ФГБОУ ВО

«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

МИНЗДРАВА РОССИИ

на правах рукописи

Эльдерова Каринэ Сагуевна

ЗНАЧЕНИЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В УСЛОВИЯХ КУРОРТА «ТИНАКИ»

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Синчихин С.П.

Астрахань – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы) . 10
1.1. Невынашивание беременности – основные причины и их коррекция, диагностика. 10
1.2. Современные методы диагностики, используемые в клинической медицине для оценки адаптационных возможностей организма 15
1.3. Санаторно-курортное лечение в условиях центра реабилитации «Тинаки». 28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 33
2.1. Краткая характеристика наблюдений. 33
2.2. Клиническая характеристика исследуемых групп в проспективном исследовании 38
2.3. Комплексное санаторно-курортное лечение пациенток с привычным невынашиванием в условиях центра «Тинаки» 40
2.4. Методы проведенных исследований 43
2.4.1. Клинические методы исследования 43
2.4.2. Психологические методы исследования 43
2.4.3. Методика оценки качества жизни женщин 44
2.4.4. Лабораторные методы исследования 45
2.4.5. Инструментальные методы исследования 48
2.4.6. Статистические методы исследования 51
Глава 3. КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ 52
3.1 Частота встречаемости и структура причин привыч- 52

ного невынашивания беременности у женщин Астраханской области . . . . . .
3.2. Социально-медицинские факторы женщин с двумя и более самопроизвольными выкидышами в анамнезе с неизвестной причиной 55
3.3 Психоэмоциональное состояние пациенток до и после прегравидарного лечения. 61
Глава 4. ИММУННО-ХИМИЧЕСКИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ 72
4.1 Изменения активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов крови 72
4.2 Влияние пелоидотерапии на микроценоз и некоторые показатели местного иммунитета влагалища . . . 77
4.3 Проведение лазерной допплеровской флоуметрии у пациенток в динамике проводимой терапии. 84
Глава 5. ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ 94
5.1. Алгоритм прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности. 94
5.2. Влияние реабилитационной терапии в условиях центра «Тинаки» на исходы беременности и родов у пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе. 99
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 108
Выводы 120
Практические рекомендации 122
Список сокращений 124
Литература 125
Приложение. 160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Охрана здоровья матери и ребенка является приоритетным направлением государственной политики в Российской Федерации[105, 112, 117]. При этом к важнейшей проблеме современного акушерства и гинекологии относится невынашивание беременности, которая способствует не только снижению рождаемости, но и оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины[84, 93, 105].

По данным ряда авторов в Российской Федерации самопроизвольно прерывается каждая пятая желанная беременность, а это значит, что в стране не рождается более 180 тыс. желанных детей [38, 85].

Причины самопроизвольных выкидышей разнообразны, однако в 50-60% наблюдений остаются неизвестными[161, 183].

Полиэтиологичность невынашивания беременности и высокое её значение в репродуктивных потерях, требует необходимости проведения дифференцированного подхода в прегравидарном периоде подготовки к последующей беременности, и, в особенности, к пациенткам с двумя и более самопроизвольными выкидышами [88, 92, 213].

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении таких причин невынашивания беременности как тромбофилия, антифосфолипидный синдром, хронический эндометрит, истмико-цервикальная недостаточность и др. [1, 7, 37, 64, 70, 143, 156, 232].

Вместе с тем, до настоящего времени пациенткам с привычным невынашиванием беременности неизвестной этиологии уделяется недостаточное внимание.

В современной медицине повысился интерес к применению санаторно-курортных факторов при лечении различных заболеваний, в том числе и в акушерско-гинекологической практике.

Проведенные ранее исследования доказали эффективность в лечении многих экстрагенитальных и ряда гинекологических заболеваний лечебных факторов центра реабилитации «Тинаки» (Астраханская область). Однако, использование возможностей центра «Тинаки» в лечении пациенток с привычным невынашиванием беременности до настоящего времени не было предметом специального изучения, что предопределило цель и задачи данного исследования.

Цель работы – улучшить исходы акушерские и перинатальные исходы у пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии на основании применения лечебных санаторно-курортных факторов центра «Тинаки».

Задачи исследования:

1. Уточнить частоту встречаемости и структуру причин привычного невынашивания беременности у женщин, проживающих в Астраханской области, а также установить социально-медицинские факторы женщин с двумя и более выкидышами в анамнезе неясной этиологии.

2. Оценить психоэмоциональное состояние пациенток с привычной потерей беременности неясной этиологии до и после реабилитационной терапии в прегравидарном периоде.

3. Установить значение определения активности окислительно-восстановительных ферментов (сукцинатдегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы) лимфоцитов периферической крови у пациенток с привычным невынашиванием беременности для оценки эффективности проведенной терапии

в прегравидарном периоде, а также оценить с помощью лазерной допплеровской флоуметрии состояние у них кожной микроциркуляции в динамике лечения.

4. Выявить изменения микрофлоры и показателей местного иммунитета влагалища при интравагинальном применении лечебной грязи и минеральной воды «Тинакская» у пациенток с влагалищным дисбиозом и привычным невынашиванием беременности.

5. Оптимизировать программу прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности и оценить акушерско-перинатальные исходы пациенток с привычной потерей беременности неясной этиологии, получавших реабилитационную терапию в санаторно-курортных условиях центра «Тинаки».

Научная новизна

Установлена частота встречаемости и структура привычного невынашивания беременности у женщин, проживающих в Астраханской области.

Выявлены клинико-психологические особенности пациенток с привычными выкидышами неизвестной этиологии, в том числе до и после санаторно-курортного лечения в прегравидарном периоде.

Показана целесообразность в процессе прегравидарной подготовки пациенток с регулярными самопроизвольными выкидышами определять активность окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов в периферической крови и выполнять кожную лазерную допплеровской флоуметрии для оценки состояния внутриклеточного метаболизма, микроциркуляции и общей готовности организма к последующей беременности.

Проведено исследование изменения микробиоценоза и некоторых показателей локального иммунитета влагалища (трансферрин, лизоцим, sIgA) на фоне интравагинального применения лечебной грязи и минеральной воды "Тинакская" у пациенток с вагинальным дисбиозом и находящихся на санаторно-курортном лечении в прегравидарном периоде.

Составлен 3-хэтапный алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с привычной потерей беременности, включающий и санаторно-курортный этап лечения.

Проведена комплексная оценка эффективности лечения пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии в условиях санатория «Тинаки».

Практическая значимость

Знания о клинико-психологических особенностях женщин с самопроизвольными выкидышами в анамнезе позволят врачам амбулаторного звена патогенетически обосновано направлять данных пациенток в прегравидарном периоде на санаторно-курортную реабилитационную терапию. Установлено, что пребывание в санаторно-курортных условиях способствует улучшению психоэмоционального состояния пациенток с двумя и более самопроизвольными выкидышами в анамнезе.

Показаны диагностические возможности исследования ферментативной активности лимфоцитов и применения лазерной допплеровской флоуметриии для контроля за эффективностью прегравидарной реабилитационной терапии пациенток с привычным невынашиванием беременности.

Доказано положительное влияние интравагинального применения лечебной грязи и минеральной воды "Тинакская" на микробиоценоз и состояние местного иммунитета влагалища пациенток с регулярными самопроизвольными выкидышами.

Для практических врачей создан удобный алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с невынашиванием беременности, позволяющий эффективно осуществлять лечебно-профилактические мероприятия.

На основании комплексной оценки установлена высокая эффективность проведения прегравидарной терапии с использованием лечебных факторов курорта «Тинаки» для женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Пациентки с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии имеют относительно высокий социальный статус и психоэмоциональную неустойчивость.

2. На этапе прегравиданой подготовки пациенток с привычным невынашиванием беременности изучение ферментативной активности лимфоцитов и показателей лазерной доплеровской флоуметрии можно использовать для оценки готовности организма женщины к последующей беременности.

3. Санаторно-курортное лечение в центре «Тинаки» улучшает акушерские и перинатальные исходы у пациенток с привычной потерей беременности неясной этиологии.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации опубликованы в 10 печатных работах, 7 из них опубликованы в журналах, которые входят в перечень ведущих рецензируемых научных изданиях ВАК.

Некоторые положения работы были представлены и доложены на VIII Международной научно-практической конференции (Белгород, 2015); Международном медицинском форуме «Репродуктивное здоровье: проблемы, пути, решения и дос-

тижения» (Судак, 2016); Международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 2016), Международной научно практической конференции « Иммунологические, тромбофилические и гематологические аспекты развития акушерской и перинатальной патологии» (Астрахань, 2017).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа построена в традиционном стиле, изложена на 159 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, полученных результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 133 отечественных и 100 зарубежных источников. Текст иллюстрирован 17 таблицами, 25 рисунками.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты исследования внедрены и применяются в работе ФГУ «Центр реабилитации «Тинаки»», ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», женской консультации ГБУЗ АО «Клинический родильный дом».

Теоретические положения диссертации используются в учебном процессе, в лекционном курсе и на практических занятиях со студентами и клиническими ординаторами на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Глава 1.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы)

1.1. Невынашивание беременности – основные причины, диагностика, их коррекция

Среди множества актуальных проблем акушерства и гинекологии одной из наиболее значимых является проблема невынашивания беременности (НБ).

По данным различных авторов, до 25% диагностированных беременностей завершается спонтанным выкидышем или преждевременными родами, при этом до 75% всех репродуктивных потерь приходится на эмбриональный период [38, 88, 89].

Риск развития повторного выкидыша составляет 24%, после 2-3-х самопроизвольных прерываний беременностей - 30%, а после 4-х - 40% [210].

Прерывание желанной беременности является тяжелым последствием для эмоционального состояния женщины и, в особенности, при повторных выкидышах [199].

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), привычным невынашиванием называют самопроизвольное прерывание беременности в сроке до 22 нед два и более раза подряд [126, 127, 137]. Ранее принятые критерии «три и более выкидышей подряд» международными экспертами были пересмотрены на основании данных о сопоставимой частоте повторного выкидыша (около 30%) после двух и трёх потерь беременности. Вероятность доклинических беременностей в настоящее время не учитывают [175].

По данным различных исследователей частота привычного невынашивания составляет 0,6–2,3% [160]. Однако данные исследования проведены не во всех регионах нашей страны и мира [160, 188].

После одной ранней потери беременности большинство (70–80%) молодых клинически здоровых женщин имеют благоприятный прогноз в отношении следующей гестации [160]. В возрасте старше 40 лет вероятность повторной беременности у женщин после самопроизвольного выкидыша не превышает 30% [188]. С каждой последующей потерей беременности прогноз ухудшается на 5–10% [105, 192]. Вероятность рождения живого ребёнка у женщин с привычным выкидышем даже после полного обследования и подготовки к беременности составляет не более 60% [93, 192].

На развитие самопроизвольного выкидыша влияние оказывают различные факторы. Большинство спорадических ранних потерь беременности вызваны хромосомными аномалиями плода, и их не считают признаком какого-либо неблагополучия в организме матери [112, 140, 214, 218, 224].

Частоту хромосомных аномалий у плода в парах с привычным невынашиванием оценивают в 13% [218]. По мере прогрессирования беременности значимость генетического фактора (как плодового, так и родительского происхождения) в отношении НБ снижается и составляет во II триместре 15%, а в III — около 5% [117, 140, 142].

Начиная со второго выкидыша, считается необходимым проводить кариотипирование остатков плодного яйца [140, 155]. При обнаружении аномального кариотипа проводится консультация генетика [140, 218]. Если аномальный

кариотип не выявлен, показано обследование для исключения хронического эндометрита [147, 214]. Помимо аномального кариотипа плодного яйца, показаниями для генетического обследования пары служат: два самопроизвольных аборта в ранние сроки беременности и более; хромосомные аномалии и наследственные заболевания одного или обоих партнёров; наличие в семье ребёнка с хромосомными заболеваниями или врожденными пороками развития (ВПР); неразвивающаяся беременность с установленными хромосомными дефектами эмбриона/плода [159, 174].

К одной из наиболее корригируемых причин привычного невынашивания относится антифосфолипидный синдром (АФС), т.е. сочетание неблагоприятного исхода беременности или тромбоза (венозного или артериального) с повышением титра антифосфолипидных антител (волчаночного антигена, антител к кардиолипину и β2-гликопротеину-1). Данный синдром относится к категории аутоиммунных причин невынашивания беременности [171, 196, 206, 207]. После постановки диагноза АФС необходима консультация гематолога. При обнаружении аутоантител к фосфолипидам пациентке назначают комбинацию низкомолекулярного гепарина с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, что позволяет снизить риск потери беременности на 54% [190, 198, 205, 233].

Еще одной группой гематологических заболеваний, приводящих к невынашиванию беременности, являются тромбофилии. Женщинам, имеющим родственников первой линии с тромбофилией высокого риска, а также имеющим в анамнезе эпизоды тромбофилии, для выявления наследственных тромбофилий рекомендуют пройти генетическое обследование [64, 123, 135, 181, 197]. Объём рекомендуемого генетического

обследования — поиск мутаций в следующих генах: F II (гена протромбина); F V (лейденская мутация); SERPINC1 (дефицит антитромбина III); PROC и PROS1 (гены протеинов С и S) [134, 136, 148, 168, 179, 207, 215, 217, 223].

Эндокринные заболевания часто становятся причиной невынашивания беременности [85, 140, 211]. Своевременное выявление и коррекцию нарушений функций эндокринных органов считают одним из ключевых компонентов повышения эффективности прегравидарного и антенатального наблюдения [94, 151, 154, 157, 186, 212, 216, 226].

В супружеских парах с отягощённым анамнезом и риском репродуктивных потерь необходимо обследование и коррекция диагностированных аномалий для мужчин, что проводиться урологом-андрологом [100]. Негативное влияние «мужского фактора» на успешность зачатия и прогноз беременности наиболее часто реализуется через неполноценность сперматозоидов [87, 100, 208].

Одновременное оздоровление супругов совместными усилиями акушера-гинеколога и уролога-андролога позволяет снизить частоту ранних самопроизвольных выкидышей в 3 раза [69].

Вместе с обследованием и коррекцией выявленных нарушений всем женщинам с привычной потерей беременности рутинно назначают препараты прогестерона во вторую фазу каждого менструального цикла до наступления беременности с последующим продолжением во время гестации согласно официальным инструкциям к назначенным средствам [137, 139, 158, 225].

Кроме того, для профилактики пороков развития и осложнённого течения беременности всем без исключения жен-

щинам, готовящимся к зачатию, большинством ученных рекомендуется в течение 3 месяцев преконцепционного периода и на протяжении I триместра гестации принимать фолаты (оптимально в составе фолатсодержащих комплексов) в дозировке 400–800 мкг/сут [49, 71, 72, 77, 78, 84, 150, 162, 180, 187, 208, 220, 228].

Еще одной распространенной причиной невынашивания беременности является эндометриоз, в частности генитальный, который приводит к нарушению эмбриогенеза, а если беременность всё же наступила, то к нарушению имплантации на фоне иммунных нарушений [132, 152, 161, 177].

В 10-15 % случаях причиной невынашивания беременности могут явиться анатомические нарушения женских репродуктивных органов, для диагностирования которых необходимы выполнения таких манипуляций, как УЗИ органов малого таза, гистеросальпингография и/или гистероскопия [171, 176, 183, 219].

Таким образом, данные литературы, представленные в гл. 1.1. показывают, что причины невынашивания беременности гетерогенны. Однако в половине клинических случаев причина прерывания беременности остается неизвестной. Наиболее тяжелыми последствиями для физического и эмоционального состояния женщины является привычное невынашивание беременности. Такие пациентки, на наш взгляд, нуждаются не только в коррекции выявленных анатомо-функциональных нарушений, но и в психологическом консультировании и коррекции психоэмоционального состояния. Одним из методов положительного воздействия на психоэмоциональную сферу может являться проведение прегравидарной подготовки в условиях санаторно-курортного лечения [58].

1.2. Современные методы диагностики, используемые в клинической медицине для оценки адаптационных возможностей организма

На сегодняшний день в клинической медицине существуют ряд методов, которые можно использовать для оценки адаптационных возможностей организма человека. Так, в частности, о физиологических приспособительных реакциях организма можно судить по внутриклеточному метаболизму и функциональному состоянию микроциркуляции. При этом о внутриклеточном метаболизме можно судить по активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α-глицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ) [39, 40, 68, 74, 121, 122], а для объективной оценки состояния микроциркуляции можно использовать лазерную допплеровскую флуометрию [4, 31, 44, 108].

Изучение начальных этапов развития болезней человека, выполненное с помощью современных методов структурно-функционального анализа, позволило утвердиться положению о том, что любой патологический процесс начинается с внутриклеточного повреждения [47, 68, 81].

Клетка как наиболее низкий уровень организации организма в первую очередь отражает те изменения, которые «впоследствии можно увидеть на макроуровне» [51].

Самой доступной и информационной средой, свидетельствующей о ранних метаболических сдвигах в организме, являются лейкоциты периферической крови [40, 68]. Клетки крови улавливают незначительные метаболические изменения в тканях, органах и в организме в целом [126]. Клинические работы, посвященные определению активности различных ферментов в лимфоцитах показали, что наиболее информативными

являются значения активности СДГ и α-ГФДГ, которые отражают энергетические процессы, происходящие внутри клетки [26, 102].

Активность окислительно-восстановительных ферментов в лимфоцитах определяют цитохимическим методом, предложенным Р.П.Нарциссовым [81].

По данным Г.Ф.Семеновой и соавторов (2001), знания ферментативного статуса лимфоцитов имеет «большое значение в доклинической диагностике состояния больного, прогнозе развития заболевания и оценке полноты выздоровления после лечения» [99].

Исследование, проведенное В.С.Толмачевым и соавторами (2001), в котором изучалась ферментативная активность лимфоцитов матерей и их новорожденных, показало, что изменение активности СДГ и α-ГФДГ «может являться маркером предрасположенности к развитию патологии у ребенка» [121].

С.Ц.Васильев и соавторы (2001) сообщают, что цитохимическое исследование активности окислительно-восстановительных дегидрогеназ лимфоцитов является высокоинформативным методом в диагностике и контроле эффективности метаболической терапии митохондриальных кардиомиопатий [25].

М.Е. Сигарева и Б.Г. Ермошенко (2001) изучили ферментативный статус лимфоцитов у девушек пубертатного периода, страдающих ювенильными маточными кровотечениями. Проведенное исследование показало, что у подростков при ювенильных маточных кровотечениях имеются метаболические нарушения, которые выражаются в угнетении активности СДГ. По мнению данных авторов, выявленный факт может быть по-

лезным для формирования группы риска по данной гинекологической патологии [102].

Т.Д.Измайлова и соавторы (2001) показали, что процессы адаптации организма человека к меняющимся условиям имеют четкое отражение в виде изменения ферментативной активности лимфоцитов [39].

В.А.Мельников и соавторы (2002) приводят данные о том, что прогнозировать развитие гестоза различной степени тяжести можно путем исследования активности парных гликолитических ферментов – СДГ и α-ГФДГ [74].

Е.Л.Толмачева и соавторы (2001) установили, что цитохимический анализ активности СДГ позволяет сделать прогноз эффективности используемого метода лечения [122].

Таким образом, изучение ферментативной активности лимфоцитов позволяет выявить особенности течения любого патогенетического процесса на субклеточном уровне, прогнозировать метаболические нарушения в организме, оценить эффективность проводимого лечения [86, 126].

Объективизация оценки эффективности терапевтических мероприятий является актуальной проблемой клинической медицины. На ее решение направлен поиск инструментальных, в первую очередь неинвазивных методов исследования. Особое место среди них занимают способы оценки состояния микроциркуляции[60, 101, 125].

Серьезный прорыв в изучении кожной микроциркуляции был достигнут благодаря развитию лазерной техники и методов оптического спектрального анализа, способствовавших разработке лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) [44, 48, 108]. Среди особенностей, выделяющих ЛДФ среди других, предшествовавших ей, способов исследования микроцир-

куляции следует отметить неинвазивный прижизненный анализ показателей, возможность получения большого количества измерений, регистрация и обработка в реальном масштабе времени полученных результатов. Это позволяет исследовать ритмические процессы в микрососудах, обусловленные пульсовыми и циркадными влияниями [46, 61, 144, 147, 185, 189, 201].

Метод ЛДФ основан на рассеивании лазерного луча на статических и подвижных компонентах тканей, на которые он направлен [147, 169]. Отраженный от статических элементов свет не изменяет своей частоты, а отраженный от подвижных частиц имеет допплеровское смещение относительно зондирующего сигнала, что позволяет определить скорость движения эритроцитов в зондируемом объеме тканей [45].

Физико-математическое обоснование метода весьма сложное и является предметом отдельного серьезного литературного анализа. Следует только отметить, что среди факторов, влияющих на формирование выходного сигнала фотоприемника (так называемого параметра микроциркуляции – М), указываются размеры, положение, форма, количество, агрегация и направление движения эритроцитов, насыщение гемоглобина кислородом, архитектоника сосудов, длина волны излучения [45], плотность капилляров в местах измерений [4].

В настоящее время за рубежом выпускается несколько аппаратов для ЛДФ, но они мало доступны для отечественных исследователей и клиницистов. Реальные клинические перспективы использования метода в России появились после разработки лазерного анализатора ЛАКК-01 (НПП «Лазма»), выпускающегося в нескольких модификациях с одним или дву-

мя излучателями на длинах волн 0,53 мкм, 0,63 мкм и 0,82 мкм. Увеличение длины волны излучателя повышает проникающую способность луча и позволяет определять состояние перфузии крови в более глубоких слоях кожи, а при 0,82 мкм исключается влияние оксигенации крови на показатели микроциркуляции, получается большая информация о кровотоке в более глубоких отделах кожи [203]. Анализатор имеет интерфейсный блок, позволяющий подключать прибор к компьютеру, а программное обеспечение дает возможность расчета статистических характеристик показателя микроциркуляции (средние арифметическое и квадратическое значения, коэффициент вариации), амплитудно-частотный анализ гемодинамических ритмов в допплерограмме, расчет функциональных проб, вывод протокола исследований и заключения по результатам обследования [55, 77]. Обследованию подвергается объем ткани 1 мм^3, где содержится порядка 200 микрососудов, в которых единовременно находится $3,5\times10^4$ эритроцитов [46, 47, 49]. В некоторых случаях, связанных в первую очередь с проблемами стерилизации оборудования, более целесообразно использовать бесконтактные варианты ЛДФ [182].

Кровоток в сосудах подвержен временным и пространственным колебаниям, называемых осцилляциями или флаксмоциями, зависящими от индивидуальной изменчивости кровотока, оптических свойств тканей, состояния пре- и посткапиллярного сопротивления. Физиологически значимыми являются:

- ✓ низкочастотные колебания (LF) от 0,05 до 12 в минуту, обусловленные активностью гладких миоцитов микрососудов,

- ✓ высокочастотные или дыхательные колебания (HF) от 15 до 30 в минуту,
- ✓ пульсовые волны (CF) [49].

В допплерограмме доминируют низкочастотные волны, которые делят на ω (0,1–0,5 мин$^{-1}$), α (1–3 мин$^{-1}$), β (4–8 мин$^{-1}$) и γ (9–13 мин$^{-1}$) ритмы. Амплитуда α- и, особенно, γ-ритмов значительно превосходит таковую пульсовой и дыхательной волн. Прекапиллярные вазомоторы генерируют гидродинамические волны β- и γ-ритмов, а α- и ω-волны имеют капиллярное происхождение и обусловлены синхронной деятельностью сфинктеров в прекапиллярном звене, изменением просвета капилляров [46, 107, 191].

Частые и высокие вазомоции – признак увеличенной нагрузки на артериолярное звено микроциркуляторного русла. Повышение и/или доминирование амплитуды колебаний HF-диапазона наблюдается главным образом при ишемии тканей и несостоятельности венозного отдела микроциркуляторного русла. Высокоамплитудные колебания CF-диапазона могут наблюдаться при застойных явлениях в венозном звене и доминировать при блокаде и полном стазе крови [191]. Вазомоции и дыхательные ритмы вне зависимости от локализации микрососудов через симпатическую иннервацию регулируются супраспинальными центрами [167].

Изучены возможности ЛДФ в стоматологии [11, 28, 34, 76], гастроэнтерологии [16, 27, 54], кардиологии [17, 65], травматологии и ортопедии [55, 63, 109, 110], и очень мало в акушерстве и гинекологии [30, 82]. Перспективным, на наш взгляд является клиническое использование метода для оценки проведенного санаторно-курортного лечения.

Измерение спонтанных колебаний кровотока в верхней конечности у здоровых лиц (Морозов М.В., Козлов В.И., 1998) установило, что вклад высокочастотных и пульсовых колебаний в микроциркуляцию кожи незначителен, амплитуда волн подвержена значительным колебаниям, для чего целесообразно проводить нормирование показателей [79]. Показатель микроциркуляции подвержен колебаниям в зависимости от анатомического строения микроциркуляторного русла. Амплитуда вазомоций у здоровых лиц выше в положении лежа, чем сидя (кроме вентральной поверхности пальцев кисти), тогда как амплитуда сердечных и высокочастотных ритмов не зависит от положения тела [78]. Увеличение скорости кровотока способствует вовлечению в теплообмен сосудов диаметром более 0,05 мм [62]. Существенное влияние на показатели ЛДФ могут оказывать периодические физиологические изменения в организме, например различные фазы менструального цикла [153], а у новорожденных и детей первого года жизни – фазы сна, физиологическая полицитемия и гемодилюция [178, 203].

Возрастная динамика показателей ЛДФ в период активного роста в препубертатном и пубертатном периодах несущественна, большее значение имеют особенности строения микрососудистого русла в точке исследования (Гурова О.А., Литвин Б.Ф., 1999) [32]. Физическая нагрузка у подростков вызывает рост частоты колебаний всех типов волн с преобладанием низкочастотных составляющих, отражающих активность прекапиллярных сфинктеров. Однако нагрузка подавляла амплитуду колебаний, особенно низкочастотных, а также способствовала уменьшению показателя микроциркуляции [61]. Работа малой мощности вызывает незначительную реак-

цию микроциркуляторной системы, которая выражается в дилятации артериальных звеньев микроциркуляторного русла и повышения плотности функционирующих капилляров кожи. При выполнении физической нагрузки большой мощности, напротив, имеет место резкое снижение числа функционирующих капилляров в коже, причем изменения в верхних конечностях выражены сильнее, чем в нижних. Уменьшение плотности капилляров сочетается в таких случаях с дилятацией микрососудов, наиболее выраженной в посткапиллярно-венулярном отделе. Изменения в микрососудах сопряжены с частотой сердечных сокращений и скоростью кровотока. Замечено также, что размеры капилляров кожи больше у лиц, проживающих в жарких регионах, но не в экваториальной зоне, причем их диаметр коррелирует со степенью пигментации. При адаптации к условиям регионов с прохладным климатом капилляры расширяются в венозном отделе и сужаются в прекапиллярных артериолах с последующим снижением диаметра сосудов в течение адаптации [56]. При физических упражнениях у здоровых лиц капиллярный кровоток увеличивается преимущественно за счет прироста амплитуды волновых процессов с частотой около 0,1 Гц [48].

D.H. Park и соавторы (1997) предприняли попытку ЛДФ-картирования кожи 120 здоровых добровольцев с помощью аппарата Periflux. Средний нормальный кожный ток крови был между 4 и 9 единицами перфузии (PU), кроме головы, шеи, рук и стоп. Установлено, что показатели кожного кровотока составили на плече 6,6±1,20 PU, на предплечье 6,7±1,95 PU, на груди 7,1±1,72 PU, на боковой поверхности туловища 6,3±1,23 PU, на животе 5,3±1,79 PU, на бедре 4,8±1,34 PU, на голени 4,6±1,39 PU ($p<0,05$). Ток крови в коже грудной

клетки был самым высоким, на 54 % превышая таковой на голени. У подростков кожный кровоток был самым высоким по сравнению с другими возрастными группами (6,9±0,62 PU). У лиц старше 60 лет скорость кожного тока крови была самой низкой, на 32% меньше, чем у подростков. Различия по полу не отмечены. Не было достоверных различий в токе крови на симметричных участках [201]. Возрастные отличия в амплитуде, но не частоте, волновых процессов капиллярного кровотока кожи как в покое, так и при нагрузке, подтверждаются и данными других авторов [48].

Внешние факторы оказывают различное влияние на кожный кровоток. Исследование воздействия ионофореза водопроводной воды в постоянном токе на микроциркуляцию показало, что увеличение скорости кровотока под катодом в почти 6 раз превышает таковое под анодом (120% и 700%), частота вазомоций не меняется, а их амплитуда нарастает на 67 % в аноде и 175 % в катоде (M.N.Berliner, 1997). Увеличение кровотока не зависит от возраста и пола [141]. Также от возраста, пола и расы не зависит характер изменения ЛДФ параметров кровотока под влиянием местной аппликации метилникотината, однако у молодых здоровых пациентов реакция более высокая, чем у пожилых [170].

Исходные показатели микроциркуляции при сахарном диабете существенно не отличаются от здоровых пациентов, но при нагрузочных пробах с окклюзией, задержкой дыхания, нагреванием и охлаждением скорость увеличения перфузии, угол наклона кривой, площадь под кривой меньше, а время восстановления, наоборот, больше у больных диабетом, по сравнению с контролем [124, 194]. Более выраженные нарушения микроциркуляции, выявленные с помощью ЛДФ, регист-

рируются на стопах, по сравнению с предплечьями, особенно у больных с диабетической нейропатией, которая способствует снижению прироста капиллярного кровотока, индуцированного ацетилхолином и нитропруссидом, более выраженному сосудосуживающему эффекту в нижних конечностях в ответ на дыхательную пробу, коррелирующему с длительностью диабета, скоростью нервной проводимости [138, 141, 218].

Установлено более выраженное, по сравнению со здоровыми лицами, снижение кожного капиллярного кровотока при синдроме Рейно в ответ на холодовую пробу, причем у больных наблюдается достоверно меньшее снижение амплитуды кардиоритмов [173].

У детей, страдающих бронхиальной астмой, в коже наблюдаются спазм микрососудов (90,1%), снижение плотности функционирующих капилляров (40%), нарушение венозного оттока (60%), небольшое увеличение степени агрегации эритроцитов. Параметры вазомоторной активности и индекса эффективности микроциркуляции у таких пациентов снижаются, а компенсаторно усиливается активность кардиоритмов и других высокочастотных процессов [48, 108].

Установлено, что в случаях развития гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран еще до появления клинических признаков показатели микроциркуляции превышают таковые при нормальном заживлении [4, 128]. Показано значение ЛДФ в отборе больных для оперативного лечения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей [31]. В то же время при глубоких язвенных васкулитах кровоток в коже ног вокруг дефектов выше такового на здоровых конечностях, но преимущественно за счет гру-

бого увеличения объема и скорости циркулирующей крови, но не вазомоций [193].

Кожная микроциркуляция при псориатическом артрите характеризуется снижением величины объемного кровотока в клинически непораженной коже с нарушением некоторых факторов его регуляции: гиперактивность симпатической нервной системы и снижение вазодилатационного потенциала в ответ на локальное повышение температуры (Коротаева Т.В., 1991)[52]. Так, проба с задержкой дыхания дала прирост перфузии на 31,2±2,4% (контроль – 21,6±0,96%), а термопроба лишь на 400,0±43,0% по сравнению с 770,8±54,7% в контроле [52]. При ювенильном ревматоидном артрите (Мовсисян Г.Р., 1998; Мач Э.С., 1999) наблюдалось повышение базального кровотока как в видимо здоровой коже, так и над пораженными коленными суставами, причем реакция на симпатическую стимуляцию была менее выраженной, чем в контроле. Увеличение перфузии крови в ответ на окклюзию и нагревание было более интенсивным у больных ревматоидным артритом, особенно над измененными суставами. Усиленная базальная микроциркуляции в коже наблюдалась и при остеоартрозе [71, 72, 77].

При диффузных заболеваниях соединительной ткани нарушается микроциркуляция с развитием хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Морфологическим субстратом хронического течения красной волчанки и склеродермии являются поражения сосудистого русла по типу ангиопатии с его редукцией [14]. Однако с помощью ЛДФ не выявляются значимые отличия от здоровых лиц в перфузии крови кожи пальцев у больных системной красной волчанкой, также как и не отмечено корреляции показателей

кровотока в неизмененной коже с уровнем кардиолипиновых антител, явлениями синдрома Рейно и морфологическими изменениями капилляров [146].

В очагах склеродермии и кольцевидной гранулемы отмечается повышение локальной перфузии крови по сравнению с окружающими тканями, причем при склеродермии в окружающей видимо здоровой коже показатели микроциркуляции превышают таковые на симметричных участках [29, 53]. При кольцевидной гранулеме по сравнению с видимо здоровой кожей показатель микроциркуляции повышался в среднем на 49,1%, амплитуда вазомоций – на 39,8%, но реактивность сосудов падала, что выражалось в приросте перфузии при термопробе всего на 40-80% от таковой на видимо неизмененных участках [48]. При атопическом дерматите и экземе также увеличивается в 1,5-3,0 раза перфузия в участках видимо пораженной кожи, но изменения со стороны вазомоторных и пульсовых колебаний неоднородны и сочетаются с более низким, по сравнению со здоровой кожей, приростом капиллярного кровотока в ответ на тепловую пробу [114, 115].

