов кальция [23]. В мышечной клетке кальций вытесняется магнием, обеспечивая процесс расслабления. Ионы магния играют главную роль в

электролитном балансе, а также процессах мембранного транспорта, которые требуют немалых энергозатрат [152].

Магний ингибирует протромбин, тромбин, а также фактор Кристмаса, проконвертин, включая плазменный компонент тромбопластина с его антиагрегантным действием. Есть сведения, что магний способен усиливать устойчивость организма к стрессам.

На сегодняшний день нарушению магниевого обмена уделяют значительное внимание, как основному фактору во многих патологических состояниях, учитывая дисплазию соединительных тканей и некоторые акушерские осложнения [133]. Недостаток ионов магния занимает немаловажное место между патогенетическими механизмами вырабатывания дисплазии соединительной ткани [130]. Также есть сведения, что при магниевой недостаточности уменьшается способность фибробластов к продуцированию коллагена [4]. Самым простым методом проверки магниевого дефицита выступает установление концентрации магния в сыворотке крови [89].

Соответственно, можно сделать предположение, что у больных НДСТ есть магниевая недостаточность, которая может способствовать проявлению разных изменений в половой системе женщины [12, 48, 30].

С физиологической точки зрения около 53% магния сосредоточивается в костной ткани, дентине, а также эмали зубов и примерно 20% – в тканях со значительной метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень). Лишь 10% всего магния в человеческом организме находится вне клетки, и 90% магниевых ионов скапливаются внутри клеток в виде Mg^{2+} АТФ (30 процентов в митохондриях, 50% в цитозоле и 10% в ядре). У здоровых людей концентрация магния в сыворотке крови поддерживается в довольно узком диапазоне (норма 0,7–1,1 ммоль/л). Данный внеклеточный магний находится в постоянном обмене с магниевыми резервами костей и мышечных тканей [4].

Коллагеновые волокна выступают основной системной поддержкой соединительной ткани. Излишек коллагеновых волокон либо чрезмерно малая активность коллагена приводит к росту плотности волокон, а также к основанию

менее гибкой ткани. Напротив, чрезмерная активность коллагена приведет к неуправляемой фрагментации коллагена, что делает ткань более аморфной. Именно ионы Mg^{2+} не вступают во взаимодействие ни с молекулами коллагена, ни с тканевым ингибитором металлопротеиназ -1, так что эффект Mg^{2+} на активность коллагена особо интересен. Не секрет, что лечение пациента с острым инфарктом миокарда с помощью сульфата магния, а также и оротата магния задерживает повреждение миокарда. Обыкновенно наибольшие уровни интерлейкина – 6 (ИЛ-6) и матричной металлопротеиназы (ММП-1) в крови существенно повышаются при остром инфаркте миокарда, но данные уровни остаются на относительно низком уровне у пациента после магний-терапии. Растущая концентрация ИЛ-6 может приводить к росту общей активности ММП-1, ведя к повреждению тканей, в то время как повышение концентрации Mg^{2+} в сыворотке крови снижает их уровни [14, 15, 29].

Эффекты Mg^{2+} на соединительную ткань не ограничиваются коллагеном, а также коллагеназами. Микрофибрилы и эластин – главные компоненты гибких волокон. Деградирование волокон эластина может существенно возрасть (в 2–3 раза) в присутствии Mg^{2+} . В результате дефицита Mg^{2+} отмечается более низкая активность эластаз и скопление гибких волокон. Однако, на гибкие волокна воздействуют преимущественно кальциевые, а не магниевые ионы: Ca^{2+} нужен для активных центров эластаз, Ca^{2+} также стабилизирует структуру микрофибрил (в частности, посредством взаимодействия с фибриллин-1 и микрофибрил-связанным гликобелком-1 [64].

Трансглютаминаза – фермент, который формирует поперечные глутамин-лизиновые сшивки, каковые соединяют вместе цепи эластина, активизируется Ca^{2+} и ингибируется Mg^{2+} . Mg^{2+} может ингибировать медь-зависимую лизилоксидазу, также вовлеченную в поперечную сшивку цепей эластинов и коллагенов. Соответственно, дефицит Mg^{2+} может приводить к активизации поперечной сшивки коллагенов и эластинов, и данный процесс, наряду с ростом активности ММП, приведет к своего рода грануляризации соединительной ткани [71].

Итак, наиболее вероятные механизмы воздействия дефицита Mg^{2+} на соединительную ткань – это увеличение деградации коллагеновых и, вероятно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалуронана. Нельзя исключать, что усиление поперечных сшивок приведет к грануляризации соединительной ткани, а также к расслоению на стадии «пластинки», которая состоит наполовину из деградированных молекул коллагенов, что в результате приведет к снижению механической прочности. При нужной концентрации Mg^{2+} секреция/активность ММР понижаются, что приводит к понижению деградации и к убыстрению белкового синтеза новых молекул коллагенов [23, 24].

В процессе беременности из-за нарушенного метаболизма ткани и непомерной активности коллагеназы в качестве аутоиммунного ответа возникает аномалия соединительной ткани. Ее состояние может улучшиться при достижении баланса активности коллагеназ и эластаз, включая биосинтетические ферменты глюкозаминогликанов (гиалуронансинтеаз, гиалуронидаз, β -галактозидаз) [68, 105, 120].

Достижение подобного баланса, скорее всего, достигается прямым эффектом влияния адекватных доз ионов магния. Наоборот, при дефиците Mg^{2+} синтез белков в соединительной ткани тормозится, активность ММР усиливается, и внеклеточный матрикс прогрессивно подвергается деградации, поскольку структурная основа ткани (например, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется.

Следовательно, изложенные данные свидетельствуют о важной роли магния в организме беременных женщин, страдающих НДСТ, однако эти сведения требуют дальнейшего уточнения.

1.5 Роль витамина D в формировании дисплазии соединительной ткани

Известно, что ухудшение состояния СТ у пациентов происходит постепенно и усугубляется нутриентными дефицитами. В стадии хронизации с полностью сформировавшейся дисплазией бороться чрезвычайно трудно. Поэтому важными

направлениями исследования в этой области являются ранняя диагностика и микронутриентная коррекция НДСТ, особенно это актуально для организма беременной женщины.

В последнее время появляется все больше данных о значительном влиянии на структуру соединительной ткани активных витамеров витамина D [22].

К настоящему времени установлено существование более 50 метаболитов витамина D, но только два метаболита витамина D₃ – 25-гидроксивитамин D₃ («25(OH) D₃» или просто «25(OH)D») и 1,25-дигидроксивитамин D₃ («1,25(OH)₂D₃» или «1,25(OH)₂D») – получили наибольшее внимание исследователей [22].

Однако, подавляющее большинство эпидемиологических и клинических исследований ограничиваются измерениями только одного метаболита – 25(OH)D. В первую очередь традиция исследования только 25(OH)D, связана с тем, что именно этот метаболит наиболее отчетливо ассоциирован с показателями здоровья костной ткани [22]. Например, анализ ассоциаций уровней метаболитов витамина D в сыворотке крови с минеральной плотностью кости показал, что только 25(OH)D был ассоциирован с более высоким значением данного показателя ($P=0.054$, $n=1773$, 18-50 лет) [161].

Другой причиной использования концентраций 25(OH)D, как единственного биохимического маркера статуса витамина D, является то, что прием препаратов витамина D в большей степени повышает именно уровни 25(OH)D [164].

Поэтому в дальнейшем в нашей работе под термином витамин D мы будем иметь в виду именно 25(OH)D.

Биологическое воздействие активной формы витамина D оказывается через связывание с рецептором витамина D, который регулирует экспрессию сотен генов и, в частности, генов, кодирующих белки гомеостаза кальция и фосфора. Результаты полногеномного исследования эффектов связывания с данными рецепторами показали, что активные формы витамина D могут приводить к

изменениям в экспрессии более 400 генов, функция которых, так или иначе, связана с соединительной тканью [22].

Витамин D оказывает комплексное воздействие на структуру соединительной ткани. Витамин D, стимулируя экспрессию гена, кодирующего трансформирующий фактор роста бета, принципиально необходим для клеточного деления и дифференцировки остеоцитов, хондроцитов, фибробластов, кератиноцитов. Стимуляции активной формой витамина D экспрессии интегринов важна для связывания коллагена на мембране клеток соединительной ткани, моторики эндотелиальных клеток и ангиогенеза. Эти и другие механизмы воздействия активной формы витамина D оказывают значительное влияние на состояние и репаративные способности соединительной ткани кожи и имеют принципиальное значения для ранозаживления, и реабилитации после оперативных вмешательств

За последние десять лет физиологическая роль витамина D широко исследовалась, но данных о его роли в репродукции человека не хватает [139]. Поскольку рецепторы к витамину D обнаружены в репродуктивных тканях, включая яичники, матку, плаценту, яички и гипофиз, напрашивается его ассоциация со многими результатами в области репродуктивного здоровья [150, 163]. Витамин D индуцирует более 3000 генов, многие из которых играют определенную роль в развитии плода [141, 155]. 26 из них имеют широкий спектр проверенных биологических действий, в том числе ингибирование клеточной пролиферации и индукция конечной дифференцировки, ингибирование ангиогенеза и продукция ренина, стимуляция выработки инсулина и производство макрофагов, индукция апоптоза [164].

Поскольку рецепторы к витамину D и 1 α -гидроксилаза обнаружены в тканях репродуктивных органов, включая яичники, матку, плаценту, яички и гипофиз, очевидна ассоциация роли витамина D с репродуктивным здоровьем. Механизмы, через которые дефицит витамина D в сыворотке может увеличить риск преэклампсии: витамин D – мощный эндокринный супрессор биосинтеза ренина, способен предотвращать гипертонию через подавление ренин-ангиотензиновой

системы и пролиферации клеток гладких мышц сосудов, снижает уровень инсулина в крови, улучшает эндотелиально зависимую вазодилатацию и препятствует антикоагулянтной активности, активная форма витамина D регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом [140, 147, 163].

Одной из основных особенностей патогенеза ПЭ – материнская эндотелиальная дисфункция, которая является результатом нарушения ангиогенеза и пониженной способностью к восстановлению эндотелия. Витамин D улучшает ангиогенные свойства эндотелиальных клеток-предшественников. Этими данными можно объяснить положительное влияние витамина D3 на снижение риска ПЭ [84, 165].

В настоящее время большинство работ, посвященных влиянию витамина D на беременность исследует в основном проблему преэклампсии, в то время как, у женщин с НДСТ проблема более глобальна и можно предположить, что назначение витамина D будет благотворно влиять на углеводный, белковый и липидный обмен, обеспечивая нормализацию метаболических процессов и более благоприятное течение беременности, и перинатальные исходы. Однако высказанная теория требует обоснования в виде результатов клинических исследований.

В заключение анализа литературы по проблеме синдрома НДСТ у беременных необходимо отметить следующее: исследования, посвященные данной патологии у беременных женщин очень ограничены и освещают только отдельные аспекты. В литературе практически отсутствует оценка течения беременности и исходов родов в зависимости от степени выраженности проявлений НДСТ. Недостаточно данных о лабораторных методах исследования (значение оксипролина и магния в сыворотки крови) у беременных с НДСТ, отсутствуют сведения и о влиянии концентрации витамина D у таких пациенток, соответственно четко не сформулирована врачебная тактика в отношении таких больных.

Кроме того, до сих пор не разработаны единые рекомендации о сроках, а также способах родоразрешения беременных с разными проявлениями НДСТ. Остается открытым вопрос и о лечении беременных с НДСТ: не обусловлены критерии проведения лечебных мер с учетом их целесообразности, а также безвредности для плода. Все перечисленные выше проблемы весьма актуальны и требуют решений, поэтому дальнейшие исследования в данном направлении весьма перспективны.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Работа выполнялась на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Медицинского института ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», ООО «МЦ Здоровое поколение» в течение 2008-2017 гг. Всего обследовано 610 беременных, среди которых были пациентки, страдающие НДСТ, и здоровые женщины.

У всех пациенток было взято добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет» по вопросам медицинской этики.

Для решения всех поставленных задач потребовалось несколько этапов исследования. Подробнее дизайн исследования представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Дизайн исследования

Задачи исследования	Объект исследования	Предмет исследования
Определить встречаемость маркеров НДСТ и их клиническую значимость у беременных ретроспективное исследование	Основная группа – беременные женщины, страдающие НДСТ (n=190) Контрольная группа (n=420) – здоровые беременные женщины.	Клинические проявления НДСТ
Оценить и представить медико-социальный и клинико-статистический анализ выявленной акушерско-гинекологической патологии, особенностей течения беременности и родов у женщин с НДСТ проспективное исследование	Основная группа – беременные женщины, страдающие НДСТ (n=190) Контрольная группа (n=420) – здоровые беременные женщины.	Акушерско-гинекологический анамнез. Особенности течения настоящей беременности, родов, послеродового периода у женщин с НДСТ.
Изучить особенности течения беременности и родов и состояние новорожденных детей у женщин с признаками НДСТ в зависимости от дополнительного потребления	1А группа (n=87) – беременные женщины, страдающие НДСТ, отказавшиеся от приема витаминов и	Течение беременности и родов, раннего послеродового периода. Состояние плода, его антропометрические

Продолжение таблицы 2.1

препаратов магния проспективное исследование	микроэлементов; 1Б группа (n=55), беременные женщины, страдающие НДСТ, получавшие только препараты магния.	характеристики
Изучить особенности течения беременности и родов и состояние новорожденных детей у женщин с признаками НДСТ в зависимости от дополнительного потребления витамина D ₃ проспективное исследование	1Б группа (n=55), беременные женщины, страдающие НДСТ, получавшие только препараты магния. 1В группа – беременные женщины, страдающие НДСТ, получавшие препараты магния и витамин D ₃ (n= 43).	Течение беременности и родов и раннего послеродового периода. Состояние плода, его антропометрические характеристики
Разработать программу прогнозирования исходов родов у женщин с НДСТ.	Пациентки с признаками НДСТ (n=190)	Исход беременности и родов у пациенток с НДСТ

2.1.1 Принципы формирования клинических групп

Изначально беременные были разделены на две группы. Основная группа – пациентки, страдающие НДСТ (n=190).

Критерии включения: присутствие у женщин внешних, а также висцеральных фенотипических симптомов дисплазии соединительной ткани (не меньше 5-ти из перечисленных): гипермобильность суставов, увеличенная растяжимость кожи, сколиоз, врожденный вывих либо дисплазия тазобедренных суставов, самопроизвольный пневмоторакс, нефроптоз, удвоение почек и/или мочевыводящих путей, увеличенная кровоточивость (носовые и десневые кровотечения, а также обильные менструации), варикозное расширение вен нижних конечностей, миопия.

Критерии исключения: наличие менее 5 симптомов дисплазии соединительной ткани, синдром Марфана, незавершенный остеогенез, отсутствие согласия пациентки на участие в исследовании.

Контрольная группа – женщины без признаков НДСТ, давшие согласие на

участие в исследовании (n=420).

Для исследования показателей метаболизма соединительной ткани нами проведен анализ содержания магния и оксипролина у беременных женщин, страдающих НДСТ. Для оценки роли магния в течении беременности и родов, женщины основной группы были разделены на 2 подгруппы: в 1А вошли пациентки, не получавшие дополнительного лечения (87 человек -47,0%), 1Б – пациентки, в течение данной беременности принимавшие препараты магния (55 человек – 29,7%).

Применялся препарат Магне-В6 в дозировке 4 таблетки в сутки (192 мг) продолжительно, в непрерывном режиме минимум до 36 недель гестации.

Уровень биохимических показателей определялся в 12, 22 и 34 недели беременности. Показатели в 12 недель оценивали, как исходные при назначении медикаментозной коррекции. Контроль эффективности лечения осуществляли на основании изменений клинической картины беременности и на сроке 22 и 34 недели гестации.

Для оценки влияния витамина D на течение беременности и исход родов у женщин с НДСТ, выполнено сравнение двух групп пациенток: 1Б группа – женщины, получавшие только препараты магния (n=55) были сопоставлены с 1В группой – женщинами, получавшими препараты магния и витамин D3 (n= 43).

Для разработки компьютерной программы прогноза исходов беременности и родов у женщин с признаками НДСТ, отобраны 190 диспансерных карт наблюдения беременных основной группы.

Данные карт были введены в ЭВМ. Результат прогноза сравнивался с действительным итогом родов. Число совпадений прогнозов, которые были сделаны с помощью ЭВМ, позволило сделать заключение о точности и результативности разработанной системы.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиническое обследование беременных

Обследование беременных и рожениц проводилось по единой схеме, включающей изучение общего и акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения настоящей беременности, родов, послеродового периода. Применялись общепринятые клинические методы наблюдения и обследования. В динамике оценивалось общее состояние, температура, пульс, артериальное давление, масса тела, исследования периферической крови (в том числе общий анализ и биохимический анализ (общий белок, функциональные пробы печени), исследования мочи (общий анализ, суточная потеря белка с мочой, микроскопия мочевого осадка, пробы Зимницкого, Нечипоренко). В обследовании беременных принимали участие такие специалисты, как терапевт, окулист, при необходимости – невролог, уролог, эндокринолог.

2.2.2 Изучение фенотипических признаков НДСТ

С целью изучения внешнего фенотипа применялась фенотипическая карта M.J. Glesby (1989), модифицированная Мартыновым А.И. и соавторами (1996), включающая ряд признаков.

Долихостеномелия определялась с помощью индекса: соотношение «размах рук/рост» больше 7,6 см.

Воронкообразная грудная клетка I-II степени – углубление по средней линии грудины 0,3-0,5 см и 0,5-0,7 см, соответственно, килевидная грудная клетка с килевидным выпячиванием грудины, крыловидные лопатки – углы и внутренние края лопаток отстают от спины настолько, что под них можно просунуть кончики пальцев, арахнодактилия – узкая длинная ладонь с длинными пальцами, определяется с помощью теста большого пальца (дистальная фаланга большого пальца смещается за ульнарный край ладони) и теста запястья (дистальные фаланги I и V пальцев частично перекрещиваются при обхвате

запястья противоположной руки).

Патология позвоночника (сколиоз, гиперлордоз поясничного отдела) определялась клинически при осмотре и при рентгенологическом исследовании. Гиперлордоз поясничного отдела определялся как искривление позвоночника кпереди, превышающее физиологическую норму.

Мобильность суставов оценивалась по модифицированным критериям, которые предусматривают поэтапное исследование следующих основных тестов: пассивное приведение большого пальца через сторону до соприкосновения с предплечьем; переразгибание в лучезапястном, пястно-фаланговых суставах; переразгибание в суставах пальцев; переразгибание мизинца до 90 градусов; переразгибание в локтевых суставах до 10 градусов; переразгибание в коленных суставах; способность коснуться ладонями пола, не сгибая колени.

Для скрининга использовался модифицированный счет R.Beighton: 1 балл означает патологическое переразгибание одного сустава на одной стороне. Показатель от 0 до 2 расценивается как вариант физиологической нормы, от 3 до 5 – как умеренная гипермобильность, от 6 до 9 баллов – выраженная гипермобильность суставов. Гипермобильность 1-го плюснефалангового сустава способствует возникновению hallus valgus – главного клинического признака поперечного плоскостопия (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Методика определения гипермобильности суставов

Критерии синдрома гипермобильности сустава.

Большие критерии:

- Счет по шкале Бейтона – 4 либо более (на момент осмотра либо в прошлом).
- Артралгия более 3 месяцев в четырех либо большем числе суставов.

Малые критерии:

- Счет по шкале Бейтона – 1-3 (для людей старше 50 лет).
- Артралгия менее 3 месяцев в одном–трех суставах либо люмбалгия, спондилез, спондилолиз, спондилолистез.
- Вывих/подвывих больше чем в одном суставе либо повторные в одном и том же суставе.
- Периартикулярные поражения больше чем двух локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит).
- Марфаноидность (значительный рост, худощавость, соотношение размах рук/рост $>1,03$, соотношение верхний/нижний сегмент тела $<0,83$, арахнодактилия).
- Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофичные рубцы.
- Глазные признаки: нависающие веки, либо миопия.
- Варикозные вены, либо грыжи, либо опущение матки/прямой кишки.

Оценку растяжимости кожи производили на тыле кисти, кончике носа, лбу.

Для суждения о преобладании продольных либо поперечных размеров тела использовали индекс окружность запястья/длина второго пальца.

Вычисляли индекс Кетле по формуле: масса тела (кг) / рост (м)².

Геморрагические симптомы оценивались при осмотре кожи и диагностировались при наличии кровоподтеков, петехий. Приблизительно увеличенную ломкость капилляров определяли по положительной пробе щипка – образование синяка при сдавливании складки кожи в подключичной области и по геморрагиям в местах инъекций.

Продольное плоскостопие оценивали при помощи метода Фридлянда –

определения подометрического индекса (ПИ):

$$\text{ПИ} = \frac{H \cdot 100}{L}, \quad (2.1)$$

где H – это высота стопы – расстояние, которое измерено циркулем от пола до верхней поверхности ладьевидной кости на 1,5 см кпереди от голеностопного сустава, мм; L – длина стопы – расстояние от кончика 1 пальца до задней округлости пятки, мм. Индекс нормального свода колеблется в пределах 31-29; индекс 29-25 указывает на пониженный свод – плоскостопие; ПИ – ниже 25 на существенное плоскостопие.

Нарушение рефракции при миопии, астигматизме, дистопии хрусталиков выявлялось в процессе опроса и консультации офтальмолога. Варикозное расширение вен оценивали путем осмотра пациенток.

Всем обследуемым женщинам выполнялась эхокардиография с доплеровским исследованием кровотока.

2.2.3 Исследование оксипролина в периферической крови

В 3 центрифужные пробирки наливали по 1 мл исследуемой сыворотки или плазмы крови, 0,05 мл хлорной кислоты и 0,5 мл трихлоруксусной кислоты.

Содержимое пробирок перемешивали, нагревали в течение 75-80°C в кипящей водяной бане, охлаждали до 18-22°C и центрифугировали в течение 5-6 мин при 3000 об/мин. Затем их количественно переносили в мерные центрифужные пробирки, 1-ю пробирку с содержимым ставили в воду со льдом или ее содержимое нейтрализовали, а 2-ю и 3-ю пробирки закрывали ретинальными каплеуловителями (часовым стеклом), ставили в кипящую водяную баню на 40 мин и охлаждали до 18-22°C.

Содержимое пробирок после добавления к ним по одной капле раствора фенолфталеина нейтрализовали 6 мл раствором едкого натрия, добиваясь появления устойчивой слабо пурпурной окраски по всему объему жидкости. В

случае появления интенсивной окраски в смесь добавляли каплю хлорной кислоты и вновь нейтрализовывали ее щелочью. Объем жидкости всех пробирок доводили до 3,8-4,0 мл.

К 3 пробам (1-я и 2-я пробирки опытные, 3-я – контрольная без НДСТ) при перемешивании добавляли по 0,5 мл раствора хлорамина, а через 4-5 мин., в опытные пробы – 0,5 мл хлорной кислоты и 0,5 мл реактива № 6, а в контрольную пробу – 0,1 мл хлорной кислоты и 0,5 мл этанола. Все смеси перемешивали, нагревали в течение 75 – 80°C на водяной бане, охлаждали до 18-22°C и добавляли по 4 мл реактива № 8. Содержимое пробирок тщательно встряхивали, центрифугировали в течение 10 мин., а при 3000 об/мин и супернатант фотометрировали при длине волны 560, в кюветах с длиной оптического пути 2 см. Содержимое 1-й пробирки фотометрировали против реактива №8 и содержимое 2-й пробирки против контроля, где отсутствует характерных для оксипролина хромоген. Содержание свободного (пробирка № 1) и суммарного (свободного и связанного, пробирка № 2) оксипролина рассчитывали по калибровочной кривой (аппарат KONE ULTRA, Thermo Fisher Scientific) и выражали в микромолях на 1 л сыворотки крови (при дефиците сыворотки крови можно вести исследование только одного из этих показателей). По разности содержания свободного и суммарного оксипролина находили количество связанного оксипролина.

