

УДК: 618.3:616.13-018.2-007.17]-08

DOI: 10.35278/2664-0767.1(49).2022.266321

ДОБРЯНСЬКА В. Ю.

Тернопільський національний медичний університет
ім. І.Я.Горбачевського

ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ІЗ СПОЛУЧНО-ТКАНИННОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СЕРЦЯ

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. При наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) процеси гестації можуть порушуватися і приводити до виникнення акушерських втрат.

Мета роботи присвячена 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, що дає змогу нормалізувати основні патогенетичні фактори розвитку ускладнень вагітності при даній коморбідній патології.

Матеріал і методи дослідження. Для вирішення мети обстежено 164 вагітних, з ознаками НДСТ та ПМК та 26 здорових вагітних. Окрім загально-клінічного та акушерського обстеження всім вагітним було проведено лабораторно - інструментальне дослідження вивчення стану плода та фетоплацентарного комплексу, стану ССС, судинного ендотелію, активність перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантних систем захисту, визначення електролітного балансу крові.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що перебіг вагітності у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапана, ускладненим ЕА, супроводжується достовірно вищою частотою розвитку акушерських та перинатальних ускладнень вагітності протягом усього періоду гестації ($r=0,756-0,869$, $p<0,05$).

У вагітних із синдромом НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, клінічно хвороба проявляється розвитком як симптомів аритмічного характеру, так і ознаками порушення вегетативного статусу, що суттєво скорочує час кровопостачання і погіршує метаболічні процеси в міокарді та плаценті, які є безпосередніми причинами дисфункції плаценти, затримки росту плода, розвитку аномалій пологової діяльності та ускладнень в ранньому післяпологовому періоді. Вказані порушення у вагітних із ПМК на фоні НДСТ асоціюються з гіпо- та диселектролітемією Mg^{2+} , K^{+} та гіперкальціємією, порушеннями рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ, вираженістю ендотеліальної дисфункції.

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 та покращення периферичної гемодинаміки, що супроводжувалось задовільним матково-плацентарно-плодовим кровотоком (за даними доплерометрії), зниженням частоти невиношування, прееклампсії, СЗРП та ускладнень в пологах та післяпологовому періоді. Додавання до запропонованого медикаментозного супроводу вагітних селективного бета-адреноблокатора небівололу сприяло ліквідації екстрасистолії, 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.

Ключові слова: вагітність, недиференційована дисплазія сполучної тканини, пролапс мітрального клапана, екстрасистолічна аритмія, предиктори акушерських і перинатальних ускладнень, серцево-судинні порушення, ендотеліальна дисфункція, редокс-система, електроліти крові, алгоритм лікування.

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 [1, 2]. 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 [3, 4]. Тому важливе місце і роль в розвитку ускладнень вагітності дослідники відводять саме аномаліям розвитку сполучної тканини, підкреслюючи при цьому, що симптоматика недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) суттєво посилюється від першого до третього триместрів вагітності [5, 6, 7, 8, 9].

В акушерській практиці проблема НДСТ досить актуальна, оскільки встановлено, що поширеність синдрому НДСТ серед жінок репродуктивного віку досягає 80% [10, 11, 12], а загроза переривання вагітності у цих жінок досягає 50% [13, 14]. Прояви НДСТ поліморфні і різноманітні за тяжкістю [15, 16, 17], а вплив на перебіг вагітності залежить не лише від наявності зовнішніх фенотипових стигм, але, в першу чергу, від вісцеральних проявів сполучно-тканинної дисплазії [18, 19]. 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 пацієнток молодого віку [20, 21]. Враховуючи відносно високу розповсюдженість ПМК у молодій популяції (32-33 %), вищезазначені ускладнення досить часто (20-25 %) зустрічаються у вагітних [22, 23, 24].

