

©В. Ю. Добрянська, Л. М. Маланчук, С. М. Геряк, М. І. Швед

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України

СПОЛУЧНОТКАНИННА ДИСПЛАЗІЯ СЕРЦЯ У ВАГІТНИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

Мета дослідження – уточнення ролі сполучнотканинної дисплазії серця з ідіоматичним пролапсом мітрального клапана у проблемі розвитку ускладнень вагітності та пологів у жінок, а також її впливу на вибір оптимальних методів ведення вагітності, прогнозування, лікування та профілактики акушерських ускладнень. У статті представлено сучасні світові уявлення про вплив неспецифічної дисплазії сполучної тканини (НДСТ) серця на перебіг вагітності, пологів, стан плода та післяпологовий період. Учені провідних світових шкіл, що досягли за останнє 10-річчя значних успіхів у вивченні проблеми НДСТ, констатують глобальну поширеність серед молоді диспластичних синдромів, суттєвий вплив їх на клінічні прояви і перебіг більшості «звичних» захворювань та 100 % залежність від дії несприятливих чинників у внутрішньоутробному періоді. Сполучна тканина бере участь у ключових процесах, які визначають успіх репродукції людини. Пролапс мітрального клапана розглядається як один із кардіальних проявів синдрому дисплазії сполучної тканини (ідіопатичний, або первинний пролапс мітрального клапана), який має доведену генетичну детермінацію. Враховуючи відносно високу розповсюдженість пролапсу мітрального клапана у молодій популяції, вищезазначені ускладнення досить часто (20–25 %) зустрічаються у вагітних. Більше того, у вагітних пролапс мітрального клапана має тяжчий перебіг, характеризується більшою частотою розвитку різних серцево-судинних та акушерських ускладнень, в тому числі низкою фенотипових і вісцеральних аномалій серця, які можуть успадковуватися у дитини, що й демонструє вищу загальноклінічну значущість проблеми сполучнотканинної дисплазії серця саме для ведення вагітності. Встановлено роль метаболічних порушень, імунної відповіді, дисбалансу електролітів, коагулопатії у розвитку функціональних порушень роботи систем життєзабезпечення вагітності та роботи матково-плацентарно-плодового комплексу у жінок із сполучнотканинною дисплазією серця та ідіопатичним пролапсом мітрального клапана. Проведений аналіз вказує на необхідність виділення у вагітних із сполучнотканинною дисплазією серця клінічних та біохімічних маркерів прогнозування акушерських та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність; дисплазія сполучної тканини; ідіопатичний пролапс мітрального клапана; акушерські ускладнення.

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННА ДИСПЛАЗІЯ СЕРДЦА У БЕРЕМЕННИХ І ПЕРИНАТАЛЬНІ ІСХОДИ (ОБЗОР ЛІТЕРАТУРИ І СОБСТВЕННІЕ ДАННЫЕ)

Цель исследования – уточнение роли соединительнотканной дисплазии сердца с идиоматическим пролапсом митрального клапана в проблеме развития осложнений беременности и родов у женщин, а также её влияния на выбор оптимальных методов ведения беременности, прогнозирования, лечения и профилактики акушерских осложнений. В статье представлены современные мировые представления о влиянии неспецифической дисплазии соединительной ткани (НДСТ) сердца на течение беременности, родов, состояние плода и послеродовой период. Ученые ведущих мировых школ, достигших за последнее 10-летие значительных успехов в изучении проблемы НДСТ, констатируют глобальную распространенность среди молодежи диспластических синдромов, существенное влияние их на клинические проявления и течение большинства «обычных» заболеваний и 100 % зависимость от действия неблагоприятных факторов во внутриутробном периоде. Соединительная ткань участвует в ключевых процессах, которые определяют успех репродукции человека. Пролапс митрального клапана рассматривается как один из кардиальных проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани (идиопатический, или первичный пролапс митрального клапана), который имеет доказанную генетическую детерминацию. Учитывая относительно высокую распространенность пролапса митрального клапана в молодой популяции, вышеуказанные осложнения довольно часто (20–25 %) встречаются у беременных. Более того, у беременных пролапс митрального клапана имеет более тяжелое течение, характеризуется большей частотой развития различных сердечно-сосудистых и акушерских осложнений, в том числе рядом фенотипических и висцеральных аномалий сердца, которые могут наследоваться у ребенка, и демонстрирует более высокое общеклиническое значение проблемы соединительнотканной дисплазии сердца именно для ведения беременности. Установлена роль метаболических нарушений, иммунного ответа, дисбаланса электролитов, коагулопатии в развитии функциональных нарушений работы систем жизнеобеспечения беременности и работы маточно-плацентарно-плодового комплекса у женщин с соединительнотканной дисплазией сердца и идиопатическим пролапсом митрального клапана. Проведенный анализ указывает на необходимость выделения у беременных с соединительнотканной дисплазией сердца клинических и биохимических маркеров прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: беременность; дисплазия соединительной ткани; идиопатический пролапс митрального клапана; акушерские осложнения.

CONNECTIVE TISSUE HEART DYSPLASIA IN PREGNANT WOMEN AND PERINATAL CONSEQUENCES (LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH)

The aim of the study – the role of connective tissue dysplasia of the heart – with idiomatic mitral valve prolapse in the development of complications of pregnancy and childbirth in women, as well as the choice of optimal methods of pregnancy, prognosis, treatment and prevention of obstetric complications. The article presents modern world ideas about the influence of nonspecific connective tissue dysplasia of the heart on pregnancy, childbirth, fetal condition and postpartum period. Scientists from the world's leading

schools, who have achieved significant success in studying the problem of nonspecific connective tissue dysplasia over the last 10 years, state the global prevalence of dysplastic syndromes among young people, their significant impact on clinical manifestations and the course of most "common" diseases and 100 % dependence on adverse factors fetal period. Connective tissue is involved in key processes that determine the success of human reproduction. Mitral valve prolapse is considered to be one of the cardiac manifestations of connective tissue dysplasia syndrome (idiopathic or primary mitral valve prolapse), which has a proven genetic determination. Given the relatively high prevalence of mitral valve prolapse in the young population, the above complications are quite common (20–25 %) in pregnant women. Moreover, in pregnant women mitral valve prolapse is more severe, characterized by a higher incidence of various cardiovascular and obstetric complications, including a number of phenotypic and visceral heart abnormalities that can be inherited in children, which demonstrates the higher general clinical significance of the heart dysplasia problem just for pregnancy. The role of metabolic disorders, immune response, electrolyte imbalance, coagulopathy in the development of functional disorders of the life support systems of pregnancy and uterine-placental-fetal complex in women with connective tissue dysplasia of the heart and idiopathic mitral valve prolapse was detected. The analysis indicates the need for isolation in pregnant women with connective tissue dysplasia of the heart special clinical and biochemical markers for the prediction of obstetric and perinatal complications.

Key words: pregnancy; connective tissue dysplasia; idiopathic mitral valve prolapse; obstetric complications.

