

©В. Ю. Добрянська, М. І. Швед, С. М. Геряк, Л. М. Маланчук  
Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## АНТИАРИТМІЧНА UPSTREAM-ТЕРАПІЯ ЕКСТРАСИСТОЛІЧНОЇ АРИТМІЇ У ВАГІТНИХ ЗІ СТИГМАМИ СПОЛУЧНОТКАНИННОЇ ДИСПЛАЗІЇ

**Мета дослідження** – знизити частоту акушерських ускладнень, пов'язаних із порушеннями серцево-судинної діяльності та ритму серця в жінок з недиференційованою сполучнотканинною дисплазією (НДСТ) шляхом включення до складу протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 58 вагітних, в яких діагностовано від 2 до 8 окремих ознак НДСТ, у тому числі пролапс мітрального клапана (ПМК) із та без частоті екстрасистолії, і 14 вагітних групи контролю. Для передпологової підготовки вагітних із НДСТ і профілактики акушерських ускладнень у дослідній групі застосовано метаболічну підтримку шляхом внутрішньовенного вливання 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НДСТ у вихідному стані спостерігали порушення ремоделювання серця з розвитком помірної систоло-діастолічної дисфункції міокарда. У них достовірно частіше діагностували невиношування вагітності, пізній гестоз, плацентарну дисфункцію, аномалії пологової діяльності, пологовий травматизм, післяпологові кровотечі тощо. Ехоструктурні аномалії серця виступали предикторами розвитку аритмій. Під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину в групі пацієнток із ПМК відбувалось суттєве зменшення частоти шлуночкової або змішаної екстрасистолії (на 90,6 і 77,8 %), а при суправентрикулярній екстрасистолії антиаритмічний ефект спостерігали лише в 37,5 % пацієнток, що обґрунтувало додаткове застосування небіволулу.

**Висновок.** У вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НДСТ у вихідному стані спостерігають порушення ремоделювання серця з розвитком помірної систоло-діастолічної дисфункції міокарда, що є тригером ускладненого перебігу вагітності й пологів, а застосування в них комплексної терапії з включенням L-аргініну і L-карнітину приводить до достовірного покращення параметрів центральної кардіогемодинаміки, що супроводжується суттєвим зменшенням частоти розвитку екстрасистолічної аритмії та ускладнень вагітності.

**Ключові слова:** вагітність; недиференційована сполучнотканинна дисплазія; пролапс мітрального клапана; екстрасистолія; систоло-діастолічна дисфункція; аргінін; карнітин.

### АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ UPSTREAM-ТЕРАПИЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКОЙ АРИТМИИ У БЕРЕМЕННЫХ СО СТИГМАМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ

**Цель исследования** – снизить частоту акушерских осложнений, связанных с нарушениями сердечно-сосудистой деятельности и ритма сердца у женщин с недифференцированной соединительнотканной дисплазией (НДСТ), путем включения в состав протокольной программы лечения карнитин-аргининового комплекса.

**Материалы и методы.** Обследовано 58 беременных, у которых диагностировано от 2 до 8 отдельных признаков НДСТ, в том числе пролапс митрального клапана (ПМК) с и без частой экстрасистолии, и 14 беременных группы контроля. Для предородовой подготовки беременных с НДСТ и профилактики акушерских осложнений в исследовательской группе применено метаболитическую поддержку путем внутривенного вливания 4,2 г L-аргинина и 2,0 г L-карнитина.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У беременных с ПМК и экстрасистолической аритмией на фоне НДСТ в исходном состоянии наблюдали нарушения ремоделирования сердца с развитием умеренной систоло-диастолической дисфункции миокарда. У них достоверно чаще диагностировали невынашивание беременности, поздний гестоз, плацентарную дисфункцию, аномалии родовой деятельности, родовой травматизм, послеродовые кровотечения и др. Эхоструктурные аномалии сердца выступали в качестве предикторов развития аритмий. Под влиянием комплексного лечения с включением L-аргинина и L-карнитина в группе пациенток с ПМК происходило существенное уменьшение частоты желудочковой или смешанной экстрасистолии (на 90,6 и 77,8 %), а при суправентрикулярной экстрасистолии антиаритмический эффект наблюдали лишь в 37,5 % пациенток, что обосновывало дополнительное применение небиволулу.

**Вывод.** У беременных с ПМК и экстрасистолической аритмией на фоне НДСТ в исходном состоянии наблюдают нарушения ремоделирования сердца с развитием умеренной систоло-диастолической дисфункции миокарда, что является триггером осложненного течения беременности и родов, а применение у них комплексной терапии с включением L-аргинина и L-карнитина приводит к достоверному улучшению параметров центральной кардиогемодинамики, что сопровождается существенным уменьшением частоты развития экстрасистолической аритмии и осложнений беременности.

**Ключевые слова:** беременность; недифференцированная соединительнотканная дисплазия; пролапс митрального клапана; экстрасистолия; систоло-диастолическая дисфункция; аргинин; карнитин.