2.2.4 Биохимические исследования определения уровня магния в периферической крови

Исследования осуществлялись на биохимическом анализаторе «Коне Ультра», с использованием стандартных компьютерных программ и реактивов.

2.2.5 Биохимические исследования определения уровня витамина D в периферической крови

Концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора 25-Hydroxy Vitamin D EIA компании Immunodiagnostic systems (Великобритания).

2.2.6 Методы исследования плода

Объективное акушерское исследование проводили с установлением позиции, вида, предлежания плода, а также измерением таза.

Ультразвуковое сканирование проводилось на устройстве «Акусон–128ХР» (США, Акусон Корпорейшен), № 92/38, который работает в реальном масштабе времени, с применением конвексного датчика частотой 3,5 – 5,0 МГц. При этом проводилась фетометрия.

Для оценки динамики роста плода и толщины плаценты использовались нормативные таблицы, предложенные В.Н.Демидовым (1981). Зрелость плаценты определяли по критериям Р.А. Grannum (1979), учитывающим последовательность изменений, происходящих в ткани плаценты, базальном слое и хориальной мембране на протяжении II и III триместров беременности.

Диагностика СЗРП осуществлялась и основывалась на выявлении отставания численных значений фетометрических показателей от должных для данного срока беременности.

2.2.7 Оценка течения беременности, родов и послеродового периода

Течение беременности характеризовали по продолжительности гестации, наличию осложнений.

Течение родов характеризовали: продолжительность родов, продолжительность безводного промежутка; пособия, оказываемые при родах,

наличие осложнений; оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минуте после рождения.

2.2.8 Создание компьютерной программы «Шаг к DST»

Программа предназначена для расчета степени НДСТ на основании введенных данных и рассчитана на работу в операционной среде не ниже Windows 2000. Написана на языке Delphi 5.0 с использованием стандартных компонентов.

Программа с интуитивно-понятным интерфейсом, где пользователем отмечаются поля, с соответствующими значениями. При выборе данных – поля автоматически заносятся в базу. Формат базы данных – dBase. Описание полей представлено в приложении А.

После заполнения полей «ФИО», «Возраст» пользователю предлагается заполнить остальные формы, доступ к которым открывается после выбора соответствующей кнопки. При открытии формы (пример кода приведен в приложении В), напротив кнопки «Выбор формы» ставится отметка. Это сделано для визуального контроля уже заполненной формы. После заполнения всех форм, при нажатии на кнопку «Рассчитать», производится расчет по заранее составленному алгоритму. Итогом является прогнозирование осложнений беременности и занесение результата в базу данных.

Записи в базе можно повторно редактировать, удалять. Также по каждой записи в базе данных можно получить распечатку в удобной для пользователя форме.

2.2.9 Математические методы

В ходе исследования нами использовались следующие статистические параметры:

Средняя величина исследуемых показателей μ :

$$\mu = \sum X/N \quad (2.2)$$

где X – значение признака; N – число членов совокупности.

Стандартное отклонение – это разброс или вариабельность (изменчивость) данных:

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2} = \sqrt{\sum (X - \mu)^2 / N}, \quad (2.3)$$

где μ – среднее популяции; N – размер популяции.

Учитывая, что выборка подчинялась нормальному распределению, для оценки достоверности различий между группами по количественным критериям использовался Т-критерий Стьюдента.

Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования и проверки нулевой статистической гипотезы использовались критерий хи-квадрата Мантеля-Хансцеля и точный критерий Фишера (для малых чисел с биномиальным распределением, если число наблюдений в одной или нескольких ячейках таблиц 2×2 было ≤ 5).

Расчет хи-квадрата проводился в программе STATISTICA по следующей формуле:

$$\chi^2 = Z^2 = \frac{(n-1)(ad - bc)^2}{n_1 n_0 m_1 m_0} \quad (2.4)$$

где a – количество субъектов, у которых присутствовал фактор экспозиции и исход; b – количество субъектов, у которых присутствовал фактор экспозиции и не было исхода; c – количество субъектов, у которых не присутствовал фактор экспозиции и исход; d – количество субъектов, у которых не присутствовал фактор экспозиции и не было исхода.

Статистика критерия подчиняется распределению Пирсона со степенями свободы $df = (1-r)(1-c)$. Наблюдаемое значение сравнивают с критическим и делают вывод о наличии или отсутствии взаимосвязи между факторами.

Для выявления взаимосвязи между признаками рассчитывался коэффициент корреляции по следующей формуле:

$$P_{xy} = \text{Cov}(X, Y) / \sigma_x * \sigma_y, \quad (2.5)$$

где X и Y – средние значения выборок.

Полученные результаты оценивались нами с помощью величины p (p -value) – это вероятность того, что получаемый в исследовании эффект носит случайный характер. Величина p оценивает общую статистическую значимость различия между группами. Значение величины $P \leq 0,05$ было принято условием статистической значимости.

С целью построения математической модели системы прогнозирования развития осложнений беременности и родов нами при помощи методов статистического анализа была осуществлена выборка висцеральных и локомоторных проявлений НДСТ, которые влияют на течение беременности, а также исход родов. С данной целью отобранный статистический материал переводился в электронные таблицы исходных данных. Переменными в электронной таблице могут быть как текстовые, так и численные значения. Для переменных, каковые принимают текстовые значения, применялось так называемое условие «двойной записи», при каковом каждому текстовому значению приписывается какой-то численный эквивалент.

С целью характеристики зависимости между величинами рассчитались коэффициенты корреляции.

Ковариацией двух случайных функций X , Y называется величина:

$$\text{ФОРМУЛА}, \quad (2.6)$$

где E – символ математического ожидания.

Коэффициент корреляции двух случайных функций X , Y определяется как

$$R(X,Y) = \frac{C_{ov}(X,Y)}{\sqrt{DX \cdot DY}}. \quad (2.7)$$

Корреляция есть нормированная ковариация.

Значения коэффициента корреляции лежат на отрезке $(-1 \dots 1)$.

Если X, Y связаны зависимостью:

$$Y = a \cdot X + b, \quad (2.8)$$

где a, b – некоторые константы, то $|R(X,Y)| = 1$.

Более точно:

$$R(X,Y) = 1, \text{ если } a > 0; R(X,Y) = -1, \text{ если } a < 0. \quad (2.9)$$

Нулевая корреляция означает, что зависимости нет.

Для того, чтобы можно было с уверенностью применять полученные точечные оценки коэффициентов корреляции, определим, насколько эти оценки значимы. Показано [104], что математическое ожидание E и дисперсия σ^2 величины R , рассчитанной по формуле, равны:

$$E(R) \approx \rho, \quad (2.10)$$

$$\sigma^2(R) \approx \frac{(1 - \rho^2)^2}{n}, \quad (2.11)$$

где n – число выборки.

При построении критериев значимости для ρ воспользуемся доверительными зонами. Для данного объема выборки получим $100(1-\alpha)\%$ – процентный доверительный интервал, зависящий от значений R и n . Необходимо проверить гипотезу:

$$H_0 : \rho = \rho_0, \quad (2.12)$$

где ρ_0 – значение из матрицы корреляции.

Если ρ_0 попадает в полученный интервал, гипотеза H_0 принимается с уровнем значимости α . В противном случае – отклоняется. Критерий значимости использует аппроксимацию, предложенную Фишером. Статистика

$$Z = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+R}{1-R} \right) \quad (2.13)$$

распределена по нормальному закону с математическим ожиданием

$$E(Z) \approx \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+R}{1-R} \right) \quad (2.14)$$

и дисперсией

$$\sigma_Z^2 \approx (n-3)^{-1} \quad (2.15)$$

С помощью этого преобразования гипотеза

$$H_0 : \rho = \rho_0, \quad (2.16)$$

где ρ_0 проверяется следующим образом.

Берем из матрицы корреляции величину R , являющуюся оценкой для b , после чего вычисляем Z . Если $\rho = \rho_0$, статистика

$$U = \left[Z - \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+\rho}{1-\rho} \right) \right] \sqrt{n-3} \approx \frac{Z - E(Z)}{\sigma(Z)} \quad (2.17)$$

имеет распределение, близкое к нормальному, с математическим ожиданием 0 и дисперсией 1. Критерий значимости применяется как обычно: сравнивается с

критическим уровнем $U_{\frac{1-\alpha}{2}}$ нормированного нормального распределения для заданного α .

Наиболее часто задается уровень значимости $\alpha = 0,05$ [126], объем выборки при расчете коэффициента корреляции для каждого клинического варианта ДСТ и осложнений беременности и родов одинаков и равен $n = 350$, тогда критический уровень $U_{\frac{1-\alpha}{2}} = 1,96$.

Для создания математических моделей объектов на основе наблюдений используется регрессионный анализ. Эти модели представляют собой определенные математические соотношения между показателями обследуемого субъекта y и обуславливающими их величинами $x_1, \dots, x_k$. Нас интересуют методы экспериментального определения влияния переменных $x_1, \dots, x_k$ на величину y :

$$y = f(x_1, \dots, x_k) + \xi, \quad (2.18)$$

где ξ – случайная величина, имеющая нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием. В этом случае детерминированная составляющая $f(x_1, \dots, x_k)$ будет представлять собой условное математическое ожидание значения y при данных значениях факторов $x_1, \dots, x_k$:

$$f(x_1, \dots, x_k) = M\left(\frac{y}{x_1, \dots, x_k}\right) = \bar{y}(x_1, \dots, x_k) = \bar{y}(x) \quad (2.19)$$

Здесь $(x_1, \dots, x_k) = X$ представляет собой вектор значений входных переменных, который может рассматриваться как точка в k -мерном факторном пространстве переменных $x_1, \dots, x_k$.

Цель сводится к определению зависимости по данным проведенных

исследований, которая представляет собой уравнение регрессии:

$$\bar{y}(x) = \beta_0 x_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_i x_i + \beta_{i+1} x_{i+1} + \dots + \beta_k x_k = \sum_{i=0}^k \beta_i x_i \quad (2.20)$$

Задача регрессионного анализа заключается в экспериментальном определении коэффициентов регрессии β_i по реализациям входных переменных $x_1, \dots, x_k$ и выходной переменной y .

При ограниченном числе обследованных невозможно осуществить точное определение коэффициентов регрессии β_i и приходится ограничиваться определением оценок $\hat{\beta}_i = b_i$ этих коэффициентов. При этом вместо уравнения получится уравнение регрессии вида

$$\hat{y} = \sum_{i=0}^m b_i x_i, \quad (2.21)$$

определяющее не математическое ожидание $y(x)$, а оценку математического ожидания $\hat{y}(x)$.

Уравнение имеет $k+1$ неизвестных коэффициентов регрессии. С целью их определения проводят серию экспериментов, в каждом из которых измеряются значения всех исходных и выходных величин. Общее число обследованных n должно быть не менее числа неизвестных коэффициентов регрессии.

Разница между числом наблюдений, а также числом неизвестных параметров, которые оцениваются на основании данных наблюдений, называют числом степеней свободы. При регрессионном анализе данное число определяется из равенства:

$$N = n - (k + 1). \quad (2.22)$$

Очевидно, что в этих исследованиях наиболее важным вопросом является выбор вида регрессионной модели, т.е. выбор вида функции, аппроксимирующей экспериментальные данные. Обычно полученные данные могут быть

аппроксимированы с требуемой точностью функциями различного вида, поэтому выбор вида функции не может быть формализован. Наиболее часто в качестве модели используют степенной полином вида:

$$y = b_1 + b_2x + b_3x^3 + \dots + b_mx^{m-1}, \quad (2.23)$$

где $b_1, b_2, \dots, b_m$ – параметры модели.

Подобное представление опирается на тот факт, что отклики – непрерывные функции от факторов, и их можно разложить в ряд Тейлора. Такая модель при правильном выборе порядка полинома позволяет с любой необходимой точностью аппроксимировать истинную зависимость. Преимуществом модели является также то, что функция линейна относительно неизвестных коэффициентов $b_1, b_2, \dots, b_m$, что упрощает обработку наблюдений. В данном случае вопрос выбора модели сводится к выбору порядка $m - 1$ полинома.

После выбора вида модели вычисляют ее параметры. Для модели оценки коэффициентов $b_1, b_2, \dots, b_m$ определяются методом наименьших квадратов [104].

О верности выбора степени полинома возможно судить на основании F -критерия. Для этого определяется сумма S_R^2 квадратов отклонений экспериментальных значений y_i от значений $\hat{y}_i$, найденных по уравнению регрессии:

$$S_R^2 = \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2, \quad (2.24)$$

При разделении данной суммы на количество степеней свободы $N = n - (k+1)$ определяется остаточная дисперсия, характеризующая рассеяние экспериментальных точек касательно найденного уравнения регрессии:

$$S_R^2 = \frac{S_R^2}{N} \quad (2.25)$$

Помимо того, вычисляют дисперсию S_y^2 , которая характеризует погрешность эксперимента:

$$S_y^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2, \quad (2.26)$$

где $n-1$ – число степеней свободы при определении дисперсии S_y^2 , $\bar{y}$ – выборочное среднее значение по всем результатам эксперимента.

Далее находят F-отношение:

$$F = \frac{S_R^2}{S_y^2} \quad (2.27)$$

и проверяют гипотезу касательно адекватности представления результата полиномом заданной степени n путем сопоставления исчисленного значения F со значением F_q , установленным из таблиц F-распределения при данных степенях свободы и $n-1$ [28].

Из-за сложности процесса зависимость исследуемой величины представим полиномом. Определение степени полинома будем проводить по шагам, начиная с оценивания коэффициентов самой простой, линейной, относительно факторов, модели. Затем проверим, достаточно ли хорошо предсказанные по модели значения отклика согласуются с результатами наблюдений (проверка на адекватность). Если первоначально выбранная модель окажется неадекватной, структуру модели изменяем, а данные будем обрабатывать снова для получения новых оценок коэффициентов регрессии. Эта процедура проверки адекватности модели и ее улучшения продолжается до тех пор, пока не получится удовлетворительное согласование данных наблюдений и значений, полученных по модели.

Процедуру построения линейного регрессионного уравнения для отклика СОД начинали с отбора главных независимых переменных из полного набора переменных, описанного выше. Для реализации такого выбора существует несколько статистических методов, однако большинство авторов считают одним из лучших шаговый регрессионный метод [45]. Этот метод наиболее экономичен при обработке данных на ЭВМ, позволяет избежать манипуляций с большим числом переменных, чем это необходимо, хотя уравнение продолжает улучшаться с каждым шагом.

Порядок включения определяется с помощью коэффициентов корреляции как мера важности переменных, еще не включенных в уравнение. Основная процедура состоит в следующем. Прежде всего выбирается величина X , наиболее сильно коррелированная с Y (предположим, X_1), и находится линейное первого порядка регрессионное уравнение $Y=f(x_1)$. Если это не так, то придется согласиться с выводом, что наилучшая модель выражается уравнением $Y=k \cdot x$.

В противном случае подбирается вторая переменная, которую следует включить в модель. Определяются частные коэффициенты корреляции для всех переменных (X_j при $j \neq 1$), не включенных в выравнивание на этом шаге, с Y с учетом поправки на X_1 . Теперь выбирается величина X_j (предположим, X_2), которая имеет наибольшее значение коэффициента корреляции с Y , и находится второе регрессионное уравнение $Y = f(X_1, X_2)$.

Полное уравнение проверяется на значимость. Отмечается увеличение величины R^2 и исследуются частные F -критерии для обеих переменных, содержащихся в уравнении, а не только для той, которая только что была введена в уравнение. Наименьшая величина из этих двух частных F -критериев сравнивается затем с подходящей процентной точкой F -распределения. Соответствующая переменная сохраняется в уравнении или исключается из него в зависимости от результатов проверки.

Такая проверка «наименее полезной переменной в уравнении на данном этапе» проводится на каждом шаге этого метода. Может оказаться, что

переменная, которая на предыдущем шаге была наилучшим кандидатом для включения в уравнение, на более позднем шаге оказывается ненужной. Возможность этого метода может быть вызвана теми связями, которые существуют между этой и другими переменными, содержащимися теперь в уравнении. Для проверки на каждом шаге для каждой переменной, содержащейся в уравнении, вычисляется частный F-критерий и наименьший из них (он может быть связан с любой переменной, включенной в модель только что или ранее), который затем сравнивается с заранее выбранной процентной точкой соответствующего F-распределения.

Это позволяет судить о вкладе наименее ценной переменной в регрессию на данном шаге в предположении, что она только что была введена в модель безотносительно к тому, как это было на самом деле. Если проверяемая переменная показывает незначимый вклад в регрессию, она исключается из уравнения. После этого регрессионное уравнение пересчитывается с учетом всех оставшихся в нем переменных. Наилучшие переменные из тех, которые не вошли на данном шаге в модель (т.е. из тех, для которых коэффициент частной корреляции с Y при наличии переменных в уравнении получился наибольшим), затем проверяются, чтобы убедиться, удовлетворяют ли они частному F-критерию для включения. Если удовлетворяют, их включают в уравнение и снова возвращаются к проверке всех частных F для переменных. Если же они не выдерживают этой проверки, переходят к следующей операции исключения. В конечном счете, процесс прекращается, если никакие из переменных, содержащихся в текущем уравнении, не удастся исключить из него, а ближайшая наилучшая переменная-претендент не в состоянии занять место в уравнении.

В соответствии с описанным методом подберем наилучший набор переменных в регрессии. Все расчеты производились с использованием интегрированной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных STATISTICA.

Для осуществления данной задачи при помощи программы «MedCalc» последовательно методом редукции множества признаков были выделены

наиболее прогностически значимые комбинации, и при помощи Receiver Operating Characteristic (ROC) и логистического регрессионного анализа произведено построение прогностических моделей, из которых выбиралась максимально значимая на основании данных чувствительности, специфичности и площади под кривой.

ROC-кривая представляет собой графическую характеристику качества бинарного классификатора, зависимость доли верных положительных классификаций от доли ложных положительных классификаций при варьировании порога решающего правила

При характеристике ROC-кривых использовались следующие показатели:

- AUC – площадь под кривой
- AC – точка отсечения
- Sensitivity – чувствительность
- Specificity – специфичность
- Positive likelihood ratio (+LR)
- Negative likelihood ratio (-LR)

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программ STATISTICA v.10.0, MedCalc software Bvba v.12.6.1.0, MS Excel 7.0.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДА РОДОВ У ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп

Между основной и контрольной группами не найдено достоверных различий по возрасту женщин. Средний возраст беременных основной группы составил – $24,1 \pm 1,2$ лет; в контрольной группе $25,5 \pm 1,1$ ($p > 0,05$).

Мы провели тщательную оценку социального анамнеза женщин из обеих групп (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Особенности социального анамнеза женщин

Признак	Основная группа (N=190)		Контроль (N=420)		χ^2	Уровень стат. значимости, p
	Абс.	%	Абс.	%		
Образование						
начальное	0	0,00	3	0,7	1,364	0,243
среднее средне-специальное	58	30,5	109	26,0	1,377	0,241
	89	46,8	221	52,6	1,747	0,186
высшее	43	22,6	87	20,7	0,287	0,592
Профессия						
работает	107	56,3	239	56,9	0,018	0,892
не работает	93	43,7	181	43,1	0,018	0,892
Брак						
зарегистрирован	85	61,1	230	54,8	2,109	0,146
не зарегистрирован	61	38,9	190	45,2	2,109	0,146

* статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$).

При изучении уровня образования, стоит отметить, что в обеих группах он был сопоставимым, и среди пациенток, страдающих НДСТ, и среди здоровых преобладали женщины со средне-специальным образованием.

По особенностям трудоустройства нами не было выявлено достоверных различий – в обеих группах большинство обследуемых пациенток работало.

Большинство обследуемых женщин обеих состояли в зарегистрированном браке.

Изучая анамнез в отношении экстрагенитальных заболеваний (таблица 3.2), мы пришли к выводу о том, что встречаемость инфекционных заболеваний в обеих группах была сопоставимой.

Таблица 3.2 – Структура перенесенных заболеваний у женщин обеих групп

Перенесенные заболевания	Основная группа (n=190)		Контрольная группа (n=420)		X ²	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Корь	2	1,1	4	1,0	0,013	0,908
Краснуха	8	4,2	11	2,6	1,098	0,295
Эпидемический паротит	2	1,1	10	2,4	1,197	0,274
Коклюш	3	1,6	2	0,5	1,957	0,162
Ветряная оспа	10	5,3	25	6,0	0,115	0,735
Хронический тонзиллит	21	11,1	58	13,8	0,882	0,348
Хронический цистит	30	15,8	65	15,5	0,010	0,921

Всем пациенткам с НДСТ было выполнено УЗИ сердца (рисунок 3.1). Согласно полученным данным у подавляющего большинства женщин – 81,5% – был выявлен пролапс передней створки митрального клапана.



Рисунок 3.1 – Структура выявленной дисплазии соединительной ткани сердца у беременных основной группы

Согласно классификации Г.И. Нечаевой (2004), среди беременных основной группы у 76 женщин (40,0%) определялось легкое течение заболевания, у 86 женщин (45,3%) средней тяжести, у 28 (женщин 14,7%) – тяжелое.

Особое значение придавали акушерско – гинекологическому анамнезу: возрасту менархе, характеру менструального цикла, перенесенным заболеванием половых органов, репродуктивной функции. Учитывали наличие в прошлом случаев искусственных абортов, невынашивания беременности.

При анамнезе менструальной функции установлено, что возраст менархе у женщин основной группы в среднем составил $12,8 \pm 0,5$ лет, у женщин контрольной – $13,1 \pm 0,5$ лет ($p=0,432$). Гинекологические заболевания в анамнезе имели 119 (62,6%) женщин основной группы против 18 (4,3%) женщин контрольной группы ($p<0,001$).

В ходе исследования нами был подробно изучен и акушерско-гинекологический анамнез женщин основной и контрольной групп (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Особенности акушерско-гинекологического анамнеза женщин

Признак	Основная группа (n=190)		Контрольная группа (n=420)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Первородящие	72	37,9	180	42,9	1,329	0,249
Искусственные аборты	30	15,8	82	19,5	1,217	0,270
Неразвивающиеся беременности в анамнезе	16	8,4	24	5,7	1,564	0,211
Преждевременные роды в анамнезе	56	29,5	65	15,5	16,119	<0,001
Самопроизвольный аборт в анамнезе	0	0,0	7	1,7	3,203	0,073

У 72 (37,9%) пациенток основной группы и 180 (42,9%) пациенток контрольной группы беременность была первой ($p=0,249$).

Нами проанализированы течение и исходы предшествующих беременностей. В основной группе у 31 (16,3%) женщин роды закончились операцией кесарева сечения. В данной группе акушерский анамнез был отягощен у 30 (15,8%) женщин искусственным абортом, у 16 (8,4%) – неразвивающейся

беременностью.

Нами отмечено, что среди женщин основной группы достоверно чаще в анамнезе встречались преждевременные роды – 29,5% против 15,5% в контрольной группе ($p < 0,001$).