ВСТУП. Основним завданням акушерства є своєчасна первинна профілактика та зниження частоти розвитку ускладнень вагітності і перинатальної смертності. При цьому відомо, що на формування здоров'я новонародженого суттєво впливає стан здоров'я батьків, особливо матері, перебіг самої вагітності, пологів та раннього періоду новонародженості, наявність або прогресування перинатальних захворювань, що значною мірою залежать від взаємопов'язаних між собою соціальних і медичних факторів [1, 2]. Водночас, за даними світових популяційних досліджень, важливим аспектом антенатальної охорони плода є забезпечення задовільного стану здоров'я матері перед вагітністю (преконцепційна підготовка), лікування хронічних інфекцій, екстрагенітальних захворювань, систематичне спостереження за перебігом вагітності, станом плода, профілактика та раннє виявлення акушерських ускладнень, які негативно впливають на фето-плацентарну систему [3, 4]. Крім того, вагітність, навіть за умови її фізіологічного перебігу, супроводжується напруженням усіх функціональних систем організму. Ці зміни виникають вже починаючи з I триместру вагітності, зростають у період функціональної перебудови, перш за все, ендокринної, серцево-судинної та сполучнотканинної систем, активації метаболізму й обміну речовин, що в цілому забезпечує нормальний перебіг вагітності і пологів [1, 5].

За даними ВООЗ, поширеність недиференційованих дисплазій сполучної тканини (НДСТ) у країнах Європейського союзу є досить високою і коливається від 9 до 80 % залежно від вікових, статевих, етнічних, клінічних груп дослідження [6–8]. У XXI столітті за умов впровадження більш якісних методів діагностики НДСТ стала медико-соціальним феноменом, оскільки в генезі даної патології поряд із медичними важливу роль відіграють етичні, соціальні та демографічні аспекти [9, 10]. Забруднення навколишнього середовища в результаті інтенсивного розвитку промисловості в XX столітті відіграло важливу роль у формуванні мутагенних факторів, що впливають на систему адаптації, метаболізму, будови організму, його органів і систем та проявляються появою нових поліморбідних уражень. Дисплазія сполучної тканини стала одним із наслідків таких процесів [11].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – уточнення ролі сполучнотканинної дисплазії серця з ідіоматичним пролапсом мітрального клапана у проблемі розвитку ускладнень

вагітності та пологів у жінок, а також її впливу на вибір оптимальних методів ведення вагітності, прогнозування, лікування та профілактики акушерських ускладнень.

Учені провідних світових шкіл, що досягли за останнє 10-річчя значних успіхів у вивченні проблеми НДСТ, констатують глобальну поширеність серед молоді диспластичних синдромів, суттєвий вплив їх на клінічні прояви і перебіг більшості «звичних» захворювань та 100 % залежність від дії несприятливих чинників у внутрішньо-утробному періоді [12, 13]. Ранній початок репродуктивної функції диктує необхідність визначення ролі НДСТ у сучасній акушерській клініці, конкретизації причинно-наслідкових зв'язків між ускладненнями гестаційного періоду й аномаліями СТ, пошуку підходів до медичного керування цією проблемою із застосуванням принципів первинної, вторинної, третинної профілактики [14, 15].

Загальновідомим фактом залишається те, що сполучна тканина бере участь у ключових процесах, які визначають успіх репродуктивної функції людини. Серед них: формування морфогенезу та функціональної регуляції репродуктивної системи, забезпечення овуляції, проникності цервікального слизу, транспортної функції маткових труб, децидуалізації ендометрія, імплантації (глибини та темпу цитотрофобластичної інвазії), ремоделювання матки як плодівмістилища, функціональної повноцінності шийки матки, формування плацентарного бар'єра, функціональної повноцінності судинного ендотелію тощо [16].

Пролапс мітрального клапана розглядається як один із кардіальних проявів синдрому дисплазії сполучної тканини (ідіопатичний, або первинний пролапс мітрального клапана), який має доведену генетичну детермінацію [17–19]. Але, на нашу думку, важливо зауважити, що пролапс мітрального клапана багатьма дослідниками розглядається не лише як один з проявів сполучнотканинної дисплазії у пацієнта, але й як одна з можливих причин порушення центральної гемодинаміки і є тригером для розвитку багатьох ускладнень перебігу вагітності та пологів. Враховуючи відносно високу розповсюдженість пролапсу мітрального клапана у молодій популяції, вищезазначені ускладнення досить часто (20–25 %) зустрічаються у вагітних [9, 20]. Більше того, у вагітних пролапс мітрального клапана має тяжчий перебіг, характеризується більшою частотою розвитку різних серцево-судинних та акушерських ускладнень, в тому числі низкою фенотипових і вісцеральних аномалій серця, які можуть успадковува-

тися у дитини, що й демонструє вищу загальноклінічну значущість проблеми сполучнотканинної дисплазії серця саме для ведення вагітності [21, 22].

Пролапс мітрального клапана є розповсюдженою аномалією клапанного апарату серця у вагітних. Встановленим фактом є те, що поширеність пролапсу мітрального клапана дещо переважає у пацієнтів жіночої статі, але в звичайних умовах має здебільшого доброякісний характер і супроводжується невеликою кількістю різних серцево-судинних ускладнень [23]. Разом з тим, більшість дослідників підкреслює, що перебіг пролапсу мітрального клапана може ускладнюватись прогресуючою мітральною регургітацією і серцевою недостатністю, інфекційним ендокардитом та різними порушеннями серцевого ритму й провідності, в тому числі й фатальними, які можуть бути безпосередньою причиною розвитку раптової аритмічної смерті в пацієнтів молодого віку [24–26].

Осипенко І. П. (2012) та ін. показали, що при пролапсі мітрального клапана має місце хронічний дефіцит магнію [27–30]. Причому лише в поодиноких працях вивчалися деякі метаболічні показники та порушення гормонального профілю, системи гемостазу і ліпідного обміну у вагітних із сполучнотканинною дисплазією [31–34]. Найбільш частими клінічними проявами пролапсу мітрального клапана, в т. ч. у вагітних, є гемодинамічно значущі види аритмій та структурно-функціональна перебудова порожнин серця із порушенням його скоротливої функції [28, 35]. Однією із причин розвитку вказаних проявів пролапсу мітрального клапана можуть бути електролітні порушення в організмі вагітної [35–37].

Наведені дані літератури підтверджуються власними спостереженнями. Так, за результатами власного комплексного обстеження 43 вагітних, в яких було діагностовано пролапс мітрального клапана (ПМК), відмічено, що екстрасистолічна аритмія асоціювалась із такими характеристиками ПМК, як ступінь пролабування передньої стулки МК, наявність міксоматозної дегенерації (МД) стулок, мітральної регургітації (МР) та двостулкового пролабування, які разом з аритмією і визначали тяжкість та клініко-гемодинамічні особливості перебігу ПМК у вагітних, від них також залежала й ефективність лікування. Визначено досить високу антиаритмічну ефективність небіволулу (2,5–5 мг на добу) в поєднанні з ритмокором (720 мг/д) при ШЕ (у 81,4 %) і відносно низьку його ефективність при СЕ та комбінованій екстрасистолії (44,4 %). І лише додаткове призначення ритмокору і тиворелю дозволяло нормалізувати показники рівнів Mg^{2+} , Mg^{2+}/K^{+} , Mg^{2+}/Ca^{2+} , поліпшити діастолічну функцію ЛШ та гемодинаміку в малому колі кровообігу у вагітних із даною патологією.

Однак, при цьому слід зазначити, що, за даними літератури, взаємозв'язок сполучнотканинної дисплазії серця та пролапсу мітрального клапана у вагітних із наявністю в них акушерських ускладнень є маловивченою проблемою. Також не розроблено загальноприйнятних адекватних програм лікування, профілактики ускладнень та ведення вагітних із сполучнотканинною дисплазією.

