

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова робота  
на правах рукопису

**ДОБРЯНСЬКА Вікторія Юріївна**

УДК: 618.3-06:616.12-018.2-007.17

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ**  
**УСКЛАДНЕНЬ, ЇХ ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ У ВАГІТНИХ ІЗ**  
**СПОЛУЧНОТКАНИННОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СЕРЦЯ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Добрянська В.Ю.

**Науковий керівник:** МАЛАНЧУК Лариса Михайлівна, доктор медичних наук,  
професор

Тернопіль – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Добрянська В.Ю.* Предиктори розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, їх профілактика та лікування у вагітних із сполучнотканинною дисплазією серця. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації тактики ведення вагітності, лікування та профілактики акушерських ускладнень у жінок із недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) та пролапсом мітрального клапана (ПМК), ускладненим екстрасистолічною аритмією, шляхом диференційованого застосування комплексного медикаментозного лікування з включенням вітамінно-мінерального, L-аргінін-L-карнітинового комплексів та селективного бета-адреноблокатора небівололу, що дає змогу нормалізувати основні патогенетичні фактори розвитку ускладнень вагітності, а саме – порушення метаболізму сполучної тканини, параметрів центральної, периферичної та фетоплацентарної гемодинаміки, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та диселектролітемію, які лежать в основі даної коморбідної патології.

На першому етапі дослідження визначали частоту патології вагітності у жінок з клінічними ознаками синдрому НДСТ шляхом проведення ретроспективного клініко-статистичного аналізу 5074 карт історій вагітності та пологів. Встановлено, що у групі вагітних із ПМК виявлено достовірно вищий ступінь НДСТ (II – у 184 (75,1 %) випадків, III – у 19 (7,8 %) пацієнток), тоді як в групі здорових вагітних діагностували лише ознаки, характерні для I ст.

НДСТ. При цьому, між ступенем НДСТ та загальною кількістю ускладнень вагітності та пологів, що розвинулись у жінок із ПМК, встановлено статистично достовірний зв'язок: для I ступеня  $\chi^2=3,74$ ; для II ступеня  $\chi^2=5,46$ ; для III ступеня  $\chi^2=5,87$ , ( $p \leq 0,05$ ), який підтвердив, що наявність синдрому НДСТ часто супроводжується розвитком ускладнень вагітності та пологів.

В дослідження включено 164 вагітних, з яких сформували основну та групу порівняння. Основна (1) група – 70 вагітних з ознаками НДСТ та ПМК. З них до 1А підгрупи увійшло 28 вагітних без екстрасистолічної аритмії (ЕА), які окрім стандартного протокольного лікування отримували 5-денний курс внутрішньовенних вливань 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл/добу та чотиритижневий курс вітамінно-мінерального комплексу емфеталу. До 1Б підгрупи включили 42 пацієнтки з верифікованою екстрасистолічною аритмією, яким додатково призначали селективний бета-адреноблокатор – небіволол у дозі 2,5 мг/добу. Групу порівняння склали 68 вагітних зі стигмами НДСТ та ПМК, які отримували загальноприйнятту терапію згідно Наказу МОЗ України № 42 (28.01.2011 р.) з дотриманням рекомендацій ESC/EACTS (2020). Залежно від наявності ЕА вони були розділені на дві підгрупи: 2А – 29 вагітних із НДСТ, ПМК без ЕА та 2Б – 39 вагітних з ЕА на фоні НДСТ та ПМК. В контрольну групу включили 26 практично здорових вагітних без ознак НДСТ та патології серцево-судинної системи. Виділені групи вагітних були однорідні та співставимі за віком, сімейним і соціальним станом.

Перебіг вагітності у пацієток із НДСТ та ПМК в порівнянні з групою здорових вагітних, асоціюється з достовірно вищою частотою загрози переривання в різні терміни гестації (до 50,0 %), прееклампсії (у 45,6 %), плацентарної дисфункції (у 55,9 %). Стан некомпенсованої плацентарної дисфункції у 19,1 % вагітних основної групи супроводжується порушеннями розвитку та росту плода (СЗРП) та дистресом плода (у 17,6 %). Загалом ускладнення під час пологів та в післяпологовому періоді виникали в 3,2 рази

частіше, ніж у контрольній групі (аномалії пологової діяльності – у 32,4 %, інтрапологовий травматизм у 36,8 %). Частота і тяжкість вказаних акушерських та перинатальних ускладнень знаходились у прямій сильній кореляції з ступенем фенотипових проявів НДСТ ( $r=0,789-0,875$ ;  $p<0,05$ ).

Окрім загальноклінічного обстеження всім пацієнткам проводили лабораторні та спеціальні методи дослідження функції серця, параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, функціонального стану плаценти та плода, рівня електролітів крові, стану обміну сполучної тканини за рівнями оксипроліну сечі та концентрації ТФР- $\beta 1$  в плазмі крові, ендотеліальної функції та вільнорадикального окиснення. Діагноз ПМК верифікували за даними ЕхоКГ-дослідження (АКА, 2000). Клінічний варіант аритмії встановлювали за даними ХМ ЕКГ, у 81 вагітної з ПМК виявлено часті (понад 30 епізодів за одну годину) СЕ та ШЕ.

Аналізуючи результати суб'єктивного статусу було встановлено, що вагітні з ПМК, ускладненим ЕА, значно частіше скаржились на відчуття серцебиття і перебоїв у роботі серця, епізоди запаморочення, погану переносимість жару і холоду, ознаки гіпервентиляційного синдрому та вегетативні кризи, тобто, у них значно частіше визначались як симптоми аритмічного характеру, так і ознаки симпатикотонії, що суттєво ускладнювало перебіг вагітності.

При динамічному ЕКГ та ХМ-дослідженні виявлено порушення електричної стабільності міокарда і зростання гетерогенності його реполяризації, що свідчили про виникнення у цих вагітних електрофізіологічних та метаболічних передумов розвитку аритмій та супроводжувалось розвитком загрози передчасних пологів, раннього токсикозу, преєклампсії та плацентарної дисфункції. Наявність ПМК також асоціюється з суттєвими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки, зумовлених початковими ознаками структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до формування дилатації порожнин серця, ознаками погіршення

контракційних (зменшення ФВ) і релаксаційних властивостей міокарда, а при наявності ЕА порушення гемодинаміки носять ще більш виражений характер.

Дослідження змін рівня електролітів крові підтвердили визнаний факт гіпомагніємії (критичний рівень магнію – менше 0,71 ммоль/л) та зменшення співвідношення  $Mg^{2+}/K^{+}$  в сироватці крові у вагітних із ПМК на фоні НДСТ. Вираженість електролітних зрушень в плазмі крові вагітних можна розглядати як один із маркерів і тригерів розвитку екстрасистолії та таких ускладнень вагітності як ранній токсикоз, преєклампсія, передчасні пологи та аномалій пологової діяльності.

Отримані результати свідчили, що порушення рівноваги в роботі редокс-системи та функціонального стану ендотеліальної функції судин є пусковим механізмом для передчасних пологів або розвитку інших перинатальних ускладнень. Так, у вагітних з ПМК та синдромом НДСТ вже в I триместрі гестації спостерігається виражена активація процесів ПОЛ на фоні недостатнього АОЗ ферментних та неферментних систем, які посилюються в II-III триместрах вагітності. У групі вагітних з НДСТ та ПМК без ЕА відмічено суттєве (майже дворазове) зростання в плазмі крові концентрації ендотеліну-1 та зниження (в 1,7 рази) рівня синтезу нітратів та нітритів. Ще більш вираженою ендотеліальна дисфункція та активність ПОЛ виявилась у групі вагітних з ПМК та ЕА.

Проведене лікування вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексом, а в разі наявності у них ЕА та вегето-судинної дистонії, додаткового включення бета-адреноблокатора небівололу, сприяло зменшенню розмірів камер серця, достовірним покращенням скоротливості міокарда (ФВ зростала на 7 %) та діастолічної функції, супроводжувалось зменшенням ЧСС (на 23,2 %) та подовженням діастолічного часу інтенсивного кровопостачання міокарда на 46,7 %, що свідчило про виражений нормалізуючий вплив рекомендованої терапії на метаболічні процеси в міокарді та антиаритмічні властивості. Нормалізації досліджуваних параметрів

ЕКГ та ЕхоКГ досягнуто у 95,2 % вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією.

Гемодинамічні та антиаритмічні ефекти запропонованих програм лікування асоціювались з позитивною динамікою показників ПОЛ/АОСЗ, рівня електролітів в плазмі крові та корекцією порушень ендотеліальної функції судин організму вагітних з НДСТ та ПМК. Так, курсове лікування вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексами забезпечувало зниження активності редокс-системи, нормалізацію рівня мікроелементів плазми крові та достовірне зниження концентрації ендотеліну-1 і підвищення оксиду азоту в плазмі крові у 88,1% вагітних з наявністю стигм НДСТ та ПМК.

В цілому, запропоноване комбіноване лікування дозволило ліквідувати клінічні прояви аритмічного та вегето-судинного синдромів у 95 % вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, та достовірно знизити частоту розвитку ускладнень у вагітних та плодів при даній коморбідній патології.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Отримано нові підтвердження концепції, що перебіг вагітності у жінок із ПМК на тлі НДСТ, ускладненим ЕА, супроводжується достовірно вищою частотою розвитку акушерських та перинатальних ускладнень вагітності протягом усього періоду гестації.

Вперше встановлено, що у вагітних з синдромом НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, клінічно хвороба проявляється розвитком як симптомів аритмічного характеру, так і ознаками порушення вегетативно-судинного статусу, а електро-фізіологічні зміни в серці асоціюються із зростанням гетерогенності реполяризації та гіперфункції серця (збільшення ЧСС спокою, тривалості та дисперсії зубця Р, комплексу QRS та одночасне зменшення тривалості діастолі), що суттєво скорочує час кровопостачання і погіршує метаболічні процеси в міокарді та плаценті, які можна розглядати в якості безпосередніх причин дисфункції плаценти, затримки росту плода, розвитку аномалій пологової діяльності та ускладнень в ранньому післяпологовому періоді.

Показано, що ЕА у вагітних із ПМК на фоні НДСТ асоціюється з гіпо- та диселектролітемією  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$  та гіперкальціємією, порушеннями рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ, вираженістю ендотеліальної дисфункції та з проявами структурно-геометричного ремоделювання серця з погіршенням контрактильних (зменшення ФВ) і релаксаційних властивостей міокарда, ознаками міксоматозної дегенерації стулок мітрального клапана і величиною пролабування та регургітації крові, збільшенням частоти денної ЧСС і синдрому ранньої реполяризації сегменту ST, які виявляли на фоні вегето-судинної дистонії. Синдром систоло-діастолічної дисфункції міокарда у вагітних сприяв розвитку порушень матково-плацентарного кровотоку, що підтверджувалось даними доплерометрії.

Вперше показано, що у вагітних з НДСТ та ПМК під впливом рекомендованого лікування аргінін-карнітиновим та вітамінно-мінеральним комплексом рівень електролітів, електрофізіологічні та функціональні показники систоло-діастолічної функції міокарда нормалізувались до рівня здорових вагітних за рахунок відновлення метаболічних процесів у міокарді та покращення периферичної гемодинаміки, що супроводжувалось задовільним матково-плацентарно-плодовим кровотоком (за даними доплерометрії), зниженням частоти невиношування, преєклампсії, СЗРП та ускладнень в пологах та післяпологовому періоді.

Доведено, що у вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, додавання до стандартного медикаментозного супроводу вагітних комбінованого лікування аргінін-карнітиновим, вітамінно-мінеральним комплексом в поєднанні з селективним бета-адреноблокатором небівололом сприяло ліквідації екстрасистолії, зменшенню розмірів лівих камер серця та проявів післяаритмічного ремоделювання ЛШ, що проявлялося достовірним покращенням електрофізіологічних параметрів та систоло-діастолічної функції серця. Отримані гемодинамічні, анти аритмічні та метаболічні ефекти від запропонованої комплексної терапії у вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим

екстрасистолічною аритмією, супроводжувались достовірним зниженням частоти розвитку ускладнень вагітності та пологів.

*Практичне значення отриманих результатів.* Використання запропонованого діагностично-лікувального алгоритму ведення вагітності та пологів у жінок із недиференційованою сполучнотканинною дисплазією серця з пролапсом мітрального клапана і екстрасистолічною аритмією дозволило достовірно знизити у них частоту розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

Отримані результати дозволяють своєчасно проводити стратифікацію ризику виникнення екстрасистолічної аритмії у вагітних із ПМК на фоні НДСТ та оптимізувати комплексне лікування таких пацієнток, що забезпечує збереження у них вагітності.

*Ключові слова:* вагітність; ПМК на тлі НДСТ; екстрасистолічна аритмія; фактори ризику; ускладнення вагітності; плацентарна дисфункція; синдром затримки росту плода, прееклампсія; невиношування; серцево-судинні порушення, ендотеліальна дисфункція; редокс-система (малоновий диальдегід, СОД); електроліти крові; вітамінно-мінеральний комплекс (мікронутрієнти); аргінін-карнітиновий комплекс; лікування.

## SUMMARY

*Dobrianska V.Yu.* Predictors of the development of obstetric and perinatal complications, their prevention and treatment in pregnant women with connective tissue dysplasia of the heart. – Qualifying scientific work, manuscript copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care") – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.



The dissertation is devoted to the optimization of pregnancy management tactics, treatment and prevention of obstetric complications in women with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) and mitral valve prolapse (MVP), complicated by extrasystolic arrhythmia, through the differentiated use of complex drug treatment including the vitamin-mineral, L-arginine-L-carnitine complexes and the selective beta-adrenergic blocker nebivolol, which allows to normalize the main pathogenetic factors of the development of obstetrics complications, such as disorders of connective tissue metabolism, parameters of central, peripheral and fetoplacental hemodynamics, endothelial dysfunction, oxidative stress and dyselectrolytemia, which are the basis of this comorbid pathology.

At the first stage of the study, the frequency of pregnancy pathology was determined in women with clinical signs of UCTD syndrome by conducting a retrospective clinical and statistical analysis of 5074 case histories of pregnancy and childbirth. It was found that in the group of pregnant women with MVP, a significantly higher degree of UCTD was detected (II – in 184 (75.1 %) patients, III – in 19 (7.8 %) cases), while in the group of healthy pregnant women only characteristic signs of I degree were diagnosed. At the same time, a statistically reliable relationship was established between the degree of UCTD and the total number of complications of pregnancy and childbirth that developed in women with MVP: for I degree  $\chi^2=3.74$ ; for the II –  $\chi^2=5.46$ ; for III –  $\chi^2=5.87$ , ( $p\leq 0.05$ ), which confirmed that the presence of UCTD syndrome is often accompanied by the development of pregnancy and childbirth complications.

164 pregnant women were included in the study, from which the main and comparison groups were formed. The main (1) group – 70 women with signs of UCTD and MVP. Of these, subgroup 1A included 28 pregnant women without extrasystolic arrhythmia (EA), who, in addition to standard protocol treatment, received a 5-day course of intravenous infusions of 4.2 g of L-arginine and 2.0 g of L-carnitine in the form of a solution for infusions of 100 ml/day and a four-week course of the vitamin-

mineral complex Emphetal. The 1B subgroup included 42 patients with verified extrasystolic arrhythmia, Additionally it was prescribed a selective beta-blocker – nebivolol at a dose of 2.5 mg/day. The comparison group consisted of 68 pregnant women with UCTD stigmas and MVP who received generally accepted therapy in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 42 (January 28, 2011) in compliance with the recommendations of ESS/EACTS (2020). Depending on the presence of EA, they were divided into two subgroups: 2A – 29 pregnant women with UCTD and MVP without EA and 2B – 39 pregnant women with EA on the background of UCTD and MVP. The control group included 26 healthy pregnant women without signs of UCTD and cardiovascular system pathology. The selected groups of pregnant women were homogeneous and comparable in terms of age, family and social status.

The course of pregnancy in patients with UCTD and MVP in comparison with the group of healthy pregnant women is associated with a significantly higher frequency of miscarriage during the entire gestation period (in 50.0 %), preeclampsia (in 45.6 %), placental dysfunction (in 55.9 %). The state of uncompensated placental dysfunction in 19.1 % of pregnant women of the main group is accompanied by disorders of fetal development and growth (FGRS) and fetal distress (in 17.6 %). In general, complications during childbirth and in the postpartum period occurred 3.2 times more often than in the control group (abnormalities of labor activity – in 32.4 %, intramural injuries in 36.8 %). The frequency and severity of the indicated obstetric and perinatal complications were in direct strong correlation with the degree of phenotypic manifestations of UCTD ( $r = 0.789-0.875$ ;  $p < 0,05$ ).

In addition to a general clinical examination, all patients were subjected to laboratory and special methods of heart function research, parameters of central and peripheral hemodynamics, the placenta and fetus functional state, level of blood electrolytes, state of connective tissue metabolism according to urine oxyproline levels and concentration of TGF- $\beta$ 1 in blood plasma, endothelial function and free radical oxidation. The diagnosis of MVP was verified according to the data of Echo-

cardiography research (AKA, 2000). The clinical variant of arrhythmia was established according to the data of HM ECG, frequent (over 30 episodes in one hour) supraventricular and ventricular extrasystoles were found in 81 pregnant women with MVP.

Analyzing the results of the subjective status, it was established that pregnant women with MVP complicated by EA complained significantly more often of palpitations and interruptions in the work of the heart, episodes of dizziness, poor tolerance to heat and cold, signs of hyperventilation syndrome and vegetative crises, so the both symptoms of an arrhythmic nature and sympathicotonia are more often identified and significantly complicated the course of pregnancy.

A dynamic ECG and HM examination revealed a violation of the electrical stability of the myocardium and an increase in the heterogeneity of its repolarization, which indicated the occurrence of electrophysiological and metabolic prerequisites for the development of arrhythmia in these pregnant women and was accompanied by the development of the threat of premature birth, early toxicosis, preeclampsia and placental dysfunction. The presence of MVP is also associated with significant changes in intracardiac hemodynamics, caused by the initial signs of structural and geometric remodeling of the walls and chambers of the heart with a tendency to the formation of dilatation of the heart cavities, signs of deterioration of the contractile (decreased EF) and relaxation properties of the myocardium, and in the presence of EA, hemodynamic disturbances are even more expressed.

Studies of changes in the level of blood electrolytes confirmed the recognized fact of hypomagnesemia (the critical level of  $Mg^{2+}$  is less than 0.71 mmol/l) and a decrease in the ratio of  $Mg^{2+}/K^{+}$  in blood serum in pregnant women with MVP on the background of UCTD. The expression of electrolyte changes in the blood plasma of pregnant women can be considered as one of the markers and triggers for the development of extrasystole and such complications of pregnancy as early toxicosis, preeclampsia, premature birth and labor abnormalities.

The obtained results indicated that the imbalance in the work of the redox system and the functional state of the vascular endothelial function is a trigger for premature birth or the development of other peri- and antenatal complications. Thus, in pregnant women with MVP and UCTD syndrome already in the 1st trimester of pregnancy, there is a marked activation of LPO processes against the background of insufficient AOS of enzymatic and non-enzymatic systems, which are increases in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy. In the group of pregnant women with UCTD and MVP without EA, a significant (almost two-fold) increase in the blood plasma concentration of endothelin-1 and a decrease (by 1.7 times) in the level of synthesis of nitrates and nitrites were noted. Endothelial dysfunction and LPO activity were even more pronounced in the group of pregnant women with MVP and EA.

Treatment with a vitamin-mineral and arginine-carnitine complexes, and in the presence of EA and vegetative-vascular dystonia, the additional inclusion of the beta-adrenergic blocker nebivolol, contributed to a reduction in the size of the heart chambers, a significant improvement of myocardial contractility (EF increased by 7 %) and diastolic function, accompanied by a decrease in heart rate (by 23.2 %) and a prolongation of ventricular diastole (time of intensive blood supply to the myocardium) by 46.7 %, which indicated a pronounced normalizing effect of the recommended therapy on metabolic processes in the myocardium and antiarrhythmic properties. Normalization of the studied ECG and Echocardiogram parameters was achieved in 95.2 % of pregnant women with MVP and extrasystolic arrhythmia.

The hemodynamic and antiarrhythmic effects of the proposed treatment programs were associated with positive dynamics of LPO/AOS indicators, the level of electrolytes in the blood plasma and the correction of disorders of the endothelial function of the blood vessels in pregnant women with UCTD and MVP. Thus, treatment course with vitamin-mineral and arginine-carnitine complexes ensured a decrease in the activity of the redox system, normalization of the macro- and microelements level in the blood plasma and a significant decrease in the

concentration of endothelin-1 and increase of nitric oxide concentration in 88.1 % of pregnant women with MVP and UCTD stigmas.

In general, the proposed combined treatment made it possible to eliminate the clinical manifestations of arrhythmic and vegetative-vascular syndromes in 95 % of pregnant women with UCTD and MVP complicated by EA and significantly reduce the frequency of complications in pregnant women and fetuses with this comorbid pathology.

*Scientific novelty of the obtained results.* New confirmation of the concept was obtained that the course of pregnancy in women with MVP on the background of UCTD complicated by EA is accompanied by a significantly higher frequency of development of obstetric and perinatal complications of pregnancy throughout the entire period of gestation. It was established for the first time that in pregnant women with UCTD and MVP syndrome complicated by EA, the disease is clinically manifested by the development of both arrhythmic symptoms and signs of a violation of the vegetative-vascular status, electrophysiological changes in the heart and are associated with an increase in the heterogeneity of repolarization and hyperfunction of the heart (increase Resting heart rate, duration and dispersion of the P wave, QRS complex and a simultaneous decrease in the duration of diastole), which significantly shortens the time of blood supply and worsens metabolic processes in the myocardium and placenta. These can be considered as the direct causes of placental dysfunction, fetal growth retardation, the development of labor abnormalities and complications in the early postpartum period. It has been shown that EA in pregnant women with MVP on the background of UCTD is associated with hypo- and dyselectrolytemia of  $\downarrow\text{Mg}^{2+}$ ,  $\downarrow\text{K}^+$  and hypercalcemia, imbalances in the LPO/AOS, the severity of endothelial dysfunction, and manifestations of structural and geometric remodeling of the heart with deterioration of contractile function (reduction of EF) and relaxation properties of the myocardium, signs of myxomatous degeneration of mitral valve leaflets and the amount of prolapse and regurgitation of blood, an increase in the frequency of daytime heart rate and the syndrome of early

repolarization of the ST segment, which were detected against the background of vegetative-vascular dystonia. The syndrome of systolic-diastolic myocardial dysfunction in pregnant women contributed to the development of uteroplacental blood flow disorders, which was confirmed by dopplerometry data. For the first time, it was shown that in pregnant women with UCTD and MVP under the influence of the recommended treatment with arginine-carnitine and vitamin-mineral complexes, the level of electrolytes, electrophysiological and functional indicators of systolic-diastolic function of the myocardium were normalized to the level of healthy pregnant women due to the restoration of metabolic processes in the myocardium and improvement of peripheral hemodynamics, which was accompanied by a satisfactory utero-placental-fetal blood flow (according to dopplerometry), a decrease in the frequency of miscarriage, preeclampsia, fetal gross retardation and complications during childbirth and the postpartum period. It has been proven that in pregnant women with UCTD and MVP complicated by EA the addition of combined treatment with arginine-carnitine, vitamin-mineral complexes in combination with the selective beta-adrenergic blocker nebivolol to the standard medical care of pregnant women with UCTD and MVP with EA contributed to the elimination of extrasystole, reduction of the size of the left chambers of the heart and manifestations of post-arrhythmic left ventricular remodeling, which manifested by a reliable improvement of electrophysiological parameters and systolic-diastolic function of the heart. The obtained hemodynamic, antiarrhythmic and metabolic effects of the proposed complex therapy in pregnant women with UCTD and MVP complicated by extrasystolic arrhythmia were accompanied by a significant decrease in the frequency of pregnancy and childbirth complications.

*Practical value of the obtained results.* The use of the proposed diagnostic and treatment algorithm for managing pregnancy and childbirth in women with undifferentiated connective tissue dysplasia of the heart with mitral valve prolapse and extrasystolic arrhythmia allowed to reliably reduce the frequency of obstetric and perinatal complications. The obtained results make it possible to timely stratify the

risk of extrasystolic arrhythmia in pregnant women with MVP on the background of UCTD and to optimize the complex treatment of such patients, which ensures the care of their pregnancy.

*Keywords:* pregnancy; mitral valve prolapse (MVP) against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD); extrasystolic arrhythmia; risk factors; complications of pregnancy; placental dysfunction; fetal growth retardation syndrome, preeclampsia; miscarriage; cardiovascular disorders, endothelial dysfunction; redox system (malon dialdehyde, antioxidant activity); blood electrolytes; vitamin-mineral complex (micronutrients); arginine-carnitine complex; treatment.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:*

1. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних груп високого перинатального ризику за допомогою вітамінно-мінерального комплексу / С. М. Геряк, В. Ю. Добрянська, Н. В. Петренко, І. В. Куценко, І. Г. Базян, Н. І. Багній, І. В. Корда *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. № 2 (38). С. 148–152. [http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE\\_FILE\\_DOWNLOAD=1&Image\\_file\\_name=PDF/znpaagu\\_2016\\_2\\_27.pdf](http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/znpaagu_2016_2_27.pdf)
2. Шляхи зниження частоти ускладнень вагітності за допомогою вітамінно-мінерального комплексу / С. М. Геряк, Н. В. Петренко, В. Ю. Добрянська, М. І. Швед. *Лікарська справа*. 2016. № 3-4. С. 106–112. <https://liksprava.com/index.php/journal/issue/view/39/3-4-2016-PDF>
3. Добрянська В. Ю., Геряк С. М., Швед М. І. Предиктори екстрасистолічної аритмії та її лікування у вагітних із первинним пролапсом мітрального клапану. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 48–52. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8912>

4. Електролітні порушення та їх корекція у вагітних із пролапсом мітрального клапана. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України* / С. М. Геряк, В. Ю. Добрянська, Т. О. Добрянський, І. В. Корда, М. І. Швед, Н. В. Петренко 2019. № 1 (43). С. 11–19. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(43\).2019.177813](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(43).2019.177813)

5. Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу. *Львівський клінічний вісник*. 2021. № 1(33)–2(34). С. 19-25. <https://doi.org/10.25040/lkv2021.01-02.019>

6. Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії / В. Ю. Добрянська, М. І. Швед, С. М. Геряк, Л. М. Маланчук. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 1. С. 42–47. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12353>

7. Кардіальні прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини та їх вплив на виношування вагітності. / В. Ю. Добрянська, С. М. Геряк, Л. М. Маланчук, М. І. Швед, І. В. Корда *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2021. № 1 (47). С. 14–23. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(47\).2021.242663](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(47).2021.242663)

8. Добрянська В. Ю. Порушення метаболізму сполучної тканини і стану редокс-системи у вагітних із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини при передчасних пологах. *Медична та клінічна хімія*. 2021. № 2 (23). С. 63–69. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12241>

9. Сполучнотканинна дисплазія серця у вагітних та перинатальні наслідки: (огляд літератури та власні дані) / V. Y. Dobryanska, L. M. Malanchuk, S. M. Heryak, M. I. Shved. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 2. С. 76–85. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11841>



10. Добрянська В. Ю. Предиктори розвитку акушерських ускладнень та алгоритм ведення вагітних із сполучно-тканинною дисплазією серця. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2022. Вип. 1 (49). С. 16–25. <https://zbirnik.aagu.com.ua/>

11. Dobrianska V. Yu., Heryak S. M., Shved M. I. Correction of cardio-hemodynamics and endothelial function disorders in pregnant women with connective tissue dysplasia. *Acta Scientific Women's Health*. 2022. Vol. 4, № 2. С. 32–39. DOI: 10.31080/ASWH.2022.04.0328

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

12. Добрянська В.Ю., Швед М.І., Геряк С.М. Клінічна ефективність тіворелю у комплексному лікуванні вагітних із шлуночковою екстрасистолією на фоні пролапсу мітрального клапану. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 1-2 березня 2018 р., Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 47–51.

13. Шляхи зниження частоти ускладнень вагітності за допомогою вітамінно-мінерального комплексу / С. М. Геряк, Н. В. Петренко, В. Ю. Добрянська, М. І. Швед. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 1-2 березня 2018 р.; Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 37–45.

14. Добрянська В. Ю., Геряк С. М. Аналіз рівня електролітів крові у вагітних із пролапсом мітрального клапана. *Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї* : зб. наук. праць Львівського медичного форуму, 09-11 квітня 2019 р., м. Львів. Львів, 2019. С. 45–46.

15. Сучасні підходи до ведення вагітних жінок із серцево–судинними захворюваннями з врахуванням оновлених рекомендацій європейського кардіологічного товариства, 2018–2019 рр. / М. І. Швед, С. Й. Липовецька, С. М. Геряк, І. В. Корда, В. Ю. Добрянська *«Жіноче здоров'я: імплементація*

*сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 27-28 лютого 2020 р., Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 3–13.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

16. Humenna I. Ye., Heryak S. N., Dobryanska V. Y. Rational control of arterial pressure during labor in women with arterial hypertension. *Ginekologia Polska*. 2019. Vol. 90, № 4. P. 206–211. DOI: 10.5603/GP.2019.0037.

17. Heryak, S., Petrenko, N., Dobrianska, V. Prevention of perinatal complications in pregnant women with chronic papillomavirus infection. *Polski merkurusz lekarski*. 2020. Vol. 48, № 285. P. 157–161. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85086785374&origin=resultslist&sort=plf-f>

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	22
Вступ	24
Розділ 1 Проблеми виношування вагітності при первинному пролапсі мітрального клапану та екстрасистолії в пацієнок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, методи діагностики та лікування (огляд літератури)	32
1.1 Епідеміологія, клінічні прояви та діагностика недиференційованої дисплазії сполучної тканини у вагітних	32
1.2 Особливості адаптації серцево-судинної системи у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапану	38
1.3 Особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок із недиференційованою дисплазією сполучної тканини	49
1.4 Основні причини та патогенез розвитку ускладнень вагітності у жінок із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапану	56
1.5 Сучасні підходи до корекції порушень гемодинаміки та фетоплацентарної дисфункції у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапана і екстрасистолічною аритмією	63
Розділ 2 Клінічна характеристика обстежених хворих, методи дослідження та статистичного аналізу	74
2.1 Клінічна характеристика обстежених вагітних та дизайн дослідження	74
2.2 Інструментальні та лабораторні методи дослідження	90
2.3 Статистична обробка результатів дослідження	95

Розділ 3 Особливості перебігу вагітності, стану плода та новонародженого у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією, які отримували базисну терапію	97
3.1 Клінічна характеристика та акушерський статус обстежених жінок	97
3.2 Особливості перебігу вагітності, стану плода та новонародженого у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапана, які отримували базисну терапію	110
Розділ 4 Зміни функціонального стану серцево-судинної системи, ендотеліальної функції, перекисного окиснення ліпідів та рівня електролітів крові у вагітних з ндст та пролапсом мітрального клапану, ускладненим екстрасистолічною аритмією	130
4.1 Особливості змін центральної гемодинаміки у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією	130
4.2 Особливості змін рівня електролітів крові, перекисного окиснення ліпідів та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією	141
Розділ 5 Динаміка клінічного та акушерського статусу у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією на тлі різних варіантів терапії	151
5.1 Особливості перебігу вагітності, стану плода та новонародженого у вагітних із недиференційованою	

дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапана, які отримували комплексну терапію	152
5.2 Кардіоцитопротекторна та антиаритмічна ефективність тіворелю та небівололу у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, пролапсом мітрального клапану та екстрасистолічною аритмією	162
5.3 Динаміка ендотеліальної дисфункції, активності процесів перекисного окиснення та рівня електролітів крові у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією на тлі різних варіантів запропонованої терапії	174
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	188
Висновки	210
Практичні рекомендації	214
Список використаних джерел	216
Додатки	246

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ААЕ	– антиаритмічна ефективність
ААТ	– антиаритмічна терапія
АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
БАБ	– бета-адреноблокатори
ВД	– вегетативна дисфункція
ВНС	– вегетативна нервова система
ГС	– гіпермобільність суглобів
ЕКГ	– електрокардіограма
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ІЕ	– інфекційний ендокардит
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночку
КДО	- кінцево-діастолічний об'єм
КСР	– кінцево-систолічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
МД	– міксоматозна дегенерація
МК	– мітральний клапан
МР	– мітральна регургітація
МШП	– міжшлуночкова перетинка
ОЗ	– ознака зап'ястку
ОВП	– ознака великого пальця
ПМК	– пролапс мітрального клапану
ПП	– праве передсердя
ПСР	– порушення серцевого ритму
ПШ	– правий шлуночок
РАС	– раптова аритмічна смерть

СЕ	– суправентрикулярна екстрасистолія
СЗРП	– синдром затримки росту плода
СН	– серцева недостатність
СРРШ	– синдром ранньої реполяризації шлуночків
ССС	– серцево-судинна система
СССВ	– синдром слабкості синусового вузла
СТ	– суправентрикулярна тахікардія
НДСТ	– недиференційована дисплазія сполучної тканини
СТ <sub>ла</sub>	– середній тиск в легеневій артерії
ТЕ	- тромбоемболія
ТМШПд	– товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ФВ	– фракція викиду
ХМ ЕКГ	– холтеровське моніторування електрокардіограми
ЦІ	– циркадний індекс
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШЕ	– шлуночкова екстрасистолія
АСС	– American College of Cardiology
АНА	– American Heart Association
dP	– дисперсія зубця Р
dP-Q	– дисперсія інтервалу Р-Q
dQ-T	– дисперсія коригованого інтервалу Q-T
IVRT	– час ізоволюметричного розслаблення міокарда
Q-T <sub>c</sub>	– тривалість коригованого інтервалу Q-T
T <sub>dec</sub>	– час сповільнення раннього діастолічного наповнення
V <sub>cf</sub>	– швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub>	– відношення швидкості раннього до швидкості пізнього наповнення лівого шлуночка

## ВСТУП

**Актуальність теми.** За даними світових популяційних досліджень важливим аспектом антенатальної охорони плода є забезпечення задовільного стану здоров'я матері перед вагітністю (преконцепційна підготовка), лікування хронічних екстрагенітальних захворювань, систематичне спостереження за перебігом вагітності, станом плода, профілактика та раннє виявлення акушерських ускладнень, які негативно впливають на фето-плацентарну систему [10, 56]. Вагітність, навіть за умови її фізіологічного перебігу, супроводжується напруженням усіх функціональних систем організму, яке виникає вже починаючи з I триместру вагітності і зростає в період їх функціональної перебудови [7, 49]. В першу чергу до нових умов функціонування вступають ендокринна, серцево-судинна та сполучнотканинна системи, активується метаболізм та обмін речовин, що в цілому забезпечує вагітність і пологи. При наявності патології в цих системах процеси гестації можуть порушуватися і приводити до виникнення акушерських втрат [17, 122]. Тому важливе місце і роль в розвитку ускладнень вагітності дослідники відводять саме аномаліям розвитку сполучної тканини, підкреслюючи при цьому, що симптоматика дисплазії сполучної тканини суттєво посилюється від першого до третього триместрів вагітності [27, 82, 133, 165, 216].

В акушерській практиці проблема НДСТ досить актуальна, оскільки встановлено, що поширеність синдрому НДСТ серед жінок репродуктивного віку досягає 80% [51, 110, 196], а загроза переривання вагітності у цих жінок досягає 50% [20, 79, 122]. Прояви НДСТ поліморфні і різноманітні за тяжкістю [32, 33, 188], а вплив на перебіг вагітності залежить не лише від наявності зовнішніх фенотипових стигм, але, в першу чергу, від вісцеральних проявів сполучно-тканинної дисплазії [31, 52, 137, 203].

Особливо несприятливим для вагітності є феномен НСТД серця з аномалією клапанного апарату у вигляді пролапсу мітрального клапана (ПМК),



який є найбільш розповсюдженою вадою серця у пацієток молодого віку [33, 34, 37, 81, 113]. При цьому відмічається, що в звичайних умовах ПМК має переважно доброякісний характер і супроводжується невеликою кількістю різних серцево-судинних ускладнень, а при вагітності перебіг ПМК може ускладнюватись прогресуючою мітральною регургітацією (МР) і серцевою недостатністю (СН), інфекційним ендокардитом (ІЕ), різними порушеннями серцевого ритму та провідності, в тому числі і фатальними [43, 62, 69, 87, 134]. Враховуючи відносно високу розповсюдженість ПМК у молодій популяції (32-33 %), вищезазначені ускладнення досить часто (20–25 %) зустрічаються у вагітних [46, 63, 75, 116, 161, 212].

На сьогоднішній день в доступній літературі є значне число досліджень, присвячених впливу сполучнотканинної дисплазії на перебіг вагітності і пологів, але лише в поодиноких працях вивчалися особливості перебігу вагітності у жінок із сполучнотканинною дисплазією та ПМК, ускладненим та неускладненим екстрасистолічною аритмією, хоча найбільш частими клінічними проявами ПМК, в т.ч. у вагітних, є гемодинамічно значущі види аритмій та структурно-функціональна перебудова порожнин серця з порушенням його скоротливої функції [67, 76, 107, 127, 131]. Однією з причин розвитку вказаних проявів ПМК можуть бути зміни метаболізму сполучної тканини, порушення рівноваги в системі перекисного окиснення – антиоксидантного захисту, ендотеліальна дисфункція мікросудин та диселектролітні порушення в організмі вагітної [68, 109, 119, 123]. У той же час в спеціальній літературі не виявлено робіт, в яких би досліджували взаємозв'язок сполучнотканинної дисплазії серця та ПМК у вагітних з наявністю в них акушерських ускладнень. Крім того, не розроблено також адекватних програм лікування, профілактики ускладнень гестації та ведення вагітних із ПМК та порушеннями ритму серця на фоні сполучнотканинної дисплазії.

Вище наведені факти обґрунтовують доцільність та необхідність оптимізації тактики ведення вагітності, лікування та профілактики акушерських ускладнень у жінок із сполучнотканинною дисплазією та пролапсом мітрального клапана.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр акушерства та гінекології № 1 та № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та профілактики ускладнень у жінок із порушенням репродуктивної функції та при супутній соматичній екстрагенітальній патології» (№ державної реєстрації 0116U003909). Здобувач Добрянська В.Ю. є співвиконавцем вищевказаної роботи.

**Мета дослідження:** знизити частоту розвитку ускладнень вагітності та пологів у жінок із недиференційованою сполучнотканинною дисплазією серця шляхом розробки диференційованих програм ведення вагітності, лікування та профілактики акушерських ускладнень.

**Завдання роботи:**

1. Провести клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності і пологів та уточнити частоту розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з НДСТ та пролапсом мітрального клапана.

2. Визначити особливості обміну колагену за показниками оксипроліну сечі та трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1 та основних електролітів плазми крові ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ) у вагітних з НДСТ та пролапсом мітрального клапана, ускладненим та неускладненим екстрасистолічною аритмією.

3. Дослідити вплив клінічних та електрофізіологічних проявів пролапсу мітрального клапана на зміни центральної гемодинаміки і матково-плацентарний кровоплин у вагітних з НДСТ.

4. Оцінити в динаміці вагітності показники перекисного окиснення ліпідів та ендотеліальної функції судин у жінок з НДСТ та пролапсом

мітрального клапана, ускладненим та неускладненим екстрасистолічною аритмією.

5. Розробити алгоритм диференційованого лікування та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з НДСТ та пролапсом мітрального клапана, ускладненим екстрасистолічною аритмією, шляхом клінічної апробації у них вітамінно-мінерального, аргінін-карнітинового комплексу та селективного бета-адреноблокатора небівололу.

*Об'єкт дослідження:* перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із сполучнотканинною дисплазією серця та їх динаміка під впливом диференційованих програм лікування.

*Предмет дослідження:* особливості прояву фенотипових маркерів НСТД у вагітних; електрофізіологічні та структурно-функціональні параметри шлуночків і передсердь при ПМК та екстрасистолічній аритмії; метаболізм сполучної тканини та електролітний баланс крові; перекисне окиснення ліпідів та стан антиоксидантного захисту; ендотеліальна функція мікросудин; зміни плацентарного кровоплину; їх вплив на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, стан плода і новонародженого та їх динаміка під впливом диференційованих програм лікування і профілактики.

*Методи дослідження:* ретроспективний аналіз історій перебігу вагітності та пологів для визначення частоти НДСТ та ПМК в популяції жінок Тернопільської області; загальноклінічні (клінічне обстеження хворих та їх анкетування для виявлення фенотипових маркерів СТД і стигм дизембріогенезу); лабораторні (визначення електролітного балансу крові – вмісту в плазмі  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  і  $\text{K}^+$ ;  $\text{Na}^+$  та їх співвідношення; оксипроліну в добовій сечі та СФР- $\beta$ 1 в сироватці крові; рівня ендотеліну-1, співвідношення нітратів/нітритів, та активності ПОЛ і ферментів антиоксидантного захисту (СОД, К, Ц, ГО, ГВ)); інструментальні (ультразвукове обстеження матково-плацентарного кровотоку та плода; визначення структурних та гемодинамічних показників, скоротливості лівого шлуночка в М-, В- і Д-режимах УЗД);

електрофізіологічне дослідження функції серця шляхом динамічної реєстрації ЕКГ в 12 загальноприйнятих відведеннях та добовий моніторинг ритму серця; математично-статистичний аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В процесі дослідження отримано нові епідеміологічно-статистичні дані підтвердження концепції, що перебіг вагітності у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапану, ускладненого екстрасистолічною аритмією, супроводжується достовірно вищою частотою розвитку акушерських та перинатальних ускладнень вагітності протягом усього періоду гестації.

Вперше встановлено, що у вагітних з синдромом НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, клінічно хвороба проявляється розвитком як симптомів аритмічного характеру, так і ознаками порушення вегетативно-судинного статусу, а електро-фізіологічні зміни в серці асоціюються із зростанням гетерогенності реполяризації та гіперфункції серця (збільшення ЧСС спокою, тривалості та дисперсії зубця Р, комплексу QRS та одночасне зменшення тривалості діастолі), що суттєво скорочує час кровопостачання і погіршує метаболічні процеси в міокарді та плаценті, які можна розглядати в якості безпосередніх причин дисфункції плаценти, затримки росту плода, розвитку аномалій пологової діяльності та ускладнень в ранньому післяпологовому періоді.

Показано, що ЕА у вагітних із ПМК на фоні НДСТ асоціюється з гіпо- та диселектролітемією  $Mg^{2+}$ ,  $K^{+}$  та гіперкальціємією, порушеннями рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ, вираженністю ендотеліальної дисфункції та з проявами структурно-геометричного ремоделювання серця з погіршенням контрактильних (зменшення ФВ) і релаксаційних властивостей міокарда, ознаками МД стулок МК і величиною пролабування та регургітації крові, збільшенням частоти денної ЧСС і синдрому ранньої реполяризації сегменту ST, які виявляли на фоні вегето-судинної дистонії. Синдром систоло-діастолічної дисфункції міокарда у вагітних сприяв розвитку порушень

матково-плацентарного кровотоку, що підтверджувалось даними доплерометрії.

Вперше показано, що у вагітних з НДСТ та ПМК під впливом рекомендованого лікування аргінін-карнітиновим та вітамінно-мінеральним комплексом рівень електролітів, електрофізіологічні та функціональні показники систоло-діастолічної функції міокарда нормалізувались до рівня здорових вагітних за рахунок відновлення метаболічних процесів у міокарді та покращення периферичної гемодинаміки, що супроводжувалось задовільним матково-плацентарно-плодовим кровотоком (за даними доплерометрії), зниженням частоти невиношування, преєклампсії, СЗРП та ускладнень в пологах та післяпологовому періоді.

Доведено, що у вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, додавання до стандартного медикаментозного супроводу вагітних комбінованого лікування аргінін-карнітиновим, вітамінно-мінеральним комплексом в поєднанні з селективним бета-адреноблокатором небівололом сприяло ліквідації екстрасистолії, зменшенню розмірів лівих камер серця та проявів післяаритмічного ремоделювання ЛШ, що проявлялося достовірним покращенням електрофізіологічних параметрів та систоло-діастолічної функції серця. Отримані гемодинамічні, антиаритмічні та метаболічні ефекти від запропонованої комплексної терапії у вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією, супроводжувались достовірним зниженням частоти розвитку ускладнень вагітності та пологів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Використання запропонованого діагностично-лікувального алгоритму ведення вагітності та пологів у жінок із недиференційованою сполучнотканинною дисплазією серця з пролапсом мітрального клапана і екстрасистолічною аритмією дозволило достовірно знизити у них частоту розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

Отримані результати дозволяють своєчасно проводити стратифікацію ризику виникнення екстрасистолічної аритмії у вагітних із ПМК на фоні НДСТ та оптимізувати комплексне лікування таких пацієнток, що забезпечує збереження у них вагітності.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедр акушерства та гінекології № 1, № 2 та факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, у практику роботи відділень акушерської та екстрагенітальної патології Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина», Тернопільського міського перинатального центру, відділень КНП «Тернопільської обласної клінічної лікарні» ТОР, КНП «Міського клінічного пологового будинку № 2» ЧМР, КНП «Тернопільської міської комунальної лікарні № 2», КНП «Київського міського пологового будинку № 1», КНП «Пологового будинку № 7» ОМР, КНП ЛОР «Львівського обласного клінічного перинатального центру», КНП «Чернівецького обласного перинатального центру», КНП «Івано-Франківського обласного перинатального центру» ІФОР.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем здійснено патентний пошук, проаналізовано наукову літературу, разом з керівником сформульовано мету і завдання дослідження, розроблено дизайн дослідження. Автором особисто проведено клінічне та інструментальне обстеження вагітних, призначено різні варіанти терапії у пацієнток із ПМК і здійснено контроль в процесі динамічного спостереження за вагітними. Самостійно проведено статистичну обробку результатів дослідження, сформульовано висновки, практичні рекомендації, написано й оформлено дисертаційну роботу.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи оприлюднено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2018); науковій конференції СФУЛТ (Тернопіль, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ, 2019); Львівському Медичному Форумі (Львів, 2019); науково-практичній конференції «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Імплементція міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (всеукраїнська фахова школа-семінар) (Тернопіль, 2020), Пленумі акушерів-гінекологів України (Київ, 2020); всеукраїнських міждисциплінарних науково-практичних конференціях «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2018, 2020); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2019, 2021).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 17 праць, із них 10 статей у фахових наукових виданнях України (3 одноосібно), 3 статті в періодичних іноземних журналах (з них 2 – у виданнях, що індексуються в базі даних SCOPUS), 4 публікації в матеріалах вітчизняних і міжнародних конгресів та конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 284 сторінках та включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що містить 240 бібліографічних описів, та додатки. Роботу ілюстровано 44 таблицями та 9 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 68 сторінках.

**РОЗДІЛ 1**

**ПРОБЛЕМИ ВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ ПЕРВИННОМУ  
ПРОЛАПСІ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНАУ ТА ЕКСТРАСИСТОЛІЇ В  
ПАЦІЄНТОК З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ  
СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ  
(огляд літератури)**

1.1 Епідеміологія, клінічні прояви та діагностика недиференційованої дисплазії сполучної тканини у вагітних

Відомо, що стан здоров'я жінок репродуктивного віку є одним з чутливих індикаторів благополуччя суспільства, його соціального і економічного рівня розвитку. Незважаючи на те, що вагітність є закономірним процесом еволюції людини, її перебіг у 35–80 % жінок супроводжується патологічними симптомами, а у 48–60 % жінок розвиваються вагомі ускладнення, значно погіршуючи акушерські та перинатальні наслідки. При цьому, патологічний перебіг вагітності у 40–55 % обумовлений наявністю екстрагенітального захворювання, в тому числі на тлі системної патології, ключове місце серед якої займають серцево-судинні захворювання, ендокринні порушення, системні ураження сполучної тканини тощо [3, 7, 17].

Останніми роками проблема дисплазії сполучної тканини (ДСТ) привертає все більшу увагу лікарів і науковців, що пов'язано з високою розповсюдженістю даної патології в популяції – від 18 до 93 % та її негативним пре- і поліморбідним впливом на здоров'я дітей та дорослих [21, 26, 33, 47, 124].

Відомо, що сполучна тканина в людському організмі виконує ряд важливих функцій: формує каркас органів і тканин, підтримує водно-сольовий баланс, бере участь в імунологічному захисті організму, онто- та органогенезі, агрегації тромбоцитів, загоєнні ран, зрощенні кісток тощо [32, 43]. Тому клінічно колагенопатії проявляються різними формами недосконалостей



остеогенезу, судинних порушень, хондродисплазією, аномаліями суглобів, офтальмопатіями, нефропатією, приглухуватістю, міопатіями, дистрофією зубів і нігтів, патологією серця тощо. Ізольовано ці захворювання зустрічаються в популяції досить рідко, для більшості з них характерний синдромальний прояв ураження, а клінічний перебіг конкретного захворювання залежить від типу дефектного колагену і характеру мутаційного пошкодження гена [158, 188, 213]. Генералізований характер порушень, обумовлених поширеністю багатофункціональної СТ, властиві не лише окремим нозологічним формам захворювань, таким як синдром Марфана чи синдром Елерса-Данлоса, а й неповним аномаліям, до яких відносяться, наприклад, серцеві вади [204].

В середині минулого століття американськими вченими був сформульований перелік з п'яти нозологічних форм спадкової патології сполучної тканини, але згодом був значно розширений і на сьогодні в нього включено понад 200 різних генетично детермінованих захворювань.

В залежності від можливого часу виникнення розрізняють дисплазію ембріонального та постнатального періоду, а також існує варіант клінічної класифікації НДСТ, що виділяє конкретні синдроми і симптоми: аномалії скелета і хрящів, ДСТ внутрішніх органів і нервової системи, тощо [169]. В цілому, термін «дисплазія сполучної тканини (ДСТ)» об'єднує цілий комплекс симптомів, зумовлених генетичними дефектами синтезу білка, який формує позаклітинний матрикс – колагену, тому в таких пацієнтів протягом усього життя формується неповноцінна сполучна тканина, що призводить до розладів гомеостазу у вигляді різноманітних морфофункціональних порушень внутрішніх органів і опорно-рухового апарату [4, 189, 205, 215].

Сполучна тканина має мезенхімальне походження, складає понад половину маси тіла, виконує роль інтегративної системи, обумовлює реалізацію функцій, від яких залежить розвиток і життєдіяльність цілісного організму: трофічної, захисної, морфогенетичної, пластичної, опорної [204]. Усе це беззаперечно свідчить, що СТ має пряму причетність до формування та

функціонування всіх тканин і органів при фізіологічних та патологічних умовах розвитку вагітності, і насамперед, вагітної матки та фетоплацентарного комплексу.

В останні роки багато науковців [12, 29, 111, 164] схиляється до аутоімунної теорії НДСТ. Так, V. Arese et al. [66] та M. Mosca [174] вказують на системні аутоімунні захворювання, які не відповідають критеріям діагностики конкретних захворювань СТ, вражають людей будь-якого віку, а пік захворювання припадає на середній репродуктивний вік. При цьому, жінки страждають на НДСТ майже в десять разів частіше, ніж чоловіки [15, 32, 42].

В зв'язку з відсутністю чіткого розуміння патогенетичних механізмів захворювання, етіологічних факторів, що спричиняють розвиток патології, на сьогодні ще досі не розроблено єдиної та загальноновизнаної класифікації дисплазії сполучної тканини.

Прийнято виділяти дві основні причини формування НДСТ:  
1) порушення синтезу або катаболізму волокнистих компонентів СТ;  
2) порушення синтезу або катаболізму основної речовини СТ [19, 68].

Залежно від диференціювання дисплазія сполучної тканини може бути двох типів: диференційована ДСТ (ДДСТ), що включає досить рідкісні диференційовані дисплазії – синдром Марфана, 10 типів синдрому Елерса – Данлоса, недосконалий остеогенез, гігантську кавернозну гемангіому та інші [41, 44, 59] недиференційована ДСТ (НДСТ), при якій неможливо простежити залежність генного дефекту та вірогідних клінічних проявів. На відміну від диференційованих дисплазій, ці генетично гетерогенні порушення зумовлені змінами в геномі внаслідок багатofакторних впливів. Для цієї форми дисплазії сполучної тканини характерний широкий спектр проявів без певної чіткої клінічної картини, але значущість проблеми НДСТ важко переоцінити, так як за результатами епідеміологічних досліджень її прояви виявляють у 25-30 % молодого населення та у 60-80 % – в популяції [2, 91, 95, 143].

Збільшення поширеності НДСТ останнім часом пов'язують з погіршенням екологічної ситуації, стресами, неадекватним харчуванням. Гострі респіраторні вірусні захворювання, токсикози вагітності, інфекційно-запальні захворювання уrogenітального тракту у матері відзначалися в анамнезі у 75-93 % випадків пацієнтів з НДСТ [186]. У 20% хворих виявлено перинатальне неблагополуччя: швидкі, стрімкі пологи, оперативне розродження [112]. При цьому ступінь вираженості проявів НДСТ також залежить від терміну і сили мутагенного впливу на плід, а також від ступеня експресії і пенетрантності пошкоджених генів [59]. Так, мінливість фенотипу навіть при синдромі Елерса-Данло обумовлена дефектами генів лише в 11,5 % випадків, а в інших вона пов'язана з дією факторів зовнішнього середовища [96, 118].

Різноманіття та неспецифічність клінічних проявів НДСТ затруднюють верифікацію діагнозу взагалі, і особливо, у вагітних, хоча це має визначальне значення для прогнозування не лише динаміки протікання даного синдрому, але й для передбачення розвитку можливих ускладнень вагітності та пологів, розробки програми ведення вагітності та визначення методів корекції [87, 89, 179]. Тому для підтвердження діагнозу синдрому НДСТ використовують біохімічні методи діагностики. Найбільш інформативним є визначення рівня маркерів розпаду колагену: оксипроліну і глікозоаміногліканів в сечі, лізину, проліну, оксипроліну в сироватці крові [13, 30, 114]. Зміна співвідношення колагену різних типів при ДСТ дозволяє використовувати в діагностиці метод непрямой імунофлюоресценції, на мембранах лейкоцитів визначається підвищена експресія антигенів гістосумісності HLA – A28, B35, Cw5, Cw52, зниження – A2, B12 [65, 83]. Принципова відмінність сполучної тканини від будь-якого іншого типу тканини полягає в надлишку позаклітинного матриксу при порівняно невеликій кількості клітин, які складають тканину. У молекулярній біології позаклітинна матриця визначена, як складна мережа, сформована численними структурними макромолекулами (такими як протеоглікани, колаген, і еластин). Взаємодіючи один з одним і з клітинами, ці

структурні макромолекули підтримують структурну цілісність тканин [85]. Тому колаген-залежні захворювання сполучної тканини можуть виникати не лише внаслідок генетичних дефектів в структурі колагену, але також внаслідок генетичних дефектів в генах, які відповідають за біосинтез, посттрансляційну модифікацію, секрецію і ремоделювання колагену [30]. Так вміст колагену типу N-термінального пропептида колагену III типу (P1NP) у вагітних в термінах гестації 22-36 тижнів також з великою достовірністю дозволяє діагностувати НДСТ. Отже, в основі тестів, які дають можливість судити про обмін колагену, лежить визначення рівня оксипроліну, гідроксипроліну, P1NP, декоріну в біологічних рідинах [13, 30, 197, 204].

Важливо відмітити, що диференційовані дисплазії СТ, популяційна частота яких коливається від 1:15000 до 1:5000 випадків, відносяться до категорії хвороб [118, 149, 169]. На відміну від цих патологічних станів недиференційовані форми дисплазій об'єднують патологічні, проміжні і фонові стани, які визначаються як нозологічно самостійні генетично детерміновані синдроми із зовнішніми фенотиповими ознаками диспластичних змін СТ і клінічно значимою дисфункцією внутрішніх органів та мають ознаки аутосомно-домінантного типу успадкування [198, 207]. Тому специфічного шифру для НДСТ в МКХ-10 не існує, але різні складові синдрому вказані в різних розділах класифікації (наприклад, варикозна хвороба, міопія, кили, гіпермобільність суглобів тощо).

За маніфестацією ознак НДСТ має ряд особливостей: 1) накопичення певних ознак зі зростанням тяжкості в процесі онтогенезу; 2) для певних ознак – послаблення в процесі життя (наприклад гіпермобільний суглобовий синдром); 3) акумуляція, збільшення частоти виявлення ознаки при вертикальному успадкуванні. Отже, маніфестні ознаки для синдрому НДСТ протягом життя не є стабільними і визначаються віком, мірою інволютивних процесів, швидкістю формування та формою аномалії СТ. Для синдрому НДСТ характерним є не «розчинення» ознаки в сім'ї, популяції, а, навпаки, її

накопичення, як вертикально (бабуся, мати, пробанд), так і горизонтально (мати, сестра, двоюрідна сестра, племінниця) [181].

Системність ураження при НДСТ обумовлює різноманітність клінічної симптоматики. При цьому найбільш виражені ураження ССС: пролапс мітрального клапана (найбільш поширена з усіх серцевих аномалій при ДСТ виявляється, як правило, при ЕхоКГ дослідженні), венозна недостатність, варикозна хвороба, а також патологія гемостазу [48, 70]. Згідно з аналізом цих фенотипічних маркерів, поширення НДСТ може бути порівняно великим серед загального населення (наприклад, 8,5% у вибірці з 400 чоловік) [3, 18].

Прояви НДСТ багатогранні. Так, зовнішні зміни шкіри характеризуються наявністю її гіпереластичності, веснянок, підвищеної розтяжності, вразливості, стрій [2, 40], келоїдних рубців, вираженою підшкірною венозною сіткою, пігментних плям типу «кава з молоком» або депігментації, рубців за типом «цигаркового паперу», великої кількості невусів [47, 73, 108]. Вісцеральні ураження щільної сполучної тканини при НДСТ можуть включати зміни скелету, пов'язані з порушенням будови хряща, непропорційно довгі кінцівки, арахнодактилія, деформації грудної клітки, сутулості, порушенням постави у вигляді кіфозу, сколіозу хребта, патологію розвитку зубів, прикусу, кісти, патологію суглобів (схильність до вивихів), наявність плоскостопості або «порожнистої стопи», гіпермобільність суглобів, гіпереластичність, витончення, схильність до травмування шкіри, розширення вен і зовнішні ознаки прискореного старіння – раннє формування зморшок, деформація овалу обличчя, в тому числі гравітаційний птоз (обвисання м'яких тканин обличчя) [40, 43, 92, 101]. Також одним із частих проявів ДСТ є міопія [110]. 25-30 % жінок репродуктивного віку в Україні мають короткозорість, причому 10-18 % з них мають міопію високого ступеня [73]. Загалом міопія в структурі екстрагенітальної патології вагітних жінок становить 8-13 % [42]. Крім того, НДСТ сприяє втраті м'язової маси (в тому числі серцевої і окорухової мускулатури, що призводить до офтальмологічних і кардіоваскулярних

патологій [23, 51, 90]. Найбільш частими диспластичними змінами з боку серця, що виявляють, є ідіопатичний пролапс мітрального клапана (ПМК), частота якого становить 2,5-20 %, при чому ПМК найчастіше зустрічається у молодих жінок [46, 53, 93].

Таким чином, в акушерстві інтерес до захворювань сполучної тканини обумовлений високою розповсюдженістю НДСТ у вагітних, невиразністю клінічної маніфестації, особливо при наявності вісцеральних змін, частина з яких може мати серйозні клінічні наслідки та призводити до розвитку ускладнень вагітності та пологів [46].

Значна розповсюдженість НДСТ серед жінок у сучасній українській популяції співпадає зі стабільно високою частотою перинатальної патології, дитячої захворюваності, незважаючи на вдосконалення організаційних, лікувально-профілактичних складових акушерської і неонатальної допомоги [5, 6]. При цьому слід визнати недостатню обізнаність в цій проблемі практичних лікарів акушерсько-гінекологічного профілю.

1.2 Особливості адаптації серцево-судинної системи у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапана

У даний час первинний ПМК вважається найчастішим проявом вродженої недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку ССС [1, 18]. У випадку диференційованих дисплазій (синдроми Марфана, Елерса-Данло, незавершеного остеогенеза та ін.) ПМК є однією з множинних аномалій, що доповнюється відповідною чіткою клінічною симптоматикою [19, 41, 171].

Відомо, що частота ПМК у різних популяціях становить від 1,5 до 38,0 %, у жінок спостерігається частіше, ніж у чоловіків і основною причиною його розвитку є порушення метаболізму колагену на фоні підвищеної частоти виявлення антигенів гістосумісності системи HLA- B / Y35. Окрім цього, в

змінених стулках визначають надлишковий колаген III типу; в розвитку ПМК також виявлено вплив внутрішньотканинного дефіциту іонів магнію [29, 30].

Необхідно відмітити, що в випадку первинного ПМК у більшості хворих діагностуються стигми дизембріогенезу та фенотипові маркери ДСТ у вигляді підвищеної розтяжності шкіри, синдрому гіпермобільності суглобів (ГС), астеничної тілобудови, плоскостопості, аномалії хребта (сколіоз, відсутність грудного кіфозу, посилення поперекового лордозу), міопії, воронкоподібної деформації грудної клітини, аномалії кількості або розташування нирок, перегину жовчного міхура, трахеобронхіальної дискінезії тощо [28, 42, 125, 188]. Гіпермобільність суглобів зустрічається при ПМК в 2 рази частіше, ніж при відсутності клапанної патології та визначається в 52 % випадків [141].

Виділяють також функціональне пролабування (неглибоке систолічне провисання незмінених стулок) та анатомічне пролабування (у випадку поєднання пролапсу з ознаками дегенеративного процесу та різкою зміною структури і функції стулок, ураженням інших компонентів мітрального апарату та сполучнотканинних утворень серця) [34]. Функціональне пролабування зустрічається частіше у молодих жінок та є варіантом норми, ніколи не супроводжується розвитком мітральної регургітації (МР) [67, 86]. Анатомічний ПМК з ЕхоКГ ознаками мітральної дегенерації (МД), особливо при наявності МР, свідчить про загрозу розвитку ускладнень (таких як застійна серцева недостатність (СН), порушення ритму, тромбоемболії, інфекційний ендокардит (ІЕ0) [37, 62].