В контрольной группе у 84 женщин произошли преждевременные роды (20,0%), у 7 (1,7%) женщин ранее был самопроизвольный аборт. Искусственный аборт в анамнезе был зафиксирован у 82 женщин (19,5%). Неразвивающаяся беременность у 24 женщин (5,7%).

3.2 Особенности клинических проявлений НДСТ у беременных

Уточнение особенностей клинических проявлений НДСТ у беременных женщин выявило полиморфизм клинической симптоматики данной патологии во время гестации.

Наиболее значимыми синдромами, определяющими клиническую картину, являлись следующие: нейроциркуляторной дистонии, сосудистых нарушений, геморрагический синдром.

Нами были уточнены особенности клинических проявлений основных синдромов НДСТ у женщин, страдающих данной патологией, и у здоровых пациенток (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Встречаемость клинических симптомов НДСТ 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	153,629	<0,001
Сонливость	114	60,0	63	15,0	128,616	<0,001
Бессонница	57	30,0	63	15,0	18,627	<0,001
Гипотензия	136	71,6	21	5,0	303,395	<0,001

Продолжение таблицы 3.4

Нестабильная артериальная гипертензия	51	26,8	37	8,8	34,458	<0,001
Эпизоды как повышения, так и понижения АД	57	30,0	92	21,9	4,644	0,031
Субфебрилитет	104	54,7	63	15,0	103,896	<0,001
Повышенная потливость	57	30,0	84	20,0	7,361	0,007
Озноб	95	50,0	113	26,9	31,052	<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

Отмечено, что в начале беременности у всех женщин основной группы фиксировался синдром нейроциркуляторной дистонии.

Нейроциркуляторная дистония проявлялась слабостью, вялостью, общим недомоганием, низкой толерантностью к физическим и психическим нагрузкам. В группе пациенток, страдающих НДСТ, основными клиническими проявлениями были слабость, сонливость, гипотензия, субфебрилитет. Реже встречались бессонница, повышенная потливость и нестабильная артериальная гипертензия, эпизоды повышения и понижения давления. В контрольной группе основными

признаками нейроциркуляторной дистонии были слабость, эпизоды повышения и понижения АД, повышенная потливость и озноб.

Встречаемость таких проявлений синдрома нейроциркуляторной дистонии, как слабость, сонливость, бессонница, гипотензия, эпизоды повышения и понижения АД, субфебрилитет, повышенная потливость и озноб в основной группе была достоверно выше ($p < 0,05$).

Вторым по выявляемости стал синдром сосудистых нарушений. Наиболее значимыми симптомами, определяющими клиническую картину НДСТ, явились постоянная тахикардия и выраженная лабильность пульса.

У половины женщин с данными симптомами сердцебиения возникали достаточно редко и провоцировались волнением, незначительными физическими нагрузками. У трети пациенток возникновение тахикардии не имело видимых причин. По нашим данным, перебои в работе сердца, ощущения замирания или временной остановки сердца возникали у обследованных женщин в 60,0% в основной группе. Характер и продолжительность болей в области сердца отличались выраженной вариабельностью: от внезапно возникающих кратковременных, сжимающих до более длительных ноющих, давящих болей.

Встречаемость кардиалгии была сопоставимой в обеих группах. Боли отличались разнообразием как по характеру (колющие, ноющие, чувство дискомфорта в области сердца), так и по локализации (в левой половине грудной клетки, в области верхушки сердца, разлитые), интенсивности (сильные, умеренные), продолжительности (от нескольких минут до нескольких часов).

В основной группе почти в 3 раза выше была встречаемость и другого основного клинического проявления НДСТ – субъективных ощущений учащенного или усиленного сердцебиения ($p < 0,001$).

Одним из ведущих клинических проявлений у женщин основной группы был респираторный синдром, который часто возникал первым. Субъективно это воспринималось как чувство нехватки воздуха, потребность периодически делать глубокие вдохи, одышка при незначительном физическом, эмоциональном напряжении или состоянии покоя. Плохую переносимость душных помещений

отмечали более 80% пациенток основной группы. В контрольной группе данный симптом наблюдался у половины женщин ($p<0,001$).

Сосудистые нарушения проявлялись различной симптоматикой: пациенток беспокоили головные боли, головокружения, которые в несколько раз чаще встречались у женщин основной группы ($p<0,001$).

Провоцирующим фактором возникновения церебральных ангиодистоний являлись психоэмоциональные нагрузки. При стрессовых ситуациях (волнение, испуг, боль) нередко у пациенток возникали предобморочные состояния, обмороки. Нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции отмечались у женщин основной группы почти в 1,5 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Клинически это проявлялось в виде бледности, синюшности или мраморности кожи рук и ног, похолодания кистей рук и ступней ног, онемения кистей и стоп. При этом встречаемость данных симптомов в 1,5 раза была выше в основной группе ($p<0,001$).

Геморрагический синдром так же нередко встречался у обследованных пациенток, однако у женщин основной группы он регистрировался достоверно чаще.

Антропометрическое обследование проводилось в первом триместре беременности. Женщины, страдающие НДСТ, по сравнению с контрольной группой имели достоверно меньший рост, массу тела (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Антропометрические параметры здоровых беременных и с НДСТ

Признак	Основная группа (n=190)	Контрольная группа (n=420)
Рост, см	167,1 ± 0,8*	170,4 ± 0,8
Масса тела, кг	60,5 ± 0,8 *	65,5 ± 0,9
Индекс массы тела, кг/ м ²	21,6 ± 0,3	22,6 ± 0,3
Площадь поверхности тела, м ²	22,8 ± 0,2	23,0 ± 0,5
Окружность запястья/длина II пальца	2,4 ± 0,3*	2,1 ± 0,7
Размах рук/рост	0,988 ± 0,006	0,979 ± 0,006

*статистически значимое различие между показателями ($p<0,05$).

Полученные результаты продемонстрировали, что у женщин, страдающих НДСТ, достоверно чаще наблюдаются проявления нейроциркуляторной дистонии, сосудистых нарушений и геморрагического синдрома. Так же выявлены статистически значимые различия в антропометрических характеристиках.

3.3 Встречаемость фенотипических маркеров у беременных при недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Были проанализированы характер и частота встречаемости внешних проявлений дисплазии соединительной ткани, обнаруженных при осмотре пациенток, страдающих НДСТ. К внешним проявлениям «слабости» соединительной ткани относили астеническое телосложение, некоторые особенности строения скелета и связочного аппарата (аномалии прикуса, искривленные мизинцы, сколиоз, плоскостопие, миопия). За висцеральные фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани принимались аномалии развития сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, диагностированные в ходе ультразвукового обследования, и варикозное расширение вен нижних конечностей, устанавливаемое при общем осмотре.

Ниже в таблице представлены данные распределения висцеральных фенотипических маркеров у женщин основной и контрольной группы (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – 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	153,629	<0,001
Повышенная растяжимость кожи	123	64,7	136	32,4	56,057	<0,001
Очаги депигментации	98	51,6	147	35,0	14,962	<0,001
Стрии	127	66,8	163	38,8	41,220	<0,001
Гипермобильность суставов	138	72,6	88	20,9	149,804	<0,001

Продолжение таблицы 3.6

Холецистит	100	52,6	26	6,2	172,156	<0,001
Нефроптоз	49	25,8	46	10,9	21,903	<0,001
Сколиоз	49	25,8	79	18,8	3,844	0,050
Кифоз	117	61,6	105	25,0	75,615	<0,001
Дисплазия тазобедренных суставов	105	55,3	0	0,0	280,365	<0,001
Миопия	123	64,7	26	6,2	242,910	<0,001
Пролапс митрального клапана	49	25,8	67	15,9	8,220	0,004
Пролапс трикуспидального клапана	47	24,7	54	12,9	13,363	<0,001
Варикозное расширение вен нижних конечностей	134	70,5	176	41,9	42,878	<0,001

Отмечено, что у больных НДСТ достоверно чаще, чем у здоровых женщин встречались проявления дизэмбриогенеза. Установлено, что пациентки основной группы достоверно отличались от контрольной по следующим признакам: повышенная растяжимость кожи, гипермобильность суставов, нефроптоз, миопия. Также в этой группе достоверно чаще, чем у здоровых женщин, определялись кифоз, сколиоз и варикозное расширение вен нижних конечностей.

Более чем у половины беременных, страдающих НДСТ встречалась также дисплазия тазобедренных суставов (55,3%) которая не диагностировалась у здоровых женщин ($p < 0,001$). Диагноз таким пациенткам был поставлен ортопедом в детском возрасте.

Таким образом, признаки, которые относят к внешним проявлениям дисплазии соединительной ткани, закономерно чаще встречались в основной группе.

3.4 Особенности течения беременности и родов у женщин с НДСТ

Для исследования особенностей течения беременности и родов у женщин с признаками НДСТ было проведено уточнение акушерского анамнеза пациенток основной и контрольной групп (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Осложнения беременности у здоровых женщин и с НДСТ

Осложнения	Основная группа (n=190)		Контрольная группа (n=420)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Ранний токсикоз	144	75,8	105	25,0	139,693	<0,001
Угрожающий аборт						
Первый триместр	108	56,8	84	20,0	82,327	<0,001
Второй триместр	95	50,0	54	12,9	97,768	<0,001
Третий триместр	180	94,7	63	15,0	347,039	<0,001
Спонтанный выкидыш	5	2,6	0	0	11,114	<0,001
Отслойка плаценты	19	10,0	0	0,0	43,350	<0,001
Истмико-цервикальная недостаточность	39	20,5	10	2,4	58,305	<0,001
Преэклампсия	95	50,0	134	31,9	18,268	<0,001
Анемия беременных	76	40,0	63	15,0	46,470	<0,001
Плацентарная недостаточность	106	55,8	71	16,9	96,035	<0,001
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	81	42,6	67	16,9	50,673	<0,001
Синдром задержки роста плода	22	11,6	0	0,0	50,451	<0,001

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% женщин). В контрольной группе ранний токсикоз наблюдался почти у четверти женщин, причем у всех он был легкой степени.

Другим частым осложнением беременности был угрожающий аборт, на протяжении всей беременности данная патология встречалась у женщин основной группы в несколько раз чаще.

Спонтанный выкидыш произошел у 5 пациенток (2,6%). При этом исключены нейроэндокринные срывы, хромосомные, а также генные аномалии, инфекционные заболевания, которые передаются половым путем, антифосфолипидный синдром, хронический ДВС, каковые могли оказаться причиной акушерских осложнений. В контрольной группе потери беременности отсутствовали ($p<0,001$).

Достаточно частым осложнением беременности у женщин основной группы (у 20,5%) была истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). В группе контроля

это осложнение встречалось почти в 8,5 раз реже. Всем пациенткам произведена хирургическая коррекция патологии.

Из числа других осложнений первой половины беременности следует указать анемию (Hb 110 г/л и ниже), встречаемость которой у беременных основной группы в 2,5 раза превышала показатели контрольной группы.

Достаточно часто у исследуемых пациенток наблюдалась преэклампсия. Среди женщин, страдающих НДСТ, данная патология наблюдалась почти у половины, а у беременных из контрольной группы – почти у трети ($p<0,001$). В обеих группах преобладала преэклампсия легкой степени, она была зафиксирована у 57 пациенток основной группы и у 72 женщин группы контроля.

Еще одной особенностью течения второй половины беременности у пациенток, страдающих НДСТ, была высокая частота 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 с НДСТ была внутриутробная гипоксия, которая выявлялась в 2,5 раза чаще у женщин основной группы ($p<0,001$).

При исследовании состояния плода с оценкой по шкале W. Fischer у пациенток основной группы выявлялась внутриутробная гипоксия плода (6 и менее баллов). В контрольной группе выявлялись только начальные признаки внутриутробной гипоксии (7 баллов). У 11,6% беременных основной группы был диагностирован СЗРП, в контрольной группе данное осложнение не встречалось ($p<0,001$).

В основной группе из 190 беременностей роды произошли у 185 (97,4%) женщин, тогда как в контрольной группе все 420 беременностей закончились родами ($p=0,001$). Преждевременные роды наблюдались у 30 (15,7%) женщин основной группы и у 7 (1,7%) женщин группы контроля ($p<0,001$). Их причинами в основной группе послужили: преждевременное развитие регулярной родовой деятельности, дородовое излитие околоплодных вод, тяжелая преэклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты. В группе контроля

преждевременные роды произошли вследствие преэклампсии и дородового излития околоплодных вод.

Исходы настоящей беременности анализируемых контингентов женщин представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Исходы настоящей беременности у женщин обследованных групп

Исходы	Основная группа (n=190)		Контрольная группа (n=420)		X ²	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Самопроизвольный выкидыш	5	2,6	0	0,0	11,144	0,001
Преждевременные роды	30	15,8	7	1,7	45,795	<0,001
Своевременные роды	150	78,9	413	98,3	69,136	<0,001
Запоздалые роды	5	2,6	0	0,0	11,144	0,001

Оценка причин преждевременных родов у женщин обследованных групп показала отсутствие достоверных различий между представительницами основной и контрольной групп по большинству факторов. Отмечено, что лишь встречаемость острой гипоксии плода была достоверно выше в основной группе (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Причины преждевременных родов у женщин обследованных групп

Причины	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n= 7)		X ²	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Преждевременное излитие околоплодных вод	13	43,3	2	28,6	0,513	0,474
Преждевременное развитие регулярной родовой деятельности	15	50,0	1	14,3	2,950	0,086
Несостоятельность рубца на матке	2	6,7	1	14,3	0,442	0,506
Тяжелая преэклампсия	11	36,7	2	28,6	0,163	0,686
Острая гипоксия плода	12	40,0	1	14,3	1,647	0,199
Аntenатальная гибель плода	1	3,3	0	0	0,240	0,624
Отслойка нормально расположенной плаценты	8	26,7	2	28,6	0,010	0,919

Из числа осложнений своевременных родов при НДСТ достоверно чаще встречались слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод, острая гипоксия плода (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Осложнения при своевременных родах у матери и плода

Причины	Основная группа (n=150)		Контрольная группа (n=413)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Несвоевременное излитие околоплодных вод	30	20,0	30	7,3	18,746	<0,001
Слабость родовой деятельности	20	13,3	10	2,4	25,972	<0,001
Дискоординация родовой деятельности	22	14,7	83	20,1	2,139	0,144
Острая гипоксия плода	20	13,3	30	7,3	5,009	0,025
Отслойка плаценты	10	6,7	30	7,3	0,059	0,807

Продолжительность родов женщин основной группы составила в 682,2±120,8 мин, у здоровых женщин – 385,1±90,7 мин (p<0,001).

При анализе длительности безводного промежутка оказалось, что у рожениц основной группы он был продолжительнее по сравнению со здоровыми женщинами: 322,5±13,1 мин против 222,1±10,1 мин соответственно (p<0,001).

Кровопотеря в родах у женщин с НДСТ составила 336,3±240,1 мл, в контрольной группе 230,7 ± 105,2 мл (p<0,01).

Родоразрешение путем операции кесарева сечения выполнено у 27 женщин (14,6%) в основной группе и у 32 (7,6%) в контрольной (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).

У части пациенток показаниями к оперативному родоразрешению служили состояния, ассоциированные с диспластическими изменениями: дисплазия тазобедренных суставов, сколиоз, варикозное расширение вен вульвы,

спонтанные пневмотораксы в анамнезе; плацентарная недостаточность (рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 – Встречаемость состояний, ассоциированных с диспластическими изменениями и служивших показаниями к оперативному родоразрешению (%)

Показаниями к плановому кесареву сечению у женщин основной группы по сравнению с контрольной достоверно чаще были такие патологические состояния, как узкий таз, экзостозы малого таза, симфизит (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Показания к плановой операции кесарево сечение

Причины	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=29)		X ²	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Узкий таз	10	58,8	2	6,9	14,988	<0,001
Экзостозы малого таза	15	88,2	2	6,9	30,434	<0,001
Симфизит	10	58,8	2	6,9	14,988	<0,001
Рубец на матке	2	11,7	2	6,9	0,320	0,572

Показаниями к экстренному кесареву сечению были такие патологии, как отслойка нормально расположенной плаценты, аномалии родовой деятельности и выпадение петель пуповины, которые встречались с одинаковой частотой – 20,0% у женщин основной группы и 33,3% у женщин контрольной (p=0,631), а также

острая гипоксия плода, наблюдавшаяся у 20,0% у женщин основной группы и отсутствовавшая у женщин контрольной ($p=0,400$).

Кровопотеря при операции кесарева сечения составила в основной группе – $670,7 \pm 10,9$ мл, в контрольной группе $630,6 \pm 28,9$ мл ($p>0,05$). Экстирпация матки была выполнена у 1 женщины основной группы (0,54%), в контрольной группе данное хирургическое вмешательство не проводилось.

Заслуживает внимание послеродовой период у женщин, страдающих НДСТ, частым осложнением которого явились эндометрит, послеоперационные гематомы, кровотечения и анемия различной степени тяжести (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Послеродовые осложнения у женщин в зависимости от наличия НДСТ

Состояние	Основная группа (n=185)		Контрольная группа (n=420)		χ^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	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

Полученные результаты продемонстрировали, что у женщин, страдающих НДСТ беременность и исход родов были в большей степени ассоциированы с осложнениями.

3.5 Особенности состояния плода у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

В целях изучения влияния дисплазии соединительной ткани у матери на плод и новорожденного была выполнена оценка состояния детей при рождении и особенностей течения у них раннего неонатального периода (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Антропометрические параметры новорожденных

Признак	Основная группа (n =185)	Контрольная группа (n =420)	p
Масса тела, г	3261,6 ± 584,5	3521,5 ± 422,8	<0,0001
Длина тела, см	46,9 ± 4,7	50,7 ± 6,3	<0,0001
Окружность груди, см	32,0 ± 2,8	34,2± 2,7см	<0,0001
Окружность головы, см	32,7±2,3	34,5±2,3	<0,0001

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%) ($p<0,001$).

Большинство детей контрольной группы родилось в удовлетворительном состоянии по шкале Апгар (8-9 баллов), в то время как в основной группе данная оценка встречалась почти в 2 раза реже. В состоянии легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 6-7 баллов) родилась половина новорожденных основной группы и около 15% детей контрольной группы. Детей в асфиксии средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар 4-5 баллов) и в тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 1-3 балла) в контрольной группе было около 5%, в основной группе такие оценки встречались почти в 4 раза чаще (рисунок 3.3).

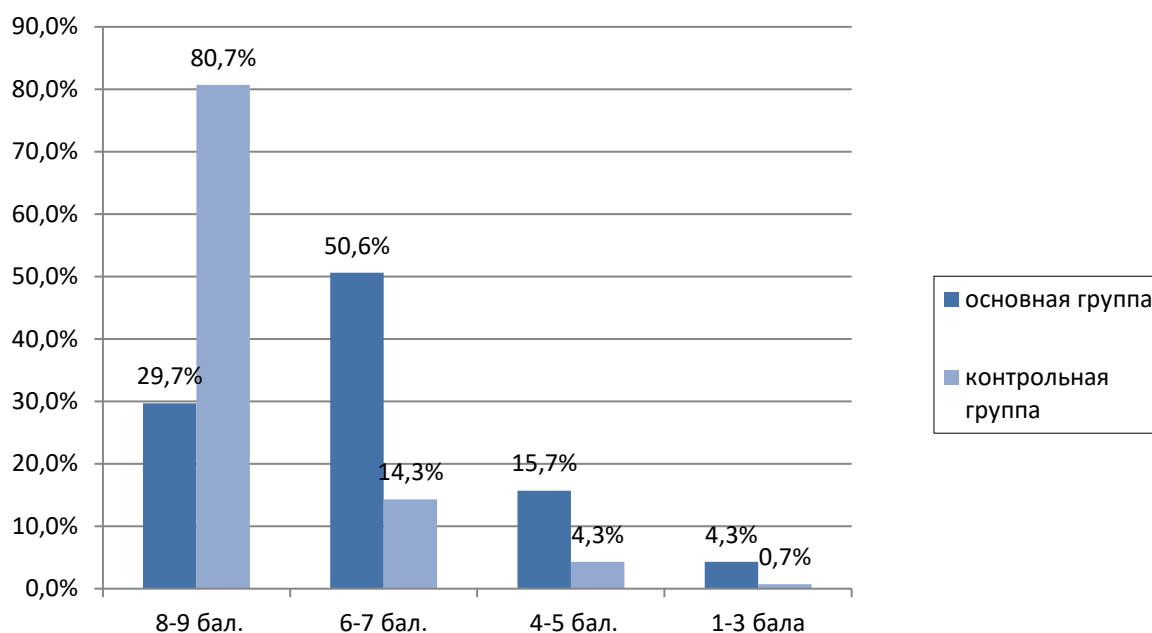


Рисунок 3.3 – Распределение детей по показателям шкалы Апгар на 5 минуте жизни (%)

Перинатальные поражения головного мозга имели место в обеих клинических группах. Однако у детей основной группы эта патология встречалась достоверно чаще, чем у новорожденных группы контроля. Структура перинатальных поражений представлена в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – 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	16,913	<0,001
Внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени	10	5,4	0	0	23,084	<0,001
Субэпидимальное кровоизлияние	10	5,4	1	0,2	19,210	<0,001

Следует отметить, что в раннем неонатальном периоде в основной клинической группе по результатам ультразвукового исследования у 2 (1,0%)

новорожденных с синдромом Гольденхара диагностировали пролапс митрального клапана.

Обращает на себя внимание высокая частота выявления у детей от матерей с контрольной группы врожденных пороков сердца по сравнению с детьми от здоровых матерей (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – 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	23,084	<0,001
Дефект межпредсердной перегородки	5	2,7	0	0,0	11,446	0,001

Дети, родившиеся от матерей с НДСТ, имели ряд фенотипических особенностей, которые не встречались у детей здоровых женщин: кожный пупок – 3,2%, нарушение остеогенеза – 4,3%, дисплазия ушных раковин – 9,7%; врожденная узость носовых каналов – 7,0%; западающая переносица – 2,7%, переразгибание пальцев кистей – 13,5%, плосковальгусные стопы – 18,9%; затрудненное разведение бедер – 9,7%, симптом соскальзывания или дисплазия тазобедренных суставов – 20,5%; эпифизеолиз кости – 3,2%, контрактура сустава – 4,7%.

У новорожденных основной группы достоверно чаще диагностировались и осложнения в раннем неонатальном периоде (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Частота 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	65,375	<0,001

Продолжение таблицы 3.16

Конъюгационная желтуха	22	11,9	7	16,7	29,424	<0,001
Синдром дыхательных расстройств	20	10,8	18	4,3	9,289	0,002
Судорожный синдром	19	10,3	10	2,4	17,516	<0,001
Кожно-геморрагический синдром	37	20,0	6	1,4	67,091	<0,001

Таким образом, нами отмечено, что НДСТ оказывает существенное влияние на течение родов, ухудшая перинатальные исходы, соответственно внимание акушеров-гинекологов должно быть направлено на выявление беременных женщин с данной патологией и нивелирование ее эффектов.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА УРОВНЯ ОКСИПРОЛИНА И МАГНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С НДСТ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИОПАТОГЕНЕЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Необходимость биохимического исследования метаболизма соединительной ткани как интегральной оценки состояния беременных с НДСТ очевидна. Нами проведен анализ содержания магния и оксипролина у женщин с признаками НДСТ, которые были разделены на 2 группы: в 1А вошли женщины, не получавшие дополнительного лечения (87 человек – 47,0%), 1Б – женщины, в течение данной беременности принимавшие препараты магния (55 человек – 29,7%). Группу контроля составили здоровые женщины без признаков НДСТ – 100 чел.