Так, протягом останніх років як етіопатогенетичний чинник виникнення НДСТ розглядається дефіцит іонів магнію. Іони магнію є універсальними регуляторами біохімічних процесів та кофакторами більше 300 ферментів, компонентом 13 металопротеїнів, беруть участь у метаболізмі АТФ, активації креатинкінази, аденілатциклази

тощо [11, 29, 38, 39]. Магній, як природний антагоніст кальцію, бере участь у розслабленні м'язових волокон, знижує агрегаційну здатність тромбоцитів, підтримує нормальний трансмембранний потенціал в електророзбудливих тканинах. Особливе значення має здатність магнію попереджати втрату калію клітиною, що є прогностично несприятливим фактором виникнення аномалій пологової діяльності. В той же час встановлено, що за умов недостатності магнію в організмі порушується здатність фібробластів синтезувати колаген, виявляється порушення скоротливої здатності кардіоміоцитів, що призводить до дискінезії клапанного апарату серця. Іони Mg^{2+} безпосередньо не взаємодіють ані з молекулами колагену, ані з ТІМР білками, проте, згідно з дослідженнями останніх десятиліть, недостатність його призводить до синтезу фібробластами неповноцінного колагену, еластину та фібронектину, які виконують вкрай важливу роль у попередженні ІЦН та невиношування [40–42].

Вищенаведені факти обґрунтовують доцільність та необхідність оптимізації тактики ведення вагітності, лікування та профілактики акушерських ускладнень у жінок із сполучнотканинною дисплазією та ідіопатичним пролапсом мітрального клапана [43, 44].

За даними І. П. Осипенко та співавт. [31], аналіз амінокислотного складу сироватки крові у пацієнтів із НДСТ показав зниження молярної концентрації гліцину сироватки крові. Так, зниження рівня гліцину сироватки крові було виявлено у 86,6 % пацієнтів, що можна пояснити значним відсотком даної амінокислоти у складі молекули колагену, а також чітким її розподілом у середній частині молекули. Зміни амінокислотного складу сироватки крові найбільшою мірою стосувалися саме тих амінокислот, які складають основу молекули колагену. Взагалі, існування вторинної та третинної структур можливе лише за умови наявності гліцину з його чітким розподілом у молекулі. Тому зниження його молярної концентрації в сироватці крові унеможливує утворення «нормального» колагену, зокрема клапанів серця [6, 9, 10, 31]. У такому випадку утворюється колаген, який швидко руйнується. Імуногенетичні дослідження дозволяють встановити при НДСТ підвищене представництво антигенів HLA A28, B35, Cw5, Cw52, знижене – HLA A2, B12, Cw3 [45, 46].

Отже, вагітні з такими маркерами НДСТ, як пролапс мітрального клапана, становлять групу ризику щодо розвитку гестаційних ускладнень і потребують ретельного динамічного моніторингу та УЗД-контролю. Висока частота акушерських ускладнень, у тому числі акушерського травматизму та патологічної крововтрати, вимагає ретельного й обережного дослідження під час вагітності та пологів, акушерської допомоги при народженні. У кожній четвертій вагітній прогресування клінічних проявів гемодинамічних порушень, пов'язаних із пролапсом мітрального клапана, було діагностовано саме в другому триместрі вагітності, що вказує на провокуючу роль самого факту вагітності щодо зриву регуляції обмінних процесів сполучної тканини та їх прогресування на тлі гестаційного процесу [2, 47, 48]. Серед ускладнень вагітності та пологів, асоційованих із патологією сполучної тканини, дослідники найчастіше відмічають невиношування вагітності (мимовільні викидні – 22 %, передчасні пологи – 18 %), істмікоцервікальну недостатність – 18 %, пізній гестоз – 32 %, плацентарну дисфункцію – 46 %, передчасний

розрив плодових оболонок – 22 %, аномалії пологової діяльності – 18 %, аномалії розміщення та прикріплення плаценти – 20 %, пологовий травматизм – 26 %, післяпологові кровотечі – 18 %, а також дисфункції лобкового зчленування, порушення репарації тканин і пролапс геніталій у молодому віці [49–53, 52, 53]. Враховуючи зростання відсотка акушерської патології в цієї категорії пацієнток, у програму антенатального супроводу окремі дослідники рекомендують включати заходи, що спрямовані на корекцію гормонального дисбалансу, стимуляцію процесів колагеноутворення та протекторну терапію. Тому подальше вивчення ролі частих проявів НДСТ, таких як пролапс мітрального клапана у генезі акушерських і перинатальних ускладнень, є перспективним напрямком дослідження [19, 36, 37, 54].

Разом з тим, у дослідженнях Доброхотової Ю. Е. (2017) [15], Газазян М. Г. (2017) [4] підкреслюється, що питання діагностики та лікування недиференційованих синдромів дисплазії сполучної тканини є важливою й досі ще далеко не вирішеною проблемою, актуальність якої пов'язана як зі зростанням частоти сполучнотканинної дисплазії, так і з труднощами її диференційної діагностики з іншими уродженими та набутими ураженнями, а відповідно, і з недостатньо розробленими програмами лікування та профілактики цієї патології.

Для підтвердження діагнозу НДСТ інформативними біохімічними маркерами є рівень оксипроліну, глікозаміногліканів у добовій сечі, лізину, проліну, оксипроліну у сироватці крові. Методом непрямой імунофлуоресценції визначають зміни співвідношення колагену різних типів у тканинах, зокрема існують дані про використання в даному аспекті ферментів сполучної тканини (колагеназа, еластаза, нейтральна протеаза, катепсин D), фракцій глікозаміногліканів (хондроїтин-4, дерматин- та кератинсульфати), С-кінцевих телопептидів колагену I типу тощо. Проте чітких специфічних і високочутливих біохімічних маркерів НДСТ не виділено й дотепер [35, 39, 40].

У дослідженнях Chia Y. T. (2016) [21], Nameed A. (2015) [24] встановлено, що пологи у жінок із ПМК найбільш часто проходять з високою частотою (до 40 %) передчасного розриву навколоплодових оболонок, за сценарієм швидких і стрімких, із відсутністю клінічно визначеного преліментарного періоду і латентної фази, зі значною питомою вагою деформованих і дискоординованих маткових циклів. Це дозволяє трактувати стрімкі пологи як НДСТ-асоційований варіант дискоординованої скоротливої діяльності матки. Типовий для НДСТ спектр акушерської патології включає також дуже ранні передчасні (22–27 тиж.) і запізнілі пологи, аномалії прикріплення плаценти, материнський травматизм, післяпологові кровотечі [42]. В той же час гіпотонічна дисфункція матки у жінок із пролапсом мітрального клапана характеризується резистентністю до загальноприйнятих схем лікування. Патогенетичною основою зазначених ускладнень стає збільшення колагенової складової в міометрії, в шийці матки із дисбалансом різних фракцій колагену, з перевагою «незрілих» форм, що зумовлює пошкодження колагенових волокон замість їх розрихлення за нормальних умов.

Аналіз частоти передчасного відшарування нормально розміщеної плаценти дозволив встановити тенденцію до зростання даної патології до 4,1 % в останні роки, що

вказує на визначальну роль у генезі гострих порушень матково-плацентарного кровообігу уродженої «слабкості» сполучної тканини як передумови матково-плацентарної апоплексії [51]. Зазначені аномалії СТ можна пояснити єдиними морфофункціональними змінами в матці та посліді (розлади міжклітинних структур, процесів колагеноутворення, щільності основної речовини тканини, порушення метаболізму мукополісахаридів), що підкреслює системний характер дефекту сполучної тканини, прояви якого мають важливе значення в нормальному перебігу вагітності.

Звертає на себе увагу вища частота розвитку гіпертензивних ускладнень вагітності, причому спостерігається значно більша частота тяжких і «критичних» форм (11,5 % від загальної кількості проти 6,4 % в загальній популяції) [47, 50]. Клінічні дослідження дозволили охарактеризувати тяжкі форми гіпертензивних ускладнень вагітності як результат інтегральної взаємодії спадково-детермінованих аномалій сполучної тканини, сформованих на фоні сімейної схильності до судинної патології, ускладненого перинатального розвитку самої жінки, з одного боку, і набутих факторів (соціально-демографічні, інфекційні) – з іншого [7].