На сьогоднішній день в доступній літературі є значне число досліджень, присвячених впливу НДСТ 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 (ЕА), 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 [25]. 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 [26, 27]. У той же час в спеціальній літературі не виявлено робіт, в яких би досліджували взаємозв'язок НДСТ та ПМК у вагітних з наявністю в них акушерських ускладнень, а також не розроблено адекватних програм лікування, профілактики ускладнень гестації та ведення вагітних із ПМК та ЕА на фоні сполучнотканинної дисплазії.

МЕТА РОБОТИ: оптимізація 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, що дає змогу нормалізувати основні патогенетичні фактори розвитку ускладнень вагітності при даній коморбідній патології.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення безпосередніх завдань нами обстежено 164 вагітних, з яких сформували основну та контрольну групи. Основна (1) група – 70 вагітних з ознаками НДСТ та ПМК, які отримували збалансований вітамінно-мінеральний комплекс (Емфетал). 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 (Тіворель). До 1Б підгрупи включили 42 пацієнтки з верифікованою екстрасистолічною аритмією, яким додатково призначали селективний бета-адренблокатор - небіволол у дозі 2,5 мг/добу. Групу порівняння склали 68 вагітних зі стигмами НДСТ та ПМК, які отримували загальноприйнятту терапію згідно Наказу № 42 (28.01.2011 р.) з дотриманням рекомендацій ESC/EACTS (2018). 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, місцем проживання, тощо.

Окрім того, на першому етапі дослідження визначали частоту патології вагітності у жінок з клінічними ознаками синдрому НДСТ в Тер-

нопільській області шляхом проведення ретроспективного клініко-статистичного аналізу 5074 карт історій вагітності та пологів. Наявність синдрому НДСТ діагностували за фенотиповою шкалою Gleshbi (1989) та підтверджували визначенням рівнів оксипроліну в добовій сечі та трансформуючого фактора росту (ТФР- β 1) в сироватці крові, а ступінь тяжкості - за таблицями Л.Н.Фоміної (2001).

Окрім загально-клінічного та акушерсько-го обстеження всім вагітним було проведено лабораторно - інструментальне дослідження, що включало вивчення стану плода та фетоплацентарного комплексу під час вагітності за результатами ультразвукового та доплерометричного досліджень (УЗ-апарат „Toshiba Applio MX SSA-780A”, Японія); функціонального стану плода за допомогою непрямой безстресової кардіотокографії (КТГ) та біофізичного профілю плода (БПП) (фетальний кардіотокограф «Fetal and Maternal Monitor COMEN C21» (Англія); стану ССС вагітних на основі аналізу стандартної ЕКГ в 12 відведеннях апаратом «Юкард-200» (фірма «Utas», Україна); ХМ ЕКГ (DiaCard «Сольвейг», Україна); ЕхоКГ-дослідження в М-, В- і Д-режимах (Philips-IE 33).

Функціональний стан судинного ендотелію визначали за концентрацією ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові (імуноферментний набір «Amersham Pharmacia Biotech») та вмістом стабільних метаболітів NO в реакції з реактивом Гріса; активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за методом В.Б. Гаврилова в модифікації Е.Н. Коробейникової на спектрофотометрі „Specord-40”, а стан антиоксидантних систем захисту (АОСЗ) за активністю антиоксидантних ферментів крові – церулоплазміну (Ц), каталази (К), супероксиддисмутази (СОД) та глутатіону відновленого (ГВ); визначення електролітного балансу крові – за вмістом в плазмі Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^{+} і K^{+} та їх співвідношення колориметричним методом за допомогою селективного біохімічного аналізатора «Indico» (Finland). Зазначений протокол обстеження застосовували як для вихідного дослідження, так і для оцінки динаміки функціонального стану вагітних протягом лікування та спостереження.

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 EXCEL») для PC IBM Intel Celeron M.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ретроспективно встановлено, що у групі вагітних із ПМК II-III ступінь НДСТ виявлено у 203 (82,9 %) вагітних, тоді як в групі здорових вагітних виявляли ознаки НДСТ, характерні для I ст. у 43 (27,9 %) жінок, а II та III ст. – не діагностовано. При цьому встановлено статистично достовірний зв'язок між ступенем НДСТ та загальною кількістю ускладнень вагітності та пологів, що розвинулись у жінок із ПМК: 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 позицію, що наявність синдрому НДСТ часто супроводжується розвитком ускладнень вагітності та пологів ($r=0,789 - 0,875$, $P > 95\%$).

