Федеральное агентство по образованию

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Тульский государственный университет"

На правах рукописи УДК: 618.14

Лукина Татьяна Сергеевна

МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОРОДОВОЙ ПОДГОТОВКИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.

14.02 .03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук.

О.Г. Павлов

Москва 2014

О Г Л А В Л Е Н И Е

ВВЕДЕНИЕ 4

Глава 1. Современные представления оценки течения беременности, исхода родов для матери и плода при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (обзор литературы)……..13

1.1 Терминология, классификация, основные клинические синдромы недифференцированной дисплазии соединительной ткани…….13

1.2. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как основа патологических состояний в акушерстве и гинекологии ……20

1.3. Значения оксипролина как метода исследования при недифференцированной дисплазии соединительной ткани ……25

1.4. Молекулярные механизмы влияния магния на недифференцированную дисплазию соединительной ткани ……26

Глава 2. Материалы и методы 31

2.1.Объект исследования ……31

2.1.1.Принципы формирования клинических групп…….32

2.1.2.Клиническое обследование беременных…… 38

2.1.3.Изучение фенотипических признаков проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани

……38

2.1.4.Эхокардиография……41

2.1.5.Исследование оксипролина в периферической крови ……42

2.1.6.Биохимическое исследование магния в периферической крови……43

2.1.7.Методы исследования плода……..44

2.1.8.Оценка течения родов и послеродового периода……48

2.1.9. Создание компьютерной программы «Шаг к ДСТ»……48

2.1.10. Математические методы исследования ……49

Глава 3. Особенности клинической картины, фенотипических маркеров, течения беременности и состояния плода при недифференцированной дисплазии соединительной ткани……..52

3.1.1.Особенности клинической картины у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани……52

3.1.2. Встречаемость фенотипических маркеров у беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

…….56

3.1.3.Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани……..58

3.1.4.Состояние плода у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани……..65

Глава 4. Оценка уровня оксипролина и магния в сыворотке крови беременных НДСТ ткани и эффективность этиопатогенеческой терапии……69

4.1.1 Особенности клинической картины у женщин с НДСТ, принимавших магниевую терапию…….69

4.1.2. Изменение показателей уровня оксипролина в сыворотке крови на фоне магнезиальной терапии……..70

4.1.3.Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при назначении магниевой терапии …….71

4.1.4.Состояние новорожденных у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при назначении магниевой терапии……75

Глава 5. Математическое прогнозирование осложнений при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин ……77

Заключение……..96

Выводы……103

Практические рекомендации……...104

Обзор литературы……..105

Приложение 1 ……123

Приложение 2 ……134

Приложение 3 ……136

Приложение 4 ……138

Приложение 5 ……140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Приоритетным направлением в развитии современного Российского здравоохранения является охрана здоровья матери и ребенка (Серов В.Н., 2004; Смирнова М.Ю. и соавт., 2006; Сухих Г.Т. и соавт., 2010; Шибельгут Н.М., 2009). По данным Всемирной организации здравоохранения не менее 20% случаев заболеваний среди женщин общей популяции связаны с нарушениями репродуктивной функции. Поэтому укрепление репродуктивного здоровья и охрана здоровья беременных женщин должны являться одним из приоритетных направлений деятельности органов и учреждений здравоохранения (Айламазян Э.К., 2004; Кулаков В.И., 2005; Лабинская И.Д., 2005; Щепин О.П., 2004; Benderbay O.S., 2001). Неблагоприятные демографические процессы, происходящие в России, сопровождаются ухудшением показателей здоровья беременных женщин, что находит отражение в ежегодных Государственных докладах о состоянии здоровья населения (Ваганов Н.Н., 2005; Вишняков Н.И., 2009; Вялков А.И., 2005; Кучеренко В.З., 2008; Стародубов В.И., 2007; Шарапова О.В., 2004). Разрабатываются и реализуются Федеральные программы и Государственные концепции по охране репродуктивного здоровья молодежи и беременных женщин (Денисов И.Н., 2005; Измеров Н.Ф., 2004; Лисицын Ю.П., 2005; Медик В.А., 2009; Щепин О.П., 2004; Юрьев В.К., 2009). Концептуальной основной для решения этих задач является раннее выявление и предупреждение репродуктивных нарушений и потерь, охрана здоровья беременных, совершенствование системы дородовой подготовки женщин, оптимизация организационных форм и качества акушерско-гинекологической помощи в учреждениях родовспоможения (Айламазян Э.К., 2000; Альбицкий В.Ю., 2001; Баранов А.А., 2001; Орел В.И., 2004; Посисеева Л.В., 2001; Сивочалова О.В., 2004; Фролова О.Г., 2003). Совершенствование системы родовспоможения должно обеспечиваться решением задач по повышению эффективности существующей профилактической медицинской помощи беременным женщинам, увеличением медико-социальной активности беременных (особенно молодых женщин репродуктивного возраста), оптимизацией их образа жизни, обеспечением доступности и качества клинико-диагностических услуг, снижением уровня воздействия факторов риска, влияющих на репродуктивное здоровье женщин (Дармограй Н.В., 2009; Костючек Д.Ф., 2000; Кротин П.Н., 2007; Познанская А.В., 1999; Поляков И.В.,

2008; Татарова Н.А., 2008; Eskes T.K., 2001; Friedman H.L., 1994; Pedro A., 1999; Pinto S., 2000). Изучение влияния эстрагенитальной патологии женщины на течение беременности и родов является одним из самых важных направлений современного акушерства. Соматические заболевания во многих случаях не только предопределяют состояние женщины в гестационном периоде, но и по данным ряда авторов, с ними связано 12-20% материнской смертности и до 40% перинатальной заболеваемости (Макаров О.В. и соавт., 2006). Причем в последние годы большое внимание уделяется эстрагенитальной патологии, обусловленной недифференцированной дисплазией соединительной ткани (Сухих Г.Т. и соавт., 2010).

Частота недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) составляет от 20 до 30% рожающего контингента женщин (Земцовский Э.В., 2008; Кадурина Т.И., 2000; Malfait F. et al., 2006). Генерализованный характер поражения соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы не может не отразиться на течении беременности и исходе родов. У женщин с НДСТ значительно чаще отмечается осложненное течение беременности и родов (Сысоев Д.А. и соавт., 2007; Трунченко Н.В. и соавт., 2008). Исследования, посвященные изучению НДСТ при беременности, крайне ограничены и освещают лишь некоторые аспекты этой проблемы. В литературе встречаются в основном данные о пролапсе митрального клапана у беременных (Айрапетов Д.Ю., 2008; Васильева А.В., 2005; Невзорова И.А., Александров С.С., 2006). Проблема сочетания НДСТ и беременности содержит еще множество несогласованных вопросов: нет единого мнения по оценке клинических проявлений НДСТ у беременных, не всегда в достаточном объеме используются современные возможности лабораторно-диагностических методов исследования, таких как оксипролин в сыворотке крови (Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б., 2001).

В настоящее время еще не сформировались системные представления о потребности беременных женщин с НДСТ в необходимых видах медико-социальной помощи и лечебно-диагностических услуг в период беременности и родов. Также остается открытым вопрос о необходимости разработки организационно-

методологической базы по до обследованию и лечению беременных с НДСТ и перинатальной профилактике патологии. Вопросы оказания медико-профилактической помощи и прогнозирования репродуктивных осложнений при наличии НДСТ также нуждаются в изучении, особенно с позиций математического моделирования заболевания. Фактически отсутствуют системные медико-организационные мероприятия по осуществлению дородовой подготовки женщин с НДСТ в учреждениях родовспоможения. Изложенное выше определяет цель и задачи исследования.

Цель исследования: создание научно обоснованного комплекса мероприятий по улучшению качества и эффективности дородовой подготовки женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Задачи исследования:

1. Определить частоту маркеров НДСТ, их значимость и клиническую симптоматику у беременных Тульского региона по данным ретроспективного исследования.

2. Составить медико-социальную и клинико-лабораторную характеристику выявленной акушерско-гинекологической патологии и клинических состояний у беременных с выявлением особенностей течения беременности и исхода родов у женщин с НДСТ.

3. Разработать комплекс лечебно-профилактической терапии, обосновать медико-организационные мероприятия по охране репродуктивного здоровья и улучшению качества и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с НДСТ.

4. Разработать программу математического прогнозирования течения беременности и исхода родов у женщин с НДСТ.

Научная новизна исследования.

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости основных маркеров НДСТ у женщин Тульского региона.

Выполнен комплексный анализ возможностей диагностики, лечения и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с НДСТ.

Обоснованы медико-организационные мероприятия по улучшению качества и эффективности дородовой подготовки беременных с НДСТ.

Доказана эффективность дородового назначения магниевой терапии у женщин с НДСТ под контролем показателей нарушений метаболизма соединительной ткани.

Разработана программа математического прогнозирования вариантов НДСТ, позволяющая выявить прогностическую ценность клинических симптомов и синдромов, определяющих течение беременности и родов в каждом конкретном случае.

Научно - практическая значимость работы.

Научно-практическая значимость работы определяется результатами исследования, позволившими оценить данные потребности и доступности клинико-диагностических и лечебно-профилактических услуг, использовать их для повышения качества и эффективности дородовой подготовки беременных с НДСТ.

Результаты комплексного анализа медико-социальных данных позволяют выявить группы социально-гигиенического, психо-эмоционального и акушерского риска, определить приоритетные направления по охране репродуктивного здоровья женщин и оптимизации лечебно-диагностических, социально-правовых, психолого-корригирующих услуг в учреждениях родовспоможения.

Предложенные медико-организационные мероприятия по совершенствованию системы дородовой подготовки позволяют руководителям органов и учреждений здравоохранения обеспечить преемственность и координацию деятельности специалистов различного профиля, что соответствует Федеральным программам по оказанию медицинской помощи рожающему контингенту женщин.

Данное исследование показало, что при диагностике НДСТ у беременных обосновано проведение комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, начиная с ранних сроков беременности:

1. Целесообразно определение оксипролина и магния в сыворотке крови для оценки эффективности терапии.
2. Назначение магниевой терапии улучшает течение беременности и исход родов.

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 программа прогноза обладают достаточной точностью и могут быть применены в клинической практике.

Апробация работы.

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

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 14.02.03 – «Общественное здоровье и здравоохранение». Полученные результаты соответствуют области исследования специальности, пунктам 3 и 8.

Публикации. Основные теоретические и практические результаты диссертации опубликованы в 22 печатных работах, включая 8 публикаций в

изданиях, рекомендуемых Перечнем ВАК РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций.

Реализация и внедрение результатов исследования.

Результаты исследования нашли практическое применение в деятельности ООО «МЦ Здоровое поколение» на специализированном приеме по невынашиванию беременности, в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет».

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Наиболее значимыми патологическими состояниями, определяющими клиническую картину у беременных с НДСТ, явились нейроциркуляторная дистония, сосудистые нарушения и геморрагический синдром.

2. Женщины с дисплазией соединительной ткани более подвержены определенным осложнениям беременности и родов (угроза прерывания беременности, гестоз, плацентарная недостаточность).

3. Определение уровня оксипролина и магния в сыворотке крови женщин с НДСТ с ранних сроков беременности обеспечивает назначение адекватной терапии с возможностью контроля проводимого лечения.

4. Назначение препаратов магния снижает уровень осложнений беременности, улучшает показатели маркеров метаболизма соединительной ткани при наличии НДСТ у беременных.

5. Разработанная компьютерная программа прогнозирования позволяет количественно оценить вероятность возникновения осложнений беременности и родов у женщин с НДСТ, дает возможность выработать оптимальный план их ведения с комплексом целенаправленных профилактических и лечебных мероприятий для матери и плода.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, который содержит 199 источников (79 отечественных и 120

зарубежных авторов), изложена на 153 листах машинописного текста, иллюстрирована 12 рисунками и 30 таблицами.

Личный вклад автора. Автором лично разработана схема ведения женщин с НДСТ. В ходе сбора материала для диссертационной работы автором лично проведено проспективное наблюдение 800 женщин и выполнялся организационно–методический контроль биохимического обследования уровня магния и оксипролина периферической крови обследуемых. 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» на 2009 - 2013 годы, 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.

Содержание работы.

Во введении обосновывается актуальность темы, определяются цель и задачи исследования, раскрываются научная новизна и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Объект исследования: амбулаторная и стационарная акушерско-гинекологическая помощь беременным с НДСТ.

Предмет исследования: организация и управление амбулаторной и стационарной акушерско-гинекологической помощью беременным с НДСТ.

Единица наблюдения: случай оказания амбулаторной и стационарной акушерско-гинекологической помощи беременным с маркерами НДСТ.

База исследования: ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр»; МУЗ «Родильный дом №1 г. Тулы».

Для решения задач исследования беременные были разделены на две группы. Опытная группа формировалась по наличию клинических маркеров НДСТ (n=380).

Критерии включения: наличие у женщин внешних и висцеральных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (не менее 5-ти из перечисленных): гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, сколиоз, врожденный вывих или дисплазия тазобедренных суставов, спонтанный пневмоторакс, нефроптоз, удвоение почки и/или мочевыводящих путей, повышенная кровоточивость (носовые и десневые кровотечения, обильные менструации), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей. Контрольная группа женщин формировалась по условию отсутствия указанных ранее признаков НДСТ (n=420). Общее условие включения - добровольное информированное согласие женщин на участие в научном исследовании и прием препаратов магния. Для оценки эффективности магниевой терапии женщины I группы были разделены на две подгруппы в зависимости от применения препарата магния. В I подгруппу включили (n=190) беременных, которым не назначали препарат магния. Во II подгруппу (n=190) включили беременных, которые в течение данной беременности принимали магний согласно разработанной методике: с момента установления беременности в сроке до 12 недель (помимо коррекции соматической и акушерско-гинекологической патологии) назначалась терапия препаратом Магне-В6 в дозе 4 таблетки в сутки (192 мг – средняя терапевтическая доза) длительно, в непрерывном режиме минимум до 36 недель. Для разработки компьютерной программы прогнозирования беременности и родов у женщин с НДСТ было отобрано 150 карт обследования беременных первой группы, содержащих полный набор данных для математических расчетов.

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

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.

Для изучения внешнего фенотипа применяли модифицированную фенотипическую карту Glesby M.J. (1989), модифицированную Мартыновым А.И. и соавт. (1996). По разности содержания свободного и суммарного оксипролина находили количество связанного оксипролина.

Ультразвуковое сканирование проводилось на аппарате «Акусон- 128XP» (США, Акусон Корпорейшен) №92/38, работающем в реальном масштабе времени, с использованием конвексного датчика частотой 3,5 - 5,0 МГц.

Математические методы.

Данные, полученные после первичного сбора материала, обрабатывались с помощью статистических методов по определенному алгоритму:

Первый шаг – выявление диагностических критериев и их градаций, с оцениванием достоверности различий в распределении признаков в опытной и контрольной группе, с доказательством факта влияния полученных диагностических критериев на определение НДСТ.

Второй шаг – изучение силы влияния (информативности) каждой из выявленных градаций диагностических критериев.

Третий шаг – комплектование диагностической таблицы.

Четвертый шаг – расчет диагностических коэффициентов для каждой градации всех диагностических критериев.

Пятый шаг – подбор приемлемых и оптимальных пороговых значений сумм диагностических коэффициентов.

Для создания математической модели на основе наблюдений использовался регрессионный анализ. При разработке программы прогнозирования акушерских осложнений для беременных с НДСТ и их потомства нами применена объектно-ориентированная среда Visual Basic, где были реализованы полученные

зависимости, интерфейс пользователя и возможность вывода результатов прогноза в виде отчета.

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

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

В акушерстве проблема НДСТ весьма актуальна, т.к. распространенность этого синдрома в популяции равна 20-30 % [75,76,77,78], среди больных в частности женщины репродуктивного возраста [105]. В отечественной и зарубежной литературе имеются сведения о принципиальных отличиях течения патологии внутренних органов в условиях НДСТ по сравнению с патологией организма без таковой. Однако данные о влиянии беременности на течение НДСТ единичны [188,207].

Существуют все основания подтверждающие, что увеличение числа случаев НДСТ, наблюдающееся в настоящее время, связано с патогенными воздействиями, имевшими место в онтогенезе, из-за ухудшения экологической обстановки, плохого питания и стрессов. Велико значение и генетических факторов в развитии этой патологии [64,196] .

Соединительная ткань (СТ) выполняет в организме ряд многообразных функций: морфогенетическую, барьерную, биохимическую, трофическую, пластическую. Она принимает участие в онто- и органогенезе, формирует каркас тканей, органов, участвует в заживлении переломов костей и ран, поддержании водно-солевого обмена, в защитных иммунологических реакциях, процессах агрегации тромбоцитов и др. [2,19,31,35] .

Наследственные или врожденные аномалии и болезни соединительной ткани делят на дифференцированные (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса,

Холта-Орама, "LEOPARD", Лобштейна-Вролика), имеющие определенный тип наследования и четкую симптоматику, и недифференцированные, включающие в себя множество вариантов аномалий соединительной ткани без четко очерченной симптоматики [2,19,31,35] .

Недифференцированные (неклассифицируемые, несиндромные) формы наследственной патологии соединительной ткани, при которых разнообразие клинических и фенотипических признаков у одного и того же индивидуума не позволяет четко отождествить болезнь с той или иной нозологической группой (неполная форма синдрома Марфана или Элерса-Данло, синдром «вялой кожи», гипермобильности суставов, венозной недостаточности и др.). А такие заболевания как воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки, пролапс митрального клапана, сколиоз, миопия, нефроптоз и многие другие также принято относить к группе болезней, связанных с наследственной «неполноценностью» соединительной ткани.

Многие дисплазии, как и большинство генетических заболеваний, «рассеяны» в различных классах и рубриках системы МКБ-10, что затрудняет их верификацию и формулировку диагноза, а термин «дисплазия соединительной ткани», который в последнее время широко используется в исследованиях в МКБ-10, отсутствует [2,19,31,35].

Отсутствие единой терминологии лежит в основе большого количества определений при описании фенотипа у больных с МАС (малые аномалии сердца): «слабость соединительной ткани», «синдром соединительнотканной дисплазии», «МАС-фенотип», «мезенхимальная недостаточность», «малые аномалии соединительной ткани», «дифференцированные и недифференцированные дисплазии соединительной ткани» [100,113].

Имеющиеся в литературе данные позволяют считать НДСТ нарушением развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящего к расстройству гомеостаза на тканевом, органном уровне в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных

органов с прогредиентным течением [119,151,155]. НДСТ не является нозологической единицей, а представляет собой генетически обусловленный прогредиентный процесс, который служит основой наследственной патологии [156,157].

Интерес клиницистов к этой проблеме связан с широким популяционным распространением НДСТ, в том числе и среди лиц, считающих себя практически здоровыми [9,14]. В последнее время принято считать, что астенический тип конституции человека также является «слабым», а его обладатели часто имеют чрезмерную растяжимость связочного аппарата, плоскостопие, высокое небо, выступающий лоб или затылок, аномалию зубов и челюстей, склонность к энтероптозу, варикозному расширению вен, деформациям грудной клетки и позвоночника и др. [92,100,103,104].

Признаки НДСТ часто выявляются уже в детском и юношеском возрасте. Как показали многочисленные эпидемиологические исследования [16,17], начиная с пубертантного возраста, отдельные фенотипические проявления НДСТ встречаются в популяции в 20- 30% наблюдений.

В основе дисплазии соединительной ткани лежат молекулярно-генетические и онтогенетические патогенетические механизмы, которые приводят к изменениям структуры и функции соединительной ткани. Тканевые аномалии онтогенеза тесно связаны как с нарушением синтеза коллагена и фибриллогенеза, так и аномалиями его биодеградации, ферментопатиями, дефектом фибронектина, эластина, гликопротеидов, протеогликанов, а также дефицитом различных кофакторов ферментов (меди, цинка, аскорбиновой кислоты, кислорода и др.), участвующих в образовании поперечных ковалентных связей для стабилизации коллагеновых структур [110,113].

Таким образом, в основе заболеваний, связанных с наследственно обусловленной НДСТ лежит молекулярная патология, которая приводит к изменению структуры и функции соединительной ткани, реализующейся в чрезвычайной гетерогенности фенотипических органных проявлений.

Системность поражения при НДСТ во многом обусловлена всеобъемлющим распространением в организме самой соединительной ткани, составляющей строму всех органов, а характер поражения органов обусловлен их собственными паренхиматозно-стромальными взаимоотношениями [115,120].

Фенотипические и органные проявления зависят от преимущественности поражения плотной или рыхлой соединительной ткани. Именно этим и объясняется нарушение формообразования костной и хрящевой тканей, поражение кожи, сосудистых и клапанных образований сердца, выделительной системы и других органов.

В настоящее время в клинике внутренних болезней используется классификация, разработанная в 1985 г, в которой выделены клинические синдромы, связанные с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями, ассоциированными с НДСТ с позиций интерниста. [115,120].

Клинические варианты дисплазии соединительной ткани и состояний, ассоциированных с ней.

I. Диспластикозависимые изменения органов и систем при НДСТ.

А. Локомоторные:

Астенический тип конституции: длинная, тонкая шея; узкая, плоская, длинная грудная клетка; узкий таз, крыловидные лопатки.

Голова: долихоцефалия, голубые склеры, микрогения, микрогнатия.

Кривошея.

Грудная клетка: воронкообразная, килевидная деформация.

Позвоночник: кифоз, лордоз, сколиоз, "прямая" спина.

Конечности: гипермобильность суставов, арахнодактилия, врожденная контрактура суставов, косолапость, Х-образное и О-образное искривление ног, плоскостопие, полая стопа.

Патология мышечной системы: гипотрофия, гипотония мышц, диастаз прямых мышц живота, вентральные грыжи.

Костно-хрящевые дисплазии: физарные, эпифизарные, метафизарные, диафизарные, спондилоэпифизарные.

Б. Изменения кожных покровов:

Тонкая, просвечивающая, легкоранимая кожа;

Чрезмерно сухая или гиперэластичная кожа;

Легкость образования кровоподтеков;

Кожные стрии;

Шов в виде "папирусной бумаги"

В. Висцеральные:

1.Изменения органов дыхания: врожденная трахеобронхомегалия, врожденная трахеобронхомаляция, синдром Вильямса-Кемпбелла, бронхоэктатическая эмфизема Лешке, гипоплазия легкого.

Изменения сердечно-сосудистой системы: тип торако-диафрагмального сердца (астенический, констриктивный, ложностенотический, псевдодилатационный варианты; торако-диафрагмальное легочноесердце), пролапсы клапанов сердца, расширение корней аорты и легочной артерии, аневризмы сосудов сердца, сосудов среднего и мелкого калибра, венных стволов, варикозное расширение вен.

Изменения нервной системы: синдром вегето-сосудистой дистонии, нервная анорексия, гемикрания.

Изменения желудочно-кишечного тракта: дискинезия желчного пузыря и желчевыводящих путей, гастроптоз, мегалоколон, долихосигма.

Изменения почек: нефроптоз, дисплазия почек.

Изменения органа зрения: миопия, астигматизм, вывих и подвывих хрусталика, врожденное косоглазие, глубокий угол передней камеры глаза.

Патология лор-органов: отосклероз, искривление носовой перегородки, готическое небо.

II. Состояния, ассоциированные с НДСТ.

А. Врожденные аномалии развития систем и органов.

Б. Приобретенные заболевания:

Современные исследования показывают, что в основе деформации грудной клетки лежит неполноценность реберных хрящей. Она выражается в наличии выраженных дистрофических изменений хондроцитов, появлении хондриновых волокон, не имеющих пучковости, состоящих из рыхло упакованных тонких и толстых волокон, отдельных волокон с продольными щелями [147,156].

Кость представляет собой специализированный вид соединительной ткани. Особенно яркие проявления поражения костной ткани при НДСТ отмечаются при несовершенном остеогенезе [127,154].

Бронхо-легочные поражения при НДСТ современные авторы описывают как генетически обусловленные нарушения архитектоники легочной ткани, ведущие при повышенной растяжимости и сниженной эластичности легочной ткани к формированию прогрессирующей диффузной и буллезной эмфиземы, поликистоза легких, спонтанного пневмоторакса, бронхоэктазов, гипоплазиилегких [17,20,22].

Спектр сердечно-сосудистых поражений при НДСТ чрезвычайно широк. У больных наблюдаются анатомические изменения клапанов сердца: дилатация фиброзных колец, пролапсы, разрывы хорд с развитием регургитации и нарушением центральной гемодинамики. При электронно-микроскопическом исследовании структуры митрального клапана при его пролабировании часто наблюдают нарушение периодичности в расположении коллагеновых фибрилл [28,29].

Изменения касаются и крупных сосудов - аорты и легочной артерии. При НДСТ они представлены идиопатическим расширением проксимальной части восходящего отдела аорты или легочной артерии с последующим формированием мешотчатой аневризмы.

Также поражается брюшная аорта с развитием аневризмы. У пациентов с НДСТ ангиографически выявляются поражения артерий среднего и мелкого калибров - множественные крупные аневризмы почечных и мозговых сосудов, ведущих к возникновению вазоренальной гипертензии и геморрагических инсультов.

Венозный отдел сосудистой системы при НДСТ также претерпевает

значительные изменения. У больных выявляется варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, геморроидальных и других вен.

В литературе описывается множество сердечно-сосудистых осложнений при НДСТ [2,3,10,13,19,25,33,34.43,]. К ним относятся тромбоэмболии в систему сонных артерий, тромбоз сосудов конечностей, головного мозга, мезентеральных и почечных сосудов, септический эндокардит, нарушения ритма сердца и проводимости. В работах, появившихся в последнее время, указывается, что различные проявления НДСТ или их сочетания (пролапс митрального клапана, нефроптоз, патология шейного отдела позвоночника и др.) могут приводить к повышению артериального давления. В связи с этим предлагается выделять среди симптоматических артериальных гипертензий самостоятельную форму - артериальную гипертензию на фоне НДСТ [36,37].

Патология почек при НДСТ проявляется нефроптозом, реноваскулярными изменениями [56,57].

При несовершенном остеогенезе описаны обструктивные процессы по ходу мочевых путей [59,60]. Кроме того, имеются данные о генерализованной не иммунной мембранопатии, обусловленной прогрессирующей дегенерацией коллагена с преимущественным вовлечением гломерулярных базальных мембран у лиц с различной выраженностью клинических проявлений НДСТ [59,60].

Патология органа зрения - распространенное явление при НДСТ. Кроме миопии различных степеней при выраженных и легких формах НДСТ, отмечается дислокация хрусталика, отслойка сетчатки, дегенеративные изменения на глазном дне, увеличение длины глазного яблока, плоская роговица [61,62,63].