У групі жінок із прееклампсією також доведено, що НДСТ є самостійним фактором, асоційованим з ендотеліальною дисфункцією, значущість якого підвищується паралельно зі ступенем тяжкості гестозу. Встановлено, що наявність НДСТ у вагітної є передумовою безсимптомного скорочення шийки матки і цервікальної недостатності [47]. Порушення морфології і колагенопатія при пролапсі мітрального клапана відіграють ключову роль у розвитку перинатальних порушень, які проявляються відхиленнями стану плода і новонародженого, схильністю до гіпоксично-ішемічних, геморагічних, травматичних церебральних уражень, що в кінцевому результаті асоціюється із затримкою внутрішньоутробного росту плода. Частота ретардації плода при пролапсі мітрального клапана (15 %) вдвічі більша, ніж у жінок без НДСТ (7 %) [2]. Отже, перинатальні ускладнення у таких вагітних формуються за рахунок патологічного формування і росту плаценти в результаті спадково зумовлених судинних аномалій і розладів метаболізму колагену. Патолофізіологічні процеси при цьому можуть замикатися в своєрідне хибне коло: гіперколагенізація з накопиченням незрілого колагену – посилення апоптозу, пригнічення ендотеліальної рецепції – гіпоксія – склеротичні зміни в плацентарній тканині – недостатність плацентарного кровотоку, потенційована НДСТ-детермінованою ангіопатією, – неефективність компенсаторно-приспосувальних процесів. Такі зміни плаценти у вагітної при сполучнотканинній дисплазії серця і є безпосередніми передумовами реалізації інтранатальних проблем: збільшення частоти гіпоксично-ішемічних уражень, пологового травматизму [32, 54]. Узагальнення результатів клініко-морфофункціональних досліджень, в яких брали участь групи сучасних жінок із різними видами акушерської патології, дозволяє сформулювати концепцію розвитку своєрідного матково-плацентарного синдрому, асоційованого з пролапсом мітрального клапана, який є реалізацією системних аномалій сполучної тканини в репродуктивному процесі [5, 55].

Поодинокі дані, отримані в інших регіонах Європи, пов'язують із пролапсом мітрального клапана зростання

частоти синдрому втрати плода, відставання внутрішньоутробного росту [2]. В основі геморагічного синдрому, асоційованого з пролапсом мітрального клапана, лежить ангіопатія, зумовлена дефектом колагену, що не забезпечує ні міцності стінки судин при підвищенні в них тиску крові, ні достатнього судинного спазму, необхідного для ініціації гемостазу [1, 32]. В цьому сенсі особливе клінічне значення під час вагітності мають головні симптомокомплекси кровоточивості, якими зумовлені схильність до маткових кровотеч у ранньому післяпологовому періоді, а в новонароджених – підвищена частота формування крововиливів, зокрема кефалогематом.

Багато дослідників вважають, що вагітність як фактор підвищеного гемодинамічного навантаження на організм у осіб із ПМК сприяє також клінічній реалізації тромbogenних форм гематомезенхімальних дисплазій на фоні зумовленого вагітністю посилення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, що може виступати самостійним фактором прогнозу тромботичних ускладнень гестаційного процесу [33]. Через те, що структурні аномалії серцево-судинної системи внаслідок «слабкості» сполучної тканини частіше зустрічаються в осіб жіночої статі, можна умовно вважати гестаційний період у жінок із ПМК фактором подвійного ризику реалізації і маніфестації судинних дефектів.

У вагітних із ПМК відмічено особливості будови шийки матки, в якій порушується співвідношення сполучнотканинного компонента більше за м'язовий, що сприяє формуванню функціональної цервікальної недостатності [40]. Це також може бути передумовою схильності до передчасних структурних змін у шийці матки та внутрішньоутробного інфікування. Формуванню підвищеної частоти патології вагітності і пологів у жінок із НДСТ сприяє досить значна поширеність у таких пацієнток аномалій розвитку і розташування статевих органів (загин матки, сідлоподібна матка, дворога матка), а також ендокринні порушення (гіперандрогенія, гіперпролактинемія, гіпотиреоз) і генітальний інфантилізм [31]. «Слабкість» сполучної тканини у м'язах та зв'язках також може бути причиною пологового травматизму – розривів шийки матки, матки, промежини, піхви. Прагнення запобігти пологовому травматизму, а також лікувальна допомога при геморагічних ускладненнях у таких жінок, асоціюються зі зростанням рівня оперативних втручань, що приносить додаткові ризики [5, 15, 48].

Загальноновизнаними напрямками медичного супроводу пацієнтів з ознаками пролапсу мітрального клапана є психологічна підтримка, режим дня і рухової активності, дієтотерапія, медикаментозна терапія метаболічного змісту. Проте призначення у гестаційний період такої комплексної метаболічної терапії обмежене термінами вагітності, недоцільністю поліпрагмазії та економічним фактором [12, 14, 56].

Отже, реалізацію вторинної профілактики сполучнотканинно-асоційованих акушерських проблем доцільно розпочинати щонайменше на етапі планування вагітності. Лікувально-профілактичним напрямком «першої лінії»

має бути прекоцепційне спостереження із психологічно коректним формуванням свідомого ставлення пацієнта до своїх індивідуальних особливостей, з модифікацією способу життя, харчування як основних засобів подолання метаболічних розладів і нівелювання факторів ризику наступної вагітності [15].

Як третинну профілактику, якою є превентивна корекція прогнозованих акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із патологією вагітності на фоні пролапсу мітрального клапана, останнім часом із позитивним результатом використовують препарати біофлавоноїдів (діосмін, гесперидин, гінґко-білоба) і окремі засоби метаболічної спрямованості (L-карнітину гідрохлорид, кардонат) [36, 37].

Усе наведене вище дозволяє скласти уявлення, що сполучнотканинна дисплазія серця (пролапс мітрального клапана) як своєрідна аномалія НДСТ доволі часто формує «особливий портрет» вагітної. В свою чергу, це дає підставу розробити сучасний діагностично-лікувальний алгоритм та сформувати особливий медичний супровід для запобігання ускладненням вагітності й пологів, асоційованих із пролапсом мітрального клапана. Первинна профілактика сьогодні перебуває на рівні наукового пошуку генно-інженерних методів для корекції генетичних дефектів у дитячому та підлітковому віці. Реальна допомога вагітним із пролапсом мітрального клапана сьогодні лежить у сфері практичної медицини і складається із розроблення загальних заходів прогнозування та діагностики акушерських ускладнень у цілому та розробки методів профілактики й лікування кожного з них зокрема, що дозволить ефективно зменшити значну частину як акушерської, так і перинатальної патології у вагітних із сполучнотканинною дисплазією серця [12, 14, 38].

ВИСНОВКИ. 1. Наведені дані огляду літератури дозволяють скласти уявлення про пролапс мітрального клапана (сполучнотканинну дисплазію серця) як серйозну клінічну проблему, що має виражений модифікувальний вплив на перебіг і наслідки вагітності, показники здоров'я і якості життя в цілому.