Порівняльний аналіз фенотипових маркерів НДСТ та стигм дисембріогенезу у вагітних з ПМК, ускладненим та неускладненим ЕА засвідчив, що у них визначалось значне збільшення частоти астенічної (42,1% проти 19,2%, $p < 0,05$) при повній відсутності гіперстенічної статури, випадків вродженої деформації грудної клітки (12,3 % проти 0, $p < 0,05$). В групі вагітних із ПМК, ускладненим ЕА, визначали значно вищий зріст ($181,3 \pm 1,3$ 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 розтяжності 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, $p < 0,01$). Отримані дані свідчать, що фенотиповими маркерами класичного ПМК у вагітних виступають астенічна тілобудова, ГС, підвищена розтяжимість шкіри, арахнодактилія, що можна розглядати як додатковий прогностично несприятливий чинник розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

Невиношування вагітності в анамнезі у жінок із НДСТ та ПМК загалом діагностували у понад 50 % пацієток проти 3,8% у жінок групи контролю. Так, загроза переривання вагітності (в 33,8 % проти 11,5% в контролі) та істміко-цервікальна недостатність (в 17,6 % жінок), яка також була в прямій, сильній 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. 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 ($r=0,756$, $p<0,05$). 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 (55,9 % проти 7,7 % в контролі). Стан некомпенсованої ПД у пацієток із ПМК та НДСТ у (45,6%) вагітних супроводжувався порушенням серцебиття плода, зміною його рухової активності (у 35,3%) та зниженням біофізичного профілю плода у 14,7 % вагітних до 5-6 балів (в контролі – 8-9 балів). При цьому відбувалося порушення не лише матково-плацентарної і плодової гемодинаміки, а й транспортної, трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, що призводило до деструктивних змін у плаценті (у 55,9 % проти 11,5 % у контролі, $p<0,05$) та розвитку затримки росту плоду (в 19,1 % випадків). Первинною ланкою розвитку ЗРП в більшості випадків протягом другої половини вагітності було порушення матково-плацентарного кровоплину. Сполучнотканинна дисплазія сприяла і інтрапологовому травматизму (36,8 %), який у пацієток основної групи зустрічався в 3,2 рази частіше, ніж у контрольній групі.

Дослідження функції серця, параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, стану електролітного обміну в плазмі крові, функціонального стану плаценти та плода, ендотеліальної функції та вільнорадикального окиснення засвідчив, що у вагітних з НДСТ та ПМК розвиваються зміни клінічного стану та умов функціонування ССС. Аналізуючи результати суб'єктивного статусу вагітних з НДСТ та ПМК було встановлено, що вагітні з ПМК, ускладненим ЕА, значно частіше скаржились на 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%, $p<0,05$), погану переносимість жари (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 аритмічного характеру, так і ознаки симпатикотонії, що суттєво ускладнювало перебіг вагітності.

Зміни клінічного стану та умов функціонування ССС у вагітних з НДСТ та ПМК, усклад-

неного ЕА, підтверджувалися результатами динамічного ЕКГ та ХМ-дослідження: збільшення ЧСС спокою, тривалості електричної систоли (Q-T) при одночасному зменшенні тривалості діастолі серця, що суттєво скорочує час його кровопостачання, а порушення електричної стабільності міокарда і зростання гетерогенності його реполяризації свідчили про виникнення у цих вагітних електрофізіологічних та метаболічних передумов розвитку аритмій та супроводжувались розвитком загрози передчасних пологів, раннього токсикозу, ранньої преєклампсії та плацентарної дисфункції.

Результати ЕхоКГ-дослідження підтвердили, що 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 та передсердь, ознаками погіршення контрактильних (зменшення ФВ) і релаксаційних властивостей міокарда, а при наявності ЕА порушення гемодинаміки носили ще більш виражений характер.