Прогредиентное течение НДСТ характеризуется формированием рецидивирующих хронических воспалительных процессов верхних дыхательных путей, легких, сердца, почек и кожных покровов [63,65,66].

Большинство авторов связывают это с нарушениями в иммунной системе, с развитием синдрома иммунологической недостаточности. У больных миопией, являющейся типичным проявлением НДСТ, выявлено отчетливое снижение численности Т-, В- лимфоцитов, нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов,

гиперглобулинемия G [67,71].

Таким образом, как показывает накопленный за последние годы опыт, синдрома НДСТ весьма распространен, а практические вопросы, встающие перед врачом в связи с его выявлением, весьма актуальны. НДСТ представляет собой неоднородную по механизмам возникновения и по клинической значимости группу изменений различных органов. Клинические проявления НДСТ во время беременности весьма широки и разнообразны. Они могут доходить до состояний, угрожающих развитием серьезных осложнений во время беременности и родов.

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

В гестационном периоде возникают физиологические, но достаточно выраженные изменения деятельности важнейших систем и органов организма. Экстрагенитальная патология и беременность не являются простым сочетанием двух состояний организма женщины. Гестационные изменения гемодинамики, метаболизма, водно-электролитного обмена требуют от сердечно-сосудистой системы усиленной работы и нередко отягощают течение экстрагенитальных заболеваний [74, 86, 105].

Анализируя течение гестационного процесса у беременных с дисплазией, исследователи выявили, что одним из частых осложнений был ранний токсикоз, который возникал в 9,2% - 48,6% пациенток [100,102,104].

К факторам, предрасполагающим к развитию ранних токсикозов, относится, в том числе и астенический синдром.

К основным видам акушерской патологии относится самопроизвольный аборт. Прерывание беременности в сроки от зачатия до 22 недель называют самопроизвольным абортом (выкидышем), а в сроки 28-37 недель - преждевременными родами. В нашей стране прерывание беременности при сроке 22-28 недель относят к преждевременным родам, если новорожденный прожил 7

дней после рождения. Однако если его гибель произошла ранее 7 дней после рождения, то это считается поздним выкидышем [133].

Угроза прерывания беременности встречается у каждой второй (50%) женщины с ПМК [123], а угроза преждевременных родов наблюдается в 6 раз чаще по сравнению со здоровыми беременными [135]. Тетруашвили Н. (2008), изучая структуру привычного выкидыша, отмечает, что у 9,6% женщин с данной патологией выявлялся ПМК, у 13,9% НЦД.

Необходимо отметить, что беременные с длительной угрозой невынашивания составляют группу высокого риска в отношении развития плацентарной недостаточности, гипоксии плода и другой патологии гипоксического генеза. У детей, матери которых страдали невынашиванием смешанного генеза, наблюдается самый неблагоприятный неврологический исход - частота последствий перинатальных поражений ЦНС в виде минимальных мозговых дисфункций (неврозоподобный синдром, невротическая депрессия, инсомния и т. д.) к 2-летнему возрасту составляет 73,7% [271] .

Многие исследователи считают, что при НДСТ возникает плацентарная недостаточность [130,132,133,153]. Развивающиеся при этом морфофункциональные изменения в плаценте приводят к нарушению маточно-плацентарной, 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 созревания [134,135,136,137,140,145,147,148,149].

Эти 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 проявлению в клинике [472, 482,560].

Степень этих изменений определяется видом, длительностью, тяжестью основного заболевания матери и состоянием компенсаторно-приспособительных возможностей фетоплацентарного комплекса [155, 219,220].

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, перенапряжением и срывом защитно-приспособительных механизмов. Это характеризуется уменьшением потенциала вегетативной нервной системы (ВНС), 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% наблюдений и у плода до 100% наблюдений [150,155,222,223].

Любая дополнительная агрессия (акушерские щипцы, длительные потуги, недостаточная медикаментозная защита матери и плода, длительная родостимуляция и др.) ухудшает состояние плода. Нарастание тяжести плацентарной недостаточности можно, по-видимому, рассматривать, как напряжение, перенапряжение и срыв нейровегетативной адаптации организма матери и 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 [150,155,222,223].

Таким образом, анализ результатов проведенных исследований у беременных с НДСТ указывает на отсутствии каких-либо специфических диагностических признаков, характерных для плацентарной недостаточности. Выявленные изменения имеют общие черты, присущие этой патологии при различном ее генезе [134,

135,140,147,148,149]. Однако гистологического обоснования данного утверждения на сегодняшний день нет.

Надо отметить, что роды, даже неосложненные, являются провоцирующим фактором, запускающим весь механизм формирования пролапса гениталий у молодых больных. Степень тяжести пролапса гениталий и сроки его возникновения находятся в прямой закономерности от выраженности клинических проявлений НДСТ на полиорганном уровне [222,330,331,332,334].

Анализируя состояние новорожденных от материй с ДСТ сердца, необходимо отметить, что 25% из них рождаются в асфиксии [125]. Гипотрофия встречается в 23,2% случаев [106], нарушение мозгового кровообращения в 21,0-48,3% [35,38,39,40]. У 6-27% новорожденных отмечается нарушение адаптации в виде патологической потери массы тела [56,58,68].

В 10-20% случаев НДСТ сердца наследуется по материнской линии. При этом в 1/3 семей выявляют родственников с признаками соединительнотканной дисплазии и/или психосоматическими заболеваниями [64,69]. Среди патологии сердечно-сосудистой системы у плода и новорожденных до 33% составляют малые аномалии развития сердца (МАРС) [81,87]. Одной из причин малых аномалий развития сердца является наследственно детерминированная соединительнотканная дисплазия [90,91,93].

В литературе встречаются сведения о значимости НДСТ как экстрагенитальной патологии беременных в развитии частых пневмоний у детей раннего возраста. Проводилось комплексное клинико-генеологическое 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 [99]. Воспалительная бронхолегочная патология у детей с НДСТ чаще принимает рецидивирующий характер, дебют ее развивается раньше, а течение самой патологии тяжелее [101] .

У детей с признаками врожденной НДСТ часто диагностируются заболевания почек и мочевыводящих путей [47, 48];это может быть поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы, удвоение почки и/или мочевыводящих путей [222], пролапс гениталий [301], множественные аневризмы почечных сосудов.

Вопрос о возможности беременности у женщин с НДСТ решается индивидуально. Данная патология не является противопоказанием для беременности и родов, хотя в литературе встречаются рекомендации прервать беременность, если она сопровождается декомпенсацией кровообращения, инфекционным эндокардитом или акушерскими осложнениями.

Вопрос о необходимости и возможности лечения женщин с НДСТ в гестационный период до сих пор остается дискутабельным. 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 [70,71,72,75].

Лечение беременных с синдромом НДСТ необходимо начинать с создания правильного режима труда и отдыха, назначения рационального питания с учетом потребностей материнского организма и плода [82].

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. Послеродовый период, у женщин с НДСТ нередко осложняется субинволюцией матки, эндометритом, лактационным маститом несколько чаще, чем у родильниц без НДСТ.

В заключение анализа данных литературы по проблеме синдрома НДСТ у беременных необходимо отметить следующее: исследования, посвященные изучению сочетания НДСТ и беременности, крайне ограничены и освещают лишь некоторые аспекты этой проблемы. В литературе встречаются в основном данные НДСТ у беременных. Практически не дана оценка течения беременности и исходов родов в зависимости от степени выраженности локомоторно-висцеральных проявлений НДСТ. Недостаточно данных о лабораторных методах исследования (значение оксипролина и магния в сыворотки крови) у беременных с НДСТ. Соответственно четко не сформулирована врачебная тактика у таких больных.

Отсутствуют единые рекомендации о сроках и способе родоразрешения беременных с различными проявлениями НДСТ.

Остается открытым вопрос о лечении беременных с НДСТ. Не определены критерии для проведения лечебных мероприятий с учетом их целесообразности и безвредности для плода.

1. 3. Значение оксипролина как метода исследование при НДСТ

Исследование оксипролина в биологических жидкостях дает информацию о состоянии обмена коллагена при заболеваниях, сопровождающихся деструктивными процессами в соединительной ткани (коллагенозы, опухоли костной ткани, заживление ран) [14,27].

Оксипролин – одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм этого белка. Необходимость биохимического исследования метаболизма структурных компонентов соединительной ткани как интегральной оценки состояния беременных с НДСТ очевидна. [14,15,16,27].

Информативность биохимических показателей обусловлена тем, что при воздействии неблагоприятных экзо- и эндофакторов (повышение температуры, изменение pH среды и другие) "дефектные волокна" и углеводно-белковые комплексы соединительной ткани быстро теряют свою структурность**.**

Следовательно, биохимические методики можно использовать в аспекте оценки эффективности магниевой терапии и составления прогноза течения диспластического процесса.

Оксипролин - гетероциклическая аминокислота (по химическому строению - иминокислота) впервые выделена в 1902 Э.Фишером из гидролизата желатины. Благодаря наличию двух асимметричных атомов углерода О. имеет 4 оптически активные формы (L- и D-О и алло-L- и алло-D-О), а также 2 рацемата. Природный L-О - специфическая составная часть белков соединительной ткани - коллагена и эластина (до 13%), а также некоторых растительных белков; в др. белках отсутствует или содержится в небольших количествах. [29,30].

Алло-L-О обнаружен в свободном состоянии в сандаловом дереве, входит в состав ядовитых пептидов, бледной поганки. В живых клетках L-О образуется гидроксилированием связанного в белках пролина (кислородный атом гидроксила включается в О путём фиксации атмосферного O_2. [37,38].

Волокна коллагена, которые не соответствуют линиям механического напряжения, т.е. не несут функциональной нагрузки, резорбируются у здоровых женщин, а другие, такие как коллаген 4 типа, увеличиваются у женщин, страдающих бесплодием и маркерами НДСТ [42,45].

В отличие от женщин группы сравнения у пациенток с маркерами НДСТ отмечалось статистически значимое преобладание 5 и более стигм. У женщины с признаками НДСТ связки становятся эластичными, высокорастяжимыми, что приводит и к увеличению оксипролина 4 типа и к нарушениям конструкции органов малого таза. Таким образом, представляет интерес изучение изменения уровня оксипролина при беременности у женщин с маркерами НДСТ. Однако подобных работ в доступной литературе не найдено.

Понимание особенности метаболизма соединительной ткани, в том числе повышение оксипролина в крови и раннее выявление его нарушений, может составить основу профилактики формирования и прогрессирования многих хронических состояний во время беременности.

1. 4. Молекулярные механизмы влияния магния на дисплазию соединительной ткани

Магний необходим для нормального протекания физиологических и биохимических процессов, чем и обусловлена его важнейшая роль в обеспечении жизнедеятельности организма. Магний принимает участие в синтезе белков, жирных кислот и липидов, синтезе и распаде нуклеиновых кислот, является естественным физиологическим антагонистом ионов кальция [27]. В мышечной клетке магний вытесняет кальций, обеспечивая процесс расслабления. Ионы магния играют важнейшую роль в электролитном балансе и процессах мембранного транспорта, требующих больших энергозатрат [42,45]. Магний ингибирует протромбин, тромбин, фактор Кристмаса, проконвертин и плазменный компонент тромбопластина, а также его антиагрегантное действие. Имеются сведения, что магний способен увеличивать устойчивость организма к стрессу. В настоящее время нарушению магниевого обмена уделяется большое внимание как существенному фактору при многих патологических состояниях, включая дисплазию соединительной ткани и ряд акушерских осложнений [46,47]. Дефицит ионов магния занимает важное место среди патогенетических механизмов формирования дисплазии соединительной ткани. Имеются сведения, что в условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген [23, 92, 153, 173]. Наиболее простым методом контроля магниевого дефицита является определение концентрации магния в сыворотке крови.

Таким образом, можно предположить, что у больных НДСТ имеется магниевая недостаточность, которая может способствовать возникновению различных изменений в половой системе женщин. Вместе с тем литературные данные по этому вопросу крайне ограничены, что отчасти явилось основой нашего интереса к более тщательному изучению роли магния в формировании таких состояний, как соединительнотканная дисплазия.

В ряде проведенных к настоящему времени исследований установлена принципиальная возможность уменьшение осложнений у беременных с НДСТ в результате лечения препаратами магния. Магний предупреждает обострения хронических воспалительных заболеваний и улучшает качество жизни [94,95].

При этом для парентерального введения наиболее часто применяется магния сульфат. Данные по изучению применения органических солей магния (лактата мания, цитрата магния, аспартата магния) с целью профилактики преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, задержкой внутриутробного роста, и также для профилактики судорог икроножных мышц беременных основаны на наблюдении за значительной когортой (более 11000 женщин) [204].

Назначение внутрь неорганических солей магния в терапевтических дозах ограничено в связи с возможностью развития диареи [118].

С физиологической точки зрения до 53% магния концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень). Только 10% всего магния в организме человека находится вне клеток, и 90% магниевых ионов концентрируются внутри клеток в форме Mg^{2+} АТФ (30% в митохондриях, 50% в цитозоле и 10% в ядре). У здорового человека концентрация магния в сыворотке крови поддерживается в достаточно узком диапазоне (норма 0,7–1,1 ммоль/л). Этот внеклеточный магний находится в непрерывном обмене с магниевыми запасами костей и мышечной ткани. Сбалансированная диета должна содержать ≈400 мг магния в сутки, из которого абсорбируется, как правило, около 200 мг. Коллагеновые волокна являются основной структурной поддержкой соединительной ткани. Избыток коллагеновых волокон или слишком малая активность коллагеназ приводит к увеличению плотности волокон и к формированию менее гибкой ткани. Наоборот, чрезмерная активность коллагеназ приведет к неуправляемой фрагментации коллагена, что сделает ткань более аморфной. Непосредственно ионы Mg^{2+} не взаимодействуют ни с молекулами коллагена, ни с TIMP белками, так что эффект Mg^{2+} на активность коллагеназ особенно интересен. Известно, что лечение пациентов с острым инфарктом

миокарда посредством сульфата магния и оротата магния тормозит повреждение миокарда. Обычно максимальные уровни IL6 и MMP1 в крови значительно возрастают при остром инфаркте миокарда, но эти уровни остаются на сравнительно низком уровне у пациентов после магний–терапии. Возрастающая концентрация IL6 может приводить к повышению общей активности MMP1, ведя к повреждению тканей, в то время как увеличение концентрации Mg^{2+} в сыворотке крови уменьшает уровни IL6 и MMP1 [57].

Эффекты Mg^{2+} на соединительную ткань не ограничиваются коллагеном и коллагеназами. Микрофибрилы и эластин – основные компоненты гибких волокон. Деградация волокон эластина может значительно возрастать (в 2–3 раза) в присутствии Mg^{2+} [125]. Дефицит Mg^{2+} соответствует более низкой активности эластаз и большей концентрации гибких волокон. В основном, однако, скорее, кальциевые, а не магниевые ионы влияют на гибкие волокна: Ca^{2+} необходим для активных центров эластаз, Ca^{2+} также стабилизирует структуру микрофибрил (в частности, через взаимодействия с фибриллином–1 [62] и микрофибрил-связанным гликобелком–1 (MAGP–1) [128,129].

Трансглутаминаза – фермент, формирующий поперечные глутамин-лизиновые сшивки, соединяющие вместе цепи эластина, активизируется Ca^{2+} и ингибируется Mg^{2+} [64, 65]. Mg^{2+} может ингибировать медь–зависимую лизилоксидазу (LOX) [66], также вовлеченную в поперечную сшивку цепей эластинов и/или коллагенов. Соответственно, дефицит Mg^{2+} может приводить к активизации поперечной сшивки коллагенов и эластинов, и этот процесс, наряду с увеличением активности ММП, приведет к своего рода грануляризации соединительной ткани.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что наиболее вероятные механизмы воздействия дефицита Mg^{2+} на соединительную ткань – это усиление деградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалуронана. Нельзя исключить, что усиление поперечных сшивок приведет к грануляризации соединительной ткани, расслоению на этапе «пластинки», состоящей наполовину из деградированных молекул коллагенов, что в результате приводит к уменьшению механической прочности. При достаточной

концентрации Mg^{2+} секреция/активность ММП снижаются, что приводит к уменьшению деградации и к ускорению белкового синтеза новых молекул коллагенов.

Во время беременности возникает аномалия в структуре соединительной ткани из–за аутоиммунного ответа, из–за абнормального метаболизма ткани и чрезмерной активности коллагеназ или же вследствие других причин Состояние соединительной ткани только улучшится, если активности коллагеназ и эластаз, а также биосинтетических ферментов глюкозаминогликанов (гиалуронансинтетаз, гиалуронидаз, β–галактозидаз) будут сбалансированы [134,135,137].

Достижение такого баланса, по всей видимости, достигается непосредственным эффектом воздействия адекватных доз ионов магния. Напротив, при дефиците Mg2+ синтез белков в соединительной ткани замедляется, активность ММП увеличивается и внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, так как структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется.

Терапия современными пероральными препаратами магния (такими, как магне В6) приобретает особое значение во время беременности и в предродовом периоде вследствие высокой доказанной эффективности, значительного опыта их использования и высокой безопасности [46].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

В настоящей работе представлены клинико-статистический анализ течения беременности и исхода родов для матери и плода, результаты комплексного обследования, ведения и динамического наблюдения 800 беременных, рожениц, родильниц и их новорожденных, выполненные на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Медицинского института ФГБОУ ВПО « Тульский государственный университет, за период 2008-2010 гг. В таблице 1 представлен дизайн исследования с учетом поставленных в работе целей и задач.

Все пациентки давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено экспертной комиссией Медицинского института «Тульского государственного университета» по вопросам медицинской этики.

Таблица 1- Программа исследования пациенток**.**

Задача исследования	**Источники информации**	**Предмет исследования**	**Единица наблюдения**
1. Определить частоту встречаемости маркеров НДСТ популяции и их значимость, клиническую симптоматику у беременных по данным ретроспективного исследования	Карта больного с НДСТ (n=380) и без НДСТ (n=420)	- Маркеры НДСТ	-Пациентка с НДСТ. -Пациентка без НДСТ.
2. Оценить и представить медико-социальный и клинико-статистический анализ выявленной акушерско-гинекологической	Опытная группа, подгруппа 1 с НДСТ (n=190), Контрольная группа (n=420)	-Факторы, отягощающие течение беременности и родов у женщин с НДСТ	-Каждый случай с НДСТ. -Пациентка без НДСТ

патологии и клинических состояний у беременных, особенности течения и исходы беременности у женщин с НДСТ	Новорожденные	Акушерско-гинекологический анамнез. - Особенности течения настоящей беременности, родов, послеродового периода.	
3. Разработать комплекс этиопатогенетической терапии, обосновать медико-организационные мероприятия по охране репродуктивного здоровья и улучшению качества и эффективности дородовой подготовки беременных женщин с НДСТ.	1Б группа (n=190), применявшие препарат магния. 1А группа (n=185) без лечения.	Течение беременности и родов и раннего послеродового периода. Состояние плода	- Пациентки с НДСТ
4. Разработать программу прогнозирования исходов родов у женщин с НДСТ.	Пациентки с НДСТ (n=380)	Отобрано 150 карт обследования беременных с НДСТ	Пациентки с НДСТ

2.1.1. Принципы формирования клинических групп

Для решения первой задачи исследования беременные были разделены на две группы. Основная группа с признаками НДСТ (n=380).

Критерии включения: наличие у женщин внешних и висцеральных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (не менее 5-ти из перечисленных): гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи,

сколиоз, врожденный вывих или дисплазия тазобедренных суставов, спонтанный пневмоторакс, нефроптоз, удвоение почки и\или мочевыводящих путей, повышенная кровоточивость (носовые и десневые кровотечения, обильные менструации), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей. Контрольная группа женщины без признаков НДСТ (n=420).

Для решения второй задачи использовалось исследование случаев первой подгруппы больных с НДСТ (n=190) по сравнению с контрольной группой (n= 420).

Для решения третьей задачи женщины I группы были разделены на две подгруппы в зависимости от применения препарата магния. В 1А группу включили (n=190) беременных, которым не назначали препарат магния. В 1Б группу (n=190) включили беременных, которые в течение данной беременности принимали магний согласно разработанной методике: с момента установления беременности в сроке (до 12 недель), помимо коррекции причинных факторов, назначалась терапия препаратом Магне-В6 в дозе 4 таблетки в сутки (192 мг) длительно, в непрерывном режиме минимум до 36 недель.

Для решения четвертой задачи - разработки компьютерной программы прогнозирования беременности и родов у женщин с НДСТ, было отобрано 150 карт обследования беременных основной группы.

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.

Между группами не найдено достоверных различий по возрасту женщин. Средний возраст беременных IA подгруппы 24,1±3,5 лет; IБ подгруппы 24,2±3,8 лет; в контрольной группе 25,5 ±3,5 ($p>0,05$).

В IA подгруппе домохозяйки встречались реже, чем во IБ и третьей подгруппах - 30,7% и 20,5% соответственно, студенток, наоборот, было больше во

2-й подгруппе 10,8% против 5,5%, 7,8%. Остальными видами деятельности женщины обеих подгрупп занимались с одинаковой частотой. (Табл.2)

Таблица 2 - Социальная занятость обследованных женщин

Место работы	I подгруппа (абс.=190)	II подгруппа (абс.=190)	Контрольная группа (n=420)
Рабочая	30,7	30,6	30,3
Служащая	30,8	30,5	30,5
Домохозяйка	30,7	20,5	20,5
Студентка	5,5	10,8	7,8
Прочее (не работает)	5	10	13

Изучая анамнез в отношении перенесенных и сопутствующих настоящей беременности экстрагенитальных заболеваний (Табл.3), мы пришли к выводу о том, что в частоте инфекционных заболеваний в группе I подгруппе чаще, чем в контрольной и основной, встречались инфекционные воспалительные заболевания, специфичные для детского возраста (Рис.1).

Таблица 3-Структура перенесенных инфекционно - воспалительных заболеваний и инфекционных заболеваний, специфичных для детского возраста.

Перенесенные заболевания	I подгруппа (n=190)		II подгруппа (n=190)		Контрольная группа (n=420)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Корь	28	14,7	11	5,7	4	0,95
Краснуха	41	21,5	17	8,9	11	2,6
Эпидемический паротит	49	25,7	16	8,4	10	2,3
Коклюш	10	5,2	7	3,6	2	0,95
Ветреная оспа	93	48,9	43	22,6	15	3,57
Хронический тонзилит	21	11	10	5,2	8	1,9
Хронический цистит	8	4,2	2	1,0	0	0

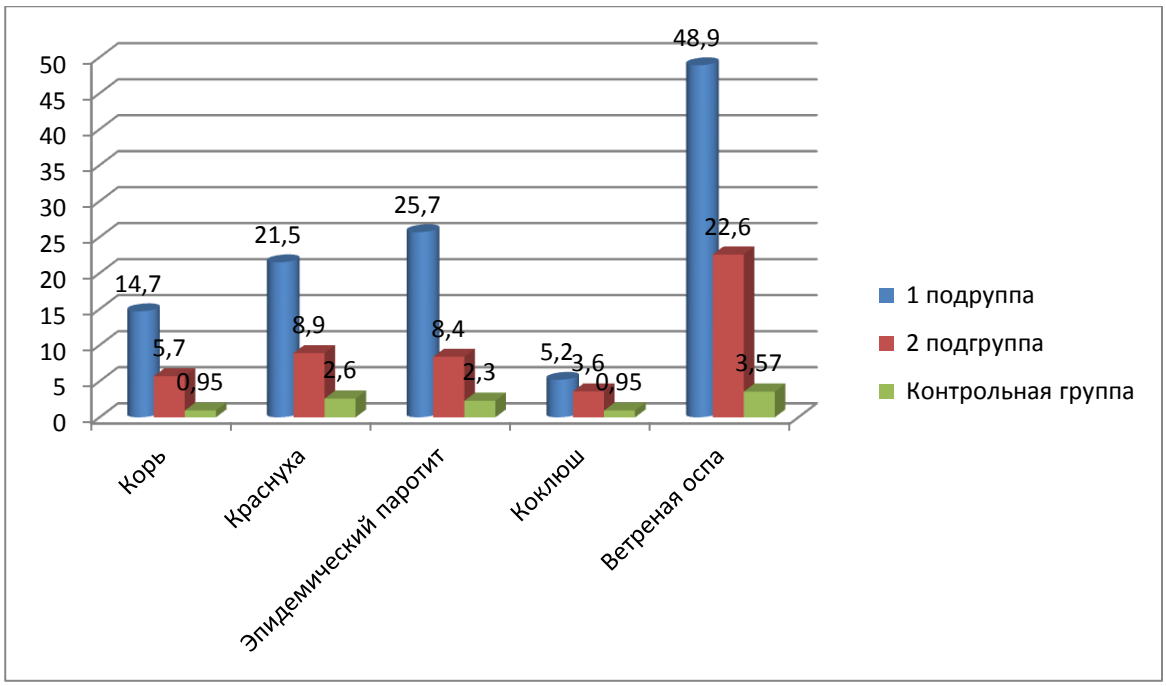


Рисунок 1. Удельный вес инфекций, среди обследованных женщин специфичных для детского возраста в [(%)].

Всем пациенткам с НДСТ было предложено ультразвуковое обследование структуры сердца (Табл. 4).

Таблица - 4 Структура выявленной дисплазии соединительной ткани сердца у беременных основной группы

Тип соединительнотканной дисплазией сердца	1А группа (n =190)		1Б группа (n =190)	
	абс.	%	абс.	%
Пролапс передней створки митрального клапана	150	78,9	155	81,5
Пролапс задней створки митрального клапана	20	10,5	7	3,6
Пролапс обеих створок митрального клапана	14	7,3	15	7,8
Изолированный пролапс аортального клапана	0	0	2	1,1
Изолированный пролапс трикуспидального клапана	0	0	2	1,1
Изолированный пролапс	2	1,1	2	1,1

аортального клапана				
Сочетание ПМК с другими аномалиями сердца	4	2,1	7	3,7

Наиболее значимыми, определяющими клиническую картину НДСТ, явились 3 синдрома: нейроциркуляторная дистония, сосудистые нарушения и геморрагический синдром.

У беременных 1А группы с НДСТ в 33,8% случаев (27 женщин) определялось легкое течение синдрома нейроциркуляторной дистонии против 1Б группы 76 женщин (38%) легкое течение заболевание, у 86 женщин (43%) средней тяжести, у 28 (женщин 14%) –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, не вынашивания беременности.