Уровень биохимических показателей определялся в 12, 22 и 34 недели беременности. Показатели в 12 недель оценивали, как базальные при назначении медикаментозной коррекции. Контроль эффективности лечения оценивали на основании изменений клинической картины проявлений НДСТ и анализа изменений показателей на сроке 22 и 34 недели беременности.

4.1 Особенности влияния концентрации оксипролина и магния на течение и исходы беременности

Уровень оксипролина в 12 недель у беременных, страдающих НДСТ значительно превышал таковой у женщин контрольной группы ($p < 0,001$). На фоне лечения уровень метаболита снижался: к 22 неделям отмечено снижение на 25%, а в 34 недели – соответствовал группе здоровых беременных. У женщин, не получавших дополнительную терапию, наблюдалось увеличение концентрации оксипролина с увеличением срока беременности (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Показатели содержания оксипролина у пациенток, ммоль/л

Срок беременности	1А группа (n=87)	1Б группа (n=55)	Группа контроля (n= 100)
12 недель	70,50±0,29	71,52 ±0,30	47,90±0,31
22 недели	80,46±0,33	60,45 ±0,29	48,55±0,32
34 недели	85,18±0,35	48,91±0,26	49,01±0,32

Отмечено, что прием препаратов магния приводит к нормализации показателей содержания данного иона в крови к 22 неделям (таблица 4.2), а в 34 недели наблюдалось его содержание выше нормы (+11,4%). Концентрация магния в крови беременных, страдающих НДСТ, которые не получали терапию препаратом Магне-В6, оставалась низкой в течение всей беременности и достоверно снижалась между 12 и 34 неделями ($P<0,05$).

Таблица 4.2 – Показатели содержания магния у пациенток, ммоль/л

Срок	1А группа (n=87)	1Б группа (n=55)	Группа контроля (n= 100)
12 недель	0,43±0,02	0,44 ±0,02	0,70 ±0,04
22 недели	0,35 ±0,01	0,68 ± 0,07	0,73 ±0,05
34 недели	0,32 ±0,01	0,81 ±0,05	0,71 ±0,04

Для уточнения роли концентраций оксипролина и магния в перинатальных исходах нами проведен корреляционный анализ у женщин, страдающих НДСТ. Проанализировано влияние данных показателей на особенности родов и характеристики плода (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Коэффициенты корреляции концентрации магния и оксипролина с характеристиками новорожденных детей и осложнениями в родах

	Кровопотеря в родах	Масса плода	Длина плода
Содержание магния, ммоль/л	-0,569	0,323	0,434
Содержание оксипролина, ммоль/л	0,641	-0,449	-0,543

Отмечено наличие средней обратной корреляционной связи между концентрацией магния и объемом кровопотери в родах. Так же выявлено наличие прямой связи средней силы между содержанием магния и антропометрическими характеристиками плода. А вот с концентрацией оксипролина длина тела и масса плода имели обратную связь.

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

Таким образом, прием препаратов магния достоверно влияет на концентрацию данного микроэлемента и оксипролина в крови беременных женщин, страдающих НДСТ. Недостаток магния и оксипролина в крови ассоциирован с развитием осложнений в родовом периоде и снижением антропометрических характеристик плода.

4.2 Особенности клинической картины у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, принимавших терапию препаратами магния

Для оценки эффективности использования препаратов магния у беременных, страдающих НДСТ, оценена динамика жалоб и клинической картины. В результате отмечено, что по сравнению с 12-й неделей беременности на 22-й наблюдается улучшение самочувствия у большинства женщин, однако на фоне медикаментозной терапии снижение частоты и интенсивности жалоб более выражено (таблица 4.4).

Отмечено достоверно более выраженное улучшение самочувствия у женщин 1 Б группы по сравнению с 1 А группой и в 34 недели беременности (таблица 4.5).

Таблица 4.4 – Динамика жалоб с 12 до 22 недель беременности

Показатель	1А группа (n=87)		1Б группа (n=55)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Уменьшения болей в пояснице	15	17,2	24	43,6	11,785	0,001
Уменьшения болей в области сердца	17	19,5	23	41,8	8,265	0,004
Уменьшение головных болей	18	20,7	19	34,6	3,358	0,067
Нормализация тонуса матки	26	29,9	27	49,1	5,313	0,021
Нормализация сна	17	19,5	30	54,6	18,647	<0,001
Седативный эффект	13	14,9	23	41,8	12,861	<0,001

Таблица 4.5 – Динамика жалоб у беременных с 22 по 34 неделю 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

Таким образом, эффективность терапии магнием не вызывает сомнений, поскольку в результате нее происходит достоверное улучшение клинической картины и снижение частоты жалоб.

4.3 Особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани при назначении препаратов магния

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 4.6).

Таблица 4.6 – 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
Второй триместр	73	83,9	14	25,5	48,519	<0,001
Третий триместр	86	98,9	51	92,7	3,719	0,054
Истмико-цервикальная	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

Отмечено снижение угрожающего аборта, особенно в первом и втором триместрах беременности. Встречаемость преэклампсии снижается в 2,4 раза. При использовании препаратов магния почти в 3 раза реже диагностировалась анемия беременных. Так же наблюдалось положительное влияние и на плод – в виде уменьшения случаев гипоксии плода.

Нами не выявлено достоверных различий только относительно частоты встречаемости истмико-цервикальной недостаточности и СЗРП.

У пациенток, страдающих НДСТ и принимавших магний, из 55 беременностей своевременными родами закончились – 94,5%, преждевременными родами – 5,5%, запоздалых родов не было. У пациенток, не принимавших дополнительно никаких препаратов, из 87 человек своевременные роды наблюдались у 64,4% женщин ($p=0,070$), преждевременные роды – у 29,8% ($p<0,001$), запоздалые – у 5,7% женщин ($p<0,001$).

Из числа осложнений родов, у женщин, принимавших препараты магния, достоверно реже наблюдались несвоевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности и острая гипоксия плода (таблица 4.7). Кровопотеря в родах составила в группе 1 А – $238,8 \pm 8,7$ мл, в 1 группе 1 Б – $170,7 \pm 5,7$ мл ($p<0,01$).

Таблица 4.7 – 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

Достоверных различий в частоте встречаемости послеродовых осложнений у женщин двух групп нами выявлено не было (таблица 4.8.).

Таблица 4.8 – Встречаемость послеродовых осложнений у женщин, страдающих НДСТ, в зависимости от терапии Магне-В6

Состояние	1А группа (n=87)		1Б группа (n=55)		X ²	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Эндометрит	33	37,9	17	30,9	0,728	0,393
Гематометра	5	5,7	6	10,9	1,256	0,262
Послеоперационные гематомы	16	18,4	4	7,3	3,442	0,064
Гипотоническое кровотечение	11	12,6	8	14,5	0,105	0,746
Повышенная кровопотеря в послеродовом периоде	24	27,6	14	25,5	0,078	0,780
Анемия легкой степени	29	33,3	11	20,0	2,961	0,085
Анемия средней степени	13	14,9	8	14,5	0,004	0,948
Анемия тяжелой степени	32	36,8	21	38,2	0,028	0,867

Таким образом, можно отметить более благоприятное течение беременности и родов, у женщин, принимавших препараты магния.

4.4 Состояние новорожденных у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при дополнительном приеме препаратов магния

В группе женщин, принимавших магний, зарегистрирован почти в 2 раза более низкий удельный вес недоношенных детей. Однако статистически эти различия не достигли необходимого уровня достоверности ($p=0,250$) (рисунок 4.1).

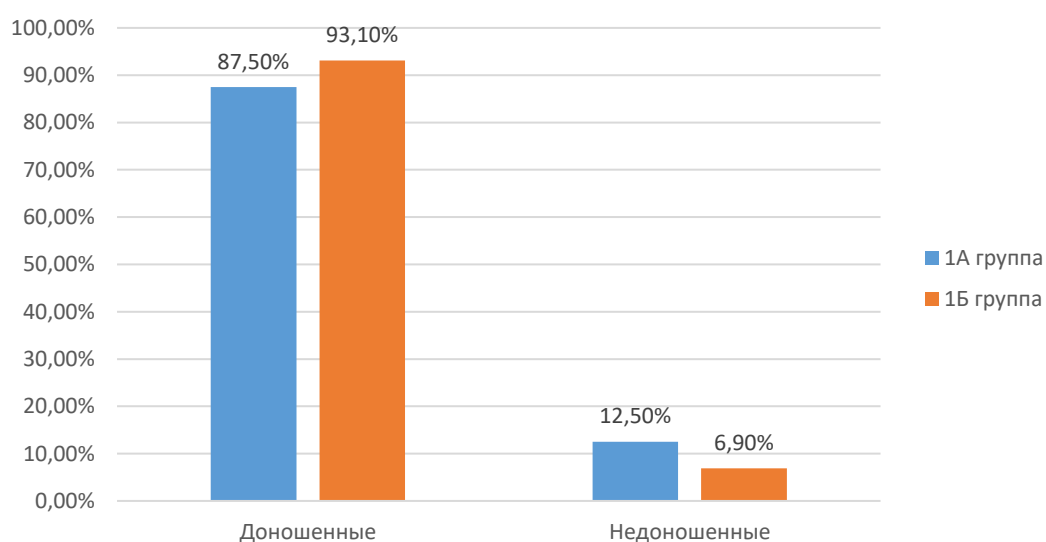


Рисунок 4.1 – Удельный вес доношенных и недоношенных детей у женщин исследуемых групп (%)

Антропометрические параметры новорожденных в женщин обеих групп представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Антропометрические показатели детей у женщин обследованных групп

Признак	1А группа (n=87)	1Б группа (n=55)	p
Масса тела, г	3106,2 ± 592,2	3311,6 ± 544,9	0,036
Длина тела, см	46,9 ± 4,9	47,3 ± 4,5	0,683
Окружность груди, см	32,1 ± 2,9	31,4 ± 2,7	0,173
Окружность головы, см	32,9 ± 2,4	32,5 ± 2,3	0,397

Отмечено, что дети, рожденные женщинами из 1Б группы, имели достоверно большую массу тела.

По остальным антропометрическим характеристикам дети обеих групп оказались сопоставимы.

В раннем неонатальном периоде достоверных различий по частоте встречаемости тех или иных осложнений между группами не выявлено (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Осложнения в раннем неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от терапии Магне-В6

Признак	1А группа (n=87)		1Б группа (n=55)		χ^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

Таким образом, влияния дополнительного приема препаратов магния на состояние новорожденных у женщин, страдающих НДСТ, нами не отмечено.

По итогам анализа можно обобщить, что дополнительный прием препаратов магния, у женщин, страдающих НДСТ приводит к улучшению течения беременности, снижению встречаемости различных родовых осложнений, поэтому данный микроэлемент может быть рекомендован для включения в схему ведения таких пациенток.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С НДСТ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ

5.1 Особенности влияния витамина D на течение беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ

Для оценки влияния витамина D на течение беременности и родов было выделено 2 группы пациенток: 1Б – женщины, в течение данной беременности принимавшие препараты магния (55 человек) и 1 В – женщины, в течение данной беременности принимавшие препараты магния и витамин D (43 человека).

Проведена оценка акушерского анамнеза у женщин обеих групп (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – 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	р
	абс.	%	абс.	%		
Угрожающий аборт						
Первый триместр	14	25,5	7	16,3	1,207	0,272
Второй триместр	14	25,5	3	7,0	5,747	0,017
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

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.

Преждевременные роды наблюдались у 3 (5,5%) женщин из группы 1 Б и у 1 (2,3%) женщины из группы 1 В ($p=0,437$). Запоздалых родов не было ни в одной из групп.

Оценка осложнений своевременных родов у женщин, страдающих НДСТ, показала отсутствие достоверных различий в их встречаемости в зависимости от дополнительного приема витамина D (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – 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

Также не выявлено достоверных различий в распространенности послеродовых осложнений у женщин двух групп (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Послеродовые осложнения у женщин исследуемых групп

Состояние	1 Б группа (n=55)		1 В группа (n=43)		X^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Эндометрит	17	30,9	20	46,5	2,500	0,114
Гематометра	6	10,9	4	9,3	0,068	0,794
Послеоперационные гематомы	4	7,3	5	11,6	0,549	0,459
Гипотоническое кровотечение	8	14,5	10	23,3	1,221	0,269
Повышенная кровопотеря в послеродовом	14	25,5	14	32,6	0,597	0,440
Анемия легкой степени	11	20,0	10	23,3	0,152	0,697
Анемия средней степени	8	14,5	9	20,9	0,686	0,407
Анемия тяжелой степени	21	38,2	17	39,5	0,019	0,891

Полученные результаты продемонстрировали, что у женщин, страдающих НДСТ, принимавших дополнительно витамин D течение беременности было более благоприятным.

5.2 Состояние новорожденных у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в зависимости от приема витамина D

В целях изучения влияния дополнительного приема витамина D у беременных женщин, страдающих НДСТ проведен анализ состояния детей при рождении и особенностей течения у них раннего неонатального периода (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Средние антропометрические параметры новорожденных у женщин, страдающих НДСТ, в зависимости от приема витамина D

Признак	1 Б группа (n=55)	1 В группа (n=43)	p
Масса тела, г	3311,6 ± 544,9	3359,5 ± 625,5	0,655
Длина тела, см	47,3 ± 4,4	46,6 ± 5,0 см	0,460
Окружность груди, см	31,4 ± 2,7	32,5 ± 2,9	0,071
Окружность головы, см	32,5 ± 2,3	32,6 ± 2,3	0,801

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.

Встречаемость осложнений в раннем неонатальном периоде в двух группах достоверно не различалась (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Частота осложнений в раннем неонатальном периоде у новорожденных обследованных групп

Признак	Основная группа (n=55)		Контрольная группа (n=43)		χ^2	p
	абс	%	абс	%		
Морфофункциональная незрелость	7	12,7	6	14,0	0,032	0,859
Конъюгационная желтуха	5	9,1	6	14,0	0,573	0,449
Синдром дыхательных расстройств	6	10,9	6	14,0	0,208	0,648
Судорожный синдром	5	9,1	3	7,0	0,144	0,704
Кожно-геморрагический синдром	10	18,2	7	16,3	0,061	0,805

Таким образом, нами отмечено, что дополнительный прием витамина D беременными женщинами, страдающими НДСТ, оказывает существенное влияние на течение беременности.

ГЛАВА 6. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ

С целью построения математической модели при помощи методов статистического анализа была осуществлена выборка висцеральных и локомоторных проявлений НДСТ, которые влияют на течение беременности, а также исход родов.

Откликам модели (COD) – осложнениям беременности, а также родов для матери (угрожающий аборт, анемия беременных, артериальная гипертензия и гипотензия, ранний токсикоз, поздняя преэклампсия, преждевременные роды, преждевременное излитие около плодных вод, слабость родовой деятельности, потуг, кровотечения в последовом, а также раннем послеродовом периодах, оперативные роды) и для плода (недоношенность, ЗВУР, внутриутробная гипоксия, гипоксическое поражение ЦНС I- III степени) ставились в соответствие 0 (ноль) – если осложнения нет и 1 – если есть.

В результате была получена выборка из 350 показателей по каждому клиническому варианту ДСТ. С целью характеристики зависимости между этими величинами рассчитались коэффициенты корреляции.

Корреляция есть нормированная ковариация.

Значения коэффициента корреляции лежат на отрезке $(-1 \dots 1)$ (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Соответствия между текстовыми и цифровыми значениями диспластикозависимых изменений

Фактор	Код	Значение
Изменения грудной клетки (GG)	0	нет
	1	воронкообразная,
	2	килевидная деформация
Изменения позвоночника (PZ)	0	нет
	1	сколиоз грудного отдела
	2	"прямая" спина
	3	сколиоз поясничного отдела
	4	кифоз
	5	лордоз

Продолжение таблицы 6.1

Изменения органов дыхания (OD)	0	нет
	1	гипоплазия легкого,
	2	бронхоэктазы
	3	поликистоз легких
Изменения сердечно-сосудистой системы (SS)	0	нет
	1	тип торакодиафрагмального сердца
	2	пролапсы сердечных клапанов
	3	расширение корней аорты и легочной артерии
	4	аневризмы сосудов сердца
Аномально расположенные хорды (RH)	0	нет
	1	есть
Варикозное расширение вен (VR)	0	нет
	1	есть
Изменения желудочно-кишечного тракта (KT)	0	нет
	1	дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей
	2	атрофический гастрит
	3	гастроптоз
	4	мегаколон
	5	долихосигма.
Изменения почек (PH)	0	нет
	1	нефроптоз
	2	удвоение почек
	3	удвоение лоханок и мочеточников
	4	дисплазия почек
	5	тазовая дистопия
	6	гипоплазия почек

Матрица корреляции для всех диспластикозависимых изменений и осложнений беременности и родов представлена в (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Матрица корреляции

	GG	PZ	OD	SS	RH	VR	KT	PH	COD
GG	1,000	0,042	0,010	-0,547	0,492	0,281	0,010	0,010	0,629
PZ	0,042	1,000	0,010	0,099	-0,385	0,279	0,010	0,010	-0,507
OD	0,010	0,010	1,000	0,010	0,010	0,010	0,021	0,010	0,510
SS	-0,547	0,099	0,010	1,000	-0,685	-0,279	0,010	0,130	0,641
RH	0,492	-0,385	0,010	-0,685	1,000	-0,057	0,010	0,010	-0,366
VR	0,281	0,279	0,010	-0,279	-0,057	1,000	0,010	0,010	-0,563
KT	0,010	0,010	0,021	0,010	0,010	0,010	1,000	0,010	0,612
PH	0,010	0,010	0,010	0,130	0,010	0,010	0,010	1,000	0,710
COD	0,629	-0,507	0,510	0,641	-0,366	-0,563	0,612	0,710	1,000

Для того, чтобы можно было с уверенностью применять полученные

точечные оценки коэффициентов корреляции, определим, насколько эти оценки значимы.

Результаты расчетов для исходных величин, коэффициенты корреляции которых с зависимой величиной больше 0,3 и лежат в 95-процентных доверительных границах, представлены в (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Отобранные клинические варианты НДСТ для математической модели

Позиция	R	Z	-(Z)	Min(E)	Max(E)	Min(ρ)	Max(ρ)
GG	0,629	0,310	0,030	0,369	0,250	0,353	0,245
PZ	-0,507	-0,310	-0,030	-0,250	-0,369	-0,245	-0,353
OD	0,510	1,099	0,030	1,039	1,158	0,777	0,820
SS	0,641	0,424	0,030	0,364	0,483	0,349	0,449
VR	-0,563	-0,549	0,030	-0,609	-0,490	-0,543	-0,454
KT	0,612	0,549	0,030	0,609	0,490	0,543	0,454
RH	0,710	0,549	0,030	0,609	0,490	0,543	0,454

В таблице 6.3 выявлены все клинические варианты НДСТ, которые определенным образом влияют на течение беременности и исход родов для матери и плода при 5-процентном уровне значимости из всего числа исходных величин, остальные диспластикозависимые изменения не влияют на течение беременности и родов для этого уровня значимости и из рассмотрения исключаются. Порядок в таблице соответствует порядку убывания величины коэффициента корреляции для каждого варианта НДСТ. Далее воспользуемся списком, чтобы отобрать независимые переменные, наиболее значимо влияющие на течение беременности и родов и включить их в модель.

Результаты проведенных нами исследований продемонстрировали, что на осложнение беременности, а также родов для матери и плода воздействуют такие факторы: деформирование грудной клетки, трансформация позвоночника (сколиоз, кифоз, а также, лордоз, «прямая» спина), изменение сердечно-сосудистой системы (торакодифрагмальное сердце, пролапсы сердечных клапанов), изменения желудочно-кишечного тракта, видоизменения почек (нефроптоз, удвоение почек, лоханок и мочеточников и др. аномалии развития

почек).

Уровень значимости для критерия включения и критерия исключения $\alpha = 0,05$. На основе коэффициентов корреляции, полученных ранее (табл.30), между откликом COD и диспластикозависимыми изменениями, в уравнение вводились поочередно все переменные. Набор: GG, PZ, OD, SS, VR, KT, PH является окончательным для уравнения регрессии.

Модель примет вид:

$$\begin{aligned} \text{COD} = & 10971,82 + 7457,73 \cdot \text{GG} - 3991,13 \cdot \text{PZ} + 4853,67 \cdot \text{OD} - \\ & - 5207,67 \cdot \text{SS} + 6554,09 \cdot \text{VR} - 18085,42 \cdot \text{KT} - 671,27 \cdot \text{PH}. \end{aligned}$$

Правильность подобранной модели можно оценить численными характеристиками ($R^2 = 0,8661$, $F = 1,506$, $P < 0,24534$). Коэффициент детерминации R^2 показывает, что построенная регрессия высоко значима и объясняет более 86% разброса возможных осложнений беременности и родов около реальных.

При разработке программы прогнозирования акушерских осложнений для беременных и плода нами была использована объектно-ориентированная среда Visual Basic, где реализованы полученные зависимости, интерфейс пользователя и возможность вывода результатов прогноза в виде отчетов (текст программы приведен в приложениях А–Д).

Под интерфейсом пользователя в данном случае понимается разработанная система «меню», позволяющая легко и удобно выбирать тот или иной режим работы, например, вводить или корректировать исходные данные, выполнять сам прогноз на основе этих данных и заложенной зависимости и, наконец, выводить отчет. Ниже представлено «меню», использованное в разработанной программе прогноза (рисунок 6.1).

С развитием и модернизацией программы, «меню» может быть расширено.

ПРОГРАММА ПРОГНОЗА

Выберите функцию:

1. Вывод данных
2. Прогнозирование
3. формирование отчета
4. Конец работы

Просмотр и корректировка

Рисунок 6.1 – Программа прогноза

В ходе этапа прогнозирования в режиме диалога врача и компьютера на экране дисплея выводятся те диспластикозависимые изменения, прогностическое значение которых удовлетворяет условию влияния на конечную цель (прогноз).

Испытания разработанной программы прогнозирования проводили по картам беременных с НДСТ, у которых исход беременности и родов был известен (рисунок 6.2).

Рисунок 6.2 – Вид основной экранной формы и однотипных диалоговых окон

Для испытания прогностической программы было отобрано 150 карт обследования беременных с НДСТ.

Данные из карт обследования были введены в ПЭВМ. Результаты прогноза сравнивались с действительными исходами родов. Количество совпадений диагнозов, установленных с помощью ПЭВМ, с клиническими особенностями течения беременности и родов позволило судить о вероятности построения, точности и эффективности разработанной системы.

Результаты прогноза вероятности возникновения осложнений беременности и родов полностью совпали с действительными исходами родов у женщин с НДСТ. У 10 пациенток количество прогнозируемых осложнений оказалось больше, чем в действительности и у 2 – реально течение беременности и родов отмечалось с большим процентом осложнений, чем было спрогнозировано.

Выборка содержит 610 записей со следующими полями:

1. Число случаев беременности с НДСТ;
2. Концентрация оксипролина в сыворотке крови;
3. Концентрация магния в сыворотке крови;
4. Гибермобильность суставов,
5. Вегетососудистая дистония;
6. Индекс массы тела;
7. Числовой параметр наследственности НДСТ;
8. Возраст, лет;
9. Зависимая переменная (1 – наличие заболевания, 0 – отсутствие).

Распределение зависимой переменной следующее: 420 случаев отсутствия заболевания, 190 – его наличие (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Рассчитанные коэффициенты логистической регрессии

Независимая переменная	Коэффициент 1
2	0.1232
3	0.0352
4	-0.0133
5	0.0006

Продолжение таблицы 6.4

6	-0.0012
7	0.0897
8	0.9452

В качестве чувствительности теста выступает доля верно положительных предсказаний в суммарном количестве больных:

$$\text{Чувствительность} = \frac{RP}{RP + WN} \quad (6.1)$$

Эта величина характеризует способность теста как можно точнее отфильтровывать пациентов с сомнительным наличием НДСТ.