ПМК розрізняють також за ступенем пролабування: I ступінь – пролабування стулки (стулок) на 3-6 мм, II – від 6 до 9 мм, III ступінь – пролабування понад 9 мм [138]. Окрім цього, при доплерехокардіографії виділяють 4 ступені МР: регургітацію, що проникає в порожнину передсердя на 1/4 його глибини, розцінюють як I ступінь; на 1/2 – як II ступінь, на 3/4 – як III ступінь, а ту, що досягає протилежної стінки передсердя – як IV ступінь [46]. Причиною пролабування згідно „клапанної теорії” є абсолютна чи відносна

„надлишковість” клапанного апарату, тобто збільшення його стулок та/або подовження хорд серця [87]. Даний вид пролабування при первинному ПМК пояснюється генетично детермінованим дефектом синтезу та метаболізму колагену внаслідок низького вмісту внутрішньотканинного магнію [45]. До дефіциту магнію в цих пацієнтів призводять два фактори – підвищена експресія антигену Bw35 системи HLA та гіперсимпатикотонія з підвищеним вмістом катехоламінів; у випадку дефіциту магнію фібробласти виробляють неповноцінний колаген [63].

У половини хворих з ПМК окрім міксоматозних змін структур клапанного апарату, визначають аномалії провідної системи серця та внутрішньосерцевих нервових волокон [58]. В міксоматозно змінених стулках та хордах збільшується кількість гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфата, відбувається деструкція та фрагментація колагенових та еластичних волокон, втрата колагену в товщі стулок та збільшення його концентрації на поверхні, надлишкова кількість колагену III типу [35, 65]. Така підвищена деградація колагену пов'язана з наявністю в пацієнтів дефекту ферменту катепсина В і підтверджує наявність сполучно-тканинної дисплазії у цих пацієнтів [65, 92]. Водночас на ступінь пролабування МК впливають зміни фракційного складу глікозаміногліканів: з підвищенням вмісту гепарин-сульфату, гіалуронової кислоти та зниженням кількості хондроїтин- або дерматан-сульфату [36, 43, 193].

Будь-який ступінь пролабування стулок супроводжується змінами перфузії міокарду, що найчастіше виникають у ділянці передньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) та міжшлуночкової перетинки (МШП) [185, 194]. Внаслідок цього виникає дисфункція міокарду, часто визначається гіпокінезія нижньобазального відділу, гіперкінетичне скорочення або передчасна релаксація передньої стінки ЛШ, збільшується кінцево – діастолічний об'єм (КДО), тобто проявляються ознаки систоло-діастолічної дисфункції серця [53, 87].



Клінічні прояви ПМК варіюють від мінімальних, чи навіть відсутніх, до значних та визначаються в більшості випадків ступенем сполучно-тканинної дисплазії (ДСТ) серця, вегетативними та психоневрологічними розладами [40, 68, 194]. Частота безсимптомної форми, за даними деяких авторів, може досягати від 32 до 80 % [44, 87, 192].

Згідно з даними літератури, в анамнезі в більшості пацієнтів є згадки про несприятливий перебіг антенатального періоду. Ускладнений перебіг вагітності відзначається переважно в перші 3 міс (токсикоз, загроза переривання, ГРВІ), коли проходить інтенсивне диференціювання тканин плоду формування органів, у тому числі МК. Чисельні дослідження доводять, що дія пошкоджуючого фактору (погане харчування, стреси, фізичні та хімічні фактори, радіація) на будь-якому терміні вагітності може призвести до формування ПМК у плода [74, 77, 193] та ознак диспластичного розвитку сполучнотканинних структур опорно-рухового та зв'язкового апарату [78, 193].

У молодих людей з ПМК в більшості випадків визначають три і більше фенотипових стигм [61, 91], а зі збільшенням кількості зовнішніх маркерів СТД зростає частота виявлення ПМК [80, 155, 156].

Основними клінічними проявами ПМК є кардіалгічний синдром, синдром вегетативної дисфункції (ВД), астенічний, аритмічний, судинний та геморагічний синдроми [69, 87, 155].

Кардіалгічний синдром діагностують у понад половини хворих із ПМК (32-65 %), що змушує звертатися таких пацієнток до лікаря [70, 71, 204, 225]. Біль різноманітний за характером, локалізацією, тривалістю, частіше за все має характер кардіалгії з локалізацією в прекардіальній ділянці або лівій половині грудної клітини, може іррадіювати в ліве плече, руку та підлопаткову ділянку. Тривалість кардіалгії коливається від декількох хвилин та годин до декількох діб, тижнів або навіть місяців [69, 156]. Больовий синдром виникає спонтанно або в зв'язку з перевтомою, психоемоційними стресами, фізичним навантаженням, зникає самостійно або при використанні седативних препаратів

(валокордин, корвалол, валідол) [42, 155, 185]. Факторами, що відіграють певну роль у патогенезі даного синдрому можуть бути: локальна ішемія міокарду внаслідок натягу папілярних м'язів; мікротромбоемболія в ділянці, розташованій між лівим передсердям (ЛП) та задньою стінкою МК; зменшення тривалості діастолі внаслідок збільшення ЧСС та синусової тахікардії у відповідь на фізичне чи психоемоційне навантаження; дисфункція вегетативної нервової системи (ВНС) та коронароспазм [80, 88, 145, 157].

Синдром ВД пов'язують з порушенням обміну речовин в сполучній тканині, що входить до складу ЦНС (у тому числі, нейроглії), призводить до різних відхилень в діяльності центрів регуляції ВНС [91, 166], частіше зустрічається у жінок: нудота та „ком у горлі”, вегетативні кризи, гіпервентиляційний синдром, підвищена пітливість, періоди субфібрилітету, синкопальні стани [88, 159]. Вегетативні кризи при ПМК визначаються в 8-55 % випадків, виникають спонтанно чи ситуативно, не пов'язані зі значним фізичним чи психоемоційним навантаженням [80, 91, 145, 166].

Гіпервентиляційний синдром проявляється дихальним дискомфортом у вигляді нестачі повітря, відчуттям перешкоди на шляху його проходження, потребою періодично робити глибокі вдихи, незадоволенням вдиху, задишкою в спокої. В основі цього синдрому лежить дисфункція парасимпатичного відділу ВНС з неврозом дихального центру, або він є проявом маскованої депресії. Переважання парасимпатичної активності з ортостатичними реакціями є причиною частини синкопальних станів, інша частина синкопе має аритмогенний характер та виникає внаслідок пароксизмальної суправентрикулярної чи шлуночкової тахікардії, екстрасистолії [91, 153].

Астенічний синдром у частини хворих має досить виразний характер та маніфестує зниженням толерантності до фізичного навантаження, працездатності та тривалою слабкістю. Причиною є синдром детренованості та ВД [115, 166, 201].

Аритмічний синдром зустрічається в 16-79 % випадків, причому, частота виявлення порушень серцевого ритму (ПСР) при ПМК залежить від контингенту хворих та методів обстеження (ЕКГ, ХМ ЕКГ, застосування тестів з навантаженням) і коливається, за даними різних авторів, від 15 % до 92 % обстежених [93, 145, 185]. Суб'єктивно пацієнти відчують перебої, завмирання серця, поштовхи, пришвидшене серцебиття, інколи на фоні аритмії виникають синкопальні стани та ліпотимія.

Судинні симптоми при ПМК з клінікою у вигляді феномена Рейно, больових відчуттів за дизестетичним типом та змін кольору шкіри кінцівок визначають у 68,8 % хворих [97, 155, 201]. У жінок з ПМК частота судинних порушень у кінцівках у вигляді синюшності, мармурового малюнку складає 79 % [134, 180]. Оніміння та мерзлякуватість пальців зустрічають значно рідше – в 22,7 %. Цефалгії при ПМК реєструють в 51-76 % випадків, зазвичай вони мають характер болю напруги, перебігають у вигляді періодично повторюваних нападів. Мігренозні головні болі в пацієток з ПМК також зустрічаються значно частіше (51 %), ніж в загальній популяції (3-10 %) [139, 145, 201]. У патогенезі мігрені основною ланкою вважають підвищену агрегацію тромбоцитів з вивільненням вазоактивних субстанцій (серотоніну) та зниженням рівня магнію в тканинах, еритроцитах, в плазмі крові та підвищенням рівня катехоламінів [72, 98, 156].

Геморагічний синдром при ПМК розглядають як один із проявів мезенхімальних дисплазій. В цьому випадку визначають порушення процесів згортання крові та реактивні зміни системи гемостазу за типом гіперкоагуляції (висока агрегаційна активність тромбоцитів та підвищення в крові фактора Віллебранда і фібринопептиду А) [83, 84, 102, 208]. Частими проявами геморагічного синдрому є кровоточивість ясен, носові кровотечі, тривалі менструальні кровотечі [84, 153, 170, 180].

На даний час основними методами діагностики ПМК є аускультация серця (систолічне клацання) та ЕхоКГ [80]. Чутливість та специфічність ЕхоКГ-

методу при ПМК складають 87-96 % та 100 % відповідно [209]. Для визначення ступеню МР та площі пролабування використовують імпульсну доплерографію та кольорове доплерівське картування [67, 136]. Критерієм пролабування стулок в М-режимі є їх голосистолічне зміщення позаду від лінії CD не менше, ніж на 3 мм або візуалізація ПМК в В-режимі ЕхоКГ [128]. Також при ЕхоКГ-дослідженні оцінюють товщину стулок МК в період діастолі, наявність дифузного або локального потовщення стулок, збільшення діаметра фіброзного кільця та патологічний характер його руху, наявність чи відсутність аномальної тракції папілярних м'язів [128]. Для прогнозування можливих ускладнень необхідно оцінювати наявність та ступінь МР та МД. Потовщення стулок понад 3-5 мм, визначення ділянок зниження ехощільності структур МК є критеріями МД [155].

У більшості випадків ПМК має сприятливий перебіг, але в частини випадків можуть виникати серйозні ускладнення. Основними ускладненнями ПМК є МР прогресуючого характеру з розвитком застійної СН; ІЕ; ТЕ; порушення мозкового кровообігу за типом транзиторних ішемічних атак та ішемічних інсультів; аритмії, у тому числі життєво небезпечні; раптова смерть (РС) [62, 75, 129, 133 180].

МР вважається таким ускладненням ПМК, що визначає важкість перебігу захворювання. Так, на думку багатьох дослідників, виражена МР підвищує ризик не лише систоло-діастолічної СН, але й передсердних і шлуночкових аритмій, ТЕ, РС та ІЕ [57, 145, 212]. МР спостерігається в 68-85 % осіб з ПМК і частіше буває перманентною [107]. У більшості випадків МР при ПМК незначна або помірна, виражена (важка) МР реєструється лише в 5-10 % жінок [135]. Через високу поширеність ПМК в популяції, він є основною причиною розвитку гемодинамічно значущої МР в світі та найчастішим приводом для виконання хірургічної корекції МК [57, 71, 187]. При цьому усі науковці висловлюють одностайно думку про прогресуючий характер МР в осіб з ПМК [128, 133, 151, 185]. У патогенезі виникнення та прогресування МР основними

факторами вважають: МД мітральних стулок та хорд, дилатацію клапанного кільця, частковий розрив хорд, більшу глибину та площу пролабування стулок (ПМК II ступеню завжди з МР), приєднання ІЕ, артеріальної гіпертензії (АГ) [67, 153, 155]. Ризик виникнення ІЕ при ПМК в індустріальних країнах становить 11-30 % [144], а абсолютний ризик виникнення захворювання в осіб з ПМК у 3-8 разів вищий, ніж в популяції [74, 75, 141].

Причиною ТЕ в пацієнтів з ПМК більшість дослідників вважають формування мікро- та макротромбів на міксоматозно змінених стулках МК [74]. Цьому сприяють виникаючі при ПМК тромбоцито- та гемоглобінопатії з посиленням агрегаційної функції тромбоцитів, вторинний синдром Віллебранда [4]. Клінічно ТЕ маніфестують симптомами транзиторного (ТІА) або гострого порушення мозкового кровообігу (ішемічні інсульти), які спостерігаються відповідно в 20 та 2-5 % осіб з ПМК, а, в цілому при ПМК вони виникають в 4 рази частіше, ніж в загальній популяції. Провідними чинниками в їх патогенезі вважають відрив частинок стулки МК в стані МД; відрив тромбу, що утворився на поверхні міксоматозно зміненої стулки; приєднання ІЕ [86, 212, 214].

Дані стосовно поширеності, механізмів розвитку і прогностичної значущості порушень серцевого ритму та провідності у хворих з ПМК достатньо суперечливі. Як уже відмічено, на перебої в роботі серця скаржаться 25-79 % пацієнтів з ПМК [69], а частота зареєстрованих інструментально аритмій досягає 92,3 % [53, 87, 155]. За даними різних дослідників, поширеність СЕ при ПМК складає 35-90 %, ШЕ – 58-89 %, пароксизмальних надшлуночкових тахіаритмій – 3-32 %, нестійкої та стійкої шлуночкової тахікардії – 5-56 %, брадіаритмій (пов'язаних з дисфункцією синусового вузла і/або порушеннями атріовентрикулярної провідності) – 8-19 % [155, 156]. Порушення провідності у вигляді синдромів передчасного збудження шлуночків (синдрому WPW, CLC) у хворих на ПМК зустрічається в 8 разів частіше, ніж у решта популяції [53, 67]. При електрофізіологічному

дослідженні додаткові АВ-шляхи проведення виявлені у 32,5 % хворих на ПМК [185]. Висока частота додаткових провідних шляхів і ПМК – взаємозв'язане явище і чинник ризику з виникнення аритмій [128, 159]. У разі виникнення синкопальних станів у хворих з ПМК і синдромом преекзитації шлуночків існує високий ризик трансформації надшлуночкових форм тахіаритмій в шлуночкові [16, 159]. На думку багатьох дослідників, порушення провідності на пряму корелює з глибиною пролапсу і наявністю МР унаслідок єдності етіологічного чинника – наявності СТД [53, 86, 156]. Окрім того, за даними літератури, ПСР при ПМК часто супроводжуються синдромом ранньої реполяризації шлуночків (СРРШ), при виявленні якого в 92,3 % випадків виявляють порушення ритму серця [50, 53, 81]. Існують повідомлення, що пароксизмальна надшлуночкова тахікардія при СРРШ визначається в 2,4 рази частіше, ніж у осіб, що не мають ЕКГ – ознак цього синдрому [53, 136]. За різними даних, СРРШ у осіб з ПМК виявляють в 12,5-35% випадків [62, 180].

Причинами розвитку аритмій серця при ПМК, на думку більшості дослідників, є різноманітні чинники, що впливають на електричну нестабільність серця [17]. Існують повідомлення, що ПСР в дитячій популяції в 74 % випадків поєднуються з синдромом СТД серця, при цьому у разі СССВ – в 94 %, при синдромі преекзитації, пароксизмальній тахікардії і хронічній непароксизмальній тахікардії – в 100 % випадків [69, 73].

ВНС відіграє важливу роль у виникненні аритмій [40]. У серці встановлений нерівномірний розподіл рецепторів ВНС, підвищення адренергічної активності  $\beta$ -рецепторів, що призводить до електричної нестабільності і розвитку аритмій [88]. Про це свідчить так само задокументована дослідниками велика частота ПСР у осіб з активацією симпатичного відділу ВНС і гіперкатехоламінемією [35].

Порушення скоротливої функції ЛШ, можливі його ремоделювання і дилатація, відповідна неодноразовість процесів активації і реполяризації ЛШ з можливим формуванням механізму мікроорієнтри служить ще одним незалеж-

ним чинником аритмогенезу [53, 67, 166]. Так, виражена і гемодинамічно значуща МР призводить до перерозтягнення ЛП, дилатації та компенсаторної гіпертрофії, унаслідок чого виникає електрична нестабільність і формування re-entry у міокарді ЛП з послідувачим «запуском» миготливої аритмії [70, 86].

Чималу роль у виникненні аритмій при ПМК відіграє електролітний дисбаланс. Крім даних про гіпомагніємію у таких хворих є повідомлення про зниження кальцію і підвищенні калію в сироватці крові за наявності аритмій [126, 135, 157].

ШЕ при ПМК може розвиватися унаслідок аномальної тракції папілярних м'язів, вірогідність її виникнення прямо корелює з МД стулок [70, 97]. Так само є вказівки на дисбаланс парасимпатичного і симпатичного відділів ВНС з переважанням активності симпатичної частини у хворих з ПМК і шлуночковими ПСР. Частота шлуночкових ПСР збільшується при наростанні ступеня МР [70, 86, 214].

Крім того, при аритмічному варіанті перебігу ПМК виявлено найбільше (в порівнянні з іншими клінічними формами) зниження показників антиоксидантної системи, активацію перекисного окиснення ліпідів, що призводить до напруги обмінних процесів і побічно може сприяти розвитку аритмій [113, 123, 139, 194].

У вагітних, за даними Y. Chia, в структурі вроджених захворювань серця пролапс мітрального клапана становить близько 60,8 % [81]. Клінічний поліморфізм пролапса мітрального клапана часто поєднується з іншими ознаками дисплазії сполучної тканини: астенічною статурою, патологічною рухливістю суглобів, міопією, плоскостопістю, а також пролапсом інших клапанів серця, відкритим овальним вікном, нефроптозом, дискінезією жовчовивідних шляхів, варикозним розширенням вен, підвищеною кровоточивістю. Відомо, що у хворих із пролапсом мітрального клапана додаткові шляхи проведення зустрічаються в 3 рази частіше, ніж в популяції [46, 80, 126, 151]. Найчастіше пролапс мітрального клапана у вагітних протікає

безсимптомно, має сприятливий прогноз, але іноді асоціюється з порушеннями ритму серця, серцевою недостатністю, тромбоемболією, інфекційним ендокардитом і раптовою смертю [153, 193, 212]. Особливості гемодинаміки гестаційного періоду, а саме – збільшення об'єму циркулюючої крові, серцевого викиду – підвищують навантаження на серцево-судинну систему і можуть провокувати розвиток зазначених ускладнень. У деяких випадках саме під час вагітності маніфестують ознаки серцевої недостатності і пароксизмальних порушень ритму серця у жінок з пролапсом мітрального клапана [42, 62, 80, 113, 133].

Найбільшу загрозу становлять пацієнтки з гемодинамічно значущою мітральною регургітацією і міксоматозною дегенерацією клапанних стулок, які виступають джерелом тромбів і причиною тромбоемболічних ускладнень [170, 178], тому жінок з генетично обумовленою «слабкістю» сполучної тканини відносять до групи ризику з акушерської та перинатальної патології [109, 131, 134, 153].

Таким чином, у вагітних в структурі вроджених захворювань серця ПМК становить 60,8 % [87, 134, 202], часто (у 78-100 %) поєднується або є причиною систоло-діастолічної дисфункції серця і пароксизмальних порушень ритму та провідності у вагітних жінок [88, 107, 185], а при гемодинамічно значущій мітральній регургітації та міксоматозній дегенерації стулок клапана, які можуть бути джерелом тромбів, ПМК стає ще й причиною тромбоемболічних ускладнень [62, 86, 97, 127, 180]. Особливістю гемодинаміки гестаційного періоду є розвиток гіпердинамічного синдрому, – збільшення серцевого викиду, об'єму циркулюючої крові, які підвищують навантаження на серцево-судинну систему і можуть провокувати розвиток вищезазначених ускладнень. Результати досліджень щодо додаткового негативного впливу ПМК та ПСР на фето-плацентарну гемодинаміку у вагітних із НДСТ представлено в наступному підрозділі.



### 1.3 Особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок із недиференційованою дисплазією сполучної тканини

В акушерській практиці проблема НДСТ досить актуальна, тому що поширеність даного синдрому в популяції становить 67-80 % [3] з переважанням жінок репродуктивного віку [3, 163]. З огляду на системність ураження внутрішніх органів та посилення симптоматики НДСТ з першого до третього триместру вагітності [5, 51, 110, 163], дана патологія може чинити негативний вплив на перебіг вагітності, перинатальну захворюваність і смертність. При цьому зауважимо, що причини невиношування вагітності та особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з НДСТ недостатньо вивчені, хоча патологія вагітності у жінок з НДСТ зустрічається значно частіше, ніж у здорових жінок (відповідно у 85,5 % проти 53,3 %) [14, 27, 51, 89, 122].

Так, за даними різних дослідників, у жінок з НДСТ загроза переривання вагітності в терміні до 20 тижнів зустрічалася майже в третини випадків, загроза передчасних пологів – в 17,2 %, вагітність закінчилася передчасними пологами в 4,6 %, випадків [20, 89, 90]. Однією з причин звичного невиношування вагітності у даної групи хворих є ІЦН [20, 163]. Так як шийка матки є сполучнотканинною структурою з високим вмістом колагену, то порушення її спроможності необхідно розглядати і з точки зору ДСТ. Середній потужний шар шийки матки – це сполучнотканинна основа шийки, яка містить глікозамінглікани, протеоглікани, колаген I, III, IV типів та еластин [90]. При цьому встановлено і у здорових вагітних, що процес деградації колагенових структур шийки матки протікає перманентно перед початком пологової діяльності та протягом першого періоду пологів [20], а для вагітних з НДСТ притаманний дисбаланс процесів колагеносинтезу й колагенорезорбції і, як наслідок, недостатнє дозрівання шийки матки перед пологами [6]. Показано, що основні показники синтезу сполучної тканини (кісткова фракція лужної фосфатази, карбокси- і амінотермінального пропептиду колагену I типу в сироватці крові)

знижуються в I триместрі і знову підвищуються до III триместру [14, 90].

Функціонування шийки матки під час вагітності та пологів залежить також від активності клітин СТ (макрофагів, лейкоцитів, ендотеліоцитів) та концентрації іонів магнію, що беруть участь в регуляції її метаболізму[45]. А так як при НДСТ відбувається зниження рівня магнію в крові, то спостерігається порушення продукції колагену фібробластами, а переважання м'язового вмісту над сполучнотканинним компонентом при НДСТ є передумовою схильності до самовільної слабкості нижнього сегменту матки [6, 15, 108] та сприяють формуванню функціональної цервікальної недостатності [20, 45, 90].

В цілому достатня активність клітин саме СТ під час вагітності й пологів напряму визначає функціональну спроможність ШМ, а кількість колагену та його якість відіграють провідну роль у процесах виношування, підготовки шийки матки до пологів та її розкриття в пологах [5, 20, 90, 165].

Одним із частих ускладнень I триместру у осіб з НДСТ, за даними Назаренко Л.Г. (2010), є ранній токсикоз, який зустрічається у 48,6 % пацієнток [31, 183]. При цьому показана пряма, достовірна кореляція між ступенем тяжкості клінічної картини, частотою розвитку і важкістю раннього токсикозу [14, 207]. Провокуючим фактором також є астенічний синдром, який часто спостерігається у вагітних з НДСТ в I триместрі. Досить частим ускладненням другої половини вагітності у жінок з ДСТ є преєклампсія – 51,7 % [7, 127].

Багато дослідників пов'язують ускладнений перебіг пологів у вагітних з НДСТ з тим, що пологи у таких жінок найчастіше проходять за сценарієм швидких і стрімких, з відсутністю клінічно означеного прелімінарного періоду і латентної фази, що часто супроводжується розривами тканин родових шляхів і травмами плоду, а протилежний варіант аномалій пологової діяльності – гіпотонічна дисфункція матки – характеризується резистентністю до загальноприйнятих схем лікування [32, 163, 185, 202]. Так при виражених ознаках НДСТ, частота швидких і стрімких пологів може досягати 50 %, а при незначних ознаках вона становить близько 12 %. Аномалії першого періоду

пологів у жінок з НДСТ (слабкість пологової діяльності, з приводу чого проводилося родозбудження або індукція) спостерігалися у 85,2 %, родопідсилення в II періоді пологів проводилося у 78,6 % жінок, накладання акушерських щипців – у 3,3 % випадків [32, 127, 137, 165, 202].

Більшість дослідників при розгляді проблеми НДСТ в акушерському аспекті ключовою виділяють патогенетичну єдність між дефектами СТ і формуванням матково-плацентарної недостатності. До розвитку цього універсального патологічного симптомокомплексу, який визначає ускладнений перебіг гестаційного процесу і перинатальний прогноз, призводять, дисфункція плаценти, судинний та імунний синдроми НДСТ [5, 66, 102, 204].

При дисфункції плаценти відбуваються порушення як матково-плацентарної і плодової гемодинаміки, так і зниження транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної функцій плаценти, що може призводити до затримки росту та вад внутрішньоутробного розвитку плода [24, 25, 208]. Основним клінічним проявом дисфункції плаценти у вагітних з НДСТ є хронічна гіпоксія плоду [161, 216]. У жінок із НДСТ описані різні морфологічні форми і ступені порушення дозрівання плаценти. Вираженість клінічних проявів ПД визначають дві обставини: недостатня інвазія трофобласту, відсутність повноцінної трансформації спіральних артерій матки, внаслідок чого менша кількість материнських судин залучається до плацентарного кровообігу, та порушення продукції факторів, що забезпечують дилатацію плацентарних судин. Зниження біосинтезу простагліцину та оксиду азоту в матковому, плодово-плацентарному кровообігу супроводжується спазмом судин у цьому регіоні та «відокремленням» материнського кровотоку від фетального [112, 163, 190, 208].

За даними дослідників, інтенсивність матково-плацентарного кровотоку є основним фактором, що визначає надходження кисню до плода. У разі недостатнього постачання оксигенованої крові у трофобласті порушується перебіг метаболічних процесів. В умовах, коли кров, що омиває міжворсинковий простір, недостатньо насичена киснем, трофобласт частково

компенсує власні метаболічні потреби за рахунок збільшення площі капілярної сітки плодової частини плаценти [7, 10, 112]. Якщо спроможність плаценти до розвитку колатерального кровообігу не задовольняє повністю потреби плода, то в недостатньо збагачених кров'ю ділянках плацентарної тканини розвиваються значні порушення мікроциркуляції та локальні ішемічні зміни [4, 140, 193, 216]. У разі ураження 1/3 матково-плацентарних судин компенсаторна спроможність плодової частини плаценти, зазвичай, не може повністю забезпечити енергетичні потреби плода, порушується плацентарна перфузія, виникають умови для відставання плода в розвитку [10, 161, 206, 216]

У той же час, у літературі зазначено, що недостатнє надходження кисню в міжворсинчастий простір зумовлює ураження ендотелію судин ворсинчастого трофобласту. Підвищена васкуляризація фетоплацентарної тканини, що відбувається за умов недостатнього надходження кисню та дефіциту продукції ендотеліальних факторів релаксації призводить до виснаження енергетичних резервів клітин та порушення структури судин [10, 105].

Наростання тяжкості плацентарної дисфункції відбувається при порушеннях кровотоку різної етіології (порушенняматкового кровотоку (ПМК), вегетосудинній дисфункції), що супроводжується прогресуванням параметрів доплерометрії в судинах системи «мати-плацента-плід» і найбільш часто проявляється підвищенням індексів периферичного опору в досліджуваних судинах [17, 61, 105]. Так, за даними С.І. Жук [10] у вагітних з ПМК може спостерігатися затримка росту плода. Також описані випадки спонтанних абортів, передчасних пологів і внутрішньоутробної загибелі плоду [81, 133]. Причиною передчасних пологів в більшості випадків є допологове вилиття навколоплідних вод [14, 79]. При цьому, на думку Chen С.Н. [79], у вагітних з ПМК встановлена пряма, сильна і достовірна кореляція між ступенем фенотипічних проявів дисплазії і частотою виникнення передчасних пологів ( $r = 0,765$ ;  $p < 0,05$ ).

Основною причиною несвоєчасного вилиття навколоплідних вод вважають інфекційний чинник, однак у жінок з НДСТ воно спостерігається в

40,0–51,6 % випадків [89]. За даними Макарчук О.М. і співавт. [27] та Дубоссарської З. М. [100], частота передчасного і раннього вилиття навколоплідних вод у вагітних з НДСТ становить 38,1 % а мікроскопічна картина плодових оболонок при цьому характеризується потовщенням різного ступеня вираженості компактного шару амніона за рахунок розростання в ньому колагенових волокон.

У III періоді пологів гіпотонічні кровотечі і геморагічний шок III ступеня діагностовано у 7,3 % пацієток, а розриви шийки матки, стінок піхви, промежини були діагностовані у 90,1 % жінок з НДСТ, що може бути пов'язано з системним дефектом сполучної тканини. Епізіотомія і перінеотомія проводилися 36,0 % пацієток, розходження лонного зчленування було діагностовано у 7,2 % жінок з НДСТ. У роділь з НДСТ та ПМК частіше, ніж в популяції, відзначаються випадки пологового травматизму: розрив промежини, піхви, виворіт матки [94, 116, 134, 172], тому вважають, що у пацієток з НДСТ кращою є активна тактика ведення пологів [85, 137, 165, 202].

У післяпологовому періоді у жінок з НДСТ нерідко спостерігається субінволюція матки, ендометрит, лактаційний мастит [14, 116, 172]. Пологовий травматизм новонароджених (кефалогематоми, неврологічна симптоматика) діагностовано у 34,4 % [18, 204].

Разом з тим, відомості про особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з НДСТ суперечливі. Вивчаючи пре- і перинатальні наслідки у жінок з одним з найбільш відомих вісцеральних проявів ДСТ – первинним пролапсом мітрального клапана – ряд авторів відзначали значне збільшення частоти ускладнень пологів та післяпологового періоду у порівнянні з соматично здоровими жінками [7, 34, 94, 147, 202], інші ж не спостерігали подібної закономірності [207, 211, 231]. Так, Yuan S. M. повідомляє про сприятливий перебіг вагітності у жінок з ізольованим ПМК без кардіологічних ускладнень, пологів в строк і народження дітей з нормальною масою тіла [214]. У той же час, Нікіфорова Л.Н. [34] вказує, що частота ускладнень пологів та післяпологового

періоду у жінок з ПМК в 3 рази вища, ніж у соматично здорових жінок.

З урахуванням наявності тісного взаємозв'язку між компонентами СТ і станом системи гемостазу, було сформульовано концепцію гемато-мезенхімальних дисплазій, за якою у пацієнтів із НДСТ передбачають геморагічну, тромботичну або змішану форми гемостазіопатій [48, 170]. В основі геморагічного синдрому, асоційованого з НДСТ, лежить вазопатія (ангіопатія), сутністю якої є дефект колагену, що не забезпечує ні міцності стінки судин при підвищенні в них тиску крові, ні недостатнього судинного спазму, необхідного для ініціації гемостазу [4, 27, 54, 182]. Через те, що структурні аномалії серцево-судинної системи внаслідок НДСТ частіше зустрічаються в осіб жіночої статі, можна умовно вважати гестаційний період у жінок з НДСТ фактором подвійного ризику реалізації і маніфестації судинних дефектів [18, 69, 131, 177, 212].

Ряд дослідників вважають, що велика кількість ускладнень вагітності та пологів негативно відбивається не лише на стані матері, але й плоду. Одним з чинників патогенезу акушерської травми дитини в пологах при НДСТ виступає слабка толерантність суглобів і кісток до навантажень, порушення стабілізаційної функції зв'язково-дискового апарату хребта, недостатня міцність СТ суглобових хрящів дитини [124, 176, 188, 215]. При НДСТ збільшується частота асфіксії новонароджених, вроджених аномалій плоду, внутрішньоутробної загибелі, вад розвитку плоду, пологових травм, ранньої неонатальної смерті [27, 110, 117, 125, 131, 193]. Окрім того, у жінок з НДСТ є передумови до народження дітей з наявністю ряду фенотипових особливостей: дисплазією вушних раковин, вродженої вузькістю носових каналів, плосковальгусними або плосковарусними стопами, симптомом зісковзування або дисплазією тазостегнового суглоба, малими аномаліями розвитку серця [18, 28, 74, 124, 188, 215].

У молодих жінок особливо широко діагностуються клініко-морфологічні прояви НДСТ з боку серця. Це, перш за все пролапс клапанів і додаткові хорди лівого шлуночка. Відзначають часте виникнення порушень ритму серцевих

скорочень на тлі НДСТ (у 11–76 % жінок з малими аномаліями серця), зниження можливостей кардіомеханіки, слабку переносимість фізичних навантажень, підвищений ризик розвитку інфекційного ендокардиту, легеневої гіпертензії, раптової смерті [18, 19, 23, 74, 121]. Встановлено достовірний взаємозв'язок між наявністю фібриляції передсердь і вираженістю клінічних проявів НДСТ [19, 75, 109, 129]. Аритмічний синдром входить в групу синдромів, що визначають танатогенез у осіб з ДСТ [75, 113, 142, 171]. Деякі автори відносять синдром ранньої реполяризації шлуночків [76, 126, 212] до однієї з кардіальних ознак НДСТ, так як він часто поєднується з ПМК, аномальними хордами в порожнині лівого шлуночка та вегето-судинними порушеннями (до 96 %) [40, 129, 146]. У 40 % дітей з НДСТ відмічають емоційні порушення: невротичні реакції, тривожно-фобічні, астеничні прояви. НДСТ також має істотне значення у виникненні синдрому млявої дитини [26, 40, 116, 123, 175].

Таким чином, при НДСТ існують запрограмовані основи для недостатньої спроможності матки до повноцінного забезпечення гестаційних перетворень (інвазії трофобласту, модифікації спіральних артерій, судинної адаптації), виношування вагітності, а отже, до розвитку патології вагітності та пологів [15, 27, 140, 212]. Автори вказують, що у вагітних із НДСТ в результаті недостатності децидуального шару не тільки порушується формування плаценти, а й виявляється висока вірогідність неможливості її своєчасного відділення після народження дитини, що в подальшому може бути причиною профузної кровотечі. Спостерігається також нестача міоцитів [27, 154, 190].

За даними більшості науковців [26, 27, 66, 131], у жінок з ознаками НДСТ існує тенденція до народження дітей з більш низькою масою тіла і з більш низьким балом за шкалою Апгар в порівнянні з аналогічними показниками новонароджених тих матерів, у яких не зазначено ознаки НДСТ [165]. Лук'яненко Н.С. і співавт. (2015) показали, що у жінок з НДСТ значно частіше відзначається народження недоношених дітей і дітей з затримкою внутрішньо-утробного розвитку, 25 % новонароджених народжуються з асфіксією,

гіпотрофія зустрічається в 23,2 % випадків [77, 140, 196]. Порухення мозкового кровообігу у новонароджених відзначається в 21,0-48,3 % випадків [82, 165]. У 6–27 % малюків спостерігається порушення ранньої адаптації у вигляді більшої первісної втрати ваги і пізнім її відновленням [26, 47, 52, 72, 167].

Разом з тим показано, що прогнозовані ускладнення при своєчасній корекції факторів ризику і чіткого дотримання плану розродження виникають у два рази рідше, ніж при недоліках у здійсненні плану пологів [79], тому з метою мінімізації впливу "випадкових" факторів на завершення пологів пропонується програмоване розродження.

Вищевказане свідчить про значний внесок НДСТ в розвиток акушерських і перинатальних ускладнень, однак представлені в даний час результати досліджень, як правило, присвячені особливостям перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду при окремих клінічних проявах НДСТ і недостатньо висвітлені питання комплексного ведення вагітності з урахуванням ступеня вираженості даної коморбідної патології.

1.4 Основні причини та патогенез розвитку ускладнень вагітності у жінок із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапана

Вищенаведені патологічні зміни в організмі вагітної, що обумовлені генералізованим ураженням сполучної тканини та внутрішніх органів, призводять до системних порушень репродуктивної функції жінки, сприяють розвитку ускладнень перебігу вагітності та пологів.

Добре відомо, що система мати-плацента-плід є єдиним комплексом зі складним механізмом взаємодії, який забезпечує фізіологічний перебіг вагітності і розвиток плоду, а нормальна функціональна спроможність плаценти в першу чергу залежить не лише від стану центральної гемодинаміки, а й від стану мікроциркуляторного русла. Центральною ланкою адекватної адаптації



серцево-судинної системи під час вагітності є системна вазодилатація, обумовлена нормальним функціонуванням мікроциркуляторного русла. Тому логічним є обговорення патогенезу ускладнень вагітності у жінок із НДСТ в контексті дисфункції судинного ендотелію (ДЕ) – своєрідного нейроендокринного органу, дифузно розсіяного по всіх органах і тканинах. Поняття дисфункції ендотелію включає дисбаланс між медіаторами, що забезпечують в нормі оптимальний перебіг ендотелій-залежних процесів [11, 200]. Особливостями ДЕ при НДСТ є: зниження рівней NO у 2 рази, E-селектину в 1,5 рази, підвищення ендотеліну-1 в 5 разів [32]. Оксид азоту є найпотужнішим з усіх відомих вазодилаторів [132, 152, 195, 200]. Він утворюється з L-аргініну в присутності кисню за допомогою ферменту NO-синтетази. Розвитку дисфункції ендотелію сприяє недостатня продукція оксиду в судинній стінці і його інактивація. Дисфункція ендотелію ще більше посилюється за рахунок зростання концентрації вільних радикалів в тканинах і руйнування брадикініну при порушенні будь-яких видів обміну [9, 30, 63, 64]. Крахмалова Е. О. (2012) [23] повідомляє, що у жінок з НДСТ має місце порушення кардіо-васкулярної адаптації під час вагітності, дисрегуляція тону судин і, як наслідок, розвиток плацентарної недостатності. Зниження плацентарного кровотоку, що призводить до ішемії плаценти, включає компенсаторні механізми, спрямовані на відновлення її перфузії [22, 24]. Але вазопресорні фактори, що виділяються плацентою, посилюють дисфункцію ендотелію, що веде до прогресування артеріальної гіпертензії, розвитку прееклампсії у вагітної, синдрому затримки росту плода тощо [16, 17, 23, 103, 168].

Встановлено кореляційні зв'язки між маркерами ДЕ і показниками коагулограми, що інтерпретується як механізм зниження периферійного судинного опору в маткових, спіральних і радіальних артеріях. ДЕ є основним тригером гемокоагуляційних розладів з вираженим тромбоутворенням, формуванням ділянок коліквацийних і коагуляційних некрозів в зоні анатомічного контакту ворсин хоріона і ендометрію [24]. Високий ступінь вираженості дисбалансу

маркерів ДЕ, зміни показників морфофункціонального стану тромбоцитів периферійної крові, порушення доплерометричних показників кровообігу в маткових, спіральних і радіальних артеріях є прогностично несприятливими критеріями результату вагітності в різні терміни [60, 61, 168].

Окрім вищенаведених механізмів забезпечення вагітності фізіологічний перебіг процесу гестації забезпечується імуноадаптивними перебудовами сполучнотканинних структур матриксу матки, судин ендометрію, міометрію і малого тазу [9]. Основними складовими частинами сполучної тканини є колаген, еластин, глікозаміноглікани, протеоглікани і неколагенові структурні глікопротеїни [12]. Відомо 27 генетично відокремлених типів колагену [162], які є структурними білками міжклітинної матриксу, утворюють дуже міцні фібрили і забезпечують міцність сполучної тканини [190, 197]. Процес руйнування колагену і його виходу з тканин відбувається під дією колагенази [12]. Саму колагеназу активують плазмін, калікреїн, серинові протеази. При НДСТ виявляється аномальна будова колагену, порушення функції фібробластів і структури колагенових волокон, швидкості організації колагену, синтезу незрілого колагену [24, 30, 73].

Велика кількість різноманітних морфофункціональних змін органів при НДСТ обумовлені порушенням метаболізму основної речовини сполучної тканини. Саме обмінні порушення при НДСТ є одним із тригерів запуску та підтримання дисбалансу у функціонуванні однієї з найпотужніших захисних систем, а саме – пероксидації ліпідів-антиоксидантного захисту [18, 123, 197]. Відомості про стан антиоксидантної системи при вагітності на тлі НДСТ нечисленні, але вказують, що процес надлишкового утворення продуктів пероксидації в клітинах і матриксі сполучної тканини призводить до масивного пошкодження білків, ліпідів і ДНК клітинних структур [101]. Ключову роль в даному механізмі відіграють активні форми кисню (АФК-вільні радикали): супероксид-аніон, перекис водню, гідроксильний радикал, гідропероксид [7, 38, 39, 123]. Вільні радикали виконують різноманітні функції, зокрема,

забезпечують захисний механізм, який лежить в основі неспецифічного імунітету – фагоцитозу, беруть участь в синтезі біологічно активних речовин, в тому числі колагену [65]. Формування вільних радикалів у здоровому організмі відбувається безперервно, але їх інактивація відбувається з відносно постійною і збалансованою швидкістю за рахунок антиоксидантної системи, яка є захисним механізмом для клітин та тканин. Захисна антиоксидантна система складається з ендогенних ферментативних і неферментативних антиоксидантів, які й тримають оксидативний стрес під контролем [30, 38, 43]. Надмірне накопичення активних форм кисню веде до незворотного пошкодження білків, нуклеїнових кислот і ліпідів біологічних мембран клітин, запалення, прискореного передчасного клітинного старіння, втрати їх функції аж до цитолізу і протеолізу [9, 123].

Зміни в рівновазі системи ПОЛ-АОЗ відіграють важливе значення не лише для нормального перебігу вагітності, але й для запуску процесу пологів. Так, Ситнікова О. Г. (2015) [39] вказують на зниження антиоксидантної активності сироватки крові і значуще збільшення продуктів ПОЛ перед своєчасними пологами. Оксидативний стрес впливає на структурні властивості ліпідів мембран, обумовлює підвищену чутливість матки до утеротонічних препаратів. На думку Солейко О.В. (2014) [43], вироблення різних трофобластичних білків, таких як хоріонічний гонадотропний гормон і естрогени, стимулює саме окислювальний стрес. Якщо баланс про- та антиоксидантів порушений на користь перших, то відбувається пошкодження клітинних мембран вагітної і плоду. Одночасно оксидативний стрес володіє антигенними властивостями, запускає аутоімунні процеси пошкодження тканин. Так, при гіперліпопероксидації пошкоджуються не лише мембрани клітин та їх органели, а й макромолекули. Порушення відображаються в усіх обмінних процесах, страждають клітини і міжклітинний простір, включаючи проліферацію, диференціювання клітин, синтез різних речовин тощо [39, 52, 55, 189]. У позаклітинному просторі вільні радикали руйнують глікозаміноглікани

основної речовини сполучної тканини, що може стати одним з механізмів розвитку різних деструктивних захворювань [112]. Вважають, що оксидативному стресу належить суттєва роль в патогенезі ускладнень вагітності [39]. Виходячи з цього, доцільним буде дослідження системи ПОЛ і механізмів антиоксидантного захисту при вагітності, що настала у жінок з НДСТ, особливо у пацієток з гемодинамічними порушеннями внаслідок наявності пролапсу мітрального клапану та екстрасистолічної аритмії.

Ще одним визначальним етіо-патогенетичним фактором несприятливих пре- і перинатальних наслідків у вагітних з одним із найчастіших вісцеральних проявів дисплазії сполучної тканини – первинним пролапсом мітрального клапана, на думку ряду авторів [17, 193, 216] є плацентарна дисфункція (ПД). Саме порушення матково-плацентарної і плодової гемодинаміки, транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної функції плаценти призводить до хронічної гіпоксії плоду і затримки його внутрішньоутробного росту [184, 207]. При мікроскопії плаценти у породіль з НДСТ спостерігаються різні форми порушення дозрівання плаценти [17, 24, 25, 207], вираженість яких визначають наступні причини: недостатня інвазія трофобласту, внаслідок чого менша кількість материнських судин залучається до плацентарного кровообігу, порушення продукції факторів, що забезпечують дилатацію плацентарних судин. Зниження біосинтезу простагліцину та оксиду азоту в матковому, плодово-плацентарному кровообігу супроводжується спазмом судин у цьому регіоні та «відокремленням» материнського кровотоку від фетального [17, 60] і в разі недостатнього постачання оксигенованою кров'ю у трофобласті порушується перебіг метаболічних процесів, порушується плацентарна перфузія, виникають умови для відставання плода в розвитку [22, 25].

При цьому зауважимо, що недостатнє надходження кисню в міжворсинчастий простір індукує інші вищеописані патогенетичні ланки розвитку ускладнень вагітності – активацію процесів вільно-радикального окислення та ураження ендотелію судин ворсинчастого трофобласту, підвищення

концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  у цитозолі клітин, так званий «кальцієвий шторм» який спричиняє вивільнення ендогенного вазоконстриктора – ендотеліну. Збільшення продукції  $\text{O}_2^-$  в ендотелії відбувається в період переходу від ішемії до реперфузії, провокує вивільнення ендотеліну та вазоспазм [60, 63].

Таким чином, недостатнє кровопостачання трофобласту у вагітних з НДСТ та ПМК є основним фактором, що призводить до порушення регуляції кровопостачання плаценти, а перепадам тиску в плацентарних судинах внаслідок ішемії-реперфузії належить центральна роль у патогенезі ішемічних уражень плацентарної тканини та життєво важливих органів плода [24, 48, 112, 206]. Це підтверджується і народженням дітей із більш низькою масою тіла і нижчим болом за шкалою Апгар від матерів із НДСТ у порівнянні з аналогічними показниками новонароджених у матерів без НДСТ [61].

Останнім часом увагу науковців привертає факт зниженого рівня більшості макро- і мікроколагеноспецифічних біоелементів у вагітних із НДСТ. Окремі автори вказують на суттєвий дефіцит мікроелементів, задіяних у мінералізації кісткової тканини, синтезі і дозріванні колагену при НДСТ: кремнію (у 100 % пацієнтів із НДСТ), селену (у 95,6 %), калію (у 83,5 %), кальцію (у 64,1 %), міді (у 58,7 %), марганцю (у 53,8 %), магнію (у 47,8 %) і заліза (у 46,7 %) [35, 85, 148, 150].

Відомо також, що мінливість фенотипу в бік НДСТ має місце при порушеннях обміну магнію, при дефіциті в організмі міді, цинку, вітаміну А, аскорбінової кислоти, кисню, які є кофакторами ферментів стабілізації колагенових структур [15, 104, 106, 115, 119]. Магній є одним з найбільш поширених (після натрію, калію і кальцію) іонів в організмі людини, виконуючи безліч функцій: нормалізація тонуусу матки, зміцнення структури сполучної тканини, підтримка активності мітохондрій, сприяння відновленню балансу кальцій – магній за рахунок біосинтезу 1,25-дегідроксивітамінази-D3, що, в цілому, забезпечує нормальне пологорозрішення в термін [63, 90]. При нестачі магнію синтез білків в сполучній тканині знижується, що призводить не

лише до погіршення механічних властивостей сполучної тканини, але і до зменшення активності гіалуронсинтетази і часткової деградації гелю екстрацелюлярного матриксу [54, 111, 135], прискореного старіння фібробласта, порушення його здатності продукувати колаген, що сповільнює синтез усіх структурних молекул (протео- і глікозаміногліканів, колагену і еластину) [12, 19, 65, 135].

Сьогодні порушення магнієвого обміну розцінюється як істотний фактор при багатьох патологічних станах, тому вимагає пильної уваги і корекції [56]. Дефіцит магнію у жінок з НДСТ призводить до розвитку широкого спектру ускладнень вагітності та пологів. За даними А. В. Клеменова (2014) [19], у пацієнток з аномальним колагеноутворенням формуються порушення матково-фето-плацентарного кровотоку на фоні зниження в плазмі крові рівня мінералів (магнію, кальцію, цинку) та ознак ендотеліопатії.

Клінічно дефіцит магнію в організмі проявляється нейроциркуляторною дистонією, судинними порушеннями, геморагічним синдромом, високою частотою плацентарної недостатності, загрози переривання вагітності в I-III триместрах, ПЦН, раннім гестозом, анемією вагітних [105]. Необхідність поповнення дефіциту магнію препаратами його органічних солей в схемах лікування акушерсько-гінекологічної патології визнана багатьма науковцями та відображена в клінічних рекомендаціях [45, 115]. Тому діагностика дефіциту магнію стала нагальною проблемою в повсякденній акушерській практиці [72].

Надзвичайно важливим для процесу синтезу колагену та функціонування клітин сполучної тканини є рівень іонів кальцію. Так, було показано, що затримання кальцію в позаклітинному середовищі стимулює синтез / секрецію колагену клітинами позаклітинного матриксу СТ [65]. ММП відносяться до Са-залежних білків, які впливають на метаболізм колагену, здійснюють протеоліз потрійних спіралей колагенів різних типів і беруть участь в процесі загоєння ран, ремоделювання сполучної тканини, деградації хряща, розвитку і мінералізації кістки [43, 162, 215]. Експериментально було підтверджено, що  $\text{Ca}^{2+}$ -

рецептор, який активується іонами, стимулює поділ фібробластів і секрецію ММП-3, ММП-9 [54, 92]. Недостатнє споживання кальцію негативно позначається на процесах біосинтезу колагену в кістковій тканині, а прийом препаратів кальцію активує синтез колагену, прискорює загоєння ран [92, 210, 211]. Встановлено також, що для біосинтезу колагену необхідні іони  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{+}$  як кофактори відповідних ферментів [43, 92, 104, 119, 148, 150].

Зазначені зміни електролітного складу плазми крові у пацієток з НДСТ можуть бути тригером порушень ритму серця у вагітних з пролапсом мітрального клапана [115, 212]. При цьому ПМК часто асоціюється не лише з порушеннями ритму серця, але й з розладами гемодинаміки гестаційного періоду, а саме – збільшення об'єму циркулюючої крові, серцевого викиду, підвищення навантаження на серцево-судинну систему і може провокувати не лише розвиток зазначених ускладнень [136, 151, 184, 202], але й бути безпосередньою причиною ускладненого перебігу самої вагітності завдяки маніфестації ознак серцевої недостатності і пароксизмальних порушень ритму серця, додаткової активації ліпопероксидації, порушень ендотеліальної функції судин, про які більш детально описано в попередніх підрозділах.

1.5 Сучасні підходи до корекції порушень гемодинаміки та фетоплацентарної дисфункції у вагітних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапана і екстрасистолічною аритмією

Недиференційована дисплазія сполучної тканини є серйозною клінічною проблемою, має безсумнівний модифікуючий вплив на наслідки вагітності, показники здоров'я і якість життя окремих осіб та популяції в цілому, а отже, потребує додаткової уваги лікарів і самих пацієток [3, 98]. Зауважимо, що на думку більшості дослідників, НДСТ, незважаючи на великий ризик розвитку ускладнень у вагітних, не є протипоказанням до вагітності. Жінки з НДСТ

відносяться до групи високого ризику порушень репродуктивної функції щодо ряду ускладнень в період вагітності (загроза переривання вагітності, преєклампсія, ПД) і оперативного розродження (як екстрених операцій кесарева розтину, так і планового розродження через природні пологові шляхи) [85, 144]. При підготовці до вагітності та пологів, жінці необхідно провести ретельне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження для уточнення ступеня вираженості дисплазії сполучної тканини та вісцеральних її проявів. При їх діагностиці спостереження таких пацієнток проводить не лише акушер-гінеколог, а й відповідний профільний спеціаліст (кардіолог, нефролог, ендокринолог, дієтолог тощо) з динамічним контролем протягом всієї вагітності маси тіла, рівня артеріального тиску, загальноклінічних обстежень та стану обміну мікро- та макроелементів [40, 63, 137].

Приймаючи до уваги складний і поліетіологічний генез розвитку ускладнень вагітності при НДСТ, більшість дослідників вважають обов'язковою підготовку до вагітності: обстеження для виявлення причин невиношування, оцінку стану репродуктивної системи, корекцію всіх виявлених порушень. Лише при дотриманні такого підходу до ведення пацієнток з НДСТ вагітність завершується народженням життєздатної і здорової дитини в 93-95 % спостережень [5, 76, 131]. Крім того, даний підхід може сприяти розробці і патогенетичному обґрунтуванню нових методів профілактики і терапії ускладнень вагітності у жінок зі сполучно-тканинною дисплазією [6, 79, 137].

Окремі дослідники вважають, що визначальним фактором профілактики патології пологової діяльності у жінок з ризиком переношування на фоні супутньої патології є можливість вести програмовані пологи і закінчити вагітність у відповідний час, уникаючи підвищення ризику перинатальних ускладнень [32]. При проведенні альтернативної активної стратегії акушерської допомоги AMOR – IPAT (Active Management of Risk in Pregnancy at Term) у веденні пологів лише у 53 % першовагітних жінок, які входять до групи ризику з переношування, у термін 38–41 тиждень відбулися спонтанні пологи, решті



знадобилася індукція; однозначно позитивними підсумками «активного управління ризиками» стали достовірно менший відсоток випадків травм промежини, неонатальних проблем, а також майже втричі нижчий, ніж при очікувальному спостереженні рівень кесарського розтину – (9 % проти 25,8 %), [32, 76, 131]. Однак, така тактика можлива лише при умові «зрілої» шийки матки [34, 76].

Лікування синдрому дисплазії сполучної тканини спрямоване на зниження швидкості прогресування патологічного процесу і профілактику можливих ускладнень. Загально визнаними напрямками медичного супроводу вагітних з ознаками НДСТ є психологічна підтримка, режим дня й рухової активності, дієтотерапія, медикаментозна терапія метаболічного змісту [76, 104, 131, 137].

В рекомендаціях професійних асоціацій України та інших країн (США, Європи) наведено досить ефективні комплекси рекомендацій щодо психологічної підтримки, режиму дня, рухової активності, дієтотерапії та медикаментозної метаболічної (спрямованої на поліпшення обміну речовин) терапії і профілактики окремих проявів НДСТ [76, 105, 106, 148]. Однак, таких досліджень мало, а рівень їх доказовості низький.

Пацієнткам із НДСТ рекомендовано дотримуватися раціонального режиму: достатній за тривалістю, відповідно до віку, нічний сон; ранкова гімнастика; денний відпочинок; 2-годинна дозована ходьба на свіжому повітрі; чергування розумової праці з фізичними вправами (ЛФК); загальний помірний масаж; водні загартовувальні процедури; збалансоване за основними інгредієнтами харчування [1, 27, 63, 184].

Особливу увагу приділяють дієтотерапії (нутритивній терапії), яка є важливою складовою ведення пацієнтів із НДСТ [104, 137, 184]. Рекомендована їжа, збагачена білком (м'ясо, риба, кальмари, квасоля, горіхи), мікроелементами, вітамінами, ненасиченими ЖК. Доцільно приймати біодобавки, що містять комбіновані хондропротектори й поліненасичені жирні кислоти, продукти, що містять вітаміни групи В (зародки й оболонки пшениці, вівса, гречки, гороху, а

також хліб із борошна грубого помелу; дріжджі, печінка, нирки), продукти, збагачені вітамінами С (шипшина, червоний перець, чорна смородина, брюссельська капуста, білі гриби, цитрусові та ін.) та Е (обліпіха, шпинат, петрушка, цибуля порей, горобина чорноплідна, персики та ін.). Вони необхідні для здійснення нормального синтезу колагену, мають антиоксидантну активність. Для нормалізації фосфорно-кальцієвого обміну рекомендовано вживати вітамін D3 [210, 215]. Поліпшення процесів перекисного окиснення здійснюється шляхом призначення вітамінів (С, А, Е), цитрусових біофлавоноїдів, селену, глутатіону, поліненасичених жирних кислот [1, 3, 38, 99, 105, 115, 148, 211].

Для превентивної корекції прогнозованих перинатальних ускладнень у жінок з НДСТ останнім часом з позитивним результатом використовують препарати метаболічної терапії та біофлавоноїди [22, 69, 105, 106, 119].

Разом з тим, наведені в попередніх підрозділах результати досліджень щодо патогенезу розвитку різноманітних ускладнень вагітності та пологів у жінок із сполучно-тканинною дисплазією свідчать про доцільність медикаментозної корекції як окремих вісцеральних проявів НДСТ, так і можливих їх негативних впливів на процеси гестації та пологів.

Так, у випадку підозри чи діагностування ПМК необхідно провести комплексне обстеження, що обов'язково включає ЕКГ та ЕхоКГ дослідження. Якщо встановлена наявність ПМК, що поєднується з вираженими фенотиповими ознаками НДСТ, вагітна має бути проконсультована в медико-генетичному центрі для виключення одного з синдромів диференційованої (наприклад, синдрому Марфана) та недиференційованої ДСТ [3, 71, 93].

Тактика ведення вагітності з ПМК залежить від ступеня ризику розвитку ускладнень, наявності або відсутності клінічних проявів [71, 192]. Низький ризик розвитку ускладнень встановлюється у разі відсутності структурних змін стулок, хорд і фіброзного кільця МК за даними ЕхоКГ; відсутності систолічного шуму і ознак МР при доплерехокардіографії [63]. Такі пацієнтки не вимагають обмеження фізичних навантажень, їх інформують про сприятливий

перебіг цього варіанту ПМК для їх здоров'я та перебігу вагітності. Контроль стану з повторною доплерехокардіографією проводиться в кожному триместрі.

До групи помірного ризику рекомендовано включати пацієнтів за наявності будь-якої з ознак: потовщення і/або деформація, надмірне збільшення стулок МК, потоншення і/або подовження сухожильних хорд – при ЕхоКГ; систолічний шум при аускультації; незначна мітральна регургітація за даними доплерографії. Необхідний контроль рівня АТ і призначення антигіпертензивної терапії вже при I ступені АГ [63, 67, 94].

У разі відсутності дилатації ЛШ і/або ЛП, відсутності систоло-діастолічної дисфункції і клінічних ознак СН вагітним потрібно лише регулярне обстеження, контроль і корекція АТ в критичні терміни вагітності. Якщо мітральна регургітація у таких пацієток носить прогресуючий характер з розвитком дилатації порожнин, систоло-діастолічної дисфункції ЛШ і клінікою СН, необхідним є вирішення питання про проведення хірургічного лікування з виконанням реконструктивних втручань або протезування МК під час вагітності [7, 69, 71, 94].

Медикаментозна терапія вагітних із безсимптомними варіантами ПМК вважається недоцільною [19]. У разі наявності клінічних проявів ПМК (кардіалгії, серцебиття та ін.) рекомендована модифікація стилю життя (відміна вживання кофеїну, кави, алкоголю, паління; седативна терапія, психотерапевтичні заходи, нормалізація режиму дня і фізичних навантажень) [7, 71, 202].

У частини осіб з вище перерахованими проявами, а також у разі наявності аритмій, добрий ефект досягається при призначенні селективних бета-адреноблокаторів (БАБ), які розглядаються як препарати вибору у пацієнтів з ПМК, що мають клінічні прояви [3, 136, 158, 202]. Особливо ефективні БАБ у випадках неадекватного підвищення ЧСС у відповідь на фізичне навантаження та/або психоемоційні стреси [52]. Велика кількість дослідників описує позитивний ефект БАБ при лікуванні як суправентрикулярних, так і шлуночкових аритмій, який вони пояснюють регулюючим впливом препаратів

на підвищений тонус симпатичної ВНС у цих вагітних [17, 128, 136, 158, 192].

За наявності аритмічного синдрому рекомендоване тривале моніторування ЕКГ з оцінкою виявлених ПСР і їх медикаментозною корекцією згідно загальноприйнятих концепцій. У разі наявності додаткових атріовентрикулярних шунтових трактів у хворих із ПМК та надшлуночковими тахікардіями, особливо при відсутності антиаритмічного ефекту від БАБ, можливе використання радіочастотної абляції [51, 53, 57, 118]. Разом з тим, в усіх випадках антиаритмічної терапії (ААТ) повинно ретельно проводитись зіставлення співвідношення ризик/користь для їх призначення [51, 71, 139, 202].

Зауважимо також, що згідно з рекомендаціями АСС та АНА всім хворим із ПМК при наявності фібриляції передсердь, клінічних проявів СН, а також в осіб з рецидивуючими церебральними тромбо-емболічними проявами передбачено проведення лікування непрямыми антикоагулянтами під контролем міжнародного нормалізаційного відношення [4, 50, 208]. Однак, таке лікування протипоказане у вагітних жінок, яким за показаннями (ПМК, ускладнений тромботичними нашаруваннями на клапанах, інфекційним ендокардитом, після оперативних втручань на клапанах тощо) показано застосування прямих антикоагулянтів [34, 50, 170].

Між тим, етіологічне та патогенетичне лікування синдрому ПМК у вагітних, особливо при ПМК на фоні НДСТ не розроблене через безліч викликаючих чинників і дії їх на структури серця в період ембріогенезу. В останні роки при ПМК в якості неспецифічної патогенетичної терапії все частіше застосовують препарати магнію, такі як магнерот, магне-В6 [68, 135]. Результати ряду робіт свідчать про позитивні зрушення в клінічно – функціональній та морфологічній картині у пацієнтів на тлі такого лікування [27, 32]. Велику увагу дослідників привертає вітчизняний препарат метаболічного профілю – ритмокор, який в деяких дослідженнях показав достатньо високу ААЕ у лікуванні екстрасистолії в пацієнтів із ПМК як у вигляді монотерапії, так і комбінації його з БАБ [128, 136, 202]. Згідно даних інших експериментальних

досліджень, клінічний ефект ритмокору не поступався ефекту одного із найбільш ефективних антиаритмічних препаратів аміодарону [136]. Однак оцінка ААЕ препарату в клінічних умовах проведена в невеликій кількості досліджень, що обмежує можливості рекомендувати його у період гестації.

Інші дослідники повідомляють, що призначення магнієвої терапії під контролем рівня оксипроліну і магнію в сироватці крові забезпечує доступність, якість та ефективність медико-профілактичних заходів жінкам з НДСТ, що суттєво впливає на ефективність допологової підготовки і підвищує якість життя вагітних [131, 135]. Використання магнієвої терапії у вагітних жінок з НДСТ призводить до зменшення деградації колагену, що проявляється достовірним зниженням рівня оксипроліну, нормалізацією рівня магнію в крові, сприяє зниженню частоти загрози переривання вагітності, преєклампсії, хронічної гіпоксії і затримки росту плода [22, 45].

В цілому можна заключити, що хоча сучасні методи профілактики та лікування ускладнень вагітності і пологів у жінок із НДСТ та пролапсом мітрального клапана дозволили значно покращити клінічні результати, в багатьох випадках ще не вдається попередити життєво загрозові ускладнення як для матері, так і плода, а тому проблема лікування та попередження розвитку пре- і перинатальних ускладнень і сьогодні залишається серйозною акушерською проблемою при даній коморбідній патології [45, 46].

Одним із багатообіцяючих методів вирішення даної проблеми вважають застосування L-карнітину з метою оптимізації сполучного окислення вільних жирних кислот і глюкози [38, 65, 120, 168, 200]. L-карнітин – це природній амін, що відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді – переносить вільні жирні кислоти в середину мітохондрій і тим самим збільшує доступність найбільш вигідного і найбільш енергоємного субстрату для окислювального метаболізму в серці [65]. Полегшуючи оксидацію довголанцюгових жирних кислот та модулюючи співвідношення КоА до КоА-SH, сполука асимілює масив вільнорадикальних сполук, що забезпечує стабілізацію органел і

клітинних мембран та знижує в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть приводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [120]. Окремі дослідники встановили, що застосування L-карнітину у хворих з серцево-судинною патологією достовірно знижує смертність та частоту шлуночкових аритмій в порівнянні з контролем [35, 64], пов'язавши отримані ефекти з його здатністю покращувати енергетичний метаболізм в мітохондріях кардіоміоцитів за рахунок посилення  $\beta$ -окиснення жирних кислот та видалення токсичних недоокислених залишків ЖК [65]. Більше того, L-карнітин позитивно сприяв ремоделюванню ЛШ, що приводило до значного зменшення його об'єму та підвищення скоротливої функції [120, 168, 200].