При анамнезе менструальной функции установлено, что возраст менархе у всех обследованных женщин колебался от 11 до 15 лет и в среднем составил 12,8± 1,5 лет. Гинекологические заболевания в анамнезе имели 119 (62,6%) женщин 1А группы, женщины 1Б группы 120 (63%) женщин, против 18 (4,2%) женщин контрольной группы. Анализ детородной функции, у обследованных женщин показал, что у 72 (37,8%) 1А группы, у 80 (42,2%) 1Б группы против 110 (57,8%) контрольной группы беременность была первой (рис.2). Нами проанализированы течение и исходы предшествующих беременностей (Табл. 5).

Таблица 5- Характеристика паритета детородной функции женщин.

Категории	1А группа (n=190)		1Б группа (n=190)		Контрольная группа (n=420)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первородящие	72	37,8	80	42,2	110	25,0
Повторнородящие	118	62,2	110	57,8	320	75,0

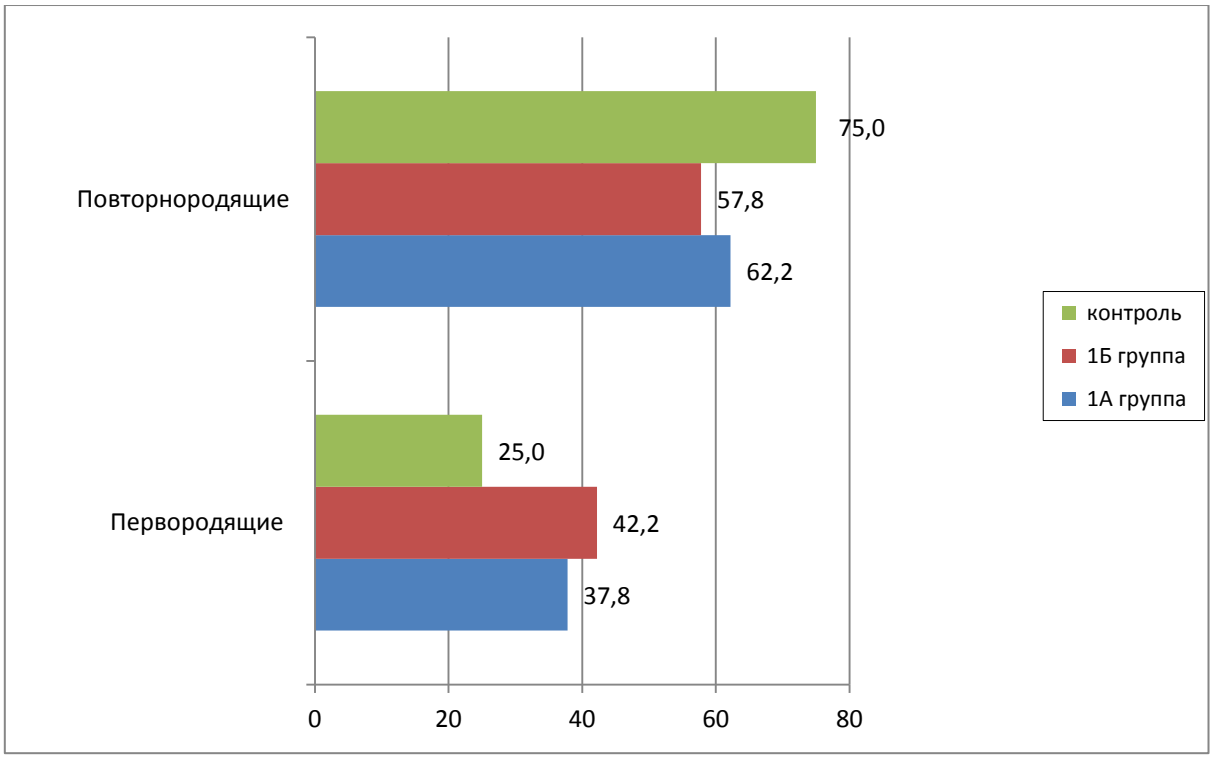


Рисунок 2 Распределение количества беременностей женщин в (%).

В первой подгруппе у 31 (15,5%) женщин роды закончились операцией кесарева сечения. В этой подгруппе акушерский анамнез был отягощен у 60 (30%) женщин искусственным абортом, у 16 (8%) – неразвивающейся беременностью.

Невынашивание беременности зарегистрировано у 48: у 33 (16,5%) произошел самопроизвольный выкидыш, у 5 (2,5%) поздний гестоз, у 10 (5%) преждевременные роды. Родилось 60 детей из 59 беременностей. Один мертворожденный ребенок. В 1Б группе отягощен у 23 (38,7%) женщин искусственный аборт, у 5 (6,2) – неразвивающаяся беременность. Родилось 70 детей здоровых. В контрольной группе 8 (26,7%) своевременных родов перинатальных потерь не было. Искусственный аборт 12 (40%), самопроизвольный аборт у 1 (3,3%) женщин.

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, общепринятые исследования периферической крови (в том числе общий белок, функциональные пробы печени и другие параметры), исследования мочи (суточная потеря белка с мочой, микроскопия мочевого осадка, пробы Зимницкого, Нечипоренко). Обследование беременных осуществлялось совместно с терапевтом, окулистом, а при необходимости - невропатологом, урологом, эндокринологом и другими специалистами.

2.2.2 Изучение фенотипических признаков НДСТ

Для изучения внешнего фенотипа применяли модифицированную фенотипическую карту M.J.Glesby (1989), модифицированную Мартыновым А.И. и соавт.(1996), включающую следующие признаки.

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 и 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 используется модифицированный счет P.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 3).



Рисунок 3 Методика определения гипермобильности суставов.

Критерии синдрома гипермобильности сустава.

Большие критерии:

Счет по шкале Бейтона 4 или более (на момент осмотра или в прошлом).

Артралгия более 3 месяцев в четырех или большем количестве суставов.

Малые критерии:

Счет по шкале Бейтона 1-3 (для людей старше 50 лет).

Артралгия менее 3 месяцев в одном–трех суставах или люмбалгия, спондилез, спондилолиз, спондилолистез.

Вывих/подвывих более чем в одном суставе или повторные в одном суставе.

Периартикулярные поражения более двух локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит).

Марфаноидность (высокий 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, или миопия, или антимонголоидная складка.

Варикозные вены, или грыжи, или опущение матки/прямой кишки.

Для диагноза НДСТ необходимо присутствие двух больших, одного большого и двух малых или четырех малых критериев.

Исключаются: синдром Марфана по отсутствию поражения хрусталиков и восходящего отдела аорты; несовершенный остеогенез по отсутствию множественных переломов костей и «голубых» склер.

Оценка растяжимости кожи производилась 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 $(м)^2$.

Для оценки дефицита массы тела использовался индекс - Варги (ИВ), который определяется по формуле:

ИВ = (масса тела, г/рост, см) - (возраст/100) .

Колебание величины индекса от 1,7 до 1,5 расценивается как умеренное

снижение массы тела, величина индекса менее 1,5 – как значительное снижение.

Геморрагические симптомы оценивались при осмотре кожи и диагностировались при наличии кровоподтеков, петехий. Ориентировочно о повышенной ломкости капилляров судили по положительной пробе щипка - образование синяка при сдавливании складки кожи в подключичной области и по геморрагиям в местах инъекций.

Продольное плоскостопие оценивалось с помощью метода Фридлянда - определения подометрического индекса (ПИ):

$$ПИ = \frac{H \cdot 100}{L},$$

где

H - высота стопы - расстояние, измеренное 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 значительное плоскостопие.

Нарушение рефракции в результате миопии, астигматизма, дистопии хрусталиков выявлялось при опросе и консультации окулиста. Варикозное расширение вен оценивалось при осмотре и с использованием флебографии.

Всем обследуемым женщинам выполнялась эхокардиография с доплеровским исследованием кровотока.

2.2.3. Эхокардиография

При проведении эхокардиографии использовались следующие режимы:

- M - режим - графическое изображение движения стенок сердца и створок клапанов во времени. M - режим позволяет в реальном времени оценить размеры сердца и систолическую функцию желудочков.

- B - режим - двухмерная эхокардиография - изображение сердца по длинной

или короткой оси в реальном времени. Двухмерная эхокардиография позволяет в реальном времени оценить размеры полостей сердца, толщину стенок желудочка, состояние клапанного аппарата, подклапанных структур, глобальную и локальную сократимость желудочков, наличие тромбоза полостей и т. д.

- Доплер - эхокардиография (импульсная, непрерывно-волновая и цветовая). Метод позволяет видеть направление кровотока, измерять его скоростные характеристики, косвенно оценивать площади отверстий и т. д.

При проведении исследования оценивались структурные и другие изменения: наличие и количество аномально расположенных хорд, пролапсы клапанов, септальные дефекты. Изучались также количественные показатели Эхо КГ, как КСР - конечно-систолический размер, КДР - конечно-диастолический размер, ЗСЛЖД - величина задней стенки левого желудочка в диастолу, МЖПД - величина межжелудочковой перегородки в диастолу, ПЖ - правый желудочек, ЛП - левое предсердие, ПО - просвет аорты, АК - сепарация створок аортального клапана, ЛА - легочная артерия, ГТП – правое предсердие. С использованием допплер-анализа оценивались 4 клапана (митральный, трикуспидальный, аортальный и клапан легочной артерии) по трем критериям - характеру потока крови, скорости, наличию и выраженности регургитации.

2.2.4. 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^{o}С в кипящей водяной бане, охлаждали до 18-22^{o}С и центрифугировали в течение 5-6 мин при 3000 об/мин. На остаточные сыворотки или плазмы крови жидкости 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^{o}С.

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^{o}С на водяной бане, охлаждали до 18-22^{o}С 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 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.

2.2.5. Биохимические исследования определения уровня магния в периферической крови

Исследования осуществлялись на биохимическом анализаторе «Коне Ультра» (Финляндия 2008 год), с использованием стандартных компьютерных программ и реактивов.)

2.2.6 . Методы исследования плода

Проводилось объективное акушерское исследование с определением позиции, вида, предлежания плода, измерением таза.

Ультразвуковое сканирование проводилось на аппарате «Акусон—128XP» (США, Акусон Корпорейшен), № 92/38, работающем в реальном масштабе времени, с использованием конвексного датчика частотой 3,5 - 5,0 МГц. При этом проводилась фетометрия, которая включала измерение головки плода (БПР), диаметра живота (ДЖ), длину бедренной кости (ДБ).

Для оценки динамики роста плода и толщины плаценты использовались уравнения и нормативные таблицы, предложенные В.Н.Демидовым. Зрелость плаценты определяли по критериям P.A. Grannum (1979), учитывающим последовательность изменений, происходящих в ткани плаценты, базальном слое и хориальной мембране на протяжении II и III триместров беременности. Количество околоплодных вод оценивали визуально, выделяя нормальное количество вод, маловодие и многоводие.

Диагностика задержки развития плода основывалась на выявлении отставания численных значений всех фетометрических показателей или размеров живота плота от должных для данного срока беременности.

Для выявления нарушения маточно-плацентарного кровотока проводилось *допплерометрическое измерение* кривых скоростей кровотока (КСК), при использовании ультразвуковых приборов с режимами двухмерного сканирования (В-режим), цветового доплеровского картирования, импульсной допплерографии, работающих в триплексном режиме реального времени, конвексным датчиком с частотой 3,5 — 5,0 МГц и радиусом кривизны сканирующей поверхности не менее 40 мм («Акусон—128XP», США, Акусон Корпорейшен;«Aplio», Нидерланды, Тошиба Медикал Системз).

Определялись показатели максимальной систолической скорости и конечной диастолической скорости. Для анализа КСК вычислялось систолодиастолическое

соотношение (СДО), индекс резистентности (ИР) и ПИ (пульсационный индекс) по следующим формулам:

$$СДО = \frac{С}{Д};$$

$$ИР = \frac{(С - Д)}{С};$$

$$ПИ = \frac{(С - Д)}{М},$$

где

$М$ - средняя скорость кровотока.

На спектре КСК артериальных сосудов в пределах одного сердечного цикла определяли и фиксировали максимальную систолическую скорость (С) — высшую точку спектра, конечную диастолическую скорость (Д) — низшую точку спектра, среднюю скорость в течение сердечного цикла (М) [5, 230]. Расчет индексов проводили автоматически за счет встроенного в приборы программного обеспечения.

Допплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях беременной осуществлялось при установке датчика в паховой области, цветовую рамку располагали на боковой стенке матки.

При этом производилась визуализация восходящей ветви маточной артерии с одновременной регистрацией характерного спектра КСК, отличающегося высокими скоростями диастолического компонента.

Оценку плодово-плацентарного кровообращения проводили по состоянию кровотока в артериях пуповины, т.к. единственным периферическим руслом для них является микроваскулярная сеть плодовой части плаценты.

Допплерометрический курсор устанавливали в любом участке пуповины на достаточном удалении от места прикрепления к плаценте и пупочного кольца плода. Петли пуповины определяли в свободных карманах околоплодных вод. Выбирали участок пуповины с хорошей визуализацией обеих артерий и их продольным расположением по отношению к доплеровскому курсору. Затем последовательно в

реальном времени регистрировали профили кровотока. При хорошей визуализации пуповины и достаточном количестве околоплодных вод цветовое картирование не использовали.

Для оценки плодовой гемодинамики проводили исследование кровотока в средней мозговой артерии плода (СМА). Регистрация кривых скоростей кровотока в сосудах выполнялась в условиях двигательного покоя и апноэ плода, при ритмичной и нормальной частоте его сердечных сокращений. СМА — наиболее крупная из ветвей внутренней сонной артерии и является ее непосредственным продолжением. Для оценки мозгового кровотока необходимо в В-режиме сканирования получить среднее аксиальное сечение головки плода на уровне ножек мозга с выведением костной границы передней и средней черепных ямок, являющейся анатомической проекцией расположения средней мозговой артерии в области Сильвиевой борозды.

Идентификацию средней мозговой артерии облегчает использование режима цветового доплеровского картирования, который позволяет четко определить как среднюю мозговую артерию, так и другие артерии Виллизиева круга. Контрольной точкой является средняя мозговая артерия, расположенная ближе к датчику, с соблюдением угла инсоляции (не более 40°).

Диагностическими критериями нарушения состояния плода считалось снижение диастолического кровотока и увеличение систолодиастолического соотношения как в сосудах маточно-плацентарного (маточная артерия), так и плодово-плацентарного (артерия пуповины, аорта плода, срединно-мозговая артерия) кровообращения. Нарушение кровотока расценивалось как незначительное, умеренное или выраженное. Наличие нулевых или отрицательных значений (ретроградного) диастолического кровотока расценивалось как критическое состояние плода.

Степень нарушения кровотока оценивалась по классификации, разработанной Агеевой М.И (2004г.)

I степень - изолированное нарушение кровообращения в маточно-плацентарном или плодово-плацентарном звеньях;

IA - нарушение маточно-плацентарного кровотока при нормальном плодово-плацентарном;

IB - нарушение плодово-плацентарного кровотока при нормальном маточно-плацентарном;

II степень - сочетанное нарушение маточно-плацентарного плодово-плацентарного кровотока;

III степень - критическое нарушение плацентарного кровообращения (нулевой или отрицательный диастолический кровоток в артерии пуповины).

Кардиотокографическое исследование (КТГ) это синхронная запись сердцебиения плода и маточных сокращений.

Проводилось на аппарате FetalMonitor (ModelsIM76 andAM66) с ультразвуковым датчиком регистрации сердечной деятельности плода и тензодатчиком токографа непрямым способом. Запись проводили в течение 50-60 минут со скоростью движения ленты 10 мм/мин.

В своей работе мы использовали нестрессовый тест, который основан на оценке функциональной реакции сердечной деятельности плода в ответ на его движения и сокращения матки. Оценка кардиотокограмм проводилась в зависимости от показателя состояния плода по шкале W.Fischer (1973):

8-10 баллов - удовлетворительное состояние плода;

6-7 баллов - начальные проявления внутриутробного страдания плода;

5-6 баллов - выраженные нарушения состояния плода;

4 балла - критическое состояние.

Исследования проводились в периоды физиологической активности плода. При наличии ареактивного типа кардиотокограммы с оценкой по шкале Fisher 5-6 баллов, исследование повторялось в течение суток (при отсутствии значительного нарушения кровотока по данным допплерометрии). Дважды выявленный ареактивный тип КТГ являлся основанием для постановки диагноза гипоксии плода.

При оценке кардиотокограмм учитывались следующие параметры: базальная ЧСС, частота и амплитуда мгновенных осцилляции, количество, амплитуда,

продолжительность акцелераций и децелераций сердечного ритма плода, продолжительность стабильного ритма сердцебиения плода.

При этом под базальным ритмом понимали среднюю ЧСС плода, сохраняющуюся неизменной за период 10 минут и более. Амплитуду осцилляции определяли по величине отклонений от базальной ЧСС плода, частоту - по количеству пересечений осцилляции линией, соединяющей середины амплитуды. Под акцелерациеи понимали преходящее учащение сердечного ритма плода на 15 и более ударов, продолжительностью не менее 10 сек, под децелерациями — урежение ЧСС на 15 ударов и более, продолжительностью 10 сек и более.

2.2.7. Оценка течение родов и послеродового периода

Течение родов характеризовали: общая продолжительность родов, продолжительность безводного промежутка; пособия, оказываемые при родах, количество осложнений; оценка новорожденных по Апгар на 1 и 5 минуте.

2.2.8.Создание компьютерной программы «Шаг к DST»

Программа предназначена для расчета степени ДСТ 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 1.

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 Приложении3) , 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 ДСТ 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

Данные, полученные после первичного сбора материала, обрабатывались с помощью статистических методов по определенному алгоритму:

Первый шаг – выявление диагностических критериев и их градаций, с оцениванием достоверности различий в распределении признаков в опытной и контрольной группах, и с доказательством факта влияния полученных диагностических критериев на определение ДСТ;

Второй шаг – изучение силы влияния (информативности) каждой из выявленных градаций диагностических критериев;

Третий шаг – комплектование диагностической таблицы;

Четвертый шаг – расчет диагностических коэффициентов для каждой градации всех диагностических критериев;

Пятый шаг – подбор приемлемых и оптимальных пороговых значений сумм диагностических коэффициентов.

Первым этапом работы был выбор и использование статистических методов для доказательства факта влияния диагностических критериев и их градаций на выявление НДСТ. Из всех методов, позволяющих провести оценку достоверности различий по частоте встречаемости признака в контрольной и опытной группах, были выбраны только два – это метод углового преобразования Фишера (УПФ) и точный метод Фишера (ТМФ) для альтернативных групп наблюдения.

Выбранные методы, по отношению к другим имеют два основных преимущества.

Во-первых, они не имеют ограничений по численности единиц наблюдений в контрольной и опытной группах. Во-вторых, они являются непараметрическими. Кроме того, методы УПФ и ТМФ при сравнении точности с другими методами в оценке достоверности оказываются наиболее эффективными [120,122].

Точный метод Фишера – является наиболее мощным из известных непараметрических, основан на переборе всех возможных вариантов заполнения таблицы сопряженности при данной численности групп, поэтому, чем она меньше, чем проще его применять.

Критерий Фишера позволяет получать точные значения вероятности событий, столь же или еще менее вероятных, чем те, которые наблюдались в действительности. Нулевая гипотеза состоит в том, что доля лиц, у которых проявляется исследуемый признак, в выборке 1 не больше, чем в выборке 2. Для расчетов по точному методу Фишера строится четырехугольная
таблица. ТМФ вычисляется по формуле:

$$ТМФ = \frac{(a+b)!(b+d)!(a+c)!}{a!b!d!c!}$$

где a – количество пациентов в первой группе с наличием оцениваемого
признака, b – количество пациентов в первой группе без искомого признака, c – количество пациентов во второй группе с наличием оцениваемого признака, d – количество пациентов во второй группе без искомого признака, (a+b), (c+d),(b+d), (a+c) – суммы по строкам и столбцам, n – общее количество пациентов в двух группах, Знак **!** обозначает факториал (n!=1*2*…*(n – 1)*n; 0! = 1).

Угловое преобразование Фишера (φ*) предназначено для сопоставления
двух выборок по частоте встречаемости интересующего исследователя эффекта. Критерий оценивает достоверность различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован интересующий эффект.

Суть углового преобразования Фишера состоит в переводе процентных долей в величины центрального угла, который измеряется в радианах. Большей процентной доле будет соответствовать больший угол φ, а меньшей доле - меньший угол, но соотношения здесь не линейные: φ = 2*arcsin( ), где P - процентная доля, выраженная в долях единицы. При увеличении расхождения между углами φ1 и φ2 и увеличения численности выборок значение критерия возрастает. Чем больше величина φ*, тем более вероятно, что различия достоверны.

Оценка достоверности указанными методами проводилась в отношении каждой из 100 выделенных градаций 52 диагностического критерия. Результатом данного этапа работы стало статистическое выявление техградаций и диагностических критериев, которые имели статистически значимые ($p<0,05$) различия по частоте встречаемости в первой и второй группах. На частоту возникновения ДСТ оказывали статистически достоверное влияние 20 градаций диагностических критериев, что составило 28,56% от всех изученных градаций.

Вторым этапом было изучение силы влияния каждой из выявленных градаций диагностических критериев (маркеров ДСТ) на возникновение клинического несоответствия в родах. Степень диагностической значимости градаций оценивалась по показателю информативности, предложенному Кульбаком. Показатель информативности Кульбака учитывает, насколько и в какой степени проходит распределение признака или отдельной градации в опытной группе. Расчет показателя информативности (I) проводился для каждой градации диагностических критериев отдельно по формуле:

$$I = 100 \times \int \frac{P\text{опыта}}{P\ \text{контроля}} \times 0,5(P\ \text{опыта} - P\ \text{контроль})$$

Р опыта- частота встречаемости градации диагностического критерия во II группе женщин, Р контроль - частота встречаемости градации в I группе женщин.

Направленность влияния диагностического критерия по отношению к группе опыта или контроля определялась по знаку диагностического коэффициента (DK): положительный знак означал влияние диагностического критерия в отношении опыта, а отрицательный – контроля (см. далее). Т. о. каждый диагностический критерий с определенной силой, устанавливаемой по значению информативности, влияет на вероятность выявления у женщины маркеров ДСТ.

Следует отметить, что величина показателя информативности безразмерна и ее значение для учитываемых признаков должно превышать 0,3 [134, 135].

На основе полученных данных создана программа «STEP DCT».

Программа предназначена для расчета степени ДСТ 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.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ФЕНОТИПИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЯ ПЛОДА У ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.

3. 1. 1. Особенности клинической картины у беременных с НДСТ

Проведенное исследование выявило полиморфизм клинической симптоматики у беременных с НДСТ. Наиболее значимыми, определяющими клиническую картину являлись следующие 3 синдрома: нейроциркуляторной дистонии, сосудистых нарушений, геморрагический синдром (Табл. 6).

Таблица 6- Частота клинических симптомов у женщин обследованных групп.

Симптомы	1А группа (n =190)		Контрольная группа (n =420)		ОШ (95% ДИ)
	абс	%	абс	%	
Нейроциркуляторная дистония					
Астения	149	78,5	105	25	3,1 (2,32-4,25)
Сонливость	114	60	63	15	4,0 (2,81-5,69)
Бессонница	57	30	63	15	2,0 (1,34-2,98)
Пониженное артериальное давления	136	71,5	21	5	14,0 (8,77-23,38)
Нестабильная артериальная гипертензия	51	26,8	37	8,8	3,0 (1,93-4,81)
Эпизоды как повышения, так и понижения АД	57	30	92	21,9	1,4 (0,94-1,99)
Нарушения терморегуляции	104	54,7	63	15	3,7 (2,55-5,21)
Повышенная потливость	57	28,9	84	20	1,5 (1,03-2,19)

Озноб	95	50	113	26,9	1,9 (1,35-2,56)
Сосудистые нарушения					
Сердцебиение	146	76,8	113	26,9	2,4 (1,81-3,25)
Перебои в работе сердца	114	60	67	15,9	4,8 (3,36-6,84)
Кардиалгии	26	13,6	126	30	0,5 (0,29-0,72)
Чувство нехватки воздуха	136	71,5	147	35	2,0 (1,53-2,73)
Потребность периодически делать глубокие вдохи	133	70	126	30	2,0 (1,50-2,67)
Плохая переносимость душных помещений	165	86,8	210	50	1,7 (1,33-2,27)
Одышка	72	37,8	105	25	1,5 (1,07-2,14)
Цефалгии	152	80	113	27	3,0 (2,21-2,97)
Головокружения	104	54,7	84	20	2,7 (1,96-3,82)
Предобморочные состояния	76	40	113	26,9	1,5 (1,06- 2,08)
Обмороки	57	30	84	20	1,5 (1,03-2,19)
Бледность, синюшность, мраморность кожи	95	50	147	35	1,4 (1,05-1,95)
Похолодание кистей рук или ступней ног	133	70	218	52	1,4 (1,02-1,78)
Онемение	70	36,8	75	17,8	2,1 (1,43-2,98)
Геморрагический синдром					
Носовые, десневые кровотечения	140	73,6	147	35	2,1 (1,58-2,81)
Обильные менструации	104	54,7	177	42,1	1,3 (0,97-1,75)
Легкое образование синяков	85	44,7	117	42,1	1,6 (1,16-2,23)

Анализируя анамнез заболевания, у обследованных женщин были выявлены следующие особенности клинической картины. К началу беременности все пациентки 1А группы страдали синдромом нейроциркуляторной дистонии. У 76 женщин (40%) диагностировано легкое течение заболевания, у 76 женщин (40%) – средней тяжести, у 38 женщин (20%) - тяжелое. Нейроциркуляторная дистония проявлялась слабостью, вялостью, общим недомоганием, низкой толерантностью к физическим и психическим нагрузкам, что является одним из характерных проявлений НДСТ у обследованных женщин. Астенический синдром: астения чаще наблюдалась в 1А группе, которая проявлялась нарушением сна - сонливостью, бессонницей, понижением артериального давления, нестабильной артериальной гипертензией. Ни у одной из обследованных пациенток не было стабильной гипертензии или гипотензии. У 54,7 % женщин 1А группы наблюдались нарушения терморегуляции (субфебрилитет до 37,3°С). Чаще всего пациенток беспокоила повышенная потливость.

Вторым по частоте явился синдром сосудистых нарушений. Наиболее значимыми симптомами, определяющими клиническую картину НДСТ, явились постоянная тахикардия и выраженная лабильность пульса. У половины этих женщин 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 возникали у обследованных женщин в 60,5% в 1А группе. Характер и продолжительность болей в области сердца отличались выраженной вариабельностью: от внезапно возникающих кратковременных, сжимающих до более длительных ноющих, давящих.