Под представительностью теста понимают долю здоровых пациентов без НДСТ:

$$\text{Представительность} = \frac{RN}{RP + WP} \quad (6.2)$$

Для анализа прогностической ценности предложенной модели и выявления порога отсечения был применен ROC – анализ.

С помощью кривой ROC чувствительность и комплиментарное значения представительности приводятся к единице. Диагностируемое значение с нулевой степенью прогнозирования изображается здесь линией, наклоненной под углом 45 градусов (диагональю). Чем больше выгнута кривая ROC, тем более точным является прогнозирование результатов теста. Индикатором этого свойства служит площадь под кривой ROC, которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования 0,35.

Рассмотрим фрагмент массива точек "Чувствительность-Специфичность".

Максимум чувствительности и специфичности теста при НДСТ (или минимум ошибок I и II рода) – точка 0,35. В ней чувствительность равна 74,3%, что означает: у 74,3% пациентов с наличием НДСТ диагностический тест будет

положителен. Специфичность равна 77,8%, следовательно, у 77,8% пациентов, у которых нет НДСТ, результаты теста отрицательны.

Точкой баланса, в которой чувствительность и специфичность примерно совпадают, является 0,33.

Значение логарифмического правдоподобия -2Likelihood равно 723.45. На рисунке 6.3 изображена ROC-кривая. Предсказательную способность модели можно охарактеризовать как очень хорошую.

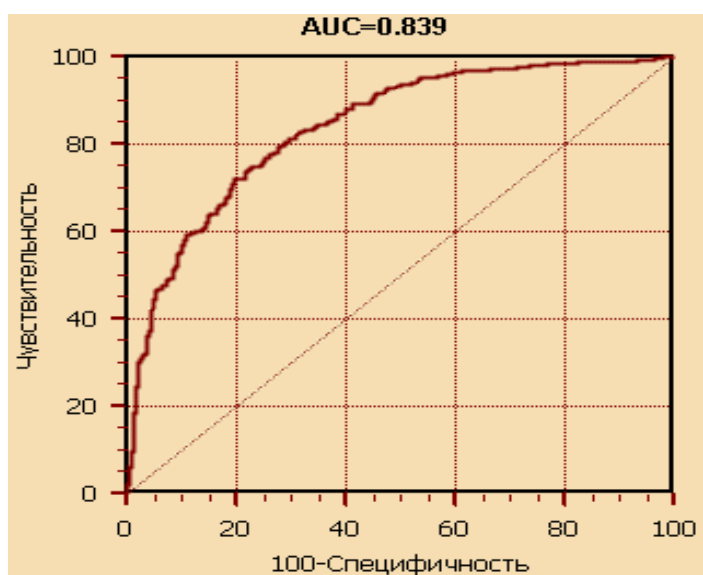


Рисунок 6.3 – ROC-кривая прогнозирования течения беременности и исхода родов у женщин с НДСТ

Проведенные ретроспективные испытания показали, что полученная математическая зависимость возникновения осложнений беременности и родов для матери и плода от распространенности диспластических изменений в организме женщины и разработанная на ее основе программа прогноза обладают достаточной точностью и могут быть применены в клинической практике. Имея в раннем периоде прогноз вероятности развития осложнений, можно наметить оптимальный план ведения периода гестации, родов и послеродового периода, назначить патогенетически обоснованный комплекс профилактических и лечебных мероприятий с целью уменьшения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование проблемы влияния НДСТ на акушерскую и гинекологическую практику становится в последнее время все актуальнее [136, 159].

Доказано, что течение беременности на фоне НДСТ характеризуется высокой частотой развития акушерских осложнений [16, 35, 42, 43].

Однако точные механизмы влияния НДСТ на течение беременности до сих пор дискутируются. Высказывалось предположение, что дисплазия может оказывать отрицательное влияние как на развитие самого эндометрия в циклах, предшествующих беременности, так и на процессы развития и инвазии хориона в ранние сроки гестации [26]. В то же время не все авторы отмечают связь НДСТ с нарушениями гестационного процесса. Имеются также указания на то, что беременность сама по себе сопровождается усилением симптоматики НДСТ от первого до третьего триместра [50].

Поскольку существование прямой закономерности между наличием соединительнотканного дефекта и развитием осложнений беременности и родов у данных женщин является доказанным фактом, специалисты говорят о необходимости предварительной идентификации дисплазии соединительной ткани, ее верификации, а главное, отнесение женщин с данной патологией к группе риска и принятие общепринятой тактики ведения беременности и родов при данной патологии [116]. Однако пока все пожелания остаются не реализованными и единая врачебная тактика в отношении таких больных до сих пор еще не сформирована.

Именно поэтому целью нашего исследования явилась разработка новых подходов к ведению беременных женщин с признаками НДСТ.

В ходе исследования было проанализировано течение беременности и исходы родов у 190 женщин, имеющих признаки НДСТ (основная группа), и у 420 здоровых женщин (контрольная группа).

Проведенное исследование выявило полиморфизм клинической симптоматики у беременных с НДСТ о чем говорят и другие авторы [116]. Нами отмечено, что наиболее распространенными синдромами были: синдром нейроциркуляторной дистонии, синдром сосудистых нарушений и геморрагический синдром, которые несомненно оказывают влияние на течение беременности. Полученные данные согласуются с результатами работ других авторов [79].

Известно, что уже само наличие НДСТ у женщины повышает риск невынашивания более чем в 20 раз [27]. Проведенный в нашем исследовании анализ течения беременности и родов у женщин с признаками НДСТ выявил значительно более высокий удельный вес осложнений для матери и плода, что так же подтверждает негативное влияние НДСТ на гестацию.

Анализируя течение гестационного процесса у беременных с признаками 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% женщин). В контрольной группе ранний токсикоз наблюдался почти у четверти женщин, причем у всех он был легкой степени. Наши данные совпадают и с другими источниками, согласно которым уже многие десятилетия ранний токсикоз удерживает позицию наиболее распространенного осложнения недифференцированной дисплазии соединительной ткани в I триместре беременности [104].

Другим частым осложнением беременности был угрожающий аборт. Полученные результаты согласуются с работами, в которых представлены аналогичные данные [43, 81, 99, 100]

Достаточно частым осложнением беременности у женщин основной группы (у 20,5%) была истмико-цервикальная недостаточность. В группе контроля это осложнение встречалось почти в 8,5 раз реже. Возникновение ИЦН при НДСТ объясняется тем, что нарушается пропорциональное соотношение между мышечной тканью, содержание которой возрастает до 50% (при норме 15%), и

соединительной, что приводит к раннему размягчению шейки, а также изменению реакции структурных элементов шейки матки на нейрогуморальные раздражители [131]

Из числа других осложнений первой половины беременности следует указать анемию (Hb 110 г/л и ниже), встречаемость которой у беременных основной группы в 2,5 раза превышала показатели контрольной группы. Аналогичные данные были показаны и в работе Н.В. Керимкуловой и соавт (2014), установивших достоверные ассоциации НДСТ с анемией [9].

Достаточно часто у исследуемых пациенток наблюдалась преэклампсия. Среди женщин с признаками НДСТ данная патология наблюдалась почти у половины, а у беременных из контрольной группы – почти у трети ($p < 0,001$). В обеих группах преобладала преэклампсия легкой степени, она была зафиксирована у 57 пациенток основной группы и у 72 женщин группы контроля. В отношении частоты развития преэклампсии в сочетании с НДСТ литературе имеются противоречивые данные: одни авторы констатируют увеличение частоты данного осложнения беременности, другие не находят разницы.

Влияние НДСТ на фетоплацентарную систему проявлялось высокой частотой 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 с НДСТ была внутриутробная гипоксия, которая выявлялась в 2,5 раза чаще у женщин основной группы ($p < 0,001$).

Из 190 женщин с 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 $708 \pm 14,4$ мин., у здоровых женщин – $379 \pm 8,4$ мин ($p < 0,01$).

Из особенностей течения родов в литературе описана взаимосвязь быстрого, стремительного или, наоборот, затяжного течения родов – до 50% родов, как

исход различных аномалий родовой деятельности, таких как слабость и дискоординация [126].

Продолжительность безводного промежутка в 1 группе женщин в 1,5 раза превышала таковой в контрольной группе ($p < 0,01$). При НДСТ у установлена значительно более высокая средняя кровопотеря ($322,0 \pm 13,1$ мл, $p < 0,01$) по сравнению с женщинами основной группы ($222,0 \pm 33,1$ мл). Этим же можно объяснить высокую частоту анемии (45% случаев) в послеродовом периоде у женщин основной группы.

Осложненное течение беременности и родов обусловили применение у рожениц с признаками НДСТ существенно большего числа оперативных пособий.

Родоразрешение путем операции кесарева сечения выполнено у 27 женщин (14,6%) с НДСТ и у 32 (7,6%) у 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 ($p<0,001$).

Примечательно, что в основной группе у большинства детей (40,6%) оценка по шкале Апгар на 5-й минуте составила – 1-3 балла, в то время как в контрольной группе 90,7% новорожденных имели оценку 8-9 баллов. Антропометрические характеристики детей, рожденных женщинами с НДСТ так же были достоверно ниже по сравнению с детьми здоровых женщин. Полученные нами данные согласуются с литературными, согласно которым, у детей, рожденных матерями с генетически обусловленной «слабостью» соединительной ткани, достоверно чаще регистрируется СЗРП и гипоксия плода [50, 55].

Наличие внутриутробной гипоксии, вероятно, способствовало повышению частоты перинатальных поражений головного мозга, которые у детей основной группы встречались достоверно чаще, чем у новорожденных группы контроля.

Дети, родившиеся от матерей с НДСТ, имели ряд фенотипических особенностей, которые не встречались у детей здоровых женщин: кожный пупок – 3,2%, нарушение остеогенеза – 4,3%, дисплазия ушных раковин – 9,7%;

врожденная узость носовых каналов – 7,0%; западающая переносица – 2,7%, переразгибание пальцев кистей – 13,5%, плосковальгусные стопы – 18,9%; затрудненное разведение бедер – 9,7%, симптом соскальзывания или дисплазия тазобедренных суставов – 20,5%; эпифизеолиз кости – 3,2%, контрактура сустава – 4,7%. Аналогичные данные были получены в исследованиях Г.А. Сидорова и соавт. (2010) показавших, что у женщины с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани имеются предпосылки к рождению детей с меньшей массой тела, некоторыми фенотипическими особенностями (дисплазия ушных раковин, врожденная узость носовых каналов, плосковальгусные или плосковарусные стопы, симптом соскальзывания или дисплазия тазобедренного сустава, малые аномалии развития сердца), нарушением ранней адаптации (большая первоначальная потеря массы тела и более позднее ее восстановление) [108].

Еще одной особенностью новорожденных от женщин основной группы стало наличие врожденных пороков сердца – открытого артериального протока – в 5,4% случаев и дефекта межпредсердной перегородки – в 2,7%, в то время, как в контрольной группе патологии со стороны сердечно-сосудистой системы у детей не наблюдалось. В подтверждение полученных нами данных, работе Р.Р. Кильдияровой и соавт. (2015) высказывается предположение, что вероятно дисплазия соединительной ткани является конституциональной основой кардиальной патологии у женщин и их новорожденных, о чем говорят изменения уровня свободного гидроксипролина, пептидносвязанного гидроксипролина, белкосвязанного гидроксипролина – биохимических маркеров наличия НДСТ у беременных [44].

Таким образом, нами отмечено, что НДСТ оказывает существенное влияние на анамнез родов, ухудшая перинатальные исходы, соответственно внимание акушеров-гинекологов должно быть направлено на выявление беременных женщин с данной патологией и нивелирование ее эффектов.

Необходимость биохимического исследования метаболизма соединительной ткани как интегральной оценки состояния беременных с НДСТ

очевидна. Известно, что одним из реальных факторов, ведущих к осложнениям беременности и родов, у данной категории лиц может выступать дефицит магния [50].

Установленная в настоящем исследовании распространенность преэклампсии, преждевременных, стремительных и быстрых родов, СЗРП и повреждения центральной нервной системы у новорожденного послужила толчком к изучению особенностей магниевого гомеостаза у обследованных пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Последнее время нарушению магниевого обмена уделяется большое внимание как существенному фактору многих патологических состояний, включая дисплазию соединительной ткани и ряд акушерских осложнений. Ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма, в условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген [153].

Нами проведен анализ содержания магния и оксипролина у женщин с НДСТ, которые были разделены на 2 группы: в 1А вошли женщины, не получавшие дополнительного лечения (87 человек -47,0%), 1Б – женщины, в течение данной беременности принимавшие препараты магния (55 человек – 29,7%). Группу контроля составили здоровые женщины без признаков НДСТ – 100 чел.

При анализе исходного уровня метаболитов соединительной ткани установлено достоверное превышение уровня оксипролина и снижение содержания магния в опытной группе по сравнению с контрольной. Повышение уровня оксипролина многие авторы рассматривают как продукт деградации соединительной ткани и маркер НДСТ, тогда как недостаток магния обуславливает широкий спектр осложнений беременности и родов [42].

Особый интерес представляет изучение корреляции содержания оксипролина с проводимым лечением – приемом препаратов магния и содержанием данного микроэлемента в крови.

На фоне лечения нами отмечено снижение уровня оксипролина: к 22 неделям отмечено снижение на 25%, а в 34 недели соответствовал группе

здоровых беременных. У женщин, не получавших дополнительную терапию, наблюдалось увеличение концентрации оксипролина со сроком беременности.

Соответственно, уже с начала лечения биохимический анализ метаболитов соединительной ткани свидетельствовал об активации адаптационных процессов, данная тенденция прослеживалась до 34 недель беременности. Аналогичная динамика показателей в виде снижения уровня оксипролина к 3-му триместру, как у здоровых пациенток, так и у пациенток с НДСТ, наблюдалась и в работе Н.В. Керимкуловой (2015) [87].

Таким образом, прием препаратов магния достоверно влияет на концентрацию данного микроэлемента и оксипролина в крови беременных женщин.

Для уточнения влияния оксипролина и магния на течение беременности и родов проведен корреляционный анализ. Проанализирована взаимосвязь показателей с течением родов и характеристиками плода. Отмечено наличие средней корреляционной связи между концентрацией магния и объемом кровопотери в родах. Так же выявлена связь средней силы между содержанием магния и оксипролина и антропометрическими характеристиками плода, что свидетельствует о необходимости контроля за данными показателями для улучшения перинатальных исходов.

Известно, что ухудшение состояния СТ у пациентов происходит постепенно и усугубляется нутриентными дефицитами. В стадии хронизации с полностью сформировавшейся дисплазией бороться чрезвычайно трудно. Поэтому важными направлениями исследования в этой области являются ранняя диагностика и микронутриентная коррекция НДСТ, особенно это актуально для организма беременной женщины. В последнее время появляется все больше данных о значительном влиянии на структуру соединительной ткани активных витаминеро витамина D [22].

Для оценки влияния витамина D на течение беременности и родов было выделено 2 группы пациенток: 1Б – женщины, в течение данной беременности

принимавшие препараты магния (55 человек) и 1 В – женщины, в течение данной беременности принимавшие препараты магния и витамин D (43 человека).

Далее для оценки проведенной терапии нами будут приведены сводные данные по всем трем группам (1А, 1Б, 1В).

Проведенное этиопатогенетическое лечение привело к улучшению самочувствия беременных и уменьшению частоты различных жалоб. Кроме того, анализируя течение гестационного процесса у беременных с НДСТ, мы выявили, что использование терапии препаратами магния достоверно уменьшает частоту некоторых осложнений беременности. Отмечено снижение частоты угрожающего аборта, в первом и втором триместрах беременности (94,3% против 25,5%, $\chi^2=72,8$, $p<0,001$ – в первом триместре и 83,9% против 25,5%, $\chi^2=48,5$, $p<0,001$, во втором триместре соответственно), преэклампсии (74,7% против 30,9%, $\chi^2=26,5$, $p<0,001$), анемии – (57,5% против 20,0%, $\chi^2=19,3$, $p<0,001$). При использовании препаратов магния так же достоверно реже встречалась хроническая гипоксия плода (69,0% против 29,1%, $\chi^2=21,5$, $p<0,001$).

При присоединении к терапии витамина D отмечено снижение встречаемости таких осложнений как угрожающий аборт во 2-м триместре (25,5% против 7,0%, $\chi^2=5,7$, $p=0,017$) и хроническая внутриутробная гипоксия плода (29,1% против 11,6%, $\chi^2=4,4$, $p=0,037$) (таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Встречаемость осложнений беременности у женщин, страдающих НДСТ, в зависимости от терапии Магне-В6 и витамином D

Осложнения	1А группа (n=87)		1 Б группа (n=55)		1 В группа (n=43)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Угрожающий аборт						
Первый триместр	82	94,3	14	25,5	7	16,3
Второй триместр	73	83,9	14	25,5	3	7,0
Третий триместр	86	98,9	51	92,7	38	88,4
Истмико-цервикальная	24	27,6	8	14,5	2	4,7
Преэклампсия	65	74,7	17	30,9	8	18,6
Анемия беременных	50	57,5	11	20,0	10	23,3

Продолжение таблицы 7.1

Хроническая внутриутробная гипоксия плода	60	69,0	16	29,1	5	11,6
Синдром задержки роста плода	16	18,4	4	7,3	2	4,7

В исследовании Л.В. Ширинян и соавт. (2013) говорится о том, что недостаточность и дефицит витамина Д широко распространены в ранние сроки беременности, а поскольку данный витамин выполняет важную роль торможения и модуляции синаптической передачи в регуляции транскрипции генов, он является необходимым для пролонгирования физиологической беременности [75]. Именно этим фактором можно объяснить выявленную нами высокую распространенность угрожающих аборт, у женщин, не получавших дополнительно магния и витамина D.

НДСТ и дефицит магния, достоверно подтвержденный снижением его содержания в эритроцитах, оказывают взаимное негативное влияние друг на друга. В работе Н.В. Керимкуловой и соавт. (2013) достоверно показано, что это способствует развитию плацентарной недостаточности с 12-кратным увеличением количества случаев СЗРП [13].

С недостатком витаминов и микроэлементов связано развитие и других осложнений беременности. В частности, аналогично нашим результатам, Э.Н. Васильевой и соавт (2017) было показано, что на фоне приема витамина D и препаратов кальция в 3 раза уменьшилась частота гипоксии и церебральных поражений плода, в 3,5 раза – синдрома задержки развития плода, что подтверждает важную роль витамина D в обеспечении функций системы «мать-плацента-плод» и негативное влияние его дефицита на течение беременности [84]. Соответственно, дополнительный прием витамина D и магния, женщинами, страдающими НДСТ является весьма важным для профилактики возможных осложнений гестации и родов.

В некоторых научных исследованиях приводятся данные, что дефицит витамин D является фактором риска развития преэклампсии [49]. В нашей работе достоверных данных о снижении распространенности этого осложнения не

выявлено, но подобная тенденция имеется. Нельзя исключить, что при расширении исследовательских групп полученные результаты так же станут статистически значимыми.

У пациенток, страдающих НДСТ, не принимавших магний, почти в 5 раз чаще встречались преждевременные роды – 29,8% против 5,5%. Распространенность преждевременных родов при приеме магния и витамина D, была еще ниже – всего 2,3% . Этот факт мы склонны объяснять тем, что витамин D играет непосредственную роль в производстве антимикробных пептидов, таких как кателицидин, через активацию повышения регуляции витамина D рецепторов в присутствии витамина D в качестве субстрата и может играть важную роль в предотвращении инфекции во время беременности и неонатальном периоде. Роль инфекции не вызывает сомнения в развитии ранних преждевременных родов [49, 142].

Из числа осложнений родов, у женщин, принимавших препараты магния, достоверно реже наблюдались несвоевременное излитие околоплодных вод (22,9% против 9,1%, $\chi^2=4,5$, $p=0,034$), слабость родовой деятельности (13,8% против 3,6%, $\chi^2=4,5$, $p=0,034$) и острая гипоксия плода (17,2% против 5,5%, $\chi^2=4,2$, $p=0,040$). Полученные результаты можно объяснить тем, что при недостатке магния у беременных повышаются АД, тонус миометрия, приводящий к преждевременной родовой деятельности, в результате чего может развиваться и острая асфиксия в родах [98].

Различий в распространенности осложнений своевременных родов в зависимости от дополнительного приема витамина D нами не отмечено (таблица 7.2).

Оценивая состояние новорожденных, мы отметили, что масса тела детей, рожденных женщинами из 1А группы, была несколько ниже детей из группы 1Б и 1 В – $3106,2 \pm 592,2$ против $3311,6 \pm 544,9$ и $3359,5 \pm 625,5$. Таким образом, применение препаратов магния и витамина D во время беременности способствует более высоким антропометрическим характеристикам плода.

Таблица 7.2 – Встречаемость родовых осложнений у женщин, страдающих НДСТ, в зависимости от терапии Магне-В6 и витамином D

Причины	1А группа (n=87)		1 Б группа (n=55)		1 В группа (n=43)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Несвоевременное излитие околоплодных вод	20	22,9	5	9,1	5	11,6
Слабость родовой деятельности	15	13,8	2	9,1	3	6,9
Дискоординация родовой деятельности	16	18,4	4	7,3	2	4,7
Острая гипоксия плода	15	17,2	3	5,5	2	4,7
Отслойка плаценты	9	10,3	1	1,8	0	0,0

В раннем неонатальном периоде встречаемость осложнений у детей всех трех групп была сопоставимой (таблица 7.3).

Таблица 7.3 – Встречаемость осложнений в раннем неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от терапии Магне-В6 и витамином D

Причины	1А группа (n=87)		1 Б группа (n=55)		1 В группа (n=43)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Морфофункциональная незрелость	19	21,8	7	12,7	6	14,0
Конъюгационная желтуха	11	12,6	5	9,1	6	14,0
Синдром дыхательных расстройств	8	9,2	6	10,9	6	14,0
Судорожный синдром	11	12,6	5	9,1	3	7,0
Кожно-геморрагический синдром	20	23,0	10	18,2	7	16,3

Таким образом, терапия препаратами магния и витамином D является эффективным средством у пациенток, страдающих НДСТ, т.к. снижает частоту осложнений во время гестации и родов.

Учитывая взаимосвязь витамина D и развития НДСТ, нельзя исключить ассоциацию дефицита данного витамина с тяжелой формой основного заболевания, поэтому и при наличии подозрений на подобное течение, необходимо обязательное проведение витаминотерапии, начиная с ранних сроков

беременности. Роль магния в благоприятных перинатальных исходах так же можно считать доказанной, поэтому дополнительный прием магния и витамина D может быть рекомендован в качестве обязательного пункта в программе ведения таких пациенток.

Для эффективной реализации инновационного подхода к прогнозированию и профилактике нарушений репродуктивной функции у женщин с НДСТ в современных условиях необходима четкая маршрутизация пациентов, совместная работа врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, медицинских психологов и привлечение дополнительных источников финансирования для материально необеспеченной категории женщин, что детализировано отражено в виде схемы (рисунок 7.1).