Показатели ЛДФ в коже при базалиоме зависят от выраженности воспалительной реакции. Так, при выраженном воспалении показатель микроциркуляции и ее эффективность превышают таковые в неповрежденной коже, тогда как при отсутствии воспалительной реакции эти параметры понижены. Однако после проведения фотодинамической терапии эффективность микроциркуляции резко падала, через 7 дней после лечения несколько возрастала и через 1 месяц приближалась к значениям для здоровой кожи [119]. Между тем, некоторые исследователи зарегистрировали рост кожного кровотока в течение недели после фотодинамической терапии базально- и

плоскоклеточного рака с местным (но не системным) применением фотосенсибилизаторов, причем при полном выздоровлении пациентов [45, 108]. Отмечено аномально высокое значение амплитуды дыхательного ритма у больных базалиомой, что объяснялось интенсивным потреблением кислорода в опухолевых тканях [111]. В то же время не выявлено различий в показателях ЛДФ в ответ на ультрафиолетовое облучение кожи здоровых пациентов и участков, пораженных базалиомой или меланомой [45, 50].

Установлено, что условия производственной среды также влияют на состояние микроциркуляции в коже (Ананьев К.Г., 2000). У работников железнодорожного транспорта отмечается повышение показателя микроциркуляции, по сравнению со здоровыми лицами, увеличение внутрисосудистого сопротивления и вклада сердечных сокращений в микроциркуляторную гемодинамику. Выявленные нарушения у таких работников ассоциируются с обнаружением хрома, кобальта и никеля в смывах с кожи кистей рук [5]. Предложено также использовать ЛДФ для объективизации оценки результатов кожных аллергологических проб [6].

Для оценки выраженности эритемы и пигментации кожи человека был разработан эритемомеланинометр. Предложено использовать аппарат для определения начальной дозы ультрафиолетового света перед ПУВА-терапией [48, 50, 108].

Таким образом, в настоящее время медицинская практика имеет неинвазивный метод исследования кожной микроциркуляции. Имеются сведения о состоянии перфузии крови в коже в норме и при некоторых патологических состояниях. Разработаны методы интерпретации результатов ЛДФ, нагрузочные тесты, позволяющие оценить функциональные резервные воз-

можности микроциркуляции. Однако, мы не нашли в доступных нам источниках литературы сведений об использовании методов исследования оптических свойств кожи для объективизации результатов санаторно-курортной терапии, и в частности у пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе.

1.3. Санаторно-курортное лечение в условиях центра реабилитации «Тинаки»

Санаторно-курортное дело в России традиционно является составной частью системы народного здравоохранения, выполняя социально значимую функцию по профилактике, лечению и реабилитации населения нашей страны, т.е. решает задачу по укреплению здоровья нации.

Многие из природных средств, выдержав испытание временем, стали исторической базой современной физиотерапии, которая располагает обширным и разнообразным по физическим свойствам, механизму действия и лечебному применению спектром естественных и искусственных физических факторов. Активное их использование является одним из отличительных достижений отечественной медицины. Для современной курортологии характерно расширение показаний и сужение противопоказаний к ее применению, более раннее начало и использование в более тяжелых случаях. Постоянно обновляющийся богатый арсенал физических методов используется в настоящее время, в различных областях медицины, в том числе и в акушерстве и гинекологии.

Основными курортными факторами являются климат, лечебные грязи (пелоиды) и минеральные воды, а лечение этими факторами принято называть климатотерапией, пелоидотерапией и бальнеотерапией. Природные лечебные факторы мож-

но назвать курортными только условно, поскольку климат, минеральные воды и лечебные грязи повсеместно используют и вне курортов. Бесспорно, эффективность лечения на курортах выше, чем во внекурортных условиях.

Использование влияния внешней среды на организм человека – воздуха (аэротерапия), солнечной радиации (гелитерапии) называется климатотерапией. Физиологическое и лечебное действие аэротерапии связано, прежде всего, с повышенным обеспечением организма кислородом. Это дает возможность называть аэротерапию природной оксигенотерапией. В современных условиях в курортных, но чаще во внекурортных учреждениях для дополнительной оксигенотерапии используют энтеральную оксигенотерапию (кислородный коктейль). Энтеральная оксигенотерапия показана при наличии признаков дизадаптации, метеопатических реакций, функциональных нарушениях вегетативной нервной системы, сопровождающихся повышенной раздражительностью, лабильностью настроения, нарушением сна, головными болями, головокружениями, в том числе во время беременности для профилактики преэклампсии и хронической гипоксии плода.

Гелиотерапию в гинекологии с успехом применяют в комплексном лечении острого и подострого воспаления, а также для повышения сопротивляемости к различным инфекциям и закаливания; нормализации иммунного статуса при хронических вялотекущих воспалительных процессах; стимуляции гемопоэза при анемиях; компенсации ультрафиолетовой (солнечной) недостаточности.

Бальнеотерапия – лечение минеральными водами. Основу бальнеотерапии составляют наружное применение минеральных вод, чаще в виде ванн. В настоящее время в гинекологии

все чаще отдают предпочтение йодобромным ваннам, из-за их высокой эффективности при воспалительных заболеваниях органов малого таза, в том числе при сопутствующей мастопатии, миоме матки и эндометриозе, благодаря выраженному десенсибилизирующему, обезболивающему противовоспалительному и гормонокорригирующему эффектам.

Неотъемлемой частью бальнеотерапии является внутреннее использование минеральных вод в виде орошений, спринцеваний, микроклизм, ингаляций. Самым же распространенным внутренним применением является питье. Во внекурортных условиях широко используют природные минеральные воды, разлитые в бутылки.

Возможности и уровень физиотерапии в современных условиях, тесное сотрудничество физиотерапевтов и курортологов с лечащими врачами делает естественные и преформированные физические факторы более значимыми с практической точки зрения.

На территории Астраханской области, в 16 км севернее города Астрахани, на правом берегу реки Волги находится старейший курорт нашей страны – федеральное государственное учреждение «Центр реабилитации Фонда социального страхования Российской Федерации «Тинаки»», включенный в перечень уникальных курортов России (методические указания Минздрава России от 22.12.99г. № 1999/228 «перечень курортов России с обоснованием их уникальности по природным климатическим факторам»).

К природным лечебным факторам курорта относятся: умеренное континентальный климат, хлоридная натриевая минеральная вода «Тинакская», иловая сульфидная грязь.

Лечебно-диагностическая база Центра позволяет провести любые виды современного лабораторного и инструментального обследования пациентов.

Помимо медикаментозного лечения пациенты санатория могут получать бальнео- и грязелечение, питьевой бювет, массаж, галотерапию, сухие углекислые ванны, ингаляции, термоаромавибротерапию, баротерапию, кишечное промывание, подводный душ массаж, а также различные виды физиотерапевтических процедур. В комплексе лечения важное место занимает лечебная физкультура и плавание, дието- и психотерапия. Врач психотерапевт может проводить индивидуальные и групповые беседы с пациентами центра.

Пациенты размещаются в одно- и двухместных номерах со всеми удобствами. Территория центра имеет прекрасное озеленение, расположена на берегу реки Волги.

В различные годы сотрудники Астраханского государственного медицинского университета проводили диссертационные исследования, посвященные изучению эффективности лечения в санатории «Тинаки» пациентов с различной соматической и гинекологической патологии.

Ю.В.Хребтова (2000) научно обосновала целесообразность применения лечебной минеральной воды и грязи указанного курорта при лечении больных хроническими дерматозами [127].

И.А.Кирилюк (2006) показала влияние природных факторов санатория на клинические проявления и функциональное состояние кожи у больных экземой [42].

М.В.Бредихин (2006) представил данные об эффективности санаторно-курортного лечения хронического простатита, пациентов, находящихся в центре «Тинаки» [15].

М.А.Кузьмина (2009) доказала необходимость применения в условиях санатория «Тинаки» комплексов бальнео-, грязелечения у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, осложненных синдромом тазовой боли в условиях [59].

З.Т.Наврузова (2010) показала эффективность долечивания беременных с угрозой прерывания беременности и плацентарной дисфункции в условиях реабилитационного центра «Тинаки» [80].

О.Г.Черникина (2016) представила убедительные данные об эффективном использования лечебной грязи «Тинакская» в комплексном лечении часто рецидивирующего бактериального вагиноза[130].

Все пациенты в условиях Центра соблюдают лечебно-охранительный режим и диету, получают необходимое симптоматическое или профилактическое медикаментозное лечение, витаминотерапию, седативные препараты, физиотерапевтические процедуры, с ними проводится психотерапия, лечебная физкультура и оздоровительное плавание. Круглосуточно работает пост медицинской сестры.

Несмотря на выполненные различные научные исследования по работе санатория «Тинаки», диссертационных исследований по изучению влияния проведенного лечения в условиях указанного центра на исходы беременности и родов у пациенток с привычным невынашиванием беременности ранее не проводились.

***

Итак, исходя из представленного обзора литературы, следует, что комплексная оценка эффективности лечения пациенток с привычным невынашиванием неясной этиологии в

условиях санатория «Тинаки» является актуальной проблемой, имеющей большое практическое значение и требующей дальнейшего изучения с учетом новых научно-теоретических знаний.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Краткая характеристика наблюдений

Клинический раздел исследования осуществлялся на базе ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» г.Астрахани, ФГУ Центре реабилитации «Тинаки», женской консультации «Клинического родильного дома» г.Астрахани. Выполняема диссертационная работа была в плане научных исследований проводимых на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета (заведующий – д.м.н., профессор С.П.Синчихин) ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все виды иммунохимических и инструментальных исследований проводись в лабораториях и кабинетах функциональной диагностики указанных лечебных учреждениях, а также медицинской лаборатории «Рекон» г.Астрахани.

Обследование и лечение женщин проводилось с добровольного информированного согласия в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским исследованиям с участие человека (Женева, 1993).

Работа выполнялась по многоэтапной программе.

На первом этапе было проведено изучение частоты встречаемости и структуры привычного невынашивания беременности у женщин, проживающих в Астраханской области (гл.3.1).

Ретроспективно в общей сложности были проанализированы медицинские амбулаторные карты 480 пациенток, которые обращались в ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» г.Астрахани, по поводу двух и более выкидышей подряд.

Результаты проделанной работы на первом этапе позволили выявить региональные особенности частоты встречаемости и основные причины рассматриваемого гестационного осложнения (гл.3.1), а также установить социальный портрет пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии (гл.3.2).

На втором этапе было проведено проспективное исследование, в ходе которого до и после прегравидарного лечения у пациенток с привычным невынашиванием беременности изучались: психоэмоциональное состояние, активность окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов, а также проводились кожная лазерная доплеровская флоуметрия (гл.3.3; 4.1; 4.3).

Кроме того у пациенток с клиническими признаками бактериального вагиноза изучалось влияние пелоидотерапии на микробиоценоз и состояние местного иммунитета влагалища (гл.4.2).

Все показатели были исследованы в динамике, до и после прегравидарной терапии, а также в сравнительном аспекте по отношению к нормативам у клинически и репродуктивно здоровых пациенток.

В ходе проспективного исследования были сформированы три группы наблюдения.

Первую, основную группу образовали 120 пациенток, которые получали прегравидарную терапию в условиях центра «Тинаки».

Вторую – группу сравнения - составили 110 пациенток, которые получали прегравидарное лечение в амбулаторных условиях (в условиях дневного стационара ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» и женской консультации «Клинического родильного дома» г.Астрахани).

Третью - контрольную группу – сформировали отобранные при профосмотрах 60 пациенток без соматической патологии и не имеющих неблагоприятного репродуктивного анамнеза.

Критериями включения пациенток в сравниваемые первые две группы были: повторяющиеся два и более подряд самопроизвольных выкидыша до 22 недель гестационного периода, а также отсутствие установленной причины привычного невынашивания беременности, за исключением бактериального вагиноза.

Критериями исключения являлись: установленные причины привычного невынашивания беременности (генетически аномальный кариотип, антифосфолипидный синдром, эндокринные нарушения, хронический эндометрит, анатомические изменения шейки матки и внутренней стенки матки, нарушения сперматогенеза у сексуального партнера и др.).

Пациентки первых двух групп были сопоставимы между собой не только по возрасту, но и по социальному статусу, репродуктивному анамнезу, соматической и гинекологической патологии (гл.2.2).

На третьем этапе были изучены исходы беременности у пациенток с привычным невынашиванием неясной этиологии, у которых подготовка к последующему гестационному периоду проводилась в условиях круглосуточного пребывания в ФГУ Центре реабилитации «Тинаки» или в амбулаторных условиях (ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», женская консультация «Клинического родильного дома» г.Астрахани) (гл.5).

Количество основных проведенных исследований в таб.1. Дизайн диссертационного исследования представлен на рис.1.

Таблица 1

Виды клинических, лабораторных и инструментальных исследований

Название исследования	**Число проведенных исследований**	
	При ретро-спективном исследовании	**При проспектив-ном исследовании**
1	2	3
Клиническое обследование	480	290
Психологическое тестирование по методу Александровича (1981) и по шкале Спилбергера – Ханина (1988).	-	480
Исследования биоценоза урогени-тального тракта тест-системой Фемофлор 16 на приборе ПЦР-РВ – ДТ-96	-	140
Определение уровня лизоцима во влагалищном отделяемом	-	200
Определение уровня sIg A во влагалищном отделяемом	-	200
Определение уровня трансферрина во влагалищном отделяемом	-	200
Кожная лазерная допплеровская флоуметрия		1040

1	2	3
Исследование активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови	-	580
Исследование активности глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови	-	580
Всего выполнено исследований	480	3710
Итого	4190	

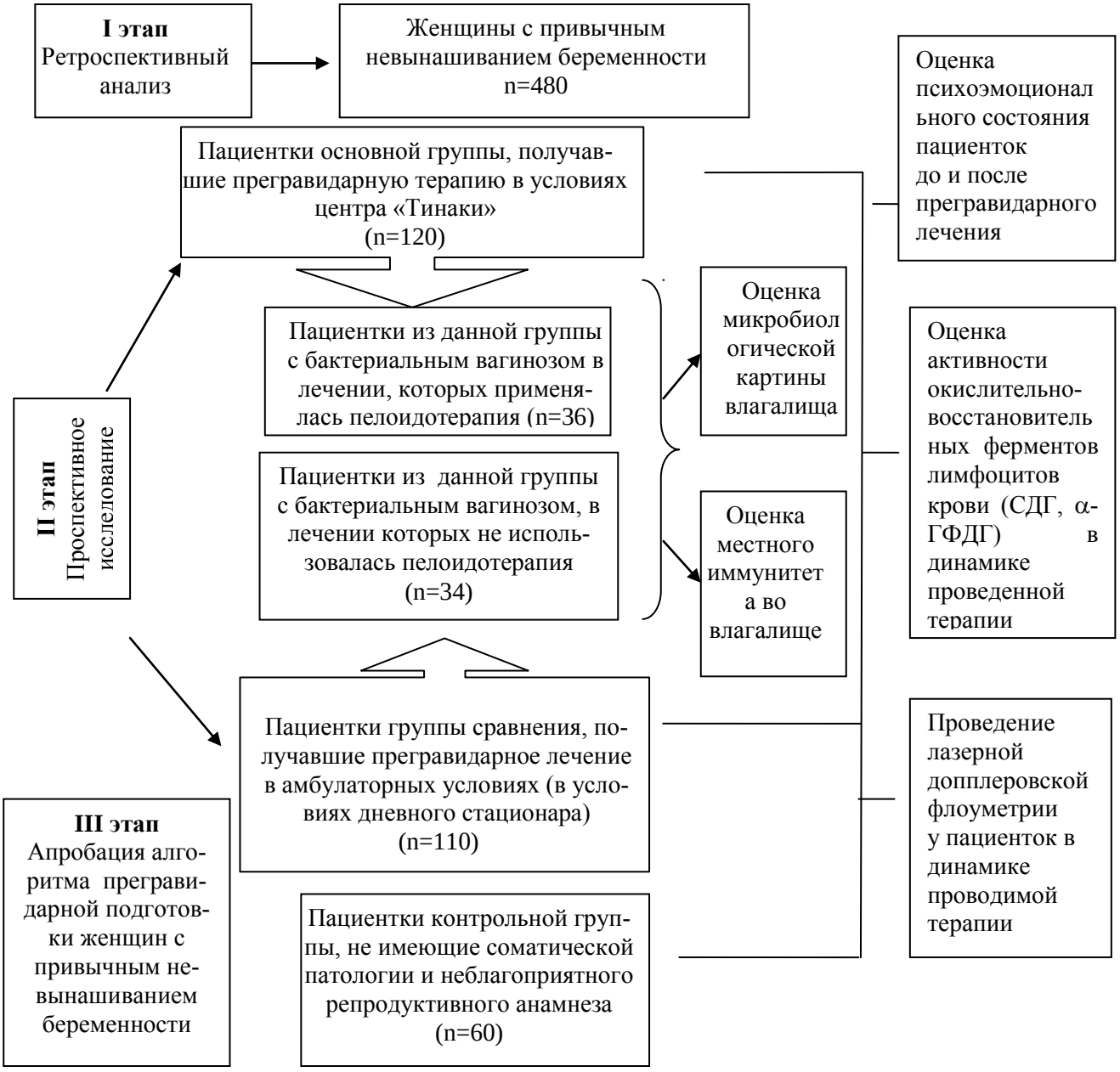

Рисунок 1. Дизайн исследования. Этапы исследования и распределение обследованных пациенток по группам

***

Таким образом, положения диссертации, выводы и практические рекомендации основаны на результатах наблюдения и обследования в общей сложности 770 женщин. В целом было выполнено 4 190 различных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

2.2. Клиническая характеристика исследуемых групп в проспективном исследовании

Наблюдаемые нами пациентки из основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, соматической патологии и данным акушерско-гинекологического анамнеза. Кроме того, пациентки этих групп были сопоставимы по возрасту: 29,4±3,9 и 31,5±2,3 лет по группам, соответственно.

Общая характеристика наблюдаемых пациенток из основной и группы сравнения при проспективном исследовании представлена на следующих рисунках.

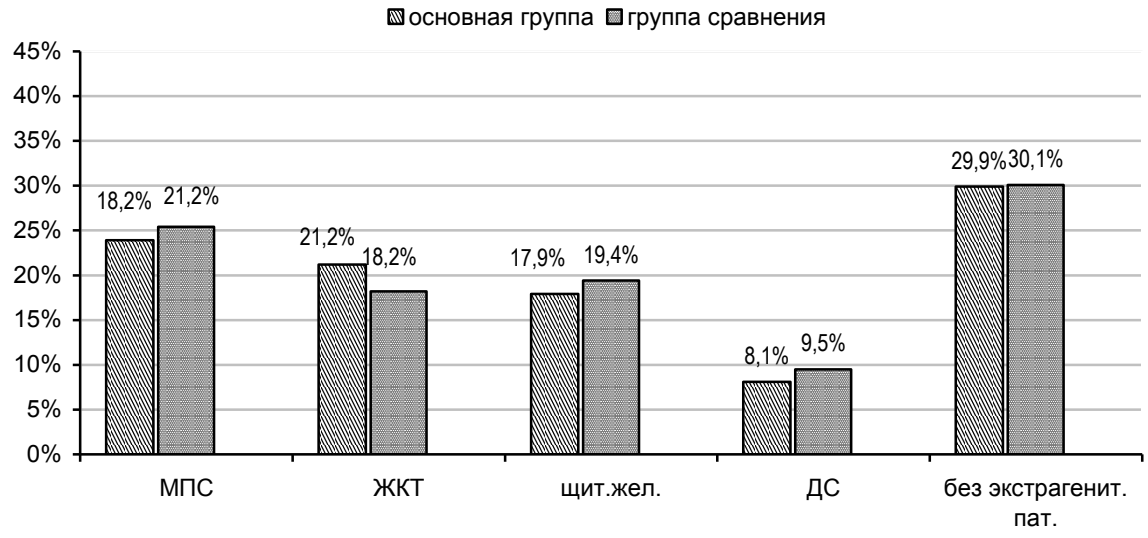

Рисунок 2. Экстрагенитальная патология у пациенток сравниваемых групп, результаты исследования которых представлены в гл. 3.3; 4; 5.

Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто встречались: заболевания почек и мочевыводящих путей 18,2% и 21,2%, желудочно-кишечного тракта 21,2% и 18,2%, щитовидной железы 17,9% и 19,4%, органов дыхания 8,1% и 9,5 % соответственно по группам. Вызывает интерес тот факт, что среди исследуемых пациенток выявлена высокая частота женщин без экстрагенитальной патологии (рис. 2).

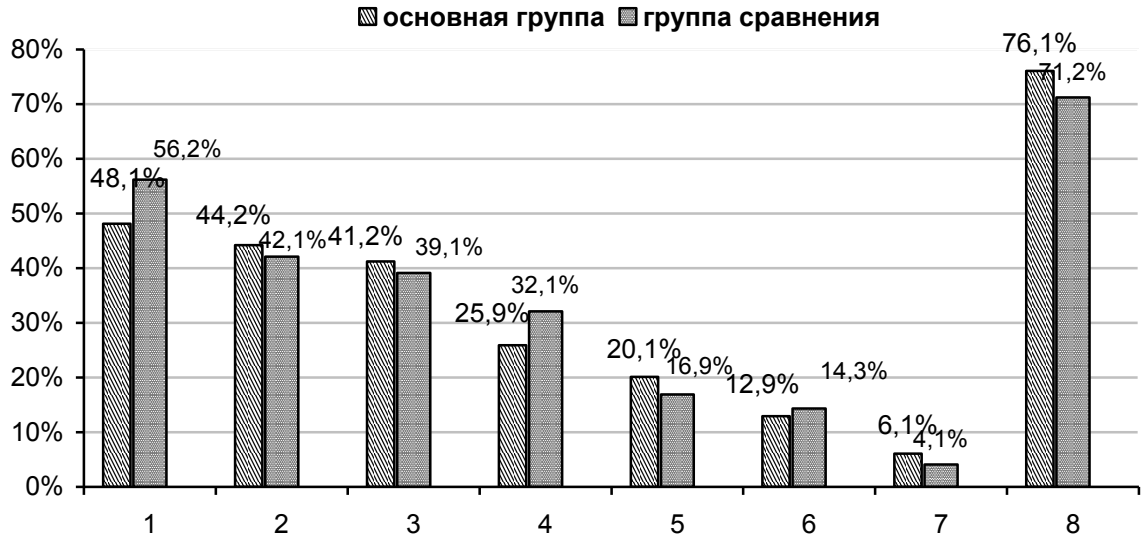

Рисунок 3. Гинекологические заболевания у пациенток сравниваемых групп, результаты исследования которых представлены в гл.3.3-5: 1 – заболевания влагалища и шейки матки; 2 – хронические воспалительные заболевания матки и придатков; 3 – нарушения менструального цикла; 4 – адреногенитальный синдром; 5 – миома матки; 6 – доброкачественные опухолевидные образования яичников; 7 – генитальный эндометриоз; 8 – пациентки с неотягощенным гинекологическим анамнезом

Как видно на рисунке 3, среди гинекологических заболеваний наиболее часто встречаются заболевания влагалища и шейки матки, которые наблюдались у 48,1% и 56,2%, хронические воспалительные заболевания матки и придатков – у 44,2% и 42,1%, нарушения менструального цикла – у 41,2% и 39,1%, адреногенитальный синдром – у 25,9% и 32,1% и др.

соответственно по группам. Однако согласно нашим данным ⅔ пациенток с привычным невынашиванием беременности не имеют гинекологической патологии.

Таким образом, представленная клиническая характеристика наблюдаемых женщин, включенных в проспективное исследование, показывает, что пациентки основной группы и группы сравнения были сопоставимы между собой по возрасту, гинекологическим заболеваниям и экстрагенитальной патологии.

2.3. Комплексное санаторно-курортное лечение пациенток с привычным невынашиванием неясной этиологии в условиях центра «Тинаки»

Пациентки из основной группы и группы сравнения получали терапию, направленную на подготовку организма к последующей беременности. Для этого после исключения причин повторяющихся выкидышей, с пациентками проводилась беседа о необходимости проведения прегравидарной терапии. По своему желанию пациентки выбирали условия проведения данной терапии: в центре реабилитации «Тинаки» или дневном стационаре женской консультации.

Все пациентки за 1-2 месяца до планируемой беременности, который совпадал с проведением прегравидарной терапии, начинали прием витаминно-минерального комплекса с доказанной клинической эффективностью - «Элевит Пронаталь», содержащего фолиевую кислоту в дозе 800 мкг.

Кроме этого, наблюдаемые пациентки из сравниваемых групп получали следующие физиопроцедуры (№12): электросон чередовали через день с электрофорезом с новокаином на шейную область (гальванический воротник по Щербаку).

Пациенты основной группы, в санаторно-курортных условиях, при отсутствии противопоказаний, принимали ванны с минеральной водой «Тинакская».

Кроме того, те пациентки, которые имели бактериальный вагиноз по критериям Амселя, получали лечение, направленное на устранение дисбиоза влагалища.

Для этого всем пациенткам с БВ из основной группы и группы сравнения в первой половине менструального цикла проведена стандартная антибактериальная анаэробная терапия с применением суппозиториев, содержащих метронидазол в течение 7 дней.

На втором этапе пациентки из сравниваемых групп для улучшения состояния микробиоза влагалища использовали вагинальные свечи ацилакт (по 1 свече 2 раза в день, 10 дней). Для улучшения микробиоценоза кишечника все пациентки принимали препарат "Линекс" per os в течение 1 месяца.

Лечение пациенток с БВ из основной группы было продолжено, при этом интравагинально применялись тампоны с лечебной грязью «Тинакская» (№10) с последующим орошением минеральной водой с аналогичным названием (№10).

В период проведения лечения пациентки во влагалище вводили тампон с грязью, нагретый до температуры 40-42°С, и через 15-20 мин его из влагалища удаляли. По окончании процедуры проводилось орошение полости влагалища минеральной водой "Тинакская" температурой 38-39°С.

Следует отметить, что лечебная грязь "Тинакская" относится к черной соленасыщенной среднесульфидной иловой грязи, которая представляет собой мягкую пластичную массу с сильным запахом сероводорода.

Объемный вес грязи составляет 1,62-1,72 г/м^2, влажность 39,5-49,0%, сопротивление сдвигу 6400-11700 дин/см^2, содержание сульфидов железа 0,15-0,40%, pH 6,1-6,6, засоренность частицами размером более 0,25 мм не превышает допустимые для лечебных грязей и колеблется в пределах 0,15-3,4%.

Минерализация грязевого раствора в среднем составляет 334,0 г/л. Содержание тяжелых металлов и радионуклидов не достигает природного фона.

Кристаллический скелет представлен глинистым остовом, гипсом, карбонатами кальция и магния. Преобладает в кристаллическом скелете гнилостный остов, на который приходиться 20%. Содержание органического вещества составляет 0,72-1,75%. Формула химического состава грязи – M352,0(Cl82SO418/Mg85(Na+K)15) (Бальнеологическое заключение "ФГУ РНЦ ВМиК" на иловую сульфидную грязь месторождения озеро "Лечебное" №14/731 от 30.11.10г.)

Лечебная минеральная вода «Тинакская», получаемая с глубины 310 метров, по составу является йодобромной, рассольной, слабокислой, хлоридной натриевой, с повышенным содержанием железа и органических веществ.

В соответствии с методическими указаниями Минздрава России № 2000/34 «Классификация минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации», вода относится к высокоминерализованным хлоридным натриевым йодо-бромным минеральным водам, которые могут использоваться для наружных бальнеологических процедур.

Общая минерализация составляет 30-40 г/л, pH - 6,7-6,9. По температурному признаку относится к группе тёплых вод.

Пациентки с бактериальным вагинозом из группы сравнения получали только стандартную двухэтапную схему лечения данного заболевания.

Пациентки, находящиеся на санаторно-курортном лечении имели возможность ежедневно плавать в бассейне, совершать пешие прогулки по озелененной территории санатория, выполнять упражнения ЛФК. Кроме этого, для них проводились групповые психотерапевтические беседы с привлечением специально подготовленного врача психотерапевта.

Общая длительность терапии в санаторно-курортных условиях при круглосуточном пребывании составляла от 17 -21 день, в условиях дневного стационара амбулаторного учреждения 10-12 дней.

2.4. Методы проведенных исследований

2.4.1. Клинические методы исследования

Анализ данных анамнеза и клинического осмотра проведен с учетом результатов отраженных в медицинской карте пациентки.

Клиническая оценка состояния пациенток проводилась по общепринятым правилам и включала оценку характера жалоб, общего состояния и гинекологического статуса пациентки.

2.4.2. Психологические методы.

Для оценки психологической составляющей нами проводилось психологическое тестирование по методу Александровича (1981) и по шкале Спилбергера – Ханина (1988).

Диагностический опросник Александровича преследует целью количественного и качественного определения особенностей невротических проявлений у обследованных женщин.

По результатам тестирования ориентируются в первую очередь на суммарный показатель – «уровень невротичности» (отношение суммы баллов у конкретной пациентки к максимальной сумме баллов, выраженное в процентах). Использование данной методики позволяет проследить динамику изменений невротической симптоматики.

Шкала реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности Спилбергера - Ю.Л.Ханина (1972) использована с целью оценки тревожности как свойства личности и как состояния в определенный момент в прошлом, настоящем и будущем.

2.4.3. Методика оценки качества жизни женщин.

Нами использовалась методика оценки качества жизни, предложенная Адамян Л.В. и соавт. (1998) (см. приложение)[2]. Исследованы были следующие показатели: физическое состояние (физические ограничения, физические возможности, физическое благополучие); психическое состояние (уровень тревоги и симптомы депрессии, психологическое благополучие, контроль эмоций и поведения, познавательные функции); социальное функционирование (роль пациентки дома).

Оценка проводилось по пятибалльной шкале с оценкой интенсивности ощущения.

Тяжесть нарушений оценивается по сумме баллов утверждений, которые выбирала пациентка.

Состояние здоровья проводилось по трехбалльной системе: «хорошее» - 1 балл, « удовлетворительное» - 2 балла, « плохое» - 3 балла.

На основании полученных ответов вычисляли средние значения (средние баллы) для каждого показателя качества жизни и сравнивали до и после лечения.

2.4.4. Лабораторные методы исследования

В работе помимо общепринятых в медицинской практике лабораторных методов исследования применялись:

2.4.4.1 Цитохимические методы исследования

Активность окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов (СДГ и α-ГФДГ) капиллярной крови беременных определяли цитохимическим методом по Р.П.Нарциссову [112]. По ферментативной активности лимфоцитов можно судить о внутриклеточном метаболизме и реакциях адаптации организма к меняющимся условиям.

Для цитохимического исследования у пациентки утром (в 8 - 9 часов) проводился забор крови из пальца руки и делались мазки-отпечатки. Высушенные мазки периферической крови фиксировали при комнатной температуре в течение 30 секунд в ацетон-трилоне (pH 5,2-5,4), приготовленного путем добавления к 200 мл 60% раствора ацетона 10-12 г сухого вещества - трилона. Затем мазки-отпечатки промывали в двух сменах дистиллированной воды и высушивали на штативе. Далее помещали их в подогретую до 37°С инкубационную среду (pH 7,2-7,4), приготовленную в зависимости от выявляемого фермента разведением сухой навески 0,2М сукцината натрия или динатрия-α-глицерофосфата с 40 мл дистиллированной воды, инкубировали в течение 60 минут на водяной бане при температуре 37,0°С. По окончании инкубации стекла ополаскивали дистиллированной водой и окрашивали 0,5%

водным раствором януса зеленого в течение 60 секунд, после чего снова промывали проточной водой и высушивали на штативе.

Окрашенные мазки после нанесения капли иммерсионного масла просматривали в световом микроскопе с бинокулярной насадкой, объективом х90 и окуляром х7. Продукт реакции в цитоплазме лимфоцитов на фоне светло-голубого окрашивания ядра выявляли в виде крупных сферических гранул диформазана темно-фиолетового цвета, образовавшихся в результате взаимодействия фермента с соответствующим субстратом. Чтение результатов осуществлялось путем подсчета количества гранул в каждом из 30 лимфоцитов мазка периферической крови.

2.4.4.2 Оценка количественного и качественного состава микрофлоры влагалища

Для оценки количественного и качественного состава микрофлоры влагалища проводили культуральное исследование содержимого заднего и боковых сводов влагалища на факультативно-анаэробные бактерии, грибы и лактобациллы. Степень микробной обсемененности определяли методом секторального посева отделяемого влагалища на 5% кровяной агар, среду Эндо, среду Сабуро и среду МРС. Посевы инкубировали в анаэробных условиях при температуре 37°С в течение 18 часов. При появлении роста подсчитывали общее количество колоний и микробов каждого вида отдельно, выражая степень колонизации в КОЕ/мл.