Кардиалгии встречались у 13,6% женщин и контрольной 30% ,1А группы 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). Причины возникновения болей многообразны. Чаще всего они возникали при

переутомлении, психоэмоциональном перенапряжении, реже — при изменении погоды. Как правило, болевые ощущения в области сердца прекращались самостоятельно. Одними из основных проявлений НДСТ являются субъективные ощущения учащенного или усиленного сердцебиения. В 1А группе обследованных женщин эти симптомы имели место у 76,8% пациенток, в группе контроля 26,9%. Одним из ведущих клинических проявлений у женщин с НДСТ явился 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 86,8% пациенток 1А группы.

Синдром сосудистых нарушений проявлялся различной симптоматикой: пациенток беспокоили головные боли (постоянные или приступообразные мигренеподобные), головокружения. Среди этих женщин зарегистрирован высокий удельный вес метеочувствительности.

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 значительного числа женщин. 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 не отмечалось грубых трофических расстройств.

Геморрагический синдром является одним из типичных проявлений мезенхимальных дисплазий и нередко встречался у обследованных женщин. Носовые и десневые кровотечения отмечали 73,6% пациенток 1А группы. Обильные менструации наблюдались у 54,7 % женщин, легкое образование синяков имело место у 44,7 %.

Разнообразные аномалии опорно-двигательного аппарата, кожи и глаз считаются аддитивными фенотипическими маркерами НДСТ. В нашем обследовании мы провели комплексную оценку этих маркеров.

Антропометрическое обследование проводилось в первом триместре беременности. Женщины с НДСТ 1А группы по сравнению с таковой контрольной группы имели достоверно меньшую массу тела, индекс массы тела (ИМТ), индекс окружности запястья (Табл. 7).

Таблица 7- Антропометрические параметры беременных с НДСТ.

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

Примечание *$p<0,01$ при сравнении с контрольной группой

3.1.2. Встречаемость фенотипических маркеров у беременных при недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Были проанализированы характер и частота встречаемости внешних проявлений дисплазии соединительной ткани, обнаруженных при внешнем осмотре пациенток с НДСТ. К внешним проявлениям «слабости» соединительной ткани относились 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.

Таблица 8- Распределение висцеральных фенотипических маркеров у женщин обследованных групп

Признак	1А группа (n=190)		Контрольная группа (n=420)		ОШ (95% ДИ)
	абс.	(%)	абс.	(%)	
Астеническое телосложение	149	78,5	105	25,5	3,1 (2,32-4,25)
Повышенная растяжимость кожи	123	65	136	33	2,0 (1,48-2,69)
Очаги депигментации	98	52	147	35	1,5 (1,08-2,00)
Стрии	127	67	163	39	1,7 (1,29-2,30)
Гипермобильность суставов	138	73	88	21	3,5 (2,52-4,76)
Холецистит	100	53	26	26	9,0 (5,34-13,56)
Нефроптоз	49	26	46	11	2,4 (1,52-3,65)
Гипоплазия	58	31	88	21	1,5(1,00-2,12)
Сколиоз	49	26	79	19	1,4(0,92-2,04)
Кифоз	117	62	105	25	2,5 (1,80-3,37)
Миопия	123	65	26	26	10,5 (6,63-16,51)
Пролапс сердечного клапана					
- митрального	49	26	67	16	1,6 (1,08-2,43)
-трикуспидального	47	25	54	13	1,9 (1,26-2,95)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	134	71	176	42	1,7 (1,27-2,23)

Проведенный нами анализ показал, что у больных НДСТ достоверно больше, чем у женщин без дисплазии соединительной ткани, встречались проявления дизэмбриогенеза. Установлено, что пациентки 1А группы с НДСТ достоверно отличаются от здоровых женщин по следующим признакам: повышенной растяжимости кожи, гипермобильности суставов, нефроптозу, миопии. Также в этой группе достоверно чаще, чем у здоровых женщин, определяются кифоз, сколиоз, варикозное расширение вен нижних конечностей. У беременных с НДСТ встречалась также дисплазия тазобедренных суставов (55,5%) которая не

диагностировалась у здоровых женщин. Диагноз таким пациенткам был поставлен ортопедом в детском возрасте.

3.1.3. Особенности течения беременности и родов у женщин с НДСТ

Для решения задач исследования проведен сравнительный анализ особенностей течения беременности и родов у женщин с НДСТ (Табл.9).

Таблица 9- Осложнения беременности у женщин с НДСТ, в %.

Исходы	1А группа с НДСТ (n=190)		Контрольная группа (n=420)		ОШ (95% ДИ)
	абс.	%	абс.	%	
Ранний токсикоз	144	74,3	105	25,7	3,0 (2,24-4,11)
Угроза прерывания беременности					
Первый триместр	108	57,9	84	20,3	2,8 (2,04-3,96)
Второй триместр	95	50,2	54	13,6	3,9 (2,67-5,66)
Третий триместр	180	95,3	63	15,5	6,3 (4,52-8,82)
Отслойка хориона	19	10	0	0	0
Истмико-цервикальная недостаточность	39	21,0	10	2,5	8,6 (4,22-17,63)
Гестоз	95	50,6	134	32,5	1,6 (1,15-2,14)
Анемия	76	40,5	63	15,5	2,7 (1,83-3,88)
Хроническая ВГП*	81	43,5	67	16,4	2,7 (1,85-3,85)
ВЗРП**	22	12,7	0	0	0
Плацентарная недостаточность.	106	56,7	71	17,6	3,3(2,33-4,66)

Примечание: *ВГП- внутриутробная гипоксия плода, ** ВЗРП- внутриутробная задержка развития роста плода .

Анализируя течение гестационного процесса у беременных с НДСТ, мы выявили, что одним из частых осложнений был ранний токсикоз, который возникал

у 25,7 % женщин 1А группы (легкой степени - 28%, средней степени - 10%, тяжелой степени — 2%). В контрольной группе диагностировали только ранний токсикоз легкой степени (25,7%).

Другим частым осложнением беременности у обследованных женщин была угроза ее прерывания. На фоне угрозы прерывания беременности произошел самопроизвольный выкидыш у 5 пациенток (2,6%). При этом исключены нейроэндокринные нарушения, хромосомные и генные аномалии, инфекционные заболевания, передаваемые половым путем, антифосфолипидный синдром, хронический ДВС, которые могли бы быть причиной акушерских осложнений. В контрольной группе потерь беременности не было.

Достаточно частым осложнением беременности у женщин 1А группы (у 40 пациенток или 21,0%) была истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Из них первобеременными были 80 женщин, первородящими — 25. В группе контроля это осложнение встречалось у 2,5% повторнородящих. Всем пациенткам произведена ее хирургическая коррекция. Из числа других осложнений первой половины беременности следует указать на анемию (Hb 110 г/л и ниже), которая наблюдалась у 40,5% беременных 1А группы, что в 2,6 раза превышало данные контроля (15,5% , $p<0,001$).

Нередко у женщин с НДСТ диагностировался гестоз- у 50,6% беременных 1А группы, у 32,5 % беременных в группе контроля. Гестоз легкой степени наблюдался у 30% пациенток 1А группы, у 17% женщин группы контроля. У 20,6% пациенток 1А группы и у 15,5 % беременных группе контроля развился гестоз средней и тяжелой формы.

Еще одной особенностью течения второй половины беременности у пациенток с НДСТ была высокая частота плацентарной недостаточности (ПН) 56,4% в 1А группе, что достоверно выше, чем у здоровых женщин (17,6%). Основным клиническим проявлением плацентарной недостаточности у беременных с НДСТ была хроническая внутриутробная гипоксия, которая выявлялась у 43,5% пациенток 1А группы, что достоверно выше, чем у женщин контрольной группы 16,4%.

При кардиомониторном исследовании состояния плода с оценкой по шкале W.Fischer у пациенток 1А группы выявлялась внутриутробная гипоксия плода (6 и менее баллов). В контрольной группе выявлялись только начальные признаки внутриутробной гипоксии (7 баллов). У 12,7 % беременных 1А группы выявлялась внутриутробная задержка роста плода (ВЗРП). В контрольной группе это осложнение не диагностировалось. ВЗРП на фоне хронической внутриутробной гипоксии развивалась у 9,2% беременных 1А группы.

Из 190 беременностей 1-й подгруппы основной группы беременность закончились родами у 185 женщин, тогда как в контрольной группе все 420 беременностей закончились родами. При анализе родов обращает внимание то, что у 30 (15,7%) женщин 1А группы и у 7 (1,7%) женщин группы контроля произошли преждевременные роды. Их причинами во 1-й подгруппе основной группы послужили: преждевременное развитие регулярной родовой деятельности (ОШ 2,54, 95%ДИ 0,39-31,12), дородовое излитие околоплодных вод (ОШ 1,54, 95%ДИ 0,28-8,31), тяжелый гестоз (ОШ 1,40, 95%ДИ 0,32-6,11), отслойка нормально расположенной плаценты (ОШ 1,87, 95%ДИ 0,35-10,06). В группе контроля преждевременные роды произошли вследствие гестоза и дородового излития околоплодных вод. Исходы настоящей беременности анализируемых контингентов женщин представлены в. Табл. 10

Таблица 10 - Исходы настоящей беременности у женщин обследованных групп.

Исходы	Опытная группа, подгруппа 1 (n=190)		Контрольная группа (n=420)		ОШ (95% ДИ)
	абс	%	абс	%	
Самопроизвольный выкидыш	5	2,6	0	0,0	
Преждевременные роды	30	15,9	7	1,7	8,98 (4,09-21,95)
Своевременные роды	150	78,9	413	98,3	0,80 (0,62-1,03)
Запоздалые роды	5	2,6	0,0	0,0	

В первой подгруппе роды произошли у 185 , из них своевременные у 150 (78,9%), преждевременные у 30 (15,7%) и запоздалые у 5 женщин, (2,6%). У контрольной группе женщин своевременные роды произошли у 413 (98,3%), преждевременные роды у 7 женщин (1,7%), запоздалых родов не было зарегистрировано.

Таблица 11- Причины преждевременных родов у женщин обследованных групп

Причины	1А группа (n=30)		Контрольная группа (n= 7)		ОШ (95% ДИ)
	абс	%	абс	%	
Преждевременное излитие околоплодных вод	13	43	2	28,5	1,5 (0,28-8,31)
Преждевременное развитие регулярной родовой деятельности	15	50	1	14,2	2,5 (0,39-31,12)
Несостоятельность рубца на матке	2	6,6	1	14,2	0,2 (0,22-1,11)
Тяжелый гестоз	18	60	3	42	1,4 (0,32-6,11)
Гипоксия плода	17	56,6	1	14,2	4,0 (0,45-35,02)
Антенатальная гибель плода	1	3,3	0	0	0
Отслойка нормально расположенной плаценты	16	53,3	2	28	1,9 (0,35-10,06)

Из числа осложнений при своевременных родах чаще встречалось при НДСТ слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод, острая гипоксия плода (Табл. 12).

Таблица 12- Осложнения при своевременных родах у матери и плода

Причины	1А группа (n=150)		Контрольная группа (n=413)		ОШ (95% ДИ)
	абс.	%	абс.	%	
Несвоевременное излитие околоплодных вод	30	20	30	7,2	2,8 (1,61-4,72)
Слабость родовой деятельности	20	13,3	10	2,4	5,5 (2,52-12,-3)
Дискоординация родовой деятельности	22	14,6	83	20,0	0,7 (0,44-1,20)
Преждевременное развитие регулярной родовой деятельности	15	10	40	9,6	1,1 (0,55-1,92)
Другие аномалии родовой деятельности	8	5,3	100	24,2	0,2 (0,10-0,46)
Острая гипоксия плода	20	13,3	30	7,2	1,9 (1,01-3,33)
Отслойка плаценты	10	6,6	30	7,2	1,0 (0,44-1,92)

Кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периоде в 1-й подгруппе основной группы встречалось 10% случаев против 16,9% в группе контроля - ОШ 0,6 (0,33-1,06).

Продолжительность родов женщин 1 подгруппы составила в среднем 708± 14,4 мин., у здоровых женщин - 379 ± 24,4 мин.

При анализе длительности безводного промежутка оказалось, что у рожениц 1 подгруппы он достоверно больше, чем у здоровых женщин: 1 подгруппа – 322± 13,1 мин., контрольная группа – 222 ±33,1 мин. ($p<0,01$).

Кровопотеря в родах составила в 1 подгруппе 238 ± 8,7 мл, в контрольной группе 175 ± 22,7мл ($p<0,01$). Указанные осложнения явились причиной более высокой потребности в оперативных пособиях (Табл.13)

Родоразрешение путем операции кесарева сечения выполнено у 26 (14,2%) в 1 группе, в том числе, при запоздалых родах 1, при преждевременных родах - 6 , при своевременных родах 19 . В плановом, порядке операция выполнена у 17 (9,1%) в 1 подгруппе, тогда как в группе контроля у 29 (6,9%) пациенток. Кесарево сечение в

экстренном порядке произведено соответственно у 10 (5,4%) и 3 (0,7%) женщин (Рис.4).

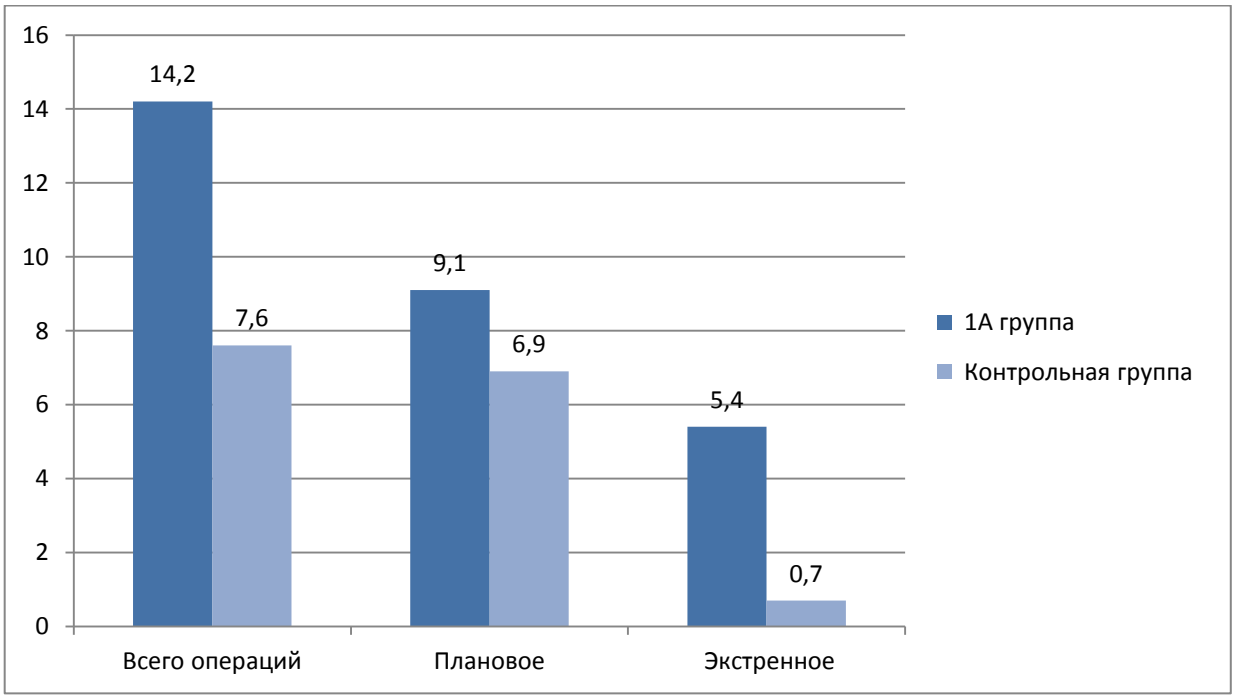


Рисунок 4 Распределение операций Кесарево сечение у женщин обследованных групп в [(%)].

У части пациенток показаниями к оперативному родоразрешению служили состояния, ассоциированные с диспластическими изменениями: дисплазия тазобедренных суставов -58% женщин 1А группе, тогда как в контрольной группе не выявилось данное осложнение, сколиоз- 29% против 10,3%, варикозное расширение вен вульвы 88 % против 6,8 %, спонтанные пневмотораксы в анамнезе 58% в контрольной группе не выявлено данное осложнение; плацентарная недостаточность 88 % против 6,8%; тазовое предложение плода 11,7 % против 43,4%; поперечное положение плода 11,7 % против 41,3% соответственно. Сочетанные показания включали в себя наличие хронической внутриутробной гипоксии плода, осложненное течение данной беременности, осложненный акушерско-гинекологический анамнез (Рис. 5).

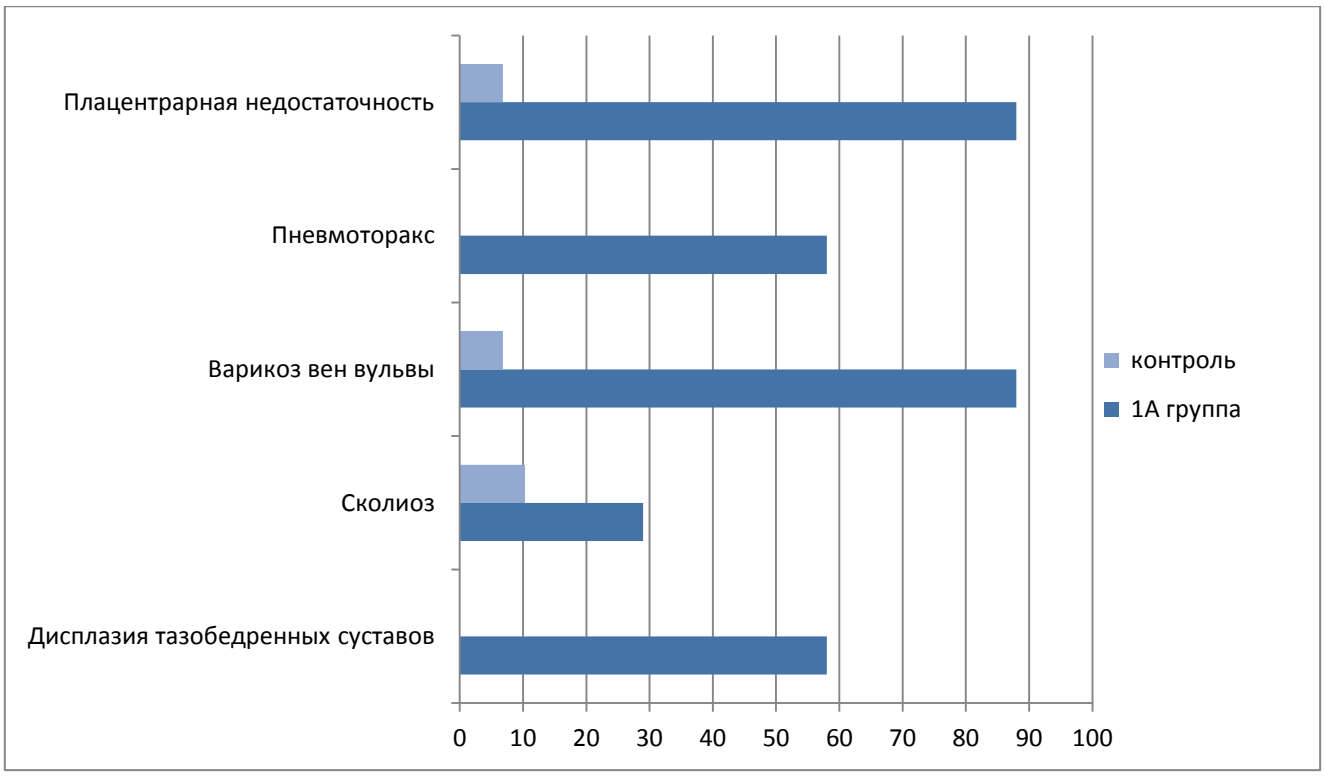


Рисунок 5 Осложнения при сочетанных с НДСТ состояниях в [(%)].

Таблица 13-Показания к операции кесарева сечения у женщин с НДСТ.

Причины	1А группа (n=17)		Контрольная группа (n=29)	
	абс	%	абс	%
Плановое кесарево сечение				
Миопия осложненная	15	88	0	0
Узкий таз	10	58	2	6,8
Экзостозы малого таза	15	88	2	6,8
Симфизит	10	58	2	6,8
Рубец на матке	2	11,7	2	6,8
Экстренное кесарево сечение	(n=10)		(n=3)	
Отслойка нормально расположенной плаценты	2	20	1	33
Аномалии родовой деятельности	2	20	1	33
Острая гипоксия плода	2	20	0	0
Выпадение петель пуповины	2	20	1	33

Кровопотеря при операции кесарева сечения составила в 1 подгруппе -670 ± 10,9 мл, в контрольной группе – 630 ± 28,9 мл (p>0,05). Экстирпация матки у

женщин 1А группы составила 0,5%, в контрольной группе данные хирургические вмешательства не проводилась.

Заслуживает внимание послеродовой период у женщин с НДСТ, частым осложнением которого явились эндометрит и анемии (Табл.14).

Таблица 14- Послеродовые осложнения у женщин в зависимости от наличия НДСТ.

Состояние	1А группа (n=185)		Контрольная группа (n=420)		ОШ (95% ДИ)
	абс	%	абс	%	
Эндометрит	70	37,8	20	4,7	7,8 (4,69-13,45)
Гематометра	15	8,1	18	4,2	1,9 (0,93-3,84)
Послеоперационные гематомы	25	13,5	30	7,1	1,9 (1,08-3,31)
Гипотоническое кровотечение	29	15,6	22	5,2	3,0 (1,97-5,35)
Повышенная кровопотеря в послеродовом периоде	52	28,1	40	9,5	3,0 (1,89-4,61)
Анемия легкой степени	50	27,0	30	7,1	3,8 (2,33-6,14)
Анемия средней степени	30	16,2	20	4,7	3,4 (1,88-6,15)
Анемия тяжелой степени	70	37,8	25	5,9	6,4(3,90-10,36)

3.1.4. Особенности состояния плода у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

В целях изучения влияния дисплазии соединительной ткани у матери на плод и новорожденного нами проведен анализ состояния детей при рождении и особенностей течения у них раннего неонатального периода (Табл.15).

Таблица 15- Антропометрические параметры новорожденных.

Признак	1А группа (n =185)	Контрольная группа (n =420)
Масса тела	1980 - 3360 г (3360 ± 31,2 г)	3300 - 4400 г (3540±54,9 г)
Средний рост	41 - 50 см.	48 - 56 см.
Окружность груди	28 -35 см (33,8 ±0,1 см).	33 - 37 см (35,5±0,3см)
Окружность головы	31 - 37 см (35±0,1 см).	32 -38 см (34,7±0,4 см).

Всего в 1- подгруппе родилось 185 живых детей, из них недоношенных 77 (41,6 %) . (Рис. 6).

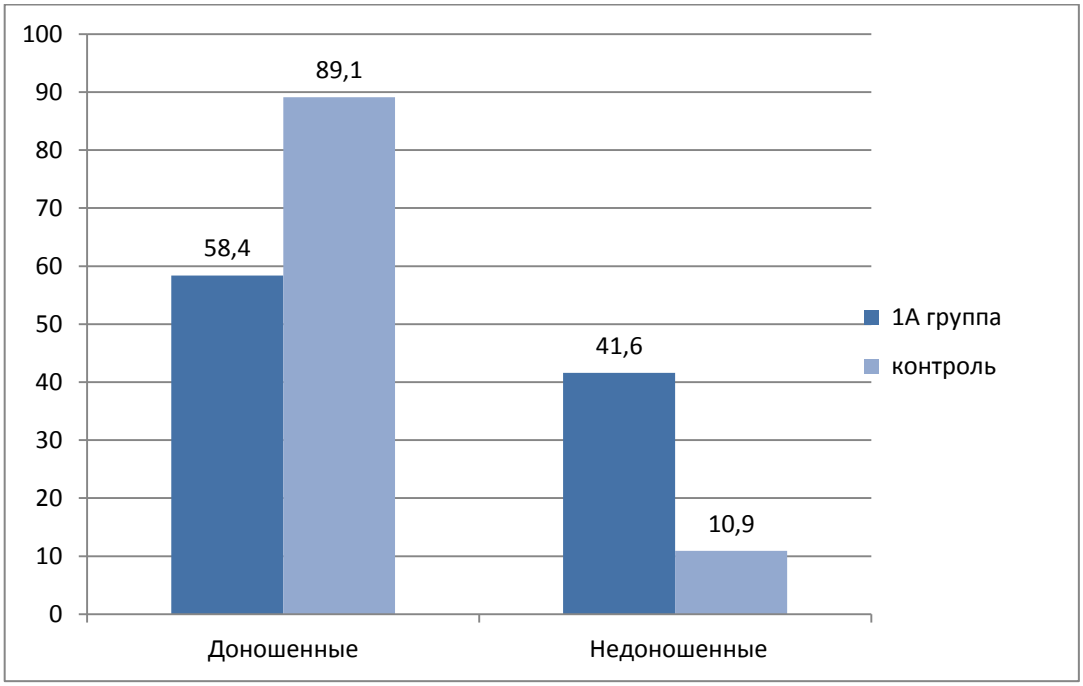


Рисунок 6 Соотношение удельного веса доношенных и недоношеных детей у женщин основной и контрольной группы в (%).

В удовлетворительном состоянии (оценка по шкале Апгар 8-9 баллов) родилось 27 (14,5%) детей в основной группе и 418 (99,5%) в контрольной. В легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 6-7 баллов) родилось 118 (63,7%) и 39 (9,2%) новорожденных соответственно. В асфиксии средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар 4-5 баллов) - 35 (18,9%) детей только в основной группе. В

тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 1-3 балов) баллов родилось 5 (2,7%) новорожденных в контрольной группе с НДСТ 1 (0,2%). (Рис. 7).