2. Встановлено роль метаболічних порушень, імунної відповіді, дисбалансу електролітів, коагулопатії у розвитку функціональних порушень роботи систем життєзабезпечення вагітності та роботи матково-плацентарно-плодового комплексу у жінок із сполучнотканинною дисплазією серця та ідіопатичним пролапсом мітрального клапана.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Сприйняття даної проблеми в акушерській клініці має стати своєрідним запрошенням до інтеграції у так звану системну медицину «4П», яка трансформує медицину XXI століття на поєднанні стратегій прогнозування, персоніфікації, попередження та особистої участі пацієнта. Проведений аналіз вказує на необхідність виділення у вагітних із сполучнотканинною дисплазією серця клініко-біохімічних маркерів прогнозування акушерських та перинатальних ускладнень, а також відкриває перспективу розробки патогенетично обґрунтованих програм лікування і профілактики даної патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Джобава Э. М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии / Э. М. Джобава, Ю. Э. Доброхотова. – М. : ООО «Телер», 2013. – 55 с.
2. Лизин М. А. Матково-плацентарный комплекс при синдроме задержки роста вагітної матки (клініко-морфофункціональна характеристика) / М. А. Лизин, І. Г. Дацун. – Ів.-Франківськ : Типовіт, 2012. – 222 с.
3. Faiz S. A. Pregnancy and valvular heart disease / S. A. Faiz, A. A. Al-Meshari, B. G. Sporrang // Saudi Med. J. – 2016. – Vol. 24 (10). – P. 1098–1101.
4. Газазян М. Г. Особенности течения беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М. Г. Газазян // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 121–126.
5. Назаренко Л. Г. Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду (огляд) / Л. Г. Назаренко // Жіночий лікар. – 2010. – № 1. – С. 42–48.
6. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, постановка диагноза и лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2 (08).
7. Нестеренко З. В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века / З. В. Нестеренко // Біль. Суглоби. Хребет. – 2012. – № 1 (5). – С. 17–23.
8. 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.
9. Кильдиярова Р. Р. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей / Р. Р. Кильдиярова, Д. Ф. Углова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 4. – С. 38–42.
10. Смольнова Т. Ю. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т. Ю. Смольнова, С. Н. Буянова, С. В. Савельев // Клинич. медицина. – 2013. – № 8. – С. 42–48.
11. Осипенко И. П. Биохимические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана / И. П. Осипенко // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 37–43.
12. Лукина Т. С. Ведение беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. С. Лукина, О. Г. Павлов, Е. А. Козина // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 4. – С. 2–5. DOI: 10.12737/16165.
13. Murphy-Ryan M. Hereditary disorders of connective tissue: a guide to the emerging differential diagnosis / M. Murphy-Ryan, A. Psychogios, N. Lindor // Genet. Med. – 2010. – Vol. 12 (6). – P. 344–354.
14. Смольнова Т. Ю. Показания к выбору медикаментозной терапии у больных с дисплазией соединительной ткани в акушерстве и гинекологии / Т. Ю. Смольнова // Матер. перв. Всерос. конф. «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани», 29–30 июня 2015 г. – Омск : ОмГА, 2015. – С. 161–165.
15. Доброхотова Ю. Э. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова // Гинекология. – 2017. – № 19 (5). – С. 44–49.
16. Макачук О. М. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень / О. М. Макачук, О. М. Римарчук, Л. В. Дрогомирецький // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2015. – № 2. – С. 18–19.
17. Кононенко И. С. Полиморфизмы генов трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ и матриксной металлопротеиназы 9 как молекулярно-генетические предикторы формирования истмико-цервикальной недостаточности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / И. С. Кононенко // Вестник ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 50–58.
18. Jeresaty R. M. Mitral valve prolapse. An update / R. M. Jeresaty // JAMA. – 2017. – Vol. 254 (6). – P. 793–795.
19. Филипенко П. С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана / П. С. Филипенко, Ю. С. Малоокая // Клини. мед. – 2016. – № 84 (12) – С. 13–19.
20. Tang L. C. Pregnancy in patients with mitral valve prolapse / L. C. Tang, S. Y. Chan, V. C. Wong // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2015. – Vol. 23 (3). – P. 217–221.
21. Chia Y. T. Pregnancy outcome and mitral valve prolapse / Y. T. Chia, S. C. Yeoh, M. C. Lim // Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol. – 2016. – Vol. 20 (4). – P. 383–388.
22. Jana N. A. Pregnancy in association with mitral valve prolapse / N. Jana, K. Vasishta, B. Khunnu // Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol. – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 61–65.
23. Kucharczyk-Petryka E. Mitral valve prolapse at pregnancy: is it a real clinical problem? / E. Kucharczyk-Petryka, A. Mamcarz, W. Braksator // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2016. – Vol. 114 (5). – P. 1084–1088.
24. Hameed A. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy / A. Hameed, I. S. Karaalp, P. P. Tummala // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 37 (3). – P. 893–899.
25. Artal R. Transient ischemic attack: a complication of mitral valve prolapse in pregnancy / R. Artal, J. S. Greenspoon, S. Rutherford // Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 71 (6). – P. 1028–1030.
26. Никифорова Л. Н. Пролапс митрального клапана и беременность / Л. Н. Никифорова // proCARDIO. – 2011. – № 1 (147). – С. 24–29.
27. Caddell J. L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS) / J. L. Caddell // Magnes. Res. – 2011. – No. 14 (4). – P. 291–303.
28. Lichodziejewska B. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesaemia and attenuated by magnesium supplementation / B. Lichodziejewska, J. Klos, J. Rezler // Am. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 79 (6). – P. 768–772.
29. Торшин И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 3–11.
30. Електролітні порушення як предиктор розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з пролапсом митрального клапана / С. М. Геряк, В. Ю. Добрянська, Т. О. Добрянський [та ін.] // Збірник наукових праць акушерів-гінекологів України. – 2019. – С. 11–19.
31. Осипенко І. П. Процеси гормональної дезадаптації у пацієнтів із ідіопатичним пролабуванням митрального клапана / І. П. Осипенко, О. В. Солейко // Вісник морфології. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 321–325.
32. Глотов А. В. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при дисплазии соединительной ткани и заболеваниях, ассоциированных с ней / А. В. Глотов, О. Л. Миниевич // Омский научный вестник. – 2005. – № 1 (30). – С. 107–110.

33. The mutation of genes of hemostasis system in patients with venous cerebral angiodystonia against the background of connective tissue dysplasia / E. F. Kotovshchikova, E. I. Buevich, E. V. Penkova [et al.] // *Klin. Lab. Diagn.* – 2012. – Vol. 8. – P. 33–36.

34. Ящук А. Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. Г. Ящук, А. В. Масленников, А. А. Ширяев // *Практическая медицина.* – 2016. – № 1 (93). – С. 37–40.

35. Солейко Е. В. «Биохимический портрет» синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е. В. Солейко, И. П. Осипенко, Л. П. Солейко // *Ліки України.* – 2014. – № 1 (177). – С. 6–14.

36. Nanna M. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update / M. Nanna, K. Stergiopoulos // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 3 (3). – P. 76–80.

37. Казачкова Э. А. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца и беременность / Э. А. Казачкова // *Акушерство и гинекология.* – 2017. – № 1. – С. 127–132.

38. Углова Д. Ф. Перинатальные исходы на фоне профилактики препаратами магния беременных с диспластической патологией сердечно-сосудистой системы / Д. Ф. Углова, Р. Р. Кильдиярова // *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация.* – 2014. – № 24 (195), вып. 28 (1). – С. 48–52.

39. Бен Салха М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н. Б. Репина // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 164–172. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172.

40. Коллаген III типа в шейке матки крыс при беременности и родах / Ю. В. Григорьева, Н. В. Ямщиков, С. Н. Чемидронов [и др.] // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2015. – № 1 (ч. 1) – С. 72–75.