Дослідження змін рівня електролітів крові підтвердили визнаний факт гіпомagneмії 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 та таких ускладнень вагітності як ранній токсикоз, преєклампсія, передчасні пологи та аномалій пологової діяльності. Згідно наших даних критичний рівень магнею складав менше 0,71 ммоль/л.

Отримані нами результати щодо порушення рівноваги в роботі редокс-системи підтвердили думку дослідників, що оксидантний стрес може стати пусковим механізмом для передчасних пологів або розвитку інших пери- та антенатальних 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 вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, спостерігали більш суттєве переважання процесів активації редокс-системи в I-II триместрах вагітності, та достовірне зниження антиоксидантного захисту в III триместрі.

Зміни в системах ПОЛ та АОЗ організму вагітних відобразились на функціональному стані ендотеліальної функції судин у вагітних із фено-

типовими 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 зниження (в 1,7 рази) рівня синтезу нітратів та нітритів. Ще більш вираженою ендотеліальною дисфункцією 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%. Отже, у більшості випадків дана патологія протікала на фоні значної ендотеліальної дисфункції мікросудинного русла, що могло суттєво погіршувати акушерську ситуацію у цих вагітних.

Виявлені патологічні зміни у багатьох функціонуваних системах організму вагітних з НДСТ та ПМК стали обґрунтуванням для апробації та аналізу клінічної ефективності у цих вагітних 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 небівололу.

В результаті встановлено, що таке комбіноване лікування сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця та проявів післяаритмічного ремоделювання ЛШ і проявлялося достовірним покращенням скоротливості міокарда (ФВ зростала на 7 %) та діастолічної функції, супроводжувалось зменшенням ЧСС (на 23,2%) та подовженням діастолічного шлуночків (часу інтенсивного кровопостачання міокарда) (на 46,7%), зменшення частоти епізодів депресії/супресії сегменту ST (на 43,9%), 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.

При диференційному аналізі антиаритмічної ефективності запропонованої терапії тіворелем та небівололом у вагітних з ознаками НДСТ, ПМК та ШЕ і СЕ було встановлено, що його антиаритмічна ефективність склала 47,6%, причому, препарат був ефективним лише у вагітних із шлуночковою екстрасистолією. Позитивний клі-

нічний ефект тіворелю в 42% вагітних зберігався протягом 3 міс, що обґрунтовувало прийом тіворелю в кожному з триместрів вагітності. В той же час комплексна терапія 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%). Такого високого антиаритмічного ефекту досягнуто не лише за рахунок антиаритмічних властивостей небівололу, але й завдяки нормалізуючим метаболічним (цитопротекторним) впливам тіворелю і відновленню електролітних порушень в крові емфеталом.

Гемодинамічні та антиаритмічні ефекти запропонованих програм лікування асоціювались з позитивною динамікою показників ПОЛ та АОСЗ організму вагітних з НДСТ та ПМК. Так, курсове лікування аргінін-карнітиновим комплексом забезпечувало відновлення антиоксидного захисту у вагітних з наявністю стигм НСТД та ПМК. Виявлені тенденції зберігались і при дослідженні ефективності даних програм лікування і для корекції порушень ендотеліальної функції судин, що підтверджено нормалізацією концентрації ендотеліну-1 та рівнів нітратів і нітритів в плазмі крові у 88,1% вагітних. Додаткове включення в комплексне лікування вагітних з ПМК та екстрасистолічною аритмією вітамінно-мінерального комплексу в складі препарату емфетал забезпечувало нормалізацію концентрації всіх досліджуваних мікроелементів плазми крові.

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

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 пацієнток з високим ризиком патології вагітності (рис.1).



Рисунок 1. Алгоритм ведення вагітних з сполучно-тканинною дисплазією серця (ПМК).