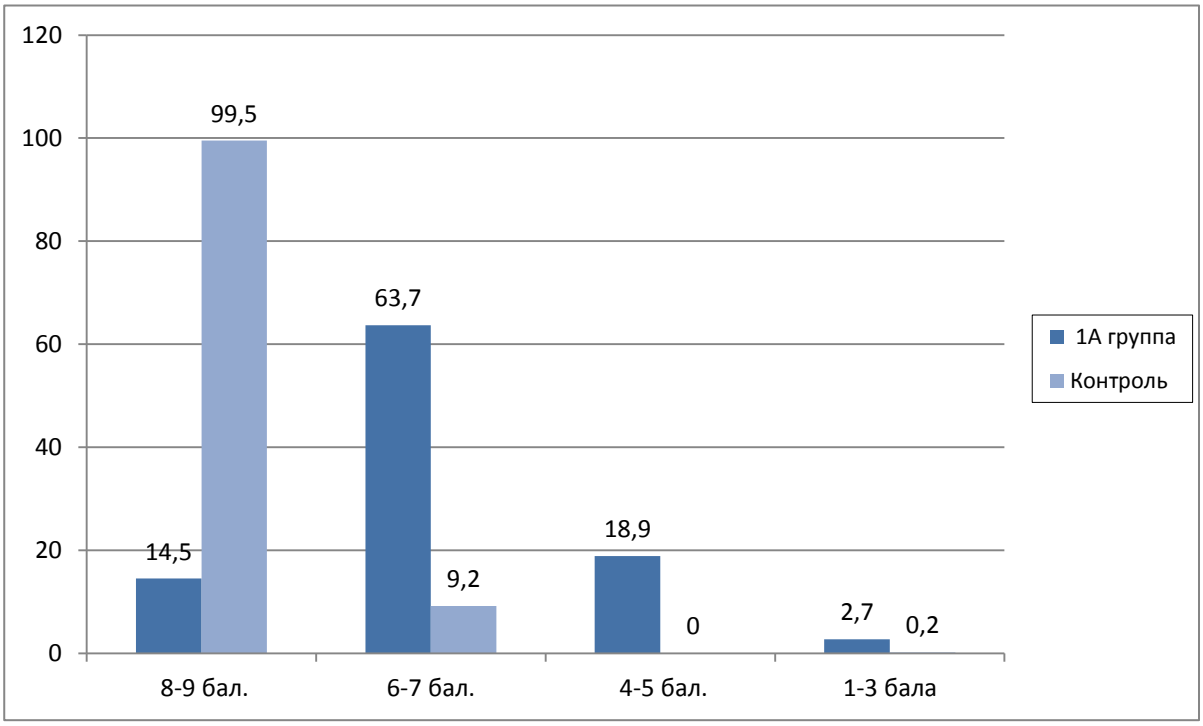


Рисунок 7 Распределение детей по показателям шкалы Апгар на 5 минуте жизни, в [(%)].

Перинатальные поражения головного мозга имели место во всех клинических группах. Однако у детей 1 подгруппы эта патология встречалась достоверно чаще, чем у новорожденных группы контроля. Структура перинатальных поражений представлена в Табл.16.

Таблица 16- Перинатальные поражения головного мозга детей обследованных групп

Признак	1А группа (n=185)		Контроль (n=420)		ОШ (95% ДИ)
	абс	%	абс	%	
Внутрижелудочковые кровоизлияния 1 степени	9	4,8	1	0,2	14,3 (2,57-162,44)
Внутрижелудочковые кровоизлияния 2 степени	10	5,4	0	0	
Субэпиндимальное кровоизлияние	10	5,4	1	0,2	15,9 (2,89-178,64)

Гидроцефалия	18	9,7	5	1,1	7,6 (2,99-22,35)
Краниотабес	7	3,7	2	0,4	6,8 (1,64-38,61)

Следует отметить, что в раннем неонатальном периоде в 1 клинической подгруппе по результатам ультразвукового исследования у 2 (1,0%) новорожденных с синдромом Гольденхара диагностировали ПМК.

Обращает на себя внимание высокая частота выявления у детей малых аномалий сердца от матерей с НДСТ. У детей в контрольной подгруппе аномалии сердца не диагностировались. Табл.17.

Таблица 17- Малые аномалии развития и врожденные пороки сердца у новорожденных обследованных групп

Признак	1А группа (n=185)		Контрольная группа (n=420)	
	абс	%	абс	%
Хорды левого желудочка	10	5,4	1	0,2
Открытый артериальный проток	10	5,4	0,0	0,0
Дефект межпредсердной перегородки	5	2,7	0,0	0,0

Дети, родившиеся от матерей с НДСТ, имели ряд фенотипических особенностей по сравнению со здоровыми: кожный пупок 3,2%, нарушение остеогенеза 4,3% , дисплазия ушных раковин 9,7%; врожденная узость носовых каналов 7,0 %; запавшая переносица 2,7%, переразгибание пальцев вахней конечностей 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 9,7%.(Рис.7)

В раннем неонатальном периоде чаще у новорожденных 1А группы диагностировались морфофункциональная незрелость (18,9%), конъюгационная желтуха (11,8%), синдром дыхательных расстройств (10,8%), судорожный синдром (10,3 %), кожно-геморрагический синдром (20%).

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

Для оценки эффективности лечения женщины I группы были разделены на 2 подгруппы: в 1А не получавших дополнительного лечения, включили беременных и 1Б группу сформировали из женщин, которые в течение данной беременности принимали магний согласно разработанной методике. У всех беременных I группы и у 10 контрольной (женщины без НДСТ) в 12 недель,22 екдели,34 недели беременности определяли уровень показателей метаболизма соединительной ткани. Показатели в 12 недель оценивали как базальные при назначении медикаментозной коррекции. Контроль эффективности лечения оценивали на основании изменений клинической картины проявлений НДСТ на фоне лечения и на основании анализа изменений показателей метаболизма соединительной ткани. Контроль уровня метаболитов проводили в 22 и 34 недели беременности.

4.1.1 Особенности клинической картины у женщин с НДСТ, принимавших магниевую терапию.

На фоне медикаментозного лечения отмечено улучшения самочувствия беременных и уменьшение частоты различных жалоб (Табл. 18).

Таблица 18 - Клинические показатели беременных при терапии НДСТ в 22 недели.

Показатель	1А группа (n=185)		1Б группа (n=190)		ОШ (95% ДИ)
	абс.	%	абс.	%	
Уменьшения болей в пояснице	34	17,8	95	51,3	2,8 (1,85-4,46)
Уменьшения болей в области сердца	35	18,4	146	78,9	4,2 (2,81-6,53)
Уменьшение головных болей	38	20	133	71,8	3,6 (2,38-5,44)
Нормализация тонуса матки	56	29,4	133	71,8	2,4 (1,68-3,54)
Нормализация сна	38	20	115	82,1	3,1 (2,04-4,73)
Седативный эффект	28	14,7	152	82,1	5,5 (3,55-8,75)

Аналогичные данные получены и в 34 недели беременности (Табл. 19).

Таблица 19 - Результативность магниевой терапии у беременных с НДСТ в 34 недели.

Показатель	1А группа		1Б группа		ОШ (95% ДИ)
	абс.	%	абс.	%	
Нормализация тонуса матки	37	20,5	152	80,0	1,97 (1,76- 2,24)
Нормализация сна	22	12,6	142	75,5	3,36 (3,37- 4,30)
Нормализация психо-эмоционального фона	22	12,6	142	75,5	3,36 (3,37- 4,30)
Седативный эффект	37	20,6	171	90,0	4,22 (4,25 -4,55)
Уменьшение болей в пояснице	27	15,5	133	70,0	3,21 (3,21-3,34)
Уменьшение болей в области сердца	31	17,4	152	80,0	2,21 (2,21- 2,32)

4.1.2. Изменение показателей уровня оксипролина в сыворотке крови на фоне магниевой терапии.

Уже с начала лечения биохимический анализ метаболитов соединительной ткани свидетельствовал об активации адаптационных процессов и данная тенденция прослеживалась до 34 недель беременности.

Уровень оксипролина в 12 недель у беременных с 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 (Табл. 20).

Таблица 20- Показатели метаболизма оксипролина у пациенток в ммоль/л.

Срок беременности	1А группа (n=185)	1Б группа (n=190)	Группа контроля (n= 10)
12 недель	70,52±0,35	71,52 ±0,35	47,91±0,35
22 недели	80,52±0,35	60,45 ±0,35	48,91±0,40
34 недели	85,52±0,35	48,91±0,35	48,91±0,48

Прием магния приводит к полной нормализации показателя к 22 неделям (табл.21) и незначительному его превалированию (+11,4%) в 34 недели беременности (P>0,05). Уровень магния в крови беременных с НДСТ не получавших препараты магния оставался низким на протяжении всей беременности и достоверно снижался между 12 и 34 неделями (P<0,05).

Таблица 21- Показатели метаболизма магния у пациенток в ммоль/л.

Срок	1А группа (n=185)	1Б группа (n=190)	Группа контроля (n= 10)
12 недель	0,43±0,02	0,44 ±0,02	0,70 ±0,05
22 недели	0,35 ±0,05	0,68 ± 1,07	0,71 ±0,05
34 недели	0,32 ±0,05	0,81 ±0,05	0,70 ±0,05

4.1.3. Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при назначении магниевой терапии.

Анализируя течение гестационного процесса у беременных с НДСТ, мы выявили, что влияние магниевой терапии бесспорно уменьшает частоту некоторых осложнений беременности в 2- 3 раза (Табл. 22).

Таблица 22- Структура осложнений беременности у женщин в зависимости от терапии Магне-В6.

Осложнения	1А группа (n= 185)		1Б группа (n= 190)		ОШ (95% ДИ)
	абс.	(%)	абс.	(%)	
Угроза прерывания беременности					
Первый триместр	19	10	55	30,5	2,9 (1,70-5,20)
Второй триместр	9	5	92	50,2	10,5 (5,14-21,44)
Третий триместр	15	8	74	40,5	4,9 (2,81-9,15)
Истмико-цервикальная недостаточность	28	15	38	21,0	1,4 (0,82-2,36)
Гестоз	28	15	92	50,6	3,3 (2,11-5,39)
Анемия	19	10	74	40,5	3,9 (2,32-6,89)
Хроническая ВГП*	28	15	79	43,5	2,9 (1,80-4,67)
ВЗРП**	13	7	22	12,7	1,7 (0,85-3,55)

* ВГП - внутриутробная гипоксия плода, ** ВЗРП- внутриутробная задержка роста плода

Отмечено снижение угрозы прерывания, особенно во втором триместре беременности. Частота гестоза снижается в 3,3 раза. Обращает внимание благоприятное действие магнезиальной терапии на развития плода . При лечении реже встречалась хроническая гипоксия плода и задержка роста.

Из числа других осложнений первой половины беременности следует указать на анемию (Hb 110 г/л и ниже), которая наблюдалась у 40,5% беременных 1-й подгруппы, что в 2 раза превышало данные 1Б группы.

У пациенток принимавших магний, из 190 беременностей закончились родами своевременными - 180, преждевременными роды - у 5, запоздалыми - у 5 женщин. Табл. 23 .У пациенток, не принимавших магний, из 185 - выкидыш

имело место у 5, своевременные роды у 150 женщин, преждевременные роды- у 30, запоздалые - у 5 женщин.

Таблица 23- Исходы настоящей беременности у женщин с НДСТ

Исходы	1А группа (n= 185)		1Б группа (n= 190)	
	абс	%	абс	%
Самопроизвольный выкидыш	0	0	5	2,7
Своевременные роды	180	94,7	150	78,4
Преждевременные роды	5	2,6	30	16,2
Запоздалые роды	5	2,7	5	2,7

Преждевременные роды в группе, получавшей магнезиальную терапию, произошли у 5 женщин, в 1А группе - у 30 (16,2%).

Прием магния приводил к снижению частоты осложнений в родах: снижение слабости родовой деятельности и несвоевременное излитие околоплодных вод.

В последовом и раннем послеродовом периодах реже встречались ручное обследование полости матки и кровотечения. В то же время не отмечено влияния лечения на частоту преждевременной отслойки плаценты и гипоксии плода в родах.

Таблица 24- Осложнения своевременных родов при НДСТ.

Причины	1Б группа (n= 185)		1А группа (n= 190)		ОШ (95% ДИ)
	абс	%	абс	%	
Слабость родовой деятельности	10	5,2	20	10,0	2,1 (0,94-4,51)
Дискоординация родовой деятельности	20	10,5	22	11,8	1,1 (0,60-2,14)
Несвоевременное излитие околоплодных вод	20	10,5	30	16,2	1,5 (0,84-2,81)
Преждевременное развитие регулярной родовой деятельности	13	6,8	15	8,1	1,2 (0,55-2,56)
Другие аномалии родовой деятельности	13	6,8	8	4,3	0,7 (0,26-1,56)

Острая гипоксия плода	20	10	20	10,0	1,0 (0,54-1,97)
Отслойка плаценты	20	10	10	6,6	0,5 (0,23-1,13)
Кровотечение в раннем послеродовом периоде	30	15,7	15	5,4	0,5 (0,27-0,99)

Ручное обследование стенок матки в 1А группе составило 10,5% против 4,3% в группе 1Б (0,4 (0,18-0,96)).

Кровопотеря в родах составила в 2 - й подгруппе - 238 ± 8,7 мл, в 1 подгруппе -170 ± 22,7 мл ($p<0,01$). В основной группе зарегистрировано снижение частоты кесарева сечения. Кесарево сечение в плановом порядке произведено у 27 (14,5%) пациенток 1-й подгруппы, во 2 подгруппе - у 10 (5,2%). Антропометрические параметры новорожденных представлены табл. 25

Таблица 25- Анализ состояния детей у женщин обследованных групп

Признак	1А группа (n= 185)	1Б группа (n= 190)
Масса доношенных детей	1980 - 3360 г (3360 ± 31,2 г)	1950 - 3350 г (3350 ± 31,5 г)
Рост	41 - 50 см.	39 - 47 см.
Окружность груди	28 -35 см (33,8 ±0,1 см).	25 - 30 см (28,8 ±0,1 см).
Окружность головы	31 - 37 см (35±0,1 см).	29 - 36 см (35±0,1 см).

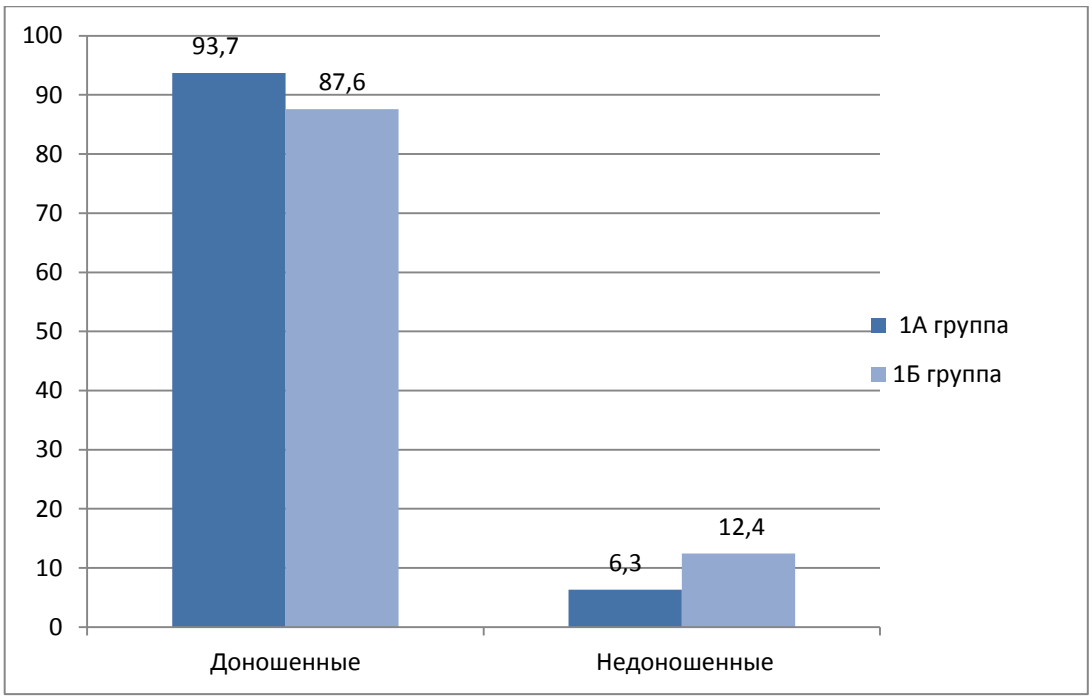


Рисунок 8 Соотношение удельного веса доношенных и недоношенных детей у женщин основных групп в (%).

4.1.4.Состояние новорожденных у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при назначении магниевой терапии.

В группе женщин, принимавших магний, недоношенных детей - 12 (6,3%). В удовлетворительном состоянии (оценка по шкале Апгар 8-9 баллов) родилось 190 детей от женщин, принимавших магний (1А группа). В легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 6-7 баллов) детей (1Б группа) 55 (29,72%) . В асфиксии средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар 5 баллов) родилось детей в (1Б группе) 55 (29,72%). В тяжелой асфиксии 75 (40,56%).

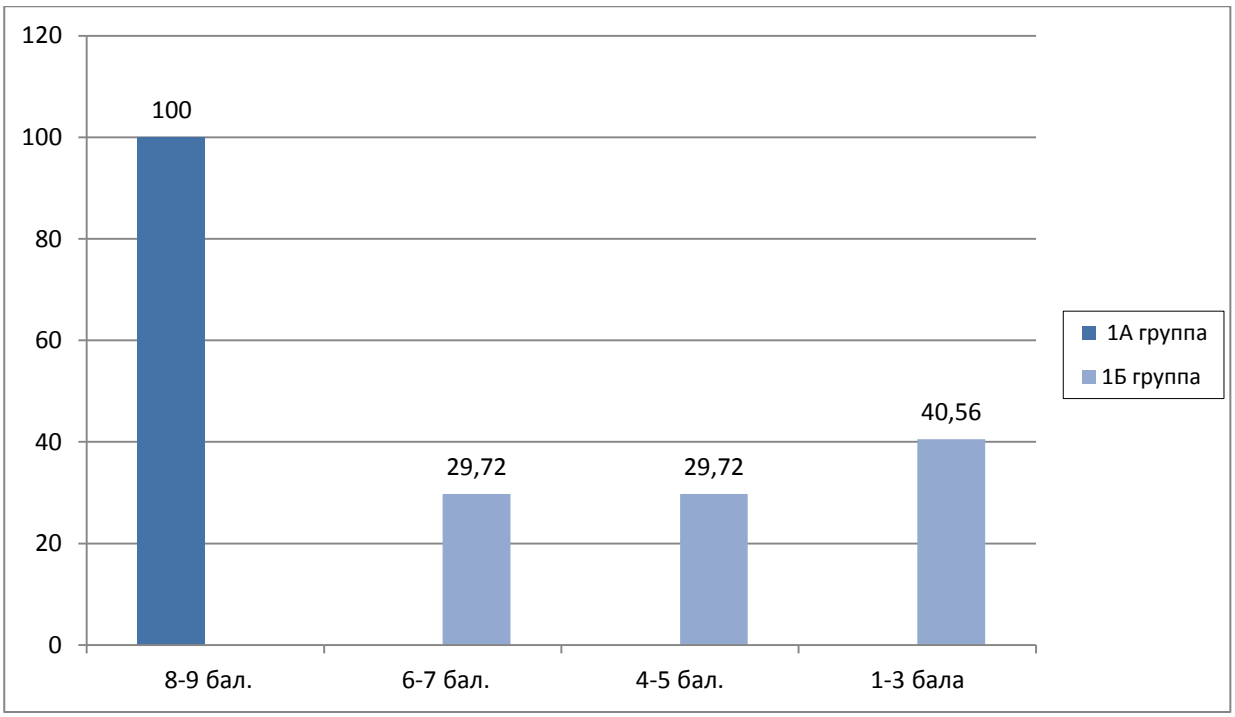


Рисунок 9 Распределение детей по показателям шкалы Апгар на 5 минуте жизни в (%).

В раннем неонатальном периоде у детей, родившихся от женщин 2 подгруппы, достоверно реже, чем от женщин 1 подгруппы, диагностировались морфофункциональная незрелость, конъюгационная желтуха. (Табл.26) .

Таблица 26-Осложнения в раннем неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от терапии Магне-В6.

Признак	1Б группа (n= 190)		1Агруппа (n=185)		ОШ (95% ДИ)
	абс	%	абс	%	
Морфофункциональная незрелость	5	2,6	35	18,9	7,2 (2,76-18,75)
Конъюгационная желтуха	10	5,2	22	11,8	2,3 (1,04-4,90)
Синдром дыхательных расстройств	10	5,2	20	10,8	2,3 (1,04-4,90)
Постинтубационный синдром	0	0,0	10	5,4	0
Постинтубационная пневмония	0	0,0	5	2,7	0
Судорожный синдром	0	0,0	19	10,2	0

Нарушение ритма сердца	0	0,0	22	11,8	0
Кожно-геморрагический синдром	0	0,0	37	20	0

Перинатальные поражения головного мозга у детей 1 клинической подгруппы диагностировались чаще, чем у новорожденных в 1Б группе. Период ранней неонатальной адаптации протекал без осложнений у 45,9% новорожденных 1-й подгруппы, в 2-й подгруппе у 89,7% детей**.**

Таким образом, магниевая терапия обеспечивает оптимальный уровень клеточного метаболизма, адекватно расслабляет мускулатуру матки. Является эффективным средством лечения НДСТ при беременности наряду с патогенетическими методами терапии этого очень сложного контингента больных. Заместительная терапия препаратом магния существенно оказывает положительное действие и в амбулаторных условиях как самостоятельное средство, а также как препарат, потенцирующий другие методы лечения у пациенток с НДСТ. [9,22,27,33,42,45,46,49,52]

ГЛАВА 5. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ

Прогнозирование исхода беременности для матери и плода представляет большую сложность и порою проблематичность для врача акушера-гинеколога. В настоящее время математические методы широко используются для решения медицинских задач хирургии, кардиологии, педиатрии, в акушерстве - для прогнозирования слабости родовых сил, исходов кесарева сечения, при резус-конфликте, при пиелонефрите у беременных [9, 71, 99, 128], в гинекологии – для диагностики опухолей гениталий, предраковых заболеваний и рака шейки матки, дисфункциональных маточных кровотечений, в выборе оптимального метода терапии генитального эндометриоза [18, 50, 51, 72, 107]. Имеются сведения о возможностях математического прогнозирования прогредиентности клинических

проявлений дисплазии соединительной ткани [142]. Исследований, касающихся математического прогнозирования осложнений беременности у женщин с 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.

В целях разработки системы прогнозирования развития осложнений беременности и родов нами проанализированы особенности анамнеза, течения и исхода беременности и родов, данные объективного исследования 800 беременных с НДСТ, в том числе 190 принимающих Магний и 190 без магния.

Для построения математической модели выборка составила 380 беременных с НДСТ.

Для построения математической модели методами статистического анализа мы отобрали висцеральные и локомоторные проявления НДСТ, влияющие на течение беременности и исход родов. С этой целью собранный статистический материал переносился в электронные таблицы исходных данных. Переменные в электронной таблице могут принимать как текстовые, так численные значения. Для переменных, которые принимают текстовые значения, использовалось так называемое соглашение «двойной записи», при котором каждому текстовому значению приписывается некоторый численный эквивалент. Коды текстовых значений представлены в таблице.

Откликам модели (COD) - осложнениям беременности и родов для матери (угрожающее прерывание, анемия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ранний токсикоз, поздний гестоз, преждевременные роды, несвоевременное излитие околоплодных вод, первичная слабость схваток, вторичная слабость схваток, слабость потуг, кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, клиническое несоответствие, оперативные роды) и для плода (недоношенность, ЗВУР, внутриутробная гипоксия, ГИП ЦНС I, ГИП ЦНС ЦНС III) ставились в соответствия 0 (ноль) - если осложнения нет и 1 – если есть.

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

Ковариацией двух случайных функций X, Y называется величина.

,

где

E – символ математического ожидания.

Коэффициент корреляции двух случайных функций X,Y определяется как

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

Корреляция есть нормированная ковариация.

Значения коэффициента корреляции лежат на отрезке (-1 …1).

Таблица 27- 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
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 (КТ)	0	нет
	1	дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей
	2	атрофический гастрит
	3	гастроптоз
	4	мегаколон
	5	долихосигма.
Изменения почек (РН)	0	нет
	1	нефроптоз
	2	удвоение почек
	3	удвоение лоханок и мочеточников
	4	дисплазия почек
	5	тазовая дистопия
	6	гипоплазия почек

Если X, Y связаны зависимостью:

$$Y = a \cdot X + b,$$

где

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

Более точно:

R(X,Y) = 1, если a>0; R(X,Y) = -1, если a <0.

Нулевая корреляция означает, что зависимости нет.

Матрица корреляции для всех диспластикозависимых изменений и осложнений беременности и родов представлена в (табл.28)

Таблица 28- 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
0D	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. Показано [104], что математическое ожидание E и дисперсия σ^2 величины R, рассчитанной по формуле, равны:

$$\mathrm{E}(\mathrm{R}) \approx \rho,$$

$$\sigma^2(\mathrm{R}) \approx \frac{\left(1-\rho^2\right)^2}{\mathrm{n}},$$

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:

$$H_0 : \rho = \rho_0,$$

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

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

распределена по нормальному закону с математическим ожиданием

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

и дисперсией

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

С помощью этого преобразования гипотеза $H_0 : \rho = \rho_0$, где ρ_0 проверяется следующим образом. Берем из матрицы корреляции величину R, являющуюся оценкой для ρ, после чего вычисляем Z. Если $\rho = \rho_0$, статистика

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

имеет распределение, близкое к нормальному, с математическим ожиданием 0 идисперсией 1. Критерий значимости применяется как обычно: U сравнивается скритическим 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 $U_{\frac{1-\alpha}{2}} = 1{,}96$. Результаты расчетов для исходных величин, коэффициенты корреляции которых с зависимой величиной больше 0,3 и лежат в 95-процентных доверительных границах, представлены в (табл. 29).

Таблица 29- Отобранные клинические варианты НДСТ для математической модели

Позиция	R	Z	σ-(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
КТ	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 (Табл.29) 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.

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 $x_1,...x_k$. Нас интересуют методы

экспериментального определения влияния переменных $x_1,...x_k$ на величину y:

$$y = f(x_1,...x_k) + \xi,$$

где

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

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

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

Цель сводится к определению зависимости по данным проведенных исследований, которая представляет собой уравнение регрессии:

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

Задача регрессионного анализа заключается в экспериментальном определении коэффициентов регрессии β_i по реализациям входных переменных $x_1,...x_k$ 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

$$\hat{y} = \sum_{i=0}^{m} b_i x_i ,$$

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

Уравнение имеет $k+1$ неизвестных коэффициентов регрессии. Для их

определения проводится серия экспериментов, в каждом из которых измеряются значения всех входных и выходных величин. Общее число обследованных n должно быть не меньше числа неизвестных коэффициентов регрессии.