Для оценки биоценоза влагалища методом ПЦР в формате реального времени (real-time) использовали набор реагентов "Фемофлор 16" (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Для указанного метода исследования забор

материала проводился с помощью урогенитальных зондов из заднебокового свода влагалища.

Набор реагентов Фемофлор предназначен для выявления ДНК условно-патогенных микроорганизмов, ДНК лактобацилл и геномной ДНК человека (в качестве контроля взятия биологического материала). Результаты количественной оценки выражали в геном эквивалентах на 1 мл (ГЭ/мл).

Набор реагентов "Фемофлор 16" включал: смесь для ПЦР-амплификации, специфичную для всех бактерий (общая бактериальная масса), смесь, специфичную для лактобактерий (*Lactobacillus spp.*) и смеси, специфичные для условно–патогенных микроорганизмов. После прохождения амплификации, по показателю индикаторного цикла программно рассчитывали количество общей бактериальной массы, лактобактерий и каждого из условно–патогенных микроорганизмов. По их соотношению оценивалось состояние биоценоза влагалища. Для исключения ложноотрицательных результатов учитывался показатель амплификации геномной ДНК человека (контроль взятия биологического материала).

2.4.4.3 Оценка местного иммунитета влагалища

Иммунологическое исследование включало в себя определение уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA)и концентрации трансферрина методом трехфазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Забор материала производили путем смыва со стенок влагалища. Для этого 5 мл 6% раствора полиглюкина вливали во влагалище на 10 минут, затем проводили аспирацию всей жидкости из влагалища. Полученный секрет тщательно перемешивали и помещали в пробирки типа "Эппендорф".

Образцы замораживали в морозильной камере при температуре -40 °С.

Для определения лизоцима использовали нефелометрический метод. Уровень лизоцима во влагалищном отделяемом определяли по действию на тест-культуру Micrococcus luteus ATCC 15307.

2.4.5. Инструментальные методы исследования

Для изучения микроциркуляции оценивалось функциональное состояние кожи с помощью метода лазерной допплеровской флоуметрии. Использованы лазерный анализатор капиллярного кровотока (ЛАКК-01) (НПП «Лазма», Москва) (рис.4).

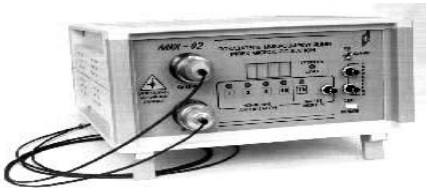

Рисунок 4. Лазерный анализатор микроциркуляции крови ЛАКК-01

ЛАКК-01 представляет собой двухканальный (гелий-неоновый лазер с длиной волны 0,63 мкм и полупроводниковый лазер с длиной волны 0,82 мкм.) прибор для неинвазивного определения перфузии различных по глубине слоев ткани кровью путем измерения допплеровского сдвига частоты, возникающего при зондировании лазерным излучением эритроцитов, движущихся в микроциркуляторном русле. В качестве датчика анализатора применяются световодные зонды, выполненные из 3-х (для гелий-неонового лазера) и 2-х (для полупроводникового лазера) моноволокон. Одно волокно используется для доставки лазерного излучения из прибора к

коже, другие волокна являются приемными рассеянного тканью лазерного излучения.

Измерения показателей ЛДФ у пациенток осуществлялись в двух точках на коже верхней и средней трети внутренней поверхности предплечий и внутренней поверхности верхней трети бедер. Выбор указанных точек был обусловлен тем, что кожа в них бедна артерио-венозными анастомозами, поэтому в большей степени исследуется кровоток в так называемых «нутритивных» микрососудах, который менее подвержен внешним воздействиям по сравнению с областями, богатыми анастомозами (дистальная фаланга пальцев, мочка уха и т.д.). Проведенные ранее исследования Ю.В.Хребтовой (2000) показали, что кровоток на симметричных участках достоверно не различается [127].

Запись показателей проводилась в мае-сентябре при среднесуточной атмосферной температуре 22-26°С с 9 до 12 часов утра после завтрака в состоянии полного физического и психического покоя после предварительной адаптации в положении лежа на спине. Обследования проводились в одной обстановке в помещении с постоянной температурой 20-22°С, которая поддерживалась с помощью системы кондиционирования.

Перед началом работы аппарат ЛАКК находился во включенном состоянии в течение 30 мин. для предварительного нагрева, затем проводилась калибровка показателей красного и инфракрасного каналов по белой писчей бумаге и проверка исправности зондов. Аппарат работал в режиме усиления х3. Калибровка ЭММ-01 проводилась по контрольным тест-объектам после 15 секундного прогревания аппарата. После каждого обследуемого пациентки обработка контакти-

рующих с поверхностью кожи элементов аппаратов осуществлялась с помощью 6 % раствора перекиси водорода согласно ОСТ 42-21-2-85 [75].

С помощью специального фиксирующего устройства и штатива, обеспечивающих неподвижность положения световодов ЛАКК-01 и уменьшения вероятности артефактов, на исследуемые области накладывался датчик лазерного анализатора, не оказывая давления на поверхностные слои кожи. Запись кровотока пациентки проводилась в состоянии покоя в течение 2-х минут. С помощью штатива и клейкой ленты обеспечивалась фиксация световода ЛАКК – 01. Датчик накладывался так, чтобы он не оказывал давления на поверхностные слои кожи. Световодный зонд устанавливался непосредственно на кожу внутренней поверхности предплечья и бедра.

При обработке допплерограмм определялись средние величины, характеризующие уровень базального кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратичное отклонение (СКО) и коэффициент вариаций (Kv). Поскольку регистрация ЛДФ - граммы ведется в режиме мониторинга, то регистрируемый статистически усредненный параметр М характеризует поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани, измеряемый в относительных или перфузионных единицах (перф.ед.) [45, 48]. Наряду с ПМ выдается другая важная характеристика потока эритроцитов - δ или СКО - статистически значимые колебания скорости эритроцитов. Этот показатель также измеряется в относительных или перфузионных единицах (перф.ед.). Он характеризует временную изменчивость микроциркуляции или колеблемость потока эритроцитов, именуемый в микрососудистой семантике как флакс («flux»). Величина СКО существенна для оценки

состояния микроциркуляции и сохранности механизмов ее регуляции, измеряется также в перфузионных единицах (перф.ед.). Чем выше СКО или флакс, тем лучше функционируют механизмы модуляции тканевого кровотока [57, 76]. Соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости (флаксом) характеризуется коэффициентом вариации - Kv [45, 50]. Кроме этого нами использовались обработанные с помощью вейвлет-преобразования параметры микроциркуляции: эндотелиальный, нейрогенный, миогенный, сердечный и дыхательный, нормированные по ПМ и вычислявшиеся по формуле: Амах/М*100%, где Амах – максимальная амплитуда ритмов, М – показатель микроциркуляции. Кроме этого вычислялись показатели нейрогенного тонуса, миогенного тонуса и показатель шунтирования.

Общепринятых нормативных показателей микроциркуляции до сих пор не существует. Большинство исследователей пользуется данными, полученными в различных контрольных группах. У здоровых людей средняя величина ПМ составляет 4,5- 6 перф.ед., СКО (среднее квадратическое отклонение) - 0,25- 0,36, Kv (коэффициент вариации)- 4-9% [62, 76].

2.4.6. Статистические методы исследования

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel. В работе использованы методы вариационной статистики, основанные на определении средней арифметической (М), среднего квадратического отклонения (δ), средней арифметической ошибки (m), критерия Стьюдента. Межгрупповые сравнения осуществляли с использованием критерия Стьюдента, за уровень значимости принимали α, равный 0,05.

Глава 3.

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

3.1 Частота встречаемости и структура причин привычного невынашивания беременности у женщин Астраханской области

Научный и практический интерес всегда представляют исследовательские данные, полученные из различных регионов страны и мира, т.к. ряд авторов в своих работах указывают на то, что имеются региональные особенности не только в репродуктивном здоровье и сексуальном поведении местного населения, но и в структуре и развитии акушерско-гинекологической патологии.

Нами ретроспективно был проведен анализ данных медицинской документации пациенток, которые обращались из различных районов Астраханской области в ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» в виду наличия у них двух и более выкидышей подряд. Анализу подверглись данные за 5 лет. Общее количество обратившихся пациенток с указанным гестационным осложнением за период с 2011 по 2015 годы составило 480 человек.

Таблица 2

Частота встречаемости привычного выкидыша к числу всех родившихся в Астраханской области по годам

Года	2011	2012	2013	2014	2015
Рождаемость (на 1000 чел.)	14,58	15,51	15,04	14,71	15,07
ПВ	175	186	150	147	166

Как видно из табл. 2 частота встречаемости привычного выкидыша у женщин, проживающих в некрупной популяции Нижнего Поволжья, по отношению к числу всех родившихся в Астраханской области по годам была примерно одинаковой и составила 1-1,2%.

На рис.5 представлены все районы области и областной центр, из которых пациентки приезжали на консультативный прием в ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» г. Астрахани. Как видно из данной диаграммы, наиболее часто по поводу привычного выкидыша обращаются женщины из Ахтубинского, Наримановского и Приволжского районов, реже из Черноярского и Икрянинского. Следует отметить, что в указанных первых трех районах области наиболее часто встречаются и другие осложнения беременности. Некоторые исследователи данный факт связывают с более неблагоприятной в сравнении с другими районами Астраханской области экологической обстановкой и работой крупного газоперерабатывающего комплекса [3,23,36].

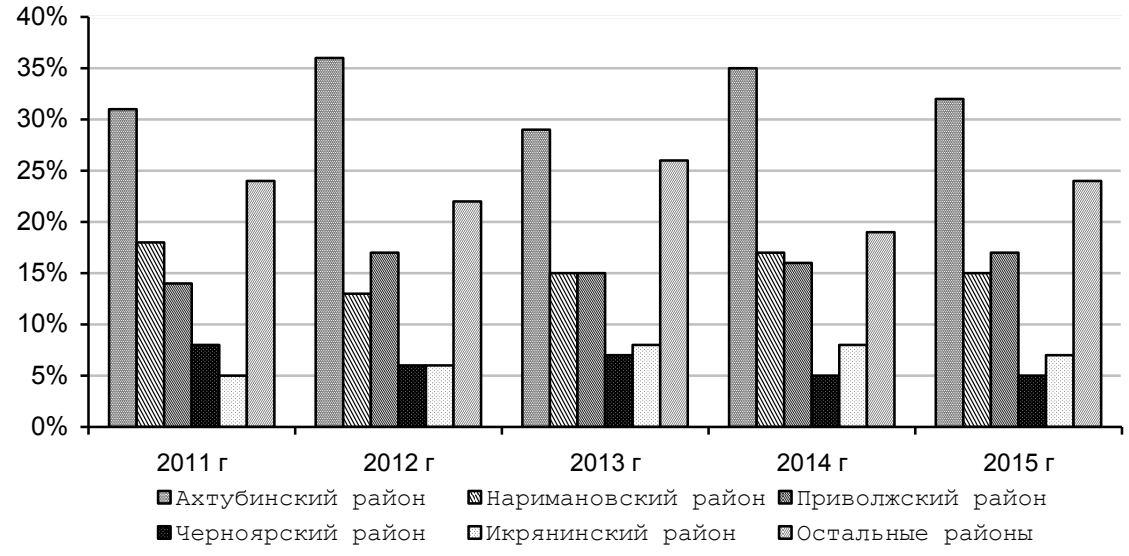

Рисунок 5. Обращаемость пациенток в Центр планирования семьи и репродукции г. Астрахани по поводу привычного выкидыша

Возраст пациенток находился от 20 до 40 лет, в среднем - от 28,4±3,7 до 30,5±3,3 лет. Распределение пациенток по возрастным группам представлено на рис. 6.

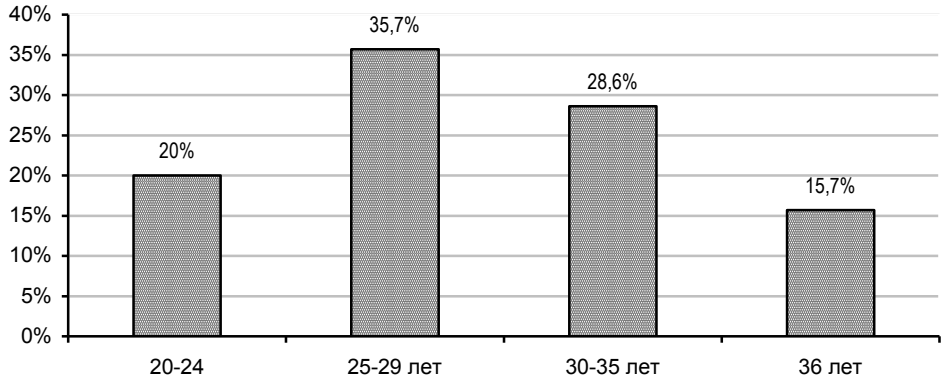

Рисунок 6. Возрастная характеристика пациенток

Как видно из представленного рисунка наиболее часто пациентки с привычным выкидышем находятся в социально и профессионально зрелом возрасте.

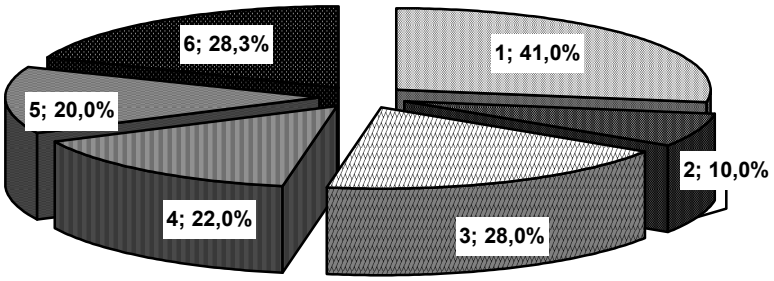

Рисунок 7. Этиологические факторы невынашивания беременности:1 – эндокринные причины; 2 – анатомические причины; 3 – инфекционные факторы; 4 - АФС; 5 - наследственные тромбофилии; 6 - неустановленная причина ПНБ

На рис. 7 представлены региональные особенности структуры установленных причин привычного невынашивания беременности. Наиболее часто в Астраханской области

встречаются пациентки, у которых в качестве основной причины регулярных выкидышей являются заболевания эндокринных органов (41%), в частности, заболеваний щитовидной железы, что вероятно связанно с эндемическими особенностями места проживания (Астраханская область). Относительно часто, причиной привычного невынашивания в рассматриваемом регионе являются инфекционные факторы, аутоиммунные (АФС) и наследственные тромбофилии. Вместе с тем, следуют отметить, что согласно нашим данным, достаточно часто в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности встречаются и те женщины, у которых не обнаруживаются какие-либо значимые причины регулярных выкидышей (28,3%). По нашему мнению указанной категории пациенток в современных исследованиях уделяется не достаточно должное внимание.

3.2. Социально-медицинские факторы женщин с двумя и более самопроизвольными выкидышами в анамнезе с неизвестной причиной

В данном разделе исследования мы провели тщательный анализ социальных и медицинских факторов, на которые при сборе анамнеза указывали пациентки с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии.

Среди экстрагенитальной патологии относительно часто встречались: заболевания почек и мочевыводящих путей 39,5%, желудочно-кишечного тракта 17,9%, щитовидной железы 16,3%, органов дыхания 9,5%. Обращает на себя внимание высокая частота урологической патологии среди наблюдаемых пациенток.

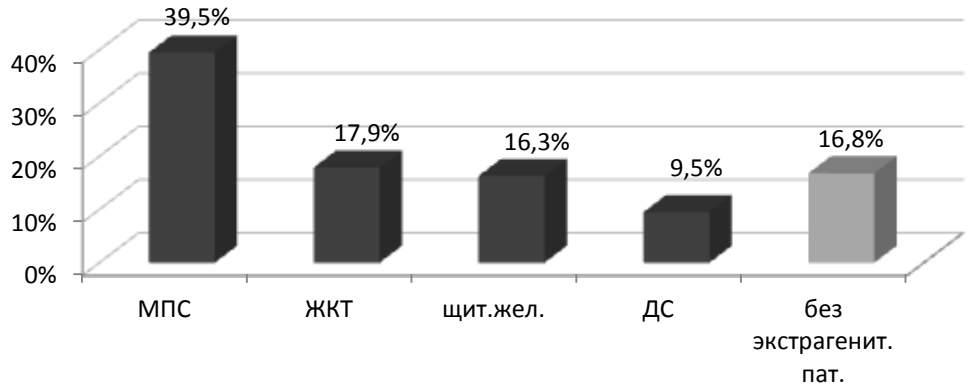

Рисунок 8. Экстрагенитальная патология у пациенток с привычным выкидышем неясной этиологии: МПС – мочеполовая система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, щит.жел. – щитовидная железа, ДС – дыхательная система

Как видно из рис. 8 у пациенток с привычным выкидышем неясной этиологии встречается различная соматическая патология, однако есть не малая доля тех женщин из данной категории, у которых не обнаруживаются какие-либо экстрагенитальные заболевания.

При изучении репродуктивного анамнеза были выявлены следующие особенности.

Сексуальный дебют до 20 лет отмечали 70,2% исследуемых, от 20 до 30 лет - 20,8%, после 30 лет – 9,0% пациенток (рис.9).

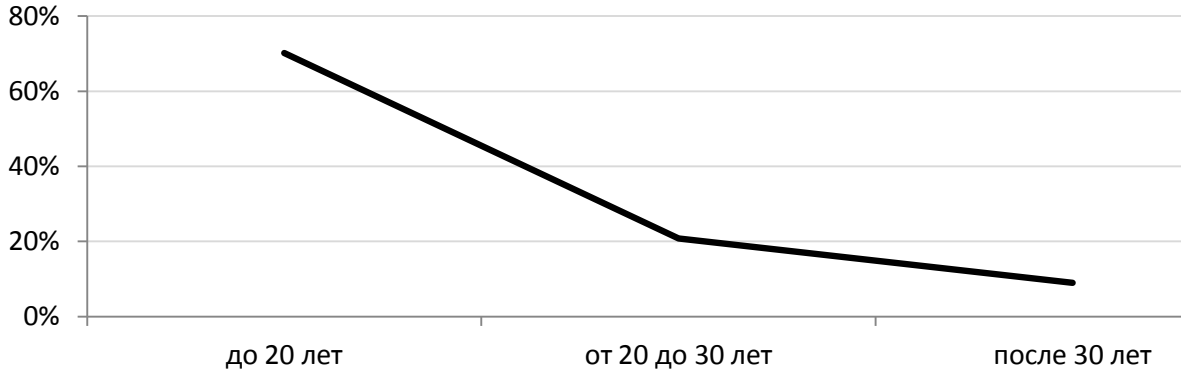

Рисунок 9. Сексуальный дебют

Как видно из рис. 9 возраст сексуального дебюта у пациенток с привычным невынашиванием неясной этиологии не имеет значимых различий от возраста начала сексульных отношений современной российской женщины.

Длительность интергенетического интервала наиболее часто составляла от 2 до 4 лет у 48,0% пациенток, до 2 лет наблюдался у 55,9%, 4 и более лет - у 27% женщин (рис. 10).

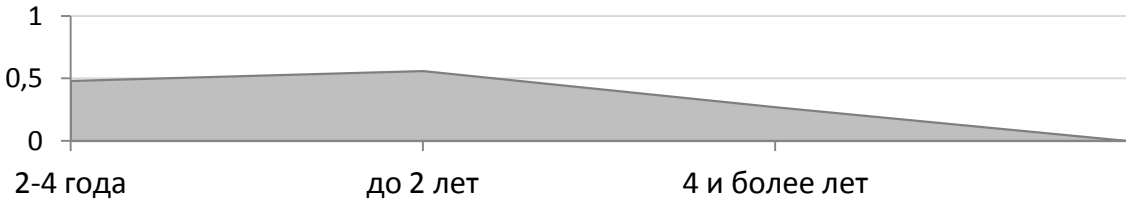

Рисунок 10. Длительность интергенетического интервала

На рисунке 11 представлен репродуктивный анамнез пациенток.

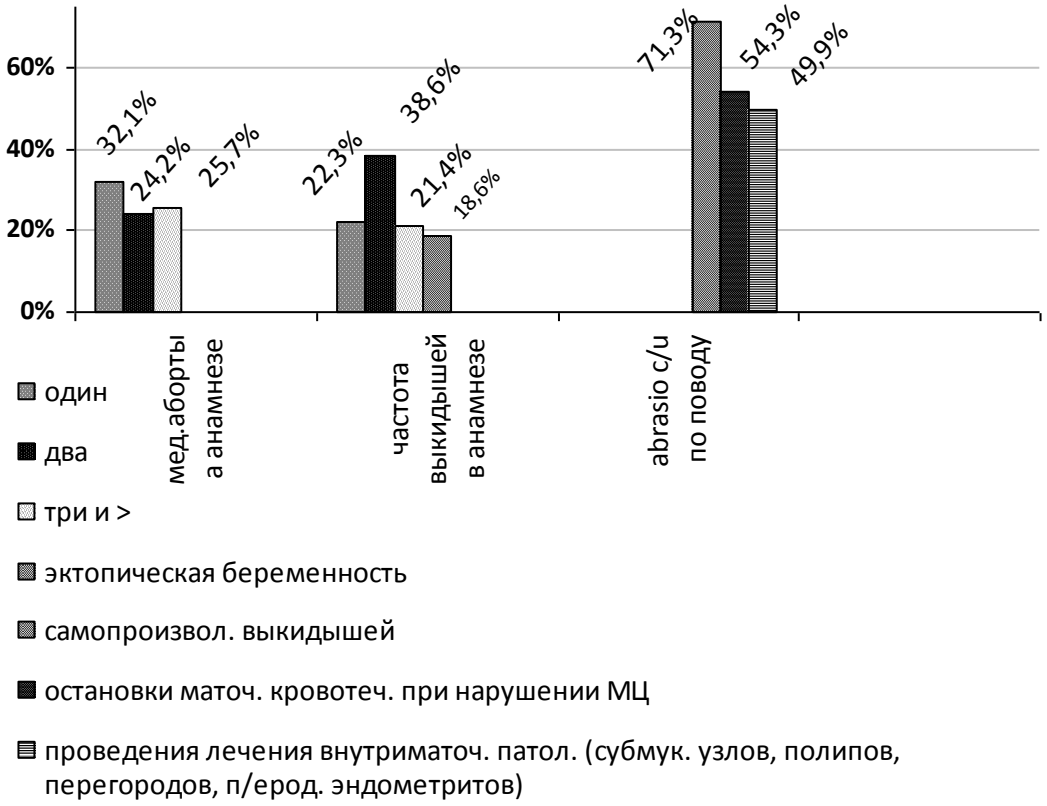

Рисунок 11. Репродуктивный анамнез пациенток (n=480)

Анализируя рисунок 11, можно сделать вывод о том, что у пациенток с привычным выкидышем относительно часто встречаются различные внутриматочные инструментальные вмешательства по поводу различных клинических ситуаций и заболеваний. Однако существует и немалая доля тех женщин, которые не имели какие-либо хирургических манипуляций на матке.

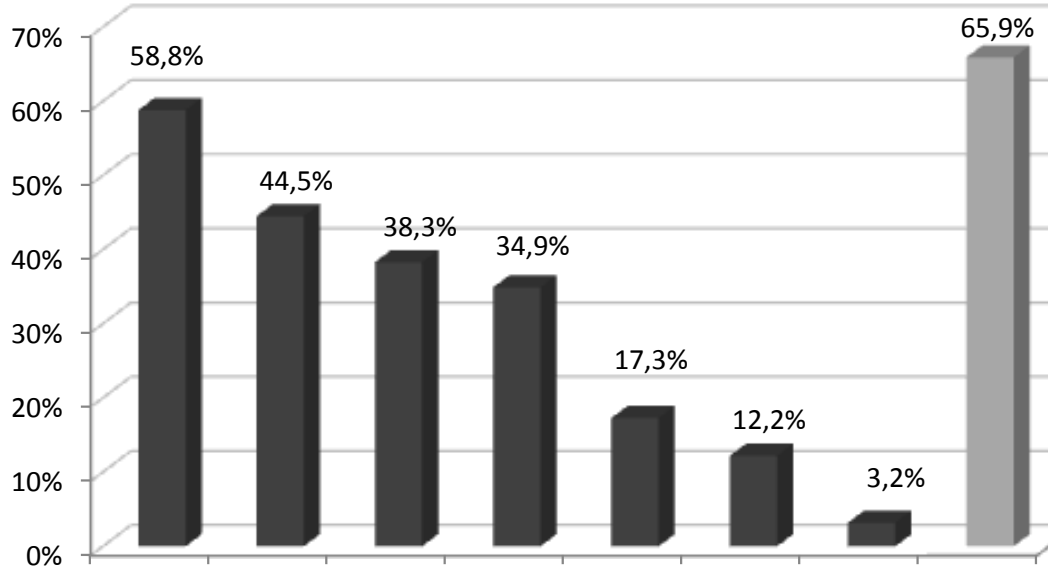

Рисунок 12. Гинекологические заболевания у пациенток с привычным невынашиванием: 1 – заболевания влагалища и шейки матки; 2 – хронические воспалительные заболевания матки и придатков; 3 – нарушения менструального цикла; 4 – адреногенитальный синдром; 5 – миома матки; 6 – доброкачественные опухолевидные образования яичников; 7 – генитальный эндометриоз; 8 – пациентки с неотягощенным гинекологическим анамнезом

Из рисунка 12 видно, что почти ⅓ женщин имеют различные заболевания половых органов. Наиболее часто встречаются заболевания влагалища и шейки матки - у 58,8% женщин, хронические воспалительные заболевания матки и придатков – у 44,5%, нарушения менструального цикла – у 38,3% пациенток.

Вместе с тем, согласно нашим данным ⅔ пациенток с привычным невынашиванием беременности не имеют гинекологической патологии, которая могла бы неблагоприятным образом отразиться на течение гестационного периода.

Регулярные потери желанной беременности приводят к неустойчивым семейным отношениям. Об этом свидетельствует тот факт, что в нерегистрированном браке состояли 56,2%исследуемых пациенток.

Социально-бытовые условия как удовлетворительные отмечали 52,3% женщин; хорошие условия – 31,0%, а неудовлетворительные – 16,7% пациенток (рис. 13).

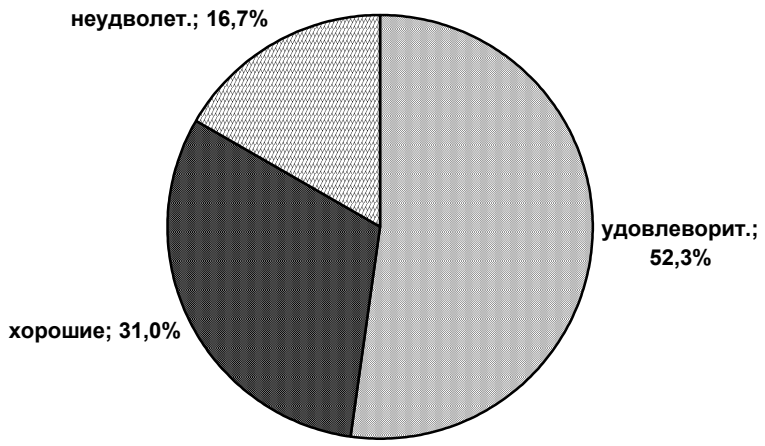

Рисунок 13. Социально-бытовые условия наблюдаемых пациенток

Практически ½ часть исследуемых женщин имели работу, связанную с умственным трудом – 52,0%. Работа, связанная с физическим трудом, была у 17,9% пациенток, а домохозяйками являлись 30,4% женщин. Учащимися различных учебных заведений были 39,0% пациенток (в том числе женщины, получающие второе высшее образование, или совмещающие рабо-

ту и учебу). Причем умственная работа и труд учащихся были сопоставимы с работой за персональными компьютерами (рис. 14).

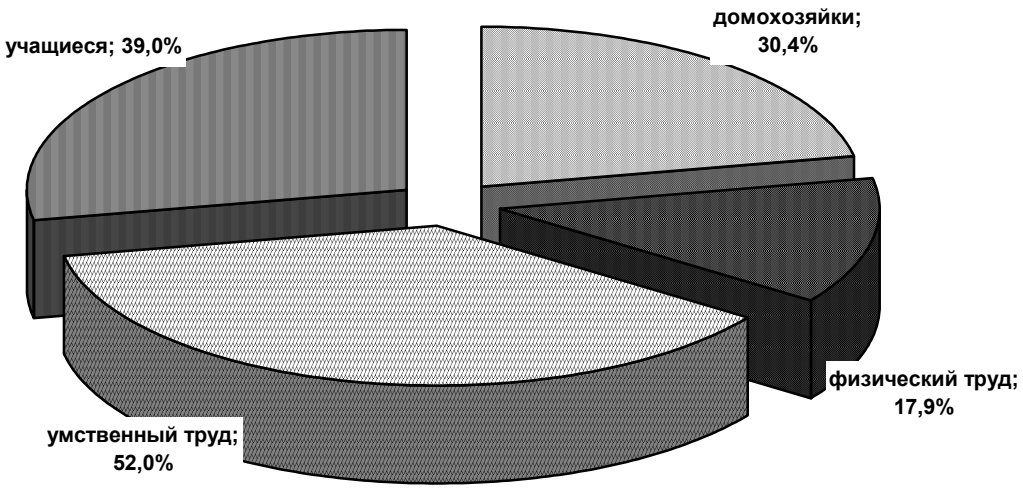

Рисунок 14. Социальный статус наблюдаемых пациенток

Эти данные свидетельствуют о достаточно высоком социально-профессиональном статусе пациенток, которые могут испытывать большие эмоционально-психологические нагрузки (переутомление, стрессовые ситуации, отрицательные эмоции и др.).

***

Таким образом, результаты проведенного исследования в главе 3.2 свидетельствуют о неблагоприятном психологическом преморбидном фоне пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии, что делает обоснованным проведение подготовки к последующей беременности в эмоционально благоприятной обстановке, например в условиях санаторно-курортного пребывания.

3.3. Психоэмоциональное состояния пациенток до и после прегравидарного лечения

По данным ряда авторов, психоэмоциональная неустойчивость женщин может оказывать неблагоприятное воздействие на гестационный процесс, как непосредственно, через участие ЦНС в формировании общего адаптационного процесса и регуляции маточно-плацентарной гемодинамики, так и опосредованно, через изменение метаболизма в клетках и тканях материнского организма [67].

Другие исследователи отмечают неблагоприятную роль социальной дезадаптации и нервно-психологической неустойчивости пациенток в развитии дисфункции любых органов и систем [43].

В связи с указанным, в представленном разделе нашего исследовании мы посчитали целесообразным провести анализ эффективности проводимой реабилитационной терапии не только с помощью лабораторно-инструментальных исследований (гл.4.1-4.3), но и на основании самооценки пациентки качества жизни, которое включало оценку психического состояния, физической активности, социального и ролевого функционирования. Образовательный уровень опрошенных пациенток был на достаточно хорошем уровне, что позволяло делать вывод об адекватности индивидуальных ответов респонденток на предоставленные вопросы и говорить о репрезентативности полученных результатов.

Кроме этого, мы проводили психологическое тестирование пациенток до и после лечения по методу Александровича (1981) и по шкале Спилбергера – Ханина (1988).

Самооценка пациенток своего психического состояния производилось по следующим параметрам:

1) ощущение подавленности, депрессивного состояния;
2) ослабление памяти;
3) ощущение тревожности или нервозности;
4) ощущение неудовлетворенности своей личной жизнью;
5) желание приобрести наряд, изменить прическу, макияж и т.п.;
6) наличие или отсутствие интереса к предстоящим событиям дня;
7) рассеянность, невозможность концентрации внимания;
8) ощущение тревожности эмоциональной нестабильности.

Ниже в таблице 4 приведены средние данные всех параметров психического состояния до и после лечения (номера параметров соответствуют представленным строкам таблицы).

Как ранее уже было отмечено в гл. 2, под нашим проспективным наблюдением находились две группы пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии.

Пациенткам основной группы (n=120) терапевтические мероприятия в прегравидарном периоде проводились в условиях санатория «Тинаки».

Пациентки группы сравнения (n=110) реабилитационную терапию получали в амбулаторных условиях (ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» или женской консультации «Клинического родильного дама» г.Астрахани). Критерии включения и исключения в проспективное исследование, а также комплекс выполняемых лечебных мероприятий представлены в гл.2.1 и 2.3.

Пациентки из сравниваемых групп были сопоставимы между собой по возрасту, репродуктивному поведению, акушерско-гинекологической и соматической патологии (гл.2.2).

Как видно из представленных в таблице 4 данных, психическое состояние большинства пациенток в обеих группах до начала лечения можно отнести как к относительно благоприятному. В тоже время, после проведенного лечения наблюдалась заметная динамика в сторону улучшения показателей психического состояния пациенток, причем более выраженная у наблюдаемых пациенток из основной группы.

До лечения 28(23,3%) женщин из основной и 23(20,9%) из группы сравнения указывали на «незначительные», но постоянные признаки депрессии, нервозности и эмоциональной нестабильности. После лечения указанный показатель у вышеперечисленных пациенток стал на уровне «незначительно, иногда».