ВИСНОВКИ

Отримані нові епідеміологічно-статистичні дані підтверджують концепцію, що перебіг вагітності у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та пролапсом мітрального клапану, ускладнений ЕА, супроводжується достовірно вищою частотою розвитку акушерських та перинатальних ускладнень вагітності протягом усього періоду гестації ($r=0,756-0,869$, $p<0,05$).

У вагітних із синдромом НДСТ та ПМК, ускладненим ЕА, клінічно хвороба проявляється розвитком як симптомів аритмічного характеру, так і ознаками порушення вегетативного статусу, а електрофізіологічні зміни в серці асоціюються із зростанням гетерогенності реполяризації та гіперфункції серця (збільшення ЧСС спокою та одночасне зменшення тривалості діастолі), що суттєво скорочує час кровопостачання і погіршує метаболічні процеси в міокарді та плаценті, які є безпосередніми причинами дисфункції плаценти, затримки росту плода, розвитку аномалій пологової діяльності та ускладнень в ранньому післяпологовому періоді.

Екстрасистолічна аритмія 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 клапану і величиною пролабування та регургітації крові, збільшенням денної ЧСС, які виявляли на фоні вегето-судинної дистонії. Синдром систоло-діастолічної дисфункції міокарда у вагітних сприяв розвитку порушень матково-плацентарного кровотоку, що підтверджувалось даними доплерометрії.

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.

У вагітних з НДСТ та ПМК, ускладненим

ЕА, додавання до запропонованого медикаментозного супроводу вагітних селективного бета-адреноблокатора небівололу 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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Драматична екстрагенітальна патологія вагітних : 25 клінічних ілюстрацій : монографія / Володимир Ісаакович Медведь; Співавтор. В. О. Данилко, О. С. Шевченко, А. І. Автомеєнко. – Київ : Авіцена, 2019. – 143 с.
2. Abduljalil, K., Furness, P., Johnson, T. N., Rostami-Hodjegan, A., & Soltani, H. (2012). Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(6), 365–396. <https://doi.org/10.2165/11597440-000000000-00000>
3. 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* № 1(65). 2016: DOI: <https://doi.org/10.15574/PP.2016.65.33>
4. Increased risk of preterm birth among women with mitral valve prolapse: a nationwide, population-based study / С. Н. Chen, М. С. Huang, Н. С. Liu et al. *Annals of Epidemiology*. 2016. Vol. 21, № 6. P. 391-398.
5. Макаручук 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.
6. 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
7. Lerman, T. T., Weintraub, A. Y., & Sheiner, E. (2013). Pregnancy outcomes in women with mitral valve prolapse and mitral valve regurgitation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(2), 287–291. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2755-6>

8. 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.
9. Zhuk, S. I., & Nazarenko, L. G. (2017). Connective tissue dysplasia is a factor of perinatal risk... XIII World Congress of Perinatal Medicine Belgrade, Serbia. October 26-29, 2017. *Journal of Perinatal Medicine*, 45, 378. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c-cm&AN=125873604&site=ehost-live>
10. 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.
11. 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. 10.32000/2072-1757-2018-16-6-39-44.
12. 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.
13. Кондратюк В. К., Потапова Г. М. Істміко-цервікальна недостатність - ознака недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Здоров'я жінки*. 2015. № 5. С. 54-57.
14. 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.
15. Назаренко Л. Г. Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду (Огляд). *Жіночий лікар*. 2010. №1. С. 42-48.
16. Нестеренко З. В. Дисплазия соединительной ткани — медико-социальный феномен XXI века. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012. №1 (5). С. 17-23. DOI: 10.22141/2224-1507.1.05.2012.82068.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Garcia-Gonzalez, C., Abdel-Azim, S., Galeva, S., Georgiopoulos, G., Nicolaidis, K. H., & Charakida, M. (2020). 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*, 222(6), 604.e1-604.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.011>
21. 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.
22. Филипенко П. С., Малоокая Ю. С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана. *Клиническая медицина*. 2016. Т 84, № 12. С.13-19
23. Assessment of rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction caused by undifferentiated connective tissue dysplasia / O. V. Solveyko, I. P. Osypenko, T. V. Galych, M. O. Chernykh. *Wiadomości Lekarskie*. 2017. Vol. 70, № 2 (pt 2). P. 282-285
24. 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
25. 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.
26. 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
27. McKeating, D. R., Fisher, J. J., & Perkins, A. V. (2019, January 1). Elemental metabolomics and pregnancy outcomes. *Nutrients*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11010073>