Рисунок 7.1 – Схема медико-социальной поддержки и организации ведения беременных женщин с НДСТ

В основе предложенной схемы – разработанная нами программа прогнозирования течения НДСТ. При сравнительном анализе вариантов прогноза с действительными клиническими особенностями течения беременности и исхода родов женщин с 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 $-2 \times \text{Likelihood}$ равно 723.45, причем предсказательную способность модели можно охарактеризовать как очень хорошую

Прогнозирование исхода беременности для матери и плода представляет большую сложность для врача акушера-гинеколога. В настоящее время математические методы широко используются для решения медицинских задач во многих специальностях, однако исследований, касающихся математического прогнозирования осложнений беременности у женщин, страдающих НДСТ, в отечественной и зарубежной литературе нами не найдено.

Разработанный пакет программ математического прогнозирования вариантов НДСТ позволит выявить прогностическую ценность клинических симптомов и синдромов, определяющих течение беременности и родов в каждом конкретном случае.

Таким образом, нами предложен комплексный подход к ведению пациенток, страдающих НДСТ, включающий своевременное выявление пациенток из группы риска, уточнение их состояния с помощью таких маркеров, как магний и оксипролин, при подтверждении диагноза и неблагоприятного прогноза – дополнительный прием витамина D. Оптимальный план ведения периода гестации, родов и патогенетически аргументированный комплекс лечебно-профилактических мероприятий для рожениц, страдающих НДСТ, позволят не только улучшить исходы беременности и родов, но и способствуют укреплению здоровья будущего поколения.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми нарушениями, определяющими клиническую картину НДСТ у беременных женщин ретроспективной группы, 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 магниевой 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.

Уровень оксипролина в 12 недель у беременных, страдающих НДСТ значительно превышал таковой у женщин контрольной группы ($p < 0,001$).

На фоне лечения уровень метаболита снижался: к 22 неделям отмечено снижение на 25%, а в 34 недели – соответствовал группе здоровых беременных. Отмечено, что прием препаратов магния приводит к нормализации показателей содержания данного иона в крови к 22 неделям, а в 34 недели наблюдалось его содержание выше нормы (+11,4%). Концентрация магния в крови беременных, страдающих НДСТ, которые не получали терапию препаратом Магне-В6, оставалась низкой в течение всей беременности и достоверно снижалась между 12 и 34 неделями ($P < 0,05$).

Достоверных различий в частоте развития истмико-цервикальной недостаточности и СЗРП в группах пациенток получавших терапию препаратами магния и/или витамином Д и в группе пациенток не получавших препаратов магния и витамина Д не выявлено.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГП – внутриутробная гипоксия плода,

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ДИ – доверительный интервал

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ИЛ-6 – интерлейкин – 6

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

ММР – матричная металлопротеиназа

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ОАП – открытый артериальный проток

ПМК – пролапс митрального клапана

СЗРП – синдром задержки роста плода

СТ – соединительная ткань

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Н.Т. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран [Текст] / Н.Т. Алексеева, А.А. Глухов, А.П. Остроушко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 601 – 608.
2. Амирасланов, ЭЮ. Прогнозирование акушерских осложнений у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Автореф. дис. . канд. мед. наук. [Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова]. – Москва, 2014. – 18 с.
3. Артымук, Н.В. Магний и проблемы репродуктивного здоровья [Текст] / Н.В. Артымук, О.А. Тачкова, В.О. Червов // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 63 – 67.
4. Ахмедли, К.Н. Особенности дефицита макро – и микроэлементов при дисплазии соединительной ткани [Текст] / К.Н. Ахмедли // Современная педиатрия. – 2017. – № 4. – С. 117 – 119.
5. Бадриева, Ю.Н. Особенности течения гестации у женщин с пролапсом митрального клапана на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / Ю.Н. Бадриева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 299.
6. Балакирева, А.И. Социологическое исследование дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / А.И. Балакирева, Л.И. Лавлинская, Е.А. Балакирева // Научно- медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2013. – № 51. – С. 116 – 121.
7. Баранов, В.С. Генетика и эпигенетика дисплазий соединительной ткани [Текст] / В.С. Баранов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 19 – 26.
8. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / М. Бен Салха, Н.Б. Репина //

Российский медико – биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 164 – 172.

9. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией [Текст] / Н.В. Керимкулова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – № 5. – С. 11 – 21.

10. Биндус, О.В. Врожденные пороки сердца как проявление дисплазии соединительной ткани [Текст] / О.В. Биндус // Смоленский медицинский альманах. – 2015. – № 1. – С. 8 – 9.

11. Болгова, С. Б. Индентификация коллагенов на основании электронно – микроскопического анализа [Текст] / С. Б. Болгова, Антипова Л.В. // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 3. – С. 249 – 250.

12. Влияние магния оротата на гистоструктуры и динамику изменений матриксной металлопротеиназы – 9 в стенке внутренних сонных артерий [Текст] / Е.А. Улубиева [и др.] // Патогенез. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 62 – 69.

13. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных [Текст] / Н.В. Керимкулова [и др.] // Земский врач. – 2013. – № 2. – С. 34 – 38.

14. Влияние органического магния на течение беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и состояние здоровья их новорожденных [Текст] / О.С. Широкова [и др.] // Современная медицина и фармацевтика: теория, практика, эксперименты, 2015. – С. 50 – 57.

15. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии соединительной ткани [Текст] / Н.В. Керимкулова [и др.] // Гинекология. – 2013. – № 5. – С. 76 – 82.

16. Гаспаров, А.С. Понятие растяжимости. дисплазия соединительной ткани в практике акушера – гинеколога: трудности диагностики и их преодоление [Текст] / А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, И.А. Бабичева // STATUSPRAESENS. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015. – № 7. – С. 87 – 93.

17. Гистологическая интерпретация степени тяжести дисплазии соединительной ткани в клинической практике [Текст] / Ю.И. Ухов [и др.] // Российский медико – биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2014. – № 4. – С. 29 – 34.
18. Гистологическое исследование тканевых компонентов стенки влагалища человека [Текст] / О.В. Шурыгина [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2014. – № 1. – С. 8 – 12.
19. Грачева, О.Н. Дисплазия соединительной ткани – профилактика гестационных осложнений [Текст] / О.Н. Грачева // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2010. – № 3. – С. 25 – 29.
20. Грачева, О.Н. Особенности обмена оксипролина и магния у беременных с дисплазией соединительной ткани [Текст] / О.Н. Грачева // Аспирантский вестник Поволжья. – 2013. – № 1-2. – С. 86 – 89.
21. Грачева, О.Н. Современные представления о коллагенопатиях (обзор литературы) [Текст] / О.Н. Грачева // Междисциплинарный подход к сохранению репродуктивного здоровья. – 2013. – С. 285 – 293.
22. Громова, О.А. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D – зависимой патологии [Текст] / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, И.К. Томилова // Практическая медицина. – 2017. – № 5. – С. 4 – 11.
23. Громова, О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани [Текст] / О.А. Громова // Дисплазия соединит. ткани. – 2008. – № 1. – С. 23–32.
24. Громова, О.А. Протеомный анализ магний – зависимых белков в системе «мать – плод – ребенок» [Текст] / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.И. Тапильская // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 66 – 76.
25. Гулиева, З.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития невынашивания беременности в ранние сроки [Текст] / З.С. Гулиева, А.М. Герасимов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – № 2. – С. 39 – 42.

26. Гулиева, З.С. Особенности эндометрия у женщин с потерей беременности в анамнезе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / З.С. Гулиева, А.М. Герасимова, Г.Н. Кузьменко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 501.

27. Гулиева, З.С. Структурные и функциональные особенности эндометрия у женщин с потерей беременности ранних сроков в анамнезе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / З.С. Гулиева, А.М. Герасимов, Л.П. Перетятко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 995.

28. Гурбанова, С. Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Гурбанова Самира Рашидовна; [Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова]. – Москва, 2010. – 25 с. : ил. РГБ ОД, 9 10 – 3/4032

29. Дефицит магния и пиридоксина как фактор риска развития ишемической болезни сердца [Текст] / О.А. Громова [др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 10. – С. 55 – 62.

30. Дефицит магния и цинка в проблеме зачатия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Ф.К. Тетелютина [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 64.

31. Дисплазия соединительной ткани в практике врача – кардиолога [Текст] / Л.Т. Пименов [и др.] // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2012. – № 2. – С. 72 – 75.

32. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению [Текст] / Р.О. Демидов [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – № 4. – С. 37 – 40.

33. Дисплазия соединительной ткани: современные представления об этиопатогенезе, классификации, клинической картине, принципы лечения и

профилактики, учебно- методическое пособие [Текст] / С.Н. Стяжкина [и др.]. – Ижевск, 2015. – С. 44.

34. «Диспластический марш» у детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.И. Рябиченко [и др.] // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов молекулярно-клеточные и медико-экологические проблемы компенсации и приспособления. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины». – 2015. – С. 235 – 237.

35. Жарская, О.М. Метод определения группы риска неблагоприятного течения беременности и родов у женщин с наследственными нарушениями соединительной ткани: инструкция по применению: утв. МЗ Республики Беларусь 28.11.2012 г., регистрационный № 128-1012 / О.М. Жарская, Т.Д. Тябут, О.В. Чанова. – Минск, 2012. – С. 15.

36. Здоровье детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в онтогенезе[Текст] / Е.П. Тимофеева [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – С. 20.

37. Земцовский, Э.В. Какой смысл мы вкладываем в понятие «дисплазия соединительной ткани»? [Текст] / Э.В. Земцовский // Здоровье, демография, экология финно – угорских народов. – 2013. – № 2. – С. 28 – 32.

38. Земцовский, Э.В. Общая характеристика наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани [Текст] / Э.В. Земцовский, В.Н. Горбунова // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – № 4 (21). – С. 47 – 55.

39. Значение факторов физиологического повреждения, эмбриоплацентарной дисфункции и синдромов гестационной дезадаптации в формировании гетерогенных вариантов течения беременности в I триместре [Текст] / Ю.В. Тезиков [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2016. – № 1-2. – С. 25 – 33.

40. Иванова, И.И. Особенности течения болезней мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани [Текст] / И.И. Иванова, С. Ф. Гнусаев, Н.Ю. Коваль // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 4. – С. 32 – 36.

41. Камаева, А.Р. Особенности течения беременности и родов у женщин с клиническими маркерами дисплазии соединительной ткани [Текст] / А.Р. Камаева // Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов. – Москва, 2008. – С. 105 – 106.

42. Керимкулова, Н.В. Особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н.В. Керимкулова, Н.В. Никифорова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16. – (Специальный выпуск). – С. 40 – 41.

43. Кесова, М.И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.01 / Кесова Марина Исааковна; [Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова]. – Москва, 2012. – 46 с.

44. Кильдиярова, Р.Р. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей [Текст] / Р.Р. Кильдиярова, Д.Ф. Углова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 4 (24). – С. 38 – 42.

45. Клеменов, А.В. Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани [Текст] / А.В. Клеменов, А.С. Суслов // Лечащий врач. – 2014. – № 4. – С. 83.

46. Клинико-генеалогический метод в диагностике соединительнотканной недостаточности [Текст] / Г.И. Подолынский [и др.] // Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки. – 2014. – № 2 (47). – С. 51 – 59.

47. Клинико-лабораторные маркеры обмена соединительной ткани при гломерулонефрите у детей [Текст] / Т.А. Сираева [и др.] // Нефрология. – 2014. – С. 70 – 76.

48. Клиническая эффективность оротата магния в терапии сердечно – сосудистых заболеваний [Текст] / Г.Г. Шехян [и др.] // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 4. – С. 273 – 278.

49. Клинический опыт применения витамина Д для профилактики осложнений течения беременности [Текст] / Л.И. Мальцева [и др.] // Здоровоохранение Чувашии. – 2015. – № 4. – С. 13 – 18.

50. Козина, О.В. Беременность и роды у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / О.В. Козина // Вопр гинекол акуш и перинатол. – 2007. – № 1. – С. 66 – 69.

51. Комиссарова, А.М. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани [Текст] / А.М. Комиссарова, А.Н. Карачаева, М.И. Кесова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 4 – 8.

52. Комплексное лечение беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / О. Козина [и др.] // Врач. – 2008. – № 10. – С. 92–94.

53. Кондусова, Ю.В. Роль препаратов магния в лечении бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Ю.В. Кондусова // Научный медицинский вестник. – 2016. – № 1. – С. 22 – 29.

54. Кононенко, И.С. Течение беременности и перинатальные исходы родов у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / И.С. Кононенко, М.И. Дедуль // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации Материалы 69-ой научной сессии сотрудников университета. УО «Витебский государственный медицинский университет». – 2014. – С. 154 – 156.

55. Копцева, А.В., Виноградов, А.В. Формирование задержки внутриутробного развития детей, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / А.В. Копцева, А.В. Виноградов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 84 – 90.

56. Кравченко, А.И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани опорно-двигательной системы (диагностика, лечение) [Текст] / А.И. Кравченко // Травма. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 118 – 124.

57. Кравченко, Е.Н. Причины короткой шейки матки и ее роль в инициации преждевременных родов [Текст] / Е.Н. Кравченко [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – № 2. – С. 85 – 88.

58. Краснова, Е.Е. Клинико-функциональные особенности течения острых бронхитов у детей раннего возраста на фоне дисплазии соединительной ткани [Текст] / Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов, А.А. Балдаев // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 101 – 107.

59. Макацария, А.Д. Беременность и роды у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани [Текст] / А.Д. Макацария, Л.С. Юдаева, С.М. // Баймурадова Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». – Москва, 2005. – С. 138 – 139.

60. Марковский, В.Д. Иммуногистохимические особенности коллаген – синтезирующей функции основных структурных компонентов матки плодов от матерей с осложненной беременностью [Текст] / В.Д. Марковский, Л.С. Куприянова, О.Ю. Дегтярь // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 66 – 69.

61. Масленников, А.В. Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / А.В. Масленников, А.Г. Ящук, И.Р. Тимершина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 3. – С. 55 – 58.

62. Масловская, М.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии сердца как предиктор развития нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / М.В. Масловская, В.А. Лоллини // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 68 – 76.

63. Мирошниченко, Е.П. Оксипролин крови при инфаркте миокарда у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] /

Е.П. Мирошниченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – № 4. – С. 60 – 64.

64. Молекулярно-клеточные маркеры дисплазии соединительной ткани [Текст] / А.Е. Сизикова [и др.] // Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы. – Казань, 2014. – С. 200 – 203.

65. Морфологические и иммуногистохимические особенности миометрия при недифференцированной дисплазии соединительной ткани как основа развития акушерских осложнений [Текст] / Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 28 – 32.

66. Морфофункциональная характеристика дермы кожи и ее изменения при старении (обзор литературы) [Текст] / Целуйко С. С. [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 60. – С. 111 – 116.

67. Мравян, С. Р. Особенности течения беременности и родоразрешения у больных с некоторыми дисплазиями соединительной ткани [Текст] / С. Р. Мравян, В.А. Петрухин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 11 – 19.

68. Мубаракшина, О.А. Особенности применения препаратов магния беременными женщинами [Текст] / О.А. Мубаракшина // Фарматека. – 2013. – № 18. – С. 2 – 5.

69. Назаренко, Л.Г. Об акушерских и перинатальных аспектах конституциональной типологии [Текст] / Л.Г. Назаренко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2-2 (62). – С. 76 – 79.

70. Нарушение рецептивности эндометрия при первичном бесплодии женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани и наследственными тромбофилиями [Текст] / А.С. Занозин [и др.] // Архив патологии. – 2016. – Т. 78, № 6. – С. 23 – 29.

71. Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния [Текст] / А.Г. Калачева [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 3. – С. 59.

72. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов [Текст] / Российский кардиологический журн. – 2012. – № 4 (96). – Прил. 1. – С. 32.

73. Наследственные нарушения соединительной ткани: основные диспластические синдромы и фенотипы, тактика ведения больных [Текст] / Н.С. Волчкова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 8 – 16.

74. Наследственные нарушения соединительной ткани: российские рекомендации [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6 (прил. 5). – С. 24.

75. Насыщенность организма витамином Д при угрозе прерывания беременности [Текст] / Л.В. Ширинян [и др.] // Трансляционная медицина. – 2013. – № 5. – С. 11 – 17.

76. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек при сроке гестации 22–36 недель [Текст] / М.Г. Николаева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 22. – С. 18 – 28.

77. Некоторые биохимические показатели в диагностике наследственных коллагенопатий [Текст] / Т.А. Аскерова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 8. – С. 48 – 51.

78. Нестеренко, З.В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века [Текст] / З.В. Нестеренко // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1 (5) – С. 17 – 23.

79. Нечаева, Г.И. Основные направления в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Г.И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 8. – С. 70.

80. Нечаева, Г.И. Терапия препаратами магния при первичном пролапсе митрального клапана [Текст] / Г.И. Нечаева, И.В. Друк, О.В. Тихонова // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С. 2–7.

81. Николаева, М.Г. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек при сроке гестации 22–36 недель [Текст] / М.Г. Николаева, Г.В. Сердюк // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 22. – С. 18 – 28.
82. Новикова, С.В. К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности [Текст] / С.В. Новикова // РМЖ. – 2014. – № 14. – С. 1030 – 1033.
83. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности [Текст] / Л.И. Мальцева [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5. – С. 18 – 21.
84. Обеспеченность витамином D пациенток с преэклампсией [Текст] / Э.Н. Васильева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 7.
85. Омеляненко, Н.П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) [Текст] / Под ред. С. П. Миронова. – М.: Известия, 2009. – Т.1. – 379 с.
86. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения [Текст] / Г.И. Нечаева [и др.] // Терапия. – 2015. – № 1. – С. 29 – 36.
87. Особенности биохимических показателей крови у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н.В. Керимкулова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – № 4. – С. 69 – 70.
88. Особенности состояния здоровья новорожденных в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности [Текст] / Э.Н. Васильева [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – № 5. – С. 691 – 696.
89. Оценка информативности методов определения содержания магния в организме на примере пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани [Текст] / О.В. Тихонова [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 1 (15). – С. 19 – 24.

90. Павлов, С. Б. Роль обменных процессов соединительной ткани в развитии патологических процессов различной степени тяжести в ободочной кишке [Текст] / С. Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – № 2. – С. 133 – 136.

91. Патоморфология последов женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / О.П. Сарыева, А.П. Вахромеев, Л.П. Перетятко // Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии Материалы Всероссийской конференции молодых специалистов. – 2017. – С. 184 – 186.

92. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н.Е. Кан [и др.] //Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 54 – 57.

93. Погожева, А.В. Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани [Текст] / А.В. Погожева // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 61 – 65.

94. Показатели метаболизма коллагена I типа в крови женщин при различных вариантах течения беременности [Текст] / А.В. Шестопапов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 393 – 398.

95. Полиморфизм генов коллагена 3-го типа и рецептора эстрогена – альфа у женщин с пролапсом гениталий [Текст] / Е.С. Ли [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – № 4. – С. 12 – 18.

96. Порываева, М. Ю. Особенности течения беременности и родов у женщин с осложненными формами дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф. дисс. . канд. мед. наук: 14.00.01 / Порываева Марина Юрьевна. – Москва, 2012.

97. Потехина, Ю.П. Структура и функции коллагена [Текст] / Ю.П. Потехина // Российский остеопатический журнал. – 2016. – № 1-2 (32 – 33). – С. 87 – 99.

98. Препараты магния в комплексном лечении невынашивания беременности [Текст] / Ю.Э. Доброхотова [и др.] // РМЖ. – 2017. – № 32. – С. 116 – 120.

99. Причины короткой шейки матки и ее роль в инициации преждевременных родов [Текст] / Е.Н. Кравченко [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – № 2. – С. 85 – 88.

100. Роль дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике [Текст] / А.С. Гаспаров [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 6. – С. 897 – 904.

101. Роль коморбидной патологии с учетом диспластического синдрома в практике хирурга и гинеколога [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 14 – 19.

102. Роль магния в генезе и профилактике невынашивания беременности [Текст] / Л.Н. Унанян [и др.] // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 76 – 79.

103. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии акушерских осложнений [Текст] / И.В. Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – № 15. – С. 44 – 52.

104. Рыжков, С. В. Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с осложненными кардиальными формами [Текст] / С. В. Рыжков, М.Ю. Порываева, О.Г. Бережная // Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10-3. – С. 509–510.

105. Серов, В.Н. Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии. Доказательные исследования [Текст] / В.Н. Серов, Н.В. Керимкулова, И.Ю. Торшин / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – № 11 (4). – С. 62 – 72.

106. Смольнова, Т.Ю. Диагностика и тактика ведения больных с дисплазией соединительной ткани в акушерстве и гинекологии [Текст] / Т.Ю. Смольнова, Л.В. Адамян // РМЖ. – 2010. – № 6. – С. 41 – 46.

107. Смольнова, Т.Ю. Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани [Текст] / Т.Ю. Смольнова // Клиническая медицина. – 2013. – № 10. – С. 43 – 48.

108. Совершенствование диспансерного наблюдения детей с различной степенью дисплазии соединительной ткани [Текст] / Г.А. Сидоров // Вестник новых мед технол. – 2010. – № 4. – С. 136 – 139.

109. Соколов, В.А. Диагностика дисплазии соединительной ткани неклассифицированного типа [Текст] / В.А. Соколов, Г.И. Подолинный // Вестник приднестровского университета. серия: медико-биологические и химические науки. – 2013. – № 2. – С. 63 – 67.

110. Соколова, М.Ю. Экстрагенитальная патология у беременных: руководство для врачей [Текст] / Соколова М.Ю. – М.: ООО МИА, 2011. – 336 с.

111. Соотношения риска прогрессирования фетоплацентарной недостаточности с различными нарушениями вегетативного статуса беременных [Текст] / Т.Ю. Кипчатова [и др.] // Саратовский научно – медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 455 – 459.

112. Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием [Текст] / Е.Д. Дубинская [и др.] // Врач. – 2010. – № 7. – С. 43–46.

113. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / И.И. Иванова [и др.] // Экология человека. – 2016. – № 3. – С. 24 – 29.

114. Стратификация беременных на ранних сроках гестации путем объективизации факторов «физиологической альтерации», механизмов гестационной адаптации и эмбриоплацентарной дисфункции [Текст] / Ю.В. Тезиков [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2016. – № 4 (4). – С. 6 – 13.

115. Стрюк, Р.И. Диагностика и лечение сердечно – сосудистых заболеваний при беременности [Текст] / Р.И. Стрюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – С. 40.

116. Стяжкина, С.Н. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани [Текст] / С.Н. Стяжкина // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6. – С. 73.

117. Субханкулова, А.Ф. Ведение беременных с малыми аномалиями развития сердца [Текст] / А.Ф. Субханкулова, Н.С. Волчкова, С.Ф. Субханкулова // Дневник казанской медицинской школы. – 2016. – № 3. – С. 67 – 70.

118. Сюсюка, В.Г. Акушерские и перинатальные исходы у женщин с недифференцированными дисплазиями соединительной ткани [Текст] / В.Г. Сюсюка // IV съезд терапевтов Забайкальского края Сборник научных трудов. – ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ», 2016. – С. 105 – 106.

119. Сюсюка, В.Г. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани: особенности течения беременности и родов [Текст] / В.Г. Сюсюка // Научный медицинский вестник Югры. – 2014. – № 1-2 (5 – 6). – С. 193 – 196.

120. Тетруашвили, Н.К. Использование цитрата магния позволяет осуществлять профилактику преждевременных родов у беременных с высоким риском невынашивания [Текст] / Н.К. Тетруашвили, О.А. Громова, В.Н. Серов // РМЖ. – 2012. – Т. 20, № 17. – С. 846 – 851.

121. Тимофеева, Е.П. Здоровье детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в онтогенезе [Текст] / Е.П. Тимофеева [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – С. 20.