41. Павленко М. Істміко-цервікальна недостатність: опис, причини, лікування. [Електронний ресурс] / М. Павленко. – 2018. – Режим доступу : <https://umec.com.ua/istmikotservikalna-nedostatnist> (дата звернення: 26 травня 2020).

42. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity / E. A. Anum, L. D. Hill, A. Pandya, J. F. Strauss 3rd // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30 (3). – P. 207–215. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.12.007.

43. 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.] // *Ann. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 21 (6). – P. 391–398. DOI: 10.1016/j.annepidem.2011.02.004.

44. Патоморфология внеплацентарных оболочек при их преждевременном разрыве и недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин / О. П. Сарыева, Л. П. Перетятко, А. П. Вахромеев, В. В. Парейшвили // *Архив патологии.* – 2019. – № 81 (4). – С. 26–32. <https://doi.org/10.17116/patol20198104126>.

45. Показатели биополимеров соединительнотканной дисплазии в оценке плацентарной недостаточности /

Ф. К. Тетелютина, Н. Н. Лагутко, Т. В. Сушенцова [и др.] // *Вятский медицинский вестник.* – 2018. – № 2 (58). – С. 27–31.

46. Аксененко В. А. Особенности иммунитета у беременных с дисплазией соединительной ткани в третьем триместре беременности / В. А. Аксененко, Т. И. Бабенко // *Астраханский медицинский журнал.* – 2012. – № 3, т. 7. – С. 28–31.

47. Назаренко Л. Г. Недифференцирована сполучнотканнна дисплазія – незалежний і значущий фактор ризику розвитку тяжких форм пізнього гестозу / Л. Г. Назаренко, О. Л. Савон // *Здоров'я жінки.* – 2012. – № 1. – С. 149–152.

48. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т. Л. Смирнова, Л. И. Герасимова, А. Е. Сидоров [и др.] // *Практическая медицина.* – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 39–44.

49. Ильина И. Ю. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани / И. Ю. Ильина, А. А. Чикишева // *РМЖ «Мать и дитя».* – 2020. – № 3. – С. 182–188.

50. Magnesium orotate in treatment of chronic hypertension in pregnant women / I. R. Gaisin, R. M. Valeeva, N. I. Maksimov [et al.] // *Kardiologija.* – 2013. – Vol. 53 (9). – P. 33–39.

51. Стратегический взгляд на факторы риска пролапса гениталий и способы их коррекции / П. Н. Веропотвелян, И. С. Цехмистренко, Н. П. Веропотвелян, С. В. Гацелюк // *Медичні аспекти здоров'я жінки.* – 2016. – № 3 (100). – С. 66–74.

52. Гурбанова С. Р. Возможности оптимизации акушерской тактики ведения беременности и родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани / С. Р. Гурбанова // *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* – 2009. – № 6. – С. 196–200.

53. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: климические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты / Н. В. Керимкулова, В. Н. Серов, Н. В. Никифорова [и др.] // *Земский врач.* – 2013. – № 3 (20). – С. 28–31.

54. 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 [и др.] // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2015. – Т. 18, № 1 (69). – С. 120–122.

55. Аникин В. В. Изменение цитокинового профиля как механизм адаптации при соединительнотканной дисплазии / В. В. Аникин, Н. С. Беганская // *Современные проблемы науки и образования. Электронное издание.* – 2013. – № 3. – Режим доступа : <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9567>.

56. Добрянська В. Ю. Предиктори екстрасистолічної аритмії та її лікування у вагітних із первинним пролапсом мітрального клапану / В. Ю. Добрянська, С. М. Геряк, М. І. Швед // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* – 2018. – № 2. – С. 48–52.

REFERENCES

1. Dzhobava, E.M., & Dobrokhotova, Yu.E. (2013). *Disfunktsiya endotelija i sistema gemostaza u beremennykh iz grupp vysokogo riska. Sistemnyy podkhod k diagnostike i terapii [Endothelial dysfunction and hemostatic system in pregnant women from high risk groups. Systemic approach to diagnostics and therapy].* Moscow: ООО «Teler» [in Russian].

2. Lyzyn, M.A., & Datsun, I.H. (2012). *Matkovo-platsentarny kompleks pry syndromi zatrymky rostu vahitnoi matky (kliniko-morfofunktsionalna kharakterystyka) [Uterine-placental complex in the syndrome of growth retardation of the pregnant uterus (clinical and morphofunctional characteristics)].* Ivano-Frankivsk: Typovit [in Ukrainian].