Отримані переконливі дані щодо позитивних ефектів застосування L-карнітину в кардіологічній практиці стали обґрунтуванням для проведення нами додаткових досліджень щодо ефективності цього недорогого і безпечного препарату у вагітних з НДСТ та ПМК із екстрасистолічною аритмією.

Досягнення в розумінні механізмів прогресування пошкодження внутрішніх органів, фето-плацентарного комплексу з розвитком ускладнень вагітності при НДСТ стимулювали вивчення ефективності цитопротекторних засобів, таких як антиоксиданти, біофлавоноїди, тощо [22, 39, 60, 61, 64, 152]. Ці пілотні дослідження різних антиоксидантних агентів, біофлавоноїдів, вітамінів С, Е показали їх потенційну ефективність, однак, контрольовані дослідження не підтвердили цих результатів. Тому ще одним напрямком, спрямованим на покращення функціонального стану сполучної тканини є застосування препаратів, які володіють мембрано-протективною та антиоксидантною активністю [39, 64, 195]. Клінічна ефективність антиоксидантів визначається їх властивістю інгібувати прозапальні цитокіни [22, 55], блокувати дію вільних радикалів кисню та захищати субстрати і клітини-мішені від вільних радикалів [64, 132]. Враховуючи роль оксидативного стресу в механізмах гестації, впливу на внутрішньосерцеву та плацентарну гемодинаміку і центральну роль ендотеліальної дисфункції в цих

процесах цілком логічним є корекція перекисно-окисних та ендотеліальних порушень при цій коморбідній патології [22, 60, 61, 120].

Зауважимо, що утворення вазоактивних речовин в ендотелії регулюється переважно напругою зсуву (швидкістю кровотоку) та дією біологічно активних речовин [64, 91] і роль регулятора активності і послідовності біологічно-активних реакцій в ендотелії належить оксиду азоту, який в організмі людини синтезується з L-аргініну при допомозі цитохром P-450-подібних гемопротеїнів – NO-синтаз [64]. Зниження синтезу або прискорений розпад NO приводить до вазоконстрикції, вільнорадикального пошкодження мембран клітин, зниження протипухлинної та протиінфекційної активності імунної системи, пригнічення сексуальної функції [152, 195], супроводжує такі гострі та хронічні форми серцево-судинних захворювань як ІХС, АГ, діабетичні ангіопатії, тощо [60, 61, 120, 168, 200].

Одним із найбільш ефективних і безпечних засобів корекції ендотеліальної дисфункції на теперішній час вважають застосування L-аргініну [103, 105, 152], умовно незамінної амінокислоти, що має і лікувальні властивості при різних патологічних станах [64, 132]. Більшість клінічних ефектів L-аргініну пояснюють тим, що він посилює синтез циклічної ГМФ, яка знижує концентрацію  $Ca^{2+}$  в гладком'язових клітинах і приводить до їх розслаблення і вазодилатації [120]. Крім того, цГМФ разом з передсердним натрійуретичним гормоном взаємодіє зі специфічними рецепторами ендотелію і гладком'язових клітин печінки, легень, нирок і викликає різноманітні вищеописані біологічні ефекти [105, 152].

Препарати L-аргініну давно з успіхом використовуються в кардіології при лікуванні хворих з різними формами ІХС [60, 64], при серцевій недостатності [64, 200], при артеріальній гіпертензії [61, 132], ангіопатіях різного генезу [64], тощо. В наведених рандомізованих дослідженнях показано достатньо високу клінічну ефективність терапії L-аргініном. Разом з тим, клінічні аспекти застосування препаратів аргініну зачіпає широкий круг проблем, зокрема щодо

особливостей та обґрунтованості його застосування при коморбідній серцево-судинній і акушерській патології, вибору лікарської форми, дози і тривалості вживання, сумісності з іншими медикаментами, що й стало одним із завдань даного дослідження.

Враховуючи дані літератури щодо високої клінічної ефективності препаратів, до складу яких входив L-аргінін або L-карнітин, а також наявність препарату з комбінованим вмістом L-аргініну та L-карнітину, окремими авторами проведено проспективні дослідження його ефективності у хворих на різні форми ІХС [120, 168, 200] і показано його високу антигіпоксичну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу активність. Але основна його фізіологічна роль – це регуляція функціонального стану ендотелію судин і забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму.

Однак, незважаючи на велику доказову базу використання даних засобів в клінічній практиці, ще недостатньо вивченою залишається їх ефективність у складі комплексного лікування пацієнок із поєднанням НДСТ та ПМК, особливо за наявності екстрасистолічної аритмії, а також можливість їх призначення з позиції максимальної безпеки, що стало однією із завдань даного дослідження.

### *Резюме*

Аналіз наукової літератури з проблеми виношування вагітності жінками з фенотиповими ознаками сполучно-тканинної дисплазії свідчить, що основною причиною підвищеної частоти розвитку пре- та перинатальних ускладнень у вагітних є генетично детерміновані морфо-метаболічні та функціональні порушення у формуванні матриксних та клітинних структур сполучної тканини – порушення синтезу та деградація колагенових і/або еластичних волокон, протеогліканів, зміни структури і активності ферментів основної речовини, металопротейназ, дисфункція імунокомпетентних та мезангіо-гемостазіологічних клітин тощо.



Вказані порушення виступають тригерами таких загально-біологічних механізмів захисту/пошкодження як ПОЛ-АОСЗ, ендотеліальної дисфункції, дискоагуляційних порушень, імунної недостатності, диселектролітемії тощо, і, якщо патологічні зміни(чинники) переважають вищевказані захисні механізми, а при вагітності вимоги до функціонального стану цих захисних систем суттєво зростають, то розвиваються відповідні ускладнення вагітності, пологів, загрози невиношування, патологічний розвиток плода.

Найбільш частим вісцеральним проявом генетичного дефекту сполучно-тканинної дисплазії у вагітних вважають пролапс мітрального клапану, який, в свою чергу, є додатковим тригером для розвитку у таких пацієток систоло-діастолічної дисфункції серця, порушень ритму і провідності, інфекційних та тромбоемболічних ускладнень, які додатково погіршують функціонування плацентарного комплексу з розвитком плацентарної дисфункції і стають безпосередньою причиною ускладнень вагітності у матері та загрозою нормального розвитку плоду.

Вищеописана концепція патогенезу розвитку патології вагітності і плода у жінок з НДСТ та пролапсом мітрального клапану, ускладненого порушеннями ритму серця дозволяє розробити чітку програму ведення вагітності у таких коморбідних пацієток і застосовувати адекватні клінічній ситуації методи лікування.

Перспективним завданням нашого дослідження було дослідити клінічну ефективність аргінін-карнітинового комплексу та селективного бета-адреноблокатора з ендотелійпротекторним ефектом для нормалізації метаболічних, електролітних порушень та систоло-діастолічної дисфункції серця у вагітних з НДСТ та пролапсом мітрального клапану, ускладненого екстрасистолічною аритмією.

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [230, 231, 232, 238, 239, 240].

## РОЗДІЛ 2

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених вагітних та дизайн дослідження

Дисертаційну роботу виконано в Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на базі КЗ Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина» ТОР.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України встановлено, що матеріали даного дисертаційного дослідження щодо обстеження пацієнтів та проведення наукових досліджень відповідають вимогам норм та принципів біоетики (протокол № 70 від 01 серпня 2022 р.). При виконанні роботи були дотримані правила із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності, морально-етичних норм відповідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) [217].

Вагітні, які прийняли участь у виконанні даного наукового дослідження, були детально проінформовані про його мету, завдання, термін виконання; дали свою письмову згоду на проведення лікування і обстеження та погодилися з тим, що узагальнені результати дослідження можуть бути опубліковані із збереженням конфіденційності особистих даних. Усіх вагітних досліджуваних груп з метою постановки діагнозу було обстежено відповідно до стандартів якості Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги», наказу МОЗ України від 09.08.2022 р. № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної

допомоги «Нормальна вагітність», наказу МОЗ України від 26.01.2022 № 170 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи», наказу МОЗ України від 24 червня 2016 р. № 624 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів», наказу МОЗ України від 27.12.2006 р. № 900 [218-223].

Для вирішення поставлених задач дисертанткою було проведено проспективне когортне рандомізоване дослідження, з частковим ретроспективним оглядом, клас II. Належність до класу II дозволяє, щоб результати застосовувалися в клінічній практиці та складено програму дослідження, в якій передбачено декілька етапів.

Перший етап присвячено визначенню частоти патології вагітності у жінок з клінічними ознаками синдрому НДСТ. З метою поліпшення діагностики та встановлення додаткових етіологічних причин акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у жінок із ПМК та супутніми ознаками НДСТ нами була розроблена спеціальна анкета і проведений ретроспективний клініко-статистичний аналіз 5074 карт історій вагітності та пологів, що відбулись в Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі «Мати і дитина» (2017–2019 рр.). На цьому етапі використано описовий та аналітичний види епідеміологічного дослідження. З метою визначення груп ризику вагітних для подальшого аналізу було відібрано 245 історій вагітності та пологів із ПМК та супутніми ознаками НДСТ та 154 карти вагітних, які не мали соматичної патології та народили здорових дітей. В усіх ретельно вивчено соціально-побутовий стан, акушерський анамнез, перебіг вагітності та пологів, стан плодів та новонароджених, тощо. Усім жінкам для підтвердження наявності синдрому НДСТ використовували фенотипову шкалу Glesghi, 1989. Ступінь тяжкості НДСТ оцінювали за оціночними таблицями Л.Н.Фоміної, 2001.

Дисплазія СТ може бути діагностованою при комплексній оцінці фенотипових маркерів — так званих фенів (табл. 2.1). Критичне число зовнішніх фенів, що дозволяє констатувати НДСТ, коливається, за різними авторами, від 3 до 6. Але більшу значимість має якісний склад фенів НДСТ.

Таблиця 2.1 – Структура ознак-фенів за фенотипічною картою M.J.Glesby (1989 р.) у вагітних із ПМК та супутніми ознаками НДСТ, n=245

Ознака-фен	Частота виявлення
Астенічний тип конституції	138 (56,3 %)
Втрата нормальної статури	46 (18,8 %)
Сколіоз хребта	47 (19,2 %)
Пряма спина	33 (13,6 %)
Килеподібна деформація грудної клітини	18 (7,4 %)
Воронкоподібна деформація грудної клітини	7 (2,9 %)
Арахнодактилія	9 (3,7 %)
Плоскостопість	32 (13,1 %)
Високе аркоподібне піднебіння	36 (14,7 %)
Гіпермобільний суглобовий синдром	73 (29,8 %)
Підвищена розтяжимість шкіри	88 (35,9 %)
Множинні пігментні плями на шкірі	104 (42,4%)
Позитивний симптом «зап'ястя»	73 (29,8 %)
Позитивний симптом «великого пальця»	29 (11,8 %)
Міопія	64 (26,1 %)
Ектопія кришталика	13 (5,3 %)

Враховуючи різноманіття клінічних проявів НДСТ (від змін психологічного профілю особистості до значної міопії, аномалій розвитку нирок, імунних розладів і аномалій клапанного апарату серця, клапанних пролапсів і регургітації) найбільш зручним для нас є використання синдромологічного підходу до опису фенів НДСТ. Для визначення ступеня тяжкості симптомокомплексу НДСТ на основі діагностичної значимості окремих фенів використані запропоновані оціночні таблиці ідентифікації й

стандартизованого картування фенотипових ознак з бальною оцінкою клінічних (зовнішніх, вісцеральних) показників. На сьогодні такий підхід можна оцінити як високо значимий і перспективний, оскільки імуногістохімічні, молекулярно-генетичні методи залишаються мало доступними в акушерстві. Найпопулярнішою є методика Фоміної Л.М. і співав. (табл. 2.2), в якій враховано численні універсальні ознаки (як прояви, так і наслідки) аномалії СТ. При першому ступені НДСТ (варіант норми) сума балів не перевищує 12, при помірній – 23, а при вираженій – 24 і більше.

Таблиця 2.2 – Значимість фенотипових ознак, характерних для НДСТ, в балах (Л.М.Фоміна, 2001)

Ознаки	Бал	Ознаки	Бал
Епікант	2	«Ямка» на грудині	2,5
Гіпертелоризм очей	1	Кіфоз	6
Патологія зору	4	Сколіоз	4
Блакитні склери	1	Килеподібна грудна клітина	7
Широке перенісся	1	Плоска грудна клітина	2
Сідлоподібний ніс	2	Астенічна статура	1
Відстовбурчені вуха	1	Кили	3
Прирослі мочки	1	Слабкість м'язів живота	3
Скривлення носової перегородки	2	Поперечна окресленість	3
Високе піднебіння	3	Плоскостопість	3,5
Блідість шкіри	2	Натовпини	1
Підвищена розтяжність шкіри	3,5	Неповна синдактилія 1-го, 2-го пальців стопи	3
Шкіра, як замша	2	Вигнуті вії	1
Нижня шкіра	2	Сандалеподібна щілина	2
Виразна венозна сітка шкіри	3	Halus valgus	2
Схильність до зморшок шкіри	2	Більша витоптка стопи	3
Пігментні плями	1	Наявність рубців на шкірі	2
Виражена гіпермобільність суглобів	4	Розширені капіляри	2
Воронкоподібна грудна клітина	6	Легке виникнення синців	3

При встановленні типових ознак НДСТ ми звертали особливу увагу на наявність фенотипових маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини, як фактора акушерського ризику і передумову патологічних відхилень нормального перебігу пологів (кіфоз, сколіоз, слабкість м'язів живота, ніжна шкіра, гіпермобільність суглобів, розширення капілярів, легке виникнення підшкірних крововиливів, «синців» тощо). В усіх пацієнток із ПМК набір ознак НДСТ відповідав недиференційованому фенотипу. Згідно отриманих даних встановлено, що у групі вагітних із ПМК I ступінь НДСТ за критеріями Фоміної Л.М. (2001) виявлено у 42 (17,1 %) вагітних, II ст. НДСТ – в 184 (75,1 %) випадків. III ступінь тяжкості НДСТ виявлена у 19 (7,8 %) пацієнток. В групі здорових вагітних ознаки, характерні для I ст. НДСТ виявлено у 43 (27,9 %) жінок, II та III ст. – не виявлено.

Виявлення фенотипових маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у жінок може бути фактором акушерського ризику і передумовою патологічного перебігу пологів. Так, між встановленим ступенем НДСТ та загальною кількістю ускладнень вагітності та пологів, що розвинулись у жінок із ПМК, нами встановлено статистично достовірний зв'язок: для I ступеня  $\chi^2=4,76$ ,  $p=0,04$ ; для II ступеня  $\chi^2=5,21$ ,  $p=0,02$ ; для III ступеня  $\chi^2=5,80$ ,  $p=0,01$ . Таким чином, однорідність статистичної значимості НДСТ як фактору, що провокує акушерські та перинатальні ускладнення, дозволяє висловити думку, що на сьогоднішньому етапі клінічного акушерства НДСТ слід вважати узагальненим фактором високого ризику розвитку ускладнень вагітності.

Ретроспективне співставлення історій вагітності та пологів у виділених групах жінок з НДСТ та без такої підтвердив загальновизнану позицію, що наявність синдрому НДСТ часто супроводжується розвитком ускладнень вагітності та пологів (табл. 2.3). У вагітних із проявами НДСТ спостерігався високий відсоток невиношування вагітності (понад 35 %) за рахунок передчасних пологів (28,2 %) у порівнянні з контрольною групою, у яких ці ускладнення діагностовано відповідно у 11,7 % та 5,8 %. Загрозою переривання

попередні вагітності супроводжувались у 35,1 % випадків при НДСТ, причому в 17,1 % випадків причиною невиношування була ІЦН, що потребувало накладання циркулярного шва на шийку матки, проти лише у 4,5 % у жінок без проявів НДСТ.

Таблиця 2.3 – Частота розвитку ускладнень вагітності та пологів у жінок з ознаками наявності НДСТ за даними ретроспективного аналізу

Показник	Вагітні з НДСТ та ПМК, n=245	Вагітні здорові, n=154
	абс. (%)	абс. (%)
Невиношування в ранньому терміні	86 (35,1 %)*	18 (11,7 %)
Передчасні пологи	69 (28,2 %)*	9 (5,8 %)
Накладання шва на шийку матки	42 (17,1 %)*	7 (4,5 %)
Прееклампсія	54 (22,0 %)*	11 (7,1 %)
Дисфункція плаценти	154 (62,9 %)*	29 (18,8 %)
Синдром затримки росту плода	67 (27,3 %)*	8 (5,2 %)
Анемія вагітних	41 (16,7 %)	16 (10,4 %)
Дистрес плода	32 (13,1 %)	-
Патологічний прелімінарний період	58 (23,7 %)*	12 (7,8 %)
Слабкість пологової діяльності	69 (28,2 %)*	5 (3,2 %)
Кесарів розтин	61 (24,9 %)*	5 (3,2 %)
Післяпологова кровотеча	17 (6,9 %)	-
Пологовий травматизм матері (розриви шийки матки, піхви, промежини)	97 (39,6 %)*	17 (11,0 %)
Пологовий травматизм плода	29 (11,8 %)	-
Субінволюція матки	32 (13,1 %)	-
Розходження лонного зчленування	21 (8,6 %)	-

Примітка. \* позначено показники, що достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від аналогічних у здорових вагітних

Найвираженішою патологією серед ускладнень попередніх вагітностей були плацентарна дисфункція (62,9 %), дистрес плода (13,1 %) та анемія вагітних (16,7 %), які поєднувались між собою більше, ніж у 50 % випадків і супроводжувались зростанням частоти СЗРП плода у 27,3 % жінок. В контрольній групі (здорові вагітні) вказана патологія зустрічалась відповідно у 18,8 %, 0 % та 10,4 % пацієнток, а СЗРП виявлено лише у 5,2 %. Нерідко у вагітних із НДСТ розвивалась преєклампсія (22,0 %), тоді як у вагітних без НДСТ гестози зустрічались втричі рідше.

Перебіг пологів у обстежених жінок за даними анамнезу ускладнювався переважно слабкістю пологової діяльності (28,2 %), що часто завершувалось оперативним розродженням (24,9 %), а у 6,9 % випадків гіпотонічною кровотечею. У жінок без коагулопатичних проявів ці ускладнення зустрічались відповідно у 3,2 та 0 %. Пологова травма у матері (розриви шийки матки, піхви, промежини) була виявлена у 39,6 % вагітних групи ризику, а травми плода в пологах виникли у 11,8 % випадків. В післяпологовому періоді у жінок із НДСТ часто спостерігали субінволюцію матки (13,1 %) та розходження лонного зчленування (8,6 %), в групі порівняння відповідно такі ускладнення не відмічено ( $p < 0,05$ ).

Вкрай високі дані статистичного аналізу виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ПМК та клінічними ознаками НДСТ підтверджує висновки інших дослідників, які вказують, що у вагітних з НДСТ створюються обумовлені генетичні та фенотипові фактори ризику для розвитку патологічного перебігу вагітності та пологів, пологового травматизму та інвалідазації матері та новонародженої дитини.

Для вирішення поставлених завдань нами додатково обстежено 164 вагітних, які сформували основну та порівняльну групи та народили в Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі «Мати і дитина» ТОР. Основна 1 група – 70 вагітних у віці від 18 до 29 років (середній вік –  $(25,1 \pm 2,8)$  років) з ознаками НДСТ та ПМК. З них до 1А підгрупи



увійшло 28 вагітних без екстрасистолічної аритмії (ЕА), до 1Б підгрупи включили 42 пацієнтки, які протягом вагітності мали верифіковану екстрасистолічну аритмію. Вагітні основної групи залежно від наявності ЕА отримували розроблений нами курс комплексної терапії з метою мінімізації розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Групу порівняння склали 68 вагітних у віці ( $23,7 \pm 2,9$ ) років зі стигмами НДСТ та ПМК, які отримували базисну терапію. Залежно від наявності ЕА вони були розділені на дві підгрупи: 2А – 29 вагітних із НДСТ, ПМК без ЕА та 2Б – 39 вагітних з ЕА на фоні НДСТ та ПМК. В контрольну групу включили 26 практично здорових вагітних у віці ( $24,3 \pm 3,9$ ) років без ознак НДСТ та патології серцево-судинної системи. Жінки всіх досліджуваних груп були співставні за віком та соціально-побутовим станом.

Критеріями відбору пацієнток в основні групи були:

- термін вагітності до 22 тижнів;
- наявність ознак-фенів НДСТ;
- наявність пролапсу мітрального клапана з/без порушень серцевого ритму;
- відсутність важкої екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації;
- свідома поінформована письмова згода на проведення додаткових досліджень, зокрема, на тестування на НДСТ і ЕХО-КС, та дотримання рекомендованої схеми лікування.

Критеріями виключення з дослідження були:

- диференційовані форми ДСТ;
- інфекційний фактор з яскравими ознаками первинного внутрішньоутробного інфікування під час вагітності;
- вроджені аномалії матки;
- багатоплідна вагітність;
- екстрагенітальна патологія в стадії декомпенсації.

В цілому дизайн дослідження має наступну послідовність (рис. 2.1).

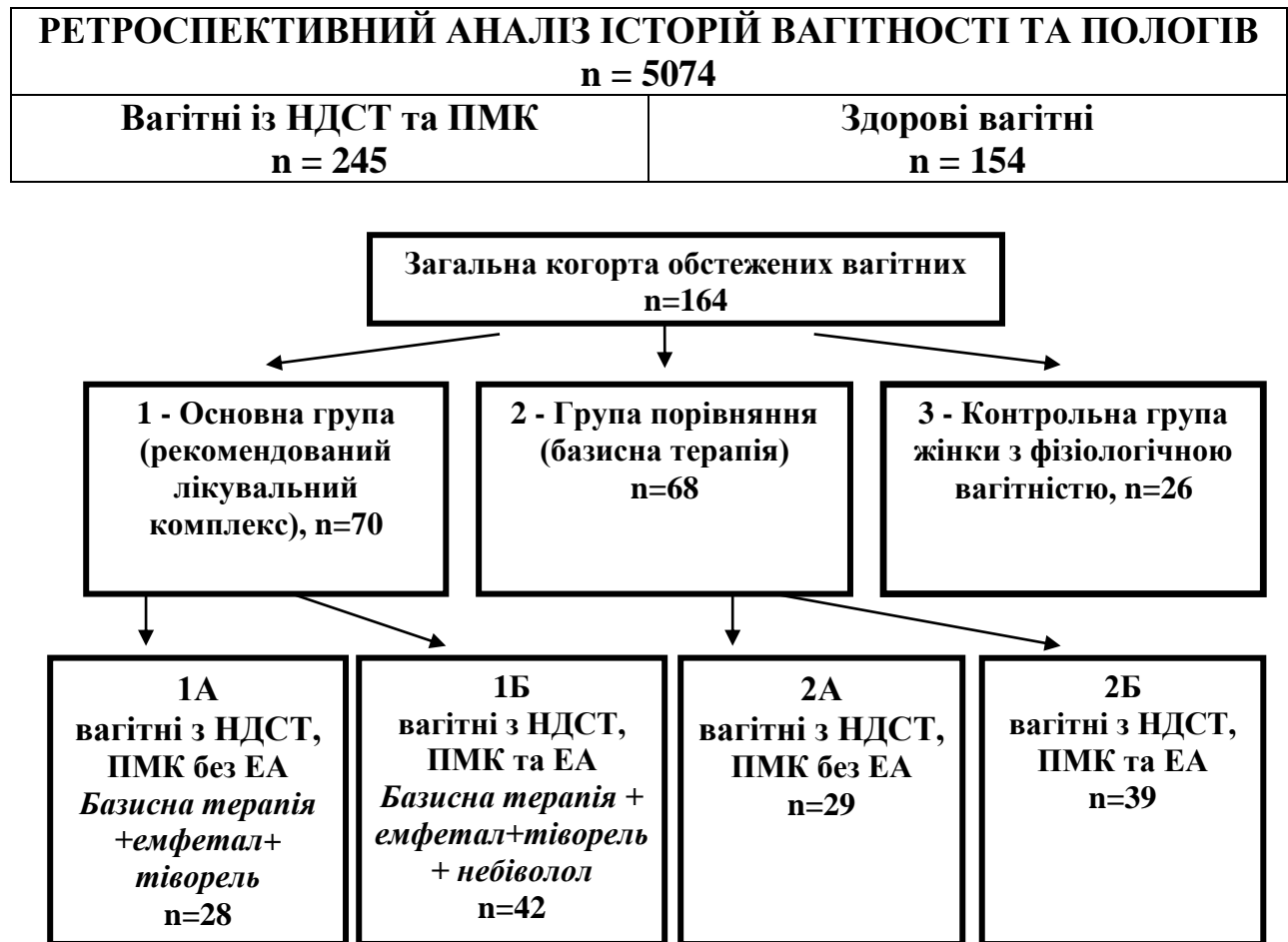


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження і розподіл вагітних досліджуваних груп залежно від способу лікування

Для встановлення клінічного діагнозу, визначення тактики лікування та вивчення його ефективності всі вагітні були обстежені згідно з протоколом, прийнятого для хворих вагітних із ПМК та НДСТ.

Дослідження жінок проводили за єдиною схемою і відображали в первинній карті стаціонарного хворого. Детальне вивчення анамнезу включало обов'язкове з'ясування факторів, які могли сприяти виникненню, розвитку або поглибленню захворювання: соматичний анамнез, акушерський і гінекологічний анамнез, ускладнення вагітності та попередніх пологів, спадковий фактор, умови проживання та праці, харчування і інші. Детально

проводилось об'єктивне обстеження по органах і системах з метою виявлення супутніх захворювань, можливих ускладнень.

Окрім клінічного обстеження всім пацієнткам проводилось загальноклінічне лабораторне дослідження та спеціальні методи дослідження функції серця, параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, стану сполучної тканини, функціонального стану плаценти та плода, ендотеліальної дисфункції та вільнорадикального окиснення. Додатково було проведено аналіз стану новонароджених після пологів.

Згідно з рекомендаціями експертів АКА (2000), діагноз ПМК верифікували за наявності зміщення однієї або двох стулок МК над площиною його кільця під час систоли за даними ЕхоКГ – дослідження в В-режимі. При цьому визначали два морфологічних варіанти ПМК – класичний та некласичний. Класичний ПМК діагностували на підставі наявності структурних змін стулок МК (поєднання пролабування стулок із їх потовщенням і/або деформацією, подовженням). У свою чергу некласичний ПМК діагностували при відсутності структурних змін стулок. В дослідження нами включено лише вагітних з наявністю саме класичного варіанту ПМК, який характерний для хворих з НДСТ.

Розподіл обстежених вагітних за ступенем пролабування передньої стулки МК, яку визначали на підставі глибини провисання стулки за даними ЕхоКГ – дослідження в В-режимі, що представлено на рис. 2.2. При цьому пролабування I ступеня (незначне) діагностували у разі провисання передньої стулки МК від 3 до 6 мм, II ступеня (помірне) – від 6 до 9 мм і III ступеня (значне) – більше 9 мм.

Наведені дані свідчать про суттєве переважання в дослідженні вагітних із помірним ПМК (zareєстрований в 68,8 % пацієнтів). У свою чергу значний ПМК виявлено лише у 9,4 % обстежених хворих.

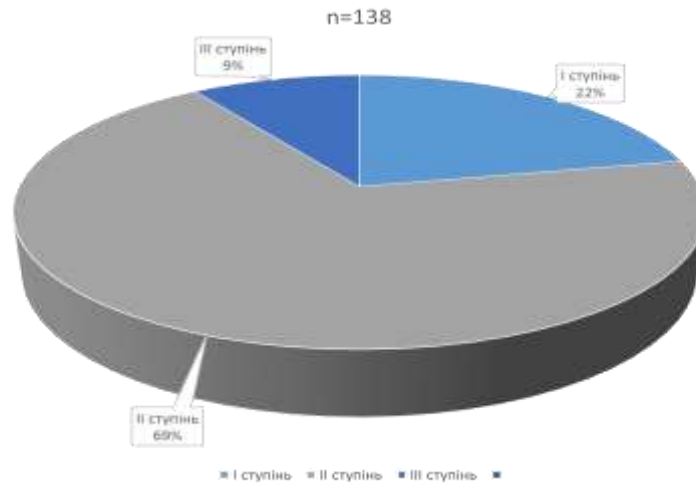


Рисунок 2.2 – Розподіл обстежених вагітних за ступенем пролабування передньої стулки мітрального клапана (n=138)

За даними імпульсно-хвильового та кольорового ЕхоКГ – дослідження, у 108 (78,3 %) вагітних з ПМК встановлено наявність мітральної регургітації (рис. 2.3), але в переважній більшості – 65 (60,2 %) випадків реєстрували МР I ступеня і в 43 (39,8 %) випадків – МР II ступеня (рис. 2.4). У більшості – 70 (64,8 %) вагітних із ПМК визначали пролабування однієї – передньої стулки МК. В свою чергу пролабування двох стулок (передньої і задньої стулки МК) реєстрували лише у 38 (35,2 %) пацієнток.

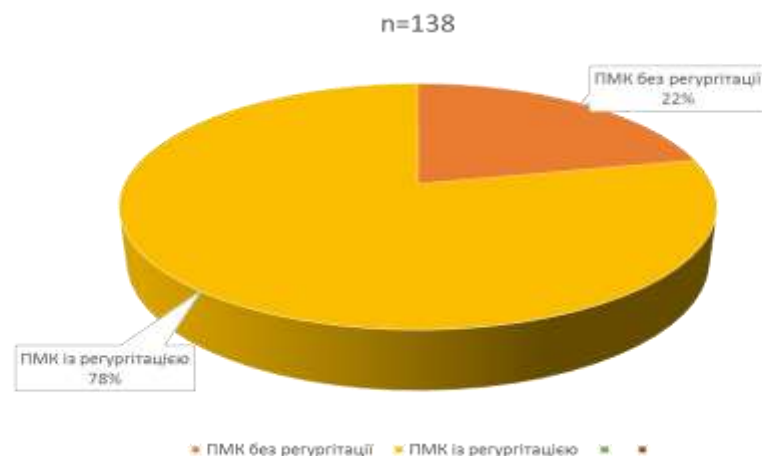


Рисунок 2.3 – Розподіл вагітних з пролапсом мітрального клапана в залежності від наявності мітральної регургітації

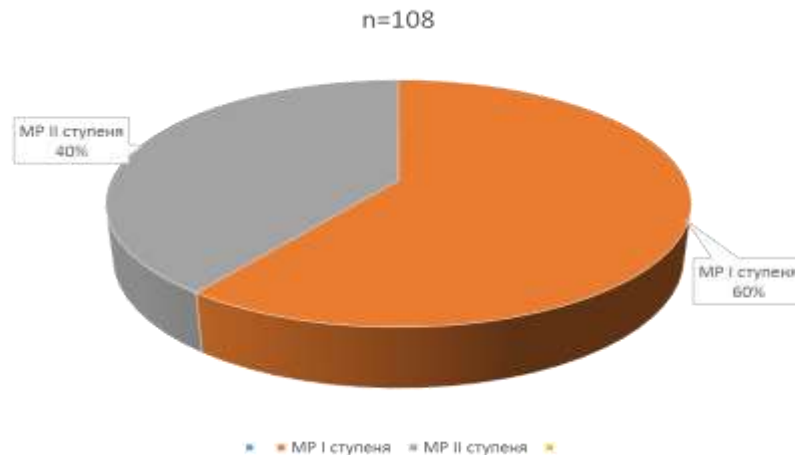


Рисунок 2.4 – Розподіл вагітних з пролапсом мітрального клапана в залежності від ступеня мітральної регургітації

Клінічний варіант аритмії встановлювали на підставі даних Холтерівського моніторування ЕКГ. В дослідження було включено 81 вагітна з ПМК та частою (понад 30 епізодів за одну годину) СЕ та/або ШЕ. Тривалість аритмологічного анамнезу склала в середньому ( $2,63 \pm 0,87$ ) роки. Структура ПСР наведена на рис. 2.5.



Рисунок 2.5 – Структура порушень серцевого ритму у вагітних з ПМК.

Аналіз структури ПСР у вагітних з ПМК засвідчив, що серед включених у дослідження дещо переважали пацієнтки з частою ШЕ – 49 (60,5 %). В подальшому аналіз отриманих даних проводили в залежності від наявності ПМК та порушення серцевого ритму (ПСР).

Аналіз різних характеристик ПМК в групах вагітних із та без ЕА виявив, що у пацієток з ПМК та ЕА значно частіше реєстрували більш важкий ступінь мітральної регургітації (МР). Так, II ступінь МР визначено у 29 (35,8 %), а III ступінь – у 14 (17,3 %) цих вагітних, в той час як у пацієток без ЕА МР не спостерігали в жодному випадку ( $p < 0,001$ ). Крім того, у хворих з ПМК та екстрасистолією, на відміну від вагітних без неї, вдвічі частіше реєстрували пролабування двох (передньої і задньої) стулок МК ( $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчили, що гемодинамічно значима МР (II-III ст.) та двохстулкове пролабування можуть розглядатись у якості морфо-функціональних чинників, які сприяють розвитку аритмій у молодих пацієток із ПМК.

Оцінка різних варіантів аритмій, включених у дослідження вагітних з НДСТ та класичним ПМК (рис. 2.6) показала, що у вагітних з цією коморбідною патологією значно частіше реєстрували випадки частої ШЕ в порівнянні з частою СЕ (48,9 % проти 17,9 %,  $p < 0,001$ ) та випадки поєднання частої СЕ і ШЕ (13,3 % проти 1,5 %,  $p < 0,05$ ). У свою чергу відсоток випадків із частою СЕ в цій групі був меншим в порівнянні з пацієнтами з ПМК без стигм НДСТ (6,7 % проти 19,4 %,  $p > 0,05$ ). Отримані дані підтвердили думку про більш тяжкий перебіг ПМК на фоні НДСТ.

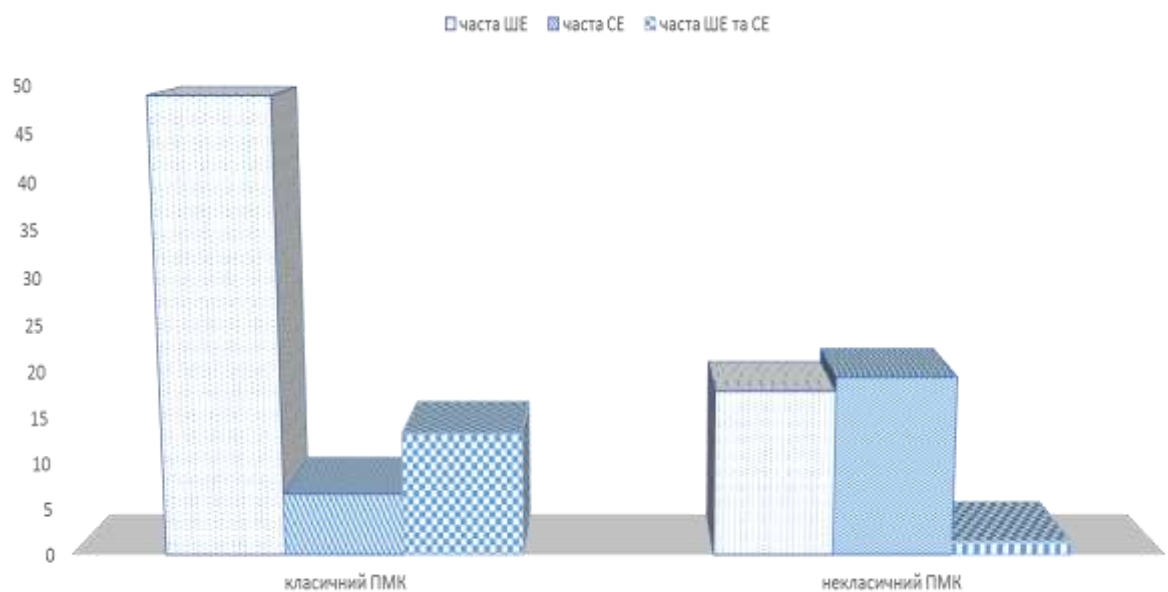


Рисунок 2.6 – Структура ПСР у вагітних із різними варіантами ПМК  
Примітка. \* – достовірність різниці відсотків між групами за критерієм  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ .

Аналізуючи результати суб'єктивного статусу вагітних з НДСТ та ПМК із та без ЕА (табл. 2.4) було встановлено, що у вагітних з ПМК, який ускладнений різними аритміями, значно частіше спостерігались відчуття серцебиття (45,7 % проти 26,3 %,  $p<0,05$ ) і перебоїв у роботі серця (60,5 % проти 8,8 %,  $p<0,001$ ), епізоди запаморочення (28,4 % проти 7,0 %,  $p<0,05$ ), погана переносимість жару (17,3 % проти 1,8 %,  $p<0,05$ ) і холоду (32,1 % проти 15,8 %,  $p<0,05$ ), ознаки гіпервентиляційного синдрому (54,3 % проти 12,3 %,  $p<0,001$ ) та вегетативні кризи (67,9 % проти 19,3 %,  $p<0,001$ ).

Таблиця 2.4 – Вираженість змін суб'єктивного статусу у вагітних з ПМК у залежності від наявності чи відсутності ПСР

Основні скарги	Вагітні з ПМК без ПСР (n=57)	Вагітні з ПМК та ПСР (n=81)	P
Кардіалгія	27 (47,4 %)	48 (59,3 %)	>0,05
Цефалгія	16 (28,1 %)	35 (43,2 %)	<0,05
Запаморочення	4 (7,0 %)	23 (28,4 %)	<0,05
Емоційна лабільність	38 (66,7 %)	59 (72,8 %)	>0,05
Метеочутливість	29 (50,9 %)	46 (56,8 %)	>0,05
Підвищена втомлюваність	29 (50,9 %)	52 (64,2 %)	>0,05
Відчуття серцебиття	15 (26,3 %)	37 (45,7 %)	<0,05
Відчуття перебоїв у роботі серця	5 (8,8 %)	49 (60,5 %)	<0,001
Погана переносимість жару	1 (1,8 %)	14 (17,3 %)	<0,05
Погана переносимість холоду	9 (15,8 %)	26 (32,1 %)	<0,05
Схильність до синців та носових кровотеч	21 (36,8 %)	33 (40,7 %)	>0,05
Диспепсія	12 (21,1 %)	20 (24,7 %)	>0,05
Гіпервентиляційні прояви	7 (12,3 %)	44 (54,3 %)	<0,001
Вегетативні кризи	11 (19,3 %)	55 (67,9 %)	<0,001
Примітка: Різниця між відсотками в групах розрахована за критерієм $\chi^2$			

Таким чином, у вагітних з НДСТ та ПМК, який ускладнювався екстрасистолією значно частіше визначались як симптоми аритмологічного характеру (епізоди серцебиття та відчуття перебоїв у роботі серця), так і симптоми, які свідчили про порушення вегетативного статусу (погана гіпервентиляція, непереносимість жару, вегетативні кризи) у цих пацієнток. Усім вагітним з ПМК, ускладненим частою екстрасистолією (n=81), разом із базисною терапією було призначено антиаритмічний засіб з селективним бета-адреноблокуючим та ендотеліймодифікуючим ефектом – небіволол у дозі 2,5-5 мг/добу. Стартова доза небівололу складала 1,25 мг/добу, темп титрування препарату визначали індивідуально. Терапевтична доза небівололу підбиралась за величиною ЧСС (в межах  $60 \pm 5 /1^{-1}$ ) і систолічного АТ (в межах  $(110 \pm 5)$  мм рт. ст.) в стані спокою при умові відсутності зниження толерантності до фізичного навантаження.

Оцінка ефективності призначеної терапії проводилась за клініко-інструментальними даними через 10 днів лікування. Ефект лікування вважали позитивним у разі зникнення або зменшення екстрасистолії (зменшення загальної кількості екстрасистол на 50 %, зменшення парних і групових ШЕ на 90 %). При наявності позитивного клінічного ефекту та за згодою вагітної лікування запропонованою терапією продовжували до завершення вагітності та пологів, а за необхідності – і в післяпологовому періоді. При відсутності позитивного антиаритмічного ефекту від запропонованої комбінованої терапії небівололом вагітних за клінічними показаннями переводили на іншу антиаритмічну терапію і виключали з дослідження. Критерієм виключення з дослідження слугувала також відмова вагітної продовжувати дослідження. Для профілактики акушерських ускладнень, пов'язаних з порушеннями серцево-судинної діяльності нами було застосовано метаболічну підтримку шляхом призначення окрім стандартного протокольного лікування додаткового внутрішньовенного вливання 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 5 днів.



В якості профілактики та своєчасного лікування диселектролісемії у вагітних із НДСД та ПМК основної дослідної групи призначали збалансований вітамінно-мінеральний комплекс Емфетал (World Medicine, Велика Британія) по 1 таблетці 2 рази на добу двома курсами протягом 28 днів. Вибір комплексу ґрунтується на тому, що він містить ретинолу ацетат – 0,4 мг, тіаміну гідрохлорид – 1,1 мг, рибофлавіну – 0,8 мг, кальцію пантотенат – 4,5 мг, піридоксину гідрохлорид – 1,5 мг, кислоти фолієвої – 200 мкг, ціанокобаламіну – 1,5 мкг, аскорбінової кислоти – 45 мг, холекальциферолу – 5 мкг (що відповідає добовій потребі вітаміну D3 в дозі 1500-2000 МО/добу),  $\alpha$ -токоферолу ацетату – 10,0 мг, нікотинаміду – 13,5 мг, біотину – 75 мкг, мікро- і макроелементи: кальцій – 160 мг, магній – 45 мг, залізо – 13,5 мг, цинк – 7,5 мг, марганець – 0,9 мг, мідь – 0,45 мг, йод – 100 мкг, молібден – 22,5 мкг, селен – 20 мкг, хром – 12,5 мкг, що повністю відповідає добовій потребі для вагітних у вітамінах та мікроелементах за рекомендаціями ВООЗ.

До контрольної групи увійшло 26 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності, до групи порівняння включили 65 вагітних пацієнок ПМК без ЕА, які отримували базисну терапію.

Базисна терапія вагітних із НДСТ та ПМК проводилась згідно Наказу № 42 від 28.01.2011 року «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Ведення вагітності та пологів у жінок з хворобами серця» з дотриманням рекомендацій ESC/EACTS 2018 р та ACC/AHA 2020 [50]. Відповідно, базисна терапія включала обов'язкове призначення ацетилсаліцилової кислоти в дозі 75-100 (86) мг/добу з 16-го тижня вагітності, ритмокору (АОЗТ “ФарКос”, Україна) – пентагідроксикапронова кислота у вигляді магнієвої і калієвої солі в дозі 360 мг (1 капсула) двічі на добу за 15 хв. до прийому їжі протягом 7 перших днів (добова доза – 720 мг). У подальшому доза ритмокору складала 360 мг (1 капсула) один раз на добу (добова доза – 360 мг). Оцінка стану плода, клінічної та антиаритмічної ефективності терапії проводилась за клініко-інструментальними даними через 10 днів лікування,

повторне комплексне обстеження – при терміні вагітності 36 тижнів і на 2-3 добу після пологів.

## 2.2 Інструментальні та лабораторні методи дослідження

Загальноклінічні методи дослідження проводили згідно чинних клінічних протоколів МОЗ України і включали традиційне вивчення анамнезу життя та перебігу даної вагітності, репродуктивного анамнезу (вік, паритет, менархе, характер становлення менструальної функції, інтергенетичний інтервал між пологами), визначення наявності супутніх гінекологічних та соматичних захворювань. Окрім того, всім вагітним, включеним у дослідження, було проведено клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження за визначеним протоколом, що включало: 1) загально-клінічне та акушерське обстеження; 2) анкетування для виявлення фенотипових маркерів STD і стигм дизембріогенезу, спадковості за різними захворюваннями.

Наявність ознак НДСТ визначали за висновками суміжних фахівців (терапевт, кардіолог, офтальмолог, при необхідності ортопед-травматолог, флеболог, стоматолог оториноларинголог, хірург, невролог), результатами клінічного огляду, показниками антропометричних досліджень і даними рентгенологічного та ультразвукового досліджень. Клінічний огляд включав виявлення зовнішніх фенотипових ознак НДСТ кісткової, м'язової та сполучної тканини. Ступінь вираженості ДСТ оцінювали за класифікацією Л.М. Фоміної і співавт. (2001): при сумі балів до 12 у пацієнтки діагностували НДСТ легкого, від 12 до 23 – середнього, 24 і більше – важкого ступеня. Особливе значення надавали наявності хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини (клас XIII по МКХ-X): артрози, деформації пальців рук і ніг, підвивихи колінного суглоба, гіпермобільність суглобів, сколіоз, остеохондроз хребта, ураження міжхребцевих дисків, симфізит, косозміщений таз. В якості важливих джерел інформації слугували медичні записи сімейних лікарів (виписні епікризи, рентгенограми і

комп'ютерні томограми хребта і тазу), що підтверджували факт патології і її характер.

3) вивчення стану метаболізму сполучної тканини проводили на основі визначення в сироватці крові концентрації трансформуючого фактору росту В1 (ТФР-В1) методом ІФА та вмісту вільного оксипроліну в добовій сечі за фотоколориметричним методом Bergman і Loxley у модифікації М.П.Шараєва;

4) Стан фетоплацентарного комплексу під час вагітності оцінювали за результатами ультразвукового та доплерометричного досліджень, які здійснювали за допомогою ультразвукового апарату „Toshiba Applio MX SSA-780A” (Японія), забезпеченого спеціалізованими програмами для розрахунку терміну вагітності й маси плода. Ультразвукову фетометрію, плацентометрію, плацентографію, а також визначення кількості амніотичної рідини шляхом вимірювання висоти амніотичного стовпчика й розрахунок амніотичного індексу здійснювали за допомогою секторального датчика з частотою сканування 3,5 МГц. Під час УЗД визначали тонус і збудливість матки, проводили фетометрію з аналізом стандартних показників (обвід голови й живота, довжина стегна, передбачувана вага) та біофізичного профілю плода (реактивність серцево-судинної системи плода за результатами нестресового тесту, оцінка дихальних рухів, тонусу, рухової активності плода, розмір амніотичного стовпчика) за показаннями, оцінювали стан плаценти (локалізація, її розмір, структура, наявність патологічних змін, «зрілість»).

Доплерометричне дослідження параметрів кровообігу у системі мати-плацента-плід проводили із застосуванням пульсуючої доплерівської хвилі частотою 2,4 МГц. Вивчаючи особливості матково-плацентарної та фетоплацентарної гемоциркуляції, визначали спектр кровообігу в маткових артеріях (МА), судинах плаценти й пуповини, в аорті та середньомозковій артерії плода (СМА). Судини ідентифікували методом кольорового доплерівського картування (КДК). Стан кровообігу оцінювали за величиною індексу резистентності (ІР) та пульсаційного індексу (ПІ) та індексу

резистентності. За еталон фізіологічної вагітності вважали ІР у матковій артерії  $0,61 \pm 0,01$  та С/Д  $3,4 \pm 0,2$ , в артерії пуповини – відповідно  $0,65 \pm 0,01$  та  $3,9 \pm 0,6$ , у середній мозковій артерії плода –  $0,8 \pm 0,07$  та  $3,8 \pm 0,2$ .

Ультразвукові дослідження ШМ виконували для діагностики ІЦН за допомогою трансвагінального датчика. УЗ дослідження проводили в положенні вагітної на спині з приведеними ногами, трансвагінальний датчик вводили в піхву до ШМ, що дозволяло адекватно оцінити стан внутрішнього вічка. Під час трансвагінального ультразвукового дослідження вимірювали довжину ШМ, визначали наявність і форму трансформації ЦК.

5) функціональний стан плода, реактивність його серцево-судинної системи вивчали за допомогою непрямой безстресової кардіотокографії (КТГ) та біофізичного профілю плода (БПП).

Динамічний фетомоніторинг стану плода і пологової діяльності проводили методом непрямой кардіотокографії за допомогою фетального кардіотокографа «Fetal and Maternal Monitor COMEN C21» (Англія) з ультразвуковим датчиком реєстрації серцевої діяльності плода і тензодатчиком токографа. Стан плода оцінювали за результатами кардіотокографії за допомогою шкали W. Fisher.

Оцінку стану новонародженого проводили за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині життя. На підставі історій розвитку новонароджених аналізували перебіг раннього неонатального періоду.

б) для оцінки стану ССС проводили стандартну ЕКГ в 12 відведеннях; ХМ ЕКГ; ЕхоЕКГ-дослідження в М-, В- і Д-режимах.

ЕКГ реєстрували в 12-загальноприйнятих відведеннях із використанням електрокардіографа «Юкард-200» (фірма «Utas», Україна). При аналізі ЕКГ-дослідження розраховували: 1) середню ЧСС; 2) співвідношення тривалості зубця Р до інтервалу Р-Q; 3) коригований інтервал Q-T (Q-Tc) за формулою H.S. Bazett в модифікації L.M. Taran і N. Szilagyi в мс; 4) розраховували дисперсію інтервалу Р-Q і коригованого інтервалу Q-T (dQ-T) в мс. Визначали також: 5) вольтажний

критерій Соколова-Лайона –  $SV1 + RV5$  в мм; Корнельський вольтажний критерій –  $SV3 + RaVL$  в мм; б) тривалість зубця Р, інтервалів R-R, P-Q, QRS і Q-T в II стандартному відведенні. Одночасно аналізували стан деполяризації (стан внутрішньошлуночкового проведення) та реполяризації шлуночків (стан сегмента ST і зубця T).

ЕхоКГ-дослідження проводили в М-, В- і Д-режимах на апараті «Philips-IE 33» з використанням датчика 3,5 МГц, згідно рекомендацій щодо ультразвукового дослідження серця. Оцінювали наступні ЕхоКГ-показники: 1) діаметр аорти (dA) в мм; 2) передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) в мм; 3) кінцево-сistolічний і діастолічний розмір лівого шлуночка (КСР і КДР) в мм; 4) кінцево-сistolічний та діастолічний індекси лівого шлуночка (іКСР і іКДР) в  $\text{мл}/\text{м}^2$  як співвідношення розмірів до площі тіла пацієнта (площу тіла визначали за номограмою Дюбуа); 5) товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТМд) в мм; 6) товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) в мм; 6) масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) в г за формулою Pen Convention [171] і індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ) в  $\text{г}/\text{м}^2$ ; 7) систолічний індекс (СІ) в  $\text{мл}\cdot\text{хв}/\text{м}^2$ ; 8) фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка в %; 9) швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда (Vcf) в  $\text{с}^{-1}$ ; 14) максимальну швидкість раннього наповнення лівого шлуночка (Е) в м/с; 10) максимальну швидкість пізнього наповнення лівого шлуночка (А) в м/с; 16) відношення швидкості раннього до швидкості пізнього наповнення лівого шлуночка (Е/А); 11) час сповільнення раннього діастолічного потоку (Tdec) в мс; 12) час ізоволюметричного розслаблення міокарда (IVRT) в мс. При вивченні трансмітрального кровотоку додатково оцінювали наявність та характер МР.

Окрім того, визначали деякі ЕхоКГ-характеристики МК: товщину і довжину стулок МК в мм; діаметр кільця МК (d МК) в см; наявність кальцинозу МК; наявність аномальних хорд ЛШ і ПШ; наявність супутнього пролапсу трикуспідального клапана і трикуспідальної регургітації та наявність двостулкового аортального клапана.

ХМ ЕКГ здійснювали за допомогою програмно-апаратного комплексу “DiaCard” (“Сольвейг”, Україна) згідно стандартного протоколу. Використовували наступні показники: 1) медіану добової ЧСС, яку розраховували від 900 до 900 наступної доби); 2) медіану денної ЧСС ( від 900 до 2200); 3) медіану нічної ЧСС(від 2300 до 600 наступної доби дослідження); 4) дисперсію добової ЧСС (за формулою дисперсія добової ЧСС = максимальна денна ЧСС – мінімальна денна ЧСС); 5) циркадний індекс (ЦІ) (ЦІ = медіана денної ЧСС / медіана нічної ЧСС в ум. од.); 6) медіану добової кількості СЕ і ШЕ; 7) медіану СЕ і ШЕ за 1 год. дослідження; 8) кількість парних та групових ШЕ в %; 9) реєстрували кількість епізодів та їх тривалість суправентрикулярної та шлуночкової тахікардії (СТ, ШТ) за 24 години моніторингу; 10) кількість хворих, у яких реєстрували епізоди ВД синусового вузла, транзиторний феномен предекзитації шлуночків та інші порушення. Оцінку стану реполяризації шлуночків проводили за допомогою діагностики епізодів депресії сегменту ST; альтернації зубця Т і синдрому ранньої реполяризації шлуночків СРРШ.

6) Функціональний стан судинного ендотелію визначали за концентрацією ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові (за допомогою імуноферментного набору «Amersham Pharmacia Biotech» та колонок для афінної хроматографії) та вмістом стабільних метаболітів NO в реакції з реактивом Гріса. Розрахунок кількості нітритів здійснювався за калібрувальним графіком;

7) визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) проводили за методом В.Б. Гаврилова в модифікації Е.Н. Коробейнікової на спектрофотометрі «Specord-40». Метод ґрунтується на розпаді ендоперекисів з утворенням малонового діальдегіду, який є маркером інтенсивності вільнорадикальних процесів;

8) стан антиоксидантних систем захисту (АОСЗ) визначали за активністю ключових антиоксидантних ферментів крові – церулоплазміну (Ц), каталази (К), супероксиддисмутази (СОД) та глутатіону відновленого (ГВ) за загальноприйнятими методиками;

9) визначення електролітного балансу крові – за вмістом в плазмі  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  та їх співвідношення. Визначення електролітів крові – калію ( $\text{K}^+$ ), магнію ( $\text{Mg}^{2+}$ ) і кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) проводили колориметричним методом за допомогою селективного біохімічного аналізатора «Indico» (Finland). Крім того розраховували співвідношення рівня магнію до рівня калію ( $\text{Mg}^{2+}/\text{K}^+$ ) і рівня магнію до рівня кальцію крові ( $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ ).

Зазначений протокол обстеження застосовували як для вихідного дослідження, так і для оцінки динаміки функціонального стану вагітних протягом лікування та спостереження. Оцінка динаміки функціонального стану серця проводилась лише у вагітних з ПМК, ускладненого частою екстрасистолією, які застосовували призначену ААТ.

### 2.3 Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів параметричної (варіаційний метод, визначення достовірності за Стьюдентом) та непараметричної статистики з використанням ліцензованих програмних продуктів («Biostat», «STATISTICA», Statgraphics, «MS EXCEL2») для PC IBM Intel Celeron M.

Всі анамнестичні, клінічні, лабораторні дані піддані проспективному аналізу з ретроспективною верифікацією результатів. Кількість жінок у дослідних вибіркових клінічних групах, яка потрібна для отримання статистично достовірних результатів, розрахована за статистичними формулами для визначення обсягу вибірки на основі вибіркових даних [67]. Для визначення вірогідності розходжень між вибірками використаний критерій Ст'юдента для незв'язаних сукупностей.

Вибір методу статистичного аналізу залежав від особливостей даних, що підлягали обробці, та поставлених завдань. При описі якісних ознак зазначали загальну кількість спостережень (n) та абсолютний ризик досліджуваної ознаки

(%). Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Визначали середнє арифметичне (M) та середню помилку (m). Розбіжності визначали як можливі при  $p < 0,05$ . Графіки й рисунки виконували за допомогою пакету програм «Microsoft Office-2010». Аналіз результатів проведеного дослідження виконували з використанням методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнту лінійної кореляції Пірсона (r). Для розрахунків вибіркового значення відношення ризиків (ВР), величини стандартної похибки відношення ризиків і меж довірчого інтервалу (ДІ), в якому з заданою надійною ймовірністю знаходиться істинне значення відношення шансів генеральної сукупності, використовувались електронні таблиці MS Excel.

Отримані результати при ненормальному розподіленні були представлені у вигляді медіани і межі інтерпроцентильного інтервалу з вказівкою 25 і 75 центилей та у вигляді відсотків (%), що відображали частоту ознаки у виборці. Динаміка показників на тлі проведеного лікування була представлена у вигляді відсотку приросту показників, який розраховували за формулою – приріст показника (%) = [(вихідне значення – фактичне значення) / вихідне значення] 100%.

Порівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію  $\chi^2$ , порівняння кількісних величин незалежних вибірок – за критерієм Манна-Уїтні, а порівняння середніх величин зв'язаних вибірок (до і після лікування) здійснювали за критерієм Вілкоксона. Для визначення зв'язку між окремими параметрами був використаний непараметричний кореляційний аналіз – рангова кореляція Кендалла.

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [225, 231, 232, 237, 238].



**РОЗДІЛ 3**

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, СТАНУ ПЛОДА ТА  
НОВОНАРОДЖЕНОГО У ВАГІТНИХ ІЗ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ  
ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ, ПРОЛАПСОМ  
МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ТА ЕКСТРАСИСТОЛІЧНОЮ АРИТМІЄЮ,  
ЯКІ ОТРИМУВАЛИ БАЗИСНУ ТЕРАПІЮ**

**3.1 Клінічна характеристика та акушерський статус обстежених жінок**

Для вивчення глибини порушень, що виникли у вагітних із ПМК нами проведено дослідження провідних клінічних синдромів НДСТ в динаміці розвитку гестаційного періоду, їх вплив на перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки. З метою оцінки клінічного статусу була створена карта клінічного обстеження хворих, в яку заносили дані, отримані при обстеженні.

Для встановлення ролі екзогенних впливів на перебіг вагітності та стан серцево-судинної системи, нами проведено аналіз соціально-соматичного стану вагітних усіх груп дослідження. Серед обстежених вагітних основної групи в місті проживало 43 (61,4 %) жінок, решта 27 (38,6 %) були із сільської місцевості. В групі порівняння в місті проживало 44 (64,7 %) вагітних та 24 (35,3 %) були із сільської місцевості. У контрольній групі ці показники становили 18 (69,2 %) жінок і 8 (30,8 %) відповідно.

У переважної більшості вагітних основної групи умови праці не вимагали фізичних навантажень – 29 (41,4 %) жінок, навчалися – 12 (17,1 %) жінок, фізично працювали 16 (22,9 %) жінок, домогосподарки – 13 (18,6 %). Серед вагітних контрольної групи також переважна більшість працювали в умовах без фізичного навантаження – 11 (42,3 %) жінок, службовців та студентів – 5 (19,2 %), робочі спеціальності мали 7 (26,9 %) жінок, не працювали – 3 (11,6 %). У групі порівняння без фізичного навантаження працювало – 30 (44,1 %) жінок, службовців та студентів було 10 (14,8 %), робочі спеціальності мали 19 (27,9 %)

жінок, не працювали – 9 (13,2 %). Шлюб був зареєстрований у 66 (94,3%) жінок основної, 65 (95,6 %) вагітних групи порівняння та у 25 (96,2 %) жінок контрольної груп.

Отже, за сімейним і соціальним станом, місцем проживання вагітні основної та групи порівняння були однорідними з даними контрольної груп.

У таблиці 3.1 наведено розподіл вагітних у різних клінічних групах у залежності від віку. Приведені дані також свідчать про вікову однорідність ( $p > 0,08$ ) пацієнтів виділених груп.

Таблиця 3.1 – Віковий розподіл хворих у різних клінічних групах

Клінічні групи	Діапазон віку	Середній вік у роках ( $M \pm m$ )
Здорові вагітні (n=26)	18-27	24,3 ± 3,9
Група порівняння (n=68)	17-27	23,7 ± 2,9
Основна група (n=70)	18-29	25,1 ± 2,8
Примітка. Різниця між середніми величинами в різних групах не достовірна ( $p > 0,05$ )		

Нами також проведено аналіз перенесених інфекційних і супутніх екстрагенітальних захворювань. Достовірних відмінностей в частоті інфекційних захворювань в підгрупах виявлено не було (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Частота перенесених інфекційних захворювань (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених, n (%)		
	Контрольна група (n = 26)	Група порівняння (n=68)	Основна група (n=70)
Вітряна віспа	18 (69,2)	44 (62,9)	43 (61,4)
Хр. тонзиліт	6 (23,1)	14 (20,6)	13 (18,6)
Скарлатина	–	2 (2,9)	2 (2,9)
Вірусний гепатит	–	5 (7,4)	4 (5,7)
Ангіна	4 (15,4)	3 (4,4)	3 (4,3)
ГРВІ	7 (26,9)	15 (22,1)	15 (21,4)

При збиранні спадкового анамнезу і наявності у близьких родичів серцево-судинних захворювань, хвороб нирок, патології сполучної тканини чи очей тощо вагітним додатково проводили медико-генетичне консультування.

Ураховуючи той факт, що до фенотипічних маркерів НДСТ належать локомоторні й вісцеральні порушення, ми проаналізували стан соматичного здоров'я у жінок основної та контрольної груп (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Стан соматичного здоров'я в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Контрольна група (n = 26)	Група порівняння (n=68)	Основна група (n=70)
Соматично здорові	16 (61,5)	11 (16,2) *	4 (5,7) *
Мали соматичну патологію	6 (23,1)	38 (55,9) *	46 (65,7) *
Мали поєднану соматичну патологію	4 (15,4)	19 (27,9) *	20 (28,6) *
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).			

Як свідчать проведені дослідження, вагітні досліджуваних груп відрізнялись високим рівнем соматичної захворюваності. В основній групі обтяжений соматичний анамнез мали 65,7 % пацієток, у групі порівняння – 55,9 %, у контрольній – 23,1% (p<0,05). Особливістю соматичної захворюваності вагітних основної групи було поєднання різних видів екстрагенітальної патології, на тлі якої може формуватись неповноцінна імплантація й недостатня інвазія трофобласту на початкових етапах вагітності, зумовлена в тому числі і порушеннями в системі гемостазу. Поєднання екстрагенітальних захворювань відзначали відповідно у 28,6% та 27,9 % вагітних основної та контрольної груп, тоді як у контрольній групі таких пацієток зареєстровано лише 15,4% (p<0,05).