122. Тихомирова, Н.Ю. Распространенность костно-суставных признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста [Текст] / Н.Ю. Тихомирова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения. – 2015. – № 2 (15). – С. 59 – 63.

123. Тихомирова, Н.Ю. Оценка качества жизни у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артралгиями по опроснику SF-36 [Текст] / Н.Ю. Тихомирова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-6. – С. 1191 – 1194.

124. Трисветова, Е.Л. Клинические проявления при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / Е.Л. Трисветова // Здоровоохранение. – 2007. – № 4. – С. 46–49.

125. Турбанова, С. Р. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности [Текст] / С. Р. Турбанова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». – Москва, 2007. – С. 63 – 64.

126. Тышкевич, О.С. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современного акушерства. Обзор литературы / О.С. Тышкевич, Е.Н. Кравченко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 3. – С. 4 – 8.

127. Углова Д.Ф. Дисплазия соединительной ткани – основа сердечно – сосудистой патологии женщин и их новорожденных детей [Текст] / Д.Ф. Углова // V Пичугинские чтения. Актуальные проблемы современной педиатрии Материалы российской научно – практической конференции с международным участием, посвященной 95-летию пермской педиатрической школы, 2017. – С. 359 – 367.

128. Углова, Д.Ф. Перинатальные исходы у беременных с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.: 14.01.01 / Углова Диляра Фирдависовна; [Место защиты: ГОУВПО "Волгоградский государственный медицинский университет"]. – Волгоград. – 2013. – 24 с.

129. Феномен генерализованной цитопатии у пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов – как фенотипическое проявление синдрома дисплазии соединительной ткани на тканевом уровне [Текст] / Т.Ю. Смольнова [и др.] // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 44– 48.

130. Фофанова, И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией [Текст] / И.Ю. Фофанова // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 102 – 109.

131. Фролов, А.Л. Роль маркеров дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности при беременности [Текст] /А.Л.

Фролов, В.А. Кулавский, М.В. Никифорова//Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 3. – С. 54 – 56.

132. Ханзадян, М.Л. Генетические основы патобиохимических особенностей соединительной ткани больных с пролапсом гениталий [Текст] / М.Л. Ханзадян, В.Е. Радзинский // Гинекология. – 2017. – № 6. – С. 38 – 42.

133. Хашукоева, А.З. Роль магния в жизни женщины [Текст] / А.З. Хашукоева, С. А. Хлынова, З.З. Хашукоева // Лечащий врач. – 2015. – № 3. – С. 76 – 87.

134. Целуйко, С.С. Иммуноцитохимическая характеристика типов коллагена соединительной ткани биоптатов бронхов больных с дисплазией органов дыхания [Текст] / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 38. – С. 36 – 42.

135. Экспрессия матриксных металлопротеиназ в ткани плаценты зависит от выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / Е.А. Дубова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 7. – С. 123 – 127.

136. Ящук, А.Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / А.Г. Ящук // Практическая медицина. – 2016. – № 1. – С. 37 – 40.

137. A randomized trial of vitamin D(3) supplementation in children:dose – response effects on vitamin D metabolites and calcium absorption / R.D. Lewis [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – № 98(12). – P. 4816 – 4825.

138. A systematic review and meta – analysis of candidate gene association studies of lower urinary tract symptoms and pelvic organ propapse in women / R. Cartwright [et al.] // Int. Urogyn. J. – 2013. – Vol. 24, suppl. 1. – P. 2–3.

139. Analytical measurement and clinical relevance of vitamin D(3) C3 – epimer / D. Bailey [et al.] // Clin Biochem. – 2013. – Vol. 46. – P. 190 – 196.

140. Association between maternal serum 25 – hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta – analysis of observational studies / F. Aghajafari [et al.] // BMJ. – 2013. – Vol. 346. – P. 1169.

141. Burris, H., Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small – for – gestational age in black and white infants // *Ann Epidemiol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 581 – 586.
142. Chesney, RW. Vitamin D and The Magic Mountain: the anti – infectious role of the vitamin / R.W. Chestney // *J Pediatr.* 2010. – Vol.156. – P. 698 – 703. – doi: 10.1016/i. jped.2010.02.002 PMID: 20385316
143. Collagen type 3 alpha 1 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse / H.Y. Chen [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2008. – №103(1). – P. 55 – 58.
144. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. The recommendations of the CSC, 2013. – 40 p.
145. Evaluation of demographic, clinical characteristics, and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women / K.F. Martins [et al.] // *Neurourol Urodynam.* – 2011. – Vol. 30. – P. 1325 – 1328.
146. Feingold, K.R. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis / K.R. Feingold // *J. Lipid Res.* – 2007. – Vol. 48, № 12. – P. 2531 – 2546.
147. First trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes: nested case – control study / A.M. Baker [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2012. – № 28(2) – P. 164 – 168.
148. Global remodelling of cellular microenvironment due to loss of collagen VII / V. Kuttner [et al.] // *Mol Syst Biol.* – 2013. – Vol. 9. – P. 657.
149. Goodman, C. P53 tumor supressor factor, plasminogen, activator inhibitor and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and reccurent implantation failure / C. Goodman, R.S. Jeyendran, C.B. Coulam // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92, № 2. – P. 494 – 498.
150. Heaney, R.P. Vitamin D in health and disease / R.P. Heaney // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* – 2008. – Vol. 3(5). – P. 1535 – 1541. – doi: 10.2215/cjn.01160308.
151. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue / P. Beighton [et al.] // *Am. J. of Med. Genetics.* – 1988. – Vol. 29. – P. 581 – 594.

152. James, M. F. M. Magnesium in obstetrics / M.F. James // Best Pract. & Res. Clin. Obst. & Gyn. – 2010. – № 3 (24). – P. 327 – 337.
153. Levi-Schaffer, F. Inhibition of proliferation of psoriatic and healthy fibroblasts in cell culture by selected Dead – sea salts / F. Levi-Schaffer // Pharmacology. – 1996. – Vol. 52. – P. 321 – 329.
154. Loss of collagen VII is associated with reduced transglutaminase 2 abundance and activity / V. Kuttner [et al.] // J Invest Dermatol. – 2014. – Vol. 134, № 9. – P. 2381 – 2389.
155. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small – for – gestational age births in white women / L. Bodnar [et al.] // J Nutrition. – 2010. – Vol. 140. – P. 999 – 1006.
156. Mortensen, J.H. Chapter 7 – Type VII Collagen / J.H. Mortensen, M.A. Karsdal // Structure, Function and Biomarkers. – 2016. – P. 57 – 60.
157. Proceedings of the rank forum on vitamin D / S.A. Lanham – New [et al.] // British Journal of Nutrition. – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 144 – 156. – doi: 10.1017/s0007114510002576.
158. Romero, R. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM) / R. Romero // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – № 203 (4). – P. 361.e1 – 361.
159. Schreiner, L. Urethral prolapse in premenopausal, healthy adult woman / L. Schreiner, C.C. Nygaard, A. Anschau // Int. Urogyn. J. – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 353 – 354.
160. Significant linkage evidence for a predisposition gene for pelvic floor disorders on chromosome 9q21 / K. Allen-Brady [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 84. – P. 678 – 682.
161. Van Ballegooijen, AJ. Vitamin D metabolites and bone mineral density / AJ. van Ballegooijen, C. Robinson – Cohen, R. Katz // The multi-ethnic study of atherosclerosis. Bone. – 2015. – № 78. – P. 186 – 193.

162. Vascular endothelial growth factor polymorphisms (–460C/T, +405G/C, and 936 C/T) and endometriosis: their influence on vascular endothelial growth factor expression / R. Cosin [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92, № 4. – P. 1214 – 1220.

163. Vitamin D and the regulation of placental inflammation / N.Q. Liu [et al.] // *Journal of Immunology.* – 2011. – Vol. 186, № 10. – P. 5968 – 5974. – doi: 10.4049/jimmunol.1003332.

164. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth / S. Lewis [et al.] // *Molecular Nutrition and Food Research.* – 2010. – Vol. 54, № 8. – P. 1092 – 1102. – doi: 10.1002/mnfr.201000044.

165. Wehr, E. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women pilot study / E. Wehr, T.R. Pieber, B. Obermayer-Pietsch // *J Endocrinol Invest.* – 2011. – Vol. 34, № 10. – P. 757 – 763.

166. Yaar, M. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function / M. Yaar, B.A. Gilchrest // *Clin. Geriatr. Med.* – 2001. – Vol. 17, № 4. – P. 617 – 630.

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

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

169. Фадеева, Т.С. Анализ течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Фадеева // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2009. – Т. XVI, № 2. – С. 106–107.

170. Фадеева, Т.С. Применение магния в клинике невынашивания беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Фадеева // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2009. – Т. XVI, №4. – С. 68–70.

171. Фадеева, Т.С. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «STEPDST»: №2010617435 от 2010 г.: [Программный продукт].

172. Лукина, Т.С. Математическое прогнозирование недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / Т.С. Лукина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XVI, №4. – С. 69–70.

173. Хромушин, В.А. Оптимизация базы данных для многофакторного анализа с помощью алгебраической модели конструктивной логики [Текст] / В.А. Хромушин, Т.С. Лукина, О.В. Хромушин, Д.В. Пацукова // Вестник новых медицинских технологий (Электронный журнал). – 2014. – Т.8, №1. – С. 9

174. Лукина, Т.С. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С.Лукина, О.Г.Павлов // Вестник новых медицинских технологий (Электронный журнал). – 2014. – Т.8, №1. – С. 5.

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

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

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

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

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

180. Фадеева, Т.С. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани при привычном невынашивании беременности [Текст] / 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.

181. Фадеева, Т.С. Особенности дисплазии соединительной ткани сердца при беременности [Текст] / Т.С. Фадеева. // VII Всероссийская университетская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов по медицине. Сборник материалов. – Тула, 2008. – С. 177–178.

182. Фадеева, Т.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и женское бесплодие [Текст] / Т.С. Фадеева // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2009. – С. 287–288.

183. Фадеева, Т.С. Оценка уровня оксипролина в моче у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / 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.

184. Фадеева, Т.С. Висцеральные фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани у мужчин [Текст] / Т.С. Фадеева // Научно-практическая конференция профессорского–преподавательского состава ТулГУ. Сборник научных трудов. – Тула, 2009. – С. 98–99.

185. Фадеева, Т.С. Особенности беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Фадеева // Научно-практическая конференция профессорского–преподавательского состава ТулГУ. Сборник научных трудов. – Тула, 2009. – С. 100-101.

186. Фадеева, Т.С. Современные представления о дисплазии соединительной ткани [Текст] / Т.С. Фадеева // Научно-практическая конференция профессорского преподавательского состава ТулГУ. Сборник научных трудов. – Тула, 2009. – С. 101–106.

187. Фадеева, Т.С. Морфологические особенности плаценты и плодных оболочек у родильниц с дисплазией соединительной ткани [Текст] / 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.

188. Фадеева, Т.С. Значение маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани при женском бесплодии [Текст] / Т.С. Фадеева // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2011. – С. 287–288.

189. Лукина, Т.С. Организационные мероприятия по выявлению признаков и маркеров дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков [Текст] / Т.С. Лукина // Приоритетные направления развития науки и образования Сборник материалов V Международной научно-практической конференции. – Чебоксары, 2015. – С. 105–106.

190. Лукина, Т.С. Социальная проблема нейроэндокринной дисфункции у женщин репродуктивного возраста с недифференцированной дисплазией соединительной: Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции [Текст] / Т.С. Лукина, Т.В. Честнова. – Самара, 2015. – С. 115–117.

191. 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.

192. 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 [Текст] / Т.С. Лукина // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Казань, 2015. – С. 68–69.

193. Лукина, Т.С. Оптимизация математического моделирования и прогнозирования анализа течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Лукина // Новое слово в науке: перспективы развития IV Международная научно-практическая конференция. – Чебоксары, 2015. – С. 78–79.

194. Лукина, Т.С. Организационно-скрининговые мероприятия по выявлению признаков дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков [Текст] / Т.С. Лукина // Клинический опыт Двадцатки. – 2015. – № 3 (27). – С. 42–44.

195. Лукина, Т.С. Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Лукина // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. – № 44-45. – С. 6–10.

196. Лукина, Т.С. Математическое моделирование путем создания программы шаг к дисплазии соединительной ткани [Текст] / Т.С. Лукина // Научная дискуссия: инновации в современном мире. – 2015. – № 7 (38). – С. 124–127.

197. Лукина, Т.С. Магниева терапия – основа жизни для женщин с маркерами дифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Лукина // Научная дискуссия: инновации в современном мире. – 2015. – № 7 (38). – С. 128–132.

198. Лукина, Т.С. Оптимизация беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани сердца [Текст] / Т.С.

Лукина // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. – 2015. – № 3 (5). – С. 69–70.

199. Лукина, Т.С. Оптимизация и моделирование недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия [Текст] / Т.С. Лукина // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. – 2015. – № 3 (5). – С. 70–71.

200. Лукина, Т.С. Прогнозирование дисплазии соединительной ткани путем создания программы «STEP DST» [Текст] / Т.С. Лукина // Образование и наука в современных условиях. – 2015. – № 3. – С. 38–39.

201. Лукина, Т.С. Преемственность терапии магнием у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Лукина // Образование и наука в современных условиях. – 2015. – № 3. – С. 39–41.

202. Лукина, Т.С. Распространенность маркеров синдрома недифференцированной дисплазией соединительной ткани среди первородящих женщин и их мужей [Текст] / Т.С. Лукина // Образование и наука в современных условиях. – 2015. – № 3. – С. 41–42.

203. Лукина, Т.С. Магний – основа жизни и здоровья у женщин с маркерами недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Лукина // Образование и наука в современных условиях. – 2015. – № 3. – С. 42–44.

204. Лукина, Т.С. Медико-организационные мероприятия по улучшению качества и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Лукина // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 172–177.

205. Лукина, Т.С. Анализ течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Лукина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 50.

206. Фадеева, Т.С. Преимущество магниевой терапии для женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Фадеева //

Сборник материалов 8-й научно-практической конференции. Приоритетные направления развития науки и образования. – Чебоксары, 2016. – № 1 (8). – С 91–93.

207. Фадеева, Т.С. Оксипролин как главный маркер у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.С. Фадеева // Сборник материалов 8 –й научно-практической конференции. Приоритетные направления развития науки и образования. – Чебоксары, 2016. – № 1 (8). – С 94–95.

208. Фадеева, Т.С. Влияние степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение беременности [Текст] / Т.С. Фадеева, М.В. Молоканова, О.Г. Павлов // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). – 2019. – № 3. – С. 12–17.

209. Фадеева, Т.С. Роль степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани в течении родов и раннего послеродового периода [Текст] / Т.С. Фадеева, В.Э. Геймерлинг, А.С. Юдина // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). – 2019. – № 4. – С. 7–12.

210. Фадеева, Т.С. Значимость степени тяжести дисплазии соединительной ткани матерей в состоянии здоровья новорожденных [Текст] / Т.С. Фадеева, М.В. Молоканова, А.С. Юдина // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). – 2019. – № 5. – С. 21–26.

211. Фадеева, Т.С. Влияние витамина Д в сыворотке крови беременных с НДСТ на течение и исход беременности [Текст] / Т.С. Фадеева // Научные исследования и современное образование. Сборник материалов IV Международной научно-практической конференции / Редкол. О.Н. Широков [и др.]. – Москва 018. – С. 43–54. (БАК)

212. Фадеева, Т.С. Дисплазия соединительной ткани [Текст]: монография / Т.С. Фадеева. – Чебоксары: Издательство: Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «Среда», 2018. – 76 с. – ISBN 978-5-6042304-4-2 (БАК).

213. 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.

Приложение А

Программа предназначена для расчета степени НДС на основании введенных данных и рассчитана на работу в операционной среде не ниже Windows 2000. Написана на языке Delphi 5.0 с использованием стандартных компонентов.

Программа с интуитивно-понятным интерфейсом, где пользователем отмечаются поля с соответствующими значениями. При выборе на кнопки перехода по записям, расчета – поля автоматически заносятся в базу данных. Формат базы данных dBase. Название DST.dbf. Описание полей представлено в приложении А.

После заполнения полей «ФИО», «Возраст» пользователю предлагается заполнить остальные формы, доступ к которым открывается после выбора соответствующей кнопки.

При открытии формы (пример кода, которой в приложении В), напротив кнопки «Выбор формы», ставится отметка. Это сделано для визуального контроля уже заполненной формы.

После заполнения всех форм, при нажатии на кнопку «Рассчитать», производится расчет по заранее составленному алгоритму. Итогом является определение степени НДС и занесение результата в базу данных.

Записи в базе можно повторно редактировать, удалять. Также по каждой записи в базе данных можно получить распечатку в удобном для пользователя виде, формат которой и исходный текст представлены в приложении Д.

Исходный код основного модуля представлен в Приложении А.

Пример экранных форм, используемых в программе, представлен в приложении Б.

Исходный код

```
unit Unit1;
interface
uses
Windows, Messages, SysUtils, Classes, Graphics, Controls, Forms, Dialogs,
ComCtrls, StdCtrls, ActnList, Unit2, ExtCtrls, Db, Halcn6DB, Halcn6Nv,
Grids, DBGrids, Mask, DBCtrls, DBTables, OleServer, Word97;
type
TForm1 = class(TForm)
Label1: TLabel;
Label2: TLabel;
tbutton1: TButton;
Button1: TButton;
Button2: TButton;
Button3: TButton;
Button4: TButton;
Button5: TButton;
Button7: TButton;
Button8: TButton;
Button9: TButton;
Button10: TButton;
Button11: TButton;
Button12: TButton;
Button13: TButton;
GroupBox1: TGroupBox;
CheckBox1: TCheckBox;
CheckBox2: TCheckBox;
CheckBox3: TCheckBox;
CheckBox4: TCheckBox;
CheckBox5: TCheckBox;
CheckBox6: TCheckBox;
CheckBox7: TCheckBox;
CheckBox8: TCheckBox;
CheckBox9: TCheckBox;
CheckBox10: TCheckBox;
```

CheckBox11: TCheckBox;
CheckBox12: TCheckBox;
HalcyonDataSet1: THalcyonDataSet;
DataSource1: TDataSource;
DBEdit1: TDBEdit;
DBEdit2: TDBEdit;
DBEdit3: TDBEdit;
Label5: TLabel;
Label6: TLabel;
DBEdit4: TDBEdit;
Button6: TButton;
DBText1: TDBText;
HalcyonDataSet1FAM: TStringField;
HalcyonDataSet1IMA: TStringField;
HalcyonDataSet1OTC: TStringField;
HalcyonDataSet1YAR: TSmallintField;
HalcyonDataSet1STEPEN: TStringField;
HalcyonDataSet1SKL1: TStringField;
HalcyonDataSet1SKL2: TStringField;
HalcyonDataSet1SKL3: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SKL4: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SKL5: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SKL6: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SKL7: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SKIN1: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SKIN2: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SKIN3: TBooleanField;
HalcyonDataSet1MYSHMAS1: TStringField;
HalcyonDataSet1SUSTV1: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SUSTV2: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SUSTV3: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SUSTV4: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SUSTV5: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SUSTV6: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SUSTV7: TBooleanField;

HalcyonDataSet1SUSTV8: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SUSTV9: TBooleanField;
HalcyonDataSet1ZRN1: TStringField;
HalcyonDataSet1ZRN2: TBooleanField;
HalcyonDataSet1ZRN3: TBooleanField;
HalcyonDataSet1HEART1: TBooleanField;
HalcyonDataSet1HEART2: TBooleanField;
HalcyonDataSet1HEART3: TBooleanField;
HalcyonDataSet1HEART4: TBooleanField;
HalcyonDataSet1HEART5: TBooleanField;
HalcyonDataSet1SOSUD1: TBooleanField;
HalcyonDataSet1LEGK1: TBooleanField;
HalcyonDataSet1LEGK2: TBooleanField;
HalcyonDataSet1LEGK3: TBooleanField;
HalcyonDataSet1LEGK4: TBooleanField;
HalcyonDataSet1POLV1: TBooleanField;
HalcyonDataSet1POLV2: TBooleanField;
HalcyonDataSet1POLV3: TBooleanField;
HalcyonDataSet1POLV4: TBooleanField;
HalcyonDataSet1BIOHIM1: TStringField;
HalcyonDataSet1BOIHIM2: TStringField;
HalcyonDataSet1ZLD1: TBooleanField;
HalcyonDataSet1ZLD2: TBooleanField;
HalcyonDataSet1ZLD3: TBooleanField;
HalcyonDataSet1ZLD4: TBooleanField;
HalcyonDataSet1ZLD5: TBooleanField;
HalcyonDataSet1ZLD6: TBooleanField;
HalcyonDataSet1REPR1: TBooleanField;
HalcyonDataSet1REPR2: TBooleanField;
HalcyonDataSet1REPR3: TBooleanField;
HalcyonDataSet1REPR4: TBooleanField;
HalcyonDataSet1REPR5: TBooleanField;
HalcyonDataSet1COLOR: TStringField;
Button14: TButton;
Button15: TButton;

```

Button17: TButton;
Label3: TLabel;
Button18: TButton;
Button19: TButton;
Button20: TButton;
Button21: TButton;
procedure tbutton1Click(Sender: TObject);
procedure Button1Click(Sender: TObject);
procedure Button2Click(Sender: TObject);
procedure Button3Click(Sender: TObject);
procedure Button4Click(Sender: TObject);
procedure Button5Click(Sender: TObject);
procedure Button7Click(Sender: TObject);
procedure Button8Click(Sender: TObject);
procedure Button9Click(Sender: TObject);
procedure Button10Click(Sender: TObject);
procedure Button11Click(Sender: TObject);
procedure Button12Click(Sender: TObject);
procedure Button13Click(Sender: TObject);
procedure HalcyonDataSet1AfterInsert(DataSet: TDataSet);
procedure Button6Click(Sender: TObject);
procedure Button14Click(Sender: TObject);
procedure Button15Click(Sender: TObject);
procedure Button16Click(Sender: TObject);
procedure FormCreate(Sender: TObject);
procedure HalcyonDataSet1AfterScroll(DataSet: TDataSet);
procedure Button17Click(Sender: TObject);
procedure Button20Click(Sender: TObject);
procedure Button19Click(Sender: TObject);
procedure Button21Click(Sender: TObject);
procedure Button18Click(Sender: TObject);
private
{ Private declarations }
public
{ Public declarations }

```

```
end;
var
Form1: TForm1;
fr: string;
implementation
uses Unit3, Unit4, Unit5, Unit6, Unit7, Unit8, Unit9, Unit10, Unit11,
Unit12, Unit13, Unit14, Unit15, Unit16, Unit17;
{$R *.DFM}
procedure TForm1.tbutton1Click(Sender: TObject);
begin
form3.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button1Click(Sender: TObject);
begin
close
end;
procedure TForm1.Button2Click(Sender: TObject);
begin
form4.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button3Click(Sender: TObject);
begin
form5.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button4Click(Sender: TObject);
begin
form6.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button5Click(Sender: TObject);
begin
form7.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button7Click(Sender: TObject);
begin
form8.showmodal;
```

```

end;
procedure TForm1.Button8Click(Sender: TObject);
begin
form9.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button9Click(Sender: TObject);
begin
form10.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button10Click(Sender: TObject);
begin
form11.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button11Click(Sender: TObject);
begin
form12.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button12Click(Sender: TObject);
begin
form13.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button13Click(Sender: TObject);
begin
form14.showmodal;
end;
procedure TForm1.Button6Click(Sender: TObject);
begin
HalcyonDataSet1.Edit;
if
HalcyonDataSet1.FieldByName('REPR5').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('REPR4').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD4').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD5').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD6').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('POLV3').AsBoolean or