Разность между числом наблюдений и числом неизвестных параметров, оцениваемых на основании этих наблюдений, называется числом степеней свободы. При регрессионном анализе это число определяется из равенства .

$$N = n - (k + 1).$$

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

$$y = b_1 + b_2 x + b_3 x^3 + ... + b_m x^{m-1},$$

где

$b_1, b_2, ..., b_m$ - 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 $b_1, b_2, ... b_m$, 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 $b_1, b_2, ... b_m$ определяются методом наименьших квадратов[104].

О правильности выбора степени полинома можно судить на основании F-

критерия. Для этого определяют сумму S_R^2 квадратов отклонений экспериментальных значений y1 от значений y2 , найденных по уравнению регрессии:

$$S_R^2 = \sum^n (\hat{y}_i - y_i)^2 .$$

Разделив эту сумму на число степеней свободы: $N = n - (k+1)$, определяют остаточную дисперсию, характеризующую рассеяние экспериментальных точек относительно найденного уравнения регрессии:

$$S_R^2 = \frac{S_R^2}{N} .$$

Кроме того, вычисляют дисперсию S_y^2, характеризующую погрешность эксперимента:

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

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:

$$F = \frac{S_R^2}{S_y^2}$$

и проверяют гипотезу об адекватности представления результатов полиномом заданной степени d путем сопоставления вычисленного значения F со значением F_q, найденным из таблиц F-распределения при заданных степенях свободы N 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.

Результаты проведенных нами исследований показали, что на осложнения беременности и родов для матери и плода влияют следующие факторы: деформация грудной клетки, изменения позвоночника (сколиоз, кифоз, лордоз, «прямая» спина), изменении сердечно-сосудистой системы (торакодиафрагмальное сердце, пролапсы сердечных клапанов, расширение корней аорты и легочной артерии, аневризмы сосудов сердца, варикозное расширение вен), изменения желудочно-кишечного тракта, изменения почек (нефроптоз, удвоение почек, лоханок и мочеточников и др. аномалии развития почек).

Процедуру построения линейного регрессионного уравнения для отклика СОД начнем 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 равнения. 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 удается 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.

Уровень значимости для критерия включения и критерия исключения $\alpha = 0{,}050$. 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:

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

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 боле 86% разброса возможных осложнений беременности и родов около реальных.

При разработке программы прогнозирования акушерских осложнений для беременных и плода нами была использована объектно-ориентированная средаVisual Basic, где реализованы полученные зависимости, интерфейс пользователя и возможность вывода результатов прогноза в виде отчетов (текст программы приведен в приложениях 1-5).

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.

ПРОГРАММА ПРОГНОЗА

Выберите функцию:

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

Просмотр и корректировка

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

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 (Рис. 10).

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

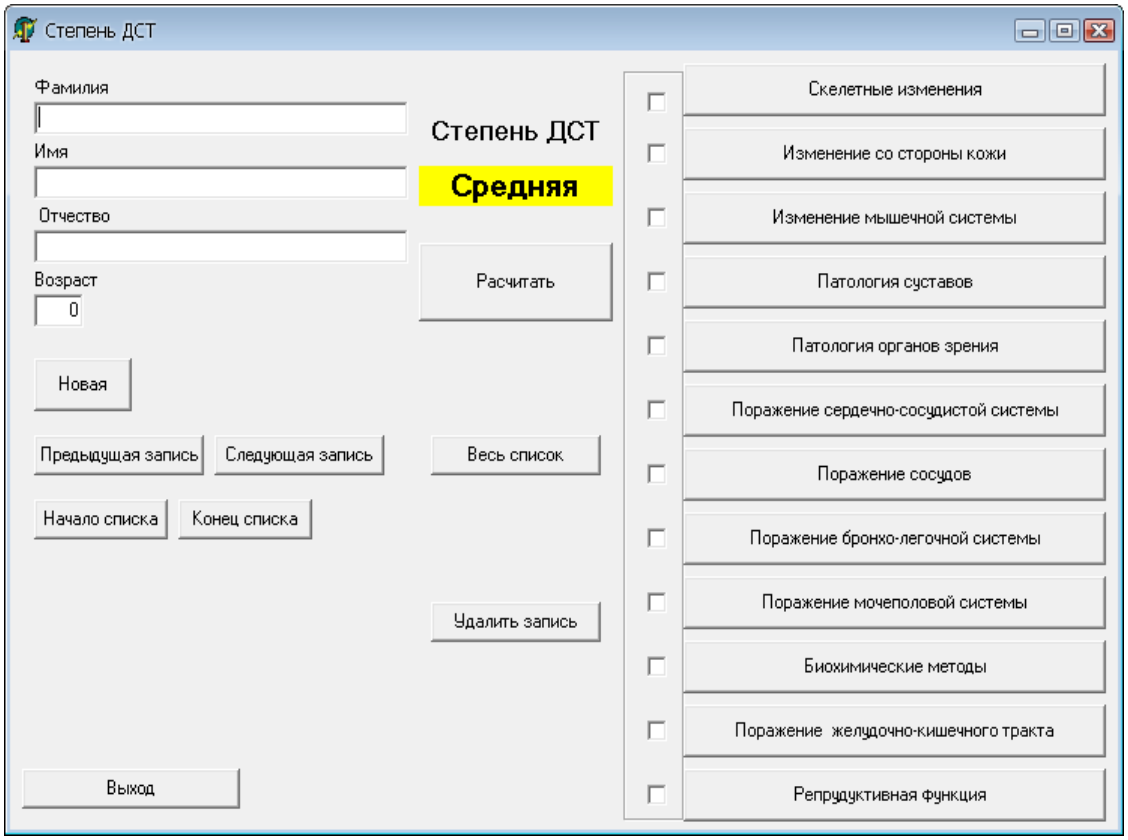


Рисунок 10 Вид основной экранной формы и однотипных диалоговых окон.

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 (Рис. 11).

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

Выборка содержит 800 записей со следующими полями:

1. Число случаев беременности с НДСТ;
2. Концентрация оксипролина в сыворотки крови;
3. Концентрация магния в сыворотки 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: 800 случаев отсутствия заболевания, 420 – его наличие 380 (Табл. 30)

Таблица 30- Рассчитанные коэффициенты логистической регрессии

Независимая переменная	Коэффициент 1
2	0.1232
3	0.0352
4	-0.0133
5	0.0006
6	-0.0012
7	0.0897
8	0.9452
Константа	-8.4047

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

$$Чувствительность = \frac{RP}{RP + WN}$$

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

Под представительностью теста понимают долю здоровых пациентов без НДСТ:

$$Представительность = \frac{RN}{RP + WP}$$

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 -2*Likehood равно 723.45. На рисунке 12 изображена ROC-кривая. Предсказательную способность модели можно охарактеризовать как очень хорошую.

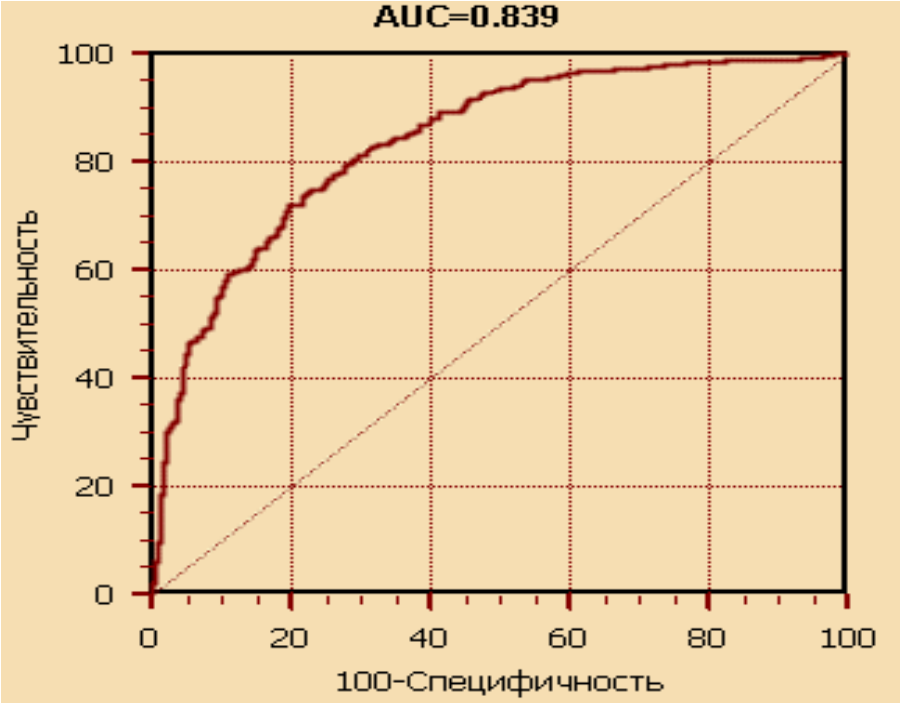


Рисунок 11 ROC-кривая прогнозирования течения беременности и исхода родов у женщин с НДСТ

Таким образом, 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. [9,15,27] .

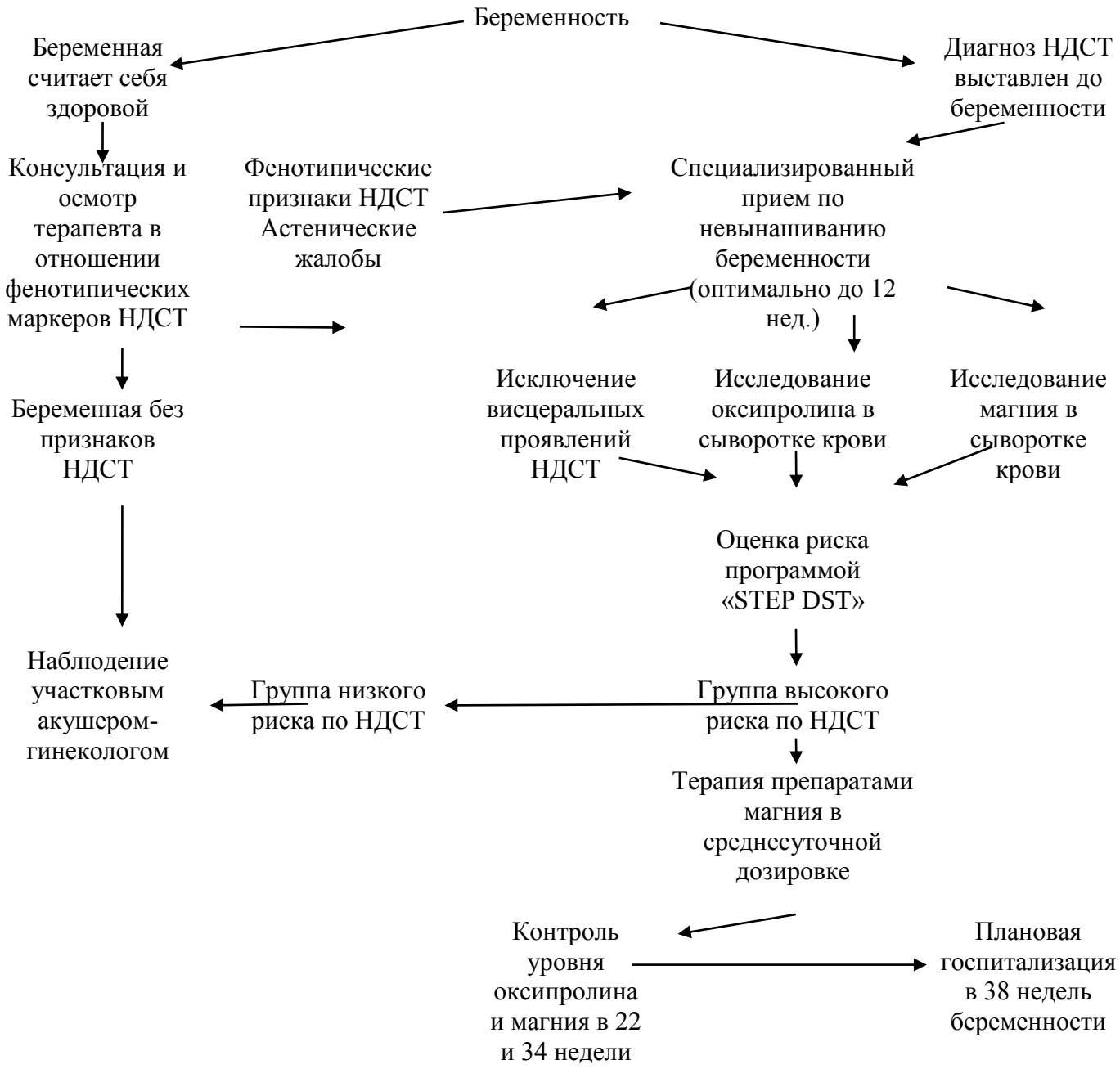


Рисунок 12.Схема ведения беременных женщин с НДСТ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема беременности и родов у женщин с НДСТ весьма актуальна, это обусловлено высокой частотой патологии (распространенность синдрома в популяции равна 20% среди женщин репродуктивного возраста) [75,76,77,79] и неоднозначностью данных о влиянии синдрома на течение гестационного процесса. В настоящей работе представлены клинико-статистический анализ течения беременности и исхода родов для матери и плода, результаты комплексного обследования, ведения и динамического наблюдения 800 беременных, рожениц, родильниц и их новорожденных.

Для решения задач исследования беременные были разделены на две группы. Опытная группа формировалась по наличию клинических маркеров НДСТ (n=380).

Критерии включения: наличие у женщин внешних и висцеральных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (не менее 5-ти из перечисленных): гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, сколиоз, врожденный вывих или дисплазия тазобедренных суставов, спонтанный пневмоторакс, нефроптоз, удвоение почки и/или мочевыводящих путей, повышенная кровоточивость (носовые и десневые кровотечения, обильные менструации), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей. Контрольная группа женщин формировалась по условию отсутствия указанных ранее признаков НДСТ (n=420). Общее условия включения - добровольное информированное согласие женщин на участие в научном исследовании и прием препаратов магния. Для оценки эффективности магниевой терапии женщины I группы были разделены на две подгруппы в зависимости от применения препарата магния. В I подгруппу (группа 1А) включили 190 беременных, которым не назначали препарат магния. Во II подгруппу (группа 1Б) включили 190 беременных, которые в течение данной беременности принимали магний согласно разработанной методике: с момента установления беременности в сроке до 12 недель помимо коррекции соматической и акушерско-гинекологической патологии, назначалась терапия препаратом Магне-В6 в дозе 4 таблетки в сутки (192 мг – средняя терапевтическая доза) длительно, в непрерывном режиме минимум до 36 недель.

Для разработки компьютерной программы прогнозирования беременности и родов у женщин с НДСТ было отобрано 150 карт обследования беременных первой группы, содержащих полный набор данных для математических расчетов. Данные из карт обследования были введены в ЭВМ. Результаты прогноза сравнивались с действительными исходами родов. Количество совпадений диагнозов, установленных с помощью ЭВМ, с клиническими особенностями течения беременности и родов позволило судить о вероятности построения, точности и эффективности разработанного программного продукта.

Проведенное исследование выявило полиморфизм клинической симптоматики у беременных с НДСТ 1А группы. Клиническую картину определяли три синдрома: нейроциркуляторная дистония, сосудистые нарушения и геморрагический синдром. К началу беременности все пациентки с НДСТ страдали синдромом нейроциркуляторной дистонии; в основном лидировали легкое и среднее течение заболевания, однако, у каждой 5 беременной имело место тяжелое течение. Среди симптомов нейроциркуляторной дистонии лидировали пониженное артериальное давление (ОШ 14,01, 95%ДИ 8,77-23,38), сонливость (ОШ 3,98, 95%ДИ 2,81-5,69), нестабильная артериальная гипертензия (ОШ 3,03, 95%ДИ 1,98-4,81), нарушения терморегуляции (ОШ 3,65, 95%ДИ 2,55-5,21).

Вторым по значимости установлен синдром сосудистых нарушений, клиническую картину которого составили перебои в работе сердца (ОШ 4,77, 95%ДИ 3,36-6,84), сердцебиение (ОШ 2,42, ДИ 1,81-3,25), чувство нехватки воздуха (ОШ 2,04, 95%ДИ 1,54-2,73), цефалгии (ОШ 2,97, 95%ДИ 1,07-2,14), головокружение (ОШ 2,74, 95%ДИ 1,96-3,82), онемение конечностей (ОШ 2,06, 95%ДИ 1,43-2,98).

Геморрагический синдром является одним из клинических проявлений мезенхимальных дисплазий и встречался у обследованных женщин в 73% случаев. Среди клинических проявлений синдрома преобладали носовые и/или десневые кровотечения (ОШ 2,10, 95%ДИ 1,58-2,81) и легкое образование контактных подкожных гематом (ОШ 1,61 95%ДИ 1,16-2,23). Полученные данные согласуются с результатами работ других авторов (Нечаева Г.И., Яковлев В.М., 2009).

Антропометрическое обследование, проведенное в первом триместре беременности, показало, что женщины с НДСТ 1А группы по сравнению с контрольной группой имели достоверно более низкую массу тела, сниженный индекс массы тела и индекс окружности запястья ($p<0,01$). У беременных 1А группы в большей степени, чем у женщин контрольной группы, встречались врожденные проявления несостоятельности соединительной ткани (дизэмбриогенеза): повышенная растяжимость кожи (ОШ 2,00, 95%ДИ 1,48-2,69), гипермобильность суставов (ОШ 3,45, 95%ДИ 2,32-4,76), нефроптоз (ОШ 2,36, 95%ДИ 1,52-3,65). Кроме того, в опытной группе достоверно чаще, чем в группе контроля, определялись кифоз (ОШ 2,46, 95%ДИ 1,80-3,37), сколиоз (ОШ 1,37, 95%ДИ 0,92-2,04), миопия (ОШ 10,46, 95%ДИ 16,63-16,51) варикозное расширение вен нижних конечностей (ОШ 1,68, 95%ДИ 1,27-2,23). У половины беременных с НДСТ 1А группы встречалась дисплазия тазобедренных суставов (55,5%), тогда как в контроле отсутствовала.

Анализ особенностей течения беременности и исхода родов у женщин с НДСТ 1А группы выявил значительно более высокий удельный вес осложнений для матери и плода - новорожденного. Среди осложнений беременности следует выделить угрозу прерывания беременности в 1 триместре (ОШ 2,84, 95%ДИ 2,04-3,96), во 2 триместре (ОШ 3,89, 95%ДИ 2,67-5,66) и истмико-цервикальную недостаточность (ОШ 8,62, 95%ДИ 4,22-17,63). Полученные результаты согласуются с работами, в которых представлены аналогичные данные (Альбицкий В.Ю. и соавт. 2001; Бедяева М.В. и соавт., 2001; Юсупова А.Н. и соавт., 2001). Среди осложнений 1 триместра следует отметить ранний токсикоз беременных (ОШ 3,03, 95%ДИ 2,24-4,11), заслуживает внимания выявление отслойки хориона по данным УЗИ у 19 беременных с НДСТ 1 подгруппы. В контрольной группе указанные выше осложнения не зарегистрированы. Из заболеваний периода беременности наиболее выделялась анемия в первой половине беременности (ОШ 2,66, 95%ДИ 1,83-3,88). Гестоз, как одно из наиболее серьезных осложнений беременности, чаще выявлялся у беременных с НДСТ 1А группы (ОШ 1,57, 95%ДИ 1,15-2,14). В отношении частоты развития гестоза в сочетании с НДСТ в литературе имеются

противоречивые данные: одни авторы констатируют увеличение частоты данного осложнения беременности (Клеменов А.В. и соавт., 2005), другие не находят разницы (Шалина Р.И. и соавт., 2005). Влияние НДСТ на фетоплацентарную систему проявлялось высокой частотой плацентарной недостаточности у женщин 1А группы (ОШ 3,30, 95%ДИ 2,33-4,66), продолжительное течение которой способствовало внутриутробной задержке развития плода только среди беременных с НДСТ. Основным клиническим проявлением плацентарной недостаточности у беременных с НДСТ была хроническая внутриутробная гипоксия, которая выявлялась (по данным кардиотокографии и допплерометрии) у 43,5% пациенток 1А группы, что достоверно выше, чем в контроле - 16,4% ($p<0,05$). На основании приведенных данных плацентарная недостаточность может рассматриваться как ведущий симптом НДСТ у беременных.

Из 190 беременностей 1-й подгруппы основной группы беременность закончились родами у 185 женщин, тогда как в контрольной группе все 420 беременностей закончились родами. При анализе родов обращало внимание, что у 30 (15,7%) женщин 1А группы и у 7 (1,6%) женщин группы контроля произошли преждевременные роды. Их причинами во 1-й подгруппе основной группы послужили преждевременное развитие регулярной родовой деятельности (ОШ 2,54, 95%ДИ 0,39-31,12), дородовое излитие околоплодных вод (ОШ 1,54, 95%ДИ 0,28-8,31), тяжелый гестоз (ОШ 1,40, 95%ДИ 0,32-6,11), отслойка нормально расположенной плаценты (ОШ 1,87, 95%ДИ 0,35-10,06). В группе контроля преждевременные роды произошли вследствие гестоза и дородового излития околоплодных вод. При наличии НДСТ у женщин без магниевой терапии роды чаще осложнялись слабостью родовой деятельности (ОШ 5,51, 95%ДИ 2,52-12,3), несвоевременным излитием околоплодных вод (ОШ 2,75, 95%ДИ 1,61-4,72), гипоксией плода (ОШ 1,85, 95%ДИ 1,01-3,33). Продолжительность безводного промежутка в 1 подгруппе женщин в 1,5 раза превышала таковой в контрольной группе ($p<0,01$). При НДСТ у женщин, не принимавших препараты магния, установлена значительно более высокая средняя кровопотеря (322,0±13,1, $p<0,01$ мл) по сравнению с женщинами основной группы (222,0±33,1 мл). Этим же можно

объяснить высокую частоту анемии (45% случаев) в послеродовом периоде у женщин с НДСТ, не получавших препараты магния. Осложненное течение беременности и родов обусловили применение у рожениц с НДСТ 1А группы существенно большего числа оперативных пособий: операция кесарева сечения была выполнена в основной группе 27 женщинам (14,2%), в контрольной группе - 32 (7,6%). В раннем послеродовом периоде у женщин 1 подгруппы значительно чаще диагностировался эндометрит по сравнению с контролем (ОШ 7,80, 95%ДИ 4,69-13,45). У детей, родившихся от женщин 1А группы, достоверно чаще по сравнению с таковыми контрольной группы, встречались проявления НДСТ: дисплазия ушных раковин (10,5%), врожденная узость носовых каналов (15,6%), симптом соскальзывания или дисплазия тазобедренного сустава (35,5%). В раннем неонатальном периоде у новорожденных 1А группы в большей степени диагностировались морфофункциональная незрелость (18,5%), конъюгационная желтуха (11,8%) и синдром дыхательных расстройств (10,8%). При наличии у беременной НДСТ повышается риск асфиксии новорожденных средней и тяжелой степени (18,9% и 2,7% новорожденных соответственно). Период ранней неонатальной адаптации у детей, родившихся от матерей с НДСТ 1А группы, характеризовался большей первоначальной потерей массы тела (до 500 гр) и более поздним ее восстановлением (на 5-7 сутки).

При анализе исходного уровня метаболитов соединительной ткани (рис. 1) 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 (Верткин А.Л. и соавт., 2005; Смольнова Т.Ю., 2007).

Значимые изменения зарегистрированы при анализе показателей оксипролина и магния в процессе магниевой терапии. Если до начала лечения уровень оксипролина у женщин с НДСТ значительно превышал таковой у женщин контрольной группы,

то на фоне лечения происходила выраженная нормализация уровня оксипролина к 22 неделям (на 50%), а к 34 неделям зарегистрировано его абсолютное соответствие уровню контрольной группы. Тогда как в подгруппе 1 основной группы наблюдалось статистически значимое повышение уровня оксипролина, свидетельствующее о прогрессирующей деградации коллагенов с увеличением срока беременности за счет тканей материнского и/или плодового происхождения. Прием магния приводит к полной нормализации показателя к 22 неделям и незначительному его превалированию (+11,4%) в 34 недели беременности (P>0,05). Уровень магния в крови беременных с НДСТ, не получавших препараты магния, оставался низким на протяжении всей беременности и достоверно снижался между 12 и 34 неделями.

В 1Б группе реже встречалась угроза прерывания беременности (25,7%), тогда как среди женщин контрольной группы - в 67,5% случаев. Преждевременные роды в группе, получавшей магнезиальную терапию, произошли у 5 (2,7%) женщин, в контрольной - у 30 (16,2%), а частота гестоза снизилась в 3,3 раза. При лечении препаратами магния реже встречалась хроническая гипоксия (43,5%) и внутриутробная задержка роста плода (12,7%) по сравнению женщинами 1Б группы (15,0% и 7% случаев соответственно). На фоне приема магния наблюдалось более благоприятное течение родов, что положительно сказывалось на состоянии новорожденных. Так в состоянии легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 6-7 баллов) родилось 170 (89,4%) детей 2-й подгруппы против 55 (29,7%) новорожденных 1-й подгруппы. В асфиксии средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар 4-5 баллов) родилось 15 (7,8%) детей 2-й подгруппы против 55 (29,7%) новорожденных при отсутствии магнезиального лечения во время беременности. В тяжелой асфиксии с оценкой по шкале Апгар 1-3 балла родились 2,6% новорожденных 2-й подгруппы против 75 (40,5%) детей 1-й подгруппы. В раннем неонатальном периоде у детей, родившихся от женщин 1Б группы, реже, чем от женщин 1А группы, диагностировались морфофункциональная незрелость (2,6% и 18,5% соответственно) и конъюгационная желтуха (5,2% и 11,8% новорожденных соответственно). Период ранней неонатальной адаптации

протекал без осложнений у 45,9% новорожденных 1А группы и у 89,7% детей 1Б группы**.** При разработке программы прогнозирования акушерских осложнений для беременных и плода нами была использована объектно-ориентированная средаVisual Basic, где реализованы полученные зависимости, интерфейс пользователя и возможность вывода результатов прогноза в виде отчетов (текст программы приведен в приложении). Таким образом, 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 патогенестически обоснованный комплекс профилактических и лечебных мероприятий с целью снижения осложнений для матери и плода.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с НДСТ определяется комплекс фенотипических маркеров «слабости» соединительной ткани: повышенная растяжимость кожи, нестабильность опорно-двигательного аппарата (гипермобильность суставов, вывихи и подвывихи, дисплазия тазобедренных суставов, плоскостопие, сколиоз), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей.