Для вагітних основної групи характерно поєднання типових для НДСТ екстрагенітальних проявів (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Хронічні захворювання в анамнезі в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Контрольна група (n = 26)	Група порівняння (n=68)	Основна група (n=70)
Захворювання ССС	-	68 (100) *	70 (100) *
Хвороби очей	3 (11,5)	33 (48,5) *	36 (51,4) *
Захворювання опорно-рухового апарату	–	14 (20,6)	13 (18,6)
Захворювання щитовидної залози	5 (19,2)	17 (25,0)	19 (27,1)
Захворювання сечовивідних шляхів	6 (23,)	24 (35,3)	25 (35,7)
Захворювання ШКТ, печінки й ЖВШ	2 (7,7)	29 (42,6) *	27 (38,6) *
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05)			

У вагітних основної та групи порівняння, які мали пролапс мітрального клапана, достовірно переважали захворювання судинної системи (100 %) та опорно-рухового апарату (18,6 % та 20,6 % відповідно) проти 0 % у контрольній групі (p<0,05). Патологія органів зору (відповідно 51,4 % та 48,5 % проти 11,5 % у контрольній; p<0,05), захворювання ШКТ і ЖВШ (38,6% в основній та 42,6 % групи контролю проти 7,7 % – у контрольній; p<0,05).

Отже, визначення на ранніх етапах антенатального спостереження фенотипічних маркерів НДСТ серцево-судинної системи (пролапси клапанів серця, аномально розташовані хорди, варикозні ангіодисплазії, артеріальні, венозні, змішані вегето-судинні дистонії), органів дихання (хронічні бронхіти), травної системи (аномалії жовчного міхура, дискінезії жовчовивідних шляхів, доліхосигма), сечовивідної системи (нефроптоз, аномалії розвитку), органів зору (міопія, епікант, прогресуюча патологія зору), дозволяє віднести вагітну до групи високого ризику.

Певний практичний та науковий інтерес викликали дані аналізу фенотипових маркерів між групами вагітних із ПМК з та без ЕА. Аналіз фенотипових маркерів СТД та стигм дисембріогенезу у хворих на ПМК, ускладнений ЕА та без неї, свідчив (табл. 3.5), що у хворих із ПМК без аритмій (n=57), на відміну від здорових осіб (n=26), визначалось значне збільшення випадків астенічної (42,1 % проти 19,2 %,  $p<0,05$ ) при повній відсутності гіперстенічної статури (0 проти 23,1 %,  $p<0,001$ ), випадків вродженої деформації грудної клітки (12,3 % проти 0,  $p<0,05$ ), лордозу (15,8 % проти 7,7 %,  $p<0,05$ ) і вроджених аномалій нирок (17,5 % проти 3,8 %,  $p<0,05$ ). Спостерігалось, що серед вроджених аномалій нирок переважали випадки з одно- та двобічним нефроптозом та асиметрією розмірів нирок.

Аналогічні зміни були виявлені також і в групі вагітних із ПМК, ускладненим екстрасистолією (n=81). В цих пацієток, на відміну від здорових осіб (n=26), визначали значно вищий ріст ( $(181,3 \pm 1,3)$  см проти  $(172,4 \pm 1,2)$  см,  $p<0,001$ ), суттєве збільшення випадків гіпермобільності суглобів (ГС) (53,1 % проти 11,6 %,  $p<0,001$ ), підвищеної розтяжимості шкіри (45,7 % проти 15,4 %,  $p<0,001$ ), арахнодактилії (13,6 % проти 0,  $p<0,05$ ), ознак зап'ястка (ОЗ) (55,6 % проти 3,8 %,  $p<0,001$ ) та великого пальця (ОВП) (60,5 % проти 7,7 %,  $p<0,001$ ), плоскостопості (43,2 % проти 19,2 %,  $p<0,05$ ) і варикозу (44,4 % проти 0,  $p<0,01$ ).

Крім того, при наявності ПМК, ускладненого екстрасистолією (n=81), на відміну від пацієток без порушень серцевого ритму (n=57), спостерігали значно більшу масу тіла ( $(87,3 \pm 1,2)$  кг проти  $(78,5 \pm 1,2)$  кг,  $p<0,05$ ) та зріст ( $(181,3 \pm 1,3)$  проти  $(178,4 \pm 1,0)$  см,  $p<0,001$ ) при відсутності достовірних змін величини індексу Кетле (ІК) та характеру статури. Деякі фенотипові ознаки можуть бути значимі при визначенні методу розродження. Так, наявність ускладненої міопії, гриж диктує необхідність виключення потуг в пологах. Варикозне розширення вен зовнішніх статевих органів і піхви, дисплазія тазостегнових суглобів можуть перешкоджати пологам через природні пологові шляхи.

Таблиця 3.5 – Аналіз фенотипових маркерів сполучнотканинної дисплазії та стигм дисембріогенезу у вагітних із пролапсом мітрального клапану

Фенотипові маркери НДСТ	Контрольна група (n = 26)	Вагітні із ПМК без ЕА (1А+2А) (n=57)	Вагітні із ПМК та з ЕА (1Б+2Б) (n=81)
Маса тіла, кг	69,1 ± 1,1	76,5 ± 1,2 <sup>#</sup>	78,3 ± 1,2
Зріст, см	170,4 ± 1,2	178,4 ± 1,0 <sup>***###</sup>	181,3 ± 1,3
ІК (кг/м <sup>2</sup> )	23,9 ± 0,3	24,0 ± 0,2	24,1 ± 0,3
Нормостенік	15 (57,7 %)	33 (57,9 %)	47 (58,0 %)
Астенік	5 (19,2 %)	24 (42,1%) <sup>***</sup>	34 (42,0 %)*
Гіперстенік	6 (23,1 %)	0 (0) <sup>***</sup>	0 (0) <sup>***</sup>
Гіпермобільність суглобів	3 (11,6 %)	30 (52,6 %) <sup>***###</sup>	43 (53,1 %)
Деформація грудної клітки	0 (0)	7 (12,3 %)*	10 (12,3 %)*
Кіфоз	2 (7,7 %)	6 (10,5 %)	9 (11,1 %)
Лордоз	2 (7,7 %)	9 (15,8 %)*	18 (22,2 %)*
Сколіоз	0 (0)	28 (49,1 %)	32 (39,5 %)
Підвищена розтяжність шкіри	4 (15,4 %)	39 (68,4 %) <sup>***###</sup>	35 (43,2 %)
Стрії	0 (0)	5 (8,8 %)	3 (3,7 %)
Арахнодактилія	0 (0)	8 (14,0 %)*	10 (12,3 %)
Ознака зап'ястку	1 (3,8 %)	32 (56,1 %) <sup>***###</sup>	44 (54,3 %)
Ознака великого пальця	2 (7,7 %)	37 (64,9 %) <sup>***###</sup>	49 (60,5 %)
Плоскостопість	5 (19,2 %)	25 (43,9 %)*	35 (43,2 %)
Варикоз	0 (0)	12 (21,1 %) <sup>***#</sup>	36 (44,4 %)
Викривлення носової перетинки	0 (0)	13 (22,8 %)	16 (19,8 %)
Міопія	3 (11,6 %)	16 (28,1 %) <sup>#</sup>	10 (12,3 %)
Діастема верхніх зубів	0 (0)	17 (29,8 %)*	11 (13,6 %)
Патологія жовчовивідних шляхів	2 (7,7 %)	15 (26,3 %) <sup>###</sup>	12 (14,8 %)
Вроджена аномалія нирок	1 (3,8 %)	10 (17,5 %) <sup>***###</sup>	15 (18,5 %)*

Примітка 1. \* – різниця між величинами показників в порівнянні з групою контролю за t-критерієм Стьюдента та критерієм  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Примітка 2. # – різниця між величинами показників в порівнянні з групою на пролапс мітрального клапану без порушень серцевого ритму за t-критерієм Стьюдента та критерієм  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$ .

Таким чином, у вагітних з НДСТ визначався комплекс фенотипових маркерів «слабкості» сполучної тканини шкіри (підвищена її розтяжність), опорно-рухового апарату (гіпермобільність суглобів, вивихи і підвивихи, дисплазія тазостегнових суглобів, плоскостопість, сколіоз), очей (міопія), вісцероптоз, варикозне розширення вен, грижі, що достовірно відрізняють їх від здорових.

Ми проаналізували фенотипові особливості вагітних з НДСТ залежно від ступеня пролабування клапанів серця. Достовірної залежності частоти окремих фенотипічних ознак від ступеня пролабування виявлено не було. Проте у жінок з більшим ступенем пролабування клапанів визначали більшу кількість фенотипових ознак «слабкості» сполучної тканини.

В свою чергу, у хворих із аритміями реєстрували суттєве збільшення випадків ГС (52,6 % проти 20,0 %,  $p < 0,001$ ), підвищеної розтяжності шкіри (68,4 % проти 27,3 %,  $p < 0,001$ ), ОЗ (56,1 % проти 9,1 %,  $p < 0,001$ ) та ОВП (64,9 % проти 20,0 %,  $p < 0,001$ ), варикозу (21,1 % проти 5,5 %,  $p < 0,05$ ) та міопій (28,1 % проти 12,7 %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, проведений нами аналіз дає можливість виділити певні фенотипові маркери, які сприяють розвитку аритмій у вагітних із ПМК. Згідно отриманих даних, у якості останніх слід розглядати, перш за все: зріст  $> 180$  см, астенічну статуру, ГС, підвищену розтяжність шкіри, ОЗ, ОВП та варикоз.

Підтвердженням цього факту явились дані, отримані при проведенні кореляційного аналізу Пірсона між різними фенотиповими маркерами і морфологічними варіантами ПМК (табл. 3.6). Привертає увагу, що найбільш значимий прямий кореляційний зв'язок між класичним варіантом ПМК і фенотиповими маркерами спостерігався для ГС ( $r=0,35$ ,  $p < 0,001$ ), ОЗ ( $r=0,34$ ,  $p < 0,001$ ) та ОВП ( $r=0,30$ ,  $p < 0,01$ ). Менш значимий зв'язок спостерігався для підвищеної розтяжності шкіри і арахнодактилії (для обох ознак  $r=0,25$ ,  $p < 0,01$ ) та характеру статури пацієнта.

Таблиця 3.6 – Кореляційні зв'язки між різними характеристиками пролапсу мітрального клапана і фенотиповими маркерами сполучнотканинної дисплазії

Фенотипові маркери сполучнотканинної дисплазії	Коефіцієнт кореляції Пірсона (r)	P
<i>Зв'язок ступеню пролабування передньої стулки мітрального клапана з:</i>		
Гіпермобільністю суглобів	0,19	<0,05
Підвищеною розтяжимістю шкіри	0,20	<0,05
Позитивною пробою Кончаловського	0,20	<0,05
Ознакою зап'ястку	0,22	<0,05
Ознакою великого пальця	0,24	<0,05
Патологією жовчовивідних шляхів	0,25	<0,05
<i>Зв'язок наявності мітральної регургітації з:</i>		
Гіпермобільністю суглобів	0,20	<0,05
Деформацією грудної клітки	0,20	<0,05
Ознакою зап'ястку	0,25	<0,01
Діагональною борозенкою мочки вуха	0,30	<0,01
Лордозом	0,33	<0,001
<i>Зв'язок двохстулкового пролапсу мітрального клапана</i>		
Гіпермобільність суглобів	0,19	<0,05
Ознака великого пальця	0,20	<0,05
Ознака зап'ястку	0,22	<0,05
<i>Морфологічний варіант пролапсу мітрального клапана (класичний варіант)</i>		
Нормостенічна статура	- 0,20	<0,05
Астенічна статура	0,20	<0,05
Підвищена розтяжимість шкіри	0,25	<0,01
Арахнодактілія	0,25	<0,01
Ознака великого пальця	0,30	<0,01
Ознака зап'ястку	0,34	<0,001
Гіпермобільність суглобів	0,35	<0,001



При цьому, якщо астенична статура виявила прямий ( $r=0,20$ ,  $p<0,05$ ), то нормостенічна – зворотній кореляційний зв'язок ( $r=-0,20$ ,  $p<0,05$ ) із класичним ПМК. Цей факт переконує, що нормостенічну статуру слід вважати ознакою виключення для вагітних з ПМК.

Аналіз кореляційних зв'язків фенотипових маркерів із іншими характеристиками ПМК (ступінь пролабування передньої стулки МК, наявність МР та двохстулкове пролабування) демонстрував, що такі маркери як ОЗ ( $r=0,22-0,25$ ,  $p<0,05$ ), ГС ( $r=0,19-0,20$ ,  $p<0,05$ ) і ОВП ( $r=0,20-0,24$ ,  $p<0,05$ ); виявили позитивні, але відносно слабкі кореляційні зв'язки зі всіма проаналізованими характеристиками ПМК. Отримані дані свідчать, що наявність ОЗ і ОВП та ГС, певним чином, визначає ймовірність у них ПМК, його тяжкість та особливості перебігу у вагітних.

Отже, проведений аналіз фенотипових маркерів НСТД та стигм дизембріогенезу у вагітних з ПМК свідчить, що в якості фенотипових маркерів аритмогенезу у вагітних із ПМК слід розглядати: зріст  $> 180$  см, ГС, підвищену розтяжимість шкіри, ОЗ та ОВП, варикоз. Фенотиповими маркерами класичного ПМК у вагітних виступають: астенична тілобудова, ГС, підвищена розтяжимість шкіри, арахнодактілія, ОЗ та ОВП. Більше того, наявність ОЗ, ОВП та ГС, певним чином, визначають тяжкість та особливості перебігу ПМК у вагітних, а також свідчать за велику ймовірність діагнозу класичного ПМК. При цьому, нормостенічна тілобудова у вагітних може розцінюватися як ознака виключення класичного ПМК.

Особливе значення надавали акушерсько-гінекологічному анамнезу: віку появи менархе, характеру менструального циклу, перенесеним захворюванням статевих органів, репродуктивній функції. Враховували наявність у минулому штучних абортів, невиношування вагітності, безпліддя, особливостей перебігу попередніх вагітностей і пологів, їх наслідків та впливу на плід.

При аналізі менструальної функції встановлено, що вік менархе у всіх обстежених жінок коливався від 11 до 14 років, і в середньому склав  $(12,4 \pm 1,2)$  роки (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Розподіл жінок за віком менархе (абс. ч., %)

Вік менархе (роки)	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Контрольна група (n = 26)	Група порівняння (n=68)	Основна група (n=70)
11 – 13	16 (61,5)	47 (69,1)	50 (71,4)
> 13 – 15	9 (34,6)	18 (26,5)	13 (18,6)
> 15	1 (3,9)	3 (4,4)	7 (10,0)

Становлення і характер менструальної функції у обстежених вагітних представлені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Становлення і характер менструальної функції у вагітних із НДСТ та ПМК, абс. (%)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Контрольна група (n = 26)	Група порівняння (n=68)	Основна група (n=70)
Своєчасне становлення менструальної функції	26 (100,0)	68 (98,5)	68 (97,1)
Пізнє становлення менструальної функції	1 (3,8)	1 (1,5)	2 (2,9)
Середній вік менархе, років, Me	$13,1 \pm 0,9$	$12,3 \pm 1,1$	$12,4 \pm 1,2$
Менструальний цикл 21-35 днів	26 (100,0)	44 (64,7)	43 (61,4)
Альгодисменорея	-	16 (23,5)	18 (25,7)
Опсоменорея	1 (3,8)	24 (35,3)	27 (38,6)
Гіперполіменорея	4 (15,4)	7 (10,3)	6 (8,6)
Примітка. *– статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).			

Нерегулярний менструальний цикл мали 24 (19,0 %) жінки основної групи, менструації в більшості з них були безболісними й помірними. Менструальна функція у вигляді регулярних менструальних циклів тривалістю від 21 до 35 днів була у всіх жінок групи контролю, тоді як у пацієток з НДСТ лише в межах 60-65 % випадків. Альгодисменореєю страждали 18 (25,7 %) жінок з ПМК основної групи та 16 (23,5 %) вагітних групи порівняння, в групі контролю такої патології не було. Порушення менструальної функції у вигляді гіперполіменореї мали жінки всіх груп та достовірно не відрізнялись. Опсоменорея зустрічалася відповідно у 18 (25,7 %) 16 (23,5 %) жінок з НДСТ та ПМК як основної, так і групи порівняння, і лише у однієї пацієнтки контрольної групи. В цілому порушення менструальної функції достовірно частіше мали місце у пацієток з НДСТ у порівнянні з групою контролю, при цьому не встановлено достовірної різниці між основною та групою порівняння. Загалом ризик розвитку порушень менструальної функції у пацієток з НДСТ становив 1,3-1,6 (при 95 % ДІ – 0,78-0,93).

Особливості перебігу вагітності значною мірою залежать від стану здоров'я органів репродукції напередодні запліднення (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Гінекологічна захворюваність в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Контрольна група (n = 26)	Група порівняння (n=68)	Основна група (n=70)
Необтяжений анамнез	22 (84,6)	11 (16,2) *	13 (18,6) *
Мали гінекологічну патологію	4 (15,4)	57 (83,8) *	57 (81,4) *
Мали поєднану гінекологічну патологію	1 (3,8)	27 (39,7) *	23 (32,9) *
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).			

Неускладнений гінекологічний анамнез зафіксовано лише у 18,6 % вагітних основної групи та 16,2 % пацієток групи порівняння, тоді як у вагітних контрольної групи таких жінок було біля 85 % ( $p < 0,05$ ). Серед вагітних основної групи переважали жінки з поєднаною гінекологічною патологією (32,9 % та 39,7 % відповідно проти 3,8 % контрольної групи;  $p < 0,05$ ).

У структурі патології репродуктивних органів у пацієток із ПМК та НДСТ переважали незапальні захворювання жіночих статевих органів (59,1 % – основна група, 50,3 % – група порівняння та лише 11,4 % – контрольна;  $p < 0,05$ ) (табл. 3.10). Серед гінекологічної патології у обстежених провідне місце займали полікістоз яєчників, вади розвитку ЖСО та доброякісні утворення яєчників. Звертає увагу той факт, що безпліддям страждали біля 19 % жінок з НДСТ, при цьому первинне безпліддя зустрічалось у майже 14 % з них. У контрольній групі ця патологія була лише у однієї пацієнтки (3,8 %).

Таблиця 3.10 – Гінекологічні захворювання у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Контрольна група (n=26)	Група порівняння (n=68)	Основна група (n=70)
Полікістоз яєчників	1 (3,8)	9 (13,2)	11 (15,7)
Непліддя	1 (3,8)	12 (17,6)	13 (18,6)
Вади розвитку жіночої статевої системи	-	4 (3,4)	4 (3,4)
Доброякісні кісти яєчників	1 (3,8)	11 (16,1)	15 (21,4)
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).			

Аналіз репродуктивної функції в обстежуваного контингенту показав, що у 38,6 % пацієток основної та 36,8 % групи порівняння вагітність була першою, у решти – відповідно у 63,2 % та 61,4 % повторною, проте лише у третини вагітних із НДСТ серця не було невиношування в анамнезі (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Характеристика дітородної функції жінок обстежуваних груп

Категорії пацієнток	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Контрольна група (n=26)	Група порівняння (n=68)	Основна група (n=70)
Першовагітні	(41,0)	25 (36,8)	27 (38,6)
Повторновагітні	(59,0)	43 (63,2)	43 (61,4)
Першонароджуючі	12 (46,2)	47 (69,1)	78 (68,6)
Повторнонароджуючі	14 (53,8)	21 (30,9)	22 (31,4)
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).			

Нами проаналізовані перебіг та результати попередніх вагітностей у жінок обстежуваних груп. Акушерський анамнез був обтяжений у більшості вагітних із ПМК (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Результати попередніх вагітностей у жінок обстежуваних груп

Наслідки вагітності	Значення показника в групах обстежених, n (%)		
	Контрольна група (n=26)	Група порівняння (n=68)	Основна група (n=70)
Самовільний викидень	2 (7,7)	16 (23,5)*	15 (21,4)*
Загроза пізнього викидня	-	8 (11,8)*	6 (8,6)*
Передчасні пологи	-	13 (19,1)*	14 (20,0)*
Швидкі пологи	3 (11,5)	18 (26,5)*	19 (27,1)*
Кесарів розтин	4 (15,4)	13 (19,1)*	12 (17,1)*
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).			

Невиношування вагітності в анамнезі у жінок із НДСТ та ПМК загалом спостерігали у понад 50 % пацієнток: в 21,4 % вагітних основної групи та 23,5 % групи порівняння в анамнезі був самовільний викидень в I триместрі, в 11,8 % та 8,6 % відповідно – загроза пізнього викидня, в 20,0 % та 19,1 % відповідно відбулись передчасні пологи, при цьому відповідно у 27,1 % та 26,5 % вагітних попередні пологи протікали як швидкі, а у 22,1 % пологи

закінчилися операцією кесарського розтину. У контрольній групі перинатальних втрат не було. Самовільний викидень в анамнезі стався лише у 2 (7,7 %) жінок.

3.2 Особливості перебігу вагітності, стану плода та новонародженого у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапана, які отримували базисну терапію

Клінічний перебіг вагітності у обстежених групах відображено в табл. 3.13. Перебіг цієї вагітності був ускладненим у всіх (100,0 %) жінок основної групи. У контрольній групі ускладнення даної вагітності зустрічали в поодиноких випадках.

Таблиця 3.13 – Перебіг вагітності у жінок обстежених груп

Наслідки	Значення показника в групах обстежених, n (%)	
	Контрольна група (n=26)	Група порівняння (n=68)
Ранній токсикоз	1 (3,8)	26 (38,2)*
Прееклампсія	-	31 (45,6)*
Загроза раннього викидня	3 (11,5)	23 (33,8)*
Загроза пізнього викидня	1 (3,8)	19 (27,9)*
Загроза передчасних пологів	2 (7,7)	25 (36,7)*
ПЦН	-	12 (17,6)*
Анемія	2 (7,7)	11 (16,2)
Дисфункція плаценти	3 (11,5)	38 (55,9)*
СЗРП	-	13 (19,1)*
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05); ** – статистично достовірні відмінності порівняно з групою порівняння (p<0,05).		

Аналізуючи перебіг гестаційного процесу у вагітних з ПМК та НДСТ, які отримували базисну терапію, ми виявили, що одним з частих ускладнень був ранній токсикоз, який виникав у 38,2 % жінок та проявлявся переважно

нудотою та блювотою вагітних. Нами встановлено, що перші клінічні прояви раннього токсикозу відзначалися в терміні гестації 3-5 тижнів. З приводу раннього токсикозу пацієнтки були госпіталізовані в стаціонар. Вагітні пред'являли скарги на слабкість, зниження апетиту, нудоту і блювоту до 7-10 разів на добу. В окремих випадках відмічали тахікардію, запаморочення, субфебрильну температуру, закрепи, зниження діурезу, маси тіла від 1,5 кг до 3,0 кг. У вагітних з НДСТ встановлена пряма, сильна і достовірна кореляція між ступенем тяжкості клінічної картини НДСТ і частотою розвитку і тяжкістю раннього токсикозу ( $r=0,789$ ,  $p > 95$  %). У контрольній групі діагностували лише ранній токсикоз легкого ступеня у однієї вагітної (3,8 %).

Загроза переривання вагітності в ранніх термінах мала місце в 33,8 %. В контрольній групі – у трьох вагітних. Загалом, у жінок з НДСТ ризик переривання вагітності був у три рази вищий, ніж у контролі. У вагітних з ПМК та НДСТ середній термін загрози раннього переривання вагітності склав ( $8,3 \pm 0,3$ ) тижні гестації. Клінічна картина загрозового раннього викидня характеризувалася болями внизу живота і в попереку.

Однією з основних причин невиношування вагітності при НДСТ та ПМК була істміко-цервікальна недостатність (ІЦН). Це ускладнення зустрічалося в 17,6 % жінок. Всім пацієнткам виконана її хірургічна корекція або накладено акушерський розвантажувальний песарій. У здорових вагітних це ускладнення не спостерігалось. У вагітних з ПМК та НДСТ також встановлена пряма, сильна і достовірна кореляція між ступенем фенотипічних проявів дисплазії і частотою виникнення ІЦН ( $r=0,875$ ,  $p<0,05$  %). Більше, ніж у третини вагітних із НДСТ і ПМК (36,7 %) була загроза передчасних пологів, що потребувало стаціонарного лікування. При цьому передчасно завершилось 17,6 % пологів серед жінок із НДСТ і ПМК.

За нашими даними, преєклампсія як ускладнення другої половини вагітності розвинулась у 45,6 % жінок із НДСТ та ПМК, тоді як в контрольній групі зазначеного ускладнення не було ( $p<0,05$ ). Ретельне спостереження за

станом вагітних і своєчасна профілактика (метаболічна терапія, призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, вітамінів з мікроелементами) і лікування преєклампсії попередили у більшості жінок перехід у важку форму. Проте преєклампсія у цих вагітних характеризувалась більш раннім початком. Тяжкість преєклампсії не залежала від провідного клінічного синдрому. У 2 (2,9 %) вагітних з важкою формою преєклампсії на фоні НДСТ та ПМК виникла необхідність дострокового розродження в терміні 32-34 тижні за екстеними показаннями. Легка анемія до III триместру мала місце у 16,2 % жінок з НДСТ, що достовірно вище, ніж цей показник в контрольній групі.

Ще однією особливістю перебігу другої половини вагітності у пацієток з НДСТ була висока частота плацентарної дисфункції (ПД) – 55,9 %, що достовірно вище ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових жінок (7,7 %). При цьому відбувалося порушення не лише матково-плацентарної і плодової гемодинаміки, а й транспортної, трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, що призводило до затримки росту плоду в 19,1 % випадків ( $p < 0,05$ ).

Вкрай висока частота ускладнень вагітності, обумовлених розвитком плацентарної дисфункції, спонукала нас до пошуку та глибшого вивчення патогенетичних механізмів та пускових важелів на різних рівнях матково-плацентарного та плодового кровообігу, що можуть бути причинами несприятливих наслідків вагітності при наявності у жінки ПМК на фоні НДСТ. На нашу думку, на особливу увагу заслуговує вивчення ехографічної структури плаценти протягом вагітності, біофізичного профілю плода, детального аналізу його серцевої діяльності та кровотоку в судинах плаценти, пуповини та СМА плода, визначення вагомих діагностичних критеріїв декомпенсації центрального та маткового кровообігу, погіршення стану плода та прогнозування родорозрішення у вагітних із ПМК та НДСТ.

У розвитку ПД основними і нерідко первинними причинами є гемодинамічні мікроциркуляторні порушення. У формуванні даної патології



також, беруть участь чинники, які генетично детерміновані, вже існують в материнському організмі.

З метою оцінки стану ФПК усім жінкам досліджуваних груп виконували комплексне ультразвукове обстеження, що передбачало фетометрію, плацентографію, визначення кількості амніотичної рідини, які розглядали як маркери стабільності фетоплацентарної системи, та проводили доплерометрію в основних судинах ФПК.

Ультразвукове дослідження та визначення біофізичного профілю перед пологами виявило достовірні розбіжності між станом плода і плаценти у здорових вагітних та у пацієток із ПМК та НДСТ. Оцінюючи основні параметри фетометрії, аналізували, перш за все, їх відповідність гестаційному віку плода. Аналізуючи структуру плаценти, звертали увагу на її розташування, ступінь зрілості й товщину, відповідність цих показників терміну гестації, наявність у плаценті патологічних структурних змін. Одночасно відмітимо, що при ультразвуковому обстеженні серед вагітних обох груп не було суттєвої різниці в місці прикріплення плаценти на стінці матки.

За допомогою ультразвукової плацентографії гіперплазію плаценти та наявність деструктивних змін у плаценті було виявлено у 38 вагітних (55,9 %) групи порівняння, тоді як у контрольній групі такі зміни відбулися лише в трьох випадках (11,5 %;  $p < 0,05$ ). Гіпертрофію плаценти, наявність у ній деструктивних змін, патологічну кількість амніотичної рідини, особливо в поєднанні із СЗРП ми розглядали як ультразвукові критерії НДСТ, що дозволяє зробити висновок про те, що частота ПД вагітних із ПМК та НДСТ розвивається у п'ять разів частіше, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

У вагітних із ПМК та НДСТ спостерігалось також передчасне старіння плаценти раніше допустимого терміну гестації в порівнянні зі здоровими вагітними. За даними УЗД у здорових вагітних 0 стадія зрілості плаценти переважно зустрічалась до 30 тижнів гестації, I стадія – в 31-34 тижні, II – в 35-38 тижнів, III – на 38-41 тижні (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Частота стадій зрілості плаценти у вагітних із ПМК та НДСТ

Групи вагітних		Стадія зрілості плаценти за P.Grannum			
		0 стадія	I стадія	II стадія	III стадія
Здорові вагітні (n=26)	До 30 тиж	25 (96,1 %)	1 (3,9 %)	-	-
	31-34 тиж	2 (7,7 %)	11 (42,3 %)	13 (50,0 %)	-
	35-41 тиж	-	1 (3,8 %)	6 (23,1 %)	19 (73,1 %)
Група порівняння (n=68)	До 30 тиж	23 (33,8 %)	25 (36,8 %)	16 (23,5 %)	4 (5,9 %)
	31-34 тиж	-	7 (10,3 %)	52 (76,5 %)	9 (13,2 %)
	35-41 тиж	-	-	11 (16,2 %)	57 (83,8 %)

У вагітних із ПМК та НДСТ III стадію зрілості плаценти діагностовано раніше 35 тижнів у 83,8 % жінок, друга стадія переважала у 1,5 рази частіше та виявлялась уже в терміні до 30 тижнів вагітності, а I стадія у відповідності до строку гестації була лише у 33,8 % жінок. Аналіз ехоструктури плаценти при НДСТ та ПМК показав, що “передчасне старіння плаценти” проявлялось підвищеною ехогенністю окремих ділянок, тканина плаценти мала дрібнозернисту структуру з помірною звукопровідністю і потовщеною нечіткою базальною мембраною, хоча середнє значення товщини плаценти було більше за рахунок гіперплазії на фоні набряку ворсин, порушення мікроциркуляції, петрифікації та розширених міжворсинчатих просторів.

При ультразвуковому обстеженні виявлялося однократне, двох- і більш кратніше обвивання пуповини довкола шиї плода: у вагітних із ПМК та НДСТ в 24 (35,9 %) випадках, у здорових вагітних – в 1 (3,8%). Кількість навколоплідних вод оцінювали візуально, виділяючи нормальну кількість вод, мало- та багатоводдя. Аналіз даних фетометрії дозволив діагностувати ЗРП в 13 (19,1 %) вагітних із ПМК та НДСТ, яка була підтверджена у всіх випадках після пологів. ЗРП характеризувалася наявністю невідповідності діаметра живота плода або всіх фетометричних параметрів терміну вагітності, чисельні значення яких були нижчі 10-й перцентілі нормативних показників.

Стан некомпенсованої плацентарної дисфункції у пацієток із ПМК та НДСТ у 45,6 % (31 вагітної) супроводжувався порушенням серцебиття плода, у 35,3 % (24 пацієток) зміною його рухової активності: зменшенням частоти епізодичних дихальних рухів за один період до ( $6,31 \pm 2,14$ ) та індексу дихальних рухів до ( $32,4 \pm 1,8$ ) %, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ). В загальному виявлено зниження біофізичного профілю плода у 10 (14,7 %) вагітних жінок із ПМК та НДСТ до 5-6 балів (в контролі – 8-9 балів).

Як видно з таблиці 3.15, базальна частота серцевих скорочень у плода при ПМК та НДСТ достовірно знижена, що можна розцінити як ознаку хронічного дистресу на тлі плацентарної дисфункції.

Таблиця 3.15 – Динаміка КТГ плоду у вагітних із ПМК та НДСТ ( $M \pm m$ )

Показники	Група порівняння (n=68)	Контрольна група (n = 26)
БЧСС, уд/хв.	$123,2 \pm 2,3^*$	$148,3 \pm 3,1$
АМО, уд/хв.	$4,6 \pm 0,7^*$	$9,8 \pm 0,4$
кількість акцелерацій	$4,7 \pm 0,4^*$	$8,5 \pm 0,3$
Амплітуда акцелерацій, уд/хв.	$12,6 \pm 1,4^*$	$23,2 \pm 0,6$
Тривалість акцелерацій, уд/хв.	$15,2 \pm 1,1^*$	$18,5 \pm 0,4$
Кількість децелерацій	$0,22 \pm 0,02^*$	-
Глибина децелерацій, уд/хв.	$3,3 \pm 0,4^*$	-
Тривалість децелерацій, уд/хв.	$4,3 \pm 0,5^*$	-
Примітка. * – позначені дані достовірно відрізняються від групи контролю ( $p < 0,05$ ).		

Так, дослідження основних параметрів біофізичного профілю показало, що базальна частота серцевих скорочень (БЧСС) плода у вагітних групи порівняння, які отримували базисну терапію, становила в середньому ( $123,2 \pm 2,3$ ) уд/хв, тоді як в контролі БЧСС дорівнювала ( $148,3 \pm 3,1$ ) уд/хв ( $p < 0,05$ ). Реактивність автономної нервової системи плода відображає варіабельність серцевого ритму, яка на КТГ визначається по відхиленню від

середнього рівня БЧСС у вигляді осциляцій. При порушенні стану плода амплітуда миттєвих осциляцій (АМО), в порівнянні з нормою, зменшувалася і КТГ мала характер сплюснення. У жінок із ПМК та НДСТ АМО складала, в середньому,  $4,6 \pm 0,7$ , що достовірно менше, ніж у здорових вагітних ( $9,8 \pm 0,4$ ) ( $p < 0,05$ ). Вважають, що, чим більше характер осциляцій наближається до монотонного, тим значніше порушення з боку функціонального стану плода.

Одночасно з'являлись спорадичні децелерації, і їх кількість в середньому становила ( $0,22 \pm 0,02$ ). При цьому високими були глибина – ( $3,3 \pm 0,4$ ) уд/хв і тривалість децелерацій, що досягала 4 секунд. Загальна оцінка стану плода за даними КТГ становила ( $7,1 \pm 0,2$ ) бала за шкалою W.Fisher, при контрольній – ( $9,1 \pm 0,2$ ) бала ( $p < 0,05$ ), що підтверджує розвиток хронічного дистресу плода у вагітних із ПМК та НДСТ. У здорових вагітних на КТГ не виявлялись децелерації.

Таким чином, зрушення більшості параметрів кардіотокограм у жінок з НДСТ проявлялися зниженням амплітуди миттєвих осциляцій, зменшенням кількості і якості акцелерацій, збільшенням децелерацій і відсотка стабільного ритму із значними ділянками монотонного і синусоїдального ритму.

Первинною ланкою розвитку ЗРП в більшості випадків протягом другої половини вагітності є порушення матково-плацентарного кровотоку. Дослідження кровотоку в аорті та мозкових судинах плоду набуває великого діагностичного та прогностичного значення лише з 22-24 тижня вагітності, тому що до цього терміну порушення, які існують, не виявляються в зв'язку з великими компенсаторними можливостями плодової гемодинаміки. Зміни кровотоку в аорті плода, які характеризуються зниженням діастолічного компоненту кровотоку, та, відповідно, ростом пульсаційного індексу та індексу резистентності аорти плода, відображають ступінь порушення плодової гемодинаміки. Патологічні зміни показників діастолічного компоненту кровотоку, систоло-діастолічного співвідношення, індексу резистентності та пульсаційного індексу є найбільш ранньою ознакою порушення кровообігу у

фетоплацентарній системі. Церебро-плацентарний індекс – співвідношення пульсаційного індексу середньої мозкової артерії до пульсаційного індексу артерії пуповини, в нормі має бути більше 1. Результат менше 1 свідчить про перерозподіл кровоплину і порушення плацентарного кровообігу.

Враховуючи той факт, що провідним патологічним механізмом розвитку ПД є порушення кровообігу спочатку в матково-плацентарному, а в подальшому й у фетальному руслі, у всіх вагітних досліджуваних груп ми вивчали показники кривих швидкостей кровообігу в маткових артеріях (МА), артеріях пуповини (АП), басейні середньої мозкової артерії плода (СМА) та Церебро-плацентарний індекс (ЦПІ) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16 – Показники плодового кровообігу у вагітних досліджуваних груп

Досліджувані судини	Показники кровообігу	Група порівняння (n=68)	Контрольна група (n=26)
Маткова артерія	PI	1,36 ± 0,08*	0,89 ± 0,04
	RI	0,56 ± 0,07	0,43 ± 0,05
	С/Д	2,34 ± 0,12*	1,75 ± 0,11
Артерія пуповини	PI	1,08 ± 0,06*	0,71 ± 0,04
	RI	0,79 ± 0,04*	0,58 ± 0,05
	С/Д	3,17 ± 0,14*	1,63 ± 0,12
Басейн СМА	PI	2,09 ± 0,09*	1,59 ± 0,14
	RI	0,85 ± 0,05	0,76 ± 0,05
	С/Д	4,62 ± 0,16*	2,78 ± 0,12
ЦПІ		1,94 ± 0,08*	2,24 ± 0,06
Примітка. * – позначені дані достовірно відрізняються від групи контролю (p<0,05).			

Це давало можливість оцінювати стан васкуляризації плаценти, гемодинаміку головного мозку плода та ступінь виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів його центральної гемодинаміки. Підвищення

резистентності в басейні СМА порівняно з аортою та артеріями пуповини, яке ми розглядали як ознаку централізації кровообігу, свідчило про фетальний дистрес.

При доплерометричному дослідженні визначали показники максимальної швидкості систоли і кінцевої швидкості діастоли. Для аналізу кривих швидкостей кровотоку (КШК) обчислювали систолодіастолічне відношення (С/Д) і ПІ (пульсаційний індекс). Діагностичними критеріями порушення стану плода вважалося зниження кровотоку діастоли і збільшення С/Д як в судинах матково-плацентарного (маткова артерія), так і плодово-плацентарного (артерія пуповини, серединно-мозкова артерія) кровообігу.

Доплерометрія швидкості кровоплину в артерії пуповини відображала патологічний стан мікроциркуляції у плодовій частині плаценти, судинний опір якої відіграє визначальну роль у фетоплацентарній гемодинаміці. У вихідному стані у вагітних із ПМК та НДСТ групи порівняння в артерії пуповини виявляли патологічний сповільнений кровоплин, що характеризувався високим систоло-діастолічним індексом –  $3,17 \pm 0,14$ , підвищенням індексу резистентності до  $0,79 \pm 0,04$  та високим пульсаційним індексом, що становив  $1,08 \pm 0,06$ . Усі дані доплерометрії достовірно перевищували відповідні параметри кровоплину в артерії пуповини групи контролю, де систоло-діастолічний індекс дорівнював  $1,63 \pm 0,12$ , індекс резистентності –  $0,58 \pm 0,05$ , пульсаційний індекс –  $0,71 \pm 0,04$ , що відповідало показникам норми. Незважаючи на різницю пульсаційних індексів в СМА та артерії пуповини плода, церебро-плацентарний індекс вірогідно не відрізнявся в групах порівняння та контрольній. Однак, спостерігається тенденція до зменшення церебро-плацентарного індексу серед вагітних з ПМК та НДСТ, що може вказувати на тривалий процес порушень кровоплину, хронічну гіпоксію плода та наявність дистресу.

Загалом, аналіз параметрів доплерометрії в судинах системи «мати-плацента-плід» виявив порушення кровотоку в клінічній групі вагітних із ПМК

та НДСТ, які отримували базисну терапію, в 13 (19,1 %) випадків і у 2 (2,9 %) пацієнток контрольної групи, які найчастіше проявлялися підвищенням індексів периферичного опору в досліджуваних судинах.

Таким чином, наведені дані свідчать, що при ПМК та НДСТ у вагітних суттєво страждає плід, що клінічно проявлялось хронічним дистресом плода і корелювало із змінами на КТГ, а порушення кровотоку в системі «матиплацента-плід» у жінок з НДСТ проявлялися підвищенням судинної резистентності не лише в матковій артерії і артерії пуповини, а й порушенням кровотоку в середній мозковій артерії плода.

Формування фетоплацентарної дисфункції обумовлює порушення синтезу та зсуву фізіологічної продукції плацентарних гормонів, що впливає на розвиток вагітності та перебіг пологової діяльності. У зв'язку з цим ми проаналізували результати перебігу пологів та їх наслідки для матері та плода у жінок із ПМК та НДСТ.

Більшість пацієнток народили через природні пологові шляхи – 70,6 %, і 88,5 % відповідно. Варто зазначити, що показаннями до оперативного розродження були такі аномалії пологової діяльності як відсутність ефекту від медикаментозної індукції, первинна чи вторинна слабкість пологової діяльності – 32,4 %; обструктивні пологи – 10,3 %, дистрес плода – 17,6 % (табл. 3.17).

Нами було встановлено, що у пацієнток з НДСТ та ПМК частою особливістю пологів через природні пологові шляхи було достовірне переважання кількості швидких і стрімких пологів, питома вага яких становила 15 (22,1 %) (у контрольній групі – 2 (7,7 %),  $p < 0,05$ ), що може бути викликано особливостями структурної організації сполучної тканини. Передчасні пологи в групі вагітних із ПМК та НДСТ відбулись в 18 (26,5 %) жінок. При цьому, у вагітних з НДСТ встановлена пряма, сильна і достовірна кореляція між фенотипічними проявами дисплазії і частотою виникнення передчасних пологів ( $r=0,765$ ,  $P>95\%$ ). Одним із ускладнень пологів стало допологове або раннє вилиття навколоплідних вод: у пацієнток із ПМК та НДСТ це ускладнення

зустрічалось в 20,6 % випадків, в контрольній групі – 7,7 %. Відносний ризик допологового вилиття навколоплідних вод у пацієток з НДСТ в 2,7 вище, ніж у жінок контрольної групи.

Таблиця 3.17 – Ускладнення пологів у жінок із ПМК та НДСТ (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Група порівняння (n=68)	Контрольна група (n=26)
Передчасні пологи	18 (26,5)	-
Швидкі/стрімкі пологи	15 (22,1) *	2 (7,7)
Аномалії пологової діяльності	22 (32,4)	-
Дистрес плода	12 (17,6)	-
ПРПО	14 (20,6) *	2 (7,7)
Обструктивні пологи	7 (10,3)	-
Кесарів розтин	20 (29,4) *	3 (11,5)
Пологовий травматизм матері (розриви шийки матки, піхви, промежини)	25 (36,8) *	3 (11,5)
Пологовий травматизм плода (кефалогематома, перелом ключиці)	4 (5,9)	-
Розходження лона	5 (7,4)	-
Щільне прикріплення плаценти	5 (7,4)	-
Кровотеча в пологах та післяпологовому періоді	6 (8,8)	-
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).		

Клінічно невідповідність голівки плоду і тазу матері була діагностована у 7 (10,3 %) жінок. Загалом, кожна третя жінка групи порівняння була розроджена оперативно (29,4 % проти 11,5 % контролю). Показаннями до планового оперативного родорозрішення у жінок з НДСТ були стани, що асоціюються з диспластичними змінами: рубець на матці, міопія високого ступеня на тлі патології сітківки або операцій на очах, неправильне положення



плода, розходження лонного зчленування, оперований сколіоз тощо. Особливе значення ці показання мають в контексті патогенетичного прямого кореляційного взаємозв'язку із НДСТ. Ургентне розродження шляхом операції кесарського розтину в термінових пологах виконано з приводу фетального дистресу, обструктивних пологів, передчасного відшарування нормально розміщеної плаценти та слабкості пологової діяльності, що не піддавалася медикаментозній корекції. Загалом, відносний ризик екстреного оперативного родорозрішення шляхом кесарського розтину був в 2,5 рази вищим у жінок з НДСТ порівняно з контролем. При цьому, при виборі способу розродження у хворих з порушеннями ритму серця перевага віддавалася пологам через природні пологові шляхи з адекватним знеболенням.

Аномалії відділення і виділення посліду відмічали у 7,4 % пацієток з НДСТ, в групі контролю такого ускладнення не було. У 6 (8,8 %) породіль в ранньому післяпологовому періоді виникла гіпотонічна кровотеча, яка не завжди корегувалась консервативною терапією, внаслідок чого одній жінці виконана перев'язка магістральних судин. Достовірних порушень в різних ланках гемостазу, визначених в гестаційному періоді у пацієток з НДСТ, у т. ч. зміни кількості, об'єму, форми тромбоцитів виявлено не було. Можливо, післяпологові кровотечі були обумовлені порушенням скоротливої діяльності матки і змінами судинної системи. Крім того, пологи у пацієток основної групи частіше ускладнювалися розривами піхви, промежини і шийки матки – 25 (36,8 %). Загалом, ускладнення під час пологів у пацієток з НДСТ та ПМК зустрічалися в 3,2 рази частіше, ніж у контрольній групі.

Таким чином, виявлено негативний вплив ПМК та НДСТ на гестаційний процес не лише протягом усієї вагітності, а й в пологах. Частота і тяжкість ускладнень знаходилися в прямій залежності від тяжкості клінічної картини НДСТ та фенотипових особливостей матері.

Вивчення стану новонародженого дає можливість ретроспективної оцінки стану здоров'я матері та функціонування фетоплацентарного комплексу. Всього

народилося 68 живих дітей, з них недоношених – 18 (26,5 %), що значно перевищує рівень недоношених в загальній популяції – 5,6 % (статистика ВООЗ, 2019).

Маса новонароджених дітей від матерів із ПМК та НДСТ була в межах від 2080 до 3780 г (в середньому  $(3060 \pm 65)$  г), ріст в середньому становив  $(50,1 \pm 0,3)$  см. Маса недоношених дітей у пацієток з ПМК та НДСТ склала від 1030 г до 2410 г (в середньому  $(1760 \pm 80)$  г), ріст недоношених дітей у жінок з НДСТ відповідав терміну гестації, в якому відбулись передчасні пологи. Мала маса щодо терміну гестації встановлена у 5 (7,4 %) новонароджених. Усього 3 (4,4 %) дітей народилося з масою понад 3500 г (табл. 3.18). Маса новонароджених у жінок контрольної групи була від 3000 г до 4360 г (в середньому  $(3510,3 \pm 51,3)$  г), ріст – в середньому  $(53,2 \pm 0,4)$  см. 2 (7,7 %) дітей народилося з масою понад 4000 г.

Таблиця 3.18 – Розподіл за масою тіла новонароджених у обстежених групах жінок

Маса тіла (г)	Вагітні з НДСТ та ПМК, n=68		Контрольна група, n=26	
	Абс.	%	Абс.	%
Менше 2100	6	8,8	-	-
2100-2500	15	22,1	-	-
2501-3000	19	27,9	3	11,5
3001-3500	25	36,8	9	34,6
3501-4000	3	4,4	12	46,2
Більше 4001	-	-	2	7,7

Для визначення залежності маси новонароджених від антропометричних показників матерів проведено кореляційні співставлення і встановлено, що за наявності симптомів сполучно-тканинних дисплазій в парах мати-новонароджений виявлена пряма, слабка і достовірна кореляція між масою новонародженого і вагою матері ( $r=0,185$ ,  $P>95$  %). Інших достовірних взаємозв'язків при НДСТ виявлено не було. Таким чином, за наявності

синдрому НДСТ є передумови до народження дітей з меншою масою тіла, що може мати значення для диференціального діагнозу причин ЗРП.

Комплексна оцінка стану новонародженого у жінок із ПМК та НДСТ склала за шкалою Апгар на 1 хвилині в середньому ( $7,5 \pm 0,4$ ) бала, а на 5 хвилині – ( $8,4 \pm 0,5$ ) бала. Достовірне зниження оцінки за шкалою Апгар було переважно за рахунок зниження рефлексів, змін кольору шкіри і м'язового тону, що вказувало на порушення компенсаторно-адаптаційних можливостей цих новонароджених. У здорових роділь комплексна оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині дорівнювала ( $8,8 \pm 0,2$ ) бала, а на 5 хвилині – ( $9,1 \pm 0,3$ ) бала. Перинатальні ураження центральної нервової системи (ЦНС) гіпоксичного генезу як найбільш ранні ознаки перенесеної антенатальної гіпоксії діагностовано у 56 %. Клінічно це проявлялося підвищеним неспокоєм і реактивністю, розладами сну і зміною м'язового тону новонароджених, пригнічення фізіологічних рефлексів, тремором кінцівок, схильністю до гіпотермії, локального ціанозу, «мармуровості» шкірних покривів, що особливо було виражено у недоношених та маловагових дітей. Відносний ризик виникнення перинатального ураження ЦНС у новонароджених був у 1,8 рази вищий в порівнянні з групою контролю.

У дітей матерів із ПМК та НДСТ у порівнянні з групою контролю достовірно частіше мали місце малі вроджені аномалії розвитку. Серед вроджених аномалій розвитку переважали вади формування системи кровообігу (незарощення овального отвору у 2 діток, вроджена аномалія серцевих камер у 1 новонародженого та дефект міжшлуночкової перегородки – в 1 випадку).

У 8 (11,8 %) дітей зустрічалися вади розвитку та деформації кістково-м'язової системи (вроджені деформації стегна – дисплазія кульшових суглобів – 2 дитини, вальгус стоп у 5 випадках, полідактилія – 1. Відносний ризик розвитку вроджених аномалій кістково-м'язової системи в порівнянні з контролем склав 1,6.

Отже, наявність у пацієток несприятливих антенатальних, інтранатальних (НДСТ, різноманітні соматичні захворювання, висока частота ускладненого перебігу вагітності та пологів) та постнатальних факторів зумовило формування патологічного стану здоров'я новонароджених дітей та приводило до зниження реактивності їх організму. Отримані факти вимагають ретельної оцінки стану плода та новонародженого, індивідуального підбору профілактичних і лікувальних заходів в кожному конкретному випадку.

На завершення даного розділу наводимо окремі біохімічні показники, які є загальновизнаними для підтвердження порушення метаболізму у сполучній тканині. При цьому зауважимо, що лабораторна діагностика допомагає з високою вірогідністю визначати кількісні показники ризику виникнення патологій, коли вони ще знаходяться в клінічно мало- або безсимптомному стані. У зв'язку з цим надзвичайно важливим стає виявлення біомаркерів сполучної тканини, за допомогою яких можна діагностувати патологічні стани на ранніх (початкових) етапах або їх прогнозувати. Вивчення стану метаболізму сполучної тканини нами проводилось на основі визначення у крові трансформуючого фактору росту  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) та вимірювання у сечі концентрації оксипроліну.

У вагітних із фенотиповими ознаками НСТД, ПМК та екстрасистолічною аритмією виявлено зміни метаболізму сполучної тканини. Перебіг вагітності характеризувався підвищенням анаболічних процесів у сполучній тканині, про що свідчив підвищений рівень ТФР- $\beta 1$  –  $(39,94 \pm 1,16)$  нг/мл порівняно з аналогічним показником практично здорових вагітних –  $(34,56 \pm 1,24)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). За наявності екстрасистолічної аритмії при ПМК спостерігається суттєве зниження концентрації ТФР- $\beta 1$  –  $(27,68 \pm 1,12)$  нг/мл порівняно з показниками вагітних без ЕА ( $p < 0,01$ ) і практично здорових вагітних ( $p < 0,01$ ), що супроводжується зменшенням синтезу колагену, позаклітинного матриксу гладко-м'язових клітин, створює передумови для розвитку порушень серцевого ритму у вагітних із фенотиповими ознаками НСТД та ПМК (табл. 3.19).

Таблиця 3.19 – Показники ТФР-β1 та оксипроліну у вагітних із фенотиповими ознаками НСТД та ПМК

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Група порівняння (n=68)		Контрольна група (n=26)
	вагітні з НДСТ, ПМК без ЕА (n=29)	вагітні з НДСТ, ПМК та ЕА (n=39)	
ТФР-β1, нг/мл	39,94 ± 1,16*	27,68 ± 1,12*	34,56 ± 1,24
Оксипролін сечі, мг/добу	24,82 ± 0,48*	25,56 ± 0,88*	22,65 ± 0,45
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).			

У пацієток за наявності екстрасистолічної аритмії при ПМК виявлено підвищення рівня оксипроліну сечі, який є маркером катаболізму сполучної тканини (24,82±0,48 мг/добу) порівняно з групою контролю – 22,65±0,45 (p<0,05).

Слід відмітити, що у вагітних із фенотиповими ознаками НСТД та ПМК метаболічні зміни сполучної тканини (СТ) характеризуються тим, що процеси розпаду колагену (підвищення оксипроліну сечі) суттєво переважають над його синтезом (достовірне зниження ТФР-β1). Виявлені зміни є неоднорідними. Зокрема, у 39 (57,4 %) вагітних із ПМК без ЕА ТФР-β1 достовірно знижувався, а у 29 (42,6 %) вагітних з НДСТ, ПМК без ЕА – перевищував норму. Таку особливість можна застосувати в якості прогностичного критерію виникнення порушень серцевого ритму у вагітних із фенотиповими ознаками НСТД та ПМК.

### *Резюме*

Проведений порівняльний статистичний аналіз клініко-акушерського стану виділених груп вагітних (здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності та вагітних з ПМК, ускладненим та неускладненим екстра систолічною аритмією, який розвивався на фоні стигм недиференційованої сполучнотканинної дисплазії) засвідчив, що в групі вагітних з НДСТ діагностували достовірно вищу соматичну екстрагенітальну захворюваність.

Так, в основній групі обтяжений соматичний анамнез мали 65,7 % пацієнток, у групі порівняння – 55,9 %, у контрольній – 23,1% ( $p < 0,05$ ).

Для вагітних основної групи характерним було поєднання типових для НДСТ екстрагенітальних проявів серцево-судинної системи (пролапси клапанів серця, аномально розташовані хорди, варикозні ангіодисплазії, артеріальні, венозні, змішані вегето-судинні дистонії), органів дихання (хронічні бронхіти), травної системи (аномалії жовчного міхура, дискінезії жовчовивідних шляхів, доліхосигма), сечовивідної системи (нефроптоз, аномалії розвитку), органів зору (міопія, епікант, прогресуюча патологія зору), дозволяє віднести вагітну до групи високого ризику. Слід відмітити, що підтвердженням наявності НСТД у вагітних із ПМК були підвищення оксипроліну сечі та достовірне зниження ТФР- $\beta$ 1.

Порівняльний аналіз фенотипових маркерів НДСТ та стигм дисембріогенезу у хворих на ПМК, ускладнений та неускладнений ЕА, засвідчив, що фенотиповими маркерами класичного ПМК у вагітних виступають астенична тілобудова, ГС, підвищена розтяжимість шкіри, арахнодактілія, ОЗ та ОВП, а в якості фенотипових маркерів аритмогенезу у вагітних із ПМК слід розглядати: зріст  $> 180$  см, ГС, підвищену розтяжимість шкіри, ОЗ та ОВП, варикоз.

Про вплив наявності НДСТ, ПМК та порушень ритму серця на перебіг вагітності свідчили результати аналізу перебігу попередніх вагітностей у обстежуваних жінок. Так, невиношування вагітності в анамнезі у жінок із НДСТ та ПМК загалом спостерігали у понад 50 % пацієнток проти 3,8 % у жінок групи контролю. Аналогічні результати отримано при аналізі перебігу гестаційного процесу у вагітних з ПМК та НДСТ, які отримували базисну терапію. Одним з частих ускладнень був ранній токсикоз (у 38,2 %), тяжкість якого корелювала зі ступенем тяжкості клінічної картини НДСТ ( $r=0,789$ ,  $P > 95$  %), загроза переривання вагітності мала місце в 33,8 % проти 11,5 % в контролі, істміко-цервікальна недостатність зустрічалася в 17,6 % жінок і також

була в прямій, сильній кореляції зі ступенем фенотипових проявів дисплазії ( $r=0,875$ ,  $P>95$  %). У понад третини вагітних із НДСТ і ПМК (36,7 %) була загроза передчасних пологів. Преєклампсія як ускладнення другої половини вагітності розвинулась у 45,6 % жінок із НДСТ та ПМК проти 0 % в контрольній групі.

Ще однією особливістю перебігу другої половини вагітності у пацієток з НДСТ була висока частота плацентарної дисфункції (ПД) – 55,9 %, що достовірно вище ( $p<0,05$ ), ніж у здорових жінок (7,7 %). При цьому відбувалося порушення не лише матково-плацентарної і плодової гемодинаміки, а й транспортної, трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, що призводило до затримки росту плоду в 19,1 % випадків ( $p<0,05$ ). Отримані дані підтвердили концепцію, що однією з причин такої високої частоти розвитку ускладнень вагітності може виступати плацентарна дисфункція, яка асоціюється з наявністю у жінки ПМК на фоні НДСТ. Внаслідок цих порушень виникали достовірні розбіжності між станом плода і плаценти у пацієток із ПМК та НДСТ у порівнянні зі здоровими вагітними. Так у вагітних основної групи діагностували невідповідність гестаційного віку плода та наявність деструктивних змін у плаценті у 38 вагітних (55,9 %) проти 11,5 % у контрольній групі ( $p<0,05$ ).

Стан некомпенсованої плацентарної дисфункції у пацієток із ПМК та НДСТ у 45,6 % (31 вагітної) супроводжувався порушенням серцебиття плода, у 35,3 % (24 пацієток) зміною його рухової активності: зменшенням частоти епізодичних дихальних рухів за один період до ( $6,31 \pm 2,14$ ) та індексу дихальних рухів до ( $32,4 \pm 1,8$ ) %, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників контрольної групи ( $p<0,05$ ). В загальному виявлено зниження біофізичного профілю плода у 10 (14,7 %) вагітних жінок із ПМК та НДСТ до 5-6 балів (в контролі – 8-9 балів). Первинною ланкою розвитку ЗРП в більшості випадків протягом другої половини вагітності є порушення матково-

плацентарного кровоплину, які виявляли в 13 (19,1 %) в групі вагітних із ПМК та НДСТ та в 2 (2,9 %) пацієнок контрольної групи.

Сполучнотканинна дисплазія сприяла і інтрапологовому травматизму, так пологи у пацієнок основної групи частіше ускладнювалися розривами піхви, промежини і шийки матки – 25 (36,8 %). Загалом, ускладнення під час пологів у пацієнок з НДСТ та ПМК зустрічалися в 3,2 рази частіше, ніж у контрольній групі.

В цілому можна заключити, що виявлено негативний вплив ПМК та НДСТ на гестаційний процес не лише протягом усієї вагітності, а й в пологах і безпосередньо на стан плоду. Частота і тяжкість ускладнень знаходилися в прямій залежності від тяжкості клінічної картини НДСТ та фенотипових особливостей матері.

Отримані результати дозволяють зробити наступні висновки:

1. НДСТ в репродуктивному віці жінок зустрічається досить часто (у понад 30 %), проявляється 6-12 зовнішніми фенотиповими стигмами і часто поєднується з вісцеральними проявами серцево-судинної патології (пролапси клапанів серця, аномально розташовані хорди, варикозні ангіодисплазії, артеріальні, венозні, змішані вегето-судинні дистонії).

2. Фенотиповими маркерами класичного ПМК у вагітних виступають астенична тілобудова, ГС, підвищена розтяжимість шкіри, арахнодактілія, ОЗ та ОВП, а в якості фенотипових маркерів аритмогенезу у вагітних із ПМК слід розглядати: зріст > 180 см, ГС, підвищену розтяжимість шкіри, ОЗ та ОВП, варикоз.

3. Протікання вагітності на фоні НДСТ та ПМК, особливо при поєднанні з екстрасистолічною аритмією, ускладнено протягом всього періоду гестації загрозою невиношування (50,0 %), в тому числі істміко-цервікальною недостатністю (у 17,6 %) та передчасними пологами (у 20,0 %), передчасного розриву плодових оболонок (46,8 %), раннього токсикозу (у 38,2 %), плацентарної дисфункції (ПД) – 55,9 %, у розвитку яких основною причиною



лежать гемодинамічні мікроциркуляторні порушення, які генетично детерміновані і пов'язані з порушеннями процесу колагеноутворення.

4. Стан некомпенсованої плацентарної дисфункції у пацієток із ПМК та НДСТ у 31 вагітної (45,6 %) супроводжувався порушеннями розвитку плода, невідповідністю гестаційного віку, зниженням його біофізичного профілю у 10 (14,7 %) вагітних жінок із ПМК та НДСТ до 5-6 балів (в контролі – 8-9 балів), ЗРП протягом другої половини вагітності в 13 (19,1 %) вагітних із ПМК і НДСТ та в 2 (2,9 %) пацієток контрольної групи. Сполучнотканинна дисплазія сприяла й інтрапологовому травматизму, так пологи у пацієток з НДСТ та ПМК ускладнювалися розривами піхви, промежини і шийки матки в 3,2 рази частіше, ніж у контрольній групі.

За результатами розділу опубліковано наукові праці автора [224, 232, 233].

## РОЗДІЛ 4

### ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА РІВНЯ ЕЛЕКТРОЛІТІВ КРОВІ У ВАГІТНИХ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, УСКЛАДНЕНИМ ЕКСТРАСИСТОЛІЧНОЮ АРИТМІЄЮ

4.1 Особливості змін центральної гемодинаміки у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією

Для визначення морфо-функціонального стану та встановлення особливостей змін центральної та периферичної гемодинаміки у вагітних з фенотиповими ознаками НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, нами у вихідному стані проведено порівняльний аналіз клінічних проявів та інструментальних параметрів ЕКГ, Ехо-КГ та холтерівського моніторингу ритму серця в групі вагітних з ПМК без ЕА (n=57) та групі вагітних з ПМК та ЕА (n=81), результати яких порівнювали з даними групи контролю. Як уже зазначалося, у вагітних з НДСТ та ПМК із та без ЕА значно частіше, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, діагностувались серцеві (відповідно у 47,4 % та 59,3 %) та головні болі (28,1 % та 43,2 %), відчуття серцебиття (26,3 % та 45,7 %) і перебоїв у роботі серця (8,8 % та 60,5 %). Окрім серцево-судинної симптоматики у вагітних з ПМК та порушеннями ритму серця достовірно частіше виявляли й інші прояви вегето-судинної дистонії – епізоди запаморочення у 28,4 % проти 30,0 % ( $p<0,05$ ), погану переносимість жару у 17,3 % проти 1,8 % ( $p<0,05$ ) і холоду у 32,1 % проти 15,8 % ( $p<0,05$ ), ознаки гіпервентиляційного синдрому у 54,3 % проти 12,3 % ( $p<0,001$ ), метеочутливість у 56,8 % проти 30,9 % ( $p<0,05$ ), емоційну лабільність у 72,8 % проти 66,7% та вегетативні кризи у 67,9 % проти 19,3 % ( $p<0,001$ ).

Таким чином, у вагітних з НДСТ та ПМК, який ускладнювався різними

аритміями значно частіше визначались як симптоми аритмологічного характеру (епізоди серцебиття та відчуття перебоїв у роботі серця), так і симптоми, які свідчили про порушення вегетативного статусу (погана гіпервентиляція, непереносимість жару, вегетативні кризи).