```

```

HalcyonDataSet1.FieldByName('POLV4').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('LEGK4').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('HEART4').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('HEART5').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV9').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV8').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV7').AsBoolean or
(HalcyonDataSet1.FieldByName('BIOHIM1').AsString = '3') or
(HalcyonDataSet1.FieldByName('BOIHIM2').AsString = '3')or
(HalcyonDataSet1.FieldByName('SKL1').AsString = '3')or
(HalcyonDataSet1.FieldByName('SKL2').Asstring = '3')or
(HalcyonDataSet1.FieldByName('MYSHMAS1').Asstring = '3')
then begin
HalcyonDataSet1.FieldByName('STEPEN').AsString:= 'Тяжелая';
HalcyonDataSet1.FieldByName('color').AsString:= 'Красный';
dbtext1.Color:= clred
end
else begin
if
HalcyonDataSet1.FieldByName('REPR1').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('REPR2').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('REPR3').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD1').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD2').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD3').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('POLV2').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('LEGK3').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('HEART3').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('ZRN3').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV5').AsBoolean or
HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV6').AsBoolean or
(HalcyonDataSet1.FieldByName('SKL1').AsString = '2')or
(HalcyonDataSet1.FieldByName('SKL2').Asstring = '2')or
(HalcyonDataSet1.FieldByName('BIOHIM1').AsString = '2') or
(HalcyonDataSet1.FieldByName('ZRN1').Asstring = '2') or

```

```

(HalcyonDataSet1.FieldByName('BOIHIM2').AsString = '2')or
(HalcyonDataSet1.FieldByName('MYSHMAS1').AsString = '2')
then begin
HalcyonDataSet1.FieldByName('STEPEN').AsString:= 'Средняя';
HalcyonDataSet1.FieldByName('color').AsString:= 'Желтый';
dbtext1.Color:= clYellow
end
else begin
HalcyonDataSet1.FieldByName('STEPEN').AsString:= 'Легкая';
HalcyonDataSet1.FieldByName('color').AsString:= 'Зеленый';
dbtext1.Color:= clGreen
end;
HalcyonDataSet1.post;
end;
end;
procedure TForm1.Button14Click(Sender: TObject);
begin
form1.CheckBox1.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox2.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox3.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox4.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox5.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox6.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox7.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox8.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox9.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox10.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox11.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox12.State:= cbUnchecked;
HalcyonDataSet1.insert;
end;
procedure TForm1.Button15Click(Sender: TObject);
begin
form15.showmodal;
end;

```

```

procedure TForm1.Button16Click(Sender: TObject);
begin
form16.QuickRep1.Preview;
end;

procedure TForm1.FormCreate(Sender: TObject);
begin
HalcyonDataSet1.Close;
HalcyonDataSet1.DatabaseName:= ExtractFilePath(Application.ExeName);
HalcyonDataSet1.Active:= True;
end;

procedure TForm1.HalcyonDataSet1AfterScroll(DataSet: TDataSet);
begin
if HalcyonDataSet1.FieldByName('Color').AsString = 'Красный' then
DBText1.Color:= clRed
else if HalcyonDataSet1.FieldByName('Color').AsString = 'Желтый' then
DBText1.Color:= clYellow
else if HalcyonDataSet1.FieldByName('Color').AsString = 'Зеленый' then
DBText1.Color:= clGreen
else
DBText1.Color:= clBtnFace;
end;

procedure TForm1.Button17Click(Sender: TObject);
begin
form1.CheckBox1.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox2.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox3.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox4.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox5.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox6.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox7.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox8.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox9.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox10.State:= cbUnchecked;
form1.CheckBox11.State:= cbUnchecked;
HalcyonDataSet1.Prior;

```

```
end;

procedure TForm1.Button20Click(Sender: TObject);
begin
    form1.CheckBox1.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox2.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox3.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox4.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox5.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox6.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox7.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox8.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox9.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox10.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox11.State:= cbUnchecked;
    HalcyonDataSet1.Last;
end;

procedure TForm1.Button19Click(Sender: TObject);
begin
    form1.CheckBox1.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox2.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox3.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox4.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox5.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox6.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox7.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox8.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox9.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox10.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox11.State:= cbUnchecked;
    HalcyonDataSet1.First;
end;

procedure TForm1.Button21Click(Sender: TObject);
begin
    if not HalcyonDataSet1.IsEmpty
    then
```

```
HalcyonDataSet1.Delete
else
end;
procedure TForm1.Button18Click(Sender: TObject);
begin
    form1.CheckBox1.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox2.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox3.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox4.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox5.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox6.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox7.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox8.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox9.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox10.State:= cbUnchecked;
    form1.CheckBox11.State:= cbUnchecked;
    HalcyonDataSet1.Next;
end;
end.
```

Приложение Б

Вид основной экранной формы и диалоговых окон

Степень ДСТ

Фамилия
Имя
Отчество
Возраст: 0

Новая

Предыдущая запись Следующая запись

Начало списка Конец списка

Выход

Степень ДСТ
Средняя

Расчитать

Весь список

Удалить запись

- ☐ Скелетные изменения
- ☐ Изменение со стороны кожи
- ☐ Изменение мышечной системы
- ☐ Патология суставов
- ☐ Патология органов зрения
- ☐ Поражение сердечно-сосудистой системы
- ☐ Поражение сосудов
- ☐ Поражение бронхо-легочной системы
- ☐ Поражение мочеполовой системы
- ☐ Биохимические методы
- ☐ Поражение желудочно-кишечного тракта
- ☐ Репродуктивная функция

Так как в программе для диалога с пользователем использованы однотипные диалоговые окна, ниже, в качестве примера, представлено одно из них.

Скелетные измене...

Индекс массы тела Варги

☐1.5 ☒ 1.5 ☐ 1.5

Плоскостопие

☐25 ☒ 25 - 29 ☐ 29.....

☐ Долихостеномелия

☐ Арахнодактелия

Патология позвоночника

☒ лордоз

☐ кифоз

☐ сколиоз

Принять

Приложение В

Пример кода диалогового окна

```
unit Unit3;
interface
uses
  Windows, Messages, SysUtils, Classes, Graphics, Controls, Forms, Dialogs,
  ComCtrls, StdCtrls, ExtCtrls, DBCtrls;
type
  TForm3 = class(TForm)
    GroupBox1: TGroupBox;
    Button1: TButton;
    DBCheckBox1: TDBCheckBox;
    DBCheckBox2: TDBCheckBox;
    DBCheckBox3: TDBCheckBox;
    DBCheckBox4: TDBCheckBox;
    DBCheckBox5: TDBCheckBox;
    DBRadioGroup1: TDBRadioGroup;
    DBRadioGroup2: TDBRadioGroup;
    Label1: TLabel;
  procedure Button1Click(Sender: TObject);
  procedure Button2Click(Sender: TObject);
  private
    { Private declarations }
  public
    { Public declarations }
  end;
var
  Form3: TForm3;
implementation
uses Unit1;
{$R *.DFM}
procedure TForm3.Button1Click(Sender: TObject);
begin
close;
```

```
form1.CheckBox1.State:= cbChecked;
end;
procedure TForm3.Button2Click(Sender: TObject);
begin
form1.CheckBox1.State:= cbUnchecked;
DBCheckBox1.Checked:= false;
close;
end;
end.
```

Приложение Г**Описание полей базы данных dBase. Название DST.dbf**

FAM: String;
IMA: String;
OTC: String;
YAR: Integer;
STEPEN: String;
SKL1: String;
SKL2: String;
SKL3: Boolean;
SKL4: Boolean;
SKL5: Boolean;
SKL6: Boolean;
SKL7: Boolean;
SKIN1: Boolean;
SKIN2: Boolean;
SKIN3: Boolean;
MYSHMAS1: String;
SUSTV1: Boolean;
SUSTV2: Boolean;
SUSTV3: Boolean;
SUSTV4: Boolean;
SUSTV5: Boolean;
SUSTV6: Boolean;
SUSTV7: Boolean;
SUSTV8: Boolean;
SUSTV9: Boolean;
ZRN1: String;
ZRN2: Boolean;
ZRN3: Boolean;
HEART1: Boolean;
HEART2: Boolean;
HEART3: Boolean;
HEART4: Boolean;

HEART5: Boolean;
SOSUD1: Boolean;
LEGK1: Boolean;
LEGK2: Boolean;
LEGK3: Boolean;
LEGK4: Boolean;
POLV1: Boolean;
POLV2: Boolean;
POLV3: Boolean;
POLV4: Boolean;
BIOHIM1: String;
BOIHIM2: String;
ZLD1: Boolean;
ZLD2: Boolean;
ZLD3: Boolean;
ZLD4: Boolean;
ZLD5: Boolean;
ZLD6: Boolean;
REPR1: Boolean;
REPR2: Boolean;
REPR3: Boolean;
REPR4: Boolean;
REPR5: Boolean;
COLOR: String;

Приложение Д

Печатная форма и исходный код отчета для формирования распечатки по записям базы данных в формате, удобном пользователю

Print Preview

Close

Степень ДСТ Средняя 25.09.2010 12:19:29

Фамилия _____ Имя _____

Возраст 0 _____ Отчество _____

Скелетные изменения

Индекс массы тела Варпи 1,5

Плоскостопие 25 - 29

Долхостеномелия

Арахнодактилия

Патология позвоночника

X лордоз кифоз сколиоз

Изменение мышечной системы

Уменьшение мышечной массы больше 15%

Патология органов зрения

Миопия средней степени

Голубые склеры

Дислокация хрусталика

Изменение со стороны кожи

Образование келоидных рубцов

Истончение кожи

Положительная проба щипка

Биохимические методы

Оксипролин в сыворотке крови

От 12,33 ± 1.07 до 15,55 ± 1.07

Магний в сыворотке крови

0,49-0,58 ммоль/л

Поражение сердечно-сосудистой системы

Пролапс

Аномальные хорды

Расширение коронарных артерий

Нарушение ритма и проводимости

Вегетососудистая дистония

Поражение мочеполовой системы

Нефроптоз

Аномалия чашечно-лоханочной системы

Удаление почки

Ортостатическая протеинурия

Патология суставов

Вывих Подвывих

Гипермобильность суставов

Пассивное разгибание мизинца кисти более 90 градусов

Пассивное прижатие большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья

Переразгибание в локтевом суставе более 10 градусов

Переразгибание в коленном суставе более 10 градусов

Наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах

Длина среднего пальца кисти превышает 10 см "тест запястья"

Второй палец стопы больше первого, между ними "сандаличная" щель

Поражение желудочно-кишечного тракта

Эзофагит

Хронический гастрит

Мегаколон

Гастроптоз

Долхостигма

Дискензия желчевыводящих путей

Репродуктивная функция

Маточные кровотечения

Скучные менструации

Самопроизвольный выкидыш

Бесплодие

Преждевременные роды

Поражение сосудов

Варикозное расширение вен

Поражение бронхо-легочной системы

Бронхоэктазы

Гипоплазия

Врожденная трахеобронхомалия, мегалия

Идиопатический спонтанный пневмоторакс

0% Page 1 of 1

```

unit Unit16;

interface

uses

Windows, Messages, SysUtils, Classes, Graphics, Controls, Forms, Dialogs,
Db, Halcn6DB, ExtCtrls, QuickRpt, Qrctrls, QRPrntr, StdCtrls, DBCtrls,
QRExport;

type

TForm16 = class(TForm)
QuickRep1: TQuickRep;
PageHeaderBand1: TQRBand;
QRDBText1: TQRDBText;
QRDBText2: TQRDBText;
QRLabel1: TQRLabel;
TitleBand1: TQRBand;
QRLabel3: TQRLabel;
QRLabel4: TQRLabel;
QRSysData1: TQRSysData;
QRLabel6: TQRLabel;
QRDBText4: TQRDBText;
QRLabel7: TQRLabel;
QRDBText5: TQRDBText;
QRLabel8: TQRLabel;
QRLabel9: TQRLabel;
QRShape2: TQRShape;
QRLabel10: TQRLabel;
QRLabel11: TQRLabel;
QRLabel12: TQRLabel;
QRLabel13: TQRLabel;
QRLabel14: TQRLabel;
QRLabel15: TQRLabel;
QRLabel16: TQRLabel;
QRLabel17: TQRLabel;
QRLabel18: TQRLabel;
QRLabel19: TQRLabel;
QRLabel20: TQRLabel;

```

QRLabel21: TQRLabel;
QRLabel22: TQRLabel;
QRLabel23: TQRLabel;
QRShape3: TQRShape;
QRLabel24: TQRLabel;
QRLabel25: TQRLabel;
QRLabel26: TQRLabel;
QRLabel27: TQRLabel;
QRLabel28: TQRLabel;
QRLabel29: TQRLabel;
QRLabel30: TQRLabel;
QRShape5: TQRShape;
QRLabel32: TQRLabel;
QRLabel33: TQRLabel;
QRLabel34: TQRLabel;
QRShape6: TQRShape;
QRLabel35: TQRLabel;
QRLabel36: TQRLabel;
QRLabel37: TQRLabel;
QRLabel38: TQRLabel;
QRLabel39: TQRLabel;
QRLabel40: TQRLabel;
QRLabel41: TQRLabel;
QRShape7: TQRShape;
QRLabel42: TQRLabel;
QRLabel43: TQRLabel;
QRLabel44: TQRLabel;
QRLabel45: TQRLabel;
QRLabel46: TQRLabel;
QRShape4: TQRShape;
QRLabel31: TQRLabel;
QRLabel47: TQRLabel;
QRLabel48: TQRLabel;
QRLabel49: TQRLabel;
QRLabel50: TQRLabel;

QRLabel51: TQRLabel;
QRLabel52: TQRLabel;
QRLabel53: TQRLabel;
QRLabel54: TQRLabel;
QRLabel55: TQRLabel;
QRLabel56: TQRLabel;
QRShape8: TQRShape;
QRLabel57: TQRLabel;
QRLabel58: TQRLabel;
QRLabel59: TQRLabel;
QRLabel60: TQRLabel;
QRLabel61: TQRLabel;
QRLabel62: TQRLabel;
QRLabel63: TQRLabel;
QRLabel64: TQRLabel;
QRLabel65: TQRLabel;
QRShape1: TQRShape;
QRLabel2: TQRLabel;
QRLabel5: TQRLabel;
QRLabel66: TQRLabel;
QRLabel67: TQRLabel;
QRLabel68: TQRLabel;
QRLabel69: TQRLabel;
QRLabel70: TQRLabel;
QRLabel71: TQRLabel;
QRLabel72: TQRLabel;
QRLabel73: TQRLabel;
QRLabel74: TQRLabel;
QRLabel75: TQRLabel;
QRLabel76: TQRLabel;
QRLabel77: TQRLabel;
QRDBText3: TQRDBText;
QRLabel78: TQRLabel;
QRLabel79: TQRLabel;
QRLabel80: TQRLabel;

QRLabel81: TQRLabel;
QRLabel82: TQRLabel;
QRLabel83: TQRLabel;
QRShape9: TQRShape;
QRLabel84: TQRLabel;
QRLabel85: TQRLabel;
QRLabel86: TQRLabel;
QRLabel87: TQRLabel;
QRLabel88: TQRLabel;
QRLabel89: TQRLabel;
QRLabel90: TQRLabel;
QRLabel91: TQRLabel;
QRLabel92: TQRLabel;
QRLabel93: TQRLabel;
QRLabel94: TQRLabel;
QRLabel95: TQRLabel;
QRLabel96: TQRLabel;
QRShape10: TQRShape;
QRLabel97: TQRLabel;
QRLabel98: TQRLabel;
QRLabel99: TQRLabel;
QRShape11: TQRShape;
QRLabel100: TQRLabel;
QRLabel101: TQRLabel;
QRLabel102: TQRLabel;
QRLabel103: TQRLabel;
QRLabel104: TQRLabel;
QRLabel105: TQRLabel;
QRLabel106: TQRLabel;
QRLabel107: TQRLabel;
QRLabel108: TQRLabel;
QRLabel109: TQRLabel;
QRLabel110: TQRLabel;
QRShape12: TQRShape;
QRLabel111: TQRLabel;

```

QRLabel112: TQRLabel;
QRLabel113: TQRLabel;
QRLabel114: TQRLabel;
QRLabel115: TQRLabel;
QRLabel116: TQRLabel;
QRLabel117: TQRLabel;
QRLabel118: TQRLabel;
QRLabel119: TQRLabel;
procedure QRDBText3Print(sender: TObject; var Value: String);
procedure QuickRep1BeforePrint(Sender: TCustomQuickRep;
var PrintReport: Boolean);
private
{ Private declarations }
public
{ Public declarations }
end;
var
Form16: TForm16;
implementation
uses Unit1;
{$R *.DFM}
procedure TForm16.QuickRep1BeforePrint(Sender: TCustomQuickRep;
var PrintReport: Boolean);
begin
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('skl3').AsBoolean
then form16.QRLabel8.Caption:='X'
else form16.QRLabel8.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('skl4').AsBoolean
then form16.QRLabel9.Caption:='X'
else form16.QRLabel9.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('skl5').AsBoolean
then form16.QRLabel18.Caption:='X'
else form16.QRLabel18.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('skl6').AsBoolean
then form16.QRLabel20.Caption:='X'

```

```

else form16.QRLabel20.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('skl7').AsBoolean
then form16.QRLabel22.Caption:='X'
else form16.QRLabel22.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('skin1').AsBoolean
then form16.QRLabel25.Caption:='X'
else form16.QRLabel25.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('skin2').AsBoolean
then form16.QRLabel27.Caption:='X'
else form16.QRLabel27.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('skin3').AsBoolean
then form16.QRLabel29.Caption:='X'
else form16.QRLabel29.Caption:="";
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SKL1').AsString = '1')
then form16.QRLabel14.Caption:='меньше 1,5'
else
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SKL1').AsString = '2')
then form16.QRLabel14.Caption:='1,5'
else
form16.QRLabel14.Caption:='больше 1,5';
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SKL2').AsString = '1')
then form16.QRLabel16.Caption:='меньше 25'
else
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SKL2').AsString = '2')
then form16.QRLabel16.Caption:='25 – 29'
else
form16.QRLabel16.Caption:='больше 29';
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('MYSHMAS1').AsString = '1')
then form16.QRLabel34.Caption:='меньше 15%'
else
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('MYSHMAS1').AsString = '2')
then form16.QRLabel34.Caption:='15%'
else
form16.QRLabel34.Caption:='больше 15%';
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('ZRN1').AsString = '1')

```

```

then form16.QRLabel37.Caption:='легкой степени'
else
form16.QRLabel37.Caption:='средней степени';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('zrn2').AsBoolean
then form16.QRLabel38.Caption:='X'
else form16.QRLabel38.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('zrn3').AsBoolean
then form16.QRLabel40.Caption:='X'
else form16.QRLabel40.Caption:='';
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('BIOHIM1').AsString = '1')
then form16.QRLabel44.Caption:='От 8.11±1.26 до 9.54±1.07'
else
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('BIOHIM1').AsString = '2')
then form16.QRLabel44.Caption:='От 10.55 ±1.07 до 12,33±1.07'
else
form16.QRLabel44.Caption:='От 12,33 ±1.07 до 15,55 ±1.07';
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('BOIHIM2').AsString = '1')
then form16.QRLabel46.Caption:='0,91-1,04 ммоль/л'
else
if (form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('BOIHIM2').AsString = '2')
then form16.QRLabel46.Caption:='0,7-0,76 ммоль/л'
else
form16.QRLabel46.Caption:='0,49-0,58 ммоль/л';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('HEART1').AsBoolean
then form16.QRLabel47.Caption:='X'
else form16.QRLabel47.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('HEART2').AsBoolean
then form16.QRLabel49.Caption:='X'
else form16.QRLabel49.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('HEART3').AsBoolean
then form16.QRLabel51.Caption:='X'
else form16.QRLabel51.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('HEART4').AsBoolean
then form16.QRLabel53.Caption:='X'

```

```

else form16.QRLabel53.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('HEART5').AsBoolean
then form16.QRLabel55.Caption:='X'
else form16.QRLabel55.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('POLV1').AsBoolean
then form16.QRLabel58.Caption:='X'
else form16.QRLabel58.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('POLV2').AsBoolean
then form16.QRLabel60.Caption:='X'
else form16.QRLabel60.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('POLV3').AsBoolean
then form16.QRLabel62.Caption:='X'
else form16.QRLabel62.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('POLV3').AsBoolean
then form16.QRLabel64.Caption:='X'
else form16.QRLabel64.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV1').AsBoolean
then form16.QRLabel5.Caption:='X'
else form16.QRLabel5.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV2').AsBoolean
then form16.QRLabel67.Caption:='X'
else form16.QRLabel67.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV3').AsBoolean
then form16.QRLabel70.Caption:='X'
else form16.QRLabel70.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV4').AsBoolean
then form16.QRLabel72.Caption:='X'
else form16.QRLabel72.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV5').AsBoolean
then form16.QRLabel74.Caption:='X'
else form16.QRLabel74.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV6').AsBoolean
then form16.QRLabel76.Caption:='X'
else form16.QRLabel76.Caption:="";
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV7').AsBoolean

```

```
then form16.QRLabel78.Caption:='X'
else form16.QRLabel78.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV8').AsBoolean
then form16.QRLabel80.Caption:='X'
else form16.QRLabel80.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SUSTV9').AsBoolean
then form16.QRLabel82.Caption:='X'
else form16.QRLabel82.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('SOSUD1').AsBoolean
then form16.QRLabel98.Caption:='X'
else form16.QRLabel98.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD1').AsBoolean
then form16.QRLabel85.Caption:='X'
else form16.QRLabel85.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD2').AsBoolean
then form16.QRLabel87.Caption:='X'
else form16.QRLabel87.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD3').AsBoolean
then form16.QRLabel89.Caption:='X'
else form16.QRLabel89.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD4').AsBoolean
then form16.QRLabel91.Caption:='X'
else form16.QRLabel91.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD5').AsBoolean
then form16.QRLabel93.Caption:='X'
else form16.QRLabel93.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('ZLD6').AsBoolean
then form16.QRLabel95.Caption:='X'
else form16.QRLabel95.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('REPR1').AsBoolean
then form16.QRLabel101.Caption:='X'
else form16.QRLabel101.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('REPR2').AsBoolean
then form16.QRLabel103.Caption:='X'
else form16.QRLabel103.Caption:='';
```

```
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('REPR3').AsBoolean
then form16.QRLabel105.Caption:='X'
else form16.QRLabel105.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('REPR4').AsBoolean
then form16.QRLabel107.Caption:='X'
else form16.QRLabel107.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('REPR5').AsBoolean
then form16.QRLabel109.Caption:='X'
else form16.QRLabel109.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('LEGK1').AsBoolean
then form16.QRLabel112.Caption:='X'
else form16.QRLabel112.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('LEGK2').AsBoolean
then form16.QRLabel114.Caption:='X'
else form16.QRLabel114.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('LEGK3').AsBoolean
then form16.QRLabel116.Caption:='X'
else form16.QRLabel116.Caption:='';
if form1.HalcyonDataSet1.FieldByName('LEGK4').AsBoolean
then form16.QRLabel118.Caption:='X'
else form16.QRLabel118.Caption:='';
end;
end.
```