Ощущения тревожности и нервозности до лечения у 53(44,2%) пациенток из основной группы и у 43(39,1%) женщин из группы сравнения было на уровне «незначительно, иногда». После лечения этот признак на указанном уровне отметили только 4(3,3%) и 10(25,5%) пациенток соответственно.

Ощущения неудовлетворенности своей жизнью на уровне «незначительно, всегда», до лечения 35(29,2%) пациенток из основной и 29(26,4%) - из сравниваемой группы. После терапии отмечалось улучшение указанного показателя. На уровне «незначительно, всегда» остались лишь у 10(8,3%) и 14(12,7%) пациенток соответственно.

Данный показатель психического состояния в большой степени обусловлен социальными факторами.

Проявление «интереса к предстоящим событиям дня» не претерпело значительных изменений после лечения, во всех исследуемых группах, и было на уровне «средней степени» в пределах 1,2 - 1,4 баллов.

Незначительное, но постоянное «чувство рассеянности», «невозможность концентрировать внимание» отмечали 17(14,2%) женщин из основной группы и 20(18,2%) пациенток из группы сравнения. После лечения указанный признак психического состояния в основной группе уменьшился вдвое, в то время как в группе сравнения усугубился у 25 (22,7%) пациенток.

Таблица 3

Динамика показателей психического состояния пациенток до и после прегравидарной терапии (в баллах)

Параметры психического состояния	До и после лечения	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=110)
1	до лечения после лечения	0,7±0,1 0,4± 0,1*	0,8±0,2 0,6± 0,1
2	до лечения после лечения	1,3± 0,1 1,2± 0,1*	1,3±0,2 1,3±0,2
3	до лечения после лечения	1,1±0,1 0,6± 0,1*	1,6±0,3 1,1±0,2
4	до лечения после лечения	0,9± 0,1 0,5±0,1*	0,8±0,2 0,5± 0,1
5	до лечения после лечения	1,2±0,1 0,4± 0,1*	1,1±0,3 0,8±0,2
6	до лечения после лечения	1,3±0,1 0,9±0,1*	1,3±0,2 1,0±0,2
7	до лечения после лечения	1,0 ± 0,1 0,5± 0,1*	1,2±0,2 0,9± 0,2*
8	до лечения после лечения	1,1 ± 0,1 0,5±0,1	1,0±0,2 0,8±0,2
Психическое состояние в целом	до лечения после лечения	8,7 ±0,4 5,0± 0,5*	8,6±0,8 6,9±0,6*

Примечание: * - различия показателей достоверны до и после лечения в соответствующей группе ($p < 0,05$)

Сильное ощущение эмоциональной нестабильности выявлено у 4(3,3%) пациенток основной группы и у 16(14,5%) – группы сравнения. После лечения ни одна из обследованных женщин не указывала на сильную степень эмоциональной нестабильности.

Таким образом, самооценка психического состояния пациенток свидетельствовала о достоверно более заметном положительном влиянии проводимого лечения в основной группе, т.е. в условиях санаторно-курортного пребывания.

Физическая активность пациенток оценивалась по следующим параметрам: 1) степени усталости, вялости, сонливости; 2) недостатке энергии, состоянии жизненного тонуса; 3) состоянии физической силы; 4) выносливости; 5) способности выполнять легкие физические нагрузки. Оценка производилась по пятибалльной системе с учетом интенсивности ощущений.

Данные средних показателей всех исследуемых параметров, до и после лечения, представлены в таблице 5 (номера параметров соответствуют представленным строкам таблицы).

Как следует из результатов, представленных в таблице 5, показатели ощущения усталости, вялости и сонливости, в среднем, до лечения колебались от 2,4 до 2,7 баллов, то есть на уровне от «незначительно, всегда» до «средней» степени; после проведенной терапии разброс показателей был от 1,7 до 2,4 балла.

Ощущение недостатка энергии, жизненного тонуса до лечения испытывали 99(82,5%) пациенток из основной группы и 95(86,4%) женщин группы сравнения. Значения этих показателей были на уровне «средней степени». После лечения их

«повышение» отметили 10 (8,3%) пациенток из основной группы и 8 (7,2%) - из группы сравнения.

Снижения физической силы и выносливости после лечения не отмечалось. До терапии снижение физической силы было у 11(9,1%) пациенток основной группы и у 9(8,1%) - из группы сравнения. Их значения были на уровне «повышенной степени». Снижение выносливости до лечения, на уровне «средней степени» отмечали 39(32,5%) пациенток из основной группы и 37(33,6%) - из группы сравнения.

Таблица 4

Динамика показателей физического состояния пациенток до и после проведенного лечения в прегравидарном периоде (в баллах)

Параметры физической активности	Этап обследования	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=110)
1	до лечения после лечения	2,4 ±0,1 1,7±0,1*	2,7±0,1 2,4±0,1
2	до лечения после лечения	2,8±0,1 1,5±0,1*	2,7±0,1 2,3±0,2
3	до лечения после лечения	2,8±0,1 1,9±0,1*	2,9±0,2 2,3±0,2
4	до лечения после лечения	2,2±0,1 1,5±0,1*	2,3±0,1 2,2±0,2
5	до лечения после лечения	2,4±0,1 1,6±0,1*	2,6±0,2 2,2±0,2
Физическая активность в целом	до лечения после лечения	13,2±0,1 8,2±0,1*	13,7±0,18 11,6±0,18

Примечание: * - различия показателей достоверны до и после лечения в соответствующей группе ($p < 0,05$)

После терапии только у 22(18,3%) женщин из основной группы и у 26(23,6%) - сравниваемой группы остались на прежнем уровне.

Не имели желание выполнять допустимые физические нагрузки до лечения 55(45,8%) женщины основной группы и 51(46,3%) пациенток из группы сравнения. После терапии, на момент осмотра отмечалось улучшение состояния у подавляющего большинства пациенток. На уровне «средней степени» показатели остались у 13 (10,8%) пациенток основной группы и у 24(21,8%) - группы сравнения.

Таким образом, изучение физической активности свидетельствовало о преимущественно более заметном сохранении работоспособности и физической активности у пациенток основной группы.

Социальное функционирование включает в себя оценку межличностных контактов и социальных связей.

В этой категории, характеризующей качество жизни женщин, рассматриваются: 1) изменения во взаимоотношениях с родственниками; 2) взаимоотношение с друзьями; 3) нетерпимость по отношению к другим людям; 4) желание побыть в одиночестве.

Данные об изменении характера социального функционирования у обследованных женщин представлены в таблице 6.

Как видно из представленных в таблице 6 данных, у всех пациенток после лечения отмечалось улучшение социальных контактов. Однако в группе сравнения показатели социального функционирования, как до, так и после терапии, заметно отставали по сравнению с основной группой пациенток.

Таблица 5

Динамика показателей социального функционирования женщин до и после лечения (в баллах)

Параметры социального функционирования	до и после лечения	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=110)
1	до лечения после лечения	0,8±0,1 0,4±0,1*	1,7±0,2 1,3±0,2
2	до лечения после лечения	1,0±0,1 0,6±0,1*	2,0±0,2 1,6±0,2
3	до лечения после лечения	0,5±0,1 0,1±0,1*	0,6±0,2 0,3±0,1
4	до лечения после лечения	1,0±0,1 0,7±0,1*	1,7±0,2 1,4±0,2
Социальная функция в целом	до лечения после лечения	3,4±0,2 1,8±0,2*	6,0±0,6 4,5±0,6

Примечание: * - различия показателей достоверны до и после лечения в соответствующей группе ($p < 0,05$)

После лечения отмечалось улучшение отношений пациенток с родственниками. На нетерпимость по отношению к родственникам на уровне «средней степени» до лечения указали 3(2,5%) пациенток основной и 8(7,3%) – из группы сравнения. После лечения лишь у одной пациентки из группы сравнения состояние не изменилось.

Ограничение встреч с друзьями женщины до лечения связывали с состоянием психологической неустойчивостью, депрессивными состояниями.

После лечения у многих обследованных отмечалось желание на улучшение контактов с друзьями. Если до терапии 25(20,8%) пациенток основной группы и 20(18,2%) - из сравниваемой группы указывали на постоянное ограничение контактов с друзьями (показатели были на уровне «незначительно всегда»), то после лечения показатель «ограничение» у всех было на уровне «незначительно, иногда».

Степень проявления нетерпимости к другим людям не превышала 2-х баллов (уровень «незначительно, всегда») как до, так и после лечения.

Проведенное лечение на категорию «желание побыть в одиночестве» тоже повлияло положительно.

Если у 63 (52,5%) пациенток из основной группы и у 60(54,5%) женщин из сравниваемой групп до лечения показатели были на уровне «незначительно, всегда», то после терапии они соответствовали «незначительно, иногда».

Полученные данные свидетельствуют о том, что во всех группах обследованных пациенток после лечения социальные контакты улучшились.

Изучение ролевого функционирования в семье включало следующие аспекты:

1) изменения в отношениях между супругом (сексуальным партнером);
2) изменения в отношениях с детьми;
3) изменения в увлечениях, любимых занятиях.

Данные об изменении характера ролевого функционирования представлены в таблице 6 (номера параметров соответствуют представленным строкам таблицы).

Как видно из таблицы 6, многие пациентки в той или иной степени испытывали нарушения ролевого функционирования. Вместе с тем, у большинства женщин лечение оказало положительное влияние на «ролевое функционирование».

Таблица 6

Динамика показателей ролевого функционирования пациенток до и после проведенного в прегравидарном периоде лечения (в баллах)

Параметры ролевого функционирования	Этап исследования	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=110)
1	до лечения после лечения	0,5±0,1 0,3±0,1*	0,7±0,2 0,3±0,1*
2	до лечения после лечения	0,4±0,1 0,1±0,1*	0,6±0,2 0,4±0,1
3	до лечения после лечения	0,7±0,1 0,4±0,1	1,3±0,1 0,8±0,1
Параметры ролевого функционирования в целом	до лечения после лечения	3,1±0,4 1,2±0,3*	7,7±1,3* 5,7±1,1*

Примечание: * - различия показателей достоверны до и после лечения в соответствующей группе ($p < 0,05$)

Изменения в сторону ухудшения отношений с детьми и/или с супругом (сексуальным партнером), связанные с состоянием здоровья, до лечения (они были на уровне «незначительно, всегда») испытывали 39(32,5%) женщин из основной группы и 38(34,5%) пациенток из группы сравнения. После терапии отмечалось улучшение отношений и проблемы испытывали только 11(9,2%) и 12(10,9%) женщин по группам, соответственно.

Таким образом, положительный эффект от лечения оказывал существенное влияние на ролевое функционирование пациенток в быту, что, безусловно, свидетельствовало о повышении качества жизни пациенток после лечения.

Показатели тревожности и пихоэмоционального статуса пациенток представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7

Показатели тревожности у пациенток основной группы

Симптомы (в баллах)	Основная группа (n=120)		Группа сравнения (n=110)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Реактивная тревожность	40,18±0,44	33,21±0,31*	40,18±0,44	33,62±0,38*
Личностная тревожность	35,21±0,33	29,15±0,29*	35,21±0,33	28,52±0,41*

Примечание: * - различия показателей достоверны до и после лечения в соответствующей группе (p < 0,05)

Таблица 8

Показатели психоэмоционального статуса наблюдаемых пациенток (M±m)

СИМПТОМЫ (в баллах)	Основная группа (n =120)		Группа сравнения (n=110)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	2	3	4	5
Фобические расстройства	9,92±0,01	6,71±0,41*	10,92±0,01	7,34±0,13*
Депрессивные расстройства	9,41±0,02	5,14±0,38*	10,41±0,02	6,01±0,13*
Беспокойство, напряжение	14,59±0,01	7,8±0,17*	15,59±0,01	9,30±0,35*
Нарушение сна	18,06±0,07	1,11±0,08*	19,06±0,07	2,11±0,08*
Истерические расстройства	2,89±0,08	2,49±0,06	2,89±0,08	2,49±0,63*
Неврастенические расстройства	5,44±0,08	5,38±0,13	6,44±0,08	6,38±0,23*
Навязчивость	2,43±0,1	2,39±0,13	2,30±0,1	2,23±0,20*
Трудности в общественных контактах	9,59±0,09	6,48±0,19*	10,59±0,09	7,50±0,12*
Ипохондрические расстройства	7,56±0,05	3,34±0,13*	7,54±0,05	4,43±0,17*
Психоастенические расстройства	3,71±0,22	3,01±0,21*	3,71±0,21	3,60±0,20*

1	2	3	4	5
Соматовегетативные и двигательные расстройства	2,77±0,09	2,07±0,11*	2,86±0,09	2,77±0,23*
Уровень невротичности	11,58±0,32	6,43±0,38*	11,69±0,31	8,24±0,40*

Примечание: * - различия показателей достоверны до и после лечения в соответствующей группе ($p < 0,05$)

***

Таким образом, резюмируя данные, представленные в гл.3.3, следует, что в целом проведенная прегравидарная терапия оказала положительное влияние на психоэмоциональное состояние наблюдаемых пациенток. Однако наилучший результат был получен у женщин, которые получали лечение в санаторно-курортных условиях.

Глава 4.

ИММУННО-ХИМИЧЕСКИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПРОВОДИМОГО САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Изменения активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов крови

При оценке физического состояния человека важными становятся знания о внутриклеточных биоэнергетических процессах [41, 97].

Самой доступной и информативной средой, свидетельствующей о ранних метаболических сдвигах в организме, являются лимфоциты периферической крови [126].

Клинико-экспериментальными исследованиями доказано, что активность ферментов лимфоцитов является «энзиматическим зеркалом» процессов метаболизма различных тканей,

которые недоступны для непосредственного исследования [96].

«Маркером» митохондрий и показателем энергетических процессов в цикле Кребса является окислительно-восстановительный фермент – сукцинатдегидрогеназа (СДГ). Низкая активность СДГ будет свидетельствовать об угнетении функций цикла Кребса - ключевого звена метаболизма [96].

В то же время известно, что такой фермент, как альфа-глицерофосфатдегидрогеназа (α-ГФДГ) способствует проникновению кодегидрогеназ в интактные митохондрии, тем самым компенсаторно увеличивает число функционально-активных митохондрий и улучшает метаболические процессы в клетке [96]. Поэтому для правильной оценки энергетического потенциала клетки важным является одновременное исследование активности как СДГ, так и α-ГФДГ.

Установлено, что изучение внутриклеточной биоэнергетики лимфоцитов у пациентов может быть использовано для оценки физического состояния и адаптационных возможностей организма человека [18, 73].

Вместе с тем, до настоящего времени не изучалась энзимная активность лимфоцитов в процессе проведения санаторно-курортного лечения.

В связи с вышеизложенным мы решили оценить значение цитохимического исследования периферической крови пациенток в процессе проводимой прегравидарной терапии, в том числе в условиях санаторно-курортного центра «Тинаки».

Для этого у пациенток всех трех групп (основной, сравнения и контрольной) мы провели по методике

Р.П.Нарциссова (гл.2.4) изучение активности митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов капиллярной крови – СДГ и α-ГФДГ [81]. Результаты проведенного цитохимического исследования до начала терапии отражены в таблице 9.

Таблица 9

Цитохимические показатели активности СДГ и α-ГФДГ в лимфоцитах обследованных пациенток до начала лечения

Наблюдаемые пациентки	Цитохимические показатели ***(число гранул на 1 лимфоцит)***			
	СДГ		***α-ГФДГ***	
	M ± m	Интервал значений	M ± m	Интервал значений
Основная группа (n=120)	10,50±0,98*	4,50-16,50	5,2±0,75	2,88-8,85
Группа сравнения (n=110)	9,50±1,20*	4,12-17,00	5,5±1,02	2,95-8,50
Контрольная группа (n=60)	15,21±1,60	13,50-18,25	6,98±1,20	5,70-9,45

Примечание: * - $p<0,05$ – достоверная разница между показателями основной группы (группы сравнения) и контрольной группой

Как видно из представленных в таблице 9 данных у пациенток контрольной группы (т.е. не имеющих неблагоприятный репродуктивный анамнез, соматическую и гинекологическую патологию) наблюдается достаточно высокая (в сравнении с другими группами) активность митохондриальных энергообразовательных процессов. Средняя активность СДГ и α-ГФДГ в лимфоцитах составила 15,21±1,60 и 6,98±1,20 гранул/лимф., соответственно. Высокая энзимная активность лимфоцитов соответствует хорошей адаптации организма к влиянию различных внутренних и внешних факторов.

У обследованных других групп (основной и сравнения) установлен достаточно большой интервал в значениях окислительно-восстановительных ферментов. В каждой из указанных групп были женщины, у которых обращала на себя внимание разнонаправленная активность исследуемых ферментов в лимфоцитах. У некоторых пациенток на фоне достаточной активности СДГ отмечена сниженная активность α-ГФДГ (например - 7,60±1,10 и 4,12±0,55 гранул/лимф., соответственно), и наоборот, у других на фоне низкой активности СДГ определялась относительно высокая активность α-ГФДГ (например - 8,32±1,22 и 7,70±0,80 гранул/лимф.). Кроме того, в этих группах были и пациентки с низкой активностью СДГ и α-ГФДГ: 7,60±1,10 и 4,12±0,55 гранул/лимф, соответственно.

Таким образом, результаты проведенного исследования на данном этапе, позволили сделать нам вывод о том, что у пациенток с неблагоприятным репродуктивным анамнезом в виде привычного невынашивания в прегравидарном периоде имеется большая вариабельность значений окислительно-восстановительных ферментов. Существуют пациентки с низкой активностью СДГ и α-ГФДГ или с разнонаправленными значениями указанных дегидрогеназ.

В ходе дальнейшего исследования мы провели повторное цитохимическое исследование после проведенной терапии до планируемой беременности. Результаты представлены в нижерасположенной таблице 10.

Таблица 10

Цитохимические показатели активности СДГ и α-ГФДГ в лимфоцитах обследованных пациенток после проведенной терапии

Беременные	Цитохимические показатели ***(число гранул на 1 лимфоцит)***			
	СДГ		***α-ГФДГ***	
	M±m	Интервал значений	M±m	Интервал значений
1	2	3	4	5
Основная группа (n=120)	16,50±0,80	14,00-18,50	6,50±0,80	5,80-9,50
Группа сравнения (n=110)	15,9±0,50	13,20-17,65	6,10±0,90	5,60-9,40
Контрольная группа (n=60)	15,21±1,60	13,50-18,25	6,98±1,20	5,70-9,45

Как видно из представленных в таблице 10 данных, после проведения комплексной прегравидарной терапии у пациенток основной группы и группы сравнения значения ферментативной активности лимфоцитов были близкими к значениям, имеющимся у женщин контрольной группы, как по интервалу чисел, так и по медиане.

Это свидетельствует об эффективности проведенной терапии у пациенток из сравниваемых групп.

В таблице 11 представлены показатели активности окислительно-восстановительных ферментов в динамике проведенной терапии. Из этой таблицы видна положительная динамика изменений ферментативной активности лимфоцитов периферической крови обследованных женщин, причем по значения СДГ с высокой степенью достоверности ($p<0,05$).

Таблица 11

Цитохимические показатели активности СДГ и α-ГФДГ в лимфоцитах обследованных пациенток в динамике проводимой терапии (M ± m)

Цитохимические показатели ***(число гранул на 1 лимфоцит)***	Основная группа (n=120)		Группа сравнения (n=110)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СДГ	10,50±0,98	16,50±0,80*	9,50±1,20	15,9±0,50*
α-ГФДГ	5,2±0,75	6,50±0,80	5,5±1,02	6,10±0,90

Примечание: * - $p<0,05$ – достоверная разница между значения до и после лечения

***

Таким образом, результаты, представленные в гл.4.1 позволяют утверждать о том, что определение активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов у пациенток можно использовать для контроля за эффективностью проведенного санаторно-курортного лечения. При благоприятном состоянии физического здоровья и эффективно проведенной прегравидарной терапии показатели СДГ находятся в диапазоне 13,20-18,50 гранул/лимф., а значения α-ГФДГ 5,60–9,50 гранул/лимф.

4.2. Влияние пелоидотерапии на микроценоз и некоторые показатели местного иммунитета влагалища

Среди некоторых пациенток из наблюдаемых групп (основной и сравнения) были обнаружены диагностические критерии бактериального вагиноза (по Амселю). В связи с чем, данные пациентки получали лечение, которое было направленное на устранение дисбиоза влагалища.

Пациенткам (36 чел.) из основной группы после анаэробной местной антибактериальной терапии (метронидазол, вагинальные свечи, 7 дней), а также после улучшения состояния микробиоза влагалища свечами, содержащими лактобактерии, назначалась пелоидотерапия, которая включала применение влагалищных тампонов с лечебной грязью "Тинакская", а также санацию влагалища минеральной водой "Тинакская" после удаления грязевых тампонов. Общее количество указанной лечебной процедуры было № 10 (см.гл.2.3).

Пациентки (34 чел.) из группы сравнения получали стандартную двухэтапную терапию, включающую на 1 этапе применение суппозиториев, содержащих метронидазол, в течение 7 дней, на 2 этапе – использовании вагинальных свечей, содержащих лактобактерии (см.гл.2.3).

Для оценки эффективности проводимой терапии изучался качественный и количественный состав микрофлоры влагалища с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием реагентов "Фемофлор 16". Типы биоценоза влагалища оценивались по классификации, указанной ниже:

1. Нормоценоз (абсолютный нормоценоз) – вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 90% относительно общей бактериальной массы (ОБМ), количество Ureaplasma spp., Mycoplasma spp., Candida spp. менее 10^4 гэ/мл;

2. Относительный нормоценоз – вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 90% относительно ОБМ, количество Ureaplasma spp., Mycoplasma spp., Candida spp. Более 10^4 гэ/мл;

3. Умеренный (аэробный или анаэробный) дисбаланс – вариант биоценоза, при котором доля лактобактерий

определяется в пределах 10–90% относительно ОБМ и увеличена доля аэробов или анаэробов;

4. Выраженный (аэробный, анаэробный или смешанный) дисбаланс – вариант биоценоза, при котором доля аэробов или анаэробов достигает 90% относительно ОБМ, а доля лактобактерий снижается менее 10% относительно ОБМ.

Результаты исследования через 1 месяц после проведенного лечения БВ показали следующее (табл. 12).

В основной группе из 36 женщин у 34(94,4%) был обнаружен нормоценоз, т.е. общая бактериальная масса состояла в основном (на 97%) из лактобактерий, которые находились на уровне 10^6–10^8 ГЭ/образец. Так, что у 2(5,6%) пациентки данной группы результат исследования был проанализирован как условный нормоценоз, т.е. доля Lactobacillus spp. от ОБМ составляла 80%, однако встречались и дрожжеподобные грибы в количестве более 10^3 ГЭ/образец.

В группе сравнения (табл. 12), так же как и в основной группе, у большинства 27(78,5%) женщин был выявлен абсолютный нормоценоз. ОБМ составила 10^6 -10^8 при доле лактобацилл более 80%. Остальные условно-патогенные микроорганизмы не превышали значимого диагностического уровня.

Условный нормоценоз был у 3(9,5%) пациенток (грибы рода Candida >10^3 и/или микоплазма >10^4). Дисбиотические нарушения у женщин этой группы диагностировали у 4(11,1%) обследованных. При этом у 3(9%) пациенток состояние биоценоза влагалища соответствовало умеренному анаэробному дисбиозу. Лактобактерии обнаруживались в низких титрах – $10^{5,1}$ - $10^{6,8}$ и составили 50-73% от ОБМ.

Таблица 12

Характер биоценоза влагалища у наблюдаемых пациенток через 1 месяц после терапии

Тип биоценоза	Группы (n/%)		Достоверность
	основная (n=36)	сравнения (n=34)	
Нормоценоз	34 (94,4)	27 (78,5)	p<0,05
Условный нормоценоз	2 (5,6)	3 (9,5)	p<0,05
Умеренный дисбиоз	-	3 (9)	-
Выраженный дисбиоз	-	1 (0,5)	-

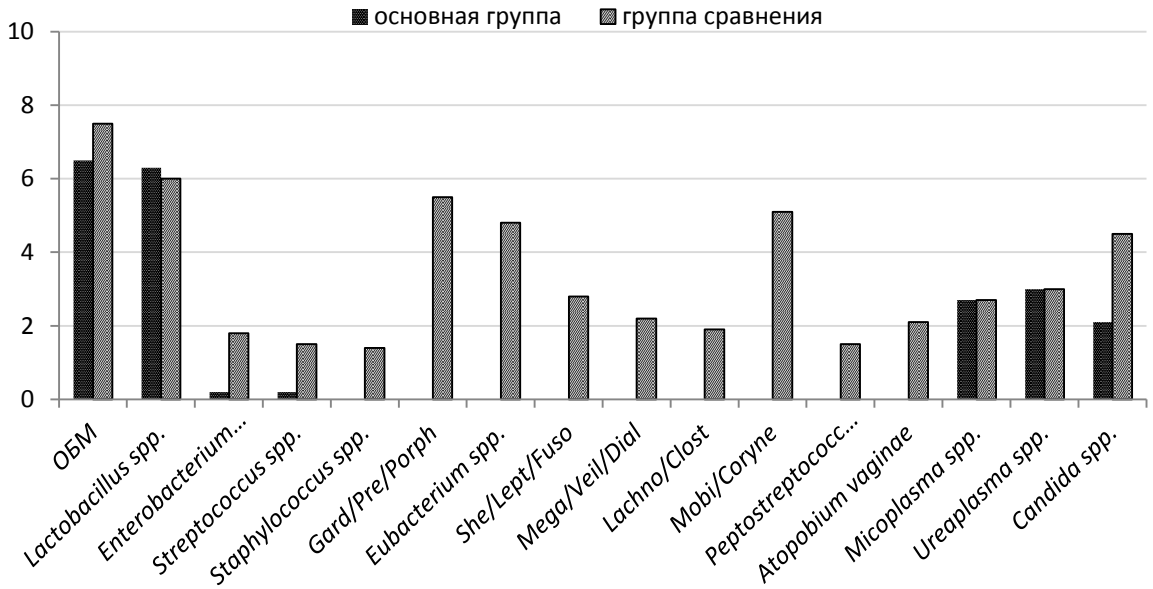

Рисунок 15. Динамика изменения микрофлоры влагалища у наблюдаемых женщин через 1 месяц после терапии

В группе сравнения у женщин с дисбиотическими нарушениями среди условно-патогенных микроорганизмов обнаруживались Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia и Porphyromonas spp. в 90,9% случаев в титрах $10^{4,5}$ - $10^{6,5}$ ГЭ/мл, Eubacterium spp. в 52% - в титре $10^{4,2}$ - $10^{5,3}$ ГЭ/мл, Mobiluncus spp., Veilljnella spp., Dialister spp. У 10,1%

- в титре $10^{1,2}$ – $10^{3,1}$ ГЭ/мл, Corynebacterium spp. в 8,3% - в титре $10^{3,3}$ – $10^{4,1}$ ГЭ/мл, Atopobium vaginae у 8,3% - в титре $10^{1,5}$ – $10^{3,4}$ ГЭ/мл, Megasphaera spp.. Кроме этого, в 37,9% образцах обнаружены грибы рода Candida в количестве $10^{3,9}$–$10^{5,1}$ ГЭ/мл. Критерии выраженного дисбиоза (лактобактерии < 20%) наблюдались у 1(0,5%) пациенток этой группы (табл. 12), при этом в структуре дисбиоза среди УПФ превалировали анаэробные микроорганизмы в титрах: Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas (100%)- $10^{5,9}$–$10^{8,7}$ ГЭ/мл, Atopobium vaginae (100%)- $10^{2,3}$-$10^{6,7}$ ГЭ/мл, Eubacterium spp.(75%)- $10^{4,1}$-$10^{4,9}$ГЭ/мл, Mobiluncus spp., Corynebacterium spp. (50%)-$10^{5,4}$-$10^{6,1}$ГЭ/мл , Megasphaera spp., Veilljnella spp., Dialister spp. (50%) - $10^{6,2}$-$10^{6,5}$ГЭ/мл, Sneathia spp., Leptotrihia spp., Fusobacterium spp. (25%) - $10^{7,8}$ ГЭ / мл, Peptostreptococcus spp. (25%)- $10^{6,5}$ ГЭ/мл (рис. 15).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что результаты устранения дисбиоза влагалища при применении пелоидотерапии были лучше, чем при применении стандартной схемы лечения бактериального вагиноза. Применение грязи и минеральной воды "Тинакская" способствовали нормализации микрофлоры влагалища и сохранению пула лактобацилл на высоком уровне.

Кроме показателей биоценоза влагалища у пациенток, которые получали лечение по поводу бактериального вагиноза, мы провели исследование таких показателей местного иммунитета как уровень трансферрина, секреторного иммуноглобулина (sIgA) и лизоцима во влагалищном отделяемом.

Исследование факторов местного иммунитета мы проводили 2 раза - до лечения и через 1 месяцев после лечения.

В результате проведенного обследования было установлено, что уровень трансферрина, лизоцима и sIgA во влагалищном отделяемом до начала лечения у женщин обеих групп не имел достоверных различий и составил 102,7±4,8 и 102,5±6,5 мг/л, 20,5±1,7 и 21,0±1,2 мкг/л, 10,9±2,1 и 11,2±3,4 мг/л по группам соответственно. Обращал на себя внимание значительный дисбаланс в исследуемых показателях и их существенные отличия от нормы. В частности, сниженными были уровень лизоцима, sIgA, и, напротив, повышен уровень трансферрина. За нормальные значения были приняты показатели, которые мы установили у клинически здоровых женщин с нормоценозом влагалища (табл. 13).

Таблица 13

Исходные значения содержания уровней некоторых показателей местного иммунитета

Показатели	Основная группа n=36	Группа сравнения n=34	Пациентки с нормоценозом (контрольная группа) n=30
Трансферрин,мг/л	102,3±4,8	102,5±6,5	2,8±1,4
Лизоцим,мкг/л	20,5±1,7	21,0 ±1,2	47,6±3,3
sIgA, мг/л	10,9±2,1	11,2±3,4	59,1±4,4

Динамические изменения значений уровня трансферрина во влагалище во время проспективного наблюдения представлены на рисунке 16. Как видно на этом рисунке, через 1 месяц после окончания терапии уровень трансферрина у пациенток в основной группе снизился до 3,2±0,4 мг/л, соответственно. В группе сравнения значения данного показателя были через 1 месяц 60,2±1,0 мг/л ($p<0,05$). Следовательно, наиболее низким оказалось содержание трансферрина

у женщин, которые получали грязелечение, при этом к 1 месяцу после терапии его значение не отличалось от нормы.

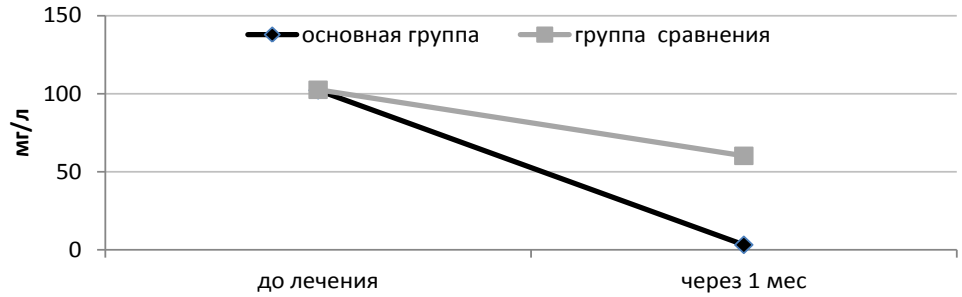

Рисунок 16. Динамика уровня трансферрина во влагалищном секрете у наблюдаемых пациенток до и после лечения

Наблюдая за динамикой уровня лизоцима (рис. 17), было установлено, что после проведенной терапии в основной группе отмечался рост уровня лизоцима через 1 месяц с 20,5±1,7 мкг/л до 45,7±0,8 мкг/л ($p<0,05$). В группе сравнения значения лизоцима повышались менее интенсивно: с 21,0±1,2 мкг/л до 28,1±0,5 мкг/л ($p<0,05$).

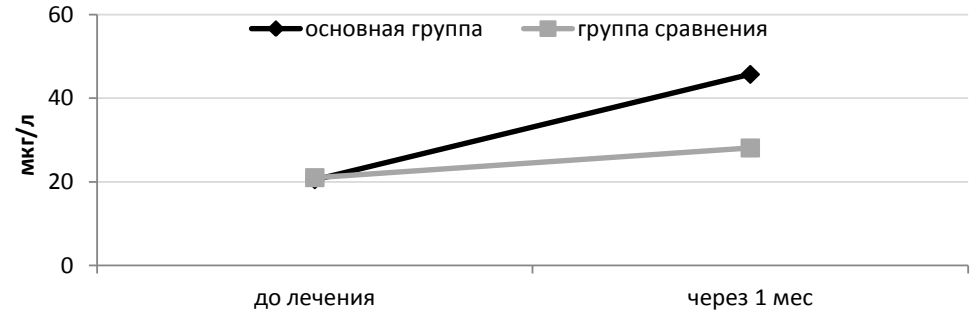

Рисунок 17. Динамика уровня лизоцима во влагалищном секрете у наблюдаемых пациенток до и после лечения

Динамика sIgA во влагалищном секрете у наблюдаемых представлена на рисунке 18. Через 1 месяц после проведенной терапии уровень секреторного иммуноглобулина у женщин обеих групп вырос. В основной группе он составил 58,6±4,1 мг/л, тогда как в группе сравнения данный показатель был в 2 раза ниже (23,9±2,7 мг/л) ($p<0,05$).