У вихідному стані нами проведено також аналіз параметрів ЕКГ. При цьому встановлено, що у вагітних із ПМК, в порівнянні зі здоровими вагітними, настають суттєві зміни процесів автоматизму, збудження та проведення в міокарді передсердь та шлуночків (табл. 4.1). Так у них визначали достовірне збільшення ЧСС спокою (в середньому 76,4 проти 70,2 /хв<sup>-1</sup>), тривалості та дисперсії зубця Р (dP) (відповідно 84,0 та 80,0 мс,  $p < 0,05$  і 16,0 проти 13,5 мс,  $p < 0,01$ ) та дисперсії інтервалу Q-T (dQ-T) (42,0 мс проти 32,0 мс,  $p < 0,001$ ). Одночасно у вагітних з ПМК достовірно зменшувалась тривалість діастолі шлуночків серця, що суттєво скорочувало час їх кровопостачання. Це підтверджувалось достовірним збільшенням частоти порушень внутрішньошлуночкового проведення та порушень реполяризації шлуночків, що також свідчило про ЕКГ-ознаки електричної нестабільності міокарда та зростання гетерогенності реполяризації міокарда передсердь і шлуночків.

Зазначимо також, що у вагітних із ПМК та ЕА, порівняно зі здоровими вагітними та з вагітними із ПМК без аритмій серця, визначали більш виражені зміни ЕКГ-параметрів. Так, у них спостерігалось достовірне збільшення величини ЧСС спокою (84,3 /хв<sup>-1</sup> проти 70,2 та 76,4 /хв<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ), тривалості зубця Р (відповідно 92,0 мс проти 84,0 і 80,0 мс,  $p < 0,05$ ), тривалості коригованого інтервалу Q-T (Q-T<sub>c</sub>) (380 мс проти 360 мс і 350 мс,  $p < 0,001$ ), величини дисперсії інтервалу P-Q (dP-Q) (28,7 мс проти 20,2 мс і 21,4 мс,  $p < 0,05$ ) та інтервалу Q-T (dQ-T) (45,0 мс проти 32,0 мс і 42,0 мс,  $p < 0,001$ ). У вагітних з ПМК та частою ЕА відмічено ще більш прогресивне вкорочення тривалості діастолі шлуночків серця, що суттєво погіршувало кровопостачання та метаболічні процеси в міокарді, та збільшувалась частота реєстрації синдрому ранньої реполяризації шлуночків та порушень внутрішньошлуночкового проведення.

Таблиця 4.1 – ЕКГ-параметри у вагітних з пролапсом мітрального клапана з та без екстрасистолічної аритмії

ЕКГ-параметри	Здорові вагітні (n=26)	Вагітні з ПМК без ЕА (n=57)	Вагітні з ПМК та ЕА (n=81)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
ЧСС, /хв <sup>-1</sup>	70,2 (62,8; 75,8)	76,4 (69,0; 78,0)	84,3 (78,0; 88,0)	0,04	<0,001	<0,001
P, мс	80,0 (70,0; 100,0)	84,0 (70,0; 100,0)	92,0 (80,0; 100,0)	0,06	0,05	0,07
P-Q, мс	148,0 (140,0;157,5)	142,0 (140,0; 150,0)	136,0 (130,0;160,0)	0,04	0,09	0,06
Q-Tс, мс	350,0 (312,5; 360,0)	360,0 (320,0;380,0)	380,0 (350,0; 390,0)	0,11	<0,001	<0,05
T-P, мс	357 (330,0;370,0)	283 (270,0;310,0)	196 (180,0;230,0)	<0,001	<0,001	<0,001
QRS, мс	64,0 (50,0; 90,0)	75,0 (60,0; 90,0)	84,0 (60,0; 100,0)	<0,05	<0,001	<0,05
Частота порушень внутрішньошлуночкового проведення, n	3 (11,5 %)	14 (24,6 %)	22 (27,2 %)	<0,05	<0,001	0,73
Частота порушень репо- ляризації шлуночків, n	3 (11,5 %)	20 (35,1 %)	26 (32,1 %)	<0,05	<0,001	0,69
Примітка 1. Порівняння відносних величин (відсотків) проведено за допомогою критерію $\chi^2$ .						
Примітка 2. p <sub>1</sub> – достовірність результатів між контрольною групою і вагітними з ПМК без аритмій, p <sub>2</sub> – між контрольною групою і вагітними з ПМК та ЕА та p <sub>3</sub> – між вагітними з ПМК без ЕА і вагітними з аритміями.						

Як видно з представлених в таблиці даних, аналогічний характер змін виявили і при порівнянні груп вагітних із ПМК з та без ЕА.

Таким чином, результати аналізу проведеного ЕКГ-дослідження свідчать, що в пацієток із ПМК і ЕА, в порівнянні з іншими групами вагітних, визначаються ознаки гіперсимпатикотонії, “гіперфункції” міокарда передсердь і шлуночків і зростання гетерогенності їх реполяризації (збільшення величини дисперсії зубця Р та інтервалу Q-T) та ознаки вроджених аномалій провідної системи серця.

Представлені в таблиці 4.2 результати ХМ ЕКГ засвідчили, що у вагітних із ПМК без ЕА, в порівнянні зі здоровими пацієнтками, спостерігалось суттєве збільшення величин добової, денної та нічної ЧСС ( $p < 0,05$ ) і зменшення величини циркадного індексу (ЦІ) (1,27 проти 1,42 ум. од.,  $p < 0,05$ ). Крім того у вагітних із ПМК реєстрували достовірне зростання кількості епізодів альтернації зубця Т (у 22,8 % проти 7,8 %) та частоти і загальної тривалості епізодів депресії/супресії сегменту ST (14,0 проти 5,0 хв,  $p < 0,05$ ). Відмічено також більш часту реєстрацію епізодів міграції передсердного ритму, вегетативної дисфункції синусового вузла та транзиторний феномен передчасного збудження шлуночків, що вказувало на виражену вегетативну дисфункцію серцевої діяльності.

У вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією, в порівнянні зі здоровими пацієнтками та хворими на ПМК без аритмії, визначали ще більш суттєві відхилення ЕКГ-параметрів. Реєстрували достовірне збільшення величини добової (85,4 проти 71,5 та 76,8 за 1 хв,  $p < 0,05$ ), денної (88,7 проти 76,3 та 79,4 за 1 хв,  $p < 0,05$ ) і нічної ЧСС (69,5 проти 57,2 та 63,6 за 1 хв,  $p < 0,05$ ) і зменшення величини циркадного індексу (ЦІ) (1,38 проти 1,42 ум. од.,  $p < 0,05$ ). Крім того, в пацієток із ПМК і ЕА в порівнянні з вагітними із ПМК без аритмії, протягом доби визначали суттєве збільшення частоти реєстрації пароксизмів міграції передсердного ритму (35,8 проти 21,1 %,  $p < 0,05$ ) та епізодів вегетативної дисфункції синусового вузла що свідчило про додаткове порушення вегетативної регуляції серцевої діяльності у вагітних із ПМК та ЕА.

Таблиця 4.2 – Показники холтеровського моніторування ЕКГ у вагітних із пролапсом мітрального клапана з та без екстрасистолічної аритмії

Показники холтеровського моніторування ЕКГ	Здорові вагітні (n=26)	Вагітні з ПМК без ЕА (n=57)	Вагітні з ПМК та ЕА (n=81)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Добова ЧСС	71,5 (69,0; 78,0)	76,8 (68,0; 75,0)	85,4 (76,0; 85,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Денна ЧСС	76,3(75,3; 84,0)	79,4 (74,0; 82,0)	88,7 (84,0; 90,0)	0,07	<0,05	<0,05
Нічна ЧСС	57,2 (51,3; 61,8)	63,6 (55,0; 66,0)	69,5 (59,0; 68,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Циркадний індекс, в ум. Од.	1,42 (1,32; 1,56)	1,27 (1,20; 1,38)	1,38 (1,24; 1,42)	<0,05	<0,05	<0,05
Міграція передсердного ритму, к-ть (%)	2 (7,8 %)	12 (21,1 %)	29 (35,8 %)	<0,05	<0,05	<0,05
Дисфункція синусного вузла, к-ть (%) хворих	4 (15,4 %)	15 (26,3 %)	26 (32,1 %)	<0,05	<0,05	0,09
Феномен передчасного збудження шлуночків, к-ть (%) хворих	2 (7,8 %)	9 (15,8 %)	16 (19,8 %)	<0,05	<0,05	0,57
Депресія/супресія сегменту ST, к-ть (%) хворих	3 (11,5 %)	9 (15,8 %)	19 (23,5 %)	0,17	<0,05	<0,05
Альтернація зубця Т, к-ть (%) хворих	2 (7,8 %)	13 (22,8 %)	28 (34,6 %)	<0,05	<0,05	<0,05
Синдром ранньої реполяризації шлуночків, к-ть (%) хворих	4 (15,4 %)	14 (24,6 %)	27 (33,3 %)	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка. p <sub>1</sub> – достовірність результатів між контрольною групою і вагітними з ПМК без ЕА; p <sub>2</sub> – між контрольною групою і вагітними з ПМК та ЕА; p <sub>3</sub> – між вагітними з ПМК без та з ЕА.						

Більш часта реєстрація епізодів депресії/супресії сегменту ST (23,5 проти 15,8 %,  $p < 0,05$ ) і їх загальної тривалості (17,0 проти 5,0 хв,  $p < 0,05$ ), альтернації зубця T (34,6 проти 22,8 %,  $p < 0,05$ ) і їх загальної тривалості (51,0 проти 16,0 хв,  $p < 0,05$ ) та феномену ранньої реполяризації шлуночків (33,3 % проти 24,6 %) свідчили про метаболічні порушення в міокарді цих вагітних.

Таким чином, отримані результати добового моні торування ЕКГ переконували, що наявність ПМК у вагітних асоціюється з ознаками ВД і гіперсимпатикотонії (епізоди міграції передсердного ритму, порушення структури добової ЧСС зі збільшенням денної і нічної ЧСС та зменшенням циркадного індексу), метаболічними порушеннями в міокарді (зростання частоти реєстрації та загальної тривалості епізодів супресії/депресії сегменту ST та альтернації зубця T). Зауважимо, що відмічені зміни носили більш суттєвий характер саме у вагітних із ПМК і частою екстрасистолією. Окрім того, більш суттєве зростання денної ЧСС в порівняння з нічною свідчило про переважно денний характер гіперсимпатикотонії в цих пацієнток, а додаткова наявність епізодів міграції передсердного ритму і супресії/депресії сегменту ST можна розглядати в якості ЕКГ-маркерів розвитку аритмій у вагітних із ПМК

Наступний аналіз результатів ХМ ЕКГ був пов'язаний з оцінкою структури та характеру порушень серцевого ритму в різних групах вагітних (табл. 4.3). Так, у групі вагітних із ПМК найчастіше реєстрували наступні порушення ритму серця: часта ШЕ – у 47 (72,8 %) вагітних; часта СЕ – в 34 (42,0 %) і пацієнтів із комбіновані порушення серцевого ритму – 17 (21,0 %) – часта ШЕ і СЕ. При цьому встановлено, що у пацієнток із ПМК і частою ШЕ величина медіани добової кількості екстрасистолії склала 983,8 і за 1 год дослідження – 28,9 відповідно. Майже в третини (28,8 %) цих вагітних реєстрували парні та групові ШЕ (величина медіани добової кількості парних та групових ШЕ склала 27,9). У вагітних із частою СЕ величина медіани добової кількості екстрасистолії склала 996,7 і за 1 год. дослідження – 32,6 відповідно. Майже в половини (47,1 %) пацієнток із частою СЕ протягом доби

спостерігали епізоди суправентрикулярної тахікардії СТ (медіана добової кількості епізодів склала 3,4, а середня їх тривалість – 14 хв.).

Таблиця 4.3 – Структура та частота порушень серцевого ритму у вагітних із пролапсом мітрального клапана (n=81)

Вид порушення серцевого ритму	Частота аритмії
Кількість ШЕ за добу (n=47)	983,8 (710,0; 1250,0)
Кількість ШЕ за 1 год (n=47)	28,9 (32,5; 52,8)
Кількість (%) хворих із парними та груповими ШЕ (n=17)	17 (28,8 %)
Кількість парних і групових ШЕ за добу (n=47)	37,5 (13,5; 66,5)
Кількість СЕ за добу (n=34)	996,7 (720,0; 1450,0)
Кількість СЕ за 1 год (n=34)	32,6 (28,6; 60,2)
Епізоди СТ (один і більше за добу) (n=16)	16 (47,1 %)
Кількість епізодів СТ за добу (n=16)	3,4 (1,5; 4,4)
Середня тривалість епізоду СТ в хв (n=16)	14,0 (9,0; 19,0)
Примітка. ШЕ – шлуночкова екстрасистолія; СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія; СТ – суправентрикулярна тахікардія.	

Аналіз циркадного профілю ШЕ (рис. 4.1) у вагітних із ПМК свідчив про суттєве ( $p < 0,05$ ) переважання денного (56,1 %) і невизначеного (43,9 %) профілю аритмії. При цьому лише в 4 пацієнток спостерігали нічний профіль аритмії.

У вагітних із СЕ (рис. 4.2) суттєво частіше ( $p < 0,05$ ) домінував невизначений профіль аритмії (у 59,6 % випадків). Нічний і денний профілі спостерігали приблизно з однаковою частотою (в 21,1 % і 17,5 % випадків відповідно,  $p = 0,81$ ).

Зауважимо також, що аналогічна ситуація була визначена також і по відношенню до епізодів СТ. Так, їх добова кількість (4,2 проти 1,4,  $p < 0,05$ ) та максимальна тривалість (26,7 проти 11,5 хв,  $p < 0,05$ ) були суттєво більші у вагітних із ПМК з мітральною регургітацією.



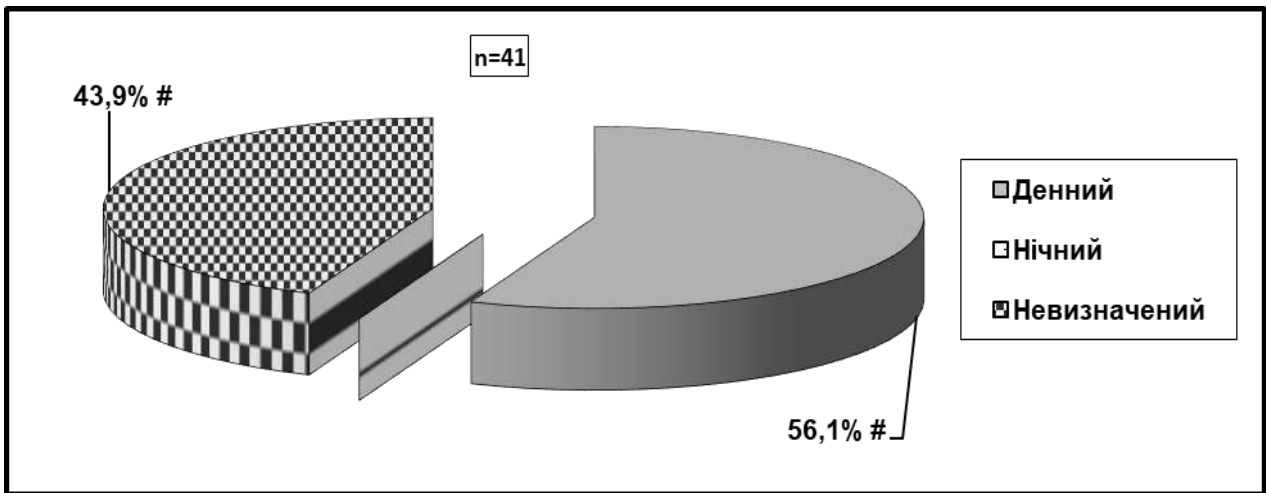


Рисунок 4.1 – Циркадний профіль ШЕ у вагітних із ПМК

Примітка. # – достовірність різниці відсотків у порівнянні з нічним профілем,  $p < 0,001$ .

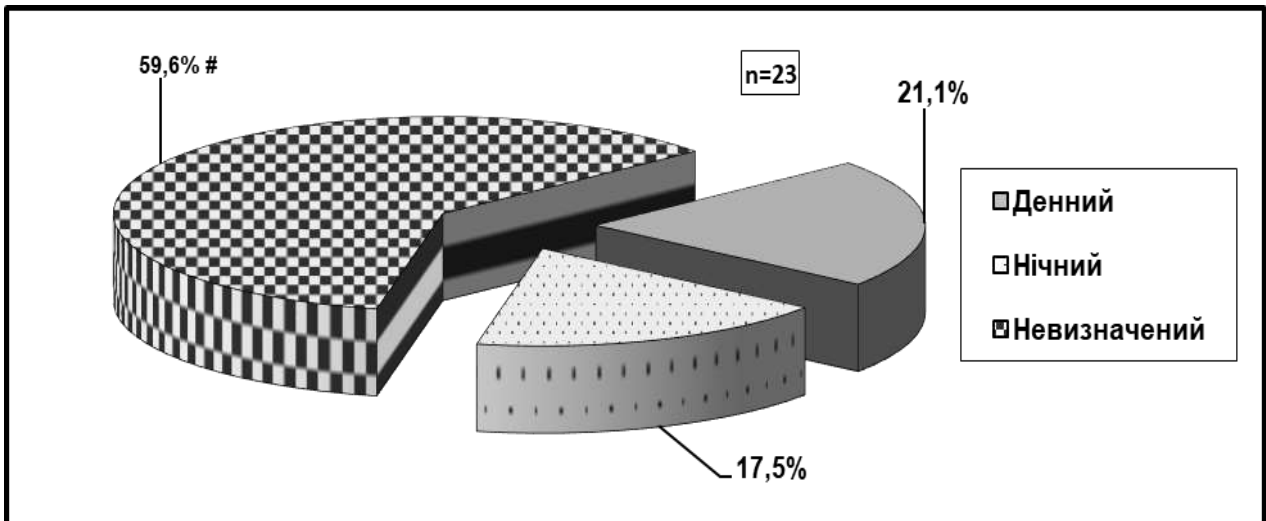


Рисунок 4.2 – Циркадний профіль SE у вагітних із ПМК

Примітка. # – достовірність різниці відсотків у порівнянні з денним і нічним профілем,  $p < 0,05$ .

Таким чином, аналіз характеру та структури аритмій у вагітних із ПМК показав, що ПМК із ознаками МР асоціюється з порушеннями серцевого ритму та ознаками електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків, а саме зростанням частоти реєстрації ШЕ та добової кількості ШЕ високих градацій, збільшенням частоти добової реєстрації SE, кількості та максимальної тривалості епізодів СТ. У вагітних пацієнок із ПМК і ЕА в структурі циркадного профілю

аритмії значно переважав денний і невизначений профіль та наявність епізодів міграції передсердного ритму, що свідчило про домінування в них денної гіперсимпатикотонії, а наявність епізодів супресій/депресії сегменту ST, збільшення загальної тривалості альтернації зубця T та синдрому ранньої реполяризації шлуночків вказувало на метаболічні порушення в міокарді.

Оцінку систолічної та діастолічної функції серця проводили за результатами аналізу ЕхоКГ-дослідження в М-, В- та Д-режимах. При цьому встановлено, що у вагітних із ПМК, в порівнянні зі здоровими вагітними, спостерігалися суттєві зміни лінійних та об'ємних структур серця, що супроводжувалось достовірними змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки (табл. 4.4). Так, у цих пацієнток виявляли достовірне збільшення товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) (8,8 мм проти 8,0 мм,  $p < 0,05$ ), діаметра аорти (dA) (29,6 мм проти 27,4 мм,  $p < 0,05$ ), розмірів ЛП (35,6 мм проти 30,0 мм,  $p < 0,001$ ) та ПШ (31,0 мм проти 22,7 мм,  $p < 0,001$ ), правого передсердя (ПП) (31,0 мм проти 21,4 мм,  $p < 0,001$ ), що супроводжувалось достовірним збільшенням маси та індексу маси лівого шлуночка ( $105,9 \text{ г/м}^2$  проти  $95,7 \text{ г/м}^2$ ). Одночасно у цих пацієнток в порівнянні зі здоровими вагітними зростали іКДР та іКСР, що супроводжувалось відносним, але достовірним зниженням фракції викиду лівого шлуночка (63,4 % проти 68,6 %). Така динаміка показників ЕХО-кардіограми свідчила про відносне зниження систолічної функції лівого шлуночка у вагітних з пролапсом мітрального клапана.

Одночасно у вагітних з ПМК в порівнянні зі здоровими вагітними відмічено збільшення часу раннього діастолічного наповнення (Tdec) (167,0 проти 147,0 мс,  $p < 0,001$ ) та ізовольометричного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) (71,4 проти 64,2 мс,  $p < 0,001$ ) та зменшення швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда ( $V_{cf}$ ) (1,20 проти  $1,24 \text{ с}^{-1}$ ,  $p < 0,001$ ), раннього діастолічного наповнення (VE) (0,69 проти  $0,77 \text{ м/с}$ ,  $p < 0,001$ ) і співвідношення швидкості раннього до швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ ( $V_E/V_A$ ) (1,81 проти 2,18,

$p < 0,001$ ), що свідчило про суттєве погіршення діастолічної функції серця у вагітних із пролапсом мітрального клапана.

Таблиця 4.4 – ЕхоКГ-параметри у вагітних із пролапсом мітрального клапана з та без екстрасистолічної аритмії

Показники	Здорові вагітні (n=26)	Вагітні з ПМК без ЕА (n=55)	Вагітні з ПМК і ЕА (n=57)	$p_1$	$P_2$	$p_3$
ТМШПД, мм	9,1 (8,0; 10,0)	9,3 (8,1; 9,9)	9,8 (8,3; 10,5)	0,97	<0,05	<0,05
іММЛШ, г/м <sup>2</sup>	95,7 (79,6; 112,4)	105,9 (82,4; 115,2)	117,4 (90,2; 133,0)	0,32	<0,05	<0,05
dA, мм	27,4 (26,3; 29,8)	29,6 (27,0; 33,0)	30,3 (27,0; 33,0)	<0,05	<0,05	0,83
ЛП, мм	30,0 (29,0; 33,5)	35,6 (33,0; 38,5)	36,7 (33,0; 38,0)	<0,001	<0,001	0,77
ПП, мм	21,4 (18,3; 23,8)	31,0 (27,0; 31,0)	32,2 (28,0; 32,0)	<0,001	<0,001	0,80
ПШ, мм	22,7 (21,8; 23,6)	31,0 (28,0; 32,0)	32,3 (29,5; 34,0)	<0,001	<0,001	<0,05
іКДР, мм/м <sup>2</sup>	26,0 (26,0; 28,5)	27,0 (24,6; 28,7)	27,8 (25,1; 28,3)	0,70	0,29	0,59
іКСР, мм/м <sup>2</sup>	16,0 (15,5; 17,9)	16,8 (15,7; 18,5)	18,9 (16,8; 19,4)	0,60	<0,05	<0,05
ФВ, %	68,6 (61,5; 70,2)	63,4 (60,1; 71,3)	58,1 (54,4; 61,2)	<0,05	<0,05	<0,05
$V_{cf}$ , с <sup>-1</sup>	1,24 (1,20; 1,28)	1,20 (1,16; 1,22)	1,14 (1,08; 1,22)	<0,05	<0,001	<0,05
$V_E$ , м/с	0,77 (0,72; 0,86)	0,69 (0,60; 0,71)	0,67 (0,60; 0,78)	<0,001	<0,05	0,43
$V_A$ , м/с	0,35 (0,30; 0,39)	0,39 (0,32; 0,42)	0,41 (0,36; 0,44)	0,16	0,069	0,44
$V_E / V_A$	2,18 (1,94; 2,40)	1,81 (1,67; 2,00)	1,67 (1,56; 2,24)	<0,001	<0,05	0,54
Tdec, мс	147,0 (145,0; 158,0)	167,0 (160,0; 174,0)	178,0 (158,0; 186,0)	<0,001	<0,001	<0,05
IVRT, мс	64,2 (58,4; 69,6)	71,4 (66,0; 76,4)	80,6 (68,8; 88,4)	<0,05	<0,001	<0,05

Примітка.  $p_1$  – достовірність результатів між контрольною групою та вагітними з ПМК без аритмій;  $p_2$  – між контрольною групою та вагітними з ПМК і аритміями;  $p_3$  – між вагітними з ПМК без аритмії та з екстра систолічною аритмією.

У пацієнток із ПМК та ЕА, в порівнянні зі здоровими вагітними, окрім цього реєстрували додаткове суттєве збільшення кінцево-систоличного розміру (КСР) ЛШ і його індексу (іКСР) (34,6 мм проти 31,3 мм і 18,9 8 мм/м<sup>2</sup> проти 16,8 мм/м<sup>2</sup> відповідно,  $p < 0,05$ ), товщини задньої стінки ЛШ (ТМд) (9,8 мм проти 9,1 мм,  $p < 0,05$ ) і величини індексу маси його міокарда (іММЛШ) (117,4 г/м<sup>2</sup> проти 95,7 г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ) та зменшення величини фракції викиду (ФВ) (58,1 % проти 68,6 %,  $p < 0,001$ ).

Відмітимо також додаткове посилення діастолічної дисфункції серця у вагітних з ПМК, ускладненим екстрасистоличною аритмією. Так, у них спостерігалось достовірне збільшення часу раннього діастолічного наповнення (Tdec) (178,0 мс проти 167,0 мс,  $p < 0,05$ ) та ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) (80,6 мс проти 71,4 мс,  $p < 0,05$ ) та зменшення швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда (Vcf) (1,14 с<sup>-1</sup> проти 1,20 с<sup>-1</sup>,  $p < 0,05$ ) і співвідношення швидкості раннього до швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ (VE/VA) (1,67 проти 1,81 проти 2,18,  $p < 0,001$ ).

В цілому, отримані дані свідчили, що в порівнянні зі здоровими вагітними, наявність ПМК асоціюється з суттєвими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки, які зумовлені початковими ознаками структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до формування дилатації шлуночків, структурного ремоделювання серця, дилатації передсердь, ознаками погіршення контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда, тобто розвивалась систоло-діастолічна дисфункція серця.

Важливо відмітити, що у пацієнток із ПМК, ускладненим ЕА порушення гемодинаміки, в порівнянні з групою вагітних з ПМК без ЕА та зі здоровими жінками, носили ще більш виражений характер. Отримані результати також продемонстрували, що наявність частоті екстрасистолії у хворих із ПМК асоціюється з більш вираженими порушеннями систолічної та діастолічної функції серця, які, можливо, і є гемодинамічними предикторами розвитку аритмій у вагітних із ПМК.

4.2 Особливості змін рівня електролітів крові, перекисного окиснення ліпідів та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією

Розвитку описаних в розділі 3 ускладнень вагітності могли сприяти низький рівень в плазмі крові цих пацієнток концентрації іонізованих мікроелементів та деяких вітамінів, необхідних для нормального розвитку плода і фізіологічного перебігу вагітності.

Аналіз рівня електролітів крові при різних морфологічних варіантах ПМК наведений в таблиці 4.5. Під час лабораторного біохімічного дослідження у вагітних із пролапсом мітрального клапана (ПМК), в порівнянні зі здоровими вагітними, спостерігали достовірне зменшення рівня  $Mg^{2+}$  (0,81 ммоль/л проти 0,89 ммоль/л,  $p < 0,001$ ) і співвідношення рівня  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$  в сироватці крові (0,43 проти 0,58,  $p < 0,05$ ) та збільшення рівня  $Ca^{2+}$  (1,88 ммоль/л проти 1,48 ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.5 – Аналіз рівня електролітів крові у вагітних із пролапсом мітрального клапана з та без порушень серцевого ритму

Електроліти плазми крові	Здорові вагітні (n=26)	Вагітні з ПМК без ЕА (n=29)	Вагітні з ПМК з ЕА (n=39)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
$Mg^{2+}$ , ммоль/л	0,89 (0,82; 0,92)	0,81 (0,72; 0,88)	0,71 (0,68; 0,80)	<0,001	<0,001	<0,05
$K^{+}$ , ммоль/л	4,65 (4,20; 5,00)	4,30 (3,90; 4,90)	4,10 (4,40; 5,00)	0,16	0,31	0,007
$Ca^{2+}$ , ммоль/л	1,48 (1,02; 2,14)	1,88 (1,10; 2,27)	2,12 (1,64; 2,46)	0,23	<0,05	0,06
$Mg^{2+}/K^{+}$	0,19 (0,18; 0,21)	0,18 (0,16; 0,21)	0,17 (0,14; 0,17)	0,23	<0,001	<0,001
$Mg^{2+}/Ca^{2+}$	0,58 (0,42; 0,83)	0,43 (0,33; 0,67)	0,35 (0,29; 0,43)	<0,05	<0,001	<0,05

Примітка. p<sub>1</sub> – достовірність результатів між контрольною групою і вагітними з ПМК без аритмій; p<sub>2</sub> – між контрольною групою і вагітними з ПМК з аритміями; p<sub>3</sub> – між хворими на ПМК без аритмій і вагітними з аритміями.

Отримані нами дані є свідченням того, що наявність ПМК, не ускладненого аритміями серця, у вагітних асоціюється з відносною гіпомагніємією. Аналогічну думку висловлювали і інші дослідники, які спостерігали зниження рівня іонів  $Mg^{2+}$  в сироватці крові в хворих із ПМК.

Аналогічна картина змін спостерігалась і при порівнянні даних в групі вагітних із варіантом ПМК та екстрасистолією і здоровими пацієнтками, за винятком того, що в них спостерігали також суттєве зменшення співвідношення  $Mg^{2+}/K^{+}$  в сироватці крові (0,15 проти 0,19,  $p < 0,001$ ). Одночасно у вагітних із ПМК і екстрасистоліями, на відміну від здорових вагітних, спостерігали ознаки суттєвої гіпомагніємії – зменшення рівня  $Mg^{2+}$  (0,71 ммоль/л проти 0,87 ммоль/л,  $p < 0,001$ ), співвідношення рівня  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$  (0,35 проти 0,57,  $p < 0,001$ ) та збільшення рівня  $Ca^{2+}$  (2,12 ммоль/л проти 1,48 ммоль/л,  $p < 0,05$ ). У свою чергу у вагітних із ПМК і екстрасистолією, у порівнянні з пацієнтками без аритмій, визначали ознаки суттєвої гіпомагніємії – зменшення рівня  $Mg^{2+}$  (0,71 ммоль/л проти 0,80 ммоль/л,  $p < 0,05$ ), співвідношення  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$  (0,35 проти 0,44,  $p < 0,05$ ).

Важливо відмітити той факт, що саме за показником  $Mg^{2+}/K^{+}$  визначалась суттєва різниця між хворими з різними морфологічними варіантами ПМК – у хворих із класичним ПМК, в порівнянні з хворими з неускладненим варіантом, визначали достовірне зменшення співвідношення  $Mg^{2+}/K^{+}$  в сироватці крові (0,15 проти 0,18,  $p < 0,05$ ). Отже, отримані дані наводять на думку, що саме порушення нормального балансу між іонами  $Mg^{2+}$  і  $K^{+}$  може слугувати маркером не лише порушень ритму серця, але й предиктором розвитку інших акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ПМК.

Отже, гіпомагніємію та зменшення співвідношення  $Mg^{2+}/K^{+}$  в сироватці крові можна розглядати як один із маркерів розвитку екстрасистолії у вагітних із ПМК на фоні НДСТ. Таким чином, аналіз рівня електролітів крові у вагітних із ПМК на фоні НДСТ свідчить про його асоціацію з відносною гіпомагніємією, а знижені співвідношення  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$  і  $Mg^{2+}/K^{+}$  в сироватці крові асоціюються з

розвитком аритмій у вагітних із ПМК. Враховуючи, що ознаки гіпомагніємії мали місце і у вагітних із ПМК без аритмій, слід думати про певний пороговий рівень цього показника, необхідний для розвитку ЕА. Так, згідно наших даних цей рівень складав 0,68-0,80 ммоль/л (табл. 4,5).

Пероксидному стресу на фоні активації автоімунного низько інтенсивного запального процесу відводять роль триггеру при передчасних пологах. Ці ж процеси відіграють ключову роль у морфо-функціональному стані ендотелію судин. Порушення окисно-відновної рівноваги само по собі, а також через ендотеліальну дисфункцію негативно впливає на перебіг вагітності, зокрема, на частоту та важкість розвитку перинатальних ускладнень, які пов'язані з плацентарною дисфункцією. Тому в даному дослідженні доцільним вважали також визначати зміну параметрів ПОЛ (МДА) та АОСЗ (церулоплазмін, SH-групи, каталаза, супероксиддисмутаза) та функціонального стану ендотелію за активністю ендотеліну-1 та концентрацією нітратів і нітритів у вагітних в різні терміни гестації.

У вихідному стані (в I триместрі вагітності) у жінок без ознак НДСТ з фізіологічним перебігом вагітності спостерігали помірну активацію процесів перекисного окиснення ліпідів з адекватною реакцією захисних ферментних і неферментних антиоксидантних систем. В процесі вагітності (в II-III триместрах гестації) у жінок контрольної групи (здорові вагітні) відмічено статистично недостовірні коливання або помірне зростання концентрації продуктів пероксидації (МДА) та достовірну активацію ферментного антиоксидантного захисту (табл. 4.6). Одночасно у вагітних з ПМК та ознаками НДСТ вже в I триместрі гестації мала місце достовірно більша активність окисних процесів (активність МДА зростала на 66,5 %), що, на нашу думку, було зумовлено неадекватною відповіддю на стрес та зниженою функціональною здатністю сполучної тканини. Недостатнім виявився і антиоксидантний ферментний та неферментний захист.

Таблиця 4.6. – Динаміка показників метаболізму сполучної тканини та активності системи ПОЛ-АОЗ у вагітних з НДСТ в різні терміни гестації (М ± m)

Показник		I триместр	II триместр	III триместр	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	1	3,48 ± 0,12	3,17 ± 0,23	2,74 ± 0,16			
	2	<u>5,23 ± 0,22</u>	<u>5,08 ± 0,31</u>	<u>5,64 ± 0,17</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	3	5,42 ± 0,26	5,26 ± 0,32	5,83 ± 0,23	>0,05	>0,05	<0,05
Церулоплазмін, мг/л	1	<u>172,4 ± 1,5</u>	<u>162,3 ± 2,6</u>	<u>174,3 ± 2,6</u>			
	2	194,8 ± 1,1	227,6 ± 1,5	241,3 ± 2,1	<0,05	<0,05	>0,05
	3	197,3 ± 1,3	215,4 ± 1,6	221,5 ± 1,9	<0,05	<0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль/100мл	1	<u>14,74 ± 0,12</u>	<u>15,18 ± 0,14</u>	<u>14,27 ± 0,15</u>			
	2	21,02 ± 0,21	25,57 ± 0,23	34,63 ± 0,22	>0,05	>0,05	>0,05
	3	23,17 ± 0,22	28,36 ± 0,26	36,13 ± 0,24	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, мккат/л	1	<u>11,32 ± 0,14</u>	<u>11,17 ± 0,12</u>	<u>10,16 ± 0,20</u>			
	2	13,36 ± 0,21	14,85 ± 0,13	15,91 ± 0,12	>0,05	>0,05	<0,05
	3	14,47 ± 0,17	16,68 ± 0,15	16,72 ± 0,11	<0,05	<0,05	<0,05
Супероксиддисмутаза, ум.од.	1	<u>28,61 ± 0,31</u>	<u>27,42 ± 0,34</u>	<u>26,16 ± 0,18</u>			
	2	32,43 ± 0,32	44,52 ± 0,22	49,37 ± 0,19	<0,05	<0,05	<0,05
	3	33,87 ± 0,27	46,69 ± 0,21	48,84 ± 0,23	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1, 2, 3 – відповідно показники у вагітних групи контролю (n=26), у групі з НДСТ та ПМК без аритмії (n=55) та ПМК з ЕА (n=57).							
Примітка 2. p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> – відповідно достовірність різниці між параметрами у I та II, у II та III і у I та III триместрах вагітності.							
Примітка 3. підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи контролю.							

Так, активність церулоплазміну, каталази та супероксиддисмутази в першому триместрі вагітності була нижчою на 11,5 %, 15,3 % і 11,8 %, а активність глутатіонової системи захисту – на 29,9 % відповідно. В II-III триместрах гестації концентрація малонового діальдегіду зростала, а спроможність систем антиоксидантного захисту знижувалась. Така клінічна ситуація дозволила окремим дослідникам стверджувати, що саме порушення певної критичної межі в балансі рівноваги між ПОЛ та АОСЗ, може стати пусковим механізмом передчасних пологів.

У вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненого екстра систолічною аритмією, протягом всієї вагітності спостерігали достовірно вищий рівень активації ПОЛ (концентрація продуктів перекисного окиснення зростала на 9,7 %). Одночасно



у групі цих вагітних активність антиоксидантних систем захисту в I-II триместрах зростала (ферментних систем на 9,1-9,5 % і не ферментних – на 9,6 %), а в III триместрі їх активність знижувалась на 10 % в порівнянні з групою вагітних з ПМК не ускладненим порушеннями ритму серця.

Таким чином, у вагітних з ПМК та синдромом НДСТ вже в I триместрі гестації спостерігається виражена активація процесів перекисного окиснення ліпідів на фоні недостатнього антиоксидантного захисту ферментних та не ферментних систем, які посилюються в II-III триместрах вагітності. У вагітних з ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією, діагностується суттєво більш виражене порушення рівноваги в роботі системи ПОЛ-АОЗ, в I-II триместрах вагітності переважають процеси активації перекисного окиснення, а в III триместрі суттєво знижується ферментний і не ферментний антиоксидантний захист. Вказані порушення рівноваги в роботі системи ПОЛ-АОЗ є загрозою перинатальних ускладнень, а при досягненні критичних рівнів на фоні зниженої функціональної здатності сполучної тканини може стати пусковим механізмом для передчасних пологів або розвитку інших перинатальних ускладнень.

Перспективним завданням також було дослідити особливості регуляції ендотеліальної функції мікросудин у вагітних з НДСТ, ПМК та наявністю і відсутністю екстрасистолічної аритмії. При цьому встановлено, що у вихідному стані показники функціонального стану ендотелію у всіх вагітних з ПМК та частою екстрасистолією і без аритмії достовірно не відрізнялись між собою, але були суттєво порушені в порівнянні з референтними даними у здорових вагітних контрольної групи (табл. 4.7).

Так, у групі вагітних з НДСТ та ПМК без ЕА в порівнянні зі здоровими вагітними відмічено суттєве (майже дворазове) зростання в плазмі крові концентрації ендотеліну-1 та відповідне зниження (в 1,7 рази) рівня синтезу нітратів та нітритів, а загальний вміст метаболітів оксиду азоту знижувався на 35,0 %. Отримані дані свідчили про виражені порушення ендотеліальної функції

мікросудинного русла у вагітних з ПМК. Ще більш вираженою ендотеліальна дисфункція виявилась у групі вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією. Концентрація ендотеліну-1 у них зростала на 52 %, а рівень синтезу метаболітів оксиду азоту знижувався на 40,1-33,8 %.

Таблиця 4.7 – Показники вмісту ендотеліну-1 та метаболітів оксиду азоту в плазмі крові у вагітних з ПМК з та без екстрасистолічної аритмії ( $M \pm m$ )

Показники		Вихідні значення	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Ендотелін-1, нг/мл	1	0,46 ± 0,03	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,88 ± 0,03	<0,05	>0,05	>0,05
	3	0,87 ± 0,05	<0,05	<0,05	>0,05
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	1	11,46 ± 0,34	>0,05	>0,05	>0,05
	2	6,87 ± 0,42	<0,05	>0,05	>0,05
	3	6,65 ± 0,43	>0,05	<0,05	<0,05
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	1	25,46 ± 0,53	>0,05	>0,05	>0,05
	2	16,85 ± 0,46	<0,05	<0,05	>0,05
	3	16,86 ± 0,43	<0,05	<0,05	>0,05
NO <sub>e</sub> , мкмоль/л	1	35,92 ± 0,37	>0,05	>0,05	>0,05
	2	23,74 ± 0,42	<0,05	>0,05	>0,05
	3	23,36 ± 0,42	<0,05	<0,05	>0,05
Примітка 1.1, 2,3 – відповідно показники у здорових вагітних, в дослідній групі вагітних з ПМК і ЕА та в групі вагітних з ПМК без ЕА;					
Примітка 2. p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> та p <sub>3</sub> – відповідно достовірність різниці між параметрами в групі контролю та вагітними з ПМК і ЕА; в групі контролю та вагітними з ПМК без ЕА; та вагітними з ПМК з ЕА і без ЕА.					

Таким чином, отримані результати дослідження функціонального стану ендотеліальної функції судин у вагітних із фенотиповими ознаками НСТД, ПМК та екстрасистолічною аритмією дозволяють зробити заключення, що у більшості випадків дана патологія протікала на фоні значної ендотеліальної дисфункції мікросудинного русла, що могло супроводжуватись суттєвим погіршенням акушерської ситуації у цих вагітних.

### *Резюме*

Зміни клінічного стану ССС у вагітних з НДСТ та ПМК, який ускладнювався екстрасистолічною аритмією, свідчать про значно частіший розвиток у них як симптомів аритмологічного характеру (епізоди серцебиття та відчуття перебоїв у роботі серця), так і ознак порушення вегетативного статусу (погана гіпервентиляція, непереносимість жару, вегетативні кризи).

ЕКГ-дослідження підтверджувало, що наявність порушень серцевого ритму у пацієток із ПМК асоціюється із ознаками гіперсимпатикотонії, “гіперфункції” міокарда та зростання гетерогенності реполяризації, що свідчило про порушення електричної стабільності міокарда. Одночасно у вагітних з ПМК достовірно зменшувалась тривалість діастолі шлуночків серця, що суттєво скорочувало час їх кровопостачання. У вагітних з ПМК та частою екстрасистолією відмічено ще більш прогресивне вкорочення тривалості діастолі шлуночків серця, що могло суттєво погіршувати кровопостачання міокарда та метаболічні процеси в ньому.

Аналіз характеру та структури аритмій за результатами ХМ у вагітних із ПМК показав, що ПМК із ознаками МР асоціюється з метаболічними порушеннями серцевої аритмією та ознаками електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків: а саме зі зростанням частоти реєстрації ШЕ та добової кількості ШЕ високих градацій.

За результатами ЕхоКГ-дослідження наявність ПМК у вагітних з НДСТ асоціюється з суттєвими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки, які зумовлені початковими (більшість показників не перевищували нормативних величин) ознаками структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до формування дилатації шлуночків з ознаками погіршення контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда, розвитком систоло-діастолічної дисфункції серця. У пацієток із ПМК, ускладненим ЕА, порушення гемодинаміки в порівнянні з групою вагітних з ПМК без ЕА та зі здоровими

жінками, носили ще більш виражений характер, що може бути гемодинамічним предиктором розвитку аритмій у вагітних із ПМК.

Додатковими патогенетичними ланками електро-фізіологічних порушень в роботі серця та розвитку аритмій і ознак систоло-діастолічної дисфункції серця можуть виступати зміни рівня електролітів крові, порушення рівноваги в системі антиоксидантного захисту та стану ендотеліальної функції судинного русла. При цьому отримані результати підтвердили визнаний факт гіпомагніємії та зменшення співвідношення  $Mg^{2+}/K^{+}$  в сироватці крові у вагітних із ПМК на фоні НДСТ. Більше того, було встановлено, що вираженість електролітних зрушень в плазмі крові вагітних можна розглядати як один із маркерів і тригерів розвитку екстрасистолії. Згідно наших даних аритмогенний рівень магнію складав менше 0,71 ммоль/л.

У вагітних з ПМК та синдромом НДСТ вже в I триместрі гестації спостерігається виражена активація процесів перекисного оиснення ліпідів на фоні недостатнього антиоксидантного захисту, які посилюються в II-III триместрах вагітності. У вагітних з ПМК, ускладненим ЕА, діагностується суттєво більш виражене порушення рівноваги в роботі системи ПОЛ-АОЗ, особливістю якого було суттєве переважання процесів активації перекисного окиснення в I-II триместрах вагітності та достовірне зниження антиоксидантного захисту в III триместрі.

Зміни в редокс-системах відобразились на функціональному стані ендотеліальної функції судин у вагітних із фенотиповими ознаками НСТД та ПМК. При цьому у групі вагітних з НДСТ та ПМК без ЕА в порівнянні зі здоровими вагітними відмічено суттєве (майже дворазове) зростання в плазмі крові концентрації ендотеліну-1 та відповідне зниження (в 1,7 рази) рівня синтезу нітратів та нітритів, а загальний вміст метаболітів оксиду азоту знижувався на 35,0 %. Ще більш вираженою ендотеліальна дисфункція виявилась у групі вагітних з ПМК та ЕА, концентрація ендотеліну-1 у них зростала на 52 %, а рівень синтезу метаболітів оксиду азоту знижувався на 40,1-33,8 %. Тобто у

більшості випадків дана патологія протікала на фоні значної ендотеліальної дисфункції мікросудинного русла, що могло суттєво погіршувати акушерську ситуацію у цих вагітних.

Отримані результати дозволяють зробити наступні висновки:

1. ПМК у вагітних із НДСТ асоціюється із суттєвими змінами процесів автоматизму, збудження та проведення в міокарді передсердь та шлуночків, зростання гетерогенності їх реполяризації та гіперфункції, про що свідчили суттєве збільшення ЧСС спокою, тривалості зубця Р, вольтажу QRS, величини дисперсії Р та інтервалу Q-T та одночасне зменшення тривалості діастоли шлуночків серця, що суттєво скорочувало час їх кровопостачання. У вагітних з ПМК та частою екстрасистолією відмічено ще більш прогресивне вкорочення тривалості діастоли шлуночків серця та погіршення метаболічних процесів в ньому. Порухення структури добової ЧСС з домінуванням денної гіперсимпатикотонії та наявність епізодів міграції передсердного ритму, депресії сегменту ST та збільшення загальної тривалості альтернації зубця Т можливо розглядати в якості ЕКГ-маркерів розвитку екстрасистолическої аритмії.

2. Наявність ПМК на фоні НДСТ асоціюється з суттєвими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки, які зумовлені початковими ознаками структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до погіршення контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда, тобто розвитком ознак систоло-діастолічної дисфункції серця. У пацієток із ПМК, ускладненим ЕА, порушення гемодинаміки носили ще більш виражений характер, асоціювалися з більш вираженими порушеннями систолічної та діастолічної функцій серця.

3. У вагітних із ПМК на фоні НДСТ виявлено гіпомагніємію та тенденцію до гіпокаліємії, які супроводжувались зменшенням співвідношення  $Mg^{2+}/K^{+}$  в сироватці крові. Одночасно у вагітних із ПМК і ЕА, на відміну від здорових вагітних, спостерігали ознаки суттєвої гіпомагніємії (0,71 ммоль/л проти 0,87 ммоль/л,  $p < 0,001$ ), зменшення співвідношення рівня  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$

(0,35 проти 0,57,  $p < 0,001$ ) та збільшення рівня  $\text{Ca}^{2+}$  (2,12 ммоль/л проти 1,48 ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

4. У вагітних з ПМК та синдромом НДСТ вже в I триместрі гестації спостерігається виражена активація процесів перекисного окиснення ліпідів на фоні недостатнього антиоксидантного захисту ферментних та не ферментних систем, які посилюються в II-III триместрах вагітності, причому, у вагітних з ПМК, ускладненим ЕА, діагностується суттєво більш виражене порушення рівноваги в роботі редокс-системи.

5. У групі вагітних з НДСТ та ПМК без ЕА в порівнянні зі здоровими вагітними відмічено дворазове зростання в плазмі крові концентрації ендотеліну-1 та відповідне зниження (в 1,7 рази) рівня синтезу нітратів та нітритів. Ще більш вираженою ендотеліальна дисфункція виявилась у групі вагітних з ПМК та ЕА, концентрація ендотеліну-1 у них зростала на 52 %, а рівень синтезу метаболітів оксиду азоту знижувався на 40,1-33,8 %, тобто, дана патологія протікає на фоні значної ендотеліальної дисфункції мікросудинного русла.

За результатами розділу опубліковано наукові праці автора [226, 227, 228, 229, 230, 231, 234, 235, 236, 237].

**РОЗДІЛ 5**

**ДИНАМІКА КЛІНІЧНОГО ТА АКУШЕРСЬКОГО СТАТУСУ У**  
**ВАГІТНИХ ІЗ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ**  
**ТКАНИНИ, ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ТА**  
**ЕКСТРАСИСТОЛІЧНОЮ АРИТМІЄЮ НА ТЛІ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ**  
**ТЕРАПІЇ**

Аналіз ефективності запропонованих програм лікування проведено у 70 вагітних із ПМК, неускладненого та ускладненого частою ШЕ і/або СЕ, яким, згідно запланованого дизайну дослідження, було призначено два варіанти терапії. За варіантами проведеного запропонованого лікування сформовано відповідні групи обстежених пацієнток.

Одним із основних завдань на першому етапі дослідження було визначення ефективності комплексної профілактики невиношування вагітності та лікування наявних ускладнень вагітності у пацієнток з НДСТ, пролапсом мітрального клапану та частою екстрасистолічною аритмією. Саме з цією метою проаналізовано кардіоцитопротекторну ефективність курсового лікування вітамінно-мінеральним комплексом емфетал по 1 таблетці 2 рази на добу двома курсами протягом 28 днів, що містить ретинолу ацетат – 0,4 мг, тіаміну гідрохлорид – 1,1 мг, рибофлавіну – 0,8 мг, кальцію пантотенат – 4,5 мг, піридоксину гідрохлорид – 1,5 мг, кислоти фолієвої – 200 мкг, ціанокобаламіну – 1,5 мкг, аскорбінової кислоти – 45 мг, холекальциферолу – 5 мкг (що відповідає добовій потребі вітаміну D3 в дозі 1500-2000 МО/добу),  $\alpha$ -токоферолу ацетату – 10,0 мг, нікотинамиду – 13,5 мг, біотину – 75 мкг, мікро- і макроелементи: кальцій – 160 мг, магній – 45 мг, залізо – 13,5 мг, цинк – 7,5 мг, марганець – 0,9 мг, мідь – 0,45 мг, йод – 100 мкг, молібден – 22,5 мкг, селен – 20 мкг, хром – 12,5 мкг та повністю відповідає добовій потребі для вагітних у вітамінах та мікроелементах за рекомендаціями ВООЗ, аргінін-карнітиновою сумішшю (тіворель, до складу якого входить 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину) у групах вагітних з НДСТ та

ПМК неускладненим аритмією (n=28) та ускладненим частою ШЕ і/або СЕ (n=42). У групі вагітних із ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією в якості антиаритмічного препарату використали селективний бета-адреноблокатор з ендотелійпротекторною властивістю – небіволол. Відповідно групами порівняння були 29 вагітних із НДСТ та ПМК без ЕА (II-A) та 39 вагітних з ПМК та ЕА (II-B), які в якості профілактичного лікування отримували лише базисну загальноприйнятну терапію.

Оцінка ефективності призначених програм терапії в усіх групах проводилась за результатами клінічного, акушерського та лабораторно-інструментального обстеження в кожному триместрі вагітності. Додатково антиаритмічний ефект лікування оцінювали позитивним у разі зникнення екстрасистолії або зменшення загальної кількості екстрасистол на 50 % за результатами добового моніторингу ритму серця.

5.1 Особливості перебігу вагітності, стану плода та новонародженого у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапана, які отримували комплексну терапію

Клінічний перебіг вагітності у обстежених групах відображено в табл. 5.1. Перебіг цієї вагітності був ускладненим у всіх жінок основної групи. У контрольній групі ускладнення при даній вагітності зустрічались в поодиноких випадках.

Аналізуючи перебіг гестаційного процесу у вагітних з ПМК та НДСТ, які отримували комплексну терапію, встановлено, що хоч ранній токсикоз і виникав у майже третини жінок (30,0 %), та більш важливе значення мала достовірно менша, порівняно із групою порівняння, частота розвитку преєклампсії (21,4 проти 45,6 %), а клінічні прояви раннього токсикозу відзначалися в терміні гестації 7-8 тижнів, і перебіг був не тривалим. Вагітні скаржились на незначну загальну слабкість, порушення апетиту, ранкову



нудоту, закрепи. Скарги на блювоту пред'являли лише 3 пацієнтки, її частота не перевищувала двох разів на добу та не супроводжувалась порушенням загального стану та електролітного балансу крові.

Таблиця 5.1 – Перебіг вагітності у жінок обстежених груп

Наслідки	Значення показника в групах обстежених, n (%)		
	Контрольна група (n=26)	Група порівняння (n=68)	Основна група (n=70)
Ранній токсикоз	1 (3,8 %)	26 (38,2 %)*	21 (30,0 %)*.**
Преєклампсія	-	31 (45,6 %)*	15 (21,4 %)*.**
Загроза раннього викидня	3 (11,5 %)	23 (33,8 %)*	13 (18,6 %) *.*.
Загроза пізнього викидня	1 (3,8 %)	19 (27,9 %)*	8 (11,4 %)*.**
Загроза передчасних пологів	2 (7,7 %)	25 (36,7 %)*	12 (17,1 %)*.**
ЩН	-	12 (17,6 %)*	6 (8,6 %)*, **
Анемія	2 (7,7 %)	11 (16,2 %)	5 (7,1 %)*.**
Дисфункція плаценти	3 (11,5 %)	38 (55,9 %)*	9 (12,9 %)*.**
СЗРП	-	13 (19,1 %)*	2 (2,9 %)*.**
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05); ** – статистично достовірні відмінності порівняно з групою порівняння (p<0,05).			

Загроза переривання вагітності в ранніх термінах мала місце в 13 (18,6 %) вагітних із ПМК та НДСТ, які отримували лікування вже з першого триместру вагітності, тоді як в групі порівняння невиношування вагітності спостерігали в кожній третій пацієнтки із ПМК та НДСТ. Контрольний показник не перевищував такий у популяції та становив 11,5 %. Загалом, у жінок з ПМК та НДСТ, які отримували запропоноване нами лікування вдалося майже вдвічі знизити показник невиношування в ранньому терміні вагітності, в тому числі і серед пацієнток із ЩН.

Загроза передчасних пологів у двічі менше виникала у вагітних із НДСТ і ПМК. що отримували запропоноване нами лікування – 12 (17,1 %) проти 25

(36,7 %) пацієток групи порівняння, що підтверджує необхідність лікування основного екстрагенітального захворювання підчас вагітності для зменшення його негативного впливу на розвиток акушерських та перинатальних ускладнень. При цьому нам не вдалось досягти контрольних показників – 7,7 % здорових вагітних.

Прееклампсія у вагітних основної групи виявлена у 15 (21,4 %) пацієток проти 31 (45,6 %) жінок із НДСТ та ПМК, які не отримували рекомендованої терапії ( $p < 0,05$ ). Ретельне спостереження за станом вагітних і своєчасна профілактика (метаболічна терапія, призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, вітамінів та мікроелементів) і лікування прееклампсії сприяли пізньому початку ускладнення та помірному перебігу захворювання. Тяжкість прееклампсії не залежала від провідного клінічного синдрому та не потребувала дострокового розродження за екстеними показаннями. Частота анемії вагітних у жінок з НДСТ та ПМК, які отримували рекомендавану нами терапію, не перевищувала такої в контрольній групі.

Під впливом лікування вдалось досягти контрольних показників у розвитку синдрому затримки росту плода (2,9 %) та частоти плацентарної дисфункції (ПД) – 12,9 % ( $p < 0,05$ ), що відповідно у 6,6 та 4,3 рази менше, ніж у вагітних групи порівняння. Отриманий результат можна пояснити тим, що запропонована терапія вагітних із ПМК та НДСТ попереджує патологічні зміни матково-плацентарної і плодової гемодинаміки, та сприяє нормальному забезпеченню транспортної, трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти.

Оцінку стану ФПК, що передбачала фетометрію, плацентографію та доплерометрію в основних судинах ФПК, які розглядали як маркери стабільності фетоплацентарної системи, проводили у всіх пацієток із ПМК та НДСТ які отримали запропоновану комплексну терапію протягом вагітності. Аналіз ехоструктури плаценти у вагітних основної групи показав, що у вагітних

із ПМК та НДСТ, які отримували лікування не спостерігалось виражених ознак передчасного дозрівання / старіння плаценти (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Частота стадій зрілості плаценти у вагітних із ПМК та НДСТ

Групи вагітних		Стадія зрілості плаценти за P.Grannum			
		0 стадія	I стадія	II стадія	III стадія
Здорові вагітні (n=26)	До 30 тиж	25 (96,1 %)	1 (3,9 %)	-	-
	31-34 тиж	2 (7,7 %)	11 (42,3 %)	13 (50,0 %)	-
	35-41 тиж	-	1 (3,8 %)	6 (23,1 %)	19 (73,1 %)
Група порівняння (n=68)	До 30 тиж	23 (33,8 %)	25 (36,8 %)	16 (23,5 %)	4 (5,9 %)
	31-34 тиж	-	7 (10,3 %)	52 (76,5 %)	9 (13,2 %)
	35-41 тиж	-	-	11 (16,2 %)	57 (83,8 %)
Основна група (n=70)	До 30 тиж	57 (81,4 %)	9 (12,9 %)	4 (5,7 %)	-
	31-34 тиж	3 (4,3 %)	18 (25,7 %)	49 (70,0 %)	-
	35-41 тиж	-	1 (1,4 %)	23 (32,9 %)	46 (65,7 %)

Тканина плаценти мала дрібнозернисту структуру з помірною звукопровідністю і чіткою базальною мембраною, незначні еховключення не впливали на загальну структуру плаценти, хоча середнє значення товщини плаценти було дещо більше за рахунок наявності поодиноких петрифікатів та ділянок помірно розширених міжворсинчатих просторів. Частота виявлення обвиття пуповини довкола шийї плода у вагітних основної групи із ПМК та НДСТ суттєво не відрізнялась від частоти в групі у здорових вагітних.

Проведення функціональних тестів діагностики стану плода у вагітних основної групи вказує на задовільний стан плода в усіх пацієток. В цілому оцінка біофізичного профілю плода у всіх вагітних жінок із ПМК та НДСТ, що отримували лікування, становила в межах 8-9 балів.

Сонографічні дослідження основних параметрів біофізичного профілю показало, що базальна частота серцевих скорочень (БЧСС) плода у вагітних основної групи, становила в середньому (138,2±1,1) уд/хв і достовірно не

відрізняється від контролю ( $p > 0,05$ ). Амплітуда миттєвих осциляцій (АМО) була достатньою, відмічали варіабельність ритму та відсутність децелерацій.

В усіх вагітних основної групи також вивчали показники кривих швидкостей кровообігу в маткових артеріях (МА), артеріях пуповини (АП), басейні середньої мозкової артерії плода (СМА) та церебро-плацентарний індекс (ЦПІ) (табл. 5.3). Доплерометрія швидкості кровоплину в артерії пуповини у вагітних основної групи відображала задовільний стан мікроциркуляції у плодовій частині плаценти. У вихідному стані у вагітних із ПМК та НДСТ групи порівняння в артерії пуповини виявляли середньо-резистентний кровоплин, при цьому систоло-діастолічний індекс становив  $1,74 \pm 0,15$ , індекс резистентності –  $0,61 \pm 0,06$  та пульсаційний індекс був в межах  $0,82 \pm 0,06$  та достовірно не перевищували відповідні параметри кровоплину в артерії пуповини групи контролю. Церебро-плацентарний індекс вірогідно не відрізнявся в групах. Патологічних змін кровотоку не виявлено не лише в артерії пуповини, а й в матковій та середній мозковій артерії плода.

Таблиця 5.3 – Показники плодового кровообігу у вагітних досліджуваних груп

Досліджувані судини	Показники кровообігу	Основна група (n=70)	Група порівняння (n=68)	Контрольна група (n=26)
Маткова артерія	PI	$0,96 \pm 0,06$	$1,36 \pm 0,08^*$	$0,89 \pm 0,04$
	RI	$0,44 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,07$	$0,43 \pm 0,05$
	C/D	$1,82 \pm 0,09$	$2,34 \pm 0,12^*$	$1,75 \pm 0,11$
Артерія пуповини	PI	$0,82 \pm 0,06$	$1,08 \pm 0,06^*$	$0,71 \pm 0,04$
	RI	$0,61 \pm 0,06$	$0,79 \pm 0,04^*$	$0,58 \pm 0,05$
	C/D	$1,74 \pm 0,15$	$3,17 \pm 0,14^*$	$1,63 \pm 0,12$
Басейн СМА	PI	$1,65 \pm 0,12$	$2,09 \pm 0,09^*$	$1,59 \pm 0,14$
	RI	$0,78 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,05$
	C/D	$3,10 \pm 0,08$	$4,62 \pm 0,16^*$	$2,78 \pm 0,12$
ЦПІ		$2,12 \pm 0,05$	$1,94 \pm 0,08^*$	$2,24 \pm 0,06$
Примітка. * – позначені дані достовірно відрізняються від групи контролю ( $p < 0,05$ ).				

Загалом, аналіз параметрів доплерометрії в судинах системи «матиплацента-плід» не виявив порушення кровотоку в основній клінічній групі вагітних із ПМК та НДСТ, які отримували рекомендовану нами терапію.

Таким чином, наведені дані свідчать, що призначення запропонованої комплексної терапії протягом вагітності у жінок із ПМК та НДСТ сприяє попередженню розвитку патологічних змін у плаценті, обумовлених порушеннями обмінних процесів, викликаних неспецифічною дисплазією сполучної тканини та гемодинамічними порушеннями при ПМК.

Аналіз результатів перебігу пологів та їх наслідки для матері та плода у жінок із ПМК та НДСТ основної групи показав, що більшість пацієнток народили через природні пологові шляхи – 84,3 %. У решти 11 (15,7 %) роділь показаннями до оперативного розродження були аномалії пологової діяльності, первинна чи вторинна слабкість пологової діяльності – 11,4 %; обструктивні пологи – 2,9 %, дистрес плода – 8,6 % (табл. 5.4). Варто зазначити, що частка патологічних пологів не перевищувала таку у групі контролю та достовірно відрізнялась від відповідних показників у групі порівняння.

У роділь з НДСТ та ПМК, які отримували запропоновану нами терапію протягом вагітності відмічено достовірне зниження кількості передчасних пологів в порівнянні з групою вагітних, яким проводилось загальноприйнята терапія 6 (8,6 %) проти 26,5 %. Одним із ускладнень пологів було допологове або раннє вилиття навколоплідних вод: у пацієнток із ПМК та НДСТ це ускладнення зустрічалось в 14,0 % випадків, що було вдвічі більше від даних у контрольної групи – 7,7 % та на третину менше, ніж у вагітних із НДСТ та ПМК, які не отримували лікування основного захворювання. Клінічно невідповідність голівки плоду і тазу матері була діагностована лише у 2 (2,9 %) роділь основної групи та у 7 (10,3 %) вагітних групи порівняння. Планового оперативного родорозрішення у групі жінок з НДСТ та ПМК заслуговував рубець на матці у однієї жінки. Ургентне розродження шляхом операції кесарського розтину в термінових пологах виконано з приводу фетального

дистресу, обструктивних пологів, передчасного відшарування нормально розміщеної плаценти та слабкості пологової діяльності, що не піддавалася медикаментозній корекції.