3. Faiz, S.A., Al-Meshari, A.A., & Sporrang, B.G. (2016). Pregnancy and valvular heart disease. *Saudi Med. J.*, 24 (10), 1098-1101.
4. Gazazyan, M.G. (2017). Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u patsiyentok s displaziyei soyedinitelnoy tkani [Features of the course of pregnancy and childbirth in patients with connective tissue dysplasia]. *Akusherstvo y ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 121-126 [in Russian].
5. Nazarenko, L.H. (2010). Dysplaziia spoluchnoi tkanyny: rol v patolohii liudyny i problemakh hestatsiinoho periodu (Ohliad) [Connective tissue dysplasia: a role in human pathology and problems of the gestational period (Review)]. *Zhinochy likar – Woman's Doctor*, 1, 42-48 [in Ukrainian].
6. Nechaeva, G.I., Jakovlev, V.M., Konev, V.P., Druk, I.V., & Morozov, S.L. (2008). Displaziya soyedinitelnoy tkani: osnovnyye klinicheskiye sindromy, postanovka diagnoza i lecheniya [Connective tissue dysplasia: basic clinical syndromes, formulation of diagnosis and treatment]. *Lechashchiy vrach – Attending Physician*, 2 (08) [in Russian].
7. Nesterenko, Z.V. (2012). Displaziya soyedinitelnoy tkani – mediko-sotsialnyy fenomen XXI veka [Connective tissue dysplasia is the medico-social phenomenon of the XXI century]. *Bil. Suhloby. Khrebet – Pain. Joints. Spine*, 1 (5), 17-23 [in Russian].
8. Siromakha, S.O., Davydova, Yu.V., Volkova, N.I., & Lazoryshynets, V.V. (2020). Syndrom marfana ta vahitnist [Marfan syndrome and pregnancy]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 94-101 [in Ukrainian].
9. Kildiyarova, R.R., & Uglova, D.F. (2015). Displaziya soyedinitelnoy tkani kak konstitutsionalnaya osnova vrozhdennykh porokov serdtsa u zhenshchin i ikh novorozhdennykh detey [Dysplasia of connective tissue as a constitutional basis of congenital heart defects in women and their newborn children]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny – Archive of Internal Medicine*, 4, 38-42 [in Russian].
10. Smolnova, T.Yu., Buyanova, S.N., & Savelyev, S.V. (2013). Fenotipicheskiy simptomokompleks displazii soyedinitelnoy tkani u zhenshchin [Phenotypic symptom complex of connective tissue dysplasia in women]. *Klinich. meditsina – Clin. Medicine*, 8, 42-48 [in Russian].
11. Osipenko, I.P. (2013). Biokhimicheskiye markery nedifferentsirovannoy displazii soyedinitelnoy tkani u patsiyentov s idiopatsicheskimi prolapsom mitralnogo klapana [Biochemical markers of undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with idiopathic mitral valve prolapse]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova. – I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 21, 1, 37-43 [in Russian].
12. Lukina, T.S., Pavlov, O.G., & Kozina, Ye.A. (2015). Vedeniye beremennykh zhenshchin s nedifferentsirovannoy displaziyei soyedinitelnoy tkani [Management of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy – Bulletin of New Medical Technologies*, 4, 2-5. DOI: 10.12737/16165.
13. Murphy-Ryan, M., Psychogios, A., & Lindor, N. (2010). Hereditary disorders of connective tissue: a guide to the emerging differential diagnosis. *Genet. Med.*, 12 (6), 344-354.
14. Smolnova, T.Yu. (2015). Pokazaniya k vboru medikamentoznoy terapii u bolnykh s displaziyei soyedinitelnoy tkani v akusherstve i ginekologii [Indications for the choice of drug therapy in patients with connective tissue dysplasia in obstetrics and gynecology]. Proceedings of the first All-Russian conf. «Aktualnyye voprosy vnutrenney patologii. Displaziya soyedinitelnoy tkani» – «Topical issues of internal pathology. Connective tissue dysplasia». Omsk: OmGA [in Russian].
15. Dobrokhotova, Yu.E., & Borovkova, Ye.I. (2017). Pregravidarnaya podgotovka i vedeniye beremennosti u patsiyentok s displaziyei soyedinitelnoy tkani [Pregravid preparation and management of pregnancy in patients with connective tissue dysplasia]. *Ginekologiya – Gynecology*, 19 (5), 44-49 [in Russian].
16. Makarchuk, O.M., Rymarchuk, O.M., & Drohomiretskiy, L.V. (2015). Nedyferentsiirovana displaziia spoluchnoi tkanyny yak faktor imovirnykh hestatsiinykh uskladnen [Undifferentiated connective tissue dysplasia as a factor of probable gestational complications]. *Akusherstvo. Hinekologiya. Henetyka – Obstetrics. Gynecology. Genetics*, 2, 18-19 [in Ukrainian].
17. Kononenko, I.S. (2020). Polimorfizmy genov transformiruyushchego rostovogo faktora $\beta 1$ i matriksnoy metalloproteinazy 9 kak molekulyarno-geneticheskiye prediktory formirovaniya istmiko-tservikalnoy nedostatochnosti u patsiyentok s nedifferentsirovannoy displaziyei soyedinitelnoy tkani [Polymorphisms of the genes of the transforming growth factor $\beta 1$ and matrix metalloproteinase 9 as molecular genetic predictors of the formation of isthmio-cervical insufficiency in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Vestnik VGMU – Bulletin VSMU*, 19, 3, 50-58 [in Russian].
18. Jeresaty, R.M. (2017). Mitral valve prolapse. An update. *JAMA*, 254 (6), 793-795.
19. Filipenko, P.S., & Malookaya, Yu.S. (2016). Rol displazii soyedinitelnoy tkani v formirovaniy prolapsa mitralnogo klapana [The role of connective tissue dysplasia in the formation of mitral valve prolapse]. *Klin. med. – Clin. Med.*, 84 (12), 13-19 [in Russian].
20. Tang, L.C., Chan, S.Y., & Wong, V.C. (2015). Pregnancy in patients with mitral valve prolapse. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 23 (3), 217-221.
21. Chia, Y.T., Yeoh, S.C., & Lim, M.C. (2016). Pregnancy outcome and mitral valve prolapse. *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol.*, 20 (4), 383-388.
22. Jana, N., Vasishtha, K., & Khunnu, B. (2017). Pregnancy in association with mitral valve prolapse. *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol.*, 19 (1), 61-65.
23. Kucharczyk-Petryka, E., Mamcarz, A., & Braksator, W. (2016). Mitral valve prolapse at pregnancy: is it a real clinical problem? *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 114 (5), 1084-1088.
24. Hameed, A., Karaalp, I.S., & Tummala, P.P. (2015). The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37 (3), 893-899.
25. Artal, R., Greenspoon, J.S., & Rutherford, S. (2016). Transient ischemic attack: a complication of mitral valve prolapse in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 71 (6), 1028-1030.
26. Nikiforova, L.N. (2011). Prolaps mitralnogo klapana i beremennost [Mitral valve prolapse and pregnancy]. *proCARDIO*, 1 (147), 24-29 [in Russian].
27. Caddell, J.L. (2011). The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS). *Magnes. Res.*, 14 (4), 291-303.
28. Lichodziejewska, B., Klos, J., & Rezler, J. (2017). Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesaemia and attenuated by magnesium supplementation. *Amer. J. Cardiol.*, 79 (6), 768-772.
29. Torshin, I.Yu., & Gromova, O.A. (2008). Displaziya soyedinitelnoy tkani, kletochnaya biologiya i molekulyarnyye mekhanizmy vozdeystviya magniya [Connective tissue dysplasia, cellular biology and molecular mechanisms of magnesium exposure]. *RMZh – RMJ*, 16, 4, 3-11 [in Russian].
30. Heryak, S.M., Dobrianska, V.Yu., Dobrianskiy, T.O., Korda, I.V., Shved, M.I., & Petrenko, N.V. (2019). Elektrolitni porushennia yak predyktor rozvytku akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen u vahitnykh z polapsom mitralnoho klapana [Electrolyte disorders as a predictor of obstetric and perinatal

complications in pregnant women with mitral valve prolapse]. *Zbirnyk naukovykh prats akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Collection of Scientific Works of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, 11-19 [in Ukrainian].

31. Osypenko, I.P., & Solyeyko, O.V. (2012). Protsezy hormonalnoi dezadaptatsii u patsientiv iz idiopatichnym prolavanniam mitralnogo klapana [Processes of hormonal maladaptation in patients with idiopathic mitral valve prolapse]. *Visnyk morfolohii – Bulletin of Morphology*, 18, 2, 321-325 [in Ukrainian].

32. Glotov, A.V., & Miniyevich, O.L. (2005). Sosudistotrombotsitarnyy gemostaz pri displazii soyedinitelnoy tkani i zabolevaniyakh, assotsirovaniykh s ney [Vascular-platelet hemostasis in connective tissue dysplasia and diseases associated with it]. *Omskiy nauchnyy vestnik – Omsk Scientific Bulletin*, 1 (30), 107-110 [in Russian].

33. Kotovshchikova, E.F., Buevich, E.I., Penkova, E.V., Kulikov, V.P., Chudimov, V.F., Siulzhina, E.N., ..., & Bochkarev, A.P. (2012). The mutation of genes of hemostasis system in patients with venous cerebral angiodystonia against the background of connective tissue dysplasia. *Klin. Lab. Diagn.*, 8, 33-36.

34. Yashchuk, A.G., Maslennikov, A.V., & Shirayayev, A.A. (2016). Funktsionirovaniye sistemy gemostaza u beremennykh na fone nedifferentsirovannoy displazii soyedinitelnoy tkani [Functioning of the hemostasis system in pregnant women against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*, 1 (93), 37-40 [in Russian].

35. Soleyko, Ye.V., Osipenko, I.P., & Soleyko, L.P. (2014). «Biokhimicheskii portret» sindroma nedifferentsirovannoy displazii soyedinitelnoy tkani [“Biochemical portrait” of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Liky Ukrainy – Medicine of Ukraine*, 1 (177), 6-14 [in Russian].

36. Nanna, M., & Stergiopoulos, K. (2017). Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J. Am. Heart Assoc.*, 3 (3), 76-80.

37. Kazachkova, E.A. (2017). Sindrom displazii soyedinitelnoy tkani serdtsa i beremennost [Syndrome of dysplasia of the connective tissue of the heart and pregnancy]. *Akusherstvo y ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 127-132 [in Russian].