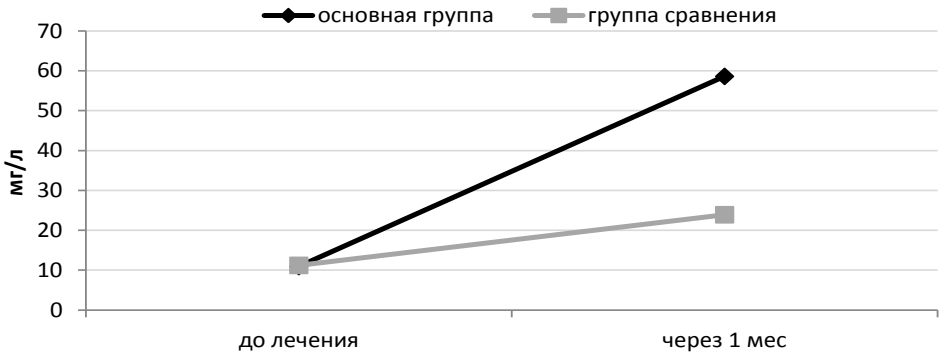

Рисунок 18. Динамика уровня sIgA во влагалищном секрете у наблюдаемых пациенток до и после лечения

Таким образом, результаты иммунологического исследования показали, что у женщин, у которых в лечении бактериального вагиноза применялась грязь "Тинакская", показатели местного иммунитета нормализовались через один месяц от начала лечения, тогда как у пациенток, у которых не применялась пелоидетерапия, указанные показатели не достигали нормальных значений за указанный период наблюдения.

Вышесказанное свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте грязелечения, что в определенной степени будет способствовать пролонгированному сохранению эффективности терапии и предупреждению рецидива заболевания.

4.3. Проведение лазерной допплеровской флоуметрии у пациенток в динамике проводимой терапии

Микроциркуляция представляет собой мельчайшую структурно-функциональную единицу системы кровообращения, где происходит взаимодействие между током крови и работой тканей, обеспечивающее осуществление различных клеточных функций [61, 141, 145]. Расстройство микроциркуляции играет важную роль в патогенезе многих патологических со-

стояний, поэтому объективная регистрация периферического кровотока необходима для оценки состояния и механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле [16, 27, 193]. Это позволяет определять как прогноз течения тех или иных заболеваний, так и оценивать эффективность терапии [17, 32, 49, 141].

Существует множество методов изучения состояния микроциркуляции. Во-первых, это целый ряд микроскопической техники, в том числе телевизионной с использованием компьютерной обработки (офтальмоскопия, микроскопия бульбарной конъюнктивы, сосудов кожи, ногтевого ложа). Они позволяют оценить структуру и диаметр микрососудов, состояние их тонуса, выявить различные внутри- и внесосудистые изменения (замедление кровотока, сладж, стаз, геморрагии, липидные включения и др.). Ряд методов позволяет определить линейную скорость кровотока в сосуде. Однако, данные методы исследования не позволяют оценить тканевой кровоток в целом, выявить особенности его регуляции. Во-вторых, существуют различные методы оценки тканевого кровотока: окклюзионная плетизмография, вымывание радиоактивных изотопов, флюоресцентная микроангиография, введение меченных микросфер и т.д. Однако некоторые из них нашли применение лишь в экспериментальной медицине из-за сложности применения у человека, другие – связаны с необходимостью использования дорогостоящей техники [35, 82, 145, 146, 218].

Новым методом исследования микроциркуляции, позволяющим не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявить особенности состояния кровотока в микроциркуляции является лазерная допплеровская флоуметрия

(ЛДФ) [50, 82, 153]. Многие авторы указывают, что этот метод относится к объективным, высокочувствительным и точным [166, 185].

Самым доступным органом для исследования микроциркуляции методом ЛДФ является кожа [115, 119]. Изучение кожного кровотока позволяет не только оценить характер кровотока в микроциркуляторном русле, резерв капиллярного кровотока, но и осуществлять косвенную оценку регуляции сосудов микроциркуляторного русла во внутренних органах, проводя исследование в соответствующих топических точках или зонах[78, 114, 166].

Для проведения ЛДФ используют аппарат ЛАКК-01. Объем зондируемой ткани составляет около 1 мм^3. Указанный объем содержит несколько десятков структур микроциркуляторного русла, в звеньях которого эритроциты двигаются с разными скоростями от 0,1-0,6 мм/с в капиллярах до 3,8-4,5 мм/с в артериолах и венулах. Суперпозиция отраженных от эритроцитов сигналов определяет результирующий ЛДФ-сигнал. Амплитуда сигнала на выходе прибора определяется числом эритроцитов, по разному количественно распределены в артериолах, капиллярах и венулах и пропорциональна скорости и количеству эритроцитов [44, 50, 108].

В связи с вышеуказанным в своей работе мы провели изучение состояния микроцикуляции методом ЛДФ у пациенток всех трех групп (основной, сравнения и контрольной).

Как уже ранее, в гл.2.4.5, было указано, определение микроциркуляции проводилось в двух точках.

Первая располагалась на коже тыльной поверхности верхней и средней трети внутренней поверхности предплечий, вторая - на коже внутренней поверхности

верхней трети бедер. Выбор этих областей для исследования гемомикроциркуляции был обусловлен тем, что они относительно бедны артериовенулярными анастомозами, поэтому в большей степени отражают кровоток в нутритивном русле [62].

В нашем исследовании определялись только базальные параметры микроциркуляции без использования функциональных проб.

Для диагностической оценки использовались обработанные с помощью вейвлет-преобразования параметры микроциркуляции: эндотелиальный (Э/М), нейрогенный (Н/М), миогенный (М/М), сердечный (С/М) и дыхательный (Д/М), нормированные по показателю микроциркуляции и вычислявшиеся по формуле: $А_{мах}/М*100\%$, где $А_{мах}$ – максимальная амплитуда ритмов, М – показатель перфузии (перф. ед), СКО – среднее квадратичное отклонение, К вар. - коэффициент сдвига (%).

Активные факторы контроля микроциркуляции (факторы, непосредственно воздействующие на систему микроциркуляции) – это эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции просвета сосудов, тонуса сосудов. Эти факторы контроля регуляции моделируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются через ее мышечный компонент. Диагностическое значение эндотелиальных колебаний заключается в оценке эндотелиальной дисфункции по относительному изменению амплитуд колебаний вблизи 0,01 ГЦ.

Миогенные колебания дают информацию о состоянии мышечного тонуса прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло, то есть это сокращения гладких мио-

цитов, то есть амплитуда миогенных колебаний отражает частоту сокращений гладких миоцитов.

Нейрогенные колебания отражают работу альфа-1 адренорецепторов, связанных с выбросом медиаторов, вызывающих сокращения гладких миоцитов, являются показателями периферического сопротивления артериол. Увеличение амплитуд нейрогенных колебаний является индикатором снижения сопротивления и возможного усиления кровотока по артериовенулярному шунту при повышении миогенного тонуса.

Пассивные факторы - сердечный и дыхательный компоненты указывают на связь с артериальным и венулярным звеном гемоциркуляции, т.е. на пульсовую волну со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен [50, 62, 166]. Они увеличиваются только в зависимости от активных факторов.

Проведено сравнение данных ЛДФ-грамм у пациенток исследуемых групп до начала прегравидарной терапии (табл.14, 15, рис. 19, 20).

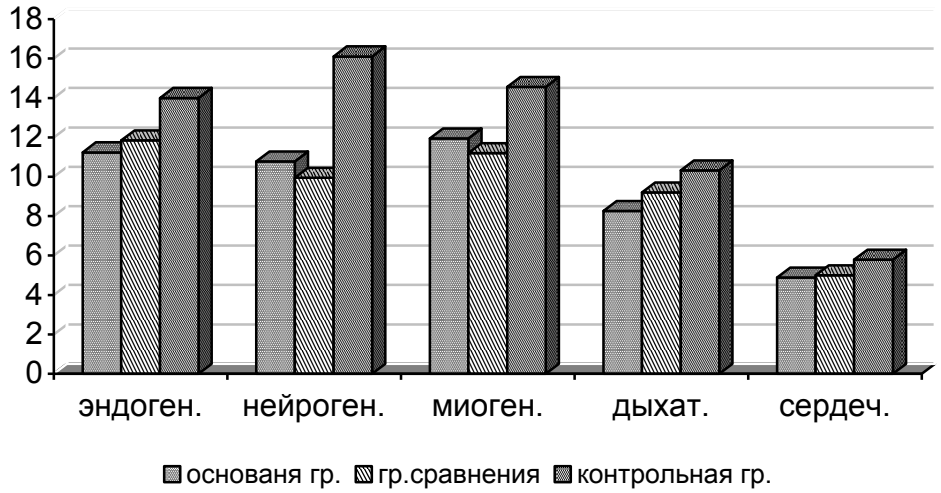

Рисунок 19. Амплитудно-частотный анализ ЛДФ-грамм на коже предплечья у пациенток до начала терапии

Таблица 14

Показатели ЛДФ-грамм на коже предплечья наблюдаемых пациенток до начала лечения

Параметры	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=110)	Контрольная группа (n=60)
М,перф.ед.	16,55±0,84	17,05±0,95	16,75±0,83
СКО,перф.ед	4,32±0,15*	4,25±0,14*	4,84±0,12
К вар.,%	26,1±1,62	25,55±1,13	28,9±1,78
Эндотелиальные колебания	11,24±0,41*	11,85±0,26*	14,0±0,61
Нейрогенные колебания	10,78±0,38*	9,95±0,85*	16,11±0,77
Миогенные колебания	11,95±0,47*	11,20±0,75*	14,56±0,65
Дыхательные колебания	8,26±0,17*	9,20±0,10*	10,33±0,32
Сердечные колебания	4,89±0,1*	5,00±0,20*	5,8±0,04

Примечание: * - p<0,05, достоверность относительно группы контроля

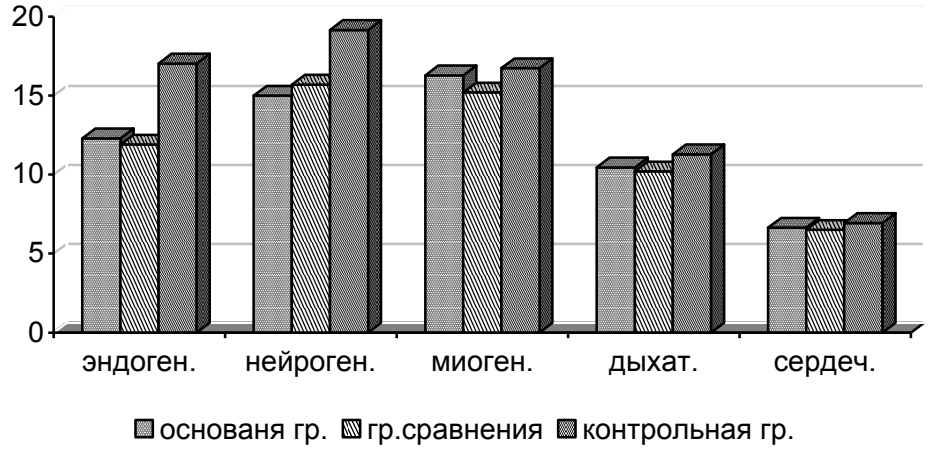

Рисунок 20. Амплитудно-частотный анализ ЛДФ-грамм на коже бедра у пациенток до начала терапии

Таблица 15

Показатели ЛДФ-грамм на коже внутренней поверхности бедра у наблюдаемых пациенток до лечения

Параметры	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=110)	Контрольная группа (n=60)
М,перф.ед.	13,48±0,59	14,00±0,65	13,55±0,57
СКО,перф.ед	4,34±0,15	4,05±0,54	4,25±0,16
К вар.,%	32,2± 2,11	29,15±1,10	31,36±1,98
Эндотелиальные колебания	12,3±0,5*	11,90±0,60*	17,03±0,85
Нейрогенные колебания	15,0±0,72*	15,70±0,45*	19,16±1,01
Миогенные колебания	16,28±0,82	15,20±0,85	16,74±0,82
Дыхательные колебания	10,45±0,35	10,20±0,40	11,29±0,39
Сердечные колебания	6,64±0,04*	6,50±0,10*	6,93±0,05

Примечание: * - $p<0,05$, относительно группы контроля

Как видно из представленных таблиц и рисунков, средние значения величины перфузии тканей (М, СКО, Kv), а также все показатели амплитудно-частотного анализа (АЧА) в группе пациенток с привычным выкидышами в анамнезе ниже, чем в группе контроля, причем нормированные по показателю микроциркуляции (ПМ) эндотелиальный, нейрогенный, миогенный, дыхательный компоненты имели достоверное отличие ($p<0,05$). Снижение амплитуды эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний говорит о повышении тонуса сосудов, и, чем он выше, тем ригиднее сосудистая стенка, тем меньше влияние пассивных механизмов (сосудистый спазм). Очень важный аспект воздействия неблагоприятных факторов на микроциркуляторное русло заключается в достоверной разнице, в частности, активных факторов контроля МКЦ (Э/М, Н/М, М/М).

Значительно более низкие значения эндотелиальных колебаний в основной группе и группе сравнения свидетельствуют о наличии гипоксически-ишемических изменениях в тканях и срыве цепочки «физиологических ответов»: повышение миогенного тонуса прекапилляров приводит к уменьшению диаметра сосудов, при этом, в свою очередь, возрастают сдвиговые напряжения на сосудистую стенку, что вызывает высвобождение эндотелием оксида азота, который препятствует вазоконстрикторному эффекту и снижает гипоксию тканей [62, 166]. Достоверное снижение амплитуды нейрогенных колебаний у пациенток из основной группы и группы сравнения, по-видимому, является индикатором увеличения сопротивления и возможного увеличения кровотока по артериовенулярному шунту, что тоже говорит о гипоксических изменениях в тканях. Не менее важные изменения регистрируются в миогенном компоненте микроциркуляции. Следует учитывать, что миогенные регуляции в чистом виде локализованы на прекапиллярах и сфинктерах, эндотелиальные регуляции диаметра сосудов затрагивают преимущественно прекапиллярное звено.

При увеличении амплитуды миогенных колебаний через сложные взаимоотношения активных и пассивных факторов регуляции МКЦ происходит снижение гипоксии, и, наоборот, при их снижении – усугубляется кислородное голодание. Достоверное снижение амплитуды миогенных колебаний у пациенток с неблагоприятным репродуктивным анамнезом свидетельствует об определенном «кислородном голодании» тканей. Этот факт указывает на необходимость включения в комплекс лечебных мероприятий в прегравидарном периоде процедур, направленных на улучшение микроциркуляции тка-

ней и тканевого дыхания, а также укрепления функции сердечно-сосудистой системы.

Дыхательные и сердечные колебания также оказались достоверно ниже в группах пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению с группой контроля. Эти данные позволяют полагать, что у пациенток с неблагоприятным репродуктивным анамнезом наблюдается изменения многих компонентов микроциркуляции.

Таким образом, проведенные нами исследования и полученные результаты дают основания полагать, что параметры микроциркуляции кожи, определенные методом ЛДФ, несмотря на определенные технические трудности при исполнении, имеют достоверные различия у пациенток с привычными выкидышами в сравнения с физически здоровыми женщинами с благоприятным репродуктивным анамнезом.

В ходе дальнейшего исследования мы изучили состояние микроциркуляции у пациенток после проведения прегравидарной терапии. Результаты этого этапа исследования представлены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16

Показатели ЛДФ-грамм на коже предплечья наблюдаемых пациенток после лечения

Параметры	Основная группа (n=120)		Группа сравнения (n=110)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	2	3	4	5
М,перф.ед.	16,55±0,84	17,05±0,80	17,05±0,95	17,85±0,90
СКО,перф.ед	4,32±0,15	5,00±0,15*	4,25±0,14	4,80±0,10*
К вар.,%	26,1±1,62	27,9±1,20	25,55±1,13	28,0±1,00
Эндотелиальные колебания	11,24±0,41	14,50±0,85*	11,85±0,26	14,30±0,70*
Нейрогенные колебания	10,78±0,38	16,50±0,95*	9,95±0,85	16,30±0,90*

1	2	3	4	5
Миогенные колебания	11,95±0,47	14,95±0,45*	11,20±0,75	14,45±0,65*
Дыхательные колебания	8,26±0,17	10,70±0,70*	9,20±0,10	10,45±0,35*
Сердечные колебания	4,89±0,1	6,00±0,35*	5,00±0,20	5,90±0,20*

Примечание: * - p<0,05, относительно показателей до начала лечения

Таблица 17

Показатели ЛДФ-грамм на коже внутренней поверхности бедра у наблюдаемых пациенток после лечения

Параметры	Основная группа (n=120)		Группа сравнения (n=110)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
М,перф.ед.	13,48±0,59	13,95±0,35	14,00±0,65	13,85±0,60
СКО,перф.ед	4,34±0,15	4,60±0,25	4,05±0,54	4,50±0,45
К вар.,%	32,2± 2,11	34,02±1,02	29,15±1,10	33,10±0,95
Эндотелиальные колебания	12,3±0,5	17,50±0,95*	11,90±0,60	16,90±1,20*
Нейрогенные колебания	15,0±0,72	19,45±0,95*	15,70±0,45	19,20±1,00*
Миогенные колебания	16,28±0,82	16,95±0,50	15,20±0,85	16,85±0,60
Дыхательные колебания	10,45±0,35	11,05±0,54	10,20±0,40	11,30±0,52
Сердечные колебания	6,64±0,04	7,15±0,15*	6,50±0,10	7,00±0,10*

Примечание: * - p<0,05, относительно показателей до начала лечения

Как видно из представленных таблиц, проведенная прегравидарная терапия была эффективной и способствовала снижению перфузии крови, повышало резервные возможности кровотока, нормализовало реакцию микроциркуляторного русла на внешние раздражители, при этом более лучшие результаты наблюдались после санаторно-курортного лечения.

***

Резюмируя в целом представленные в гл.4 данные, следует, что современные иммунно-химические и инструменталь-

ные методы исследования показали эффективность проведенного санаторно-курортного лечения пациенток с привычным невынашиванием беременности. Комплекс лечебных мероприятий проведенных в условиях центра «Тинаки» позволил повысить адаптационные возможности организма пациенток с неблагоприятным репродуктивным анамнезом.

Глава 5.
ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ

5.1. Алгоритм прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности

Прегравидарная подготовка (от лат. gravida— беременная, pre — предшествующий) — это комплекс диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, направленных на оценку состояния здоровья и подготовку сексуальных партнёров к зачатию, последующему вынашиванию беременности и рождению здорового ребёнка; обеспечение оптимального уровня их физической и психологической готовности к наступлению беременности [88]. Термин «прегравидарная подготовка» используют только в нашей стране, зарубежный аналог — «преконцепционная подготовка», или «преконцепция» (англ. conceptus — оплодтворённое яйцо, продукт зачатия) [213]. Преконцепционное консультирование необходимо проводить всем женщинам, однако для пациенток имеющих два и более выкидыша должен быть особый порядок организации прегравидарной подготовки [92].

Мы придерживаемся мнения о том, что наилучший период для наступления последующей беременности – это промежуток между 3-6 месяцами после самопроизвольного выкидыша.

Изменения интергенетического интервала от указанного, по нашим наблюдениям, достоверно не влияет на реализацию репродуктивной функции и не улучшает гестационные исходы.

По нашему мнению, алгоритм прегравидарной подготовки для пациенток с привычным невынашиванием должен состоять из нескольких этапов и быть следующим (рис.21).

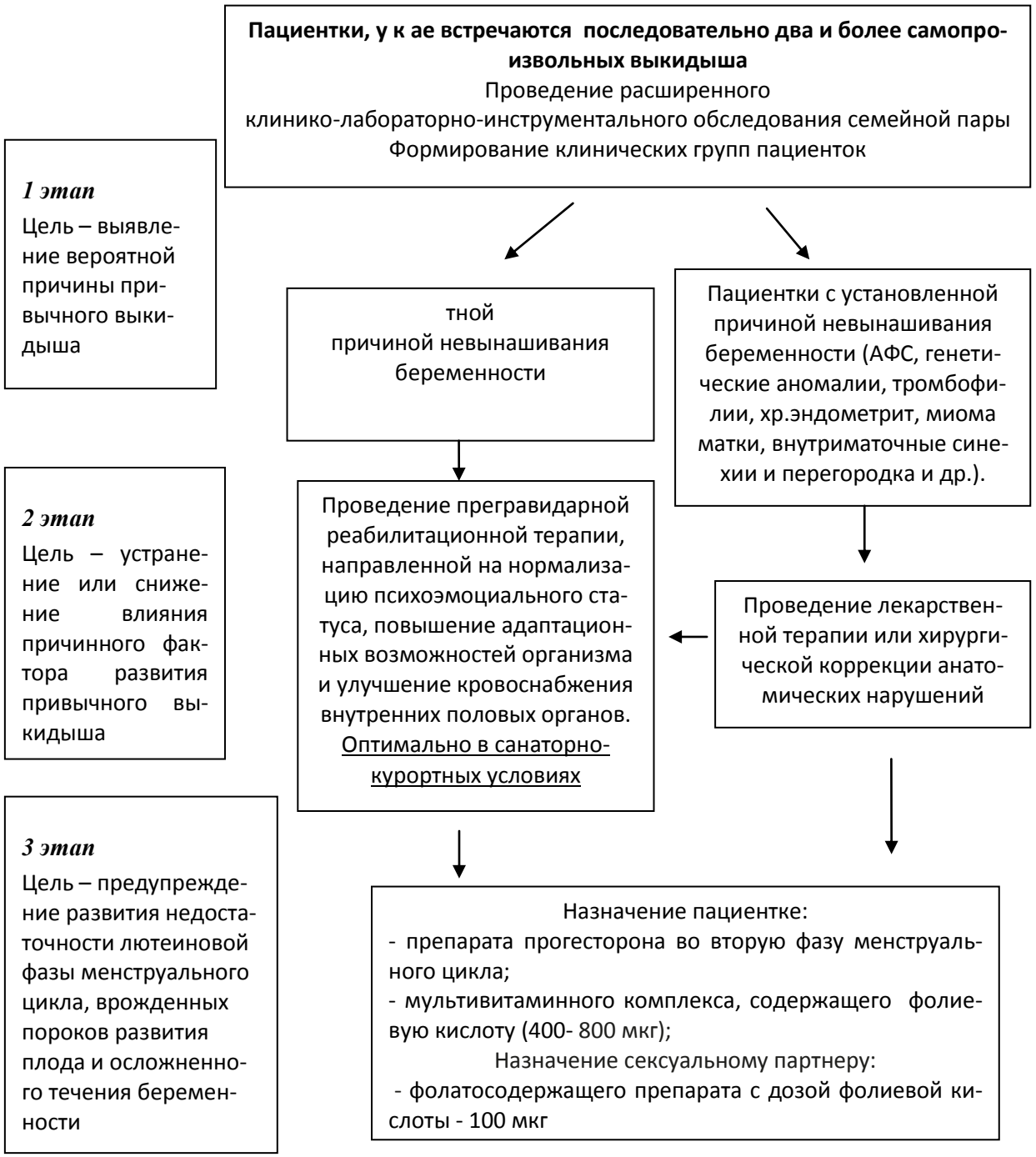

Рисунок 21. Алгоритм прегравидарной подготовки для пациенток с привычным невынашиванием беременности

Целью 1-го этапа предлагаемого оптимизированного алгоритма является выявление вероятной причины привычного выкидыша.

Для этого необходимо проведения углубленного обследования пациенток, у которых в анамнезе встречались последовательно два и более самопроизвольных выкидыша.

По результатам расширенного клинико-лабораторно-инструментального обследования пациенток с привычным невынашиванием беременности разделяют на две клинические группы.

Первую группу составляют женщины с установленной причиной невынашивания беременности, т.е. у которых достоверно установлены хромосомные аномалии, тромбофилии, АФС, хронический эндометрит, анатомические нарушения органов репродуктивной системы и др.).

Другую группу формируют женщины с неустановленной причиной привычного выкидыша, т.е. у которых, несмотря на проведение комплексного и полного обследования, не обнаружены достоверно значимые факторы, способствующие неоднократному прерыванию беременности.

Целью 2-го этапа является устранение или снижение влияния причинного фактора развития привычного выкидыша.

Для пациенток, у которых была установлена этиология самопроизвольного выкидыша, назначается специфическая (с учетом выявленного этиологического фактора) медикаментозная (лекарственная) терапия или проводится хирургическая коррекция анатомических нарушений (удаление субмукозного узла, рассечение внутриматочной перегородки, устранение цервикальной недостаточности и др.).

Пациенткам с неустановленной этиологической причиной привычного выкидыша назначается прегравидарная реабилитационная терапия, направленная на нормализацию психоэмоционального статуса, повышение адаптационных возможностей организма и улучшение кровоснабжения внутренних половых органов. По нашему мнению, таковую терапию перед планируемой беременностью лучше проводить с временным разобщением семейного и профессионального круга общения пациентки в условиях её санаторно-курортного пребывания.

Целью 3-го этапа является предупреждение развития недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, врожденных пороков развития плода и осложненного течения беременности.

Для этого всем женщинам с привычным невынашиванием беременности назначается один из препаратов прогестерона во вторую фазу менструального цикла и фолатосодержащий препарат с дозой фолиевой кислоты 400-800 мкг/сут.

Недостаточная функция желтого тела, сопровождается снижением выработки прогестерона и формированию неполноценного эндометрия [139, 158, 225]. Кроме того, следует отметить, что по данным некоторых авторов (Check J. H. et al. (2013); Haas D. M. et al. (2013); Wetendorf M. et al. (2012)) недостаточная выработка прогестерона желтым телом является причиной развития первичной плацентарной недостаточности [158, 225, 172]. Поэтому женщинам с привычным невынашиванием беременности необходима заместительная прогестероновая терапия не только во вторую фазу менструального цикла, но и продолжение в первом триместре гестационного периода. Прогестиновая поддержка ранних сроков беременности (дидрогестерон или микронизированный прогес-

терон) дополнительно позволяет корригировать иммунный баланс Th_1/Th_2, перенастраивая иммунную систему в направлении противовоспалительного типа иммунного ответа (Th_2) на имплантирующееся плодное яйцо [154, 178, 184, 222, 224].

Дополнительный приём фолатов в периконцепционный период позволяет добиться снижения риска рождения ребенка с врожденными дефектами нервной трубки и сердечно-сосудистой системы, уменьшить риск преждевременных родов, преэклампсии и преждевременной отслойки плаценты [163-165, 191, 221, 227]. Целесообразно поступление фолатов из витаминного комплекса, содержащего витамины B_6 и B_{12}, так как указанные витамины необходимы для полного завершения фолатного цикла [83]. Кроме того, повышение дозировки фолиевой кислоты до 800 мкг в составе мультивитаминного комплекса улучшает в 2-3 раза профилактический результат в сравнении с приемом только фолатов в дозе 400 мкг в сутки [163].

Мы придерживаемся мнения о том, что в супружеской паре целесообразным является прием фолатов также и мужчине, т.к. существуют данные о том, что каждые 100 мкг ежедневного потребления фолатов снижают долю аномальных сперматозоидов в среднем на 3,6% [77].

Таким образом, предложенный нами оптимизированный алгоритм прегравиданой подготовки пациенток с привычным невынашиванием беременности удобен для практических врачей, т.к. наглядно показывает порядок действий, необходимых для подготовки организма женщины к предстоящей беременности. Четко сформулированные цели каждого этапа представленного алгоритма делают понятным и логически обоснованным проведения необходимых преконцепционных мероприятий,

направленных на снижение гестационных осложнений для матери и плода.

5.2. Влияние реабилитационной терапии в условиях центра «Тинаки» на исходы беременности и родов у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе

Проведение прегравидарной подготовки пациенток с привычным невынашиванием беременности нами проводиться согласно оптимизированному и представленному в гл.5.1 алгоритму. При установлении этиологической причины регулярных выкидышей проводится специальное лекарственное или оперативное лечение. Вместе с тем, пациентки, у которых не была установлена причина выкидышей, не могут оставаться без должного внимания. Они должны в период подготовки к предстоящей беременности получать реабилитационную терапию (2.3).

В предыдущих главах (гл.3.3 и гл.4) мы оценили с помощью психологического тестирования и на основании лабораторно-инструментальных данных эффективность проведения прегравидарной подготовки пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии в различных лечебно-профилактических условиях. В данном разделе исследования мы проанализировали у наблюдаемых пациенток исходы беременности и родов.

Следует напомнить, что пациентки с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии были разделены на клинические группы в зависимости от места проведения прегравидарной подготовки. Пациентки из основной группы и

сравнения были сопоставимы по возрасту, соматической и гинекологической патологии (гл.2.2).

Основную группу образовали 120 пациенток, которые получали прегравидарную терапию в условиях центра «Тинаки».

Группу сравнения - составили 110 пациенток, которые получали прегравидарное лечение в амбулаторных условиях (в условиях дневного стационара ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» и женских консультаций г. Астрахани).

Контрольная группа в данном разделе была сформирована из 90 беременных женщин, у которых в анамнезе встречались два и более самопроизвольных выкидыша неясной этиологии и которым не проводилась прегравидарное консультирование и лечение.

Следует отметить, что пациенткам из основной группы и группы сравнения рекомендовался прием препарата прогестерона во вторую фазу менструального цикла с обязательным продолжением в первом триместре беременности, а также прием витаминно-минерального комплекса «Элевит» (по 1 таб. х 1 р. в день) с дозой фолиевой кислоты 800 мкг/сут. Кроме того, сексуальному партнеру наблюдаемой пациентки до установления факта беременности рекомендовался прием фолиевой кислоты в суточной дозе 100 мкг.

Результаты проведенного анализа показали следующее.

Наступление беременности в первые три месяца после завершения прегравидарной терапии произошло у подавляющего большинства пациенток, а именно у 116 (96,7%) из 120 женщин основной группы и 107(97,3%) из 110 женщин группы сравнения. Вероятно, что быстрому наступлению беременности после преконцепционной подготовки способствовали сле-

дующие факторы: позитивный психологический настрой женщины, улучшение адаптационных возможностей организма, прогестероновая поддержка второй фазы цикла и положительное влияние фолиевой кислоты на показатели сперматогенеза полового партнера.

В дальнейшем исходы беременности были проанализированы у оставшихся под наблюдением пациенток: 116 женщин основной группы и 107 человек группы сравнения. Еще раз следует отметить, что контрольная группа состояла из 90 беременных, которые в анамнезе имели два и более выкидыша и которые не обращались до настоящей беременности за медицинской помощью, а потому им не проводилась прегравидарная подготовка к последующему гестационному периоду.

На рис.22 представлены основные осложнения первой половины гестационного периода. Следует отметить, что чаще всего осложнения беременности носят сочетанный характер у одной и той же пациентки. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что почти у ⅓ (25%) пациенток из контрольной группы имело место прерывание беременности в различные сроки беременности. Этот еще раз подчеркивает необходимость проведения санитарно-просветительной работы среди населения по вопросу необходимости проведения преконцепционного консультирования для любой женщины и в особенности для тех, у которых уже встречались случаи прерывания беременности.

В основной группе и группе сравнения прерывание беременности в сроке до 10 недель беременности было в немногочисленных случаях (у 4 чел. (3,1%) и 3 чел. (2,7%) соответственно по группам) и возможно было связанно с гибе-

лью плода после перенесенной респираторно-вирусной инфекцией.

Рисунок 22. Основные осложнения первой половины гестационного периода

Наряду с указанным, из представленной диаграммы видно, что ранний токсикоз и угроза прерывания беременности у пациенток основной группы встречались в 3 и 2 раза реже, чем у женщин группы сравнения (у 24 чел. (19,7%) основной группы, 65 чел. (59,1%) группы сравнения и 71 чел. (78,9%) контрольной группы), а также 4 и 7 раза меньше, чем в контрольной группе (у 13 чел. (10,5%) основной группы, 23 чел. (21%) группы сравнения и 66 чел. (73,3%) контрольной группы).

Известно, что одной из главных причин развития раннего токсикоза является неустойчивое нервно-психологическое состояние женщины. Ранее проведенная психоэмоциональная оценка состояния пациенток до и после прегравидарного лечения показала более лучший результат после проведенной терапии в санаторно-курортных условиях (гл.3.3). Возможно, что сохранившееся после прегравидарной терапии в цен-

тре реабилитации «Тинаки» в гестационном периоде невропсихотическая уравновешенность пациенток основной группы, в отличие от женщин группы сравнения, была более высокой и устойчивой, а потому и ранний токсикоз развивался у беременных из разных групп с разной частотой.