Таблиця 5.4 – Структура і частота ускладнень пологів у жінок із ПМК та НДСТ (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)		
	Основна група (n=70)	Група порівняння (n=68)	Контрольна група (n=26)
Передчасні пологи	6 (8,6 %)	18 (26,5 %)	-
Швидкі/стрімкі пологи	5 (7,1 %)	15 (22,1 %)	2 (7,7 %)
Аномалії пологової діяльності	8 (11,4 %)*	22 (32,4 %)*	-
Дистрес плода	6 (8,6 %)	12 (17,6 %)	-
ПРПО	14 (14 %)	14 (20,6 %)*	2 (7,7 %)
Обструктивні пологи	2 (2,9 %)	7 (10,3 %)	-
Кесарів розтин	11 (15,7 %)	20 (29,4 %)*	3 (11,5 %)
Пологовий травматизм матері (розриви шийки матки, піхви, промежини)	4 (5,7 %)	25 (36,8 %)*	3 (11,5 %)
Пологовий травматизм плода (кефалогематома, перелом ключиці)	-	4 (5,9 %)	-
Розходження лона	-	5 (7,4 %)	-
Щільне прикріплення плаценти	3 (4,3 %)	5 (7,4 %)	-
Кровотеча в пологах та післяпологовому періоді	1 (1,4 %)	6 (8,8 %)	-
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).			

Загалом, відносний ризик екстреного оперативного родорозрішення шляхом кесарського розтину у жінок з НДСТ основної групи був дещо нижчим в порівнянні з нелікованими вагітними. При виборі способу розродження у хворих з порушеннями ритму серця перевага надавали пологам через природні пологові шляхи з адекватним знеболенням.

У післяпологовому періоді аномалії відділення і виділення посліду відмічали лише у 3 (4,3 %) пацієток основної групи з НДСТ, що в 1,7 рази менше, ніж у групі порівняння. Даного ускладнення не зустрічалось у вагітних контрольної групи. У післяпологовому періоді в жодної пацієтки основної групи не спостерігали гіпотонічних кровотеч, які в післяпологовому періоді частіше за все обумовлені порушенням скоротливої діяльності матки і/або змінами судинної системи. Лише у 4 (5,7 %) породіль основної групи пологи ускладнилися розривами піхви, промежини і шийки матки, а частота пологового травматизму була навіть менша у порівнянні з контролем, що можна пояснити застосуванням профілактичних заходів та більш ретельним і бережним веденням пологів у пацієток основної групи.

Таким чином, встановлено позитивний клінічний ефект рекомендованого нами лікування на перебіг вагітності та пологів. В процесі такого лікування досягнуто зменшення частоти і тяжкості ускладнень у матері та плода осіб основної групи в 2,14 разів в порівнянні з вагітними, які отримували загальноприйнятту терапію.

Вивчення стану новонароджених від матерів із НДСТ та ПМК, які отримували рекомендоване нами лікування протягом вагітності показало, що всього народилося 70 живих дітей, з них недоношених – 6 (8,6 %), що достовірно не перевищувало рівень недоношених в загальній популяції – 5,6 % (статистика ВООЗ, 2019).

Маса новонароджених дітей від матерів із ПМК та НДСТ основної групи в середньому становила  $(3354 \pm 100)$  г, ріст в середньому становив  $(52,1 \pm 1,7)$  см. Маса недоношених дітей у пацієток з ПМК та НДСТ склала від 2080 до 2460 г (в середньому  $(2260 \pm 60)$  г), ріст недоношених дітей у жінок з НДСТ відповідав терміну гестації, в якому відбулись передчасні пологи. Мала маса щодо терміну гестації встановлена у 5 (7,4 %) новонароджених. При цьому 13 (18,6 %) дітей народилося з масою понад 3500 грамів (табл. 5.5). Маса новонароджених у жінок основної групи у відсотковому співвідношенні

достовірно не відрізнялась від контрольної (в середньому  $(3510,3 \pm 51,3)$  г), що свідчить про задовільну роботу фетоплацентарного комплексу протягом усієї вагітності у цих жінок. Зіставляючи отримані результати, слід відмітити, що маса тіла новонароджених, матері яких отримували рекомендоване лікування протягом вагітності, була на 341,8 г ( $p < 0,05$ ) вищою.

Таблиця 5.5 – Розподіл за масою тіла новонароджених у обстежених групах жінок

Маса тіла (г)	Основна група, n=70		Група порівняння, n=68		Контрольна група, n=26	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Менше 2100	1	1,5	6	8,8	-	-
2100-2500	5	7,1	15	22,1	-	-
2501-3000	19	27,1	19	27,9	3	11,5
3001-3500	32	45,7	25	36,8	9	34,6
3501-4000	11	15,7	3	4,4	12	46,2
Більше 4001	2	2,9	-	-	2	7,7

Таким чином, застосування запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів забезпечило народження дітей з кращими антропометричними даними, без асфіксії та швидкою адаптацією до позаутробного життя.

Комплексна оцінка стану новонародженого у жінок із ПМК та НДСТ основної групи склала за шкалою Апгар на 1 хвилині в середньому  $(8,7 \pm 0,6)$  бала, а на 5 хвилині –  $(8,8 \pm 0,3)$  бала. У немовлят не спостерігали порушень компенсаторно-адаптаційних можливостей, дітки були активні, жваві, з добре вираженими основними рефлексами, спокійним сном. У діток матерів основної групи не виявлено вроджених аномалій розвитку. Лише у трьох новонароджених малюків спостерігали функціональний шум в ділянці серця, який проходив до 4 доби. У жодного малюка не підтверджено вад серця.



Отже, індивідуальний підбір профілактичних і лікувальних заходів у пацієнток із НДСТ та ПМК сприяв мінімалізації впливу основного захворювання на плацентарний кровообіг та розвиток плода, зниженню частоти ускладненого перебігу вагітності та пологів, патологічного стану здоров'я новонароджених дітей.

Для підтвердження позитивного впливу рекомендованого нами лікування на метаболізм сполучної тканини нами проведено контрольне повторне визначення біомаркерів сполучної тканини у крові – трансформуючого фактору росту  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) та вимірювання у сечі концентрації оксипроліну перед пологами (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Показники ТФР- $\beta 1$  та оксипроліну у вагітних із фенотиповими ознаками НСТД та ПМК

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)			
	Група порівняння (n=68)		Основна група (n=70)	Контрольна група (n=26)
	вагітні з НДСТ, ПМК без ЕА (n=29)	вагітні з НДСТ, ПМК та ЕА (n=39)		
ТФР- $\beta 1$ , нг/мл	39,94 $\pm$ 1,16*	27,68 $\pm$ 1,12*	32,94 $\pm$ 1,12	34,56 $\pm$ 1,24
Оксипролін сечі, мг/добу	24,82 $\pm$ 0,48*	25,56 $\pm$ 0,88*	22,37 $\pm$ 0,65	22,65 $\pm$ 0,45
Примітка. * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).				

У вагітних із фенотиповими ознаками НСТД та ПМК, які отримували розроблену комплексну терапію, спостерігається помірне зниження концентрації ТФР- $\beta 1$  – (32,94  $\pm$  1,12) нг/мл порівняно з показниками вагітних контрольної групи (p>0,05) та нормалізація рівня оксипроліну сечі, який є маркером катаболізму сполучної тканини – (22,37  $\pm$  0,65) мг/добу (в групі контролю – 22,65  $\pm$  0,45).

Отже, у вагітних із фенотиповими ознаками НСТД та ПМК застосування рекомендованого нами аргінін-карнітинового комплексу у поєднанні з вітамінно-мінеральним комплексом сприяє нормалізації метаболізму сполучної тканини (СТ), сповільненню процесів розпаду колагену, що супроводжується достовірним зменшенням акушерських і перинатальних ускладнень у таких жінок.

5.2 Кардіоцитопротекторна та антиаритмічна ефективність лікувального комплексу (емфеталу, тіворелю та небівололу) у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, пролапсом мітрального клапану та екстрасистолічною аритмією.

Для визначення клінічної ефективності курсової терапії емфеталом і тіворелем та їх впливу на морфо-функціональний стан серцево-судинної системи і змін центральної та периферичної гемодинаміки у вагітних з фенотиповими ознаками НДСТ та ПМК, ускладненим та неускладненим екстрасистолічною аритмією, нами проведено порівняльний аналіз клінічних проявів та інструментальних параметрів ЕКГ, Ехо-КГ та холтерівського моніторингу ритму серця в окремих групах вагітних до та після завершення курсу лікування, а також у ранньому післяпологовому періоді.

Клінічна ефективність курсового лікування аргінін-карнітиновою сумішшю на фоні базисної підтримуючої терапії виявилась достатньо високою. Так, частота діагностики вегето-судинних та аритмогенних проявів хвороби у вагітних з НДСТ та ПМК із та без ЕА значно зменшилась (табл. 5.7), що проявилось достовірним зниженням кардіалгій, зникненням відчуття серцебиття та перебоїв у роботі серця, метеозалежності та поганої переносимості жару або холоду, частоти вегетативних кризів з вираженими головними болями. Слід відмітити більш виражену клінічну ефективність курсового лікування тіворелем у групі вагітних з ПМК, неускладненим ЕА, в яких частота вказаних клінічних

проявів хвороби знижувалась в 3-5 разів. Зауважимо також, що у вагітних цієї групи зник такий прояв серцевої слабкості як підвищена стомлюваність і загальна слабкість.

Таблиця 5.7 – Динаміка змін суб'єктивного статусу у вагітних з ПМК, ускладненого та неускладненого ЕА під впливом різних варіантів лікування

Основні скарги	Вагітні з ПМК без ЕА (n=57)			Вагітні з ПМК та ЕА (n=81)		
	ПА (n=29)	ІА (n=28)	p	ІБ (n=39)	ІБ (n=42)	p
Кардіалгія	17 (58,6 %)	9 (32,1 %)	<0,05	33 (84,6 %)	3 (7,1 %)	<0,05
Відчуття серцебиття	15 (51,7 %)	0	<0,05	36 (92,3 %)	3 (7,1 %)	<0,05
Відчуття перебоїв у роботі серця	5 (17,2 %)	0	<0,05	37 (94,9 %)	5 (11,9 %)	<0,05
Підвищена втомлюваність	25 (86,2 %)	0	<0,05	38 (97,4 %)	5 (11,9 %)	<0,05
Гіпервентиляційні прояви	17 (58,6 %)	12 (42,9 %)	>0,05	34 (87,2 %)	2 (4,8 %)	<0,05
Цефалгія	16 (55,2 %)	6 (21,4 %)	<0,05	25 (64,1 %)	2 (4,8 %)	<0,05
Запаморочення	4 (13,8 %)	0	<0,05	18 (46,2 %)	1 (2,9 %)	<0,05
Метеочутливість	26 (89,7 %)	18 (64,3 %)	<0,05	34 (87,2 %)	5 (11,9 %)	<0,05
Погана переносимість жару або холоду	19 (65,5 %)	14 (50,0 %)	>0,05	30 (76,9 %)	4 (9,5 %)	<0,05
Вегетативні кризи	11 (37,9 %)	5 (17,9 %)	<0,05	25 (64,1 %)	4 (9,5 %)	<0,001

Примітка 1. p – відповідно достовірність різниці між даними основної та групи порівняння.  
Примітка 2. Різниця між відсотками в різних групах, розрахована за критерієм  $\chi^2$ .

В той же час, у вагітних із ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією частота симптомів аритмії та вегетативної дистонії під впливом лікування аргінін-карнітиновою сумішшю також суттєво знижувалась, але у великої

частини цих пацієнток (у понад 50 %) залишались клінічні прояви як аритмії, так і, особливо важко суб'єктивно переносимих симптомів вегето-судинної дистонії (серцебиття та відчуття перебоїв у роботі серця, легенева гіпервентиляція, метеочутливість, вегетативні кризи та підвищена втомлюваність), що обґрунтувало необхідність у цієї групи вагітних додаткової терапії бета-адреноблокатором небівололом. Застосування цієї комбінованої терапії супроводжувалось вираженим антиаритмічним ефектом, у вагітних з екстрасистолічною аритмією зникали відчуття серцебиття і перебоїв в роботі серця, відчуття задишки в спокої, запаморочення. Включення в комплексну терапію небівололу супроводжувалось також суттєвим зниженням проявів нейровегетативних проявів хвороби. Так у вагітних цієї групи достовірно знижувалась частота серцевих і головних болей (у понад 10 разів), гіпервентиляції легень і запаморочень (у понад 15 разів), вегето-судинних кризів (у понад 6 разів).

Таким чином, у вагітних з НДСТ та ПМК, неускладненим ЕА, курсове лікування вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексом давало достатньо виражений клінічний ефект. Разом з тим, таке лікування виявилось недостатньо ефективним для лікування проявів ПМК, ускладненого екстрасистолічною аритмією та вегето-судинною дистонією, що обґрунтувало доцільність додаткового використання у вагітних цієї групи селективного бета-адреноблокатора з судинноділяючою властивістю – небівололу. Таке комбіноване лікування дозволило знизити клінічні прояви аритмічного та вегето-судинного синдромів у 95 % випадків.

Аналіз курсової терапії емфеталом і тіворелем та їх впливу на показники ЕКГ свідчив (табл. 5.8), що застосування препаратів суттєво не впливало на зменшення величини ЧСС у вагітних з ПМК як без ЕА, так і з аритмією (на 1,4 та 1,9 %,  $p > 0,05$ ), тривалість та дисперсію зубця Р (dP) (відповідно в групах без та з ЕА на 2,4 і 3,2 % та 6,6 і 4,8 % ,  $p > 0,05$ ), дисперсію інтервалу Р-Q (dP-Q) (на 5,6 і 5,2 %,  $p > 0,05$ ) і тривалість коригованого інтервалу Q-T (Q-Tc) (на 1,2 і 2,1 %,  $p > 0,05$ ), але суттєво не впливало на тривалість інтервалу Т-Р.

Таблиця 5.8 – Динаміка ЕКГ-параметрів у вагітних з пролапсом мітрального клапана з та без екстрасистолічної аритмії під впливом різних варіантів лікування

Показники ЕКГ	Здорові вагітні (n=26)	Вагітні з ПМК без ЕА (n=57)		Вагітні з ПМК та ЕА (n=81)		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
		ПА (n=29)	ІА (n=28)	ІБ (n=39)	ІБ (n=42)			
ЧСС / хв <sup>-1</sup>	70,2 (62,8; 75,8)	76,4 (69,0; 78,0)	75,3 (69,0; 78,0)	84,3 (78,0; 88,0)	64,8 (58,0; 78,0)	0,35	<0,05	<0,05
P, мс	80,0 (70,0; 100,0)	84,0 (70,0; 100,0)	82,0 (70,0; 100,0)	92,0 (80,0; 100,0)	72,0 (70,0; 100,0)	0,07	<0,05	<0,05
P-Q, мс	148,0 (140,0;157,5)	142,0 (140,0; 150,0)	145,0 (138,0; 150,0)	136,0 (130,0;160,0)	156,0 (140,0;160,0)	0,06	<0,05	<0,05
Q-Tс, мс	350,0 (312,5; 360,0)	360,0 (320,0;380,0)	360,0 (320,0;380,0)	380,0 (360,0; 390,0)	350,0 (330,0; 370,0)	0,06	-	<0,05
T-P, мс	357 (330,0;370,0)	283 (270,0;310,0)	292 (280,0;320,0)	196 (180,0;230,0)	420 (390,0;440,0)	<0,05	<0,05	<0,05
QRS, мс	64,0 (50,0; 90,0)	75,0 (60,0; 90,0)	70,0 (60,0; 90,0)	84,0 (60,0; 100,0)	76,0 (60,0; 90,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Частота порушень внутрішньо-шлуночкового проведення, n	3 (11,5 %)	14 (24,6 %)	4 (14,3 %)	22 (27,2 %)	8 (19,0 %)	0,58	>0,05	>0,05
Частота порушень реполяризації шлуночків, n	3 (11,5 %)	20 (35,1 %)	6 (21,4 %)	26 (32,1 %)	4(9,5 %)	<0,05	>0,05	<0,05

Примітка 1. Порівняння відносних величин (відсотків) проведено за допомогою критерію  $\chi^2$ .  
Примітка 2. p<sub>1</sub> – достовірність результатів між контрольною групою і вагітними з ПМК без аритмій після лікування, p<sub>2</sub> – між контрольною групою і вагітними з ПМК та ЕА після лікування та p<sub>3</sub> – між вагітними з ПМК без ЕА і вагітними з аритміями після відповідного курсу лікування.

Окрім того, лікування емфеталом та тіворелем призводило до достовірного зменшення тривалості шлуночкового комплексу QRS (на 6,7 і 7,2 %,  $p < 0,05$ ), частоти порушень внутрішньошлуночкового проведення та порушень реполяризації шлуночків (відповідно на 10,3 і 13,7 %,  $p < 0,05$ ).

При цьому зауважимо, що під впливом даного лікування більшість електрофізіологічних показників серця у вагітних з ПМК без ЕА відновлювались до відповідних даних у здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, тобто завдяки фармакологічним властивостям обраних засобів досягнуто їх ефективного впливу на нормалізацію тривалості електричної систоли серця, зниження частоти порушень внутрішньошлуночкового проведення та частоти порушень реполяризації шлуночків, що, можливо, додатково сприяло суттєвому зменшенню частоти реєстрації шлуночкової екстрасистоїї у вагітних з ПМК.

Разом з тим зауважимо, що курсове лікування емфеталом і тіворелем суттєво не впливало на частоту серцевих скорочень та частоту реєстрації суправентрикулярних екстрасистол, що в подальшому обґрунтовувало додаткове призначення таким вагітним селективного бета-адреноблокатора небівололу. Як видно з таблиці 5.8 у вагітних цієї групи (ІБ) під впливом комплексного лікування досягнуто нормалізації частоти серцевих скорочень та достовірного зменшення тривалості і дисперсії зубця Р (відповідно на 21,7 і 41,0 %), електричної систоли (на 7,9 %) та тривалості шлуночкового комплексу QRS (на 9,7 %). Одночасно у вагітних цієї групи суттєво подовжувалась тривалість діастоли шлуночків (часу інтенсивного кровопостачання міокарда) та знижувалась частота порушень реполяризації шлуночків (на 22,6%), що свідчило не лише про антиаритмічні властивості небівололу, але й про його виражений нормалізуючий вплив на метаболічні процеси в міокарді. Завдяки зазначеним фармакологічним властивостям небівололу у групі вагітних з ПМК, ускладненого екстра систолічною аритмією, які отримували також емфетал і тіворель, нормалізації досліджуваних параметрів ЕКГ досягнуто у 88,1 % випадків (у 37 із 42 пацієнток).

Таким чином, проведений аналіз спостережень показав, що у вагітних з ПМК терапія емфеталом і тіворелем супроводжується позитивним хроно- і дромотропним ефектами з переважним впливом на електрофізіологічні властивості міокарда шлуночків, про що свідчили вкорочення тривалості комплексу QRS, електричної систоли (коригованого інтервалу Q-T) та дисперсії інтервалу Q-T і комплексу QRS. Відмічені зміни також свідчили, що таке лікування позитивно впливає на електрофізіологічні властивості міокарда шлуночків та шлуночковий ектопізм шляхом нормалізації метаболічних процесів у серці. Отримані результати обґрунтовують доцільність курсового застосування емфеталу і тіворелю у вагітних із ПМК при НДСТ і ШЕ.

Тривале застосування небівололу в комбінації з тіворелем у вагітних з ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією, супроводжується ще більш вираженим позитивним хроно- і дромотропним ефектами, про що свідчило суттєве зменшення ЧСС і подовження інтервалу P-Q протягом всього періоду спостереження. При цьому встановлено вплив препарату на електрофізіологічні властивості міокарду передсердь і шлуночків, зменшення гетерогенності їх реполяризації, що підтверджується дромотропним впливом небівололу та зменшенням тривалості коригованого інтервалу Q-T, величини дисперсії Q-T і QRS. Саме такі зміни даних показників підтверджують дію препарату на ектопічну активність передсердь та шлуночків, що з електрофізіологічної точки зору, обґрунтовувало доцільність застосування даної терапевтичної комбінації при суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистолах або пароксизмальних тахікардіях.

Динаміка структури ЧСС і порушень серцевого ритму протягом доби за даними ХМ ЕКГ в різних групах лікування наведена в таблиці 5.9. Приведені дані свідчать, що курсове застосування емфеталу і тіворелю у вагітних з ПМК призводило до несуттєвого зниження величини добової (на 1,4 %,  $p>0,05$ ) та денної ЧСС (на 1,5 % відповідно,  $p>0,05$ ) і достовірного зниження нічної ЧСС (на 6,3 %,  $p<0,05$ ).

Таблиця 5.9 – Динаміка показників холтерівського моніторингу ЕКГ у вагітних із пролапсом мітрального клапана з та без екстрасистолічної аритмії під впливом лікування емфеталом, тіворелем та комбінації їх з небівололом

Показники добового моніторингу ЕКГ	Здорові вагітні (n=26)	Вагітні з ПМК без ЕА (n=57)		Вагітні з ПМК та ЕА (n=81)		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
		II-A (n=29)	I-A (n=28)	II-B (n=39)	I-B (n=42)			
Добова ЧСС	71,5 (69,0; 78,0)	76,8 (68,0; 75,0)	75,7 (70,0; 75,0)	85,4 (76,0; 85,0)	65,6 (60,0; 72,0)	0,04	<0,05	<0,05
Денна ЧСС	76,3 (75,3; 84,0)	79,4 (74,0; 82,0)	78,2 (74,0; 82,0)	88,7 (84,0; 90,0)	68,5 (64,0; 76,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Нічна ЧСС	57,2 (51,3; 61,8)	63,6 (58,0; 66,0)	59,6 (54,0; 66,0)	69,5 (59,0; 68,0)	58,8 (54,0; 68,0)	<0,05	>0,05	>0,05
Ці, в ум. Од.	1,42 (1,32; 1,56)	1,27 (1,20; 1,38)	1,32 (1,24; 1,38)	1,38 (1,24; 1,42)	1,43 (1,26; 1,46)	<0,05	>0,05	<0,05
Міграція передсердного ритму, n (%)	2 (7,8 %)	12 (41,4 %)	9 (32,1 %)	29 (74,4 %)	2 (4,8 %)	<0,05	>0,05	<0,05
Депресія/супресія сегменту ST, n (%)	3 (11,5 %)	9 (31,0 %)	2 (7,1 %)	19 (48,7 %)	2 (4,8 %)	0,38	>0,05	>0,05
Альтернація зубця Т, n (%)	2 (7,8 %)	13 (44,8 %)	1 (3,6 %)	2 (71,8 %)	1 (2,4 %)	0,32	>0,05	>0,05

Примітка 1. Порівняння відносних величин (відсотків) проведено за допомогою критерію  $\chi^2$ .

Примітка 2. p<sub>1</sub> – достовірність результатів між контрольною групою і вагітними з ПМК без аритмій після лікування, p<sub>2</sub> – між контрольною групою і вагітними з ПМК та ЕА після лікування та p<sub>3</sub> – між вагітними з ПМК без ЕА і вагітними з аритміями після відповідного курсу лікування.



Відмічені зміни супроводжувались достовірним збільшенням ЦІ (на 4,8 %,  $p < 0,05$ ) за рахунок переважного зменшення нічної ЧСС. Слід зауважити, що саме рівень нічної ЧСС розглядається в якості найбільш інформативного і раннього маркера порушення функціонального стану ССС у пацієнтів із різною патологією.

Отриманий клінічний ефект від впливу курсової терапії емфеталом і тіворелем на показники ХМ ЕКГ можна пов'язати з їх метаболічними властивостями, що підтверджує суттєве зменшення частоти епізодів депресії/супресії сегменту ST (на 23,9 %), альтерації зубця T (на 41,2 %) та епізодів синдрому ранньої реполяризації шлуночків (на 34,0 %). Разом з тим відмітимо відносно низькі антиаритмічні та дромотропні властивості даних препаратів у вагітних з ПМК, у яких після такого лікування з високою частотою зустрічались епізоди міграції передсердного ритму (у 32,1 % пацієток), вегетативної дисфункції синусового вузла (у 46,4 %) та транзиторний феномен передчасного збудження шлуночків (у 7,1 %). Нормалізації параметрів добового моніторингу ритму серця не досягнуто у 75,0 % випадків (у 21 із 28 вагітних), що стало обґрунтуванням для додаткового включення в лікування селективного бета-адреноблокатора небівололу.

Як видно з представлених в таблиці даних, комплексне лікування небівололом в поєднанні з курсовим лікуванням емфеталом і тіворелем приводило до достовірного зниження добової (на 23,2 %), денної (на 22,8 %) та нічної (на 15,4 %) ЧСС, що супроводжувалось відповідним зростанням і нормалізацією циркадного індексу. Про виражений позитивний метаболічний ефект комплексної терапії емфеталом, тіворелем та небівололом свідчило достовірне зменшення частоти епізодів депресії/супресії сегменту ST (на 43,9 %), альтерації зубця T (на 69,4 %) та епізодів синдрому ранньої реполяризації шлуночків (на 54,2 %). В цілому таке комплексне лікування приводило до нормалізації параметрів добового моніторингу ритму серця у 88,1 % вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією.

Окремо нами проаналізовано антиаритмічну ефективність запропонованої комплексної терапії емфеталом, тіворелем та небівололом у 42 вагітних з ознаками НДСТ, ПМК та шлуночковою і суправентрикулярною екстрасистолією (табл. 5.10). При цьому встановлено, що дана комплексна терапія призводила до суттєвого зменшення добової кількості як ШЕ (на 91,6 %,  $p < 0,05$ ), так і СЕ (на 90,7 %). Відповідно в 10 разів зменшувалась і погодинна частота реєстрації екстрасистол. Зауважимо також, що запропонована комбінована терапія виявилась достатньо ефективною і при екстрасистолах високих градацій.

Таблиця 5.10 – Динаміка структури та частоти порушень серцевого ритму у вагітних із пролапсом мітрального клапана під впливом запропонованих програм лікування (n=81)

Структура порушень серцевого ритму	Вагітні з ПМК та ЕА		p
	ІБ (n=39)	ІБ (n=42)	
Кількість ШЕ за добу (n=47)	983,8 (710,0; 1250,0)	82,7 (72,0; 115,0)	<0,05
Кількість (%) хворих із парними та груповими ШЕ (n=17)	17 (28,8 %)	1 (2,38 %)	<0,05
Кількість СЕ за добу (n=34)	996,7 (720,0; 1450,0)	93,6 (72,0; 140,0)	<0,05
Епізоди СТ (n=16)	16 (47,1 %)	2 (4,76 %)	<0,05
Середня тривалість епізоду СТ в хв (n=16)	14,0 (9,0; 19,0)	0,3 (9,0; 19,0)	<0,05
Примітка. ШЕ – шлуночкова екстрасистолія; СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія; 3. СТ – суправентрикулярна тахікардія.			

Так, кількість пацієток з парними і груповими екстрасистолами знизилась до епізодичних випадків. Щодо епізодів синусної тахікардії, які реєструвались майже у половини обстежених вагітних (у 47,1 % випадків), то при лікуванні даною комбінацією вони діагностувались лише в двох вагітних (4,8 % випадків), а їхня тривалість не перевищувала однієї хвилини.

Таким чином, отримані результати антиаритмічної ефективності комплексного лікування емфеталом, тіворелем та небівололом свідчать про її високу кліч-

ніну ефективність. Позитивного результату досягнуто у 88,1 % вагітних з ПМК, ускладненим шлуночковою та/або суправентрикулярною екстрасистолією. У 95,2 % вагітних з ПМК дана терапія виявилась ефективною для купування синусної тахікардії та її клінічних проявів. Вираженого високого антиаритмічного ефекту досягнуто не лише за рахунок антиаритмічних властивостей небівололу, але й завдяки нормалізуючим метаболічним (цитопротекторним) впливам емфеталу, тіворелю та ендотелійкорегуючому ефекту небівололу.

Також встановлено, що антиаритмічна ефективність тіворелю залежала від топіки аритмії і була достовірно ефективнішою при шлуночкової екстрасистолії та комбінованій – шлуночкової і суправентрикулярній екстрасистолії ( $p < 0,05$ ). Тривалість позитивного антиаритмічного ефекту курсу лікування тіворелем (зниження частоти аритмії на понад 50 % від вихідного рівня) становила біля трьох місяців, що стало обґрунтуванням для рекомендації повторних курсів лікування тіворелем в кожному з триместрів вагітності.

Виявлені ознаки систоло-діастолічної дисфункції серця у вагітних з НДСТ та пролапсом мітрального клапану, ускладненим та неускладненим ЕА, обґрунтовували доцільність аналізу динаміки ЕхоКГ-показників на тлі різних варіантів запропонованої терапії (табл. 5.11). При цьому встановлено, що курсова терапія емфеталом, тіворелем приводила до суттєвого зростання величини ФВ за рахунок збільшення швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда ( $V_{cf}$ ) і зміни співвідношення між КДР та КСРлш, та покращенням діастолічної функції як у вагітних з ПМК без ЕА, так і при частій екстрасистолії внаслідок зростання величини співвідношення швидкості раннього до швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ ( $V_E/V_A$ ) (на 11,3 і 18,9 %,  $p < 0,05$ ) та зменшенням величини передньо-заднього розміру ПШ (на 5,5 і 6,2 %,  $p < 0,05$ ), розміру ПП (на 5,2 і 5,6 %,  $p < 0,05$ ) та ЛП (на 7,0 і 6,3 %,  $p < 0,05$ ), зменшенням часу сповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ ( $T_{dec}$ ) (на 6,8 і 9,5 %,  $p < 0,05$ ) та IVRT (на 8,4 та 14,9 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.11 – Динаміка показників Ехо-КГ у вагітних із пролапсом мітрального клапана з та без екстрасистолічної аритмії під впливом лікування емфеталом, тіворелем та комбінації їх з небівололом

Показники Ехо-КГ	Здорові вагітні (n=26)	Вагітні з ПМК без ЕА (n=57)		Вагітні з ПМК та ЕА (n=81)		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
		ПА (n=29)	ІА (n=28)	ІБ (n=39)	ІВ (n=42)			
ТМШП, мм	9,1 (8,0; 10,0)	9,3 (8,1; 9,9)	9,2 (8,1; 9,9)	9,8 (8,3; 10,5)	9,6 (8,3; 10,5)	> 0,05	<0,05	<0,05
iММЛШ, г/м <sup>2</sup>	95,7 (79,6; 112,4)	105,9 (82,4; 115,2)	103,7 (82,4; 113,2)	117,4 (90,2; 133,0)	115,7 (94,2; 132,0)	<0,05	<0,05	<0,05
iКДР, мм/м <sup>2</sup>	26,0 (26,0; 28,5)	27,0 (24,6; 28,7)	26,4 (24,6; 28,7)	27,8 (25,1; 28,3)	26,8 (25,1; 28,3)	0,38	>0,05	>0,05
iКСР, мм/м <sup>2</sup>	16,0 (15,5; 17,9)	16,8 (15,7; 18,5)	16,2 (15,6; 18,0)	18,9 (16,8; 19,4)	17,9 (17,0; 18,4)	0,32	<0,05	<0,05
ФВ, %	68,6 (61,5; 70,2)	63,4 (60,1; 71,3)	67,9 (64,2; 70,0)	58,1 (54,4; 61,2)	65,2 (58,4; 66,2)	>0,05	<0,05	>0,05
V <sub>Е</sub> , м/с	0,77 (0,72; 0,86)	0,69 (0,60; 0,71)	0,74 (0,66; 0,74)	0,67 (0,60; 0,78)	0,74 (0,68; 0,78)	>0,05	>0,05	>0,05
V <sub>А</sub> , м/с	0,35 (0,30; 0,39)	0,39 (0,32; 0,42)	0,37 (0,35; 0,40)	0,41 (0,36; 0,44)	0,36 (0,34; 0,40)	>0,05	>0,05	>0,05
V <sub>Е</sub> / V <sub>А</sub>	2,18 (1,94; 2,40)	1,81 (1,67; 2,00)	2,04 (1,94; 2,06)	1,67 (1,56; 2,24)	2,06 (1,96; 2,14)	>0,05	>0,05	>0,05
T <sub>dec</sub> , мс	147,0 (145,0; 158,0)	167,0 (160,0; 174,0)	150,0 (146,0; 160,0)	178,0 (158,0; 186,0)	158,0 (156,0; 180,0)	>0,05	<0,05	<0,05
IVRT, мс	64,2 (58,4; 69,6)	71,4 (66,0; 76,4)	65,4 (63,0; 70,4)	80,6 (68,8; 88,4)	68,6 (66,8; 78,4)	>0,05	<0,05	>0,05

Примітка 1. Порівняння відносних величин (відсотків) проведено за допомогою критерію  $\chi^2$ .

Примітка 2. p<sub>1</sub> – достовірність результатів між контрольною групою і вагітними з ПМК без аритмії після лікування, p<sub>2</sub> – між контрольною групою і вагітними з ПМК та ЕА після лікування та p<sub>3</sub> – між вагітними з ПМК без ЕА і вагітними з аритміями після відповідного курсу лікування.

Доречно зауважити достовірно вищу клінічну ефективність корекції систоло-діастолічної дисфункції тіворелем та емфеталом у вагітних з ПМК неускладненим ЕА. У цієї групи вагітних всі функціональні показники скоротливої функції міокарда відновлювались до рівня у здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

В той же час у групі вагітних з ПМК, ускладненим ЕА, ефективність запропонованого лікування була суттєво нижчою, що обґрунтовувало доцільність його посилення призначенням селективного бета-адреноблокатора з судиннорозширюючим ефектом небівололу. І лише тривале комбіноване застосування вітамінно-мінерального комплексу з тіворелем та небівололом сприяло відновленню як систолічної, так і діастолічної дисфункції міокарда у вагітних з ПМК, ускладненим ЕА. Відзначимо також, що у групі вагітних із ПМК, ускладненим екстра систолічною аритмією, під впливом комплексного лікування всі функціональні показники систоло-діастолічної функції серця досягали величин відповідних параметрів у здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Отже, додавання до стандартного медикаментозного супроводу вагітних комбінованого лікування вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексом в поєднанні з селективним бета-адреноблокатором небівололом сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця, проявів післяаритмічного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним зростанням ФВ (у середньому на 7 %), покращенням скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції.

Таким чином, отримані результати комплексного дослідження клініко-функціонального стану вагітних з фенотиповими ознаками НСТД, ПМК та екстрасистолічною аритмією дозволяють зробити заключення, що у більшості випадків дана патологія протікала на фоні помірно вираженої серцевої недостатності, що супроводжувалось суттєвим погіршенням акушерської ситуації у цих вагітних. При застосуванні стандартного медикаментозного супроводу у вагітних контрольної групи не відмічено суттєвого зменшення

частоти порушень ритму та покращення іотропної здатності міокарду. Резистентними до стандартного лікування залишалися також суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, що обґрунтовувало застосування додаткової антиаритмічної та кардіотонічної терапії. В той же час у вагітних з ПМК та ЕА дослідної групи, яким в комплексне лікування додатково включали вітамінно-мінеральний комплекс емфетал, L-аргінін та L-карнітин вже через три-чотири доби спостереження відмічено суттєве зменшення частоти шлуночкової екстрасистолії та покращення іотропної здатності міокарду, його систоло-діастолічної функції.

Разом з тим монотерапія емфеталом та тіворелем виявилась недостатньо ефективною для лікування проявів симпатикотонії, вегето-судинної дистонії та синусної тахікардії і суправентрикулярної екстрасистолії і лише завдяки комплексному застосуванню комбінованої медикаментозної терапії з включенням селективного бета-адреноблокатора небівололу у вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НСТД серця досягнуто достовірного покращення параметрів центральної та периферичної кардіогемодинаміки, а також суттєвого зменшення частоти розвитку та вираженості екстрасистолічної аритмії.

5.3 Динаміка ендотеліальної функції, активності процесів перекисного окиснення та рівня електролітів крові у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією на тлі різних варіантів запропонованої терапії

Перспективним завданням роботи було дослідити терапевтичну ефективність запропонованих програм комплексного лікування ендотеліальної дисфункції мікросудин. Як було встановлено і представлено в попередньому розділі, у вихідному стані показники функціонального стану ендотелію у групах вагітних з ПМК без аритмії, так і з частою екстрасистолією, достовірно не відрізнялись між собою, але були суттєво порушені в порівнянні з референтними даними (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Динаміка показників ендотеліну-1 та метаболітів оксиду азоту у вагітних з ПМК та екстрасистолією під впливом різних варіантів лікування (М ± m)

Показники	Здорові вагітні (n=26)	Вагітні з ПМК без ЕА (n=57)		Вагітні з ПМК та ЕА (n=81)		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
		ПА (n=29)	ІА (n=28)	ІБ (n=39)	ІБ (n=42)			
Ендотелін-1, нг/мл	0,46 ± 0,03	0,87 ± 0,05	0,73 ± 0,04	0,88 ± 0,03	0,52 ± 0,05	<0,05	>0,05	<0,05
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	11,46 ± 0,34	6,65 ± 0,43	7,72 ± 0,32	6,87 ± 0,42	10,86 ± 0,39	<0,05	>0,05	<0,05
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	25,46 ± 0,53	16,86 ± 0,43	22,84 ± 0,42	16,85 ± 0,46	21,86 ± 0,51	<0,05	>0,05	<0,05
NO <sub>ε</sub> , мкмоль/л	35,92 ± 0,37	23,36 ± 0,42	31,64 ± 0,52	23,74 ± 0,42	33,75 ± 0,52	<0,05	>0,05	<0,05

Примітка. p<sub>1</sub> – достовірність результатів між контрольною групою і вагітними з ПМК без аритмій після лікування, p<sub>2</sub> – між контрольною групою і вагітними з ПМК та ЕА після лікування та p<sub>3</sub> – між вагітними з ПМК без ЕА і вагітними з аритміями після відповідного курсу лікування

У процесі лікування у пацієнок групи порівняння, яким проводили стандартний протокольний медикаментозний супровід вагітності, рівень ендотеліну-1 також суттєво знижувався, але не досягав рівня здорових вагітних (p<0,05). В той же час у вагітних дослідної групи, яким в комплексне лікування додатково включали курс терапії емфеталом, L-аргініном та L-карнітином протягом наступних 10 діб лікування активність ET-1 знизилась на 16,1 % (p<0,05), але не досягала рівня здорових вагітних. Тобто, рекомендоване нами лікування у вагітних з ПМК сприяло швидкому зниженню активності ендотеліну-1 в плазмі крові. У групі вагітних з ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією, яким в комплексне лікування додатково включали бета-адреноблокатор з судиннорозширюючим ефектом небіволлол, концентрація ендотеліну-1 знижувалась більш суттєво – на 40,9 % і в більшості вагітних (у 85,7 %) не відрізнялася від його активності у групі вагітних з

фізіологічним перебігом вагітності. Значно вищу ефективність щодо нормалізації ендотеліну-1 в плазмі крові вагітних при комбінованому лікуванні тіворелем та небівололом можна пояснити саме додатковим антиоксидантним та ендотеліймодулюючим ефектом небівололу.

Одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у вагітних з ПМК під впливом лукування тіворелем і вітамінно-мінеральним комплексом наступало зростання рівня метаболітів оксиду азоту, що може свідчити про покращення мікроциркуляції у цих пацієток. Так концентрація нітратів та нітритів у вагітних цієї групи збільшувалась відповідно на 153,9 % і 26,2 %, а загальний їх вміст в плазмі крові зростав на 26,2 % в порівнянні з вихідними значеннями.

У вагітних з ПМК та ЕА під впливом комплексного лікування вітамінно-мінеральним і аргінін-карнітиновим комплексом та селективним бета-адреноблокатором небівололом рівні нітратів та нітритів в плазмі крові достовірно зростали (відповідно на 36,7 % і 22,9 %) в більшості випадків (у 92,9 %) досягали рівня контрольної групи здорових вагітних. При цьому відмітимо також достовірно більш виражений нормалізуючий вплив запропонованого комплексного лікування на порушення концентрації ендотеліну-1 та рівнів нітратів і нітритів в плазмі крові вагітних із ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією та з фенотиповими ознаками НСТД.

Таким чином, курсове лікування комбінації емфеталу і тіворелю та додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією селективного бета-адреноблокатора з ендотеліймодулюючою властивістю небівололу супроводжувалось нормалізацією концентрації ендотеліну-1 та рівнів нітратів і нітритів в плазмі крові у 88,1% вагітних основної групи.

Наступним завданням роботи стало дослідження динаміки показників активності пероксидного окислення ліпідів та функціональної активності антиоксидних систем у виділених групах вагітних під впливом запропонованих програм лікування. При цьому було встановлено, що курсове лікування



вітамінно-мінеральним і аргінін-карнітиновим комплексом вагітних з НДСТ та ПМК приводило до достовірного зниження концентрації в плазмі крові малонового діальдегіду (на 11,3 %) та одночасного зростання активності ферментних та неферментних антиоксидантних захисних систем (табл. 5.13). Так, активність каталази та супероксиддисмутази зросла (відповідно на 12,9 і 9,5 %), а концентрація церулоплазміну та SH-груп знизилась відповідно на 8,3 і 25,7 %.

Таблиця 5.13 – Динаміка показників активності системи ПОЛ-АОЗ у вагітних з НДСТ, ПМК та екстрасистолією під впливом різних варіантів лікування (M±m)

Показники	Здорові вагітні (n=26)	Вагітні з ПМК без ЕА (n=57)		Вагітні з ПМК та ЕА (n=81)		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
		II-A (n=29)	I-A (n=28)	II-B (n=39)	I-B (n=42)			
МДА, мкмоль/л	3,48 ± 0,12	5,23 ± 0,22	4,64 ± 0,24	5,42 ± 0,26	3,52 ± 0,25	<0,05	>0,05	<0,05
Церулоплазмін, мг/л	172,4 ± 1,5	194,8 ± 1,1	178,7 ± 1,3	197,3 ± 1,3	178,2 ± 1,4	<0,05	>0,05	>0,05
SH-групи, мкмоль/мл	14,74 ± 0,12	21,02 ± 0,21	15,62 ± 0,19	23,17 ± 0,22	15,26 ± 0,51	<0,05	>0,05	>0,05
Каталаза, мккат/л	11,32 ± 0,14	13,36 ± 0,21	11,64 ± 0,22	14,47 ± 0,17	12,15 ± 0,25	>0,05	>0,05	>0,05
СОД, ум.од.	28,61 ± 0,31	32,43 ± 0,32	29,36 ± 0,28	33,87 ± 0,27	28,96 ± 0,29	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p<sub>1</sub> – достовірність результатів між контрольною групою і вагітними з ПМК без аритмій після лікування, p<sub>2</sub> – між контрольною групою і вагітними з ПМК та ЕА після лікування та p<sub>3</sub> – між вагітними з ПМК без ЕА і вагітними з аритміями після відповідного курсу лікування.

Разом з тим відмітимо, що лише активність каталази та супероксиддисмутази під впливом лікування емфеталом і тіворелем досягали рівня параметрів здорових вагітних, а компенсаторний вплив неферментних антиоксидантних систем був недостатній для нейтралізації пероксидних сполук. У групі вагітних з ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією (ІБ), яким в комплексне лікування додатково включали селективний бета-адреноблокатор небіволлол концентрація малонового діальдегіду достовірно знижувалась і у 36

(85,7 %) вагітних досягала рівня здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Одночасно в цих пацієнток достовірно зростала ферментативна активність каталази та супероксиддисмутази (відповідно на 16,0 і 14,5 %) та на 9,7 і 34,1 % використовувалися компенсаторні ємності церулоплазміну та глутатіонової захисної системи. Важливо відмітити, що під впливом запропонованого комплексного лікування тіворелем та небівололом у вагітних з ПМК, ускладненим ЕА, всі досліджувані показники ПОЛ та АОЗС відновлювалися до рівня у здорових вагітних.

Таким чином, курсове лікування емфеталом та тіворелем порушень рівноваги між активністю перекисного окиснення ліпідів та функціональною здатністю анти оксидних захисних систем у вагітних при наявності стигм НСТД та ПМК не забезпечувало достатнього відновлення антиоксидного захисту у цих вагітних. У 14 (50,0 %) вагітних цієї групи зберігалось суттєве підвищення активності ПОЛ та недостатнє підвищення захисної здатності ферментних та не ферментних анти оксидних систем. І лише додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією селективного бета-адреноблокатора судиннорозширюючою властивістю небівололу супроводжувалось нормалізацією концентрації малонового діальдегіду, активності ферментних та глутатіонової систем захисту, що свідчило про відновлення рівноваги в роботі редокс-системи у вагітних даної групи.

Проведений аналіз динаміки рівня електролітів крові на тлі курсового застосування вітамінно-мінерального комплексу емфетал та тіворелю у обстежених групи вагітних з ПМК (табл. 5.14) засвідчив, що лікування цими препаратами супроводжувалось суттєвим збільшенням рівня іонів магнію ( $Mg^{2+}$ ) і калію ( $K^{+}$ ) відповідно на 9,4 і 5,3 % ( $p < 0,05$ ) та зменшення концентрації в плазмі крові іонізованого кальцію ( $Ca^{2+}$ ) на 16,5 %. Такі зміни концентрації вказаних електролітів супроводжувались достовірним зростанням

співвідношення між рівнями магнію до рівня кальцію ( $Mg^{2+}/Ca^{2+}$ ) відповідно на 20,4 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.14 – Динаміка рівня електролітів крові у вагітних із ПМК та ЕА під впливом різних варіантів лікування

Показники	Здорові вагітні (n=26)	Вагітні з ПМК без ЕА (n=57)		Вагітні з ПМК та ЕА (n=81)		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
		ПА (n=29)	ІА (n=28)	ІБ (n=39)	ІБ (n=42)			
$Mg^{2+}$ , ммоль/л	0,89 (0,82; 0,92)	0,81 (0,72; 0,88)	0,85 (0,81; 0,94)	0,71 (0,68; 0,80)	0,93 (0,88; 1,01)	<0,05	>0,05	<0,05
$K^+$ , ммоль/л	4,65 (4,20; 5,00)	4,30 (3,90; 4,90)	4,54 (4,44; 4,84)	4,10 (3,40; 4,30)	4,69 (4,75; 5,29)	<0,05	>0,05	>0,05
$Ca^{2+}$ , ммоль/л	1,48 (1,02; 2,14)	1,88 (1,10; 2,27)	1,57 (1,16; 2,38)	2,12 (1,64; 2,46)	1,76 (1,06; 2,28)	<0,05	>0,05	>0,05
$Mg^{2+}/K^+$	0,19 (0,18; 0,21)	0,18 (0,16; 0,21)	0,18 (0,16; 0,19)	0,17 (0,14; 0,17)	0,20 (0,17; 0,21)	>0,05	>0,05	>0,05
$Mg^{2+}/Ca^{2+}$	0,58 (0,42; 0,83)	0,43 (0,33; 0,67)	0,54 (0,36; 0,74)	0,35 (0,29; 0,43)	0,53 (0,46; 0,60)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: p<sub>1</sub> – достовірність результатів між контрольною групою і вагітними з ПМК без аритмій після лікування, p<sub>2</sub> – між контрольною групою і вагітними з ПМК та ЕА після лікування та p<sub>3</sub> – між вагітними з ПМК без ЕА і вагітними з аритміями після відповідного курсу лікування

Застосування у вагітних з ПМК, ускладненим ЕА, комплексного лікування з включенням емфеталу, тіворелю та небівололу сприяло не лише достовірно більш вираженому зростанню концентрації іонів магнію і калію в сировотці крові (відповідно на 23,7 % і 12,6 % та зменшенню концентрації іонізованого кальцію на 17,0 % ( $p < 0,05$ ), а й приводило і до нормалізації співвідношення між рівнями досліджуваних мікроелементів ( $Mg^{2+}/K^+$  та  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$ ) і, в цілому сприяло нормалізації електролітного обміну в 40 (95,2 %) вагітних даної групи (ІБ). Зауважимо також, що терапевтична ефективність

впливу на обмін досліджуваних електролітів плазми крові двох запропонованих програм лікування суттєво різнилась ( $p < 0,05$ ).

Отже, отримані результати динаміки рівня електролітів в плазмі крові під впливом курсового лікування емфеталом і тіворелем у вагітних при наявності стигм НСТД та ПМК не забезпечувало достатнього відновлення їх концентрації у цих вагітних. У 9 (32,1 %) вагітних цієї групи зберігались суттєво зниженими рівні калію та магнію та підвищена концентрація іонізованого кальцію ( $p < 0,05$ ). І лише додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та ЕА селективного бета-адреноблокатора небівололу супроводжувалось нормалізацією концентрації всіх досліджуваних мікроелементів плазми крові, їх рівні та співвідношення між ними у цієї групи вагітних досягали параметрів здорових вагітних.

#### *Резюме*

Аналіз та оцінка ефективності запропонованих програм терапії та попередження розвитку ускладнень у вагітних з НДСТ, ПМК та ЕА проведено за результатами співставлення з відповідними даними групи порівняння. Встановлено, що під впливом комплексного лікування загроза переривання вагітності в ранні терміни у групі вагітних з ПМК та НДСТ знизилась в 1,8 разів (18,6 % проти 33,8 % в групі порівняння), загроза передчасних пологів також знизилась у 2,15 разів (відповідно 17,1 % проти 36,7 %). Преєклампсію у вагітних основної групи діагностували у 21,4 % проти 45,6 % жінок на стандартній протокольній підтримуючій терапії. Під впливом комплексного лікування також вдалося досягти контрольних показників розвитку синдрому затримки росту плода (2,9 %) та частоти плацентарної дисфункції (12,9 %), що відповідно у 6,6 та 4,3 рази менше, ніж у вагітних групи порівняння.

Отриманий клінічний результат можна пояснити тим, що запропонована комплексна терапія попереджає патологічні зміни матково-плацентарної і плодової гемодинаміки. Дане припущення підтверджували співставні з контрольною групою показники ехоструктури плаценти та кровотоку в

матковій артерії, артерії пуповини та середньо-мозковій артерії плоду, параметри яких після курсу лікування суттєво не відрізнялися від даних контрольної групи ( $p < 0,05$ ). В результаті у роділь з НДСТ та ПМК, які отримували запропоновану комплексну терапію протягом вагітності відмічено достовірне зниження в порівнянні з групою порівняння кількості передчасних пологів (8,6 % проти 26,5 %), аномалій пологової діяльності (11,4 % проти 32,4 %), пологового травматизму (5,7 % проти 36,8 %) та частоти кесарського розтину (15,7 % проти 29,4 %). В цілому, в процесі запропонованого лікування досягнуто зменшення частоти і тяжкості ускладнень у матері та плода осіб основної групи в 2,14 разів у порівнянні з даними групи вагітних, які отримували протокольну медикаментозну підтримку.

Отримані результати також свідчать, що у вагітних з НДСТ та ПМК, неускладненим ЕА, курсове лікування вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексом давало достатньо виражений клінічний ефект, але таке лікування виявилось недостатньо ефективним для лікування проявів ПМК, ускладненого ЕА та вегето-судинною дистонією, що обґрунтовувало доцільність додаткового використання у вагітних цієї групи селективного бета-адреноблокатора небівололу. Запропоноване комбіноване лікування дозволило знизити клінічні прояви аритмічного та вегето-судинного синдромів у 95 % випадків.

Для уточнення механізмів досягнення високого клінічного та антиаритмічного ефектів у обстежених груп вагітних нами досліджено особливості впливу аргінін-карнітинового комплексу та селективного бета-адреноблокатора небівололу на динаміку електрофізіологічних, морфо-функціональних та гемодинамічних параметрів серця і судин. При цьому встановлено, що у вагітних з ПМК терапія емфеталом і тіворелем супроводжується позитивним хроно- і дромотропним ефектами з переважним впливом на електрофізіологічні властивості міокарда шлуночків, про що, певним чином, свідчили вкорочення тривалості електричної систоли і комплексу QRS. Відмічено також позитивний

вплив тіворелю на шлуночковий ектопізм шляхом нормалізації метаболічних процесів у серці.

Тривале застосування небівололу в комбінації з тіворелем у вагітних з ПМК, ускладненим ЕА, супроводжується ще більш вираженим позитивним хронотропним і дромотропним ефектами, зменшенням гетерогенності реполяризації міокарду передсердь і шлуночків та тривалості і дисперсії електричної систоли, про що свідчило суттєве зменшення ЧСС. При цьому встановлено позитивний вплив небівололу на електрофізіологічні властивості та процеси метаболізму в міокарді, який підтверджується дромотропним впливом – зменшення ЧСС, тривалості і дисперсії коригованого інтервалу Q-T, QRS та подовження тривалості діастолі шлуночків та зниження частоти порушень реполяризації шлуночків (на 22,6 %), що свідчило не лише про антиаритмічні властивості небівололу, але й про його виражений нормалізуючий вплив на метаболічні процеси в міокарді. Завдяки зазначеним фармакологічним властивостям небівололу у групі вагітних з ПМК, ускладненого ЕА, які отримували також емфетал і тіворель, нормалізації досліджуваних параметрів ЕКГ досягнуто у 88,1 % випадків (у 37 із 42 пацієнток).

При диференційному аналізі антиаритмічної ефективності запропонованої терапії тіворелем та небівололом у вагітних з ознаками НДСТ, ПМК та шлуночковою і суправентрикулярною екстрасистолією було встановлено, що антиаритмічна ефективність тіворелю склала 47,6 %, причому, препарат був ефективним лише у вагітних із шлуночковою екстрасистолією. Позитивний клінічний ефект тіворелю в 42 % вагітних зберігався протягом 3 міс., що обґрунтовувало прийом тіворелю в кожному з триместрів вагітності. В той же час комплексна терапія емфеталом і тіворелем та небівололом призводила до суттєвого зменшення добової кількості як ШЕ (на 91,6 %,  $p < 0,05$ ), так і СЕ (на 90,7 %), а також епізодів синусної тахікардії (на 46,3 %). Високого антиаритмічного ефекту досягнуто не лише за рахунок антиаритмічних властивостей небівололу, але й завдяки нормалізуючим

метаболическим (цитопротекторний та ендотеліалькорегуючий) впливом тіворелю та емфеталу.

Зауважимо достовірно вищу клінічну ефективність корекції систоло-діастолічної дисфункції емфеталом і тіворелем у вагітних з ПМК, неускладненим ЕА. У цієї групи вагітних всі функціональні показники скоротливої функції міокарда відновлювались до рівня у здорових вагітних. В той же час у групі вагітних з ПМК, ускладненим ЕА, ефективність запропонованого лікування була суттєво нижчою, що обґрунтовувало доцільність призначення селективного бета-адреноблокатора з судиннорозширюючим ефектом небівололу. Тривале комбіноване лікування емфеталом, тіворелем та небівололом сприяло відновленню як систолічної, так і діастолічної функції міокарда у вагітних з ПМК, ускладненим ЕА, до величин відповідних параметрів у здорових вагітних.

Дослідження ефективності впливу запропонованих програм лікування на динаміку показників перекисного окиснення ліпідів та функціональний стан антиоксидних систем захисту організму вагітної з НДСТ та ПМК засвідчило недостатнє відновлення антиоксидного захисту, у 14 (50,0 %) вагітних цієї групи зберігалось суттєве підвищення активності ПОЛ та недостатнє підвищення захисної здатності антиоксидних систем. Додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та ЕА бета-адреноблокатора з судиннорозширюючою властивістю небівололу супроводжувалось нормалізацією концентрації малонового діальдегіду, активності ферментних та глутатіонової систем захисту, що свідчило про відновлення рівноваги в роботі редокс-системи у вагітних даної групи. Отримані результати свідчать про виражені антиоксидантні властивості обох застосованих препаратів і обґрунтовували доцільність їх використання для корекції антиоксидантного захисту у вагітних.

Запропоновані програми лікування виявились досить ефективними для корекції порушень ендотеліальної функції судин. Так, лікування емфеталом і тіворелем вагітних з ендотеліальною дисфункцією при наявності стигм НСТД та

ПМК забезпечувало відновлення концентрації ендотеліну-1 та рівня оксиду азоту (нітратів і нітритів) в плазмі крові. Проте у 19 (67,9 %) вагітних цієї групи зберігалось суттєве порушення ендотеліальної функції мікросудинного русла. При цьому додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією небівололу супроводжувалось нормалізацією концентрації ендотеліну-1 та рівнів нітратів і нітритів в плазмі крові у 88,1 % вагітних даної групи.

Аналіз динаміки рівня досліджуваних електролітів в плазмі крові під впливом курсового лікування засвідчив, що терапія вітамінно-мінеральним комплексом із тіворелем вагітних з наявністю сполучнотканинної дисплазії серця забезпечує достатнє відновлення концентрації у них рівня електролітів в плазмі крові. Але у 9 (32,1 %) вагітних цієї групи зберігались суттєво зниженими рівні калію та магнію та підвищена концентрація іонізованого кальцію ( $p < 0,05$ ), а додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією селективного бета-адреноблокатора небівололу супроводжувалось нормалізацією не лише концентрації всіх досліджуваних мікроелементів плазми крові, а й їх співвідношення.

Отримані результати дозволяють зробити наступні висновки:

1. У вагітних з сполучнотканинною дисплазією серця, що проявлялось наявністю ПМК та стигм НДСТ, ускладненою ЕА під впливом лікування вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексом в поєднанні з небівололом загроза переривання вагітності в ранні терміни виявлялась у 1,8 рази менше, загроза передчасних пологів – у 2,2 рази, частота розвитку преєклампсії була меншою у 2,1 рази, також вдалося знизити частоту розвитку СЗРП (2,9 %) та плацентарної дисфункції (12,9 %), що відповідно у 6,6 та 4,3 рази менше, ніж у вагітних групи порівняння.

2. У роділь основної групи відмічено достовірне меншу частоту розвитку передчасних пологів (8,6 % проти 26,5 %), аномалій пологової діяльності (11,4 % проти 32,4 %), пологового травматизму (5,7 % проти 36,8 %)



та частоти кесарського розтину (15,7 % проти 29,4 %). В цілому, в процесі запропонованого лікування досягнуто зменшення частоти і тяжкості ускладнень у матері та плода осіб основної групи в 2,14 рази у порівнянні з даними групи вагітних, які отримували загальноприйнятту терапію.

3. У вагітних з ідіопатичним ПМК, неускладненим ЕА, курсове лікування вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексом давало достатньо виражений клінічний ефект, але виявилось недостатньо ефективним для лікування проявів ПМК, ускладненого екстрасистолічною аритмією та вегето-судинною дистонією. Додаткове використання у вагітних з ПМК, ускладненим ЕА селективного бета-адреноблокатора з судинноділяючою властивістю небівололу знижувало клінічні прояви аритмічного та вегето-судинного синдромів у 95 % випадків.

4. Терапія тіворелем і емфеталом у вагітних з НДСТ та ПМК супроводжується позитивним хроно- і дромотропним ефектами з переважним впливом на електрофізіологічні властивості міокарда шлуночків, про що свідчили вкорочення тривалості комплексу QRS, інтервалу Q-T та зменшення шлуночкового ектопізму шляхом нормалізації метаболічних процесів у міокарді, що підтверджується суттєвим зменшенням частоти епізодів депресії/супресії сегменту ST (на 23,9 %), альтерації зубця T (на 41,2 %) та епізодів синдрому ранньої реполяризації шлуночків (на 34,0 %).

5. Тривале застосування небівололу в комбінації з емфеталом і тіворелем у вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, супроводжується вираженим позитивним хронотропним і дромотропним ефектами (зменшення ЧСС на 23,2 %), гетерогенності реполяризації міокарду (на 22,6 %), тривалості електричної систоли та діастоли шлуночків (часу інтенсивного кровопостачання міокарда) (на 46,7 %), що свідчило не лише про антиаритмічні властивості небівололу, але й про його виражений нормалізуючий вплив на метаболічні процеси в міокарді (достовірне зменшення частоти епізодів депресії/супресії сегменту ST (на 43,9 %), альтерації зубця T (на 69,4 %) та епізодів синдрому ранньої

реполяризації шлуночків (на 54,2 %)). Нормалізації досліджуваних параметрів ЕКГ досягнуто у 88,1 % вагітних з ПМК та ЕА і у 95,2 % вагітних із синусною тахікардією.

6. При диференційному аналізі антиаритмічної ефективності запропонованих програм лікування у вагітних з ознаками НДСТ, ПМК та шлуночковою і суправентрикулярною екстрасистолією встановлено, що антиаритмічна ефективність тіворелю склала 47,6 %, причому, препарат виявляв ефективність лише у вагітних із шлуночковою екстрасистолією. Комплексна терапія емфеталом, тіворелем та небівололом призводила до суттєвого ( $p < 0,05$ ) зменшення добової кількості як ШЕ (на 91,6 %), так і СЕ (на 90,7 %), а також епізодів синусної тахікардії (на 46,3 %).

7. У групі вагітних з НДСТ та ПМК, неускладненим ЕА, під впливом лікування емфеталом і тіворелем всі функціональні показники систоло-діастолічної дисфункції міокарда відновлювались до рівня у здорових вагітних (відмічено достовірне збільшення ФВ та IVRT, а також зменшення іКДРлш та іКСРлш, показника швидкості повільного наповнення ЛШ), а досягнутий ефект зберігався в післяпологовому періоді. У групі вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, додавання до стандартного медикаментозного супроводу вагітних комбінованого лікування вітамінно-мінеральним і аргінін-карнітиновим комплексом в поєднанні з селективним бета-адреноблокатором небівололом сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця, проявів післяаритмічного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним зростанням ФВ (на 7 %), покращенням скоротливості міокарда та зменшенням його діастолічної дисфункції.

8. У вагітних з наявністю стигм НСТД та ПМК курсове лікування емфеталом і тіворелем забезпечувало достатнє відновлення АОС (але в 50,0 % вагітних цієї групи зберігалось суттєве підвищення активності ПОЛ та недостатнє підвищення захисної здатності АОС), повноцінне відновлення концентрації ендотеліну-1 та рівня оксиду азоту (нітратів і нітритів) в плазмі крові та

відновлення концентрації у них рівня електролітів в плазмі крові у 67,9 % (проте у 32,1 % вагітних цієї групи зберігались суттєво зниженими рівні калію та магнію і підвищена концентрація іонізованого кальцію ( $p < 0,05$ )). Додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією бета-адреноблокатора небівололу супроводжувалось нормалізацією концентрації МДА, активності ферментних та глутатіонової систем захисту, а також концентрації ендотеліну-1 та рівнів нітратів і нітритів та концентрації всіх досліджуваних мікроелементів плазми крові у 88,1 % вагітних даної групи.

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [226, 227, 228, 229, 234, 235, 236].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вагітність, навіть за умови її фізіологічного перебігу, супроводжується напруженням усіх функціональних систем організму, активність яких зростає в період функціональної перебудови, в першу чергу, ендокринної, серцево-судинної та сполучнотканинної систем, активуються метаболізм і обмін речовин, що в цілому забезпечує вагітність і пологи.