2. Женщины с НДСТ относятся к группе высокого риска в отношении ряда акушерских осложнений в период беременности (угроза прерывания беременности, гестоз, плацентарная недостаточность) и оперативного родоразрешения (как экстренных операций кесарева сечения, так и общего оперативного родоразрешения).

3. Назначение магниевой терапии обеспечивает доступность, качество и эффективность медико-профилактических мероприятий женщинам с НДСТ, что оказывает существенное влияние на эффективность дородовой подготовки и повышает качество жизни беременных. Использование магниевой терапии у беременных женщин с НДСТ приводит к уменьшению деградации коллагенов, что проявляется достоверным снижением уровня оксипролина, нормализацией уровня магния в крови, способствует снижению частоты угрозы прерывания беременности, гестоза, хронической гипоксии и задержки внутриутробного роста плода.

4. Созданная программа для ЭВМ «STEP DST» обладает достаточной точностью и может быть применена в клинической практике общественного здравоохранения. Получаемый индивидуальный прогноз вероятности развития осложнений репродукции позволяет наметить оптимальный план ведения периода гестации, родов и послеродового периода, назначить патогенетически обоснованный комплекс профилактических и лечебных мероприятий женщинам с НДСТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Руководителям территориальных органов здравоохранения при реализации национальных программ и концепций по охране репродуктивного здоровья женщин необходимо предусмотреть совершенствование организационных форм дородовой подготовки беременных с НДСТ (магниевая терапия) с исполнением комплекса мероприятий по медико-социальному, социально-экономическому, психологическому и юридическому обеспечению беременных. Целесообразна разработка и реализация клинико-экономических стандартов качества медицинской помощи на этапах дородовой подготовки беременных с НДСТ, способствующих раннему выявлению и предупреждению репродуктивных нарушений и потерь.

2. Все беременные женщины при постановке на учет в женской консультации должны быть обследованы на наличие внешних и висцеральных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани. Рекомендуется обследование беременных с НДСТ на оксипролин и магний. При выявлении НДСТ у беременных показана терапия магнием согласно разработанной схеме.

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

4. Программа прогнозирования «STEP DST» позволит выявить женщин с НДСТ, своевременно прогнозировать осложнения беременности и родов, корригировать медикаментозную терапию. Заведующим профильными акушерско-гинекологическими отделениями, врачам акушерам-гинекологам поликлиник и женских консультаций целесообразно использовать разработанную программу.

Список литературы

1. Айламазян Э.К. Новиков, Л. П. Павлова, Г. К. Полынка, И. Г* Рябцева, М. А. Тарасова Акушерство: Учебник для медицинских вузов. 4-е изд., доп. 2004 г.

2. Айламазян Э.К. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г., Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение 2000год., medulka.ru. Методические рекомендации составлены по результатам работы отделения патологии беременности.

3. Айрапетов Д.Ю. Бесплодие у женщин с малыми аномалиями сердца.//XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов).- М, 2008.-е. 48. Айрапетов ДЛЮ. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия.//Акуш. и гин.-2008.-№ 2.-е. 47-50.

4. Альбицкий В.Ю., Юсупова А.Н., Шарапова О.В., Волков И.М. Репродуктивное здоровье и поведение женщин России. - Казань: Медицина, 2001.-С 248-300 .

5. Невзорова И.А., Александров С.С. Результаты лечения больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана.//ХШ Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов).- М., 2006.-е. 53-54.

6. Баранов А.А. Учебное пособие .Педиатрия. Клинические рекомендации. 2001 г.

7. Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей //Вопросы современной педиатрии.-2008.~том 7, № 1.-е. 129-133.

8. Бедяева М.В., Скрицкая О.Ю., Кузнецова В.В. и др. Психовегетативный синдром при дисплазии сердца у лиц молодого возраста.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2001.-№2 (прил. 3).- С. 29.

9. Васильева А.В. Независимая медицинская экспертиза: сущность понятия, место в современной правовой системе. «Основы законодательства Российской Федерации. об охране здоровья граждан» 2005г.

10. Ваганов Н.Н Медико-социальные и организационные проблемы стационарной помощи детям в России. Министерство Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации. Последипломное образование. 2005 г.

11Вишнякова Н.Н., Логинова И.О., Каскаева Д.С. (Красноярск). Факторные модели личностных особенностей представителей различных групп диспансерного учета. Медицинская психология в России.2009.

12 . Вялков А.И., Кучеренко В.З. - Учебное руководство "Управление и экономика здравоохранения" под ред., Вялкова А.И., и соавт., .2005г.

13 . Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани.// Дисплазия соединительной ткани.-2008.-№ 1.-с.23-32.

14 . Громова О.А Торшин И.Ю., Серов В.Н Магний в акушерстве и гинекологии //Трудный пациент.- 2008.-№ 8. С.20 -29.

15 Дамограй Н.В. Майстренко Н.Ю., .Лечебная физкультура для беременных : роль медсестры. Алуф -Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург. 2009г.

16 . Денисов И.Н. , Мухин Н.А., Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Новый терапевтический справочник. 2005 г.

17 . Елисеева И.В. Клинико-функциональные особенности соматического состояния и течения родов у женщин с пролапсом митрального клапана.//Клиническая медицна.-2003.-№3. – С.22-24.

18 . Елисеева И.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с пролапсом митрального клапана.//Автореф. дисс. канд. мед. наук.- М., 2003.-21с.

19 . Земцовский Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца. - СПб: ТОО "Политекс-Норд-Вест",2008.-115с.

20. Земцовский Э.В., Рева СВ. Диагностика вегетативной дисфункции у лиц молодого возраста с синдромом соединительнотканной дисплазией сердца.//Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума. - Омск.- 2002.- С. 24-27.

21. Земцовский Э.В., Красовская Ю.В., Парфенова Н.Н., Антонов Н.Н. Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана.// Тер. архив.-2006.-№ 12.-С.50-55.

22. Земцовский Э.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани. //Дисплазия соединительной ткани.-2008.-№ 1.-е. 5-13.

23. Измеров Н.Ф. Профессиональная патология. Национальное руководство. 2004 г.

24. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация).// СПб, «Невский диалект».-2000.-270 с.

25. Кадурина Т.И. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани.//Вестник аритмологии.-2000.-№18.-С.87-92.

26. Карганова Е.Я., Карабанович Я.В. Тактика ведения своевременных родов при преждевременном излитии околоплодных вод.//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.-2007.-том 6, № 6.-е. 62-69. 103.

27. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. -Нижний Новгород.-2002.-45с.

28. Клеменов А.В., Алексеева О.IL, Востокова А.А. и соавт. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.//Русский медицинский журнал.-2003.-том 11 №28.-С.150.

29 . Клеменов А.В., Мартынов А.И., Торгушина Н.С. Недостаточность баугиниевой заслонки как висцеральное проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани.//Тер. архив.-2003.-№4.-с.44-46. 33.29

30. Клеменов А.В., Алексеева О.П., Ткачева О.Н., Востокова А.А. и соавт. Особенности течения беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.// Проблемы репродукции.-2005.-№3.-С.85-88.

31 . Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани.//М., 2005.-136 с.

32 . Кротин П.Н. ,Куликов А.М., Биопсихосоциальный подход в охране репродуктивного здоровья подростков (Санкт-Петербург).2007г.

33 . Кучеренко В.З. , .Вардосанидзе С. Л., Управление медицинской помощи // "Глав Врач" 2008 г.

34 . Кулаков В.И, Серов В.Н., Гаспаров А.С. Гинекология – Учебник. 2005г.

35 . Костючек Д.Ф., Рыжова Р.К. Практикум по неотложной помощи в гинекологии // / Под ред. Д.Ф. Костючек. - СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2005. - 96 с.

36. Лабинская И.Д. Т.А., Сайкова Л.А. Применение препарата милдронат в лечении наследственных болезней с синдромом дисплазии соединительной ткани.//XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов).- М., 2005.-с. 168.

37. Лисицын Ю.П. Проблема и перспективы медицины 21 века. Научный журнал управления здравоохранения .2005 г. № 2 .С.9-10.

38. Макацария А.Д., Юдаева Л.С., Баймурадова СМ. Беременность и роды у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани.//Материалы VII Российского форума «Мать и дитя».-М. 2005.-С.138-139.

39. Манухин И.Б. Шехтман М.М., Невзоров О.Б. Беременность и роды у больных с митральными пороками сердца. – М.: Триада-Х, 2001. – 144с.

40. Мартынов А.И., Пак Л.С. Варианты клинических проявлений дисплазии соединительной ткани и методы медикаментозного воздействия.//XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов).- М., 2006.-с. 416-417.

41 .Мравян С.Р., Петрухин В.А. Суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии при беременности: тактика лечения и прогноз.//Клин, мед.-2007.-№4.-с. 17-20.

42 .Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков.-СПб.: Издательский дом СПбМАПО.-2005.-480 с.

43 . Медик В.А. . Основы клинической генетики.//М., 2009.-234 с.

44 . Невзорова И.А. ,Александров С.С. , Оганов Р.Г. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение его коррекции.// Кардиоваск. тер. проф.-2006.-№ 3.-с. 86 - 89.

45 .Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. – М.: Универсум Паблишинг, 2005.-104 с.

46 .Нестеренко З.В. Феномен дисплазии соединительной ткани // Украинский медицинский журнал. Х , 2 0 0 8 , Т о м 1 1 , № 4. - С.65.

47 .Нечаева Г.И. Торакодиафрагмальное сердце при дисплазиях соединительной ткани – природно - экспериментальная модель диастолической дисфункции.// Сердечная недостаточность.-2001.-№6. С. 284-286.

48. Нечаева Г.И., Темникова Е.А., Викторова И.А. и соавт. Применение венотонического препарата «Детралекс-500» в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани //Паллиативная медицина и реабилитация.-2001.-№1.-С.25-28.

49 .Нечаева Г.И., Викторова И.А., Желтухова Е.В., Майоров А.М. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у подростков //Дисплазия соединительной ткани.- Омск: Издательство ОГМА, 2002.- С. 61-72.

50 Нечаева Г.И., Викторова И.А., Калинина И.Ю. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача//Семейный врач.-2003.-№ 3.-с. 34-36.

51 .Нечаева Г.И., Яковлев В.М, Конев В.П. и соавт. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение.//Лечащий врач.-2008.-№2.-2-6.

52 Никитина Н.А., Сидорова И.С., Бардачова А.В. Зависимость степени тяжести гестоза от времени его возникновения.//XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов).- М, 2006.- с. 228-229.

53 Нечаева, Е. Г, Яковлев, В. М. Основы клинической диагностики дисплазии соединительной ткани /. – Ставрополь : АГРУС, 2009. – 408 с.

54 .Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. СПБ.: ЭЛБИ.-2005. – 192с.

55 .Остроумова О.Д., Степура О.Б., Мельник О.О. Пролапс митрального клапана - норма или патология?//Русский медицинский журнал.-2002.- №28.-с. 1314-1317.

56 Познанская А.В. Аннотация научной статьи по медицине и здравоохранению, Научная статья по специальности "МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ" из научного журнала "Запорожский медицинский журнал".

57. Поляков И.В. Роль медицинских сестер-менеджеров в выборе и внедрении оптимальных моделей сестринского дела в деятельность сестринского персонала лечебно- профилактических учреждений различного профиля .2008 г

58. Перекальская М.А., Макарова Л.И., Верещагина Г.Н. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани.//Клин. мед.-2002.-№4.-с.48-51.

59 .Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия.- С. 4-38.//В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. Петрищева Н.Н.-СПБ.: Изд-во СПбГМУ, 2003.-184 с.

60 . Посисеева Л.В.. Генитальный герпес возможности интерферонотерапии. Российский университет дружбы народов, г. Москва-2001.

61 .Серов В.Н. Гестоз: современная лечебная тактика.// Фарматека.-2004.-№1.-с.67-71.

62. Смирнова М.Ю., Шлыкова А.В., Ниаури Д.А. Возможности метода сигмальных отклонений в оценке выраженности проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани.// Материалы 1-го регионального научного форума «Мать и дитя». - Казань.-2006.-с.335-336.

63. Сивочалова О.В., Линева О. И., Гаврилова Л. В. Гинекология учебник Деятельность в области охраны репродуктивного здоровья и планирования семьи регламентирована статьями законодательства.2004 г.

64. Сухих Г.Т. Материалы XI Всероссийского научного форума "Мать и дитя. Москва. 2010 г.

65 . Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Самсонян З.А., Дуболазов В.Д. Дифференцированный подход к выбору терапии и акушерской тактики у беременных с артериальной гипертензией.//XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов).- М., 2004.-с. 355.

66. Стародубов В.И., Флек .В.О., Сон И.М., С.А.Леонов Совершенствование нормативной базы программы государственных гарантий оказания населению бесплатной медицинской помощи как условие успешного решения проблем здравоохранения" // М.: Медицина, 2007 год.

67 .Сысоев Д.А., Сивочалова О.В., Дуева Л.А., Титов А.С. Иммунологическое критерии влияния химических загрязнений окружающей среды на здоровье беременных женщин и детей первого года жизни. Медицина труда и промышленная экология. 2007.-N 10.-С.1-7.

68 . Татарова Н.А, Линде В.А., Гришанина О.И. Иммунологические аспекты эндометриозов (обзор литературы). Издание: Проблемы репродукции. 2008.-N 4.-С.74-77.

69. Трунченко Н.В., Киселева Т.В. Исходы беременности и родов для матерей и плода у пациенток с малыми аномалиями развития сердца// Современные наукоемкие технологии 2009.-№ 10.-С. 60-71.

70 Фролова О.Г., Паленая И.И., Шувалова М.П., Суханова Л.П. Региональные аспекты мертворож-даемо-сти в Российской Федерации в 2003 г.

71 . Щепин О.П., Медик В.А. - Общественное здоровье и здравоохранение djvu . Издательство: ГЭОТАР-Медиа.2004г.

72. Шарапова О.В. Совершенствование медицинской помощи детям страдающим ревматическими болезнями. Журнал Вопросы современной педиатрии. Выпуск № 1 / том 3 / 20

73 . Шибельгут Н.М., Мозес В.Г., Захаров И.С., Колесникова Н.Б. Течение беременности и исходы родов у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. //Научно медицинский журнал. // №4 . 2009 г., С 27-29.

74 Электронный ресурс [http://www.nim.nih.gov/Omim/searchomim.html] – классификация OMIM (OnlinMendelianInheritanceinMen) Национального центра по вопросам биотехнологической информации.

75. Юрина Н.А., Радостина А.И. Соединительные ткани. Развитие, строение и функции клеток и межклеточного вещества. М., 1987. С. 56.

76 . Юрьев В. К., Медик В. А., Курс лекций по общественному здоровью и здравоохранению (в 3-х частях). Издательство: Медицина.2009г.

77 Юсупова А.О., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Микроваскулярная стенокардия.2001 г.

78 Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушение ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск, 2001. С. 160.

79 . Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск, 1994. С. 218.

80. Adam H., Radow L. Anesthesia for section caesarean with aortic dissection in Marfan Syndrome. // Anasthesiol Intensiumed Notfallmed Schmerzther. 2002. -Vol. 37 (10).-P. 630-635.

81. Adams R. H., Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis // Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2007. - Vol. 8. -P. 464-478.

82. Ahn G. O., M. B. J. Matrix metalloproteinase-9 is required for tumor vasculogenesis but not for angiogenesis: role of bone marrow-derived myelomonocytic cells // Cancer Cell. 2008. - Vol. 13. - P. 193-205.

83. Akashi H., Tayama K., Fujino T., Onitsuka S., Sakashita H., Aoyagi S. Surgical treatment for acute type A aortic dissection in pregnancy :a case of aorticroot replacement just after cesarean section. // Jpn Circ -2000. Vol. 64. - P. 729730.

84. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts R., Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4th edition, // Garland SciencelSBN. 2002. - Vol. 0815340729.

85. Alcocer Urueta J., Bonilla Mares M., Gorbea Chavez V., Velazquez Valassi B. Risk factors for bladder injuries during cesarean section. // Actas Urol Esp. -2009. Vol. 33. - №7. - P. 806-810.

86. Anum E. A., Hill L. D., Pandya A., Strauss J. F. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity // Placenta. -2009. Vol. 30. - №3. - P. 207-215.

87. Anuradha P., Thampan R. V. Hormonal regulation of rat uterine collagenase // Arch Biochem Biophys. 1993. - Vol. 303. - №1. - P. 81-89.

88. Bai S. W., Choe, B.H., Kim, J.Y., et al. Pelvic organ prolaps and connective tissue abnormalities in Koorean women. // J. Reprod. Med. 2002. - Vol. 47. - №3. -P. 231-235.

89. Banyasz I., Bokodi G., Vasarhelyi B., Treszl A., Derzbach L., Szabo A., Tulassay T., Vannay A. Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications // Eur Cytokine Netw. 2006. - Vol. 17. - №4. - P. 266-270.

90. Bardin A., Boulle N., Lazennec G., Vignon F., Pujol P. Loss of ERbeta expression as a common step in estrogen-dependent tumor progression // Endocr Relat Cancer. 2004. - Vol. 11. - №3. - P. 537-551.

91. Barrett J. C., Fry B., Mailer J., Daly M. J. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps // Bioinformatics. 2005. - Vol. 21. - №2. - P. 263-265.

92. Batra S., Iosif C. Tissue specific effects of progesterone on progesterone and estrogen receptors in the female urogenital tract. // Steroid Biochem. 1989. - Vol. 32.-P. 35-39.

93. Bick R. Vascular thrombohemorrahagic disorders: hereditary and acquired. // Clin Appl Thromb Hemost. . 2001. - Vol. 7(3). - P. 178-194.

94. Bizzaro N., Tozzoli R., Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? // Arthritis Rheum. 2007. - Vol. 56. - №6. - P. 1736-1744.

95. Buhimschi C. S., Buhimschi I. A., Patel S., Malinow A. M., Weiner C. P. Rupture of the uterine scar during term labour: contractility or biochemistry? // BJOG. 2005. - Vol. 112. - №1. - P. 38-42.

96. Buhimschi C. S., Zhao G., Sora N., Madri J. A., Buhimschi I. A. Myometrial wound healing post-cesarean delivery in the MRL/MpJ mouse model of uterine scarring // Am J Pathol. 2010. - Vol. 177. - №1. - P. 197-207.

97. Bujold E., Mehta S. H., Bujold C., Gauthier R. J. Interdelivery interval and uterine rupture // Am J Obstet Gynecol. 2002. - Vol. 187. - №5. - P. 1199-1202.

98. Bujold E., Gauthier R. J. Risk of uterine rupture associated with an interdelivery interval between 18 and 24 months // Obstet Gynecol. 2010. - Vol. 115.-№5.-P. 1003-1006.

99. Burrows N. P. The molecular genetics of the Ehlers- danlos Syndrome // Clin Experim Dermatol. 1999. - Vol. 24. - P. 99-106.

100. Byers P. H. Inherited disorders of collagen gene structure and expression // Am J Med Genet. 1989. - Vol. 34. - №1. - P. 72-80.

101. Cauwe B., Van den Steen P. E., Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases // Crit Rev Biochem Mol Biol. 2007. - Vol. 42. - №3. - P. 113185.

102. Chaves M., Ribeiro R., Rao V. Possible involvement of nitric oxide in estrogen-induced uterine edema in theimmature rat // Braz J Med Biol Res. 1993. - Vol. 26. - P. 853-857.

103. Chen B., Wilkening S., Drechsel M., Hemminki K. SNPtools: A compact tool package for analysis and conversion of genotype data for MS-Excel // BMC Res Notes. 2009. - Vol. 2. - P. 214.

104. Chen C., Hill L. D., Schubert C. M., Strauss J. F., Matthews C. A. Is laminin gamma-1 a candidate gene for advanced pelvic organ prolapse? // Am J Obstet Gynecol. 2010. - Vol. 202. - №5. - P. 505.

105. Chen H. Y., Wan L., Chung Y. W., Chen W. C., Tsai F. J., Tsai C. H. Estrogen receptor beta gene haplotype is associated with pelvic organ prolapse // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008. - Vol. 138. - №1. - P. 105-109.

106. Chia Y.T., Yeoh S.C., Lim M.C. Pregnancy outcome and mitral valve prolapse. // Asia Oceania J Obstet Gynaecol -1994. Vol. 20(4). - P. 383-388.

107. Chia Y.T., Yeoh S.C., al. V. O. A. e. Maternal congenital heart disease and pregnancy outcome. // J Obstet Gynaecol Res. 1996. - Vol. 22(2). - P. 185-191.

108. Chou H. T., Hung J. S., Chen Y. T., Wu J. Y., Tsai F. J. Association between COL3A1 collagen gene exon 31 polymorphism and risk of floppy mitral valve/mitral valve prolapse // Int J Cardiol. 2004. - Vol. 95. - №2-3. - P. 299-305.

109. Churchill A. J., Carter J. G., Lovell H. C., Ramsden C., Turner S. J., Yeung A., Escardo J., Atan D. VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration // Hum Mol Genet. 2006. - Vol. 15. - №19. - P. 2955-2961.

110. Cidadao A., Thorsteinsdottir S., David Ferreira J. Immunocytochemical study of tissue distribution and hormonalcontrol of chondroitin-, dermatan- and keratan sulfates from rodent uterus // Eur J Cell Biol. 1990. - Vol. 52. - P. 105-116.

111. Clark R. A. F. The molecular and cellular biology of wound repair /. New York: Plenum Press, 1996. Vol. 601

112. Coulam C. B., Jeyendran R. S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss // Am J Reprod Immunol. 2008. -Vol. 59. - №4. - P. 301-305.

113. Craver Pryor E., Mertz H. L., Beaver B. W., Koontz G., Martinez-Borges A., Smith J. G., Merrill D. Intrapartum predictors of uterine rupture // Am J Perinatol. -2007. Vol. 24. -№5. .p. 317-321.

114. Dashash M., Pravica V., Hutchinson I. V., Barson A. J., Drucker D. B. Association of sudden infant death syndrome with VEGF and IL-6 gene polymorphisms // Hum Immunol. 2006. - Vol. 67. - №8. - P. 627-633.

115. Delaney T., Young D. C. Spontaneous versus induced labor after a previous cesarean delivery // Obstet Gynecol. 2003. - Vol. 102. - №1. - P. 39-44.

116. Di Carlo F., Gallo E., Conti G., Racca S. J. Changes in the binding of oestradiol to uterine oestrogen receptors inducedby some progesterone and 19-nor-testosterone derivatives. // Endocrinol. 1983. - Vol. 98. - P. 385-389.

117. Doria A., Mosca M., Gambari P. F., Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? // J Rheumatol. -2005. Vol. 32. - №2. - P. 213-215.

118. Enmark E., Gustafsson J. A. Oestrogen receptors an overview // J Intern Med. - 1999. - Vol. 246. - №2. - P. 133-138.

119. Faiz S., Al-Meshari A., Sporrong B. Pregnancy and valvular heart disease // Saudi Med J. 2003. - Vol. 24. - № 10. - P. 1098-1101.

120. Fuster V., Rydern, L. E., Asinger, R. W., Cannom, D. S., at all. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. // European Heart Journal. 2001. - Vol. 22. - P. 1852-1923.

121. Gai X., Lan X., Luo Z., Wang F., Liang Y., Zhang H., Zhang W., Hou J., Huang M. Association of MMP-9 gene polymorphisms with atrial fibrillation in hypertensive heart disease patients // Clin Chim Acta. 2009. - Vol. 408. - №1-2. -P. 105-109.

122. Galazios G., Papazoglou D., Tsikouras P., Kolios G. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pregnancy // J Matern Fetal Neonatal Med.- 2009. Vol. 22. - №5. - P. 371-378.

123. Gleghorn L., R. R., P. B., G. W. A mutation in the variable repeat region of the aggrecan gene (AGC1) causes a form of spondyloepiphyseal dysplasia associated with severe, premature osteoarthritis // Am J Hum Genet. 2005. - Vol. 77(3). - P. 484-490.

124. Glesby M. J., Pyeritz R. E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // JAMA. 1989. -Vol. 262. - №4. - P. 523-528.

125. Goland S., Barakat M., Khatri N., Elkayam U. Pregnancy in Marfan syndrome: maternal and fetal risk and recommendations for patient assessment and management // Cardiol Rev. 2009. - Vol. 17. - №6. - P. 253-262.

126. Goodman C., Jeyendran R. S., Coulam C. B. P53 tumor suppressor factor, plasminogen activator inhibitor, and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and recurrent implantation failure // Fertil Steril. 2009. - Vol. 92.- №2. P. 494-498.

127. Grahame R. Heritable disorders of connective tissue // Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000. - Vol. 14. - №2. - P. 345-361.

128. Grinnell F., Ho C.-H., Wysocki A. Degradation of fibronectin and vitronectin in wound fluid: Analysis by cell blotting, immunoblotting, and cell adhesion assays // Invest. Dermatol. 1992. - Vol. 98. - P. 410-416.

129. Gynecologists A. C. o. O. a. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. // ACOG practice bulletin.Int J Gynaecol Obstet. 1999. - Vol. 66. -№2.-P. 197-204.

130. Harper L. M., Macones G. A. Predicting success and reducing the risks when attempting vaginal birth after cesarean // Obstet Gynecol Surv. 2008. - Vol. 63. -№8. - P. 538-545.

131. Jana N., Vasishta K., Khunnu B., Dhall G. I., Grover A. Pregnancy in association with mitral valve prolapse // Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 1993. -Vol. 19. -№1. - P. 61-65.

132. Jana N., Vasishta K., B. K. Pregnancy in association with mitral valve prolapse. // Asia Oceania J Obstet Gynaecol -1993. №19(1). - P. 61-65.

133. Jayaram A., Carp H., Davis L., Jacobson S. Pregnancy complicated by aortic dissectionxaesarean delivery during extradural anaesthesia // Br J Anaesth. 1995. -Vol. 75.-P. 358 -360.

134. Jepsen K. J., Wu F., Peragallo J. H., Paul J., Roberts L., Ezura Y. A syndrome of joint laxity and impaired tendon integrity in lumican- and fibromodulin-deficient mice // Biol Chem. 2002. - Vol. 277(38). - P. 35532-35540.

135. Kim S. H., Mok J. W., Kim H. S., Joo C. K. Association of-31T>C and -511 C>T polymorphisms in the interleukin 1 beta (IL1B) promoter in Korean keratoconus patients // Mol Vis. 2008. - Vol. 14. - P. 2109-2116.