38. Uglova, D.F., & Kildiyarova, R.R. (2014). Perinatalnyye iskhody na fone profilaktiki preparatami magniya beremennykh s displasticheskoy patologiyey serdechno-sosudistoy sistemy [Perinatal outcomes against the background of magnesium prophylaxis in pregnant women with dysplastic pathology of the cardiovascular system]. *Nauchnyye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya – Scientific Bulletin. Medicine Series. Pharmacy*, 24 (195), 28 (1), 48-52 [in Russian].

39. Ben Salkha, M., & Repina, N.B. (2016). Klinicheskaya diagnostika nedifferentsirovannoy displazii soyedinitelnoy tkani [Clinical diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova – I. P. Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin*, 24, 4, 164-172. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172.

40. Grigoryeva, Yu.V., Yamshchikov, N.V., Chemidronov, S.N., Rents, N.A., & Bormotov, A.V. (2015). Kollagen III tipa v sheyke matki kryis pri beremennosti i rodakh [Collagen III type in the neck of the rat uterus during pregnancy and childbirth]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy – Int. J. Applied Fund. Res.*, 1 (part 1), 72-75 [in Russian].

41. Pavlenko, M. (2018). *Istmiko-tservikalna nedostatnist: opys, prychny, likuvannia [Isthmic-cervical insufficiency: description, causes, treatment]*. Retrieved from: <https://umec.com.ua/istmiko-tservikalna-nedostatnist>.

42. Anum, E.A., Hill, L.D., Pandya, A., & Strauss, J.F. 3rd (2009). Connective tissue and related disorders and preterm

birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta*, 30 (3), 207-215. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.12.007.

43. Chen, C.H., Huang, M.C., Liu, H.C., Huang, C.-J., Lin, H.-C., & Kou, Y.R. (2011). Increased risk of preterm birth among women with mitral valve prolapse: a nationwide, population-based study. *Ann. Epidemiol.*, 21 (6), 391-398. DOI: 10.1016/j.annepidem.2011.02.004.

44. Saryyeva, O.P., Peretyatko, L.P., Vakhromeyev, A.P., & Pareyshvili, V.V. (2019). Patomorfologiya vneplatsentarnykh obolochek pri ikh prezhdvremennom razryve i nedifferentsirovannoy displazii soyedinitelnoy tkani u zhenshchin [Pathomorphology of extra-placental membranes with their premature rupture and undifferentiated connective tissue dysplasia in women]. *Arkhiv patologii – Archive of Pathology*, 81 (4), 26-32. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20198104126> [in Russian].

45. Tetelyutina, F.K., Lagutko, N.N., Sushentsova, T.V., Badriyeva, Y.N., & Akhmedyanova, R.D. (2018). Pokazateli biopolimerov soyedinitelnotkannoy displazii v otsenke platsentarnoy nedostatnochnosti [Indicators of biopolymers of connective tissue dysplasia in the assessment of placental insufficiency]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik – Vyatka Medical Bulletin*, 2 (58), 27-31 [in Russian].

46. Akseenko, V.A., & Babenko, T.I. (2012). Osobennosti immuniteta u beremennykh s displaziyei soyedinitelnoy tkani v tretyem trimestre beremennosti [Features of immunity in pregnant women with connective tissue dysplasia in the third trimester of pregnancy]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal – Astrakhan Medical Journal*, 3, 7, 28-31 [in Russian].

47. Nazarenko, L.H., & Savon, O.L. (2012). Nedyferentsirovana spoluchnotkannyna displaziya – nezaleznyy i znachushchy faktor rozvytku rozvytku tiazhykh form piznoho hestozu [Undifferentiated connective tissue dysplasia – an independent and significant risk factor for the development of severe forms of late preeclampsia]. *Zdorovya zhinky – Women's Health*, 1, 149-152 [in Ukrainian].

48. Smirnova, T.L., Gerasimova, L.I., Sidorov, A.Ye., Chernyshov, V.V., & Gubanova, Ye.A. (2018). Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u zhenshchin s sindromom nedifferentsirovannoy displazii soyedinitelnoy tkani [Features of the course of pregnancy and childbirth in women with the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*, 16, 6, 39-44 [in Russian].

49. Ilna, Yu.I., & Chikisheva, A.A. (2020). Osobennosti techeniya beremennosti u patsiyentok s displaziyei soyedinitelnoy tkani [Features of the course of pregnancy in patients with connective tissue dysplasia]. *RMZh. «Mat i ditya» – RMJ. “Mother and Child”*, 3, 182-188 [in Russian].

50. Gaisin, I.R., Valeeva, R.M., Maksimov, N.I., Iskhakova, A.S., Khodyrev, L.A., & Shilina, L.V. (2013). Magnesium orotate in treatment of chronic hypertension in pregnant women. *Kardiologiya*, 53 (9), 33-39.

51. Veropotvelyan, P.N., Tsekhmistrenko, I.S., Veropotvelyan, N.P., & Gatselyuk, S.V. (2016). Strategicheskii vzglyad na faktory riska prolapsa genitaliy i sposoby ikh korrektsii [Strategic view of risk factors for genital prolapse and methods of their correction]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky – Medical Aspects of Women's Health*, 3 (100), 66-74 [in Russian].

52. Gurbanova, S.R. (2009). Vozmozhnosti optimizatsii akusherskoy taktiki vedeniya beremennosti i rodov u patsiyentok s istmiko-tservikalnoy nedostatnochnostyu i markerami nedifferentsirovannoy displazii soyedinitelnoy tkani [Possibilities of optimization of obstetric tactics of pregnancy and childbirth in patients with isthmio-cervical insufficiency and markers of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina – Bulletin PFUR. Series: Medicine*, 6, 196-200 [in Russian].

53. Kerimkulova, N.V., Serov, V.N., Nikiforova, N.V., Torshin, I.Yu., Gromova, O.A., Peretyatko, L.P., & Kuznetsov, R.A. (2013). Vliyaniye nedifferentsirovannoy displazii soyedinitelnoy tkani na iskhody beremennosti i rodov: klinicheskiye aspekty, morfologicheskiye i immunogistokhimicheskiye osobennosti platsenty [Influence of undifferentiated connective tissue dysplasia on pregnancy and childbirth outcomes: clinical aspects, morphological and immunohistochemical characteristics of the placenta]. *Zemskiy vrach – Zemsky Doctor*, 3 (20), 28-31 [in Russian].

54. Sitnikova, O.G., Pareyshvili, V.V., Nazarov, S.B., Vakhromeyev, A.P., Kuzmenko, G.N., & Popova, I.G. (2015). Svobodnoradikalnoye okisleniye lipidov i antioksidantnaya aktivnost u beremennykh s nedifferentsirovannoy displaziyei soyedinitelnoy tkani pri nedonoshennoy beremennosti [Free radical oxidation of lipids and antioxidant activity in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia in

premature pregnancy]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik – Tavrida Medical and Biological Bulletin*, 18, 1 (69), 120-122 [in Russian].

55. Anikin, V.V., & Beganskaya, N.S. (2013). Izmeneniye tsitokinovogo profilya kak mekhanizm adaptatsii pri soyedinitelnotkannoy displazii [Changes in the cytokine profile as an adaptation mechanism in connective tissue dysplasia]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern Problems of Science and Education*, 3. Retrieved from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9567> [in Russian].

56. Dobryanska, V.Yu., Heryak, S.M., & Shved, M.I. (2018). Predyktory ekstrasistolichnoi arytmiy ta yii likuvannya u vahitnykh iz pervynnym prolapsom mitralnoho klapanu [Predictors of extrasystolic arrhythmia and its treatment in pregnant military valve prolapses]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 2, 48-52. DOI:10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8912.

Отримано 11.09.20

Прийнято до друку 16.10.20

Електронна адреса для листування: dobrianska@tdmu.edu.ua