Дальнейшее наблюдение в виду пролонгирования беременности было продолжено за 116, 107 и 90 пациентками основной группы, группы сравнения и контрольной группы, соответственно.

На рис. 23 представлена структура осложнений второй половины беременности у наблюдаемых пациенток.

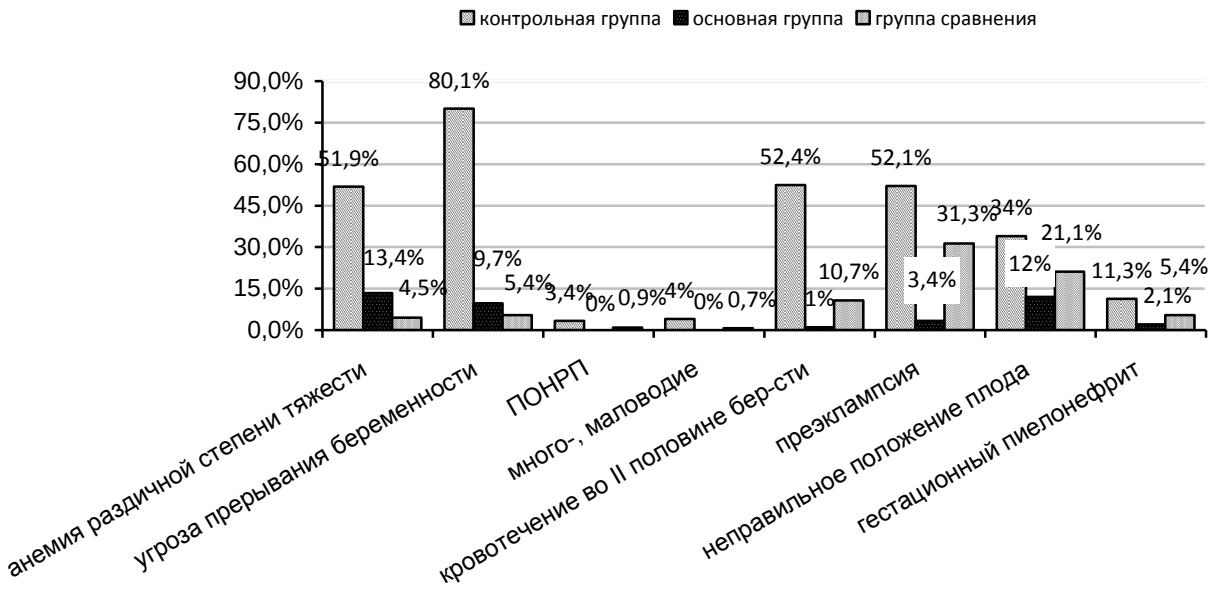

Рисунок 23. Структура осложнений второй половины беременности у наблюдаемых пациенток

Как видно из представленной диаграммы основные осложнения второй половины гестации также реже наблюдались у женщин, которые проходили реабилитационную терапию в центре «Тинаки». В частности, в основной группе в сравнении с пациентками группы сравнения и контрольной группы реже встречались: анемии различной степени тяжести – у 4,5%, 13,4% и 51,9% пациенток, соответственно; преэклампсии

различной степени у 3,4%, 31,3% и 52,1% пациенток, соответственно; угроза прерывания беременности и преждевременных родов у 5,4%, 9,7% и 80,1% пациенток, соответственно; кровотечения во второй половине беременности у 1%, 10,7% и 52,4% пациенток, соответственно. Признаки дисфункции плаценты по типу мало- и многоводия в основной группе не встречались; в группе сравнения данные признаки зафиксированы почти в 6 раз реже, чем в контрольной группе. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) также в основной группе не отмечалась. Однако в контрольной группе отмечалась в 3,4 раза чаще, чем в группе сравнения. Неустойчивое положение плода в основной группе встречалось в 2,8 и 1,8 раза реже, чем в контрольной группе и группе сравнения соответственно, при этм в контрольной группе в 1,6 раза чаще, чем в группе сравнения.

Следует отметить, что гестационный пиелонефрит, который необходимо рассматривать как осложнение беременности, в основной группе встречался в 2,6 раза реже, чем в группе сравнения и в 5,4 раза меньше, чем в контрольной группе.

Вероятно, что более высокие и подтвержденные лабораторно-инструментальными данными адаптационные возможности организма пациенток основной группы, в отличие от женщин группы сравнения, способствовали меньшему числу осложнений гестационного периода (рис.22 и 23). Вместе с тем, в целом гестационные осложнения у пациенток, у которых проводилась прегравидарная подготовка были значительно меньше, чем у беременных женщин, у которых преконцепционное консультирование не проводилось вообще.

В основной группе роды через естественные родовые пути подавляющего(80%) числа наблюдаемых пациенток. В группе сравнения настоящая беременность завершилась самостоятельными родами у 77(71,5%) женщины, операцией кесарева сечения у 30(28,5%) женщин, при этом только у 7(23,3%) роженицы из оперированных кесарево сечение выполнялось по экстренным показаниям, у остальных 23 (76,7%) беременных, родоразрешенных оперативным путем, кесарево сечение выполнялось в плановом порядке.

В контрольной группе самостоятельных родов было 31(34,2%), операций кесарево сечения – 59(65,8%), в том числе 15 (т.е. 25,2%) экстренных.

Преждевременные роды отмечены у 8 (6,9%) беременной из основной группы, у 17 (15,9%) – из группы сравнения и у 21 (23,3%) – из контрольной группы (рис. 24).

Из осложнений родов чаще всего наблюдались: несвоевременное излитие околоплодных вод – у 15 (12,9%) женщин основной группы, у 23 (21,5%) чел. – в группе сравнения и у 28 (31,1%) – в контрольной группе; нарушения родовой деятельности – 4 (3,4%), 7 (6,5%) и 12 (13,3%) наблюдений по группам соответственно. Развитие вторичной слабости родовых сил и возникшая острая гипоксия плода в родах у одной из рожениц из контрольной группы являлись показанием к наложению выходных акушерских щипцов (рис. 24).

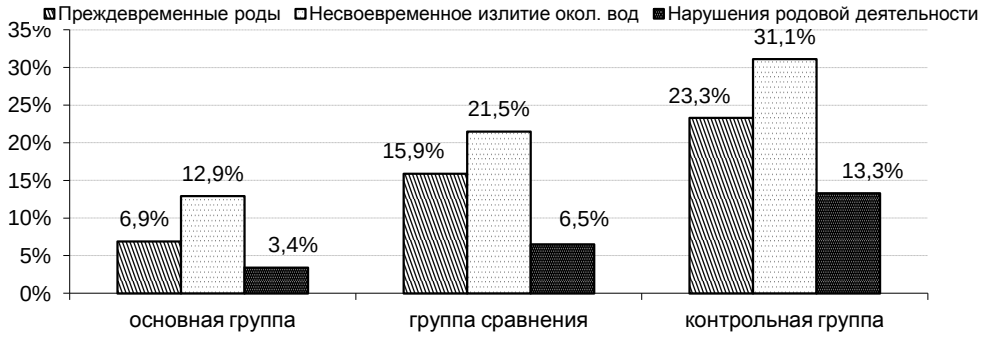

Рисунок 24. Основные осложнения в родах в сравниваемых группах

Как видно из диаграммы осложнения беременности и родов у пациенток контрольной группы и группы сравнения способствовали тому, что и частота операций кесарева сечения встречалась в этих группах чаще, чем в основной группе.

Средний гестационный срок при родоразрешении составил в основной группе 38,5±0,8 недель, в группе сравнения - 38,1±0,6 недель, в контрольной группе– 37,9±0,3 недель. Средняя масса новорожденных, родившихся в основной группе, была 3345,4±51,1 г, в группе сравнения - 3252,3±71,1 г, в контрольной группе - 3150,7±74,7 г.

Синдром задержки внутриутробного развития (СЗРП) наблюдался у 2(1,7%), 7(6,5%) и 10(11,1%) новорожденных по группам соответственно ($p<0,05$).

В основной группе недоношенным был 4(3,4%) ребенок, в группе сравнения – 9 (8,4%), а в контрольной группе - 13 (14,4%) детей ($p<0,05$).

Важно отметить, что в основной группе отсутствовали интранатальные осложнения плода, а также рождение детей в тяжелом состоянии с оценкой по шкале Апгар ниже 6 баллов.

Средняя оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой минуте в основной группе составила 7,4±0,9 балла, на пятой минуте 8,9±0,6 балла, в группе сравнения 6,9±1,0 и 8,1±0,3 баллов, а в контрольной группе - 6,2±1,0 и 7,9±0,5 баллов соответственно.

В основной группе отсутствовали дети, рожденные в состоянии асфиксии, тогда как в группе сравнения таковых было 7 (7,8%), а в контрольной – 11 (12,2%). Число осложнений раннего неонатального периода в основной группе и группе сравнения в отличие от контрольной группы наблюдалось значительно меньше, а именно почти в 2,1 раза (29,9% и 39,5% (в среднем 34,7%) против 64,1%) ($p<0,05$).

Следует отметить, что у новорожденных из основной группы такие транзиторные состояния, как физиологическая желтуха и максимальная убыль массы тела, были менее выраженными и быстрее на 2-4 дня «проходили», чем у детей из группы сравнения и контрольной группы.

Исходы беременности и родов для плода представлены на рис. 25.

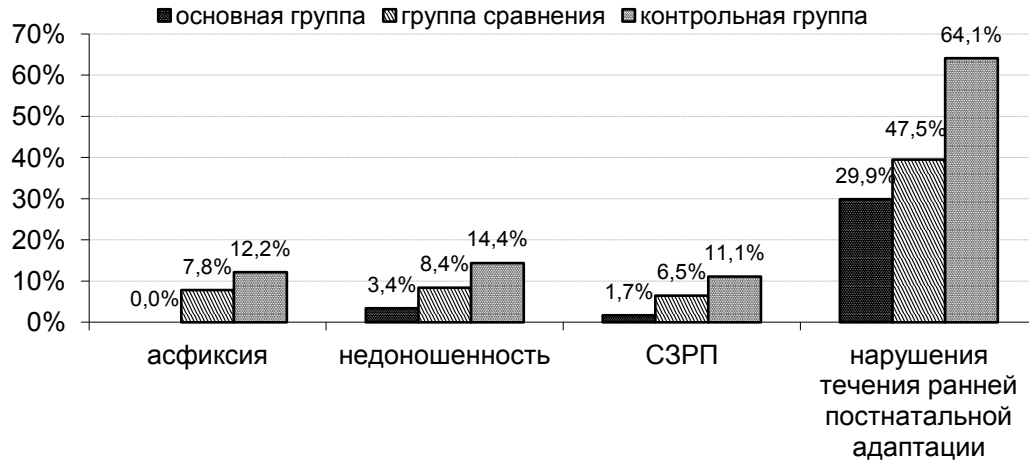

Рисунок 25. Перинатальные осложнения в наблюдаемых группах

Как из него видно наиболее благоприятные исходы наблюдались в основной группе, менее благоприятные в контрольной, что можно объяснить особенностями течения беременности и родов у женщин из указанных групп.

***

Таким образом, представленные в гл.5.2 данные убедительно показывают обоснованность проведения у женщин с неблагоприятными гестационными исходами преконцепционного консультирования, а для пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии - прегравидарной терапии. При этом наилучший исход беременности и родов для матери и плода наблюдается у женщин, которые получали реабилитационную терапию в санаторно-курортных условиях, и, в частности, в центре «Тинаки» (Астраханская область).

Глава 6.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одна из основных стратегических задач в области охраны репродуктивного здоровья населения – это создание условий для рождения здоровых детей, сохранение и укрепление здоровья женщин [33, 60, 97, 101].

В снижении акушерской и перинатальной заболеваемости и смертности большое значение имеет профилактическая направленность мероприятий, которые необходимо начинать уже в периоде подготовке к предстоящей беременности и, в особенности, у тех пациенток, у которых ранее наблюдались самопроизвольные выкидыши [89, 95].

Прегравидарное консультирование позволяет в некоторых случаях выяснить причину невынашивания беременности и провести необходимое консервативное или хирургическое ле-

чение, создающие благоприятные условия для гестационного периода [88, 95].

Вместе с тем, почти в половине клинических случаев причины невынашивания остаются неустановленными (неизвестными)[20, 113]. Поэтому важное научно-практическое значение имеет продолжение исследований по изучению различных аспектов невынашивания беременности [120].

Прегравидарная подготовка может проводиться в стационарных и амбулаторных условиях [9, 12, 120].

В Астраханской области в живописном районе, на берегу реки Волги, недалеко от городского центра располагается федеральный курортный центр «Тинаки», в котором пациентки, в том числе и с привычным невынашиванием беременности, получают комплекс специально разработанной реабилитационной терапии.

Исходя из вышеперечисленного, в проводимом нами исследовании была поставлена цель – улучшить акушерские и перинатальные исходы беременности у пациенток с привычным невынашиванием неясной этиологии с использованием лечебных санаторно-курорных факторов центра «Тинаки».

Наши исследования проводились по многоэтапной программе.

На первом этапе ретроспективно было проведено изучение частоты встречаемости и структуры привычного невынашивания беременности у женщин, постоянно (более 10 лет) проживающих в Астраханской области. Для этого были проанализированы медицинские амбулаторные карты 480 пациенток, которые обращались в ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции» г.Астрахани, по поводу двух и более выкидашей подряд.

На втором этапе было проведено проспективное исследование, в ходе которого до и после прегравидарного лечения у пациенток с привычным невынашиванием беременности изучались: психоэмоциональное состояние, активность окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов, а также проводилась кожная лазерная доплеровская флоуметрия. Кроме того у пациенток с клиническими признаками бактериального вагиноза изучалось влияние пелоидотерапии на микробиоценоз и состояние местного иммунитета влагалища.

В ходе проспективного исследования были сформированы три группы наблюдения. Первую, основную группу образовали 120 пациенток, которые получали прегравидарную терапию в условиях центра «Тинаки». Вторую – группу сравнения - составили 110 пациенток, которые получали прегравидарное лечение в амбулаторных условиях. Третью - контрольную группу – сформировали 60 пациенток, отобранных при профосмотрах, не имеющих отягощенную соматическую патологию и неблагоприятный репродуктивный анамнез. Медикаментозная прегравидарная терапия (прием препаратов прогестерона и фолатосодержащих мультивитаминных средств), проводимая в условиях санатории и женской консультации была одинаковой.

На третьем этапе были изучены исходы беременности у пациенток с привычным невынашиванием неясной этиологии, у которых подготовка к последующему гестационному периоду проводилась в условиях круглосуточного пребывания в центре реаблитации «Тинаки» или в амбулаторных условиях (ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», женской консультации Клинического родильного дома г.Астрахани).

Исследования особенностей течения и структуры осложнений беременности в различных географических регионах привлекают многих ученых [3, 41, 111].

В своей работе, мы провели ретроспективный анализ причин привычного невынашивания беременности у пациенток, которые более 10 лет постоянно проживают в Астраханской области (гл.3.1.).

Наши исследования показали, что два и более выкидыша встречаются у 1% женщин, имеющих желанную беременность. Аналогичные статистические данные приводятся большинством отечественных и зарубежных ученных [1, 149]. Вместе с тем, ряд авторов указывают на повышение частоты встречаемости привычного невынашивания в последние годы достигающего по некоторым территориям до 3-5 %, несмотря на многочисленные и высокоэффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы [24, 103, 104].

Согласно результатам нашего ретроспективного исследования более высокая частота самопроизвольных выкидышей встречается в тех районах Астраханской области, где сосредоточены крупные промышленные предприятия (Ахтубинский, Наримановский и Приволжский районы), реже – в сельскохозяйственных районах области (Черноярский и Икрянинский). Другие авторы также указывают на влияние экологической обстановки на увеличение не только соматической, но и акушерско-гинекологической патологии, в том числе и в изучаемом регионе [3, 23, 36].

Среди основных причин привычного невынашивания среди астраханских женщин встречается: эндокринные, анатомические, инфекционные факторы, АФС, наследственные тромбофилии. Аналогичную структуру невынашивания беременности

приводят такие авторы как В.М.Сидельникова, Г.Т.Сухих (2010), А.Н.Юсупова, А.В.Ан (2010)[103, 104, 133, 229, 230]. Вместе с тем, другие авторы указывают на хромосомные нарушения как основную причину самопроизвольных выкидышей [24, 156].

Наряду с указанным мы подтверждаем данные других исследователей о том, что в большинстве клинических случаев причину самопроизвольного прерывания беременности установить не удается.

В литературе не достаточно полно отражены социально-медицинские факторы пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии. Согласно нашим данным, указанные пациентки испытывают достаточно высокие психологические нагрузки как на работе, так и в семье, при этом многие из них имеют высокую профессиональную квалификацию и положение, а частые выкидыши приводят к личностным конфликтам в семье (гл.3.2).

На большие эмоциональные нагрузки у пациенток с невынашиванием беременности обращают внимание и зарубежные исследователи [195, 200, 204]. Следовательно, психоэмоциональная неустойчивость беременной, может быть одним из факторов развития самопроизвольного выкидыша, как через участие ЦНС в формировании общего адаптационного процесса и регуляции кровоснабжения, так и через влияния на изменение метаболизма в клетках и тканях организма [10, 13, 21, 67, 131, 209].

Вместе с тем, другие ученые отмечают неблагоприятную роль социальной дизадаптации и нервно-психологической неустойчивости беременной в развитии любой акушерской патологии [60, 97, 101].

В доступной нам литературе, мы не встречали работ, в которой изучалось психоэмоциональное состояние пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии в прегравидарном периоде. Поэтому в ходе выполнения настоящего диссертационного исследования у пациенток из сравниваемых групп до и после прегравидарной реабилитационной терапии мы изучали психическое состояние, физическую активность, социальное и ролевое функционирование (гл. 3.3).

Результаты наших исследований показали, что наряду с выраженностью всех симптомов, отражающих психологическое состояние пациенток с привычным невынашиванием беременности, в личностной характеристике пациенток преобладают фобические, депрессивные, ипохондрические расстройства, а также беспокойство, напряжение и нарушение сна.

Выявленные изменения свидетельствуют о том, что в прегравидарном периоде для женщин, ранее имевших самопроизвольные выкидыши, важным является проведения мероприятий и создание условий, которые были бы направлены на нормализацию психологического состояния пациенток. Безусловно, что наиболее оптимальные условия для проведения психотерапии имеются в период нахождения женщины в санаторно-курортных условиях. Это и было доказано в ходе исследования.

Самооценка беременной качества жизни, которое включало оценку психического состояния, физической активности, социального и ролевого функционирования свидетельствовала о достоверно более заметном положительном влиянии проводимого лечения в основной группе, т.е. в условиях санаторно-курортного пребывания (гл.3.3).

Согласно данным современной литературы, при невынашивании беременности наблюдается нарушение адаптационно-компенсаторных реакций организма женщины к гестационному процессу [10, 21, 131].

После проведения анализа данных литературы по клинической и лабораторной цитохимии мы предположили, что нарушения адаптационных процессов в организме будут находить отражение в процессах внутриклеточного метаболизма. Известно, что метаболическая дисфункция в организме отражаются на ферментативном статусе лимфоцитов [39, 40, 91]. Поэтому для проверки своих рассуждений мы изучили активность окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов крови (СДГ и α-ГФДГ) у наблюдаемых пациенток (гл. 4.1).

Результаты проведенного исследования показали, что у пациенток контрольной группы (общефизически здоровых, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза) наблюдается достаточно высокая (в сравнении с другими группами) активность митохондриальных энергообразовательных процессов. Высокая энзимная активность лимфоцитов свидетельствует о хорошей адаптации организма к предстоящей беременности.

У обследованных пациенток других групп (основной и сравнения) установлен достаточно большой интервал в значениях окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов периферической крови. В каждой из указанных групп были как пациентки с низкой активностью СДГ и α-ГФДГ, так и те, у которых обнаруживались разнонаправленные значения указанных ферментов. Например у некоторых пациенток на фоне достаточной активности СДГ отмечена сниженная активность α-ГФДГ, и наоборот, у других на фоне низкой актив-

ности СДГ определялась относительно высокая активность α-ГФДГ.

Повторное цитохимическое исследование после проведенной прегравидарной терапии показало, что у пациенток основной группы и группы сравнения значения ферментативной активности лимфоцитов были близкими к значениям, имеющимся у женщин контрольной группы, как по интервалу чисел, так и по их медиане. Это являлось доказательством эффективности проведенной прегравидарной терапии у пациенток из сравниваемых групп.

Следовательно, результаты проведенного исследования на данном этапе (гл.4.1) свидетельствовали о том, что определение активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов у пациенток можно использовать для контроля за эффективностью прегравидарной терапии и определения благополучного общефизического состояния пациентки к предстоящей беременности.

В последние годы все больше появляется работ, в которых указывается на то, что БВ является одним из факторов самопризвольных выкидашей, а также преждевременного излития околоплодных вод и начала преждевременных родов [19, 33, 90, 106, 129, 202, 206, 231]. Из указанного становится понятным важность устранения дисбиоза влагалища до планируемой беременности.

Учитывая, что у некоторых наблюдаемых нами пациенток были обнаружены диагностические критерии по Амселю, мы посчитали необходимым провести у них лечение БВ в прегравидарном периоде (гл.4.2).

Эти пациентки получали стандартную двухэтапную терапию, включающую на 1 этапе применение суппозиториев, со-

держащих метронидазол, на 2 этапе – использовании вагинальных свечей, содержащих лактобактерии.

Пациенткам с БВ из основной группы, после проведенния указанного лечения, дополнительно назначалась пелоидотерапия, которая включала применение влагалищных тампонов с лечебной грязью "Тинакская", а также санацию влагалища минеральной водой "Тинакская" после удаления грязевых тампонов.

Пациентки из группы сравнения получали только стандартную двухэтапную терапию.

Результаты проведенного исследования показали, что показатели дисбиоза влагалища при применении пелоидотерапии были лучше, чем при применении стандартной схемы лечения БВ. Применение грязи и минеральной воды "Тинакская" способствуют нормализации микрофлоры влагалища и сохранению пула лактобацилл на высоком уровне. Кроме того, результаты иммунологического исследования показали, что у женщин, на фоне применения лечебной грязи "Тинакская", показатели местного иммунитета быстро нормализовались и сохранялись в течение всего периода наблюдения, что доказывает иммуномодулирующий эффект грязелечения.

На положительные свойства в устранении дисбиоза влагалища лечебной грязи «Тинакская», указывают и другие исследователи [59, 130].

В последние годы в различных областях медицины для диагностики нарушений микроциркуциркуляции стал широко использоваться метод ЛДФ. Так, достаточно хорошо изучены возможности ЛДФ в стоматологии [11, 28, 34, 76], гастроэнтерологии [16, 27, 54, 97], кардиологии [17, 65],

травматологии и ортопедии [55, 63, 109, 110], и очень мало в акушерстве и гинекологии [30, 82].

Как ранее уже было отмечено, по данным ряда авторов, невынашивание беременности может развиваться при нарушениях адаптационно-компенсаторных механизмов в организме женщины, которые, как правило, проявляются в изменениях периферического звена кровообращения [66, 125].

Наши исследования (гл.4.3) показали, что параметры микроциркуляции кожи, определенные методом ЛДФ, у пациенток с невынашиванием беременности неясной этиологии, имеют достоверные различия в отличие от женщин с благоприятным физическим состоянием.

Проведенная прегравидарная терапия для наблюдаемых пациенток с привычным невынашиванием беременности была эффективной и способствовала снижению перфузии крови, повышало резервные возможности кровотока, нормализовало реакцию микроциркуляторного русла на внешние раздражители. Это все находило отражение на ЛДФ-граммах. Поэтому, основываясь на результатах нашего исследования следует, что, наряду с другими методами, с помощью проведения ЛДФ у пациенток с привычным невынашиванием беременности можно также оценивать эффективность проведенной реабилитационной прегравидарной терапии, а значит, применение данного инструментального метода исследования можно успешно и широко использовать на практике.

Преконцепционное консультирование необходимо проводить всем женщинам, однако для пациенток имеющих два

и более выкидыша должен быть особый порядок организации прегравидарной подготовки [88, 92, 213].

Нами разработан алгоритм прегравидарной подготовки для пациенток с привычным невынашиванием, состоящий из нескольких этапов (5.1).

На 1-ом этапе предложенного алгоритма проводятся диагностические мероприятия по выявлению причины привычного выкидыша.

По результатам расширенного клинико-лабораторно-инструментального обследования пациенток с привычным невынашиванием их разделяют на две клинические группы.

Одну из групп составляют женщины с установленной причиной невынашивания беременности, другую группу формируют женщины с неустановленной причиной привычного выкидыша.

На 2-ом этапе алгоритма проводятся мероприятия по устранению или снижению влияния причинного фактора развития привычного выкидыша.

Для пациенток, у которых была установлена причина самопроизвольного выкидыша назначается с учетом выявленного этиологического фактора лекарственная терапия или проводится хирургическая коррекция анатомических нарушений.

Пациенткам с неустановленной этиологической причиной привычного выкидыша назначается прегравидарная реабилитационная терапия, направленная на нормализацию психоэмоционального статуса, повышение адаптационных возможностей организма и улучшение кровоснабжения внутренних половых органов. По нашему мнению, таковую терапию перед планируемой беременностью лучше проводить с временным разобщением семейного и профессионального круга общения пациентки в условиях её санаторно-курортного пребывания.

На 3-ем этапе алгоритма проводятся мероприятия, направленные на предупреждение развития недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, врожденных порок развития плода и осложненного течения беременности.

Для этого, всем женщинам с привычным невынашиванием беременности назначаются: один из препаратов прогестерона во вторую фазу менструального цикла и фолатосодержащий препарат с дозой фолиевой кислоты в суточной дозе 400–800 мкг.

Как ранее нами указывалось, положительный эффект прегравидарной терапии для пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии был подтвержден клинико-лабораторно-инструментальными данными, проводимыми в период динамического наблюдения за ними. Кроме этого, мы проанализировали исходы беременности и родов у наблюдаемых пациенток, которые получали прегравидарную терапию в различных лечебно-профилактических условиях (гл. 5.2.).

Результаты проведенного анализа показали, что акушерские и перинатальные исходы были значительно лучше у тех пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии, которые получали прегравидарную подготовку в санаторно-курортных условиях, и, в частности, в центре «Тинаки», в сравнении с пациентками получавшими реабилитационную терапию амбулаторно.

***

Таким образом, проделанная нами научно-исследовательская диссертационная работа, при которой использовался широкий комплекс современных лабораторных и инструментальных методов исследования показала, что пре-

гравидарное лечение женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии в условиях санатория «Тинаки» высокоэффективно и социально необходимо.

Применение на практике санаторно-курортных оздоровительных технологий для пациенток с привычными выкидышами позволяет у них нормализовать психоэмоциональную сферу, укрепить общефизическое здоровье за счет стимуляции функциональных резервов организма, повышения адаптационного потенциала и создать условия для рождения здоровых детей. Эти мероприятия полностью согласуются с Концепцией развития здравоохранения и медицинской науки Российской Федерации и с задачами Национального проекта «Здоровье».

ВЫВОДЫ

1. В Астраханской области привычное невынашивание беременности встречается у 1% женщин, имеющих желанную беременность. Наиболее часто два и более выкидыша встречаются у жительниц Ахтубинского (32,6%), Приволжского (15,8%) и Наримановского (15,6%) районов. Основными причинами привычной потери беременности являются эндокринные нарушения (41%), хронический эндометрит (28%), антифосфолипидный синдром (22%), тромбофилии(20%), анатомические нарушения половых органов(10%). При этом в 35-40% случаев этиологическую причину установить не удается.

Пациентки с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии, характеризуются высоким социально-профессиональным статусом, психо-эмоциональными переживаниями на работе и в семье, а также не имеют отягощенной соматической и гинекологической патологии.

2. У пациенток с привычной потерей беременности неясной этиологии имеются достоверные изменения психологического статуса с преобладанием в личностной характеристике фобических, депрессивных и ипохондрических расстройств, а также наблюдается снижение физической активности и ролевого функционирования. Прегравидарная реабилитационная терапия женщин с привычным невынашиванием в целом приводит к улучшению качества жизни по всем указанным показателям, при этом эффективность лечение пациенток выше при их санаторно-курортном пребывании в сравнении с лечением в амбулаторных условиях.

3. Установлено, что определение активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов у пациенток с привычным невынашиванием беременности можно использовать для контроля за эффективностью проведенной реабилитационной терапии в прегравидарном периоде, в том числе, и при санаторно-курортном лечении. При эффективно проведенной терапии и физиологически благоприятном состоянии организма женщины для предстоящей беременности показатели СДГ находятся в диапазоне 13,20 - 18,50 гранул/лимф., а значения α-ГФДГ 5,60 – 9,50 гранул/лимф.

Оценка состояния микроциркуляции кожи методом лазерной допплеровской флоуметрии у пациенток с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии свидетельствовала о снижении как базальных показателей, так и активных механизмов регуляции кровотока. Проведенная реабилитационная терапия в санаторно-курортных условиях центра «Тинаки» для пациенток с привычной потерей беременности в анамнезе была эффективной и способствовала снижению перфузии крови, повышало резервные возможности кровотока,

нормализовало реакцию микроциркуляторного русла на внешние раздражители.

4. После курса пелоидотерапии с интравагинальным применением лечебной грязи и минеральной воды «Тинакская» у пациенток с влагалищным дисбиозом наблюдается снижение общего числа бактерий (до $10^{7,3}$ ГЭ/мл), увеличение количества лактобацилл (выше 10^{7} ГЭ/мл), а также усиление активности местного иммунитета, выражающееся в снижении уровня трансферрина (в 30 раз), повышении уровня лизоцима (в 2,5 раза) и уровня sIgA (в 5 раз).

5. Использование оптимизированной программы прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности позволяет дифференцированно подходить к выбору специфической реабилитационной терапии. Исходы беременности для матери и плода у пациенток с привычной потерей беременности неясной этиологии в целом в 2 раза более благоприятны после санаторно-курортного лечения в центре «Тинаки» в сравнении с прегравидарной терапией в амбулаторных условиях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В практическом здравоохранении предлагается использовать составленный 3-х этапный алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с привычным невынашиванием беременности. На 1 этапе выполняются диагностические мероприятия по выявлению вероятной причины привычного выкидыша; на 2 этапе проводятся лечебными мероприятия, при которых устраняется или снижается влияние причинного фактора развития привычного выкидыша; на 3 этапе профилактически назначаются препараты прогестнерона и фолатосодержа-

щие комплексы, которые способствуют предупреждению недостаточности функции желтого тела, врожденных пороков развития плода и осложненного течения беременности.

2. На этапе санаторно-курортной реабилитации целесообразно определять активность митохондриальных ферментов (СДГ и α-ГФДГ) в лимфоцитах периферической крови и проводить лазерную допплеровскую флоуметрии кожных покров у пациенток с привычной потерей беременности в анамнезе для оценки эффективности лечения и готовности организма к последующей желанной беременности.

3. В практическом здравоохранении Астраханской области рекомендуется продолжить проведения санаторного этапа реабилитации пациенток с привычным невынашиванием беременности в условиях курорта «Тинаки».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФС - антифосфолипидный синдром

БВ – бактериальный вагиноз

ВОЗ - Всемирная Организации Здравоохранения

ВПР - врожденные пороки развития

α-ГФДГ - α-глицерофосфатдегидрогеназа

ЛДФ - лазерная допплеровская флоуметрия

НБ - невынашивание беременности

ОБМ - общая бактериальная масса

перф.ед.- перфузионные единицы

ПНБ - привычное невынашивание беременности

ПМ - показатель микроциркуляции

ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

СДГ – сукцинатдегидрогеназа

СДО - систолодиастолическое отношение

СЗРП - синдром задержки внутриутробного развития

СКО - среднеквадратичное отклонение

δ или СКО - статистически значимые колебания скорости эритроцитов

Kv - коэффициентом вариации

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанова, А.А. Современные методы терапии с привычным невынашиванием беременности / Агаджанова А.А. // Русский медицинский журнал. — 2003. — №1. — С.3-6

2. Адамян Л.В. Здоровье и качество жизни после гистероскопии // Гистероскопия в гинекологической практике: Сборник научных статей. – М., 1998. – С.160-167.

3. Аксенов И.А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на здоровье детей, проживающих вблизи Астраханского газоперерабатывающего комплекса / И.А.Аксенов // Актуальные проблемы педиатрии: труды Астраханской государственной медицинской академии. – Астрахань. – 2006. - Т.34(XLIX). - С.106-109.

4. Алиев И.М., Брискин Б.С., Полонский А.К. и соавт. Значение лазерной допплеровской флоуметрии в оценке характера заживления послеоперационных ран и прогнозирование раневых осложнений // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы Второго Всеросс. Симпозиума – М., 1998. – С.29-30.

5. Ананьев К.Г. Влияние условий труда на состояние микроциркуляции кожи у работников железнодорожного транспорта // Российский журн. кож. вен. болезней.– 2000.– №3.– С.33-35.