Встановленим фактом є те, що поширеність сполучнотканинної дисплазії серця у вигляді пролапсу мітрального клапана дещо переважає у пацієнтів жіночої статі, але в звичайних умовах має переважно доброякісний характер і супроводжується невеликою кількістю різних серцево-судинних ускладнень. Разом з тим, більшість дослідників підкреслюють, що перебіг ПМК може ускладнюватись прогресуючою мітральною регургітацією і серцевою недостатністю, інфекційним ендокардитом, різними порушеннями серцевого ритму та провідності, в тому числі і фатальними, які можуть бути безпосередньою причиною розвитку раптової аритмічної смерті в пацієнок молодого віку. Враховуючи відносно високу розповсюдженість ПМК у молодій популяції (32–33,1 %), вищезазначені ускладнення досить часто (20–25 %) зустрічаються у вагітних. Більше того, у вагітних ПМК має більш тяжкий перебіг, характеризується більшою частотою розвитку різних серцево-судинних та акушерських ускладнень, супроводжується низкою фенотипових і вісцеральних аномалій, які можуть успадковуватися у дитини, що й демонструє більш високу загальноклінічну значущість проблеми сполучнотканинної дисплазії серця саме для ведення вагітності.

На сьогоднішній день відомо, що найбільш частими клінічними проявами ПМК, в т.ч. у вагітних, є гемодинамічно значущі види аритмій та структурно-функціональна перебудова порожнин серця з порушенням його скоротливої функції. Однак, в спеціальній літературі виявлено поодинокі роботи, в яких

досліджували взаємозв'язок сполучнотканинної дисплазії, ПМК за порушеннями ритму і провідності на фоні систоло-діастолічної дисфункції серця, а також не розроблено патогенетично обґрунтованих адекватних програм лікування, профілактики ускладнень та ведення вагітних із даною коморбідною патологією.

Вище наведені факти стали обґрунтуванням доцільності та необхідності оптимізації тактики ведення вагітності, лікування та профілактики акушерських ускладнень у жінок із сполучнотканинною дисплазією та пролапсом мітрального клапана, ускладненим екстрасистолічною аритмією.

Метою роботи було знизити частоту розвитку ускладнень вагітності та пологів у жінок із недиференційованою сполучнотканинною дисплазією серця шляхом розробки диференційованих програм ведення вагітності, лікування та профілактики акушерських ускладнень.

Для досягнення поставленої мети виконували наступні завдання:

1. Провести клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності і пологів та уточнити частоту розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з НДСТ та пролапсом мітрального клапана.

2. Визначити особливості обміну колагену за показниками оксипроліну сечі та трансформуючого фактору росту  $\beta$ -1 та основних електролітів плазми крові ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ) у вагітних з НДСТ та пролапсом мітрального клапана, ускладненим та неускладненим екстрасистолічною аритмією.

3. Дослідити вплив клінічних та електрофізіологічних проявів пролапсу мітрального клапана на зміни центральної гемодинаміки і матково-плацентарний кровоплин у вагітних з НДСТ.

4. Оцінити в динаміці вагітності показники перекисного окиснення ліпідів та ендотеліальної функції судин у жінок з НДСТ та пролапсом мітрального клапана, ускладненим та неускладненим екстрасистолічною аритмією.

5. Розробити алгоритм диференційованого лікування та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з НДСТ та пролапсом мітрального клапана, ускладненим екстрасистолічною аритмією, шляхом клінічної апробації у них вітамінно-мінерального, аргінін-карнітинового комплексу та селективного бета-адреноблокатора небівололу.

Для вирішення поставлених задач було складено програму дослідження, в якій передбачено декілька етапів. Перший етап присвячено визначенню частоти патології вагітності у жінок з клінічними ознаками синдрому НДСТ шляхом проведення ретроспективного клініко-статистичного аналізу 5074 карт історій вагітності та пологів, що відбулись в Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі «Мати і дитина» (2017-2019 рр.). На цьому етапі для подальшого аналізу було відібрано 245 історій вагітності та пологів із ПМК та супутніми ознаками НДСТ та 154 карти вагітних, які не мали соматичної та гінекологічної патології та народили здорових дітей. Для діагностики синдрому НДСТ використовували фенотипову шкалу Gleshbi, 1989. Ступінь тяжкості НДСТ оцінювали за оціночними таблицями Л.Н.Фоміної, 2001. В усіх жінок з ПМК для підтвердження наявності синдрому НДСТ проводили визначення рівня оксипроліну сечі та концентрації ТФР- $\beta$ 1 в плазмі крові.

В усіх пацієток із ПМК набір ознак НДСТ відповідав недиференційованому фенотипу. Згідно отриманих даних встановлено, що у групі вагітних із ПМК I ступінь НДСТ за критеріями Фоміної Л.М. (2001) виявлено у 42 (17,1 %) вагітних, II ст. НДСТ – в 184 (75,1 %) випадків, III ступінь тяжкості НДСТ виявлена у 19 (7,8 %) пацієток. В групі здорових вагітних ознаки, характерні для I ст. НДСТ виявлено у 43 (27,9 %) жінок, II та III ст. – не виявлено. При цьому, між встановленим ступенем НДСТ та загальною кількістю ускладнень вагітності та пологів, що розвинулись у жінок із ПМК, нами встановлено статистично достовірний зв'язок: для I ступеня  $\chi^2=3,74$ ,  $p=0,06$ ; для II ступеня  $\chi^2=5,46$ ,  $p=0,02$ ; для III ступеня  $\chi^2=5,87$ ,  $p=0,01$ . Таким чином, ретроспективне співставлення історій вагітності та пологів у

виділених групах жінок з НДСТ та без такої підтвердив загальновизнану позицію, що наявність синдрому НДСТ часто супроводжується розвитком ускладнень вагітності та пологів.

У вагітних із проявами НДСТ спостерігався високий відсоток невиношування вагітності (понад 35 %) за рахунок передчасних пологів (28,2 %) у порівнянні з контрольною групою, у яких ці ускладнення діагностовано відповідно у 11,7 % та 5,8 %. Загрозою переривання попередні вагітності супроводжувались у 35,1 % випадків при НДСТ, причому в 17,1 % випадків причиною невиношування була ПЦН і лише у 4,5 % у жінок без проявів НДСТ. Найвираженішою патологією серед ускладнень попередніх вагітностей були плацентарна дисфункція (62,9 %), дистрес плода (13,1 %) та анемія вагітних (16,7 %), які поєднувались між собою більше, ніж у 50 % випадків і супроводжувались зростанням частоти СЗРП плода у 27,3 % жінок. В контрольній групі (здорові вагітні) вказана патологія зустрічалась відповідно у 18,8 %, 0 % та 10,4 % пацієнток, а СЗРП виявлено лише у 5,2 %. Нерідко у вагітних із НДСТ розвивалась преєклампсія (22,0 %), тоді як у вагітних без НДСТ преєклампсія зустрічалась втричі рідше.

За даними анамнезу перебіг пологів у обстежених жінок ускладнився переважно слабкістю пологової діяльності (у 28,2 %), що часто завершувалось оперативним розродженням (24,9 %), а у 6,9 % випадків гіпотонічною кровотечею. У жінок без коагулопатичних проявів ці ускладнення зустрічались відповідно у 3,2 та 0 %. Пологова травма у матері (розриви шийки матки, піхви, промежини) була виявлена у 39,6 % вагітних групи ризику, а травми плода в пологах виникли у 11,8 % випадків. В післяпологовому періоді у жінок із НДСТ часто спостерігали субінволюцію матки (13,1 %) та розходження лонного зчленування (8,6 %), в групі порівняння відповідно такі ускладнення не відмічено ( $p < 0,05$ ).

Вкрай високі дані статистичного аналізу виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ПМК та клінічними ознаками НДСТ

підтверджує висновки інших дослідників [5, 14, 27, 34, 75, 81], які вказують, що у цих вагітних створюються обумовлені генетичні та фенотипові фактори ризику для розвитку патологічного перебігу вагітності та пологів, пологового травматизму та інвалідизації матері та новонародженої дитини.

Для вирішення поставлених безпосередніх завдань даного дослідження нами додатково обстежено 164 вагітних, з яких сформували основну та контрольну групи. Основна (1) група – 70 вагітних у віці від 18 до 29 років (середній вік –  $(25,1 \pm 2,8)$  років) з ознаками НДСТ та ПМК. З них до 1А підгрупи увійшло 28 вагітних без екстрасистолічної аритмії, до 1Б підгрупи включили 42 пацієнтки, які протягом вагітності мали верифіковану екстрасистолічну аритмію. Вагітні основної групи залежно від наявності чи відсутності ЕА отримували розроблений нами курс комплексної терапії з метою мінімізації розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Групу порівняння склали 68 вагітних у віці  $(23,7 \pm 2,9)$  років зі стигмами НДСТ та ПМК, які отримували базисну(загальноприйнятну) терапію. Залежно від наявності ЕА вони були розділені на дві підгрупи: 2А – 29 вагітних із НДСТ, ПМК без ЕА та 2Б – 39 вагітних з ЕА на фоні НДСТ та ПМК. В контрольну групу включили 26 практично здорових вагітних у віці  $(24,3 \pm 3,9)$  років без ознак НДСТ та патології серцево-судинної системи. Жінки всіх досліджуваних груп були співставні за віком та соціально-побутовим станом.

Згідно з рекомендаціями експертів АКА (2000), діагноз ПМК верифікували за даними ЕхоКГ – дослідження, при чому, в дослідження включали лише пацієнток з класичним ПМК, який діагностували на підставі наявності структурних змін стулок МК (поєднання пролабування стулок із їх потовщенням і/або деформацією, подовженням) і який є характерним для хворих з НДСТ.

Розподіл обстежених вагітних за ступенем пролабування передньої стулки МК був наступним: помірне пролабування зареєстровано в 68,8 % пацієнток і значне виявлено у 9,4 % обстежених хворих. У 108 (78,3 %) вагітних



з ПМК встановлено наявність мітральної регургітації, але в переважній більшості – 65 (60,2 %) випадків реєстрували МР I ступеня і в 43 (39,8 %) випадків – МР II ступеня.

В дослідження було включено 81 вагітна з ПМК та частою (понад 30 епізодів за одну годину) СЕ та ШЕ. Тривалість аритмологічного анамнезу склала в середньому ( $2,63 \pm 0,87$ ) роки. У пацієток з ПМК та ЕА значно частіше реєстрували більш важкий ступінь мітральної регургітації. Так, II ступінь МР визначено у 29 (35,8 %), а III ступінь – у 14 (17,3 %) цих вагітних, в той час як у пацієток без ЕА МР не спостерігали в жодному випадку ( $p < 0,001$ ). Крім того, у хворих з ПМК та екстрасистолією, на відміну від вагітних без неї, вдвічі частіше реєстрували пролабування обох стулок МК ( $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчили, що гемодинамічно значима МР (II-III ст.) та двохстулкове пролабування можуть розглядатись у якості морфо-функціональних чинників, які сприяють розвитку аритмій у молодих пацієток із ПМК.

Оцінка різних варіантів аритмій, включених у дослідження вагітних з НДСТ та класичним ПМК показала, що у вагітних з цією коморбідною патологією значно частіше реєстрували випадки частої ШЕ в порівнянні з частою СЕ (48,9 % проти 17,9 %,  $p < 0,001$ ) та випадки поєднання частої СЕ і ШЕ (13,3 % проти 1,5 %,  $p < 0,05$ ). У свою чергу відсоток випадків із частою СЕ в цій групі був меншим в порівнянні з пацієнтами з ПМК без стигм НДСТ (6,7 % проти 19,4 %,  $p > 0,05$ ). Отримані дані підтвердили думку про більш тяжкий перебіг ПМК на фоні НДСТ.

Аналізуючи результати суб'єктивного статусу вагітних з НДСТ та ПМК із та без ЕА було встановлено, що у вагітних з ПМК, ускладненим аритмією, значно частіше спостерігались відчуття серцебиття (45,7 % проти 26,3 %,  $p < 0,05$ ) і перебоїв у роботі серця (60,5 % проти 8,8 %,  $p < 0,001$ ), епізоди запаморочення (28,4 % проти 7,0 %,  $p < 0,05$ ), погана переносимість жару (17,3 % проти 1,8 %,  $p < 0,05$ ) і холоду (32,1 % проти 15,8 %,  $p < 0,05$ ), ознаки гіпервентиляційного синдрому (54,3 % проти 12,3 %,  $p < 0,001$ ) та вегетативні кризи (67,9 % проти

19,3 %,  $p < 0,001$ ). Тобто, у вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим аритмією значно частіше визначались як симптоми аритмологічного характеру (епізоди серцебиття та відчуття перебоїв у роботі серця), так і симптоми, які свідчили про порушення вегетативного статусу з ознаками симпатикотонії (погана гіпервентиляція, непереносимість жару, вегетативні кризи) у цих пацієнток.

Усім вагітним з ПМК, ускладненим частою екстрасистолією ( $n=81$ ), разом із базисною терапією був призначений антиаритмічний засіб бета-адреноблокатор небіволол у дозі 2,5 мг/добу. Терапевтична доза небівололу підбиралась за величиною ЧСС (в межах  $60 \pm 5$  /хв.<sup>-1</sup>) і систолічного АТ (в межах  $110 \pm 5$  мм рт. ст.) в стані спокою при умові відсутності зниження толерантності до фізичного навантаження. Ефект лікування вважали позитивним у разі зникнення або зменшення екстрасистолії (зменшення загальної кількості екстрасистол на 50%, зменшення парних і групових ШЕ на 90 %) [63, 136]. При наявності позитивного клінічного ефекту лікування та за згодою вагітної лікування запропонованою терапією продовжували до завершення вагітності та пологів, а за необхідності - упродовж 12 міс. При відсутності позитивного антиаритмічного ефекту від запропонованої комбінованої терапії небівололом вагітних за клінічними показаннями переводили на іншу антиаритмічну терапію і виключали з дослідження. Окрім того, для профілактики акушерських ускладнень, пов'язаних з порушеннями серцево-судинної діяльності нами було застосовано метаболічну підтримку шляхом призначення окрім стандартного протокового лікування додаткового внутрішньовенного вливання 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 5 днів та вітамінно-мінерального комплексу емфетал.

До контрольної групи увійшло 26 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності, до групи порівняння включили 65 вагітних пацієнток ПМК без ЕА, які отримували базисну терапію згідно Наказу № 42 від 28.01.2011 року про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги "Ведення вагітності та пологів у жінок з хворобами серця" з дотриманням рекомендацій

ESC/EACTS 2018 р та ACC/AHA 2020 [50]. Відповідно, базисна терапія включала обов'язкове призначення ацетилсаліцилової кислоти в дозі 75-100 (86) мг/добу з 16-го тижня вагітності, а також збалансованого вітамінно-мінерального комплексу Емфетал (World Medicine, Велика Британія) по 1 таблетці 2 рази на добу двома курсами протягом 28 днів. Вибір комплексу ґрунтується на тому, що він містить вітамінно-мікроелементний набір, який повністю відповідає добовій потребі для вагітних у вітамінах та мікроелементах за рекомендаціями ВООЗ.

Проведений порівняльний статистичний аналіз клініко-акушерського стану виділених груп вагітних (здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності та вагітних з ПМК, ускладненим та неускладненим екстрасистолічною аритмією, який розвивався на фоні стигм недиференційованої сполучнотканинної дисплазії) свідчив про їх однорідність та співставимість за віком, сімейним і соціальним станом, місцем проживання, тощо. Разом з тим в групі вагітних з НДСТ діагностували достовірно вищу соматичну екстрагенітальну захворюваність (у 65,7 % пацієнток основної групи, у 55,9 % – в групі порівняння та в 23,1 % – у контрольній групі ( $p < 0,05$ )). Для вагітних основної групи характерним було поєднання типових для НДСТ екстрагенітальних проявів серцево-судинної системи (пролапси клапанів серця, аномально розташовані хорди, варикозні ангіодисплазії, артеріальні, венозні, змішані вегето-судинні дистонії), органів дихання (хронічні бронхіти), травної системи (аномалії жовчного міхура, дискінезії жовчовивідних шляхів, доліхосигма), сечовивідної системи (нефроптоз, аномалії розвитку), органів зору (міопія, епікант, прогресуюча патологія зору), дозволяє віднести вагітну до групи високого ризику. Слід відмітити, що підтвердженням наявності НСТД у вагітних із ПМК були підвищення оксипроліну сечі та достовірне зниження ТФР- $\beta$ 1.

Порівняльний аналіз фенотипових маркерів НДСТ та стигм дисембріогенезу у хворих на ПМК, ускладнений та неускладнений ЕА засвідчив у

них значне збільшення частоти астенічної (42,1 % проти 19,2 %,  $p<0,05$ ) при повній відсутності гіперстенічної статури (0 проти 23,1 %,  $p<0,001$ ), випадків вродженої деформації грудної клітки (12,3 % проти 0,  $p<0,05$ ) і вроджених аномалій нирок (17,5 % проти 3,8 %,  $p<0,05$ ). Окрім того, в групі вагітних із ПМК, ускладненим екстрасистолією на відміну від здорових осіб визначали значно вищий зріст ( $(181,3 \pm 1,3)$  см проти  $(172,4 \pm 1,2)$  см,  $p<0,001$ ), суттєве збільшення випадків гіпермобільності суглобів (ГС) (53,1 % проти 11,6 %,  $p<0,001$ ), підвищеної розтяжимості шкіри (45,7 % проти 15,4 %,  $p<0,001$ ), арахнодактилії (13,6 % проти 0,  $p<0,05$ ), плоскостопості (43,2 % проти 19,2 %,  $p<0,05$ ) і варикозу (44,4 % проти 0,  $p<0,01$ ). В цілому отримані дані свідчать, що фенотиповими маркерами класичного ПМК у вагітних виступають астенічна тілобудова, ГС, підвищена розтяжимість шкіри, арахнодактилія, ОЗ та ОВП, а в якості фенотипових маркерів аритмогенезу у вагітних із ПМК слід розглядати: зріст  $>180$  см, ГС, арахнодактилію, варикоз.

Про вплив наявності НДСТ, ПМК та порушень ритму серця на перебіг вагітності свідчили результати попередніх вагітностей у жінок обстежуваних груп. Так, невиношування вагітності в анамнезі у жінок із НДСТ та ПМК загалом спостерігали у понад 50 % пацієток проти 3,8 % у жінок групи контролю. Аналогічні результати отримано при аналізі перебігу гестаційного процесу у вагітних з ПМК та НДСТ, які отримували базисну терапію. Одним з частих ускладнень був ранній токсикоз (у 38,2 %), тяжкість якого корелювала зі ступенем тяжкості клінічної картини НДСТ ( $r=0,756$ ,  $p<0,05$ ), загроза переривання вагітності мала місце в 33,8 % (проти 11,5 % в контролі), істміко-цервікальна недостатність зустрічалася в 17,6 % жінок і також була в прямій, сильній та достовірній кореляції зі ступенем фенотипових проявів дисплазії ( $r=0,869$ ,  $p<0,05$ ). У понад третини вагітних із НДСТ і ПМК (36,7 %) була загроза передчасних пологів, з яких передчасно завершилось 17,6 % пологів. Преєклампсія як ускладнення другої половини вагітності розвинулась у 45,6 % жінок із НДСТ та ПМК проти 0 % в контрольній групі.

Ще однією особливістю перебігу другої половини вагітності у пацієнток з НДСТ була висока частота плацентарної дисфункції (ПД) – 55,9 %, що достовірно вище ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових жінок (7,7 %). При цьому відбувалося порушення не лише матково-плацентарної і плодової гемодинаміки, а й транспортної, трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, що призводило до затримки росту плоду в 19,1 % випадків ( $p < 0,05$ ). Така висока частота розвитку ускладнень вагітності, внаслідок плацентарної дисфункції, у жінок ПМК на фоні НДСТ була обумовлена гемодинамічними мікроциркуляторними порушеннями, які генетично детерміновані, вже існують в материнському організмі, і пов'язані, в першу чергу, з порушеннями процесу колагеноутворення. Внаслідок цих порушень виникали достовірні розбіжності між станом плода і плаценти у пацієнток із ПМК та НДСТ у порівнянні зі здоровими вагітними. Так у вагітних основної групи діагностували невідповідність гестаційного віку плода та наявність деструктивних змін у плаценті у 38 вагітних (55,9 %) проти 11,5 % у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Стан некомпенсованої плацентарної дисфункції у пацієнток із ПМК та НДСТ у 31 (45,6 %) вагітної супроводжувався порушенням серцебиття плода, у 24 (35,3 %) пацієнток – зміною його рухової активності: зменшенням частоти епізодичних дихальних рухів за один період до  $(6,31 \pm 2,14)$  та індексу дихальних рухів до  $(32,4 \pm 1,8)$  %, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ), а в загальному, зниження біофізичного профілю плода вагітних жінок із ПМК та НДСТ до 5-6 балів (в контролі – 8-9 балів) виявлено у 10 (14,7 %) осіб. Первинною ланкою розвитку ЗРП в більшості випадків протягом другої половини вагітності є порушення матково-плацентарного кровообігу, які виявляли в 13 (19,1 %) в групі вагітних із ПМК та НДСТ та в 2 (2,9 %) пацієнток контрольної групи. Сполучнотканинна дисплазія сприяла і інтрапологовому травматизму, так пологи у пацієнток основної групи частіше ускладнювалися розривами піхви, промежини і шийки матки – 25 (36,8 %). Загалом, ускладнення під час пологів у пацієнток з НДСТ

та ПМК зустрічалися в 3,2 рази частіше, ніж у контрольній групі. В цілому можна заключити, що виявлено негативний вплив ПМК та НДСТ на гестаційний процес не лише протягом усієї вагітності, а й в пологах і безпосередньо на стан плоду.

При аналізі та оцінці ефективності запропонованих програм терапії для попередження розвитку ускладнень у вагітних із НДСТ, ПМК та ЕА було встановлено, що під впливом комплексного лікування загроза переривання вагітності в ранні терміни у групі вагітних із ПМК та НДСТ знизилась у 1,8 рази (18,6 % проти 33,8 % в групі порівняння), загроза передчасних пологів також знизилась у 2,15 рази (відповідно 17,1 % проти 36,7 %). Прееклампсію у вагітних основної групи діагностували у 21,4 % проти 45,6 % жінок групи порівняння. Більше того, під впливом комплексного лікування також вдалося досягти контрольних показників у розвитку синдрому затримки росту плода (2,9 %) та частоту плацентарної дисфункції (12,9 %), що відповідно у 6,6 та 4,3 рази менше, ніж у вагітних групи порівняння.

Отриманий клінічний результат можна пояснити тим, що запропонована комплексна терапія попереджує патологічні зміни матково-плацентарно-плодової гемодинаміки за рахунок відновлення центральної гемодинаміки та мікроциркуляції. Дане припущення підтверджували результати суттєвої нормалізації ехо-структур плаценти та показників плодового кровообігу: в матковій артерії, артерії пуповини та середній мозковій артерії плоду, параметри яких суттєво відрізнялися від даних контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

В результаті у роділь з НДСТ та ПМК, які отримували запропоновану комплексну терапію протягом вагітності відмічено достовірне зниження кількості передчасних пологів (8,6 % проти 32,4 %), пологового травматизму (5,7 % проти 36,8 %) та частоти кесарського розтину (15,7 % проти 29,4 %). В цілому, в процесі запропонованого лікування досягнуто зменшення частоти і тяжкості ускладнень у матерів та плодів основної групи в 2,14 рази в порівнянні

з даними групи вагітних, які отримували протокольну медикаментозну підтримку.

Про зміни клінічного стану ССС у вагітних з НДСТ та ПМК, який ускладнювався екстрасистолічною аритмією, свідчать і результати динамічного ЕКГ-дослідження. Так, у цих пацієток реєструються ознаки гіперсимпатикотонії з “гіперфункцією” міокарда та зростання гетерогенності його реполяризації. Одночасно у вагітних з ПМК достовірно зменшувалась тривалість діастолі шлуночків серця, що суттєво скорочувало час їх кровопостачання. Дану ситуацію підтверджували достовірне збільшення частоти порушень внутрішньошлуночкового проведення та частоти порушень реполяризації шлуночків, що також свідчило про ЕКГ-ознаки порушення електричної стабільності міокарда. У вагітних з ПМК та частою екстрасистолією відмічено ще більш прогресивне вкорочення тривалості діастолі шлуночків серця, що могло суттєво погіршувати кровопостачання міокарда та метаболічні процеси в ньому.

Порушення структури добової ЧСС з домінуванням денної гіперсимпатикотонії та наявність епізодів міграції передсердного ритму, депресії сегменту ST та збільшення загальної тривалості альтернації зубця T можливо розглядати в якості ЕКГ-маркерів розвитку аритмій. При цьому, аналіз характеру та структури аритмій у вагітних із ПМК показав, що ПМК із ознаками МР асоціюється з порушеннями серцевого ритму та ознаками електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків, а саме зростанням частоти реєстрації ШЕ та добової кількості ШЕ високих градацій, збільшенням частоти добової реєстрації СЕ, кількості та тривалості епізодів СТ. У пацієток із ПМК і ЕА в структурі циркадного профілю аритмії значно переважав денний і невизначений профіль та наявність епізодів міграції передсердного ритму, що свідчило про домінування в них денної гіперсимпатикотонії, а наявність епізодів супресій/депресії сегменту ST, збільшення загальної тривалості альтернації зубця T та синдрому ранньої реполяризації шлуночків вказувало на метаболічні порушення в міокарді.

Аналіз результатів ЕхоКГ-дослідження свідчив, що в порівнянні зі здоровими вагітними, наявність ПМК асоціюється з суттєвими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки, які зумовлені початковими ознаками структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до формування дилатації шлуночків, структурного ремоделювання аорти, дилатації передсердь, ознаками погіршення контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда.

Важливо відмітити, що у пацієток із ПМК, ускладненим ЕА порушення гемодинаміки, в порівнянні з групою вагітних з ПМК без ЕА та зі здоровими жінками, носили більш виражений характер. Отримані результати також продемонстрували, що наявність часткої екстрасистоїї у хворих із ПМК асоціюється з більш вираженими порушеннями систолічної та діастолічної функції серця. Можливо останні і є гемодинамічними предикторами розвитку аритмій у вагітних із ПМК, а наявність аритмій серця у вагітних із ПМК призводить до ще більш виражених порушень гемодинаміки.

Для уточнення причини виявлених електро-фізіологічних порушень в роботі серця та розвитку аритмій і ознак систоло-діастолічної дисфункції серця нами проведено аналіз змін рівня електролітів крові, порушень рівноваги в системі антиоксидантного захисту та стану ендотеліальної функції судинного русла в пацієток із НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА. Отримані результати підтвердили загальновизнаний факт гіпомагніємії та зменшення співвідношення  $Mg^{2+}/K^{+}$  в сироватці крові у вагітних із ПМК на фоні НДСТ. Більше того, було встановлено, що вираженість електролітних зрушень в плазмі крові вагітних можна розглядати як один із маркерів і тригерів розвитку екстрасистоїї. Так, згідно наших даних аритмогенний рівень магнію складав менше 0,71 ммоль/л.

Порушення рівноваги в роботі системи ПОЛ-АОЗ є загрозою перинатальних ускладнень, а при досягненні критичних рівнів на фоні зниженої функціональної здатності сполучної тканини оксидантний стрес може



стати пусковим механізмом для передчасних пологів або розвитку інших перинатальних ускладнень. Отримані нами результати свідчать, що у вагітних з ПМК та синдромом НДСТ вже в I триместрі гестації спостерігається виражена активація процесів перекисного окиснення ліпідів на фоні недостатнього антиоксидантного захисту, які посилюються в II-III триместрах вагітності. У вагітних з ПМК, ускладненим ЕА, діагностується суттєво більш виражене порушення рівноваги в роботі редокс-системи. Особливістю процесів пероксидації ліпідів у вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, було суттєве переважання процесів активації перекисного окиснення в I-II триместрах вагітності, та достовірне зниження антиоксидантного захисту в III триместрі.

Зміни в системах перекисного окиснення та антиоксидантного захисту організму вагітних відобразились на функціональному стані ендотеліальної функції судин у вагітних із фенотиповими ознаками НСТД та ПМК. При цьому у групі вагітних з НДСТ та ПМК без ЕА в порівнянні зі здоровими вагітними відмічено суттєве (майже дворазове) зростання в плазмі крові концентрації ендотеліну-1 та відповідне зниження (в 1,7 рази) рівня синтезу нітратів та нітритів, а загальний вміст метаболітів оксиду азоту знижувався на 35,0 %. Ще більш вираженою ендотеліальна дисфункція виявилась у групі вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією. Концентрація ендотеліну-1 у них зростала на 52 %, а рівень синтезу метаболітів оксиду азоту знижувався на 40,1-33,8 %. Отримані результати дозволяють зробити заключення, що у більшості випадків дана патологія протікала на фоні значної ендотеліальної дисфункції мікросудинного русла, що могло суттєво погіршувати акушерську ситуацію у цих вагітних.

Таким чином, застосування стандартного медикаментозного супроводу вагітності у жінок з НДСТ та ПМК, ускладненим екстра систолічною аритмією, виявилось недостатньо ефективним як в плані антиаритмічного ефекту та корекції систоло-діастолічної дисфункції, так і для попередження і зниження частоти розвитку ускладнень гестації при даній коморбідній патології. Тому в

процесі подальшого дослідження нами проведено аналіз клінічної ефективності у вагітних з НДСТ та ПМК курсового лікування вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексом, а в разі наявності у них ПМК, ускладненого екстрасистолічною аритмією та вегето-судинною дистонією, додаткового використання селективного бета-адреноблокатора з судинноділяючою властивістю – небівололу. При цьому зауважимо, що запропоноване диференційоване комбіноване лікування дозволило знизити клінічні прояви аритмічного та вегето-судинного синдромів у 95 % випадків.

Для уточнення механізмів досягнення клінічного та антиаритмічного ефектів у обстежених груп вагітних нами досліджено особливості впливу аргінін-карнітинового комплексу та селективного бета-адреноблокатора небівололу на динаміку електрофізіологічних, морфо-функціональних та гемодинамічних параметрів серця і судин. При цьому встановлено, що у вагітних з ПМК терапія емфеталом та тіворелем супроводжується позитивним хроно- і дромотропним ефектами з переважним впливом на електрофізіологічні властивості міокарда шлуночків, шляхом позитивного впливу обраного комплексу на шлуночковий ектопізм шляхом нормалізації метаболічних процесів у серці.

Тривале застосування небівололу в комбінації з емфеталом і тіворелем у вагітних з ПМК, ускладненим ЕА, супроводжується вираженим зменшенням гетерогенності реполяризації міокарду передсердь і шлуночків та тривалості електричної систоли, про що свідчило суттєве зменшення ЧСС і подовження інтервалу Р-Q протягом всього періоду спостереження. Позитивний вплив небівололу на електрофізіологічні властивості та процеси метаболізму в міокарді підтверджується дромотропним впливом – зменшення ЧСС, подовження у вагітних цієї групи тривалості діастоли шлуночків та зниження частоти порушень реполяризації шлуночків (на 22,6 %). Завдяки зазначеним фармакологічним властивостям небівололу у групі вагітних з ПМК, ускладненого ЕА, які отримували також вітамінно-мінеральний комплекс і

творюють, нормалізації досліджуваних параметрів ЕКГ досягнуто у 88,1 % випадків (у 37 із 42 пацієнток).

Динаміка структури ЧСС і порушень серцевого ритму протягом доби за даними ХМ ЕКГ при курсовому застосуванні емфеталу і тіворелю свідчать, що у вагітних з ПМК настає несуттєве зниження величини добової та денної ЧСС і достовірне зниження нічної ЧСС (на 6,3 %) та збільшенням ЦІ (на 4,8 %) за рахунок переважного зменшення нічної ЧСС. Отриманий позитивний клінічний ефект від терапії рекомендованим комплексом на показники ХМ ЕКГ можна пов'язати з його метаболічними властивостями, що підтверджується суттєвим зменшенням частоти епізодів депресії/супресії сегменту ST (на 23,9 %), альтерації зубця Т (на 41,2 %) та епізодів синдрому ранньої реполяризації шлуночків (на 34,0 %). Разом з тим відмітимо відносно низькі антиаритмічні властивості комплексу емфеталу і тіворелю у вагітних з ПМК, що стало обґрунтуванням для додаткового включення в лікування селективного бета-адреноблокатора небівололу.

Комплексне лікування небівололом в поєднанні з курсовим лікуванням емфеталом і тіворелем приводило до достовірного зниження добової (на 23,2 %), денної (на 22,8 %) та нічної (на 15,4 %) ЧСС, що супроводжувалось відповідним зростанням і нормалізацією циркадного індексу. Про виражений позитивний метаболічний ефект комплексної терапії емфеталом, тіворелем та небівололом свідчили достовірне зменшення частоти епізодів депресії/супресії сегменту ST (на 43,9 %), альтерації зубця Т (на 69,4 %) та епізодів синдрому ранньої реполяризації шлуночків (на 54,2 %). В цілому таке комплексне лікування приводило до нормалізації параметрів добового моніторингу ритму серця у 88,1 % вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією і у 95,2 % вагітних із синусною тахікардією.

При диференційному аналізі антиаритмічної ефективності запропонованої терапії вітамінно-мінеральним, аргінін-карнітиновим комплексом з додаванням небівололу у вагітних з ознаками НДСТ, ПМК та

шлуночковою і суправентрикулярною екстрасистолією було встановлено, що антиаритмічна ефективність тіворелю з емфеталом склала 47,6 %, причому, лише у вагітних із шлуночковою екстрасистолією. Позитивний клінічний ефект в 42 % вагітних зберігався протягом 3 міс., що обґрунтовувало прийом вітамінно-мінерального та аргінін-карнітинового комплексу в кожному з триместрів вагітності. В той же час розроблена комплексна терапія емфеталом, тіворелем в комбінації з небівололом призводила до суттєвого зменшення добової кількості як ШЕ (на 91,6 %,  $p < 0,05$ ), так і СЕ (на 90,7 %), а також епізодів синусної тахікардії (на 46,3 %). Такого високого антиаритмічного ефекту досягнуто не лише за рахунок антиаритмічних властивостей небівололу, але й завдяки нормалізуючим метаболічним (цитопротекторним) впливам та ендотелійкорегуючому ефекту вітамінно-мінерального комплексу та тіворелю.

Доречно зауважити достовірно вищу клінічну ефективність корекції систоло-діастолічної дисфункції тіворелем та емфеталом у вагітних з ПМК, неускладненим екстрасистолічною аритмією. У цієї групи вагітних всі функціональні показники скоротливої функції міокарда відновлювались до рівня у здорових вагітних. У вагітних цієї групи відмічено достовірне збільшення ФВ та IVRT, а також зменшення іКДРлш та іКСРлш, показника швидкості повільного наповнення ЛШ.

В той же час у групі вагітних з ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією, ефективність запропонованого лікування була суттєво нижчою, що обґрунтовувало доцільність його посилення призначенням селективного бета-адреноблокатора небівололу завдяки якому відмічали відновлення як систолічної, так і діастолічної функції міокарда до величин відповідних параметрів здорових вагітних. При цьому відмічали збереження досягнутого терапевтичного ефекту і в післяпологовому періоді.

В цілому, додавання до стандартного медикаментозного супроводу вагітних комбінованого лікування вітамінно-мінерального та аргінін-карнітинового комплексу в поєднанні з селективним бета-адреноблокатором

небівололом сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця та проявів післяаритмічного ремоделювання ЛШ (за рахунок достовірного зростанням ФВ (у середньому на 7 %), покращенням скоротливості міокарда та зменшення діастолічної дисфункції).

Отриманий позитивний результат впливу запропонованого лікування на інотропну функцію серця та достовірне зниження частоти і вираженості екстрасистолічних аритмій, на нашу думку, досягнуто саме за рахунок кардіометаболічного впливу L-карнітину, який за даними багатьох дослідників відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок переносу вільних жирних кислот з цитозолу всередину мітохондрій і тим самим забезпечує біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [65]. Крім того, полегшуючи оксидацію довголанцюгових жирних кислот та модулюючи співвідношення КоА до КоА-SH, сполука бере участь у зв'язуванні ацильних залишків у пероксисомах і мітохондріях та позитивно впливає на обмін амінокислот, асимілюючи масив вільнорадикальних сполук, що забезпечує стабілізацію органел і клітинних мембран та попереджує накопичення в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть приводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [120]. Антиаритмічний ефект L-карнітину тісно пов'язаний з його здатністю покращувати енергетичний метаболізм і мітохондріях кардіоміоцитів за рахунок посилення  $\beta$ -окиснення жирних кислот і тим самим підвищувати скоротливу функцію міокарда [65, 168]. Клінічний ефект L-аргініну досягається завдяки його антигіпоксичній, антиоксидантній та мембраностабілізуючій активності, але основна його фізіологічна роль – це регуляція функціонального стану мікросудин і забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [120, 132, 152, 168, 195], що було підтверджено результатами нашого дослідження.

Так, курсове лікування тіворелем забезпечувало відновлення антиоксидного захисту у вагітних з наявністю стигм НСТД та ПМК, не

ускладненого екстрасистолічною аритмією та гіперсимпатикотонією, а у 14 (50,0 %) вагітних з ПМК та ЕА показники продуктів ПОЛ були суттєво вищі внаслідок недостатнього відновлення захисної здатності антиоксидантної системи. Саме додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та ЕА селективного бета-адреноблокатора небівололу супроводжувалось нормалізацією концентрації малонового діальдегіду, активності ферментних та глутатіонової систем захисту, що свідчило про відновлення рівноваги в роботі редокс-системи у вагітних із ЕА під впливом рекомендованої терапії. Отримані результати свідчать про виражені антиоксидантні властивості обох застосованих препаратів і обґрунтовують доцільність їх використання для лікування таких вагітних.

Виявлені тенденції зберігались і при дослідженні ефективності даних програм лікування і для корекції порушень ендотеліальної функції судин. Так, лікування тіворелем в комплексі з вітамінно-мінеральним засобом емфетал вагітних з ендотеліальною дисфункцією при наявності стигм НСТД та ПМК забезпечувало відновлення концентрації ендотеліну-1 та рівня оксиду азоту (нітратів і нітритів) в плазмі крові лише у вагітних без порушень серцевого ритму, а в 19 (67,9 %) вагітних з ПМК ускладненим ЕА відмічали недостатнє відновлення ендотеліальної функції мікросудинного русла. Додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією бета-адреноблокатора небівололу супроводжувалось нормалізацією концентрації ендотеліну-1 та рівнів нітратів і нітритів в плазмі крові у 88,1% вагітних даної групи.

Доречним було проаналізувати динаміку рівня електролітів в плазмі крові під впливом курсового лікування тіворелем та його комбінації з селективним бета-адреноблокатором небівололом. При цьому було встановлено, що лікування тіворелем вагітних з сполучнотканинною дисплазією серця не забезпечувало достатнього відновлення концентрації у них рівня електролітів в плазмі крові. У 9 (32,1 %) вагітних цієї групи зберігались суттєво зниженими

рівні калію та магнію та підвищена концентрація іонізованого кальцію ( $p < 0,05$ ). Включення в комплексне лікування вагітних з ПМК вітамінно-мінерального комплексу емфетал в комбінації з небівололом супроводжувалось нормалізацією концентрації всіх досліджуваних мікроелементів плазми крові та їх співвідношення навіть у вагітних із ПМК та ЕА.

Таким чином, аналіз наукової літератури з проблеми ведення вагітності жінок з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини та проведені нами дослідження у вагітних із ПМК з та без ЕА, свідчать, що основною причиною підвищеної частоти розвитку пре- та перинатальних ускладнень у вагітних є генетично детерміновані морфо-метаболичні та функціональні порушення у формуванні матриксних та клітинних структур сполучної тканини (порушення синтезу та деградація колагенових і/або еластичних волокон, протеогліканів, зміни структури і активності ферментів основної речовини, металопротеїназ, дисфункція імунокомпетентних та мезангіо-гемостазіологічних клітин тощо), які виступають тригерами таких загально-біологічних механізмів захисту/пошкодження як ПОЛ-АОСЗ, ендотеліальної дисфункції, дискоагуляційних порушень, диселектролітемії тощо, і, якщо патологічні зміни (чинники) переважають вищевказані захисні механізми (а при вагітності вимоги до функціонального стану цих захисних систем суттєво зростають), то розвиваються відповідні ускладнення вагітності, пологів, післяпологового періоду та патологія плода.

Найбільш частим вісцеральним проявом генетичного дефекту недиференційованої дисплазії сполучної тканини у вагітних вважають пролапс мітрального клапана, який, в свою чергу, є додатковим тригером для розвитку у таких пацієнток систоло-діастолічної дисфункції серця, порушень ритму і провідності, які додатково погіршують функціонування плацентарного комплексу з розвитком плацентарної дисфункції і стають безпосередньою причиною розвитку ускладнень вагітності у матері та загрозою нормального розвитку плода.

Вищеописана концепція патогенезу патологічного перебігу вагітності, розвитку ускладнень вагітності та плода у жінок із пролапсом мітрального клапана як сполучно-тканинної дисплазії серця, в т.ч. ускладненого порушеннями ритму серця, дозволяє розробити чітку програму ведення вагітності у таких коморбідних пацієток і застосовувати адекватні клінічній ситуації методи лікування.

Перспективним завданням нашого дослідження було дослідити клінічну ефективність диференційованого застосування вітамінно-мінерального та аргінін-карнітинового комплексів для нормалізації метаболічних, електролітних порушень та систоло-діастолічної дисфункції серця у вагітних з НДСТ та пролапсом мітрального клапану, а при розвитку ЕА – їх комбінації з селективним бета-адреноблокатором небівололом. Отримані результати дозволяють заключити, що у вагітних з НДСТ та ПМК, неускладненим ЕА, застосування розробленої програми лікування з вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексом давало достатньо виражений клінічний ефект попередження розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, а розвиток у них екстрасистолічної аритмії та вегето-судинної дистонії з ознаками гіперсимпатикотонії обґрунтовувало доцільність додаткового використання у вагітних цієї групи селективного бета-адреноблокатора небівололу. Запропоноване комбіноване лікування дозволило знизити клінічні прояви аритмічного та вегето-судинного синдромів у 95 % випадків.

Отримані нами результати апробації ефективності комплексного лікування вагітних з НДСТ та ПМК з послідовним включенням вітамінно-мінерального та аргінін-карнітинового комплексу, а при ускладненні екстрасистолічною аритмією – селективного бета-адреноблокатора небівололу, дозволяють запропонувати наступний діагностично-лікувальний алгоритм для таких коморбідних пацієток з високим ризиком патології вагітності (рис. 6.1).



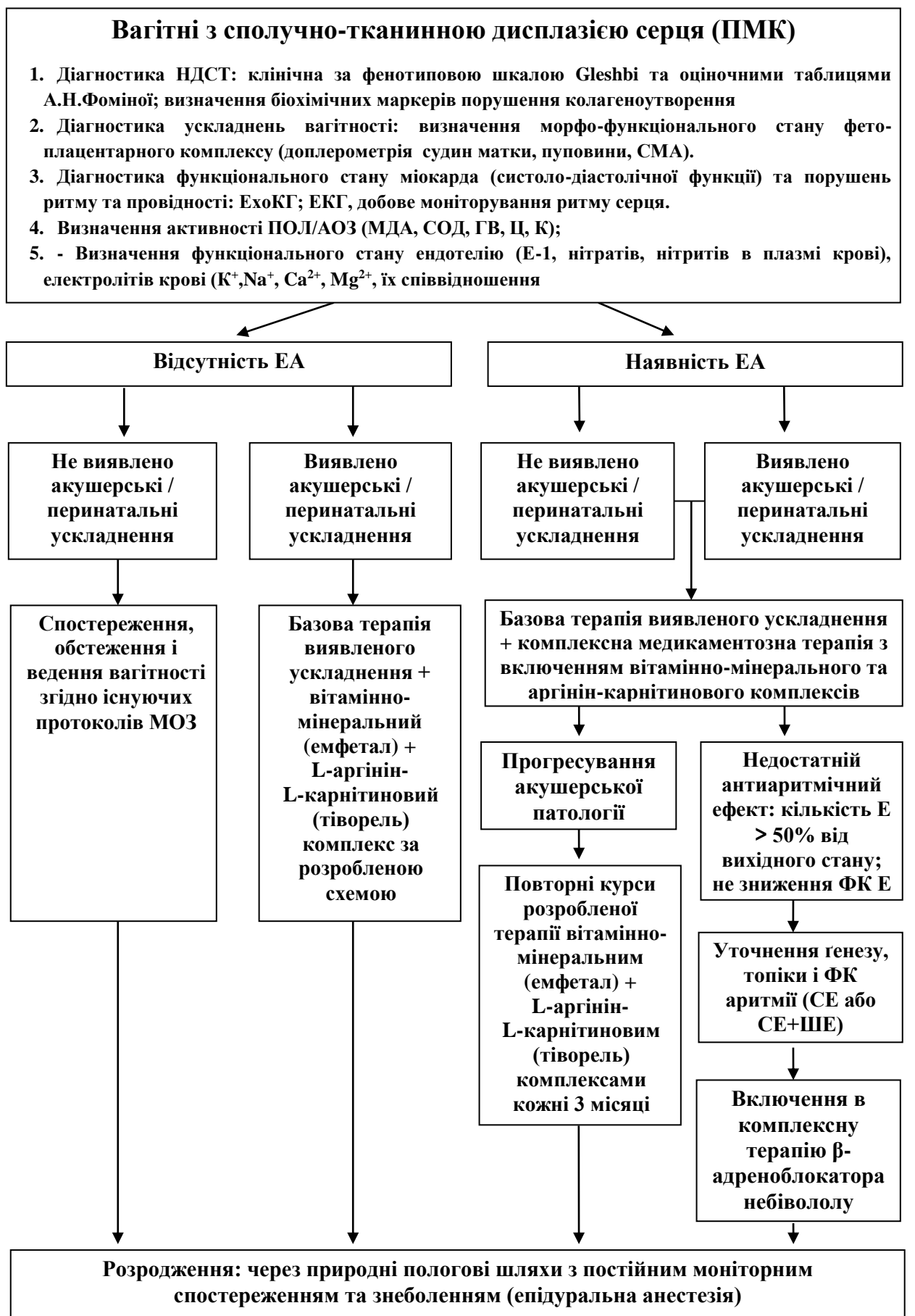


Рисунок 6.1 – Алгоритм ведення вагітних із сполучно-тканинною дисплазією серця (ПМК)

## ВИСНОВКИ

У роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання акушерства – оптимізації тактики ведення вагітності, лікування та профілактики акушерських ускладнень у жінок із сполучнотканинною дисплазією та пролапсом мітрального клапана, ускладненим екстрасистолічною аритмією, шляхом диференційованого застосування комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргінін–L-карнітинового комплексу та селективного бета-адреноблокатора небівололу, що дає змогу нормалізувати основні патогенетичні фактори невиношування вагітності та розвитку її ускладнень, а саме, – порушення метаболізму сполучної тканини, параметрів центральної, периферичної та фетоплацентарної гемодинаміки, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та диселектролітемію, які лежать в основі даної коморбідної патології.

1. Перебіг вагітності у пацієнок із сполучнотканинною дисплазією серця (пролапсом мітрального клапану), в порівнянні з групою здорових вагітних, асоціюється з достовірно вищою частотою невиношування протягом усього періоду гестації (у 50,0 %), преєклампсії (у 45,6 %), плацентарної дисфункції (у 55,9 %). Стан некомпенсованої плацентарної дисфункції у 19,1 % вагітних основної групи супроводжується порушеннями розвитку та росту плода (СЗРП) та дистресом плода (у 17,6 %). Загалом ускладнення під час пологів та в післяпологовому періоді виникали в 3,2 рази частіше, ніж у контрольній групі (аномалії пологової діяльності – у 32,4 %, інтрапологовий травматизм у 36,8 %). Частота і тяжкість вказаних акушерських та перинатальних ускладнень знаходились у прямій сильній кореляції з ступенем фенотипових проявів НДСТ ( $r=0,789-0,875$ ;  $p<0,05$ ).

2. У вагітних із ПМК на фоні НДСТ виявлено підвищений рівень оксипроліну в сечі, знижену концентрацію трансформуючого фактору росту- $\beta 1$  в плазмі крові, а також гіпомагніємію та тенденцію до гіпокаліємії, які

супроводжувались зменшенням співвідношення  $Mg^{2+}/K^{+}$  в сироватці крові, що слугувало предиктором розвитку не лише акушерських та перинатальних ускладнень, але й маркером порушень ритму серця. Одночасно у вагітних із ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією, в порівнянні зі здоровими вагітними, спостерігали суттєво знижені рівні калію та магнію (0,71 ммоль/л проти 0,87 ммоль/л,  $p < 0,001$ ), і підвищену концентрацію іонізованого кальцію ( $p < 0,05$ ), зменшення співвідношення рівня  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$  (0,35 проти 0,57,  $p < 0,001$ ) та збільшення рівня  $Ca^{2+}$  (2,12 ммоль/л проти 1,48 ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

3. Порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки у вагітних з ПМК на фоні НДСТ зумовлені початковими ознаками структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до погіршення контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда, ступінь вираженості яких залежав від особливостей порушень клапанного апарату серця (ступеня пролабування стулок, величини регургітації) та типу і частоти екстрасистолічної аритмії. Вказані електро-фізіологічні та метаболічні зміни в серці, порушення центральної та периферичної гемодинаміки виступають безпосередніми предикторами невиношування, прееклампсії, дисфункції плаценти, затримки росту плода, розвитку аномалій пологової діяльності та ускладнень в пологах і ранньому післяпологовому періоді у вагітних із сполучнотканинною дисплазією серця.

4. У вагітних з ПМК та синдромом НДСТ вже в I триместрі гестації спостерігається виражена активація процесів перекисного окиснення ліпідів на фоні недостатнього антиоксидантного захисту ферментних та неферментних систем, які посилюються в II-III триместрах вагітності та суттєво погіршують функціональний стан ендотеліальної системи, особливо у вагітних з ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією. У групі вагітних з НДСТ та ПМК з ЕА в порівнянні зі здоровими вагітними відмічено суттєве (на 52 %) зростання в плазмі крові концентрації ендотеліну-1 та відповідне зниження (на 40,1–33,8 %) рівня синтезу нітратів та нітритів і загального вмісту метаболітів

оксиду азоту (на 35,0 %), тобто, дана коморбідна патологія протікає на фоні значної ендотеліальної дисфункції мікросудинного русла.

5. У вагітних з НДСТ та пролапсом мітрального клапана без екстрасистолічної аритмії під впливом комплексного лікування з включенням вітаміно-мінерального та аргінін-карнітинового комплексів всі електрофізіологічні параметри серця та функціональні показники систоло-діастолічної функції міокарда відновлювались до рівня у здорових вагітних за рахунок нормалізації метаболічних процесів у міокарді, відновлення рівноваги в редокс-системі та ендотеліальної функції мікросудинного русла, що супроводжувалось суттєвим покращенням матково-плацентарного кровоплину і зниженням частоти акушерських ускладнень та порушень розвитку плоду. Нормалізації параметрів досліджуваних показників досягнуто у 88,1 % вагітних даної групи.

6. У вагітних сполучнотканинною дисплазією серця (ПМК), ускладненою екстрасистолічною аритмією, комбіноване лікування вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексом необхідно поєднувати з селективним бета-адреноблокатором небівололом, що сприяє зменшенню розмірів лівих камер серця та проявів їх післяаритмічного ремоделювання і проявляється достовірним покращенням скоротливості міокарда (ФВ зростала на 7 %) та діастолічної функції, зменшення ЧСС та електро-фізіологічних тригерів розвитку екстрасистолічної аритмії та подовження діастолі шлуночків, що свідчило не лише про антиаритмічні властивості небівололу, але й про його виражений нормалізуючий вплив на метаболічні процеси в міокарді. Нормалізації досліджуваних параметрів ЕКГ досягнуто у 95,2 % вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією.

7. При диференційному аналізі ефективності запропонованих програм лікування у вагітних з ознаками НДСТ, ПМК з та без екстрасистолічної аритмії встановлено, що запропонована терапія вітамінно-мінеральним та аргінін-карнітиновим комплексами знижує частоту розвитку акушерських та

перинатальних ускладнень в 2,14 рази внаслідок достовірного впливу на центральну гемодинаміку за рахунок покращення метаболічних та електрофізіологічних процесів (зменшення добової кількості екстрасистол на 47,6 %) та периферичну мікроциркуляцію (відновлення функціональної здатності редокс-системи та ендотелію), що в цілому приводило до нормалізації матково-плацентарно-плодового кровоплину. Додавання до комплексної терапії небівололу призводило до суттєвого ( $p < 0,05$ ) зменшення добової кількості як ШЕ (на 91,6 %), так і СЕ (на 90,7 %), а також епізодів синусної тахікардії на 46,3 %, що додатково покращувало параметри гемодинаміки та перебіг вагітності.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для об'єктивізації клінічного стану вагітних з пролапсом мітрального клапана та диференційованого призначення адекватних лікувальних заходів рекомендується використовувати запропонований діагностично-лікувальний алгоритм (рис. 6.1), який передбачає, окрім загальноприйнятого клінічного та акушерського обстеження пацієнтки, проведення додаткових обстежень для діагностики ускладнень вагітності, визначення морфо-функціонального стану фето-плацентарного комплексу, клінічних фенотипових стигм НДСТ, визначення біохімічних маркерів порушення колагеноутворення, диселектролітемії, функціонального стану ендотелію та редокс-системи, клінічних та Ехо-кардіографічних ознак ПМК, а також проведення ЕКГ та добового моніторингу ритму серця для діагностики порушень ритму і провідності.

2. Визначення вираженості порушень в системі ПОЛ/АОЗ (за рівнем МДА, ГВ та активності СОД, Ц, К), функціонального стану міокарда (за показниками систоло-діастолічної функції), функціонального стану ендотелію мікросудин (за концентрацією Е-1, нітратів, нітритів в плазмі крові) та морфо-функціонального стану фето-плацентарного комплексу (за даними доплерометричного дослідження судин матки, пуповини, СМА) дозволяє диференційоване включення в комплексне лікування збалансованого вітамінно-мінерального препарату (емфетал), L-аргінін–L-карнітинової суміші (тіворель) та селективного бета-адреноблокатора (небіволлол).

3. Для попередження та лікування плацентарної дисфункції, досягнення швидшого відновлення систоло-діастолічної функції міокарда у вагітних з НДСТ та ПМК і вираженими змінами параметрів окисно-відновної рівноваги, ендотеліальної дисфункції судин та диселектролітемії доцільним є включення в медикаментозне лікування збалансованого вітамінно-мінерального комплексу (Емфетал, World Medicine, Велика Британія) по 1 таблетці 2 рази на добу

курсами протягом 28 днів, комплексного препарату L-аргініну–L-карнітину (Тіворель, Юрія-Фарм, Україна) у дозі відповідно – 4,2 г та 2,0 г в 100 мл розчинника, внутрішньовенно крапельно, щоденно, протягом 10 днів. Курс лікування повторюють кожні 3місяці.

4. У вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим екстрасистолічною аритмією, доцільно додатково призначати селективний бета-адреноблокатор небіволол в початковій дозі 2,5 мг/добу з поступовим насиченням до досягнення антиаритмічного ефекту. Курс лікування продовжують до завершення вагітності та пологів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бортна Т. М. Прогнозування порушень ритму серця у підлітків із пролапсом мітрального клапана : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.10: Педіатрія. Харків, 2008. 28 с.
2. Веселова Т. В. Метаболічні та вегетативні розлади у дітей пубертатного віку з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Їх діагностика та корекція. автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.10: Педіатрія. Київ, 2015. 25 с.
3. Веселова Т. В. Недиференційована дисплазія сполучної тканини – проблема та шляхи вирішення (огляд). *Дитячий лікар*. 2017. № 3. С. 32.
4. Гагеря А. В, Маковець О. Л. Судинно-тромбоцитарний гемостаз при дисплазії сполучної тканини та захворюваннях, пов'язаних із нею. *Запорозьський медичний журнал*. 2016. № 1. С. 67–70.
5. Газазян М. Г. Особенности течения беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани. *Акушерство гинекология*. 2017. № 1. С. 121–126.
6. Доброхотова Ю. Э., Боровкова Е. И. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани. *Гинекология*. 2017 Т. 19, №5. С. 44–49.
7. Драматична екстрагенітальна патологія вагітних : 25 клінічних ілюстрацій : монографія / В. І. Медведь, В. О. Данилко, О. С. Шевченко, А. І. Автомеєнко. Київ : Авіцена, 2019. 143 с.
8. Ефективність корекції ліпідного обміну у дітей з дисплазією сполучної тканини / Т. В. Починок, Т. В. Веселова, В. В. Мельничук, О. В. Чернишова. *Сімейна медицина*. 2014. № 2 (52). С. 143–147.
9. Жук С. І. Плацентарна дисфункція та натуропатичні методи її лікування. *Здоров'є жінчини*. 2012. № 2. С. 96–100.



10. Жук С. І. Шляхи зниження материнської смертності: українські реалії та міжнародний досвід. *Жіночий лікар*. 2015. № 2 (58). С. 18–20

11. Заремба Є. Х., Зімба О. О. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ревматизм із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Український ревматологічний журнал*. 2009. № 4. С. 32–34.

12. Заремба Є. Х., Капустинський О. О., Капустинська О. С. Особливості метаболізму сполучної тканини у хворих на нестабільну стенокардію. *Сімейна медицина*. 2017. № 3. С. 117–119.

13. Заремба Є. Х., Капустинський О. О. Динаміка показників оксипроліну в хворих із нестабільною стенокардією при застосуванні ліпофлавоноу. *Практична медицина*. 2010. № 5. С. 21–5.

14. Казачкова А. В., Алексєєва О. П., Ткачова О. М. Особливості перебігу вагітності у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Проблеми репродукції*. 2015. № 3. С. 85–88.

15. Казачкова Е. А. Синдром дисплазії сполучної тканини серця і вагітність. *Акушерство і гінекологія*. 2017. № 1. С. 127–132.

16. Камінський В. В. Вегетативні та психосоматичні розлади у жінок під час вагітності / В. В. Камінський, Н. І. Генік, Р. Р. Ткачук, П. Р. Герич, В. В. Стримбіцький. *Семейная медицина*. 2018. № 3. С. 129–137.

17. Камінський В. В., Коломійченко Т. В., Бойчук О. Г., Яроцька Ю. О., Корнієнко С. М. Роль порушень судинного регулювання у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику *Перинатологія та Педіатрія / Вагітність високого ризику*. 2016. № 1 (65). DOI: <https://doi.org/10.15574/PP.2016.65.33>

18. Кильдиярова Р. Р., Углова Д. Ф. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей. *Архивъ внутренней медицины*. 2015. № 4. С. 38–42.

19. Клеменов А. В., Суслов А. С. Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2014. № 3. URL: <https://www.lvrach. /2014/03/15435926/>

20. Кондратюк В. К., Потапова Г. М. Істміко-цервікальна недостатність – ознака недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Здоров'я жінки*. 2015. № 5. С. 54–57.

21. Конюшевська А. А., Франчук М. А. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Пульмонологічні аспекти. *Здоров'я дитини*. 2012. № 7. URL: <http://www.mif-ua.com/ archive/article/34950>.

22. Коростіль М. О., Чорна О. О. Затримка росту плода при доношеній і недоношеній вагітності. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016. № 1. С. 20–23.

23. Крахмалова Е. О. Синдром артеріальної гіпертензії при дисплазії сполучної тканини. *Здоров'я України*. 2012. № ¾. С. 34–35. (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія).

24. Лізин М. А., Дацун І. Г. Матково-плацентарний комплекс при синдромі затримки росту вагітної матки (клініко-морфофункціональна характеристика). Івано-Франківськ : Типовіт, 2012. 222 с.

25. Лізин М. А., Дацун І. Г., Лізин Т. М. Продуктивно-дистрофічні зміни судинного русла плаценти у вагітних жінок із загрозою передчасних пологів. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2016. Т. 11, № 3. С. 42–44.

26. Лук'яненко Н. С., Петріца Н. А. Місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патології дитячого віку (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2015. № 2. С. 177–182.

27. Макачук О. М., Римарчук О. М., Дрогомирецький Л. В. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2015. № 2. С. 18–19.

28. Марушко Ю. В. Синдром гіпермобільності суглобів у дітей. *Дитячий лікар*. 2012. № 6. С. 40–44.

29. Морозенко Д. В. Біохімічні показники метаболізму сполучної тканини у діагностиці захворювань дрібних домашніх тварин : монографія. Харків, 2011. 120 с.

30. Морозенко Д. В., Леонтьева Ф. С. Методы исследования маркеров метаболизма соединительной ткани в современной клинической и экспериментальной медицине. *Молодий вчений*. 2016. № 2. С. 168–172.

31. Назаренко Л. Г., Савон О. Л. Недиференційована сполучнотканинна дисплазія – незалежний і значущий фактор ризику розвитку тяжких форм пізнього гестозу. *Здоров'я жінки*. 2012. № 1. С. 149–152.

32. Назаренко Л. Г. Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду (Огляд). *Жіночий лікар*. 2010. № 1. С. 42–48.

33. Нестеренко З. В. Дисплазія соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012. № 1 (5). С. 17–23.

34. Никифорова Л. Н. Пролапс митрального клапана и беременность. *Харьковская медицинская академия последипломного образования*. 2011. № 1. С. 24–29.

35. Осипенко І. П. Особливості амінокислотного складу сироватки крові у пацієнтів із ідіопатичним пролапсом мітрального клапану. *Вісник Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова*. 2012. Т. 16, № 2. С. 358–361.

36. Осипенко І. П., Солейко О. В. Процеси гормональної дезадаптації у пацієнтів із ідіопатичним пролабуванням мітрального клапана. *Вісник морфології*. 2012. Т. 18, № 2. С. 321–325.

37. Осовська Н. Ю. Малі структурні аномалії серця як прояви синдрому недиференційованої сполучнотканинної дисплазії. *Здоров'я України*. 2012. № 2. С. 51, 67. (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія).

38. Починок Т. В., Веселова Т. В. Корекція ліпідного обміну у дітей з дисплазією сполучної тканини. Забезпечення здоров'я нації та здоров'я

особистості як пріоритетна функція держави : зб. тез наук. робіт учасників міжнародної наук.-практ. конф., 21–22 лютого 2014 р. Одеса, 2014. С. 13–17.

39. Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная активность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности / О. Г. Ситникова, В. В. Парейшвили, С. Б. Назаров др. *Таврический медико-биологический вестник*. 2015. Т. 18, № 1. С. 120–122.