136. Kivirikko K. I. Collagens and their abnormalities in a wide spectrum of diseases // Ann Med. 1993. - Vol. 25. - №2. - P. 113-126.

137. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., Mitchell R. Robbins Basic Pathology /: Saunders, 2007. 960 c.

138. Kwee A., Bots M. L., Visser G. H., Bruinse H. W. Obstetric management and outcome of pregnancy in women with a history of caesarean section in the Netherlands // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007. - Vol. 132. - №2. - P. 171-176.

139. Lambaudie E., Depret-Mosser S., Occelli B., Papageorgiou T., Dognin A., Bertrand M. Marfan syndrome and pregnancy. Apropos of 4 cases. // Gynecol Obstet Fertil. 2002. - Vol. 30(7-8). - P. 567-575.

140. Leavitt W., Cobb A., Takeda A. Progesterone-modulation of estrogen action: rapid down regulation of nuclearacceptor sites for the estrogen receptor // AdvExp Med Biol. 1987. - Vol. 230. - P. 49-78.

141. Lin J. M., Wan L., Tsai Y. Y., Lin H. J., Tsai Y., Lee C. C., Tsai C. H., Tseng S. H., Tsai F. J. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in age-related macular degeneration // Am J Ophthalmol. 2008. - Vol. 145. - №6. - P. 1045-1051.

142. Loeys B. L., Schwarze U., Holm T., Callewaert B. L., Thomas G. H. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor // Med. -2006. Vol. 355(8). - P. 788-798.

143. Lyon E. Mutation detection using fluorescent hybridization probes and melting curve analysis // Expert Rev Mol Diagn. 2001. - Vol. 1. - №1. - P. 92101.

144. Malfait, F. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes / F. Malfait, A.J. Hakim, A. De Paepe, R. Grahame // Rheumatology. 2006.-Vol. 45.-P. 502-507.

145. Malfait, F. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment / F. Malfait, A. De Paepe //Blood Rev. -2009. Vol. 23, №5. - P.191-197.

146. Maron, B.J. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases/ B.J. Maron, B.R. Chaitman, M.J. Ackerman // Circulation. -2004. -Vol.109, № 22. P. 2807-2816.

147 . Miller, N.H. Cause and natural history of adolescent idiopathic scoliosis / N.H. Miller // Orthopedic Clinics of North America. 1999. - V. 30, № 3,-P343-352.

148. Modification effects of physical activity and protein intake on heritability of body size and composition / K. Silventoinen, A.L. Hasselbalch, T. //Lallukka Am. J. Clin. Nutr. 2009. - Vol.90, №4. - P.1096-1103.

149. Mosiienko H.P. Clinical characteristics of the functional dyspepsia in adolescents / H.P. Mosiienko // Lik. Sprava. 2009. - № 3-4. - P.22-26.

150. Murphy-Ryan, M. Hereditary disorders of connective tissue: a guide to the emerging differential diagnosis // M. Murphy-Ryan, A. Psychogios, N.M. Lindor // Genet. Med. 2010. - Vol.23. - P.324-328.

151 . Nachkebiia, D.N. Regulatory mechanisms of young men heart rate during psychoemotional load accompanied by irritation with different sounds / D.N. Nachkebiia, I.D. Kvachadze, A.D. Tsibadze //Georgian. Med. News. -2005. -№1. P.70-73.

152. Maharaj A. S., Saint-Geniez M., Maldonado A. E., D'Amore P. A. Vascular endothelial growth factor localization in the adult // Am J Pathol. 2006. - Vol. 168. - №2. - P. 639-648.

153. Malemud C. J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // Front Biosci. 2006. - Vol. 11. - P. 1696-1701.

154. Martin P., Hopkinson-Woolley J., McCluskey J. Growth factors and cutaneous wound repair. // Prog. Growth Factor Res. 1992. - Vol. 4. - P. 25-44.

155. Monteilh-Zoller M. K., Hermosura M. C., Nadler M. J., Scharenberg A. M., Penner R., Fleig A. TRPM7 provides an ion channel mechanism for cellular entry of trace metal ions // J Gen Physiol. 2003. - Vol. 121. - №1. - P. 49-60.

157. Mosca M., Tani C., Bombardieri S. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists // Lupus. 2008. - Vol. 17. - №4. -P. 278-280.

158. Mosca M., Tani C., Bombardieri S. A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? // Nat Clin Pract Rheumatol. 2008. -Vol. 4. - №6. - P. 328-332.

159. Mozurkewich E. L., Hutton E. K. Elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: a meta-analysis of the literature from 1989 to 1999 // Am J Obstet Gynecol. 2000. - Vol. 183. - №5. - P. 1187-1197.

160. Nicole S., Davoine C. S., Topaloglu H. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia) // Nat Genet. 2000. - Vol. 26(4). - P. 480-483.

161. Nikolova G., Lee H., Berkovitz S., Nelson S., Sinsheimer J., Vilain E., Rodriguez L. V. Sequence variant in the laminin gamma 1 (LAMC1) gene associated with familial pelvic organ prolapse // Hum Genet. 2007. - Vol. 120. -№6. - P. 847-856.

162. Otrock Z. K., Makarem J. A., Shamseddine A. I. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review // Blood Cells Mol Dis. 2007. -Vol. 38. -№3. - P. 258-268.

163. Pastore G. N., Dicola L. P., Dollahon N. R., Gardner R. M. Effect of estriol on the structure and organization of collagen in the lamina propria of the immature rat uterus // Biol Reprod. 1992. - Vol. 47. - P. 83-91.

164. Plotti G., Tropeano G., Colucci P., Gianolla F., Zecchi P., Moneta E. Mitral valve prolapse and pregnancy. // Minerva Med. 1985. - Vol. 76. - №42. - P. 2007-2010.

165. Rageth J. C., Juzi C., Grossenbacher H. Delivery after previous cesarean: a risk evaluation. Swiss Working Group of Obstetric and Gynecologic Institutions // Obstet Gynecol. 1999. - Vol. 93. - №3. - P. 332-337.

166. Rahman J., Rahman F. Z., Rahman W., al-Suleiman S. A., Rahman M. S. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome // J Reprod Med. 2003. - Vol. 48. - №9. - P. 723-728.

167. Rayburn W. F., Fontana M. E. Mitral valve prolapse and pregnancy // Am J Obstet Gynecol. 1981. - Vol. 141. -№1. - P. 9-11.

168 . Robbins D., Hollins R., Baxter T. Comparison of matrix metalloproteinase-2 levels in keloid and non-keloid tissue: Proc. of the Plastic Surgery Research Council // 43rd annual meeting. Loma Linda. 1998. - Vol. April 4-7. - P. 35.

169 . Robinson J. B., Friedman R. M. Wound healing and closure, abnormal scars, tattoos, envenomation and extravasation injuries // Selected Readings Plast. Surg. -1995. Vol. 8. - P. 1-36.

170. Robson M. C. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria // Surg. Clin. North. Am. 1997. - Vol. 77. - P. 637-650.

171 . Rossi A. C., D'Addario V. Maternal morbidity following a trial of labor after cesarean section vs elective repeat cesarean delivery: a systematic review with metaanalysis // Am J Obstet Gynecol. 2008. - Vol. 199. - №3. - P. 224-231.

172. Rossiter J., Repke J., Morales A., Murphy E., Pyeritz R. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome // Am J Obstet Gynecol. 1995. - Vol. 173. - P. 1599-1606.

173. Routley C. E., Ashcroft G. S. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing // Wound Repair Regen. 2009. -Vol. 17.-№1.-P. 42-50.

174. Runnels L. W., Yue L., Clapham D. E. TRP-PLIK, a bifunctional protein with kinase and ion channel activities // Science. 2001. - Vol. 291. - №5506. - P. 10431047.

175 . Rutanen E., Pekonen F., Nyman T., Wahlstrom T. Insulin-like growth factors and their binding proteins in benignand malignant uterine diseases // Growth Regul. 1993. - Vol. 3. - P. 74-77.

176. Schievink W. I., Wijdicks E. F., Michels V. V., et al. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study // Neurology. -1998. Vol. 50. - №4. - P. 1166-1169.

177 . Shipp T. D., Zelop C. M., Repke J. T., Cohen A., Lieberman E. Interdelivery interval and risk of symptomatic uterine rupture // Obstet Gynecol. 2001. - Vol. 97. -№2. - P. 175-177.

178. Stamilio D. M., Shanks A. Vaginal birth after cesarean (VBAC) outcomes associated with increasing number of prior VBACs // Womens Health (Lond Engl). 2008. - Vol. 4. - №3. - P. 233-236.

179. Steed D. L. The role of growth factors in wound healing // Surg.Clin.N.Am. -1997. Vol. 77. - P. 575-587.

180. Tamra K., Fukunda Y., Ishizaki M., Masuda Y., Yamanaka N., Ferrans V. Abnomalilities in elastic fibers and other connective- tissue components of floppy mitral valve // Amer. Heart. 1995. - Vol. 129. - P. 1149-1158.

181. Tang L. C., Chan S. Y., Wong V. C., Ma H. K. Pregnancy in patients with mitral valve prolapse // Int J Gynaecol Obstet. 1985. - Vol. 23. - №3. - P. 217221.

182.Touyz R. M. Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology: implications in hypertension // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008. - Vol. 294. - №3. - P. HI 103-1118.

183.The centrality of community dynamics in the socio-economic recovery ofdevastated communities / A.Gomez, W. Atallah, S. Bidaisee et al. // West Indian Med. J. 2009. - Vol. 58, №5. - P.441-445.

184. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature / L.J. Tofts, E.J. Elliott, C. Munns et al. //Pediatr. Rheumatol. Online J. 2009. - Vol.5. - P. 1-7.

185. The psychometric properties of the Vineland Adaptive Behavior Scales in children and adolescents with mental retardation / A.De Bildt, D. Kraijer, S. Sytema et al. //J. Autism. Dev. Disord. 2005. - Vol.35, №1. - P.53-62.

186. Tindberg, Y. Clinical symptoms and social factors in a cohort of children spontaneously clearing Helicobacter pylori infection / Y. Tindberg, M. Blennow, M. Granstrom // Acta Paediatr.- 1999. Vol.88, №6. - P.631-635.

187. Torshin, I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine / I.Yu. Torshin // Nova Biomedical Books, NY, USA, 2007. -P. 3567.

188. Tremblay, L. Precocious puberty in adolescent girls: a biomarker of later psychosocial adjustment problems / L. Tremblay, L. Frigon //Child. Psychiatry Hum.Dev. -2005. Vol.36, №1. - P.73-94.

189. Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease / P. Weber, G. Ganser, M. Frosch et al.// J.Rheumatol. 2000. - V. 27. P. 2692-2695.

190. Varedi M., Tredget E. E., Scott P. G., Shen Y. J., Liu G. Wound Repair Regen. // Invest. Dermatol. 1995. - Vol. 104. - P. 118-123.

191. Verhage H., Jaffe R. Regulation of estradiol and progesterone receptor concentrations in cat uteri followingchronic progesterone administration. // Steroid Biochem. 1986. - Vol. 24. - P. 587-590.

192. Wang B., Li W., Meng X., Zou F. Hypoxia up-regulates vascular endothelial growth factor in U-87 MG cells: involvement of TRPC1 // Neurosci Lett. 2009. -Vol. 459.-№3.-P. 132-136.

193 . Woessner J. F., Matrix metalloproteinases and their inhibitiors in connective tissue remodeling // FASEB -1991. Vol. 5. - P. 2145-2154.

194. Wu D., Hayek M. G., Meydani S. Vitamin E and macrophage cyclooxygenase regulation in the aged // J Nutr. 2001. - Vol. 131. - №2. - P. 382S-388S.

195 . Xing D., Nozell S., Chen Y. F., Hage F., Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection // Arterioscler Thromb Vase Biol. 2009. - Vol. 29. - №3. -P. 289-295.

196. Yellon S. M., Burns A. E., See J. L., Lechuga T. J., Kirby M. A. Progesterone Withdrawal Promotes Remodeling Processes in the Nonpregnant Mouse Cervix // Biol Reprod. 2009.

197 . Yoshida T., Shinyashiki K., Noda K., Tohoku J. Calmodulin concentration in the uterus during pregnancy and influence of sexsteroids. // Exp Med. 1985. -Vol. 145. - P. 381-385.

198 . Yue H., Lee J., Shimizu H., Uzui H., Mitsuke Y., Ueda T. Effects of magnesium on the production of extracellular matrix metalloproteinases in cultured rat vascular smooth muscle cells // Atherosclerosis. 2003. - Vol. 166(2). - P. 271277.

199. Yozwiak, J.A. Postpartum depression and adolescent mothers: a review of assessment and treatment approaches / J.A. Yozwiak // J: Pediatr. Adolesc.• Gynecol. 2010. - Vol.23, №3. - P.172-178.

ПРИЛОЖЕНИЕ.

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 на кнопки перехода по записям, расчета – поля автоматически заносятся в базу данных. Формат базы данных dBase. Название DST.dbf. Описание полей представлено в Приложении 1 .

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 Приложении3) , 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 ДСТ 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 5.

Исходный код основного модуля представлен в Приложении 1.

Пример экранных форм, используемых в программе, представлен в Приложении 2.

Приложение 1.

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;
```

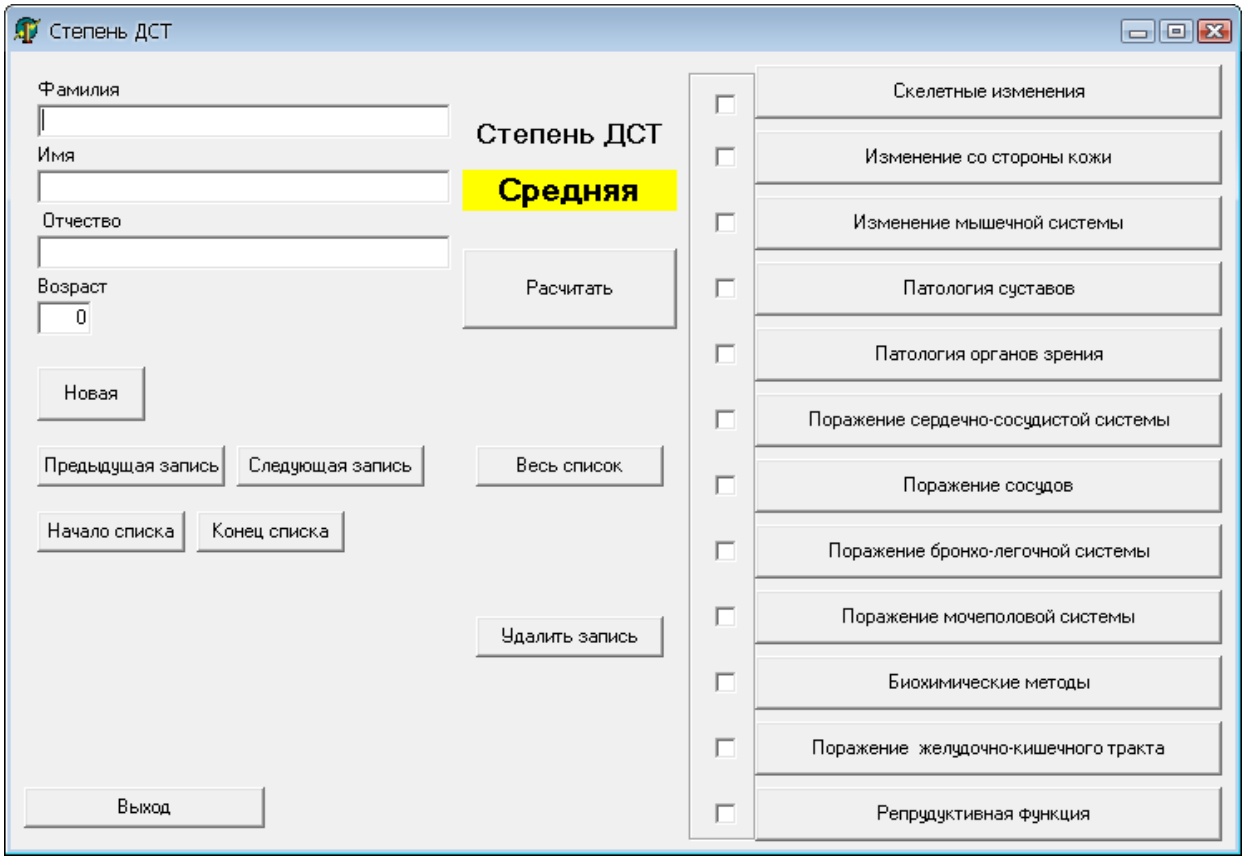
```
 form1.CheckBox6.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox7.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox8.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox9.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox10.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox11.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox12.State := cbUnChecked;
 HalcyonDataSet1.insert;
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;
```

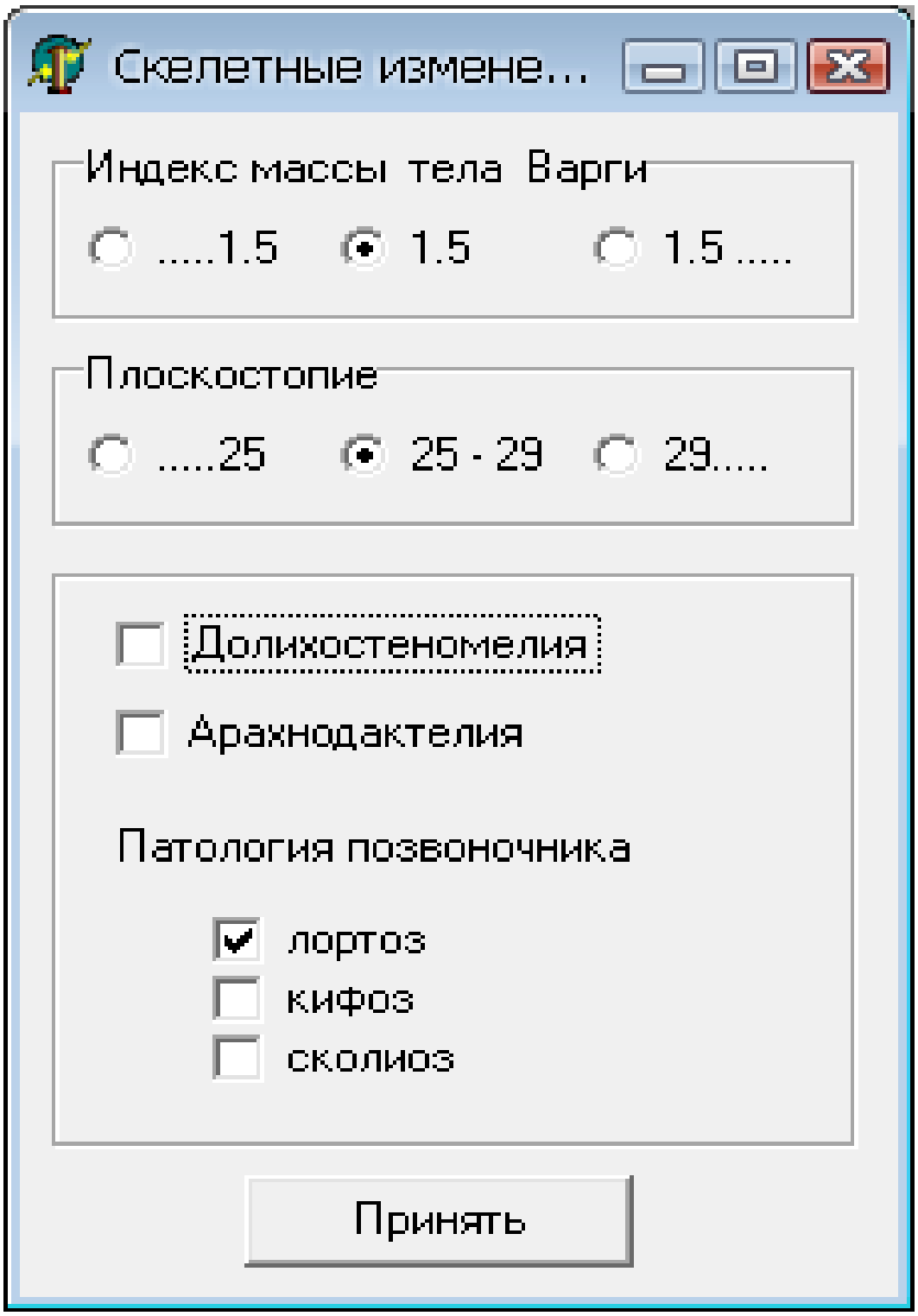
```
 form1.CheckBox5.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox6.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox7.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox8.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox9.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox10.State := cbUnChecked;
 form1.CheckBox11.State := cbUnChecked;
HalcyonDataSet1.First;
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 2.

Вид основной экранной формы и диалоговых окон



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
лортоз
кифоз
сколиоз
Принять

Приложение 3

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 4

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 ;

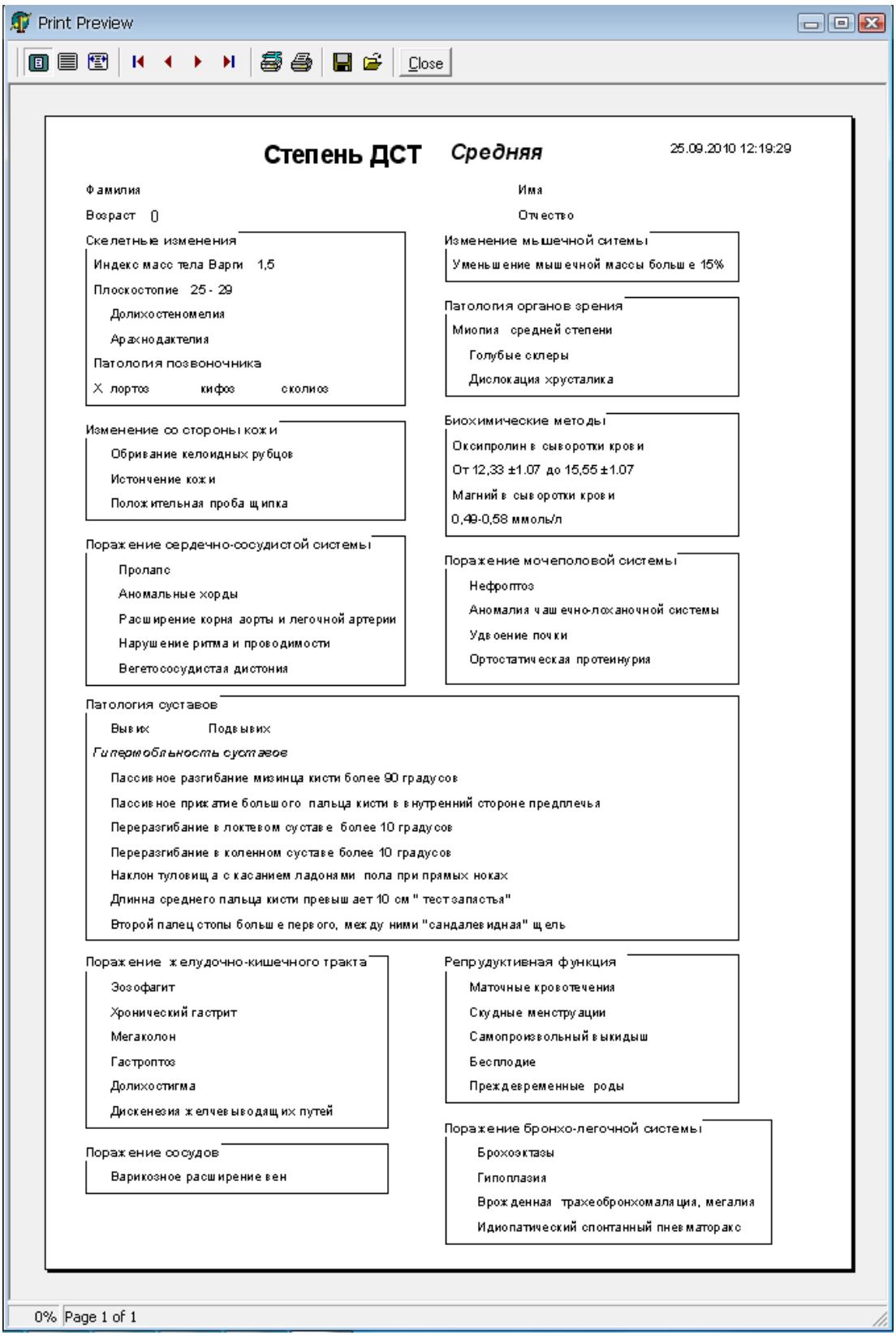
REPR3: Boolean ;

REPR4: Boolean ;

REPR5: Boolean ;

COLOR: String ;

Приложение 5.
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 масс тела Варги 1,5
Плоскостопие 25 - 29
Долихостеномелия
Арахнодактелия
Патология позвоночника
Х лордоз кифоз сколиоз
Изменение мышечной ситемы
Уменьшение мышечной массы больше 15%
Патология органов зрения
Миопия средней степени
Голубые склеры
Дислокация хрусталика
Изменение со стороны кожи
Обрывание келоидных рубцов
Истончение кожи
Положительная проба щипка
Биохимические методы
Оксипролин в сыворотки крови
От 12,33 ±1.07 до 15,55 ±1.07
Магний в сыворотки крови
0,49-0,58 ммоль/л
Поражение сердечно-сосудистой системы
Пролапс
Аномальные хорды
Расширение корня аорты и легочной артерии
Нарушение ритма и проводимости
Вегетососудистая дистония
Поражение мочеполовой системы
Нефроптоз
Аномалия чашечно-лоханочной системы
Удвоение почки
Ортостатическая протеинурия
Патология суставов
Вывих Подвывих
Гипермобильность суставов
Пассивное разгибание мизинца кисти более 90 градусов
Пассивное прижатие большого пальца кисти в внутренний стороне предплечья
Переразгибание в локтевом суставе более 10 градусов
Переразгибание в коленном суставе более 10 градусов
Наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ноках
Длинна среднего пальца кисти превышает 10 см " тест запястья"
Второй палец стопы больше первого, между ними "сандалевидная" щель
Поражение желудочно-кишечного тракта
Зоэофагит
Хронический гастрит
Мегаколон
Гастроптоз
Долихостигма
Дискенезия желчевыводящих путей
Репрудуктивная функция
Маточные кровотечения
Скудные менструации
Самопроизвольный выкидыш
Бесплодие
Преждевременные роды
Поражение сосудов
Варикозное расширение вен
Поражение бронхо-легочной системы
Брохоэктазы
Гипоплазия
Врожденная трахеобронхомалация, мегалия
Идиопатический спонтанный пневматоракс
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.
```