6. Ананьев К.Г. Оценка результатов аллергологических проб методом лазерной допплеровской флоуметрии // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й Междунар. конф. - Ярославль-Москва, 1999,– С.185-186.

7. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: Методическое руководство для врачей / Под

ред. В. Е. Радзинского, Р. С. Козлова, А. О. Духина М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. - 16 с.

8. Арефьев И.М., Еськов Л.П. Метод спектроскопии оптического смещения в диагностике микроциркуляции крови // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.– 1991.– №2.– С.244.

9. Артымук, Н. В. Возможности пелоидотерапии в лечении недостаточности лютеиновой фазы / Н. В. Артымук, Т. А. Кондратьева, В. В. Власова // Пробл. репродукции. 2009. - Спецвып. - С. 164-165.

10. Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Демченко Н.С. Цитогенетические нарушения у эмбриона при неразвивающейся беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. - № 4. - С.18–20.

11. Белоусова М.А., Будаев А.А., Белоусов А.В. Оценка фармакологической коррекции микроциркуляторных нарушений в слизистой оболочке с применением ЛДФ при пользовании съемными протезами // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всеросс. симпозиума, М., 1998.– С.30-31.

12. Белоусов Д.М. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков аборта: автореф. дис... канд. мед. наук / Д. М. Белоусов. - М., 2007. - 26 с.

13. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В. и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. М.: Академия естествознания, 2010.

14. Билинская О.А. Морфо-функциональные нарушения микроциркуляции при некоторых поражениях кожи: автореф.

дисс…. канд. мед. наук / О.А. Билинская.– Львов, 1990.– 23 с.

15. Бредихин М.В. Лазерная допплерофлоуметрия в оценке эффективности санаторно-курортного лечения хронического простатита:автореф. дис. … канд. мед. наук / М.В. Бредихин. – М., 2006. – 23 с.

16. Брискин Б.С., Верткин А.Л., Алиев И.М. Динамика микроциркуляции в слизистой оболочке желудка при различных способах лечения гастродуоденальных язв // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы Второго Всеросс. Симпозиума – М., 1998.– С.33-34.

17. Буркин И., Карабиненко А., Прошина И., Шевкуненко Н. Диагностически значимые признаки нарушения состояния микроциркуляции у больных стенокардией напряжения II-IV ФК по данным ЛДФ // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всеросс. Симпозиума. – М., 1998.– С.34-35.

18. Варава Б.Н. Количественная оценка некоторых показателей функционально-метаболических параметров при адаптации человека к новым экологическим условиям/Б.Н. Варава, А.А. Машанов. - Красноярск, 2000.

19. Васильева Л. В., Григорян Н. А., Бигуль О. К. Влагалищные дисбиозы у беременных из группы риска и методы их коррекции // Научно–практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии», – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 27–29.

20. Воропаева, Е. Е. Самопроизвольный аборт в аспекте учения о патоморфозе / Е. Е. Воропаева // Урал. мед. журн. 2011. - Т. 79, № 01. - С. 95-100.

21. Гараева Л.Н. Клинико-иммунологические аспекты несостоявшегося аборта: автореф. дис. … к.м.н. / Л.Н. Гараева. - Уфа, 2005. - 21 с.

22. Глуховец Б. И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 240 с.

23. Джумагазиев А.А. Применение Биолакта при реабилитации часто болеющих детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия / А.А. Джумагазиев, И.А. Аксенов // Вопросы детской диетологии. – 2006. – Т. 4, №4. – С.16-17.

24. Доброхотова Ю.Э. Актуальные вопросы невынашивания беременности. М., 2007. - 96 с.

25. Васильев С.Ц., Петричук С.В., Себелева И.А., Казанцева Л.З., Леонтьева И.В. Возможности цитоморфометрического анализа лимфоцитов в диагностике и лечении митохондриальных кардиомиопатий // Митохондриии в патологии: Материалы Всероссийского совещания. – Пущино, 2001. – С.32-35.

26. Васин М.В., Королева Л.В Активация сукцинатоксидазной системы клеток при патофизиологических состояниях организма // Митохондриии в патологии: Материалы Всероссийского совещания. – Пущино, 2001.– С.25-27.

27. Винник Ю.С., Картель С.И., Черданцев Д.В. и соавт. Применение лазерной допплеровской флоуметрии для диагностики микроциркуляторных нарушений при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума. - М., 1998. – С.35-36.

28. Воложин А.И., Суражев Б.Ю. Состояние некоторых показателей лазерной допплеровской флоуметрии в норме и

хроническом воспалении тканей пародонта // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума. – М., 1998.– С.37-38.

29. Выборнова О.В., Козлов В.И., Волнухин В.А., Сидоров В.В. Оценка микроциркуляции в очагах склеродермии методом лазерной допплеровской флоуметрии // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума. – М., 1998.– С. 8-14.

30. Габидуллина Р.И., Орлов Л.В., Фаткуллин И.Ф. Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляции при нормально протекающей беременности // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й Международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С. 168-169.

31. Гринберг А.А., Куперберг Е.Б., Абрамов И.С. и соавт. Лазерная допплеровская флоуметрия в определении показаний к поясничной симпатоэктомии и оценке ее эффективности у больных с критической ишемией нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия.– 1997.– №3.– С.33-39.

32. Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Возрастные изменения микроциркуляции у подростков по данным лазерной допплеровской флоуметрии // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й Международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С.159-161.

33. Давидян О. В., Давидян К. В. Планирование семьи и охрана репродуктивного здоровья // Молодой ученый. — 2011. — №1. — С. 256-257.

34. Ефанов О.И., Суханова Ю.С. Лазерная допплеровская флоуметрия в диагностике парадонтита // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума. - М., 1998. – С.44-45.

35. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Шишло В.К. Микроциркуляция и способы ее коррекции - М.: Арт-Омега. - 2003. - 172с.

36. Зайналова С. А. Особенности морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при неблагоприятных экологических факторах: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Зайналова Ситорамох Абдурофиевна; [Место защиты: Волгогр. гос. мед. ун-т]. - Волгоград, 2015. - 24с.

37. Зароченцева Н. В., Капрова Ю. П., Марченко С. Ю., Серова О. Ф. Особенности ведения первого триместра беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т.14, № 4. - С.304–308.

38. Игнатенко И.В., Мартиросян Н.Т.Прогноз перинатальных исходов у женщин с угрозой прерывания беременности и частичной отслойкой хориона в первом триместре.// Вестник РГМУ. – 2003. – №2 (28) – 88с.

39. Измайлова Т.Д., Кузнецова Е.Ю., Петричук С.В., Агейкин В.А., Дементьев А.А., Кузнецова Н.А., Гостева Н.А., Никодимова С.А. Отражение процессов адаптации новорожденных на митохондриальном уровне // Митохондрии в патологии: Материалы Всероссийского совещания. – Пущино, 2001. – С.40-42.

40. Измайлова Т.Д., Петричук С.В., Агейкин В.А., Кузнецова Е.Ю. Изменения адаптации и их коррекция у детей

грудного возраста с патогенетическими изменениями ЦНС // Педиатрия. – 2002. - №1. – С.27-30.

41. Картелишев А.В., Румянцев А.Г. и др. Клинико-экспериментальный анализ фармако-лазерного оздоровления плода и новорожденного при беременности с фетоплацентарной недостаточностью // Журнал: лазерная медицина. - 2004. – Т.8, вып. 1-2.– С.64-68.

42. Кирилюк И.А. Влияние факторов курорта «Тинаки» на клинические проявления и функциональное состояние кожи у больных экземой: Автореф. дис. … канд. мед. наук / И.А. Кирилюк. – М., 2006. – 23 с.

43. Клиническая психология / сост. и общ. ред. Н. В. Тарабриной. СПб.: Питер, 2008. - 352 с.

44. Козлов В.И. Современные тенденции развития лазерной допплеровской флоуметрии // Материалы 1-го Всероссийского симпозиума по лазерной допплеровской флоуметрии. – М., 1996. – С. 3-12.

45. Козлов В.И., Корси Л.В., Соколов В.Г. Биофизические принципы лазерной допплеровской флоуметрии // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума. – М., 1998. – С. 17-25.

46. Козлов В.И., Корси Л.В., Соколов В.Г. Лазерная допплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции // Физиология человека. – 1998. – Т.24, №6. – С. 112-121.

47. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров. – СПб: Наука, 1994. – 232 с.

48. Козлов В.И., Сидоров В.В. Лазерный анализатор кровотока ЛАКК-01 // Применение лазерной допплеровской

флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума – М., 1998. – С.5-8.

49. Козлов В.И., Соколов В.Г. Исследование колебаний кровотока в системе микроциркуляции // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума – М., 1998. - С.8-14.

50. Козлов В.И., Мач Э.С., Литвин Ф.Б. Метод лазерной допплеровской флоуметрии: Пособие для врачей. - М., 2001. - 24 с.

51. Комарова О.В., Шищенко, Сергеева Т.В. Функциональное состояние митохондрий лимфоцитов у детей с хроническим гломерунефритом под воздействием пульс-терапии стероидами // Митохондрии в патологии: Материалы Всероссийского совещания. – Пущино, 2001. – С.27-30.

52. Коротаева Т.В. Клинико-патогенетическое значение нарушений микроциркуляции при псориатическом артрите: Автореф. Дис. … канд. мед. наук / Т.В. Коротаева.– М., 1991.– 23 с.

53. Кочетков М.А., Волнухин В.А., Козлов В.И., Сидоров В.В. Динамика капиллярного кровотока у больных кольцевидной гранулемой при чрезкожном лазерном облучении крови // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума – М., 1998. - С.51.

54. Кремнева Л.Ф., Римашевская Н.В. Современные взгляды на формирование материнского поведения // Психические нарушения в детском и подростковом возрасте: Материалы конференции. - Томск, 2004. - С. 144-145.

55. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Применение метода лазерной допплеровской флоуметрии при последствиях травм и заболеваниях опорно-двигательной системы (Пособие для врачей). – М., 1998. – 31 с.

56. Крылова Н.В., Соболева Т.М. Адаптация микроциркуляторного русла кожи и конъюнктивы глазного яблока у иностранных студентов к условиям средней полосы России // Вестник российского ун-та Дружбы народов.– 1997.– №2.– С.14-18.

57. Кубанова А.А., Гребенюк В.Н., Козлов В.И. и соавт Применение лазерной допплеровской флоуметрии для оценки состояния гемомикроциркуляции при заболеваниях кожи (Пособие для врачей).– Москва, 1998.– 11 с.

58. Кузьмина М. А. Курортные факторы санатория «Тинаки» в лечении гинекологических больных / М.А. Кузьмина, М.В. Ипатова, С.П. Синчихин, З.Т. Наврузова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета . - № 2 (30). – 2009. – С. 26-29.

59. Кузьмина М.А. Курортные факторы в системе восстановительного лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, осложненными синдромом тазовой боли: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 /М.А. Кузьмина. – М., 2009. – 24 с.

60. Кулаков В.И., Голубев В.А. Наблюдение за состоянием плода в современной перинатологии // Акушерство и гинекология. – 1998. - №8. – С.3-6.

61. Литвин Ф.Б., Гурова О.А. Динамика состояния микроциркуляции у подростков при физической нагрузке // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С. 163-164.

62. Лучанов Ю.И., Морозов Г.Б., Иванов И.П. Влияние скорости кровотока на теплоотдачу крови в сосудистом русле кожи // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1995.– Т.81, №6. – С.76-80.

63. Мазуркевич Е.А., Корнилов Н.В., Каземирский В.Е. и соавт. Применение лазерной допплеровской флоуметрии для оценки результатов восстановительного лечения в травматологии и ортопедии // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С.174-176.

64. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиньшина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. - 448 с.

65. Маколкин В.И., Бранько В.В., Камшилина Л.С., Вахляев В.Д. К вопросу об интерпретации данных, полученных при исследовании периферического кровотока методом лазерной допплеровской флоуметрии // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума – М., 1998. – С.67-69.

66. Малевич, Ю.К. Фетоплацентарная недостаточность.- Минск: Беларусь, 2007. - С.109-123.

67. Малыгина Г.Б., Пестряева Л.А., Чарушникова Г.А. Механизмы формирования перинатальных проблем при психоэмоциональном стрессе в период гестации / Г.Б. Малыгина, Л.А. Пестряева, Г.А. Чарушникова // Роль новых перинатальных технологий в снижении репродуктивных потерь: Сборник научных трудов. – Екатеринбург, 2001. – С.49-50.

68. Мамендалиева Н.М., Шищенко В.М., Фурсова З.К., Бурлеев В.А. Эффективность применения метаболической коррекции у беременных с привычным невынашиванием и группы

высокого риска развития плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений / Н.М. Мамендалиева, В.М. Шищенко, З.К. Фурсова, В.А. Бурлеев // Здравоохранение Казахстана. – 1999. - №3 – С.30-33.

69. Маркарян Д. С. Прегравидарная подготовка мужчин повышает рождаемость и снижает в 3–4 раза уровень ранней перинатальной патологии: Сб. тезисов // 5-й Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского здоровья». М., 2013. – С. 98.

70. Матвеева Т. Е. Вопросы патогенеза и профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией. М., 2002. – 26 с.

71. Мач Э.С., Мовсисян Г.Р., Жастков А.В. Оценка состояния кожной микроциркуляции методом лазер-допплер-флоуметрии у детей с ювенильным ревматоидным артритом/ Э.С. Мач, Г.Р. Мовсисян, А.В. Жастков // Детская ревматология. – 1995.– №1.– С.63-66.

72. Мач Э.С. Возможности лазер-допплер флоуметрии (ЛДФ) в оценке локального воспаления при ревматических болезнях / Э.С. Мач // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С. 6-7.

73. Машанов А.А., Варава Б.Н. Адаптационные реакции организма человека на клеточном уровне к новым экологическим условиям / А.А. Машанов, Б.Н. Варава // Вестник КрасГАУ. 2008. №3. – С.211-214.

74. Мельников В.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Завалко А.Ф. Новые критерии ранней диагностики и прогнозирования тяжелых форм гестоза / В.А. Мельников, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Ф. Завалко // Актуальные вопросы

акушерства и гинекологии: Сборник научных материалов. – М., 2001-2002. – Том 1, №1. - С.53-54.

75. Министерство здравоохранения СССР приказ 10 июня 1985 г. № 770 «О введении в действие отраслевого стандарта ОСТ 42-21-2-85 "Стерилизация и дезинфекция изделий медицинского назначения. Методы, средства и режимы"». – 18 с.

76. Миргазизов М.З., Мамаева Б.В., Хамитова Н.Х., Курамшина Н.Т. Диагностика заболеваний пародонта у детей с применением диагностически ценных показателей лазерного анализатора капиллярного кровотока / М.З. Миргазизов, Б.В. Мамаева, Н.Х. Хамитова, Н.Т. Курамшина // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С.165-167.

77. Мовсисян Г.Р. Оценка локального воспаления в коленных суставах больных ювенильным ревматоидным артритом по днным клиники, ультразвуковой томографии и лазерной Допплер-флоуметрии: автореф. дисс. … канд. мед. наук / Г.Р. Мовсисян. – М., 1998. – 23 с.

78. Морозов М.В., Козлов В.И. Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке спонтанных колебаний кожного кровотока различных анатомических зон у здоровых испытуемых/ М.В. Морозов, В.И. Козлов // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С.171-172.

79. Морозов М.В., Козлов В.И. Спонтанные колебания кожного кровотока в верхней конечности у здоровых лиц / М.В. Морозов, В.И. Козлов // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С.73-76.

80. Наврузова З.Т. Комплексная оценка эффективности реабилитации беременных с фетоплацентарной недостаточностью в условиях санатория «Тинаки»: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / З.Т. Наврузова; «Астраханская государственная медицинская академия. - Волгоград, 2010. - 28 с.

81. Нарциссов Р.П. Анализ изображения клетки – следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии/ Р.П. Нарциссов // Педиатрия. – 1998. - №4. – С.101-105.

82. Наумов В.А. Лазерная допплеровская флоуметрия для оценки нарушений микроциркуляции у беременных с поздними гестозами / В.А. Наумов // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума – М., 1998. – С.77-78.

83. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации. 2008. МР 2.3.1.2432-08.

84. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Ванько Л. В. [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2010. — 264 с.

85. Осложнения беременности при гиперандрогении / Л.Д. Оразмурадова, Т.В. Златовратская, Н.М. Старцева и др. // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2009. – № 5. – С. 7-11.

86. Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н. Цитоморфометрический метод в оценке функциональной активности митохондрий лимфоцитов в норме и при патологии/ С.В. Петричук, В.М. Шищенко, З.Н. Духова // Митохондриии в пато-

логии: Материалы Всероссийского совещания. – Пущино, 2001. – С.19-20.

87. Посисеева Л. В., Тулупова М. С., Хамошина М. Б. Мужской фактор невынашивания беременности: взгляд на проблему // Доктор.Ру. 2013. – №7 (85). – С. 56–60.

88. Прегравидарная подготовка : клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 80 с.

89. Проект Федерального закона об охране репродуктивного здоровья граждан РФ http://www.orthedu.ru/roditeli/755-09.htm

90. Протопопова Н. В., Шапошникова М. А. Современный взгляд на проблему преждевременных родов / Н.В. Протопопова, М.А. Шапошникова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С.28–33.

91. Радзинский В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности. - Москва, 2001. - 187 с.

92. Радзинский В. Е., Пустотина О. А. Планирование семьи в XXI веке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.– С. 17.

93. Ранние сроки беременности / ред. В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов. — 2-е изд. — М.: Status Preasens, 2009. — 480 с.

94. Резников А. Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение // Практикующий врач. – 2004. –№3. – С. 5.

95. «Репродуктивное здоровье» взрослым и детям http://health.iatp.by/

96. Рымашевский Н.В., Михельсон А.Ф., Ахильгова М.М., Ткачук Ю.С. К вопросу о прогнозировании антенатальной гибели плода // Актуальные вопросы акушерства и гинеколо-

гии: Сборник научных материалов. – М., 2001-2002. – Т.1, №1. - С.80-81.

97. Савельева Г.М. Достижения и перспективы перинатальной медицины // Акушерство и гинекология. – 2003. - №2. - С. 3-6.

98. Савельева Г.М. Справочник по акушерству и гинекологии. - 2-е издание, переработанное и дополненное – М.: Медицина, 1996. – 384 с.

99. Семенова Г.Ф., Тин И.Ф., Толмачева Е.Л., Гончарова О.В., Йорик Р.В., Саруханян О.О., Сотников Д.Н., Брязгунов И.П., Петричук С.В. Ферментативный статус сукцинатдегидрогеназы в диагностике и прогнозе детской патологии с использованием анализатора изображения клетки // Митохондриии в патологии: Материалы Всероссийского совещания. – Пущино, 2001. – С.21-22.

100. Серебрянников А. С. Оптимизация уроандрологической помощи в условиях регионального перинатального центра: Автореф. дис. … канд. мед. наук / С. М. Серебрянников А., 2013. – 24 с.

101. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. – М.: «МИА», 1997. – 424с.

102. Сигарева М.Е., Ермошенко Б.Г. Характеристика цитохимических параметров у больных с ювенильными маточными кровотечениями // Митохондриии в патологии: Материалы Всероссийского совещания. – Пущино, 2001. – С.35-37.

103. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62-65.

104. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М., 2010. – 534 с.

105. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — 304 с.

106. Сидорова И. С., Макаров О. В. Бактериальный вагиноз / И. С. Сидорова, О. В. Макаров // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. – №6. – С. 50–54.

107. Сидоров В.В. Анализ гемодинамических ритмов периферического кровотока при одновременном применении методов ЛДФ и фотоплетизмографии/ В.В. Сидоров // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С.179-180.

108. Сидоров В.В. Применение излучения в красной и инфракрасной областях спектра для лазерной допплеровской флоуметрии / В.В. Сидоров // Микроциркуляция и гемореология: Материалы 2-й международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С.146-147.

109. Скороглядов А.В., Назыров А.С. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в исследовании больных с синдромом Зудека // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума – М., 1998. –С.83-84.

110. Скороглядов А.В., Назыров А.С. Применение лазерной допплеровской флоуметрии в исследовании больных с плечелопаточным периартрозом // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го Всероссийского симпозиума – М., 1998. – С.84-85.

111. Соколов В.Г., Козлов В.И., Корси Л.В., Терман О.А. Интерпретация результатов лазерной доплеровской флоуметрии при исследовании базалиомы // Микроциркуляция и

гемореология: Материалы 2-й международной конференции. - Ярославль-Москва, 1999. – С.1180-1182.

112. Соловова Л. Д., Линева О. И. Профилактика невынашивания беременности у женщин с ретрохориальными гематомами в анамнезе // Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы»: тезисы. — М.:, 2011. — С. 61–62.

113. Степанян Л.В. Пути снижения кровопотери при лечении неразвивающейся беременности: дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Л.В. Степанян.- Волгоград, 2012. - 138 с.

114. Страшкевич И.А., Козлов В.И., Волнухин В.А., Сидоров В.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в изучении микрогемодинамики у больных атопическим дерматитом и экземой / И.А. Страшкевич, В.И. Козлов, В.А. Волнухин, В.В. Сидоров // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го всероссийского симпозиума. - М., 1998.– С. 87-89.

115. Страшкевич И.Л., Волнухин В.А. Оценка состояния кожного кровотока у больных экземой и атопическим дерматитом методом лазерной допплеровской флоуметрии / И.Л. Страшкевич, В.А. Волнухин // Патогенез, клиника, диагностика и терапия ряда дерматозов и некоторых заболеваний, передаваемых половым путем: материалы научно-практической конференции, посвященные 5-летию кафедре кожных болезней ФУВ.– М.: РГМУ, 1998.– С.48-49.

116. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Игнатько И.В. Физиология и патология плода - М.: Медицина, 2004. - С.180-240.

117. Стрижаков А. Н., Игнатко И. В., Мартиросян Н. Т. Принципы комплексной терапии угрожающего прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Н. Т. Мартиросян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — № 2. — С. 2–7.

118. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баева О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение/ А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003. - Т. 2, № 2. - С. 2-11.

119. Терман О.А., Кухарева Е.Н., Странадко Е.Ф. Гармонический анализ данных лазерной допплеровской флоуметрии при диагностике кожных опухолей // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го всероссийского симпозиума. – М., 1998. – С.90-91.

120. Тетруашвили, Н.К. Программа обследования и прегестационной подготовки пациенток с привычным невынашиванием / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова // Акушерство и гинекология. – 2012. - №6. - С. 87-91.

121. Толмачев В.С., Боровицкая Е.И., Медникова А.П. Критерии ферментативной диагностики и прогноза анемии беременных и патологии плода / В.С. Толмачев, Е.И. Боровицкая, А.П. Медникова // Роль новых перинатальных технологий в снижении репродуктивных потерь: Сборник научных трудов. – Екатеринбург, 2001. – С.152-153.

122. Толмачева Е.Л., Семенова Г.Ф., Петричук С.В., Брязгунов И.П. Исследование свойств сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах с использованием анализатора изображения

клетки в связи с диагностикой и прогнозом развития энуреза у детей и подростков // Митохондрии в патологии: Материалы Всероссийского совещания. – Пущино, 2001. – С.42-44.

123. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А., Сереброва В.Н., Бутко Ю.К., Ворожищева А.Ю., Юрьев С.Ю., Девятьярова Л.А., Минайчева Л.И., Степанов В.А. АНАЛИЗ РОЛИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10-2. – С. 337-344; URL: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30643 (дата обращения: 05.02.2017)

124. Турова Е.А. Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке резерва микроциркуляции у больных сахарным диабетом / Е.А. Турова // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го всероссийского симпозиума. – М., 1998. – С.91-93.

125. Федорова М.В. Плацентарная недостаточность / М.В. Федорова // Акушерство и гинекология. – 1997.– № 6. – С. 40-43.

126. Фурсова З.К., Балика Ю.Д., Мамендалиева Н.М., Разумовская И.Н. Особенности ферментного статуса лимфоцитов новорожденных при метаболической терапии у беременных / З.К. Фурсова, Ю.Д. Балика, Н.М. Мамендалиева, И.Н. Разумовская // Акушерство и гинекология. – 1995. - №4. – С. 26-28.

127. Хребтова Ю.В. Эффективность лечебных природных факторов курорта «Тинаки» при хронических дерматозах и их влияние на функциональное состояние кожи: Автореф. дис. …

канд. мед. наук / Ю.В. Хребтова.– Астрахань, 2000. – 23с.

128. Чекмарев В.М., Кривихин В.Т., Мартино А.А. Применение ЛДФ для динамического мониторинга за течением раневого процесса / В.М. Чекмарев, В.Т. Кривихин, А.А. Мартино // Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы 2-го всероссийского симпозиума - М., 1998.– С. 101-102.

129. Чемурзиева Н. В. Совершенствование лабораторной диагностики инфекционных процессов, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, с использованием компьютерных технологий: авторефер. дисс. … канд. биол. Наук / Н. В. Чемурзиева. – Пермь, 2008. – 25 с.

130. Черникина О. Г. Комплексное лечение бактериального вагиноза с применением грязи "Тинакская": автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О. Г. Черникина ; Астраханский государственный медицинский университет. - М., 2016. - 25 с.

131. Шипицына Е.А., Пестряева Л.А., Путилова Н.В., Кинжалова С.В., Дерябина Е.Г. Первый триместр беременности: метаболические особенности адаптации в норме и при угрозе прерывания / Е.А. Шипицына, Л.А.Пестряева, Н.В.Путилова, С.В. Кинжалова, Е.Г. Дерябина // РМЖ. 2017.– №2.– С. 71-74

132. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации РАЭ и РОАГ. М., 2013. – 65с.

133. Юсупова А.Н., Ан А.В. Преждевременные роды – фактор риска материнской смертности / А.Н. Юсупова, А.В.

Ан // Здравоохранение Российской Федерации. 2010. № 5. - С. 38-40.

134. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy // Obstet. Gynecol. – 2013. Vol. 122, №3. –P. 706– 717.

135. ACOG, WHCP, ACOG Practice Bulletin №138: Inherited thrombophilias in pregnancy // Obstet. Gynecol. 2013. – Vol. 122, №3. – P. 706–717.

136. Airoldi J. A. Inherited thrombophilia / Ed. by Berghella V. // Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines. 2nd ed. 2012. – P. 2007–2014.

137. American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: A committeeopinion // Fertil. Steril. 2015. – Vol.103. – P. e27–e32.

138. Aso Y., Inukai T., Takemura Y. Evaluation of skin vasomotor reflexes in response to deep inspiration in diabetic patients by laser Doppler flowmetry. A new approach to the diagnosis of diabetic peripheral autonomic neuropathy / Y. Aso, T. Inukai, Y. Takemura // Diabetes Care. – 2007.– Vol.20, №8.– P.1324-1328.

139. Bergquist A., Ferno M. Oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: Comparison of different cycle phases and ages / A. Bergquist, M. Ferno // Hum. Reprod. 1993. – Vol. 8. – P. 2211–2217.

140. Berghella V. Early pregnancy loss: in book Obstetric Evidence Based Guidelines. 2nd ed. 2012. – P. 142–149.

141. Berliner M.N. Skin microcirculation during tapwater iontophoresis in humans: cathode stimulates more than anode / M.N. Berliner // Microvasc. Res.– 2002.– Vol.54, N.1.– P.74-80.

142. Best practice in maternal-fetal medicine. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2015. – Vol. 128. – P. 80–82.

143. Bick R. L., Baker W. F. Antiphospholipid syndrome and thrombosis / R. L. Bick, W. F. Baker // Seminars in Thrombosis and Hemostasus. – 2006. – Vol. 25, № 3. – P. 333–350.

144. Bollinger A., Yanar A., Hofmann U., Franzeck U.K. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? / A. Bollinger, A. Yanar, U. Hofmann, U.K. Franzeck // Progress Appl. Microcirculacion. Basel: Karger. - 2003. – Vol.20. – P.52-58.

145. Bongard O., Bounameaux H. Clinical investigation of skin microcirculation / O. Bongard, H. Bounameaux // Lasers Surg. Med.– 2003.– Vol.13, N.1.– P.124-126.

146. Bongard O., Miescher P.A., Bounameaux H. Altered skin microcirculation in patients with systemic lupus erythematosus / O. Bongard, P.A. Miescher, H. Bounameaux // Int. J. Microcirc. Clin. Exp.– 2001.– Vol.17, N.4.– P.184-189.

147. Bonner R.F., Nossal R. Modal for Laser Doppler measurements of blood flow in tissue microcirculacion / R.F. Bonner, R. Nossal // Appl. Optics. – 2001. – Vol.20. – P.2097-2107.

148. Bothuyne-Queste E. et al. Is the bacterial vaginosis risk factor of prematurity? Study of a cohort of 1336 patients in the hospital of Arras / E. Bothuyne-Queste et al. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2012. – Vol. 41, №3. – P. 262–270.

149. Bricker L., Farquharson R.G. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice / L. Bricker, R.G. Farquharson // Human Reproduction. — 2002. — Vol. 17, No. 5. — P.1345-1350.

150. Brincat D., Catania S., Wismayer P. S., Calleja-Agius J. Male factors in ART outcome prediction/ D. Brincat, S. Catania, P. S. Wismayer, J.Calleja-Agius // Gynecol. Endocrinol. – 2015. – Vol.31, №3. – P. 169–75.

151. Brinton R. D., Thompson R. F., Foy M. R. et al. Progesterone receptors: form and function in brain / R. D. Brinton, R. F. Thompson, M. R. Foy et al. // Front Neuroendocrinol. – 2008. – Vol. 29, №2. – P. 313–339.

152. Bulun S. E., Cheng Y. H., Pavone M. E. et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis / S. E. Bulun, Y. H. Cheng, M. E. Pavone et al. // Semin. Reprod. Med. – 2010. – Vol. 28. – P. 36–43.

153. Bungum L., Kvernebo K., Oian P., Maltau J.M. Laser doppler-recorded reactive hyperaemia in the forearm skin during the menstrual cycle / L. Bungum, K. Kvernebo, P.Oian, J.M. Maltau // Br. J. Obstet. Gynaecol.– 2000.– Vol.103, N.1.– P.70-75.

154. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage / H. Carp // Gynecol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 13. – P. 1–9.

155. Carp H. J.A., Feldman B., Oelsner G. et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage / H. J.A. Carp, B. Feldman, G. Oelsner et al. // Fertil. Steril. – 2004. –Vol. 81. – P. 1296–301.

156. Carp H.J.A., Shoenfeld Y. Recurrent spontaneous abortions in anti-phospholipid syndrome: natural killer cells – an additional mechanism in a multi factorial process/ H.J.A. Carp, Y. Shoenfeld // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46 (10). – P. 1517-1579.

157. Carp H. J. Progestogens in the prevention of miscarriage / H.J. Carp // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2015.

158. Check J. H., Cohen R., Di Antonio A. et al. The demonstration that the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor significantly rises in males with short term progesterone exposure provides new insights into the immunology of pregnancy / J. H. Check, R. Cohen, A. Di Antonio et al. // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 99, №3. – P. s22–s23.

159. Carp H. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss / H. Carp, O. Salomon, D. Seidman, R. Dardik et al. // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17(6). — P. 1633—1637.

160. Christiansen O. B. Epidemiology of recurrent pregnancy loss / Ed. by Carp H. J.A. 2015. 2nd ed. // Recurrent pregnancyloss. Causes, controversies and treatment. CRC Press by Taylor & Francis Group, LLC. P. 1–16.

161. Cytokine Gene Polymorphisms in Recurrent Spontaneous Abortions: A Comprehensive Review // American Journal of Reproductive Immunology. – 2008. – Vol. 60. – Iss. 2. – P. 91-110.

162. Czeizel A. E., Dudas I., Vereczkey A. et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tubedefects and congenital heart defects / A. E. Czeizel, I. Dudas, A. Vereczkey et al. // Heart Defects Nutrients. – 2013. – Vol. 5, №11. – P.4760–4775.

163. Czeizel A. E. Primary prevention of neural tube defects and some other major congenital abnormalities recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy / A. E. Czeizel // Paediatr Drugs. – 2000. – Vol. 2, №6. – P. 437–449.

164. Czeizel A. E., Puho E. H., Langmar Z. et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study / A. E. Czeizel, E. H. Puho, Z. Langmar et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 148. – P. 135–140.

165. De Wals P., Tairou F., Van Allen M. I. et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada / P. De Wals, F. Tairou, M. I. Van Allen et al. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P.135–142.

166. Eun H.C. Evaluation of skin blood flow by laser Doppler flowmetry / H.C. Eun // Clin. Dermatol. – 2000.– Vol.13, N.4. – P.337-347.

167. Fundamental patterns and characteristics of the laser-Doppler skin blood flow waves recorded from the finger or toe / Kano T., Shimoda O., Higashi K. et al. // J. Auton. Nerv. Syst. – 1993.– Vol.45, N.3.– P.191-199.

168. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage / S. Giakoumelou, N. Wheelhouse, K. Cuschieri et al. // Hum. Reprod. Update. – 2016. – Vol. 22, №1. – P. 116–133.

169. Gush R.J., King T.A., Jayson M.I. Aspects of laser light scattering from skin tissue with application to laser Doppler blood flow measurement / R.J. Gush, T.A. King, M.I. Jayson // Phys. Med. Biol.– 1999.– Vol.29, N.12.– P.1463-1476.

170. Guy R.H., Tur E., Bjerke S., Maibach H.I. Are there age and racial differences to methyl nicotinate-induced vasodilatation in human skin? // J. Am. Acad. Dermatol. – 2000.– Vol.12, N.6.– P.1001-1006.

171. Investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage — clinical guideline. Royal Cornwall hospitals. — URL: http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwall-HospitalsTrust/Clinical/Gynaecology/Investigation-AndTreatmentOfCouplesWithRecurrentMiscarraigeJune 2014.pdf.

172. Haas D. M., Ramsey P. S. Progestogen for preventing miscarriage // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 10. Art. №CD003511.

173. Hahn M., Hahn C., Brauer K., Junger M. Skin thermoregulation during local cooling in healthy volunteers and patients with systemic sclerosis--synchronous

assessment of capillary red blood cell velocity, laser Doppler flux and skin temperature / M. Hahn, C. Hahn, K. Brauer, M. Junger // Vasa.– 1999.– Vol.27, N.1.– P.3-9.

174. Hobbs C.A. Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome / C.A. Hobbs, S.L. Sherman, P. Yi et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 67. — P. 623—630.

175. Jaslow C. R., Carney J. L., Kutteh W. H. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses / C. R. Jaslow, J. L. Carney, W. H. Kutteh // Fertil. Steril. – 2010. Vol. 93.– P. 1234–1243.

176. Jaslow C. R., Kutteh W. H. Effect of prior birth and miscarriage on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross-sectional study / C.R. Jaslow, W.H. Kutteh // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 99. – P. 1916–1922.

177. Jerome H. C. Debate: Should Progesterone Supplements Be Used? Yes. In the book: Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment / Ed. by Carp H. J.A. 2015. 2nd ed. CRC Press by Taylor & Francis Group, LLC. – P. 123–129.

178. Johnston R., Walker D.W., Adamson T.M., Westerman R.A. Forehead and forearm skin blood flows in newborn infants measured by laser Doppler flowmetry: short-term variability and relationship to sleep states / R. Johnston, D.W. Walker, T.M. Adamson, R.A. Westerman // Early Hum. Dev.– 1999.– Vol.37, N.1.– P.45-55.

179. Kahn S., Platt R., Mc Namara H. et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter co-

hort: the Montreal Preeclampsia study / S. Kahn, R. Platt, H. Mc Namara et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 200. – P. 151–159.

180. Kim Y. I. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review / Y.I. Kim // Mol. Nutr. Food Res. – 2007. – Vol. 51, №3. – P. 267–292.

181. Kjellberg U., van Rooijen M., Bremme K. et al. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complicationsm / U. Kjellberg, M. van Rooijen, K. Bremme et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203. – e1–8.

182. Klyscz T., Hahn M., Junger M., Rassner G. A new apparatus for non-invasive positioning of laser Doppler flux (LDF) probes in skin areas where local attachment is impossible / T. Klyscz, M. Hahn, M. Junger, G. Rassner // Biomed. Tech. (Berl.).– 1996.– Vol.41, N.1-2.– P.14-17.

183. Kos M., Kupesic S., Latin V. (2000). Diagnostics of spontaneous abortion // Ultrasound in Gynecology and Obstetrics / Kurjak A.-Zagreb: Art Studio Azinovic, 2000. – P. 314-321.

184. Kumar A., Begum N., Prasad S. et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial / A. Kumar, N. Begum, S. Prasad et al. // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 102. – P.1357–1363.

185. Kuroiwa T., Bonnekon P., Hossmann K.A. Laser Doppler flowmetry in CA-1 sector of hippocampus and cortex after transient forebrain ischemia in gerbils / T.

Kuroiwa, P. Bonnekon, K.A. Hossmann // Stroke. – 1999.– Vol.23, N.9.– P.1349-1354.

186. Labombarda F., Ghoumari A. M., Liere P. et al. Neuroprotection by steroids after neurotrauma in organotypic spinal cord cultures: a key role for progesterone receptors and steroidalmodulators of GABA(A) receptors / F. Labombarda, A. M. Ghoumari, P. Liere et al. // Neuropharmacology. – 2013. – Vol. 71. – P. 46–55.

187. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Bramswig S. et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folicacid in women of childbearing age / Y. Lamers, R. Prinz-Langenohl, S. Bramswig et al.// Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 84, №1. – P. 156–161.

188. Lathi R. B., Gray Hazard F. K., Heerema-McKenney A. et al. First trimester miscarriage evaluation / R.B. Lathi, F.K. Gray Hazard, A. Heerema-McKenney et al. // Semin. Reprod. Med. – 2011. – Vol. 29. – P.463–469.

189. Laser measurement myocardial blood flow / Mizutani T., Takao M, Onoda K. et al. // J. Clin. Laser Med. and Surg. – 1991.– Vol.9, N.6.– P.439.

190. Laskin C. A., Bombardier C., Hannah M. E. et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss/ C. A. Laskin, C. Bombardier, M. E. Hannah et al. // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 148–153.

191. Lumley J. et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. Iss. 4. Art. №CD001056.

192. Lund M., Kamper-Jorgensen M., Nielsen H. S. et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: What is the best measure of success? / M. Lund, M. Kamper-Jorgensen, H.S. Nielsen et al.// Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 119. – P. 37–43.

193. Mayrovitz H.N., Larsen P.B. Periwound skin microcirculation of venous leg ulcers / H.N. Mayrovitz, P.B. Larsen // Microvasc. Res. – 1999.– Vol.48, N.1.– P.114-123.

194. Mayrovitz H.N., Larsen P.B. Standard and near-surface laser-Doppler perfusion in foot dorsum skin of diabetic and nondiabetic subjects with and without coexisting peripheral arterial disease / H.N. Mayrovitz, P.B. Larsen // Microvasc. Res.– 1999.– Vol.48, N.3.– P.338-348.

195. McDonald R.L. The role of emotional factors in obstetric complications, a review / R.L. McDonald // Psychosom Med. – 1968. – № 30. – P. 222-237.

196. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M. D. Lockshin, T. Atsumi et al. // J. Thromb Haemost. – 2006. –Vol. 4, №2. –P. 295–306.

197. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects / S. Moll // J. Thromb. Thrombolysis. – 2015. – Vol. 39, №3. – P. 367–378.

198. Morris M. S., Jacques P. F., Rosenberg I. H. et al. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia,

macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors / M. S. Morris, P.F. Jacques, I.H. Rosenberg et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 91. – P. 1733-1744.

199. Near miss: на грани материнских потерь / Е. Ю. Лебеденко; под ред. В. Е. Радзинского. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. – 184 с.

200. Newton R.W. Psychosocial stress in pregnancy and its relation to low birth weight / R.W. Newton // British medical Journal. – 1984.– Vol. 288. – P. 1191-1194.

201. Nilsson G.E. Signal processor for laser Doppler tissue flowmeters / G.E. Nilsson // Med. Biol. Eng. Comput. – 1999. – Vol.22. – P.343.

202. Noguchi T., Sado T., Naruse K., Shigetomi H., Onogi A., Haruta S. et al. Evidence for Activation of Toll-Like Receptor and Receptor for Advanced Glycation End Products in PretermBirth. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. 2010; Article ID 490406. 10 p.

203. Norman M., Fagrell B., Herin P. Skin microcirculation in neonatal polycythaemia and effects of haemodilution. Interaction between haematocrit, vasomotor activity and perfusion / M. Norman, B. Fagrell, P. Herin // Acta Paediatr.– 1999.– Vol.82, N.8.– P.672-677.

204. Nuckolls K.B., Cassel J., Kaplan B.G. Psychosocial Assets, Life crisis and the prognosis of pregnancy / K.B. Nuckolls, J. Cassel, B.G. Kaplan // Amer. J. Epidem. – 1972. – № 5. –P. 431-441.

205. Pattison N. S., Chamley L. W., Birdsall M. et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy out-

come for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial / N. S. Pattison, L. W. Chamley, M.Birdsall et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 183. – P. 1008–1012.

206. Peltier M. R. Immunology of term and preterm labor / M. R. Peltier // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2003. –№ 1. – P. 122- 133.

207. Penta M., Lukic A., Conte M. P. et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy / M. Penta, A. Lukic, M. P. Conte et al. // New Microbiol.– 2003. – Vol. 26. – P.329–337.

208. Pietrzik K., Lamers Y., Bramswig S. et al. Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women in childbearing age / K. Pietrzik, Y. Lamers, S. Bramswig et al.// Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 86. – P. 1414–1419.

209. Pitiphat W., Gillman M.W., Joshipura K.J. Plasma C-reactive protein in erly pregnancy and preterm delivery / W. Pitiphat, M.W. Gillman, K.J. Joshipura // Am. J. Epidemiol. – 2005. – Vol. 162 (11). – P. 1108–1113.

210. Piso B., Zechmeister-Koss I., Winkler R. Antenatal interventions to reduce preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews B./ Piso, I. Zechmeister-Koss, R. Winkler // BMC Res Notes. – 2014. – Vol. 7, №1. – P. 265–274.

211. Pluchino N., Drakopoulos P., Wenger J. M. et al. Endocrinology of Pregnancy Loss. In book: Recurrent preg-

nancy loss. Causes, controversies and treatment. 2nd ed. / Ed. By Carp H. J.A. CRC Press, 2015. P. 111–122.

212. Pluchino N., Lenzi E., Casarosa E. et al. Dydrogesterone increases allopregnanolone in selected brain areas and in serum of female rats / N. Pluchino, E. Lenzi, E. Casarosa et al. // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 89. – Suppl. 5. – P. 1384–1389.

213. Preconception care: Maximizing the gains for aternal and child health. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/ documents/preconception_care_policy_brief.pdf.

214. Ross J., Judlin P., Jensen J. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease / J. Ross, P. Judlin, J. Jensen // Int. J. STD AIDS. – 2014. –Vol. 25, №1. –P. 1–7.

215. Said J. M., Higgins J., Moses E. et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women / J. M. Said, J. Higgins, E. Moses et al. // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115. – P. 5–13.

216. Schindler A. E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium / A. E. Schindler // Maturitas. – 2009. – Vol. 65. – Suppl. 1. – P. s3–s11.

217. Silver R., Zhao Y., Spong Y. et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications / R. Silver, Y. Zhao, Y. Spong et al. // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115. – P. 14–20.

218. Skin microcirculation in patients with type I diabetes with and without neuropathy after neurovascular

stimulation // Clin. Sci. (Colch). – 1998.– Vol.94, N.3.– P.255-261.

219. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K. et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, K. Katano et al. // Semin. Reprod. Med. –2011. – Vol. 29. – P. 514–521.

220. Szostak-Węgierek D. Nutrition and fertility / D.Szostak-Węgierek // Med. Wieku. Rozwoj. – 2011. – Vol. 15, №4. –P. 431–6.

221. Van Beynum I. M. et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands / I. M. Van Beynum et al. // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31, №4. – P. 464–471.

222. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Iss. 10. Art. №CD009154.

223. Virkus R. A., Lokkegaard E., Lidegaard O. et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1,3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort / R. A. Virkus, E. Lokkegaard, O. Lidegaard et al. // PLoS. ONE. – 2014. – Vol. 9, №5. – P. e94-e95.

224. Wahabi H. A., Fayed A. A., Esmaeil S. A. et al. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review) // The Cochrane Library. 2011. Iss. 12. Art. №CD005943.

225. Wetendorf M., De Mayo F. J. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling net-

work / M. Wetendorf, F. J. De Mayo // Mol. Cell. Endocrinol. – 2012. – Vol. 357. – P. 108–118.

226. Whitaker-Azmitia P.M., Lobel M., Moyer A. Low maternal progesterone may contribute to both obstetrical complications and autism / P.M. Whitaker-Azmitia, M. Lobel, A. Moyer // Med. Hypotheses. – 2014. –Vol. 82, №3. – P. 313– 318.

227. Williams P. J., Bulmer J. N., Innes B. A., Pipkin F. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy / P. J. Williams, J. N. Bulmer, B. A. Innes, F. Pipkin // Biol. Reprod. – 2011. – Vol. 84. –P. 1148–1153.

228. Young S. S., Eskenazi B., Marchetti F. M. et al. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men / S. S. Young, B. Eskenazi, F. M. Marchetti et al. // Hum Reprod. – 2008. – Vol. 23, №5. – P. 1014–22.

229. URL: http://bono-esse.ru/blizzard/Aku/AFS/abort_37.html

230. URL: http://medi.ru

231. URL: https://www.lvrach.ru/2013/06/15435731/

232. URL: https://www.lvrach.ru/2013/09/15435812/

233. Ziakas P. D., Pavlou M., Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis / P.D. Ziakas, M. Pavlou, M. Voulgarelis // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115. –P. 1256–1262.

Приложение 1

АНКЕТА - КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Инструкция по заполнению вопросника:

Если Вы отвечаете «нет» - переходите к следующему вопросу.

Ясли Ваш ответ - «да», то обведите в кружок оценку интенсивности Вашего ощущения. 1.

2.3.4.5.

1– незначительное, иногда:
2– незначительное, всегда;
3 - в средней степени;
4–повышенное;
5–сильное.

Дата заполнения _ _____
Ф.И.О.

1 .ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

I. Ощущение усталости, вялости, сонливости до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.
после лечения: нет: да - 1 2 3 4 5.

2. Ощущение недостатка энергии, снижение жизненного тонуса
до лечения: нет; да - 12 3 4 5.
после лечения: нет: да - 1 2 3 4 5.

3.Снижение физической силы
до лечения: нет; да -1 2 3 4 5.
после лечения: нет; да- 1 2 3 4 5.

4. Снижение выносливости
до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5. после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

5. Неспособность выполнять значительные физические нагрузки
до лечения: нет: да,- 1 2 3 4 5. после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

6. Проведение большой части суток на постельном режиме до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.
после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

2.ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

1 .Ощущение подавленного, унылого, депрессивного состояния до лечения: нет; да- 1 2 3 4 5.
после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

2.Случаи ослабления памяти
до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5. после лечения: нет; да- 1 2 3 4 5.

3.Ощущение тревожности или неврозности до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5. после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

4.Ощущение неудовлетворенности своей жизни до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.
после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

5.Желание приобрести новый наряд, изменить прическу, макияж и т.п. до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет: да - 1 2 3 4 5.

6.Интерес к предстоящим событиям дня до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5. после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

7.Чувство рассеянности, невозможность концентрировать внимание до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да- 1 2 3 4 5.

8.Ощущение эмоциональной нестабильности до лечения: нет; да- 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

3.СОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ

1 .Изменения во взаимоотношениях с родственниками до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.
после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

2.Ограничение числа встреч с друзьями до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5. после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

3.Нетерпимость по отношению к другим людям до лечения: нет: да - 1 2 3 4 5.
после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

4.Желание побыть в одиночестве до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

4.РОЛЕВОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ

1 .Проблема в трудовой деятельности (для занятых на производстве) до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

2.Ограничения рабочего дня

до лечения: нет; да- 1 2 3 4 5. после лечения; нет; да - 1 2 3 4 5.

3.Быстрая утомляемость после повседневного домашнего хозяйства (приготовление пищи, уборка квартиры и т.п.)

до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да- 1 2 3 4 5.

4.Изменения в отношениях между Вами и Вашим супругом (половым партнером) до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 12 3 4 5.

Если "Да», то какие _____

5.Изменена в отношениях с детьми (мало времени, возможностей, связанных с состоянием здоровья и т. II.)

до лечения: нет: да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 12 3 4 5.

Если "Да», то какие _____

6.Изменения в увлечениях, любимых занятиях

до лечения: нет: да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 12 3 4 5.

Если "Да», то какие _____

5. СУБЪЕКТИВНДЯ ОЦЕНКА СВОЕГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

1.Проблемы со сном

до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

если «да», то какие (указать)_____

2.Изменеие функции мочеиспускания

до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

если «да», то какие (указать) _____

3.Боли в нижней части живота

до лечения: нет; да- 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5. 4.

4.Боли в нижней части спины

до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

5.Проблемы со стулом

до лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

после лечения: нет; да - 1 2 3 4 5.

если «да», то какие (указать) _____

6.Ваши жалобы (заболевания) со стороны других систем:

сердечно-сосудистой_____

органов дыхания_____

желудочно-кишечного тракта _____

мочевыделительной_____ _____

эндокринной _____ _____

нервной _____ _____

другие _____ _____

7.Собственная оценка состояния Вашего здоровья

а) хорошее

б) удовлетворительное

с) плохое

Приложение 2

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ОПРОСНИК АЛЕКСАНДРОВИЧА

Ф.И.О.

Дата _____

ИНСТРУКЦИЯ

Вопросы касаются недомоганий и трудностей, которые часто встречаются при неврозах. Информация о том, какие из них проявлялись в течение последней недели, позволит лучше понять, что беспокоит Вас в настоящее время.

Просим Вас внимательно прочесть каждый вопрос и отметить тот из ответов, который наиболее полно соответствует степени, в какой то или иное недомогание беспокоит Вас.

Если за этот период недомогание вообще не проявлялось, поставьте кружок вокруг знака "О".

Если проявлялось, но лишь незначительно тяготило - вокруг цифры " 1".

Если было средней тяжести - вокруг цифры "2".

Если очень тяготило - вокруг цифры "3".

Перечень недомоганий

1. Страх, постоянно появляющийся во время пребывания на балконах, мостах на высоте и т. д.	0 12 3
2. Чувство печали, угнетенности	01 2 3
3. Сдавленность, чувство как бы кома в горле	01 2 3
4. Постоянное чувство беспричинной тревоги	01 2 3
5. Частые слезы	01 2 3
6. Чувство усталости, слабости после пробуждения утром, проходящее в течение дня	0 12 3
7. Неудовлетворенность сексуальной жизнью	
8. Чувство, будто знакомые предметы стали странными и чужими	0 12 3
9. Рвота в ситуациях нервного напряжения	0
10. Плохое самочувствие в местах скопления людей	
11. Кожный зуд, быстро появляющаяся и исчезающая сыпь	0 12 3
12. Многократная, затрудняющая жизнь проверка, все ли правильно сделано (закрыта ли дверь, выключен ли газ и т. д.)	01 2 3
13. Судороги в мышцах, появляющиеся при выполнении только определенных действий (например, судороги в пальцах при письме, игре на музыкальных инструментах и т. д.)	01 2 3
14. Головокружение	01 2 3

15. Недостаток самостоятельности	0 1 2 3
16. Чувство мучительного внутреннего напряжения	0 1 2 3
17. Обнаружение у себя признаков различных серьезных заболеваний	0 1 2 3
18. Навязчиво появляющиеся, мешающие упорные мысли, слова, предчувствия	0 1 2 3
19. Страшные сны, ночные кошмары	0 1 2 3
20. Учащенное, сильное сердцебиение, не вызванное физическим усилием	01 23
21. Страх или другие неприятные переживания, постоянно возникающие, когда вокруг нет людей (например, в пустой квартире)	0 1 2 3
22. Сильное чувство вины, самообвинение	0 1 2 3
23. Потеря чувствительности кожи в какой-либо части тела	0 1 2 3
24. Парализующий необъяснимый страх, делающий невозможным какое-либо действие	0 1 2 3
25. Глубокое интенсивное переживание неприятных событий	0 1 2 3
26. Ухудшение памяти	0 1 2 3
27. Трудности в сексуальной жизни (например, отсутствие эрекции, преждевременная эякуляция у мужчин; спазмы мышц у женщин и др.)	0 1 2 3
28. Чувство, будто мир, окружение как бы скрыт туманом	0 1 2 3
29. Головная боль, мешающая что-либо делать	0 1 2 3
30. Мучительное чувство одиночества	0 1 2 3
31. Вздутие живота, непроизвольное выделение газов	0 1 2 3
32. Многократное повторение одних и тех же ненужных или бессмысленных действий	0 12 3
33. Заикание	0 1 2 3
34. Ощущение прилива крови к голове	01 2 3
35. Затрудняющая жизнь неуверенность в себе	01 2 3
36. Рассеянность, мешающая деятельности	01 2 3
37. Отнимающие много времени действия и процедуры (ритуалы), целью которых является избежать болезни	01 2 3
38. Постоянная борьба с навязчиво возвращающимися мыслями о желании нанести кому-либо вред, оскорбление и т. д.	01 2 3
39. Трудности засыпания	0 1 2 3

40. Боли в сердце	01 2 3
41. Страх, постоянно возникающий при нахождении в движущемся транспорте	01 2 3
42. Потеря веры в свои силы	01 2 3
43. Кратковременная обездвиженность, невозможность двигать руками или ногами	01 2 3
44. Приступы панического ужаса	01 2 3
45. Подверженность сильным, глубоким переживаниям	01 2 3
46. Чувство, будто мышление значительно затруднено и менее ясно, чем обычно	01 2 3
47. Нежелание вступать в сексуальные контакты с лицами противоположного пола	01 2 3
48. Чувство, будто окружающий мир нереален	01 2 3
49. Сухость во рту	01 2 3
50. Избегание людей, даже близких знакомых	01 2 3
51. Обмороки	01 2 3
52. Не поддающаяся контролю внутренняя необходимость выполнения ненужных движений (например, многократного ненужного мытья рук, прикосновения к чему-либо...)	01 2 3
53. Резкие, непроизвольные движения (тики)	01 2 3
54. Отсутствие аппетита	01 2 3
55. Беспомощность, жизненная "неумелость"	01 2 3
56. Нервность, хаотичность в движениях, снижающая эффективность действий	01 2 3
57. Постоянная концентрация внимания на телесных функциях (например, на работе сердца, пульсе, пищеварении и т. д.)	01 2 3
58. Возникающие против воли навязчивые мысли непристойного или кощунственного содержания	0
59. Приступы голода (например, необходимость еды ночью)	01 2 3
60. Чувство тепла и (или) холода без видимой причины	01 2 3
61. Страх, появляющийся всегда во время нахождения на открытом пространстве: например, на большой площади	01 2 3
62. Желание покончить с собой .	01 2 3

63. Периодические нарушения зрения и слуха	0 1 2 3
64. Беспокойство	0 1 2 3
65. Невозможность сдерживать свои чувства, невзирая на последствия	0 1 2 3
66. Трудности в концентрации, сосредоточении внимания	0 1 2 3
67. Значительное ослабление или утрата полового влечения	0 1 2 3
68. Чувство чуждости собственного тела	0 1 2 3
69. Понос	0 1 2 3
70. Чувство стыда и скованности в присутствии лиц противоположного пола	0 1 2 3
71. Страх и (или) другие неприятные переживания, появляющиеся только во время пребывания в закрытых помещениях	0 1 2 3
72. Замедленность движений и мыслей, апатия	0 1 2 3
73. Немота, невозможность издать звука, внезапно появляющаяся и исчезающая	0 1 2 3
74. Запоры	0 1 2 3
75. Чувство, будто ты хуже других людей	0 1 2 3
76. Ломка, битье, уничтожение предметов от злости или при нервном возбуждении	0 1 2 3
77. Опасение за свое здоровье (страх заболеть каким-либо серьезным заболеванием)	0 1 23
78. Упорное, навязчивое, ненужное пересчитывание, например, прохожих, фонарей, автомашин	0 1 2 3
79. Частое пробуждение ночью	0 1 2 3
80. Покраснение лица, шеи, груди	0 1 2 3
81. Чувство страха, возникающее при нахождении в толпе	0 1 2 3
82. Пессимизм, предчувствие неудач и провалов в будущем	0 1 2 3
83. Недомогания, возникающие в трудных и неприятных ситуациях	0 1 2 3
84. Необоснованное чувство опасности, угрозы	0 1 2 3
85. Неожиданное бурное переживание радости, счастья, экстаза	0 1 2 3
86. Постоянное чувство усталости	0 1 2 3
87. Неприятные переживания, связанные с онанизмом	0 1 2 3
88. Чувство, будто ты живешь как во сне	0 1 2 3
89. Дрожь в мышцах рук, ног или всего тела	0 1 2 3

90. Чувство, что ты легко поддаешься влиянию других людей	0123
91. Аллергические недомогания ("сенная" лихорадка, быстро возникающие и проходящие отеки и др.)	0123
92. Внутренняя необходимость выполнять какие-либо действия очень медленно и педантично	0123
93. Судороги мышц в различных частях тела	0123
94. Скопление чрезмерного количества слюны во рту	0123
95. Погружение в грезы наяву	0123
96. Не поддающиеся управлению взрывы злости и гнева	0123
97. Чувство, что ты болен какой-то тяжелой, угрожающей твоей жизни болезнью	0123
98. Чрезмерная жажда	0123
99. Бессонница	0123
100. Сильное чувство холода и (или) тепла, возникающее без видимой причины	0123
101. Сильный страх предметов, животных или мест, бояться которых нет причины	0123
102. Нехватка силы или энергии в какой-либо деятельности	0123
103. Затруднение дыхания (например, чувство недостатка воздуха или одышка, появляющиеся и быстро проходящие)	0123
104. Чувство тревоги, беспокойства перед какими-то событиями, встречами и т. **Д.**	0123
105. Чувство, что тебя недооценивают	0123
106. Снижение быстроты мышления, потеря сообразительности	0123
107. Боли и другие неприятные ощущения в половых органах	0123
108. Впечатление, что ты уже однажды видел то, что на самом деле видишь сейчас впервые	0123
109. Неприятные ощущения или боль, возникающие под влиянием шума, яркого света или легких прикасаний и др.	0123
110. Чувство, что люди относятся к тебе враждебно	0 12 3
111. Непроизвольное мочеиспускание (например, во время сна)	0 12 3
112. Злоупотребление алкоголем	0 12 3
113. Непроизвольное дрожание век, лица, головы или других частей тела	0 12 3

114. Неприятное потение в минуты волнения	0 12 3
115. Чувство, что ты подчиняешься (покоряешься) другим людям	01 2 3
116. Постоянное чувство злости, гнева ,	0 12 3
117. Неопределенные, блуждающие боли	0 12 3
118. Чувство протеста (бунта)	01 2 3
119. Чувство сонливости в течение дня, которое трудно преодолеть и которое вынуждает засыпать хотя бы на какие-то моменты, независимо от обстоятельств	0 12 3
120. Чувство прилива крови к голове	0 12 3
121. Тревога за близких людей, которым в действительности ничто не угрожает	01 2 3
122. Чувство, что ты хуже, чем другие люди	0 12 3
123. Нарушение равновесия	0 12 3
124. Страх, что с тобой что-то произойдет, или ты сам сделаешь себе что-либо ужасное (например, выбросишься из окна или произойдет какая-то катастрофа и т. д.)	01 2 3
125. Чувство, что окружающие не интересуются тобой и твоими делами	0 12 3
126. Наплыв мыслей	0 12 3
127. Нарушение месячных (у женщин)	01 2 3
128. Чувство бесцветности (бледности), малой интенсивности переживаний	0 12 3
129. Чувство мышечного напряжения	0 12 3
130. Потребность в одиночестве	01 2 3
131. Жжение в пищеводе, изжога	0 12 3
132. Учащенное мочеиспускание	0 12 3
133. Судорога, вынуждающая постоянно вертеть головой	01 2 3
134. Мышечные боли (например, боли в пояснице, грудной клетке и т. д.)	0 12 3
135. Шум в ушах	0 12 3
136. Тошнота, предобморочное состояние	01 2 3
137. Снижение половой потенции	0 1 2 3
138. Впечатление, что уже был в каком-то месте или ситуации, в которой на самом деле сейчас находишься впервые	0 1 2 3

КЛЮЧ К ОПРОСНИКУ Е. АЛЕКСАНДРОВИЧА

При ответе на вопрос "О" засчитывается "О" баллов, при ответе "1" — 4 балла, при ответе "2" — 5 баллов и при ответе "3" — 7 баллов. Зачем подсчитывается сумма баллов по каждой из шкал опросника. Определяется % от max суммы баллов.

Шкалы	Номера вопросов, включенных в шкалу	Max сумма баллов
Фобические расстройства	1,4,21.24,41,44,61,71,81,84, 101, 104, 12	98
Депрессивные расстройства	2,22,42,62,75,82, 122.	49
Беспокойство, напряжение	16, 36, 56, 64, 76, 96, 112, 116, 118, 126	70
Нарушение сна	19,39,79,99,119	35
Истерические расстройства	5,25,45,65,85, 105, 125	49
Неврастенические расстройства	6,26.46,66,72,86, 102, 106	56
Сексуальные расстройства	7,^4,47,67,87, 107, 137	49
Навязчивости	12,18,32,38,52,58,78,92	56
Трудности в общественных контактах	10,30,50,70, 130	35
Ипохондрические расстройства	17,37,57,77,97,117	42
Психоастенические расстройства	15,35,55,90,95, ПО, 115	49
Соматовегетативные и двигательные расстройства	3, 9, 11, 13, 14, 20, 23, ^9, 31. 33. 34, 40. 43. 53, 54, 59, 60, 63, 69, 73, 74, 80, 83, 89, 91, 98, 100, 103, 109, 111,113, 114, 120, 123, 12 131,132,133, 134, 135, 136	322

Приложение 3

ШКАЛА РЕАКТИВНОЙ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ

СПИЛБЕРГЕРА — ХАНИНА

"Мое состояние" ШРЛТ-Д (СТ)

Ф.И.О.
возраст
дата _____

1.		Я очень спокоен		Я спокоен		Я неспокоен
2.		Я очень расстроен		Я расстроен		Я нерасстроен
		Мне очень приятно		Мне приятно		Мне неприятно
4.		Я очень нервничаю		Я нервничаю		Я не нервничаю
5.		Я совсем не могу спокойно сидеть на месте		Я не могу спокойно сидеть на месте		Я могу спокойно сидеть на месте
6.		Я совсем не испытываю никакого напряжения		Я не испытываю никакого напряжения		Я испытываю напряжение
7.		Я очень боюсь		Я боюсь		Я не боюсь
8.		Я чувствую себя совершенно свободно		Я чувствую себя свободно		Я не чувствую себя свободно
9.		Я очень беспокоюсь		Я беспокоюсь		Я не беспокоюсь
10.		Я очень доволен		Я доволен		Я не доволен
11.		Мне очень		Мне страшно		Мне не страшно

		страшно				
12.		Я очень счастлив		Я счастлив		Я несчастлив
13.		Я чувствую себя очень уверен-ным		Я чувствую себя уверенным		Я чувствую себя неуверенным
14.		Я чувствую себя очень хорошо		Я чувствую себя		Я чувствую себя нехорошо
15.		Я очень волнуюс		Я волнуюсь		Я не волнуюсь
16.		Я чувствую себя совсем не в сво-ей тарелке		Я чувствую себя в сво-ей тарелке		Меня ничего не трогает
17.		Мне очень		Мне приятно		Мне неприятно
18.		Я охвачен ужасом		Я в ужасе		Я не испытываю ужаса
19.		У меня все совсем пе-репуталось		У меня все перепуталос ь		У меня ничего не перепута-лось
20.		У меня очень хорошее на-строение		У меня хорошее настроени		У меня нехорошее настроени

Приложение 4

"Мое состояние" ШРЛТ-Д (ЛТ)

Ф.И.О. _____

	Почти никогда	Иногда	Часто
1. Я боюсь ошибиться			
2. Я могу легко заплакать			
3. Я бываю несчастлив			
4. Мне бывает трудно на что-нибудь решиться			
5. Мне нелегко бороться со своими трудностями			
6. Я все слишком переживаю			
7. Дома я расстраиваюсь			
8. Я бываю робким			
9. Я бываю расстроенным			
10. Разные пустяки отвлекают и волнуют меня			
11. Я беспокоюсь о своих делах			
12. Мне бывает трудно решить что делать			
13. Бывает, что у меня сильно бьется сердце			
14. Бывает, что в душе я испытываю страх			
15. Я беспокоюсь о своих родных			
16. Бывает, что у меня потеют руки			
17. Я беспокоюсь о том, что может случиться			
18. Бывает, что мне трудно заснуть			
19. У меня бывает странное ощущение в животе			
20. Меня волнует, что обо мне думают другие			

КЛЮЧ К ПОДШКАЛЕ СТ И ЛТ (ШРЛТ-Д)

№№ вопросов	Баллы	№№ вопросов	Баллы
1.	123	11.	321
2.	321	12.	123
	123	13.	123
4.	321	14.	123
5.	321	15.	321
6.	123	16.	321
7.	321	17.	123
8.	123	18.	321
9.	321	19.	321
10.	123	20.	123

По «нетревожным» вопросам — 1, 3, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 17 и 20 баллы присуждаются в таком порядке: 1, 2, 3.

Остальные («тревожные») вопросы оцениваются наоборот: 3, 2, 1.

Для выявления уровня реактивной и личностной тревожности баллы, полученные при ответе на вопросы по каждой из шкал, суммируются.