40. Синдром вегетативної дисфункції у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / Т. В. Починок, Т. В. Веселова, В. В. Мельничук, О. В. Чернишова. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2013. Т. 76, № 4. С. 10–15.

41. Синдром марфана та вагітність / С. О. Сіромаха, Ю. В. Давидова, Н. І. Волкова, В. В. Лазоришинець. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. С. 94–101.

42. Смольнова Т. Ю., Буянова С. Н., Савельев Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. *Клиническая медицина*. 2013. № 8. С. 42–48.

43. Солейко О. В., Осипенко І. П., Солейко Л. П. «Біохімічне обличчя» синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Ліки України*. 2014. № 1. С. 6–14.

44. Труднощі діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у практиці лікаря-ревматолога / В. К. Казимирко, Л. М. Іваницька, А. Г. Дубкова та ін. *Український ревматологічний журнал*. 2013. Т. 53, № 3. С. 96–100.

45. Углова Д. Ф., Кильдиярова Р. Р. Перинатальные исходы на фоне профилактики препаратами магния беременных с диспластической патологией сердечно-сосудистой системы. *Актуальные проблемы медицины*. 2014. Т. 28-1, № 24. С. 48–52.

46. Филипенко П. С., Малоокая Ю. С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана. *Клиническая медицина*. 2016. Т 84, № 12. С.13–19.

47. Фролова Т. В., Охупкіна О. В. Регіональні особливості проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дитячій популяції Харківського регіону. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012. Т. 15, № 1. С. 24–27.

48. Ящук А. Г., Масленников А. В., Ширяев А. А. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Практическая медицина*. 2016. № 1. С 37–40.

49. Abduljalil K., Furness P., Johnson T. N. et al. Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012. Vol. 51, № 6. P. 365–396. <https://doi.org/10.2165/11597440-000000000-00000>

50. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / C. M. Otto, R. A. Nishimura, R. O. Bonow et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. Vol. 77, № 4. P e25–e197. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.018.

51. A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution / M. Radin, K. Schreiber, I. Cecchi, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2020. Vol. 59, № 9. P. 2412–2418. DOI: 10.1093/rheumatology/kez620.

52. A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: protocol for the Immunosuppressant regimens for LIving Fetuses (ILIFE) trial / S. Yang, R. Ni, Y. Lu et al. *Trials*. 2020. Vol. 21, № 1. P. 771. DOI: 10.1186/s13063-020-04716-1.

53. Abnormal Papillary Muscle Signal on Cine MRI As a Typical Feature of Mitral Valve Prolapse / A. Scatteia, C. E. Pascale, P. Gallo et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 9166. DOI: 10.1038/s41598-020-65983-1.

54. Angiogenic imbalance and diminished matrix metalloproteinase-2 and -9 underlie regional decreases in uteroplacental vascularization and fetoplacental growth in hypertensive pregnancy / C. A. Dias-Junior, J. Chen, N. Cui et al. *Biochemical Pharmacology*. 2017. Vol. 146. P. 101–116. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.09.005.

55. Anikin V. V., Beganskaya N. S. Change in the cytokine profile as a mechanism of adaptation in connective tissue dysplasia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013. № 3. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9567>. [Article in Russian].

56. Antypkin Y. G., Kaminskyi V. V., & Tatarchuk T. F. Optimization of family planning service in Ukraine in the realization of modern strategy of woman health maintenance. *Reproductive endocrinology*. 2017. Vol. 3. P. 7–10.

57. Aortic dissection during pregnancy and postpartum in patients with Marfan syndrome: a 21-year clinical experience in 30 patients / W. G. Ma, J. M. Zhu, Y. Chen et al. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020. Vol. 58, № 2. P. 294–301. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa048.

58. Aortic events in pregnant patients with Marfan syndrome. Lessons from a multicenter study / C. E. Martín, A. Evangelista, G. Teixidó et al. *Revista Española de Cardiología (Engl. Ed.)*. 2021. Vol. S1885–5857, № 21. P. 242–245. DOI:10.1016/j.rec.2021.07.012. [Article in English, Spanish].

59. Application of SLICC classification criteria in undifferentiated connective tissue disease and evolution in systemic lupus erythematosus: analysis of a large monocentric cohort with a long-term follow-up / A. Bortoluzzi, F. Furini, F. Campanaro, M. Govoni. *Lupus*. 2017. Vol. 26, № 6. P. 616–622. DOI:10.1177/0961203316671814.

60. Arginine and Endothelial Function / J. Gambardella, W. Khondkar, M. B. Morelli et al. *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, № 8. P. 277. DOI: 10.3390/biomedicines8080277.

61. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: a systematic review / S. Gui, J. Jia, X. Niu et al. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014. Vol. 15, № 1. P. 88–96. DOI: 10.1177/1470320313475910.

62. Artal R., Greenspoon J. S., Rutherford S. Transient ischemic attack: a complication of mitral valve prolapse in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2016. Vol. 71, № 6. P. 1028–1030.

63. Assessment of rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction caused by undifferentiated connective tissue dysplasia / O. V. Solyeyko, I. P. Osypenko, T. V. Galych, M. O. Chernykh. *Wiadomości Lekarskie*. 2017. Vol. 70, № 2 (pt 2). P. 282–285.

64. Association of l-Arginine Supplementation with Markers of Endothelial Function in Patients with Cardiovascular or Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Rodrigues-Krause, M. Krause, I. M. G. D. Rocha et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 11. № 1. P. 15. DOI: 10.3390/nu11010015.

65. Attenuation of TGF Stimulated Collagen Production in Fibroblasts by Quercetin Induced HO1 / T. Nakamura, M. Matsushima, Y. Hayashi et al. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2010. № 44. P. 614–620.

66. Autoimmune connective tissue diseases and pregnancy / V. Arese, P. Murabito, S. Ribero, et al. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 154, № 3. P. 263–276. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06252-1.

67. Basal Left Ventricular Dilatation and Reduced Contraction in Patients With Mitral Valve Prolapse Can Be Secondary to Annular Dilatation: Preoperative and Postoperative Speckle-Tracking Echocardiographic Study on Left Ventricle and Mitral Valve Annulus Interaction / S. Fukuda, J. K. Song, K. Mahara et al.

*Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016. Vol. 9, № 10. P. e005113. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.005113.

68. Bodolay E, Szegedi G. Undifferentiated connective tissue disease. *Orvosi Hetila*. 2009. Vol. 150. P. 867.

69. Bortnick A. E., Levine L. D. Valvular Heart Disease in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 63, № 4. P. 910–922. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000570

70. Boudoulas K. D., Pitsis A.A., Boudoulas H. Floppy Mitral Valve (FMV) – Mitral Valve Prolapse (MVP) – Mitral Valvular Regurgitation and FMV/MVP Syndrome. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2016. Vol. 57, № 2. P. 73–85. DOI: 10.1016/j.hjc.2016.03.001

71. Bouknight D. P., O'Rourke R. A. Current management of mitral valve prolapse. *American Family Physician*. 2000. Vol. 61, № 11. P. 3343–3354.

72. Caddell J .L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS). *Magnesium Research*. 2011. Vol. 14. № 4. P. 291–303.

73. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovi D et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum*. 2012. Vol. 41. P. 589.

74. Carboni S., Capucci R., Pivato E., Poggi A., Patella A. Marfan's syndrome and pregnancy: a good maternal and fetal outcome. *Journal of prenatal medicine*. 2013. Vol. 7. № 2. P. 21–24.

75. Cardiac and Obstetric Outcomes Associated With Mitral Valve Prolapse / G. L. Wilkie, W. T. Qureshi, K. W. O'Day et al. *The American journal of cardiology*. 2022. Vol. 162. P. 150–155. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.09.014.

76. Cardiovascular and Obstetric Delivery Complications in Pregnant Women With Valvular Heart Disease / A. S. Minhas, F. Rahman, N. Gavin et al. *American Journal of Cardiology*. 2021. Vol. 158. P. 90–97. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.07.038



77. Carlo W. A. Prematurity and intrauterine growth restriction. *Nelson Textbook of Pediatrics* / eds. : R. M. Kliegman, R. E. Behrman, H. B. Jenson, B. F. Stanton,. 19th ed. Philadelphia, PA : Elsevier Saunders, 2011. P. 91.

78. Chan A., McCaul K. A., Cundy P. J., Haan E. A., Byron-Scott R. Perinatal risk factors for developmental dysplasia of the hip. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 1997. Vol. 76, № 2. URL: <https://doi.org/10.1136/fn.76.2.F94>

79. Chen C. H., Huang M. C., Liu H. C. et al. Increased Risk of Preterm Birth among Women with Mitral Valve Prolapse: A Nationwide, Population-Based Study. *Annals of Epidemiology*. 2011. Vol. 21, № 6. P. 391–398. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.02.004>

80. Cheng T. O. Mitral valve prolapse *Annual review of medicine*. 1989. Vol. 40. P. 201–211. DOI: 10.1146/annurev.me.40.020189.001221

81. Chia Y. T., Yeoh S. C., Lim M. C. Pregnancy outcome and mitral valve prolapse. *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol*. 2016. Vol. 20, № 4. P. 383–388.

82. Chumak O. Yu., Volokha A. P. Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021. № 6. P. 25–31. DOI: 10.15574/SP.2021.118.25

83. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations / M. Ritelli, C. Dordoni, M. Venturini et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013. № 8. P. 58.

84. Clinical management of coagulation status and placenta previa in a pregnant woman with Marfan's syndrome after mitral and aortic mechanical heart valve replacement / A. Nakanishi, C. A. Kamiya, T. Shionoiri et al. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021. Vol. 69, № 3. P. 550–554. DOI: 10.1007/s11748-020-01494-0

85. Clinico-morphological and molecular-genetic characteristic of the miometrium with failure of the uterine scar after the Cesarean section at women with undifferentiated forms of connective tissue dysplasia / T. A. Demura, E. A. Kogan, A. E. Donnikov et al. *Arkhiv Patologii*. 2012. Vol. 74, № 3. P. 18–21 [Article in Russian].

86. CMR predictors of mitral regurgitation in mitral valve prolapse / F. N. Dellington, L. L. Kang, S. B. Yeon et al. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010. Vol. 3, № 10. P. 1037–1045. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.06.016

87. Come P. C. Mitral valve prolapse: clinical features, laboratory abnormalities, complications, and prognosis. *Journal of Family Practice*. 1981. Vol. 12, № 3. P. 435–446.

88. Complications of idiopathic mitral valve prolapse. Prevention and treatment [Complications du prolapsus valvulaire mitral idiopathique. Prévention et traitement] / J. Bensaid, J. J. Doumeix, M. Benabbou et al. *Annales de cardiologie et d'angiologie (Paris)*. 1983. Vol. 32. № 7. P. 439–451. [Article in French].

89. Connective Tissue and Related Disorders and Preterm Birth / E. A. Anum, L. D. Hilla, A. Pandey, J. F. Strau. *Clues to Genes Contributing to Prematurity*. 2009. Vol. 30, № 3. P. 207–215.

90. Connective tissue dysplasia in the genesis of cervical incompetence / E. V. Fotina, R. R. Zakirova, M. V. Alekseenkova, O. B. Panina. *Obstetrics Gynecology and Reproduction*. 2021. Vol. 15, № 1. P. DOI: 41-5010.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.131.

91. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain / M. Castori, S. Morlino, G. Ghibellini et al. *American Journal of Medical Genetics*. 2015. Vol. 169. P. 84.

92. Cosmetic Syndrome Correction with Calcium Hydroxylapatite-Based Filler in Patients with Connective Tissue Dysplasia / M. Shirshakova, E. Morozova, D. Sokolova et al. *Dermatology Research and Practice*. 2021. Vol. 2021. P. 6673058. DOI: 10.1155/2021/6673058.

93. Crousillat D., Yucel E. Valvular Heart Disease. In Sex Differences in Cardiac Diseases: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis and Management. *Elsevier*. 2021. P. 277–305. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819369-3.00001-0>

94. Davidson W. R. Jr. Pregnancy in Adult Congenital Heart Disease: Special Delivery. *JAMA Cardiology*. 2017. Vol. 2, № 6. P. 671–672. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0365

95. De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype. *Verh K Acad Geneeskd Belg*. 2009. Vol. 71, № 6 P. 335–371.

96. De Paepe A., Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clinical Genetics*. 2012. Vol. 82. P. 1.

97. Desai H. M., Amonkar G. P. Idiopathic mitral valve prolapse with tricuspid, aortic and pulmonary valve involvement: an autopsy case report. *Indian Journal of Pathology & Microbiology*. 2015. Vol. 58, № 2. P. 217–219. DOI: 10.4103/0377-4929.155319.

98. Dill-Russell P., Jones L. S. Anaesthesia for caesarean section in a patient with Ehlers-Danlos syndrome and mitral valve prolapse. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2001. Vol. 10, № 3. P. 192–197. DOI: 10.1054/ijoa.2000.0833.

99. Dror D. K., Allen L. H. Interventions with vitamins B6, B12 and C in pregnancy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2012. № 1. P. 55–74.

100. Dubossarska Z. M., Dubossarska Yu. O., Puzii Ye. O. Differentiated tactics of pregnancy in women with premature rupture of membranes. *Health of woman*. 2020. № 1. P. 42–51. DOI: 10.15574/hw.2020.147.42. [Article in Russian].

101. Dutchak H. M. The protein oxidation and antioxidant defence mechanisms in children with atopic dermatitis. *Likars'ka sprava*. 2013. № 5. P. 89–94. [Article in Ukrainian].

102. Early, Incomplete, or Preclinical Autoimmune Systemic Rheumatic Diseases and Pregnancy Outcome / A. Spinillo, F. Beneventi, E. Locatelli et al.

*Arthritis & Rheumatology*. 2016. Vol. 68, № 10. P. 2555–2562. DOI: 10.1002/art.39737.

103. Echeverria, C., Eltit, F., Santibanez, J. F., Gatica, S., Cabello-Verrugio, C., & Simon, F. (2020, February 1). Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>

104. Effect of multiple micronutrient supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review / U. Ramakrishnan, F. K. Grant, T. Goldenberg et al. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2012. № 1. P. 153–167.

105. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial / F. Vadillo-Ortega, O. Perichart-Perera, S. Espino et al. *British Medical Journal*. 2011. Vol. 342. P. d2901. DOI: 10.1136/bmj.d2901.

106. Effects of vitamin A or beta carotene supplementation on pregnancy-related mortality and infant mortality in rural Bangladesh: A cluster randomized trial / K. West, P. Christian, A. Labrique et al. *Journal of the American Medical Association*. 2011. Vol. 305. P. 1986–1995.

107. Emmanuel Y., Thorne S. A. Heart disease in pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2015. Vol. 29. № 5. P. 579–597. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.04.002.

108. Epidemiology of the prevalence of phenotypic signs undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in woman with miscarriages / T. V. Ibadova, V. V. Maliar, V. V. Maliar, V. V. Maliar. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. 74, № 4. P. 880–883. DOI: 10.36740/wlek202104112.

109. Faiz S. A., Al-Meshari A. A., Sporrang B. G. Pregnancy and valvular heart disease. *Saudi Medical Journal*. 2016. Vol. 24, № 10. P. 1098–1101.

110. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia / T. L. Smirnova,

L. I. Gerasimova, A. E. Sidorov, V. V. Chernyshov. *Practical medicine*. 2018. Vol. 16, № 6. P 39–44. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-39-44.

111. Gao R, Zeng X, Qin L. Systemic autoimmune diseases and recurrent pregnancy loss: research progress in diagnosis and treatment. *Chinese Medical Journal*. 2021. Vol. 134, № 17. P. 2140–2142. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001691.

112. Garcia-Gonzalez C., Abdel-Azim S., Galeva S. et al. Placental function and fetal weight are associated with maternal hemodynamic indices in uncomplicated pregnancies at 35–37 weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*/ 2020. Vol. 222, № 6. P. 604. e1-604.e10. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.011>

113. Goldstein S. A., Ward C. C. Congenital and Acquired Valvular Heart Disease in Pregnancy. *Current Cardiology Reports*. 2017. Vol. 19, № 10. P. 96. DOI: 10.1007/s11886-017-0910-6.

114. Grossesse et syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire : prise en charge et complications [Pregnancy and Ehlers-Danlos vascular syndrome: patients' care and complications] / E. Dubruc, S. Dupuis-Girod, P. Khau Van Kien et al. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris)*. 2013. Vol. 42. № 2. P. 159–165. DOI: 10.1016/j.jgyn.2012.08.003. [Article in French].

115. Haider B. A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 4, № 4. CD004905.

116. Hameed A., Karaalp I. S., Tummala P. P. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Vol. 37, № 3. P. 893–899.

117. Hayward R. M., Foster E., Tseng Z. H. Maternal and Fetal Outcomes of Admission for Delivery in Women With Congenital Heart Disease. *JAMA Cardiology*. 2017. Vol. 2. № 6. P. 664–671. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0283.

118. Houston L., Tuuli M., Macones G. Marfan syndrome and aortic dissection in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2011. Vol. 117. P. 956.

119. Hovdenak N., Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012. Vol. 164, № 2. P. 127–132.

120. Huerta Ojeda Á., Domínguez de Hanna A., Barahona-Fuentes G. Efecto de la suplementación de L-arginina y L-citrulina sobre el rendimiento físico: una revisión sistemática [The effect of supplementation with L-arginine and L-citrulline on physical performance: a systematic review]. *Nutricion Hospitalaria*. 2019. Vol. 36, № 6. P. 1389–1402. DOI: 10.20960/nh.02478 [Article in Spanish].

121. Hypertension in pregnancy with connective tissue dysplasia / I. R. Gaisin, R. M. Valeeva, A. S. Iskchakova et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, № 1. DOI: 10.1093/eurheartj/eh309.P3233.

122. Increased risk of preterm birth among women with mitral valve prolapse: a nationwide, population-based study / C. H. Chen, M. C. Huang, H. C. Liu et al. *Annals of Epidemiology*. 2016. Vol. 21, № 6. P. 391–398.

123. Indicators of blood lipid profile, acute phase reactions and uric acid in patients with arterial hypertension combined with connective tissue dysplasia / Y. H. Zaremba, N. O. Rak, O. V. Zaremba et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2018. Vol. 71. № 2 (pt. 1). P. 356–360.

124. Influence of connective tissue differentiation on scar tissue formation in children / S. V. Minaev, A. N. Grigorova, O. V. Vladimirova et al. *Khirurgiiia*. 2021. № 5. P. 72–77. DOI: 10.17116/hirurgia202105172. PMID: 33977701 [Article in Russian].

125. Inguinal hernias in enzygotic deafmute twins as a sign of undifferentiated dysplasia of connective tissue / V. V. Arsenyuk, V. Z. Tatarchuk, O. V. Gryniv et al. *Klinichna Khirurgiia*. 2016. № 12. 3.78. [Article in Ukrainian].

126. Is there a role for cardiac magnetic resonance imaging during pregnancy? / M. Romagano, A. Louis-Jacques, J. Quinones et al. *Journal of*

*Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020. Vol. 33. № 4. P. 558–563. DOI: 10.1080/14767058.2018.1497598

127. Jana N., Vasishta K., Khunnu B. Pregnancy in association with mitral valve prolapse. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 2017. Vol. 19, № 1. P. 61–65.

128. Jeresaty R. M. Mitral valve prolapse. An update. *Journal of the American Medical Association*. 2017. Vol. 254, № 6. P. 793–795.

129. Kim S. Y., Wolfe D. S., Taub C. C. Cardiovascular outcomes of pregnancy in Marfan's syndrome patients: A literature review. *Congenital heart disease*. 2018. Vol. 13. № 2. 203–209. DOI: 10.1111/chd.12546

130. Krishnan, A., Pike, J. I., Donofrio, M. T. Prenatal evaluation and management of fetuses exposed to Anti-SSA/Ro antibodies. *Pediatric Cardiology*. 2012. Vol. 33. № 8. P. 1245–1252. DOI: 10.1007/s00246-012-0358-9.

131. Kucharczyk-Petryka E., Mamcarz A., Braksator W. Mitral valve prolapse at pregnancy: is it a real clinical problem? *Polish Archives of Internal Medicine*. 2016. Vol. 114, № 5. P. 1084–1088.

132. L-arginine supplementation to mitigate cardiovascular effects of walking outside in the context of traffic-related air pollution in participants with elevated blood pressure: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H Li, Q Liu, Z Zou et al. *Environment International*. 2021. Vol. 156. P. 106631. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106631.

133. Lerman T. T., Weintraub A. Y., Sheiner E. Pregnancy outcomes in women with mitral valve prolapse and mitral valve regurgitation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013. Vol. 288, № 2. P. 287–291. URL: <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2755-6>

134. Lewey J., Andrade L., Levine L. D. Valvular Heart Disease in Pregnancy. *Cardiology Clinics*. 2021. Vol. 39, № 1. P. 151–161. DOI: 10.1016/j.ccl.2020.09.010

135. Lichodziejewska B., Klos J., Rezler J. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesaemia and attenuated by magnesium supplementation. *American Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 79, № 6. P. 768–772.

136. Loboz-Grudzień K, Kulczuga-Kaczmarek K, Hirnle T. Mitral valve prolapse-diagnostic and therapeutic implications [Wypadanie płatka zastawki mitralnej--implikacje diagnostyczne i terapeutyczne]. *Polski merkuriusz lekarski*. 2000. Vol. 9. № 50. P. 575–578. [Article in Polish]

137. Lukina T., Pavlov O., Kozina E. Management of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Journal of New Medical Technologies eJournal*. 2015. Vol. 9, № 4. P. 14. DOI: 10.12737/16165.

138. Lupus anticoagulant: two cases report and literature review / Y. Li, Me Lyu, F. Xue, et al. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016. Vol. 37, № 2. P. 130–133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.009 [Article in Chinese].

139. Management of the pregnant woman with Marfan syndrome complicated by ascending aorta dilation / D. A. Cox, S. Ginde, R. S. Kuhlmann, M. G. Earing. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014. Vol. 290, № 4. P. 797–802. DOI: 10.1007/s00404-014-3307-4.

140. Manh T. N., Van N. B., Thi H. L. et al. Pregnancy with heart disease: Maternal outcomes and risk factors for fetal growth restriction. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019. Vol. 16, № 12. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph16122075>

141. Marfan sendromunda kardiyovasküler tutulum ve tedavi [Cardiovascular manifestations and treatment in Marfan syndrome] / V. Erentuğ, A. Polat, K. Kirali et al. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2005. Vol. 5, № 1. P. 46–52. [Article in Turkish]

142. Marfan syndrome and pregnancy: maternal and neonatal outcomes / R. A. Curry, E. Gelson, L. Swan et al. *BJOG*. 2014. Vol. 121, № 5. P. 610–617. DOI: 10.1111/1471-0528.12515.

143. Marfan syndrome versus bicuspid aortic valve disease: comparative analysis of obstetric outcome and pregnancy-associated immediate and long-term



aortic complications / B. Toprak, K. Szöcs, E. Zengin-Sahm et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, № 4. P. 1124. DOI:10.3390/jcm9041124.

144. Marfan's syndrome during pregnancy: anesthetic management of delivery in 16 consecutive patients / J. Allyn, J. Guglielminotti, S. Omnes et al. *Anesthesia & Analgesia*. 2013. Vol. 116, № 2. P. 392–398. DOI:10.1213/ANE.0b013e3182768f78.

145. Martelli M, Barbato G, Saponaro A. Idiopathic mitral valve prolapse [Il prolasso mitralico idiopatico]. *Minerva Medica*. 1983. Vol. 7, № 41. P. 2415–2427. [Article in Italian].

146. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by Marfan syndrome / M. Cauldwell, P. J. Steer, S. L. Curtis et al. *Heart*. 2019. Vol. 105, № 22. P. 1725–1731. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314817.

147. Maternal and fetal outcomes with aortic dissection in pregnant patients with Marfan syndrome / P. Yang, J. Zhang, Y. Li, H Wang, J Zheng. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2015. Vol. 50, № 5. P. 334–340. [Article in Chinese].

148. Maternal micronutrient supplementation with zinc and beta-carotene affects morbidity and immune function of infants during the first 6 months of life / F. T. Wieringa, M. A. Dijkhuizen, Muhilal, J. W. M. Van der Meer. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010. Vol. 64. P. 1072–1079.

149. Maternal mortality among women with Marfan syndrome or vascular Ehlers-Danlos syndrome in France, 2001–2012 [Mortalité maternelle chez les patientes atteintes de syndromes de Marfan ou d'Ehlers-Danlos vasculaire en France, 2001–2012] / P. Cheulot, M. Saucedo, M. H. Bouvier-Colle et al. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2019. Vol. 47, №1. P. 30–35. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.11.003 [Article in French].

150. McKeating D. R., Fisher J. J., Perkins A. V. Elemental metabolomics and pregnancy outcomes. *Nutrients*. MDPI AG. 2019. Vol. 11, № 1. P. 73. DOI: 10.3390/nu11010073

151. McLachlan J., Reddy P. C., Ratts T. E. Mitral valve prolapse. A common cardiac diagnosis in women. *The Journal of the Louisiana State Medical Society*. 1998. Vol. 150, № 2. P. 92–96.

152. McRae M. P. Therapeutic Benefits of l-Arginine: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2016. Vol. 15, № 3. P. 184–189. DOI: 10.1016/j.jcm.2016.06.002.

153. Mecarocci V., Mori F. P210Long- term outcome of primary mitral valve prolapse: results from a population of 250 patients referred to a tertiary cardiovascular center. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2016. Vol. 17, № 2. P. ii29–ii37. DOI:10.1093/ehjci/jew236.001.

154. Michigami T. Regulatory mechanisms for the development of growth plate cartilage. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013. Vol. 70, 3 22. P. 4213–21. DOI: 10.1007/s00018-013-1346-9.

155. Mitral valve prolapse / A. Althunayyan, S. E. Petersen, G. Lloyd, S. Bhattacharyya. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2019. Vol. 17, № 1. P. 43–51. DOI:10.1080/14779072.2019.1553619

156. Mitral valve prolapse [Il prolasso valvolare mitralico] / E. Amici, A. Salustri, P. Trambaiolo et al. *Giornale Italiano di Cardiologia (Rome)*. 2006. Vol. 7, № 1. P. 4–22. [Article in Italian]

157. Mitral valve prolapse morphofunctional features by cardiovascular magnetic resonance: more than just a valvular disease / A. Romero Daza, A. Chokshi, P. Pardo et al. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021. Vol. 23, № 1. P. 107. DOI: 10.1186/s12968-021-00800-w

158. Modulation of transforming growth factor- $\beta$  signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers / A. Geirsson, M. Singh, R. Ali et al. *Circulation*. 2012. Vol. 126, № 11. (spl. 1). P. S189–S197. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082610.

159. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse / M. M. Perazzolo, C. Basso, M. De Lazzari et al. *Circulation*:

*Cardiovascular Imaging*. 2016. Vol. 9, № 8. P. e005030. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005030.

160. Murphy-Ryan M., Psychogios A., Lindor N. M. Hereditary disorders of connective tissue: A guide to the emerging differential diagnosis. *Genetics in Medicine*. 2010. Vol. 12, № 6. P. 344–354.

161. Nanna M., Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 3, № 3. P. 76–80.

162. Osipenko I. P. Biochemical markers of undifferentiated dysplasia of connective tissue in patients with idiopathic mitral valve prolapse. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2013. Vol. 21, № 1. P. 37–43. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2013137-43 [Article in Russian].

163. Ostanek L., Milchert M. Pregnancy associated with connective tissue disease [Ciaza w chorobach układowych tkanki łącznej]. *Annales Academiae Medicae Stetinensis*. 2006. Vol. 52, № 2. P. 11–16. [Article in Polish]

164. Østensen M, Cetin I. Autoimmune connective tissue diseases. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2015. Vol. 29, № 5. P. 658–670. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.003

165. Peculiarity of adaptation of babies are born prematurely from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia / T. V. Ibadova, V. V. Maliar, V. V. Maliar, V. V. Maliar. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. 74, № 10 (cz 2). P. 2566–2568. DOI: 10.36740/wlek202110206.

166. Pérez Matos A. J., Oomen T., van Tintelen J. P. The Genetics of Mitral Valve Prolapse. *Clinical Cardiogenetics* / eds : H. F. Baars, P. A. F. M. Doevendans, A .C. Houweling, J. P. van Tintelen. Springer, Cham., 2020. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-45457-9\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-030-45457-9_25).

167. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway / J. F. Skomsvoll,

M. Ostensen, L. M. Irgens, V. Baste. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1999. Vol. 28, № 6. P. 352–356. DOI: 10.1080/03009749950155337

168. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings / A. M. Weckman, C. R. McDonald, J. B. Baxter et al. *Advances in Nutrition*. 2019. Vol. 10, № 5. P. 765–777. DOI: 10.1093/advances/nmz015.

169. Piantkovskii A. S. [Connective tissue dysplasia]. *Likars'ka Sprava*. 2012. № 7. P. 166–169. DOI: 10.33029/9704-5325-4-dys-2020-1-160

170. Platelet and blood clotting activation in patients with mitral valve prolapse / F. Martini, A. Zuppiroli, A. Gori et al. *Thrombosis Research*. 2016. Vol. 83, № 4. P. 299–306.

171. Pregnancy and mesenchymal dysplasias (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia) / L. S. Radetskaya, A. D. Makatsariya, V. O. Bitsadze et al. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018. Vol. 31, № 13. P. 1768–1776. DOI: 10.1080/14767058.2017.1326905.

172. Pregnancy and undifferentiated connective tissue disease: outcome and risk of flare in 100 pregnancies / D. Zucchi, C. Tani, F. Monacci et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2020. Vol. 59, № 6. P. 1335–1339. DOI: 10.1093/rheumatology/kez440.

173. Pregnancy outcome in 162 women with rheumatic diseases: experience of a university hospital in Turkey / E. A. Davutoğlu, A. Ozel, N. Yılmaz, R. Madazli. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017. Vol. 296. № 6. P. 1079–1084. DOI: 10.1007/s00404-017-4535-1.

174. Pregnancy outcome in patients with undifferentiated connective tissue disease: a preliminary study on 25 pregnancies / M. Mosca, R. Neri, F. Strigini et al. *Lupus*. 2002. Vol. 11, № 5. P. 304–307. DOI: 10.1191/0961203302lu187oa

175. Pregnancy outcome in women with different rheumatic diseases: a retrospective analysis / H. Eisfeld, A. M. Glimm, G. R. Burmester et al. *Scandinavian*

*Journal of Rheumatology*. 2021 Vol. 50. № 4. P. 299–306. DOI: 10.1080/03009742.2020.1849788.

176. Pregnancy outcome in women with different rheumatic diseases: a retrospective analysis / H. Einfeld, A. M. Glimm, G. R. Burmester et al. *Journal of Rheumatology*. 2021. Vol. 50, № 4. P. 299–306. DOI: 10.1080/03009742.2020.1849788.

177. Pregnancy outcomes among women with Marfan syndrome / S. Omnes, G. Jondeau, D. Detaint et al. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013. Vol. 122, № 3. P. 219–223. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.04.013.

178. Pregnancy outcomes in Marfan syndrome: a retrospective cohort study / N. Hassan, V. Patenaude, L. Oddy, H. A. Abenhaim. *American Journal of Perinatology*. 2015. Vol. 32, № 2. P. 123–130. DOI: 10.1055/s-0034-1376179.

179. Pregnancy outcomes in undifferentiated connective tissue disease compared to systemic lupus erythematosus: a single academic center's experience / K. P. Kaufman, A. M. Eudy, N. Harris et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021. Vol. 10.1002. Acr.24644. DOI: 10.1002/acr.24644

180. Pregnancy-Related Aortic Complications in Women With Marfan Syndrome / N. Narula R. B., Devereux, G. P. Malonga et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. Vol. 78, № 9. P. 870–879. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.034.

181. Prenatal care and labor in patients with mesenchymal dysplasias (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia) / A. Makatsariya, L. Radetskaya, V. Bitsadze. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020. Vol. 33.№ 3. P. 373–379. DOI: 10.1080/14767058.2018.1493102.

182. Prevalence and significance of previously undiagnosed rheumatic diseases in pregnancy / A. Spinillo, F. Beneventi, V. Ramoni et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012. Vol. 71, № 6. P. 918–923. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-154146.

183. Prevalence of undiagnosed autoimmune rheumatic diseases in the first trimester of pregnancy. Results of a two-steps strategy using a self-administered questionnaire and autoantibody testing / A. Spinillo, F. Beneventi, O. M. Epis et al. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008. Vol. 115, № 1. P. 51–57. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01530.x.

184. Rasool A., Alvarado-Flores F., O'Tierney-Ginn P. Placental Impact of Dietary Supplements: More Than Micronutrients. *Clinical Therapeutics*. 2021. Vol. 43, № 2. P. 226–245. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.11.017.

185. Relation of mitral valve prolapse to basal left ventricular hypertrophy as determined by cardiac magnetic resonance imaging / M. I. Zia, V. Valenti, C. Cherston. *American Journal of Cardiology*. 2012. Vol. 109, № 9. P. 1321–1325. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.12.029.

186. Risk factors for urogenital disorders during pregnancy and after childbirth / A. L. Kostyuk, E. K. Tarasyuk, N. G. Masibroda, M. S. Storozhuk. *Wiadomości Lekarskie*. 2016. Vol. 69, № 6. P. 747–749.

187. Risk of aortic dissection in pregnant patients with the marfan syndrome / R. Kuperstein, T. Cahan et al. *American Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 119. № 1. P. 132–137. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.024.

188. Romash I. B., Mishchuk V. G. The frequency of visceral and phenotypic markers in patients with the combination of undifferentiated connective tissue disease and gastroesophageal reflux disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. 73, № 7. P. 1492–1498.

189. Segmental Aortic Stiffness in Children and Young Adults With Connective Tissue Disorders: Relationships With Age, Aortic Size, Rate of Dilation, and Surgical Root Replacement / A. Prakash, H. Adlakha, N. Rabideau et al. *Circulation*. 2015. Vol. 132, № 7. P. 595–602. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014934

190. Shimada H., Dobashi H., Kanenishi K. et al. AB0669 The risk factor of perinatal complication in the connective tissue disease patients. *Annals of the*

*Rheumatic Diseases*. 2013. Vol. 71 (Suppl. 3). P. 677.1–677. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.669

191. Spontaneous coronary artery dissection: clinical implications and diagnostic challenges. Overlooked and underappreciated in Asia? / T.-T. Low, M. Houdmont, H.W. Sim et al. *Clinical Cardiology*. 2020. Vol. 43, № 11. P.1240–1247. DOI: 10.1002/clc.23484

192. Structural Heart Anomalies (Review) / N. Osovskaya, N. Kuzminova, M. Ovcharuk, O. Serhiychuk. *Georgian medical news*. 2016. № 255. P. 66–77.

193. Tang L. C., Chan S. Y., Wong V. C. Pregnancy in patients with mitral valve prolapse. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015. Vol. 23, № 3. P. 217–221.

194. Thacoor A. Mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Congenit Heart disease*. 2017. Vol. 12, № 4. P. 430–434. DOI: 10.1111/chd.12467.

195. The effect of L-arginine supplementation on maximal oxygen uptake: A systematic review and meta-analysis / S. Rezaei, M. Gholamalizadeh, R. Tabrizi et al. *Physiological Reports*. 2021. Vol. 9, № 3. P. e14739. DOI: 10.14814/phy2.14739.

196. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome / A. Spinillo, F. Beneventi, O. M. Epis et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008. Vol. 199, № 6. P. 632. e1-632.e6326. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.05.008.

197. The expression of matrix metalloproteinases in placental tissue depends on the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia / E. A. Dubova, I. V. Klimantsev, K. A. Pavlov et al. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013. Vol. 156, № 1. P. 110–113. DOI: 10.1007/s10517-013-2291-1.

198. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome / R. T. Donnelly, N. M. Pinto, I. Kocolas, A. T. Yetman. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 60. P. 224.

199. The impact of unrecognized autoimmune rheumatic diseases on the incidence of preeclampsia and fetal growth restriction: a longitudinal cohort study / A. Spinillo, F. Beneventi, E. Locatelli, et al. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016. Vol. 16, № 1. P. 313. DOI: 10.1186/s12884-016-1076-8.

200. Therapeutic Potential of Citrulline as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review / J. Rashid, S. S. Kumar, K. M. Job et al. *Paediatric Drugs*. 2020. Vol. 22, № 3. P. 279–293. DOI: 10.1007/s40272-020-00384-5.

201. Trends of vascular surgery procedures in Marfan syndrome and Ehlers-Danlos syndrome / S. N. Jayarajan, B. D. Downing, L. A. Sanchez, J. Jim. *Vascular*. 2020. Vol. 28. № 6. P. 834–841. DOI: 10.1177/1708538120925597.

202. Tsiaras S., Poppas A. Mitral valve disease in pregnancy: outcomes and management. *Obstetric Medicine*. 2009. Vol. 2, № 1. P. 6–10. DOI: 10.1258/om.2008.080002

203. Undifferentiated connective tissue disease in pregnancy: a topic yet to be explored / C. Serena, S. Clemenza, S. Simeone et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. P. 820760. DOI: 10.3389/fphar.2022.820760.

204. Undifferentiated Connective Tissue Disease in Pregnancy: A Topic Yet to be Explored / C. Serena, S. Clemenza, S. Simeone et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. P. 820760. DOI: 10.3389/fphar.2022.820760.

205. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD) / M. Mosca, C. Tani, C. Neri et al. *Autoimmunity Reviews*. 2006. Vol. 6, № 1. P. 1–4. DOI:10.1016/j.autrev.2006.03.004.

206. Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes. An undervalued association? / A. Spinillo, F. Beneventi, R. Caporali et al. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017. Vol. 78. № 6. P. 10. DOI: 10.1111/aji.12762.

207. Uterine artery Doppler velocimetry and obstetric outcomes in connective tissue diseases diagnosed during the first trimester of pregnancy / F. Beneventi,



E. Locatelli, V. Ramoni et al. *Prenatal Diagnosis*. 2012. Vol. 32, № 11. P. 1094–1101. DOI: 10.1002/pd.3964

208. Valvular Heart Disease in Pregnancy: Anticoagulation and the Role of Percutaneous Treatment / R. Gupta, A. H. Malik, P. Ranchal, et al. *Current Problems in Cardiology*. 2021. Vol. 46, № 3. P. 100679. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100679.

209. Van Hagen I. M., Roos-Hesselink J. W. Aorta pathology and pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2014. Vol. 28, № 4. P. 537–550. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.03.007.

210. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review / N. C. Harvey, C. Holroyd, G. Ntani et al. *Health Technol Assess*. 2014. Vol. 18, № 45. P. 1–190. DOI: 10.3310/hta18450.

211. Vitamin supplementation in pregnancy. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2016. Vol. 54. P. 81.

212. Wilkie G. L., Qureshi W. T., O’Day K. W. et al. Cardiac and Obstetric Outcomes Associated With Mitral Valve Prolapse. *American Journal of Cardiology*. 2022. Vol. 162. P. 150–155. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.09.014

213. Yeowell H. N., Steinmann B. *PLOD1*-Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome. *GeneReviews®* / Eds.: M. P. Adam et al. Seattle : University of Washington, 2000. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1462/pdf/Bookshelf\\_NBK1462.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1462/pdf/Bookshelf_NBK1462.pdf)

214. Yuan S. M., Yan S. L. Mitral Valve Prolapse in Pregnancy. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016. Vol. 31, № 2. P. 158–162. DOI: 10.5935/1678-9741.20160034.

215. Zakharova I. N., Tvorogova T. M., Solov’yeva E. A. et al. Connective tissue dysplasia: A risk factor for osteopenia in children and adolescents. *Meditinskiy Sovet*. 2020. № 1. P. 30–40. DOI: [10.21518/2079-701X-2020-1-30-40](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-30-40)

216. Zhuk S. I., Nazarenko L. G. Connective tissue dysplasia is a factor of perinatal risk. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017. № 45. P. 378.

217. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», прийнята 18-ою Генеральною асамблеєю ВМА. Гельсінкі, 1964. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990\\_005#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text).

218. Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги. *Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні* : наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#n32>.

219. Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність» : наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022\\_1437\\_nakaz.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_nakaz.pdf).

220. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи» : наказ МОЗ України від 26.01.2022 № 170. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022\\_170\\_nakaz\\_fizpology.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_170_nakaz_fizpology.pdf).

221. Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів : наказ МОЗ України від 24 червня 2016 р. № 624. URL: <https://www.dec.gov.ua/materials/nakaz-moz-ukra-ni-vid-24-cher-vnya-2016-r-624>.

222. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів» : наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 900. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0900282-06#Text>.

223. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Ведення вагітності та пологів у жінок з хворобами серця» : наказ МОЗ України № 42 від 28.01.2011 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0042282-11#Text>.

224. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних груп високого перинатального ризику за допомогою вітамінно-мінерального

комплексу / С. М. Геряк, В. Ю. Добрянська, Н. В. Петренко, І. В. Куценко, І. Г. Базян, Н. І. Багній, І. В. Корда *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. № 2 (38). С.148–152.

225. Шляхи зниження частоти ускладнень вагітності за допомогою вітамінно-мінерального комплексу / С. М. Геряк, Н. В. Петренко, В. Ю. Добрянська, М. І. Швед. *Лікарська справа*. 2016. № 3-4. С. 106–112.

226. Добрянська В. Ю., Геряк С. М., Швед М. І. Предиктори екстрасистолічної аритмії та її лікування у вагітних із первинним пролапсом мітрального клапану. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 48–52.

227. Електролітні порушення та їх корекція у вагітних із пролапсом мітрального клапана. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України* / С. М. Геряк, В. Ю. Добрянська, Т. О. Добрянський, І. В. Корда, М. І. Швед, Н. В. Петренко 2019. №. 1 (43). С. 11–19.

228. Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу. *Львівський клінічний вісник*. 2021. № 1(33)-2(34). С. 19-25.

229. Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії / В. Ю. Добрянська, М. І. Швед, С. М. Геряк, Л. М. Маланчук. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 1. С. 42–47.

230. Кардіальні прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини та їх вплив на виношування вагітності. / В. Ю. Добрянська, С. М. Геряк, Л. М. Маланчук, М. І. Швед, І. В. Корда *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2021. № 1 (47). С. 14–23.

231. Добрянська В. Ю. Порушення метаболізму сполучної тканини і стану редокс-системи у вагітних із синдромом недиференційованої дисплазії

сполучної тканини при передчасних пологах. *Медична та клінічна хімія*. 2021. № 2 (23). С. 63–69.

232. Сполучнотканинна дисплазія серця у вагітних та перинатальні наслідки: (огляд літератури та власні дані) / V. Y. Dobryanska, L. M. Malanchuk, S. M. Heryak, M. I. Shved. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 2. С. 76–85.

233. Добрянська В. Ю. Предиктори розвитку акушерських ускладнень та алгоритм ведення вагітних із сполучно-тканинною дисплазією серця. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2022. Вип. 1 (49). С. 16–25. <https://zbirnik.aagu.com.ua/>

234. Dobrianska V. Yu., Heryak S. M., Shved M. I. Correction of cardio-hemodynamics and endothelial function disorders in pregnant women with connective tissue dysplasia. *Acta Scientific Women's Health*. 2022. Vol. 4, № 2. P. 32–39.

235. Добрянська В.Ю., Швед М.І., Геряк С.М. Клінічна ефективність тіворелю у комплексному лікуванні вагітних із шлуночковою екстрасистолією на фоні пролапсу мітрального клапану. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 1-2 березня 2018 р., Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 47–51.

236. Шляхи зниження частоти ускладнень вагітності за допомогою вітамінно-мінерального комплексу / С. М. Геряк, Н. В. Петренко, В. Ю. Добрянська, М. І. Швед. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 1-2 березня 2018 р.; Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 37–45.

237. Добрянська В. Ю., Геряк С. М. Аналіз рівня електролітів крові у вагітних із пролапсом мітрального клапана. *Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї* : зб. наук. праць Львівського медичного форуму, 09-11 квітня 2019 р., Львів. Львів, 2019. С. 45–46.

238. Сучасні підходи до ведення вагітних жінок із серцево–судинними захворюваннями з врахуванням оновлених рекомендацій європейського кардіологічного товариства, 2018–2019 рр. / М. І. Швед, С. Й. Липовецька, С. М. Геряк, І. В. Корда, В. Ю. Добрянська. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 27-28 лютого 2020 р., Тернопіль. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 3–13.

239. Humenna I. Ye., Heryak S. N., Dobryanska V. Y. Rational control of arterial pressure during labor in women with arterial hypertension. *Ginekologia Polska*. 2019. Vol. 90, № 4. С. 206–211.

240. Heryak, S., Petrenko, N., Dobrianska, V. Prevention of perinatal complications in pregnant women with chronic papillomavirus infection. *Polski merkuriusz lekarski*. 2020. Vol. 48, № 285. С. 157–161.

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних груп високого перинатального ризику за допомогою вітамінно-мінерального комплексу / С. М. Геряк, В. Ю. Добрянська, Н. В. Петренко, І. В. Куценко, І. Г. Базян, Н. І. Багній, І. В. Корда *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. № 2 (38). С.148–152. [http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE\\_FILE\\_DOWNLOAD=1&Image\\_file\\_name=PDF/znpaagu\\_2016\\_2\\_27.pdf](http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/znpaagu_2016_2_27.pdf)
2. Шляхи зниження частоти ускладнень вагітності за допомогою вітамінно-мінерального комплексу / С. М. Геряк, Н. В. Петренко, В. Ю. Добрянська, М. І. Швед. *Лікарська справа*. 2016. № 3-4. С. 106–112. <https://liksprava.com/index.php/journal/issue/view/39/3-4-2016-PDF>
3. Добрянська В. Ю., Геряк С. М., Швед М. І. Предиктори екстрасистолічної аритмії та її лікування у вагітних із первинним пролапсом мітрального клапану. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 48–52. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8912>
4. Електролітні порушення та їх корекція у вагітних із пролапсом мітрального клапана *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України* / С. М. Геряк, В. Ю. Добрянська, Т. О. Добрянський, І. В. Корда, М. І. Швед, Н. В. Петренко 2019. №. 1 (43). С. 11–19. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(43\).2019.177813](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(43).2019.177813)
5. Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу. *Львівський клінічний вісник*. 2021. № 1(33)-2(34). С. 19-25. <https://doi.org/10.25040/lkv2021.01-02.019>

6. Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії / В. Ю. Добрянська, М. І. Швед, С. М. Геряк, Л. М. Маланчук. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 1. С. 42–47. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12353>

7. Кардіальні прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини та їх вплив на виношування вагітності. / В. Ю. Добрянська, С. М. Геряк, Л. М. Маланчук, М. І. Швед, І. В. Корда *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2021. № 1 (47). С. 14–23. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(47\).2021.242663](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(47).2021.242663)

8. Добрянська В. Ю. Порухення метаболізму сполучної тканини і стану редокс-системи у вагітних із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини при передчасних пологах. *Медична та клінічна хімія*. 2021. № 2 (23). С. 63–69. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12241>

9. Сполучнотканинна дисплазія серця у вагітних та перинатальні наслідки: (огляд літератури та власні дані) / V. Y. Dobryanska, L. M. Malanchuk, S. M. Heryak, M. I. Shved. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 2. С. 76–85. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11841>

10. Добрянська В. Ю. Предиктори розвитку акушерських ускладнень та алгоритм ведення вагітних із сполучно-тканинною дисплазією серця. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2022. Вип. 1 (49). С. 16–25. <https://zbirnik.aagu.com.ua/>

11. Dobrianska V. Yu., Heryak S. M., Shved M. I. Correction of cardio-hemodynamics and endothelial function disorders in pregnant women with connective tissue dysplasia. *Acta Scientific Women's Health*. 2022. Vol. 4, № 2. P. 32–39.

12. Добрянська В.Ю., Швед М.І., Геряк С.М. Клінічна ефективність тіворелю у комплексному лікуванні вагітних із шлуночковою екстрасистолією на фоні пролапсу мітрального клапану. *Жіноче здоров'я: імплементація*

сучасних протоколів в клінічну практику : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 1-2 березня 2018 р., Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 47–51.

13. Шляхи зниження частоти ускладнень вагітності за допомогою вітамінно-мінерального комплексу / С. М. Геряк, Н. В. Петренко, В. Ю. Добрянська, М. І. Швед. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 1-2 березня 2018 р.; Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 37–45.

14. Добрянська В. Ю., Геряк С. М. Аналіз рівня електролітів крові у вагітних із пролапсом мітрального клапана. *Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї* : зб. наук. праць Львівського медичного форуму, 09-11 квітня 2019 р., м. Львів. Львів, 2019. С. 45–46.

15. Сучасні підходи до ведення вагітних жінок із серцево–судинними захворюваннями з врахуванням оновлених рекомендацій європейського кардіологічного товариства, 2018–2019 рр. / М. І. Швед, С. Й. Липовецька, С. М. Геряк, І. В. Корда, В. Ю. Добрянська *«Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 27-28 лютого 2020 р., Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 3–13.

16. Humenna I. Ye., Heryak S. N., Dobryanska V. Y. Rational control of arterial pressure during labor in women with arterial hypertension. *Ginekologia Polska*. 2019. Vol. 90, № 4. С. 206–211. DOI: 10.5603/GP.2019.0037.

17. Heryak, S., Petrenko, N., Dobrianska, V. Prevention of perinatal complications in pregnant women with chronic papillomavirus infection. *Polski merkuriusz lekarski*. 2020. Vol. 48, № 285. С. 157–161. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85086785374&origin=resulistslist&sort=plf-f>.



## ДОДАТОК Б

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику», м. Тернопіль, 01-02 березня 2018 року – *доповідь з презентацією і публікація;*
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», м. Вінниця, 10-11 травня 2018 року – *доповідь з презентацією;*
- XVII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств, м. Тернопіль, 20-23 вересня 2018 року – *доповідь з презентацією;*
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства», м. Тернопіль 4-5 квітня 2019 року – *доповідь з презентацією;*
- Львівський Медичний Форум та науково-практична конференція «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї», м. Львів, 9-11 квітня 2019 року – *доповідь з презентацією і публікація;*
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики», м. Івано-Франківськ, 12-13 грудня 2019 року – *доповідь з презентацією;*
- Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику», м. Тернопіль, 27-28 лютого 2020 року – *доповідь з презентацією;*
- Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія,

репродуктологія: від науки до клінічної практики», м. Київ, 1-2 жовтня 2020 року – *доповідь з презентацією*;

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Імплементация міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології», м. Тернопіль, 13-14 листопада 2020 року – *доповідь з презентацією*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології», м. Тернопіль, 8-9 квітня 2021 року – *доповідь з презентацією*;
- Міжнародний медичний конгрес «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», м. Вінниця, 6-7 травня 2021 року – *доповідь з презентацією*;
- XV з'їзд Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання», м. Київ, 21-22 жовтня 2021 року – *доповідь з презентацією*.

## ДОДАТОК В.1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор  
(Головний лікар)КНП «Тернопільська обласна  
клінічна лікарня» ТОР  
В.С.Бліхар

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

14 » 10 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у жінок із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протоколів програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у Тернопільській обласній клінічній лікарні, відділенні ревматології.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 48 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у хворих із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

14 » 10 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення ревматології

 О.С. Маховська

## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора  
КНП «Чернівецький обласний  
перинатальний центр»  
Владислав ОШОВСЬКИЙ

2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканиною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканиною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протоколів програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin, 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканиною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«09» 09 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Медичний директор, координатор групи експертів  
ДОЗ ОДА за фахом «Акушерство і гінекологія»

Василь РИНЖУК

## ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора  
КНП «Чернівецький обласний  
перинатальний центр»

Владислав ГОЛОВСЬКИЙ



2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юрївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 70 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«08» 08 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Медичний директор, координатор групи експертів  
ДОЗ ОДА за фахом «Акушерство і гінекологія»

Василь РИНГУК

## ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор  
КНП «Міський клінічний  
пологовий будинок №2»  
Альберт КУРІЦІН



2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« 05 » 09 2022 р.

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

посада

підпис, ПІБ

## ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор  
КНП «Міський клінічний  
гінекологічний будинок №2»

Альберт КУРЦІН



2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юрївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 70 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«05» 09 2022 р.

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

посада

підпис, ПІБ

## ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор  
КНП Тернопільський обласний  
клінічний перинатальний центр  
«Мати і дитина» ТОВ



Керівник відділу акушерства, гінекології та перинатології

В. Овчарук  
\_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протоколної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«07» 09 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення патології вагітних

М.М. Жилияєв



## ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор  
КНП Тернопільський обласний  
клінічний перинатальний центр  
«Мати і дитина» ТОР  
М.М. Жилияєв

Керівник підприємства з доходу підприємства впровадження

« 26 » 09 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасistolічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасistolічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 70 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасistolічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« 26 » 09 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення патології вагітних



М.М. Жилияєв

## ДОДАТОК В.8

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Директор  
 КНП ЛОР «Львівський обласний  
 клінічний перинатальний центр»  
 к.мед.н. М.Малацінська

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у спеціалізованій жіночій консультації, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувач відділення патології вагітних \_\_\_\_\_



## ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП ЛОР «Львівський обласний  
клінічний перинатальний центр»  
к.мед.н. М.Малацька

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасistolічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасistolічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у спеціалізованій жіночій консультації, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 70 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасistolічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення патології вагітних

 Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення патології вагітних  
Лек

## ДОДАТОК В.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

КНП «Тернопільська комунальна  
міська лікарня №2»

Привроцький В. М.

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юрївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення акушерської та  
екстрагенітальної патології вагітних



Л.Р.Білієне

## ДОДАТОК В.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

КНП «Тернопільська комунальна  
міська лікарня №2»

Привроцький В. М.

Керівник підприємства, в якому проводилося впровадження

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юрївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення акушерської та  
екстрагенітальної патології вагітних



Л.Р.Білісне

## ДОДАТОК В.12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор  
КНП «Пологовий будинок № 7 ОМР  
Доктор мед.наук, професор  
Заслужений лікар України  
Т. Москаленко



Керівник підписав/підписав в якому введено впровадження  
\_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юрївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації № 8, № 9, відділенні патології вагітних.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 70 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Медичний директор

С.Г. Чернієвська

## ДОДАТОК В.13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор  
КНП «Пологовий будинок № 7 ОМР  
Доктор мед. наук, професор  
Заслужений лікар України  
Гетяна Москаленко

Керівник підприємства, в якому здійснюється впровадження

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації № 8, № 9, відділенні патології вагітних.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.


**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Медичний директор

 С.Г. Чернівська

## ДОДАТОК В.14

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Генеральний директор  
КНІ Івано-Франківський обласний  
перинатальний центр ІФОР  
Юрій ПАВЛУШИНСЬКИЙ

Місце проведення впровадження

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.
  2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.
  3. **Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.
  3. **Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протоколної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>
  4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.
  5. **Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.07.2022.
  6. **Загальна кількість:** 45 спостережень.
  7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
  8. **Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.
  9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.
- «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення патології вагітних

Олег Любінець



## ДОДАТОК В.15

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Генеральний директор  
 КНП Івано-Франківський обласний  
 перинатальний центр ІФОР  
 Юрій ПАВЛУШИНСЬКИЙ

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 27 спостережень.


**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувач відділення патології вагітних

 Олег Любінець

## ДОДАТОК В.16



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор  
(Головний лікар)КНЦ «Тернопільська обласна  
клінічна лікарня» ТОВ  
В.Є.Бліхар

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

«14» / 09 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у жінок із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юрївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук «Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії» Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у Тернопільській обласній клінічній лікарні, відділенні ревматології.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 67 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у жінок із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«14» / 09 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач ревматологічного відділення

 О.С.Маховська

## ДОДАТОК В.17

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
доктор медичних наук, професор  
Степан ЗАПОРОЖАН



«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 70 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри  
акушерства та гінекології ФПО  
Доктор медичних наук, професор



Алла Бойчук

## ДОДАТОК В.18

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор закладу вищої освіти  
 з науково-педагогічної  
 та лікувальної роботи  
 доктор медичних наук, професор  
 Степан ЗАПОРОЖАН

«    »    2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«    »    2022 р.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувач кафедри  
 акушерства та гінекології №1  
 Доктор медичних наук, професор



Лариса Маланчук

## ДОДАТОК В.19

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
доктор медичних наук, професор  
Степан З. ДОРОЖАН



2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 70 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри  
акушерства та гінекології №1  
Доктор медичних наук, професор

Лариса Маланчук

## ДОДАТОК В.20

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
доктор медичних наук, професор  
Степан ЗАПОРОЖАН



«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри  
акушерства та гінекології №2  
Доктор медичних наук, професор

Світлана Геряк

## ДОДАТОК В.21

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
доктор медичних наук, професор  
Степан ЗАПОРОЖАН



«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 70 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри  
акушерства та гінекології №2  
Доктор медичних наук, професор

Світлана Геряк

## ДОДАТОК В.22

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
доктор медичних наук, професор  
Степан ЗАПОРОЖАН



\_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у жінок із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику та навчальний процес.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри  
внутрішньої медицини №2  
Доктор медичних наук, професор

С.І. Сміян



## ДОДАТОК В.23

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
доктор медичних наук, професор  
Степан ЗАПОРОЖАН



«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасistolічної аритмії у жінок із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук «Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасistolічної аритмії у жінок зі стигмами сполучнотканинної дисплазії» Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 65 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасistolічної аритмії у жінок із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри  
внутрішньої медицини №2  
Доктор медичних наук, професор

С.І.Сміян

## ДОДАТОК В.24

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 В.о.проректора  
 з науково-педагогічної  
 роботи ОНМедУ  
 доктор медичних наук, професор  
 Світлана Катюжинська

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри акушерства і гінекології

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** покращення знань студентів з профілактики ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у навчальний процес та клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувач кафедри  
 акушерства та гінекології ОНМедУ  
 Доктор медичних наук, професор

 Ігор Гладчук

## ДОДАТОК В.25

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 В.о. проректора  
 з науково-педагогічної  
 роботи ОНМедУ  
 доктор медичних наук, професор  
 Світлана Катюжинська

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юрївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри акушерства і гінекології

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 70 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у навчальний процес та клінічну практику.

«\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
 Завідувач кафедри  
 акушерства та гінекології ОНМедУ  
 доктор медичних наук, професор



Ігор Гладчук

## ДОДАТОК В.26

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ІФНМУ  
з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
кандидат медичних наук, доцент  
Гарас КОБРИН



\_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.07.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри  
акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового  
Доктор медичних наук, професор

Світлана ОСТАФІЙЧУК

## ДОДАТОК В.27

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ІФНМУ  
з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
кандидат медичних наук, доцент  
Тарас КОБРИН



2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.07.2022.

**6. Загальна кількість:** 35 спостережень.


**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри  
акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового  
Доктор медичних наук, професор

 Світлана ОСТАФІЙЧУК

## ДОДАТОК В.28

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
доктор медичних наук, професор  
Степан ЗАПОРОЖАН

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юрївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протоколної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри  
акушерства та гінекології ФПО  
Доктор медичних наук, професор



Алла Бойчук

## ДОДАТОК В.29

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи  
 Національного університету охорони  
 здоров'я України імені П. Л. Шупика  
 доктор медичних наук, професор  
 Наталія Савичук

«26» 09 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.07.2022.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«20» 09 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
 Завуч кафедри  
 акушерства, гінекології та перинатології  
 кандидат медичних наук, доцент

Х. Зарічанська

## ДОДАТОК В.30

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В/о директора  
КНЦ «Київського міського  
підлогового будинку №1»  
Павло Петрович Крикун

Керівник відділу медичної допомоги призначення

13/07/2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юрївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні екстрагенітальної патології вагітності, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.07.2022.

**6. Загальна кількість:** 45 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«13» липня 2022 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення патології вагітних

В.Вдовиченко





## ДОДАТОК В.31

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор  
КП «Хмельницький міський  
перинатальний центр»  
Хмельницької міської ради



Вікторія ЯНИК

Керівник

2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юрївна.

**3. Джерела інформації:** В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у вагітних зі стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.03.2021 по 31.08.2022.

**6. Загальна кількість:** 27 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** Істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення  
патології вагітних №2

Валентина ПАВЛЕНКО

## ДОДАТОК В.32

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор  
КП «Хмельницький міський  
перинатальний центр»  
Хмельницької міської ради  
Вікторія ЯНИК



» \_\_\_\_\_ 2022

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу Lviv Clinical Bulletin, 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.07.2022рр.

**6. Загальна кількість:** 45 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення  
патології вагітних №1

Оксана МИКИТЮК

## ДОДАТОК В.33

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної  
(лікувальної роботи)  
доктор медичних наук, професор  
Василь ГЮГОРІЛИЙ



2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Метод зниження частоти виникнення та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.
2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: кафедри акушерства та гінекології №1, №2, невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.  
Розроблювачі: Добрянська Вікторія Юрївна.
3. Джерела інформації: В.Ю. Добрянська, М.І. Швед, С.М. Геряк, Л.М. Маланчук Антиаритмічна UPSTREAM-терапія екстрасистолічної аритмії у стигмами сполучнотканинної дисплазії Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1 (27)/2021: 42-47, DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.1
4. Базова установа яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії, акушерства та гінекології ФПО.
5. Термін впровадження: з 01.03.2021 по 31.07.2022рр.
6. Загальна кількість: 35 спостережень.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. Показники ефективності: зниження частоти та важкості екстрасистолічної аритмії у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.
9. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.
10. Затверджено на засіданні кафедри «06» вересня 2022 р. Протокол №7

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
педіатрії, акушерства та гінекології ФПО  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
доктор медичних наук, професор

Лариса ПИПА

## ДОДАТОК В.34

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної  
(лікувальної роботи)  
доктор медичних наук, професор  
Василь ПОГОРІЛИЙ



2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** метод зниження частоти виникнення та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова, 10, 46000, Україна.

**Розроблювачі:** Добрянська Вікторія Юріївна.

**3. Джерела інформації:** Добрянська В. Ю. Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією та їх корекція шляхом включення у склад протокольної програми лікування карітін-аргінінового комплексу. Lviv Clinical Bulletin. 2020, 1(29): 8-12 <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008>

**4. Базова установа яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії, акушерства та гінекології ФПО.

**5. Термін впровадження:** з 01.07.2020 по 31.07.2022рр.

**6. Загальна кількість:** 138 спостережень.

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.

**8. Показники ефективності:** зниження частоти та важкості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучно-тканинною дисплазією серця.

**9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

**10. Затверджено** на засіданні кафедри «06» вересня 2022 р. Протокол №7

## Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
педіатрії, акушерства та гінекології ФПО  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
доктор медичних наук, професор

Лариса ПИПА