REFERENCES

1. Medved' VI. Dramatychna ekstrakstenital'na patolohiya vahitnykh: 25 klinichnykh ilyustratsiy: monohrafiya. Kyiv: Avitsena; 2019. Ukrainian.
2. Abduljalil K, Furness P, Johnson TN, et al. Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012;51(6):365–396.
3. Kamins'kyi VV, Kolomyichenko TV, Boychuk OH, et al. Rol' porushen' sudynnoho rehulyuvannya u vynyknenni perynatal'nykh uskladnen' u vahitnykh vysokoho ryzyku. *Pernatolohiya ta Pediatriya*. 2016;1(65):33-37. Ukrainian.
4. Chen CH, Huang MC, Liu HC, et al. Increased risk of preterm birth among women with mitral valve prolapse: a nationwide, population-based study. *Annals of Epidemiology*. 2016;21(6):391-398.
5. Makarchuk OM, Rymarchuk OM, Drohomirets'kyi LV. Nedyferentsiyovana dysplaziya spoluchnoyi tkanyny yak faktor imovirnykh hestatsiynykh uskladnen'. *Akusherstvo. Hinekolohiya. Henetyka*. 2015;2:18-19. Ukrainian.
6. Chumak OYu, Volokha AP. Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021;6:25-31.
7. Lerman TT, Weintraub AY, Sheiner E. Pregnancy outcomes in women with mitral valve prolapse and mitral valve regurgitation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013;288(2):287–291.
8. Ibadova TV, Maliar VV. Peculiarity of adaptation of babies are born prematurely from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(10): 2566-2568.
9. Zhuk SI, Nazarenko LG. Connective tissue dysplasia is a factor of perinatal risk. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017;45:378.
10. Radin M, Schreiber K, Cecchi I, et al. A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(9):2412-2418.
11. Smirnova TL, Gerasimova LI, Sidorov AE, Chernyshov VV. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Practical medicine*. 2018;16(6):39-44.
12. Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, et al. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(6):632.
13. Kondratyuk VK, Potapova HM. Istmiko-tservikal'na nedostatnist' - oznaka nedyferentsiyovanoyi dysplaziyi spoluchnoyi tkanyny. *Zdorov'ya zhinky*. 2015;5:54-57. Ukrainian.
14. Yuan SM, Yan SL. Mitral valve prolapse in pregnancy. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016;31:158-162.
15. Nazarenko LH. Dysplaziya spoluchnoyi tkanyny: rol' v patolohiyi lyudyny i problemakh hestatsiynoho periodu (Ohlyad). *Zhinochyy likar*. 2010;1:42-48. Ukrainian.
16. Wilkie GL, Qureshi WT, O'Day KW, et al. Cardiac and obstetric outcomes associated with mitral valve prolapse. *The American Journal of Cardiology*. 2022;162:150-155.
17. Romash IB, Mishchuk VG. The frequency of visceral and phenotypic markers in patients with the combination of undifferentiated connective tissue disease and gastroesophageal reflux disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(7):1492-1498.
18. Yang S, Ni R, Lu Y, et al. 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. *Trials*. 2020;21(1):771.
19. Lukina T, Pavlov O, Kozina E. Management of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Journal of New Medical Technologies eJournal*. 2015;9(4):14.
20. 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;222(6):604.e1-604.e10.
21. Chia YT, Yeoh SC, Lim MC. Pregnancy outcome and mitral valve prolapse. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 2016;20(4):383-388.
22. Filipenko PS, Malookaya YuS. The role of connective tissue dysplasia in the formation of mitral valve prolapse. *Clinical Medicine*. 2006;84(12):13-19. Russian.
23. Solyeyko OV, Osypenko IP, Galych TV, Chernykh M. O. Assessment of rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction caused by undifferentiated connective tissue dysplasia. *Wiadomości Lekarskie*. 2017;70(2):282-285.
24. Wilkie GL, Qureshi WT, O'Day KW, et al. Cardiac and Obstetric Outcomes Associated With Mitral Valve Prolapse. *The American journal of cardiology*. 2022;162:150-155.
25. Fukuda S, Song JK, Mahara K, et al. 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. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(10):e005113.

26. Zaremba YH, Rak NO, Zaremba OVe, et al. Indicators of blood lipid profile, acute phase reactions and uric acid in patients with arterial hypertension combined with connective tissue dysplasia. *Wiadomości Lekarskie*. 2018;71(2):356-360.
27. McKeating DR, Fisher JJ, Perkins AV. Elemental Metabolomics and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2019; 11(1):73.

SUMMARY

PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF OBSTETRICS COMPLICATIONS AND THE MANAGEMENT ALGORITHM OF PREGNANT WOMEN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA OF THE HEART

Dobrianska V. Y.

Pregnancy, even under the condition of its physiological course, is accompanied by tension of all functional systems of the body, which occurs already from the first trimester of pregnancy and increases during the period of their functional restructuring. In the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), gestational processes may be disrupted and lead to obstetric losses.

The purpose of the work is devoted to the optimization of pregnancy management tactics, treatment and prevention of obstetric complications in women with connective tissue dysplasia and mitral valve prolapse, complicated by extrasystolic arrhythmia, through the differentiated use of complex drug treatment, which makes it possible to normalize the main pathogenetic factors of the development of pregnancy complications with this comorbid pathology.

Material and methods. To solve the goal, 164 pregnant women with signs of UCTD and mitral valve prolaps (MVP) and 26 healthy pregnant women were examined. In addition to a general clinical and obstetric examination, all pregnant women underwent a laboratory-instrumental study of the state of the fetus and fetoplacental complex, the state of the cardiovascular system, vascular endothelium, the activity of lipid peroxidation and antioxidant defense systems, and the determination of blood electrolyte balance.

Research results and their discussion. It was established that the course of pregnancy in women with undifferentiated connective tissue dysplasia and mitral valve prolapse, complicated by extrasystolic arrhythmia (EA), is accompanied by a significantly higher frequency of obstetric and perinatal pregnancy complications during the

entire gestation period ($r=0.756-0.869$, $p<0.05$).

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 impaired vegetative status, which significantly shortens the time of blood supply and worsens metabolic processes in the myocardium and placenta, which are the direct causes of placental dysfunction, fetal growth retardation, the development of labor abnormalities and complications in the early postpartum period. The specified disorders in pregnant women with PMC on the background of UCTD are associated with hypo- and dyselectrolytemia of Mg^{2+} , K^+ and hypercalcemia, imbalances in the redox system, and the severity of endothelial dysfunction.

In pregnant women with UCTD and MVP under the influence of the recommended treatment with arginine-carnitine and vitamin-mineral complex, the level of electrolytes, electrophysiological and functional indicators of the systolic-diastolic function of the myocardium were normalized to the level of healthy pregnant women due to the restoration of metabolic processes and improvement of peripheral hemodynamics, which was accompanied by satisfactory uterine placental-fetal blood flow (according to dopplerometry), a decrease in the frequency of miscarriage, preeclampsia, FGR and complications during childbirth and the postpartum period. Addition of the selective beta-adrenergic blocker nebivolol to the proposed medical support of pregnant women contributed to the elimination of extrasystole, was 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.

Conclusions. Recommended treatment algorithm have been proposed for the optimal management of pregnant women with UCTD and MVP syndrome, complicated by EA

Key words: pregnancy, undifferentiated connective tissue dysplasia, mitral valve prolaps, extrasystolic arrhythmia, predictors of obstetric and perinatal complications, cardiovascular disorders, endothelial dysfunction, redox system, blood electrolytes, treatment algorithm.