### ANTIARRHYTHMIC UPSTREAM THERAPY OF EXTRASYSTOLIC ARRHYTHMIA IN PREGNANT WOMEN WITH STIGMAS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

**The aim of the study** – to reduce the incidence of obstetric complications associated with cardiovascular disorders in women with UCTD by including in the protocol treatment program carnitine-arginine complex.

**Materials and Methods.** There were examined 58 pregnant women with diagnosed 2–8 separate signs of UCTD, including mitral valve prolapse (MVP) with and without frequent extrasystoles, and 14 pregnant women of control group. Metabolic support

by intravenous infusion of 4.2 g of L-arginine and 2.0 g of L-carnitine once per day by 5 days was used for prenatal care of pregnant women with UCTD for prevention of obstetric complications.

**Results and Discussion.** There are violations of morpho-functional parameters of the heart with the development of moderate systolic-diastolic myocardial dysfunction and endothelial microvascular dysfunction in pregnant women with MVP and extrasystolic arrhythmia on the background of UCTD in the initial state. They were significantly more often diagnosed with miscarriage, late preeclampsia, placental dysfunction, birth defects, birth trauma, postpartum hemorrhage and more. Echostructural abnormalities of the heart acted as predictors of arrhythmias, that associated with more pronounced disorders of intracardiac hemodynamics. There was a significant reduction in the incidence of arrhythmias in the group of patients with MVP and frequent ventricular or mixed extrasystoles – by 90.6 % and 77.8 %, respectively under the influence of complex drug treatment with the inclusion of L-arginine and L-carnitine. In the group of pregnant women with supraventricular arrhythmias, the antiarrhythmic effect was observed in only 37.5 % of patients, which justified the additional use of nebivolol hydrochloride at a dose of 2.5 mg/day. At the same time, such a comprehensive treatment in pregnant women with MVP and arrhythmia on the background of UCTD contributed to the restoration of the studied indicators of endothelial function of microvessels.

**Conclusion.** In pregnant women with MVP and extrasystolic arrhythmia on the background of UCTD in the initial state there are violations of morpho-functional parameters of the heart with the development of moderate systolic-diastolic myocardial dysfunction and endothelial microvascular dysfunction, which are triggers of complicated pregnancy and childbirth. The inclusion of L-arginine and L-carnitine led to a significant improvement in the parameters of central cardiohemodynamics and restoration of endothelial function of microvessels, that accompanied by a significant reduction in the incidence of extrasystolic arrhythmia and pregnancy complications.

**Key words:** pregnancy; undifferentiated connective tissue dysplasia; mitral valve prolapse; extrasystole; systolic-diastolic dysfunction; arginine; carnitine.

**ВСТУП.** Сьогодні, як і раніше, аномалії пологової діяльності є основним джерелом оперативних розроджень, акушерської і перинатальної травматизації, маткових кровотеч [1–3]. Однією з причин цих порушень можуть бути природжені та набуті аномалії розвитку сполучної тканини (СТ), що впливає на функціональний стан вагітної матки [4]. Частота діагностики проявів недиференційованої сполучнотканинної дисплазії (НДСТ) серед жінок репродуктивного віку досягає 33,1 % [5, 6]. Найбільш розповсюдженими з них, які ускладнюють перебіг вагітності, є недиференційовані дисплазії СТ, такі, як вегето-судинні дистонії, структурні аномалії серця (пролапси мітрального або аортального клапана), венозні варикозні процеси, пролапси геніталій тощо [7, 8]. При цьому поширеність пролапсу мітрального клапана (ПМК) дещо переважає у пацієнтів жіночої статі, а враховуючи його негативний вплив на скоротливу здатність міокарда та часте поєднання з порушеннями ритму серця і провідності, можна передбачити їх несприятливий вплив на перебіг вагітності, пологів у жінок та розвиток самого плода [9].

Вказані механізми розвитку фенотипових проявів дисплазії СТ у вагітних та їх тригерного впливу на розвиток ante- і перинатальних ускладнень передбачають можливість медикаментозного впливу на ці патологічні процеси метаболічної та цитопротекторної терапії [10, 11]. Найбільш перспективними і фізіологічними метаболічними препаратами виявились L-карнітин і L-аргінін, які володіють антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та дезінтоксикаційною активністю [12–14], а також відіграють важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок перенесення вільних жирних кислот із цитозолу всередину мітохондрій, забезпечуючи біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [9, 15], що позитивно впливає на метаболізм і функцію лівого шлуночка [16, 17]. Наведені вище факти стали обґрунтуванням для дослідження клінічної ефективності та можливості корекції аргінін-карнітиновим комплексом таких проявів сполучнотканинної дисплазії, як аритмії на фоні систоло-діастолічної дисфункції.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – знизити частоту акушерських ускладнень, пов'язаних із порушеннями серцево-судинної діяльності та ритму серця в жінок з недиференційованою сполучнотканинною дисплазією шляхом включення до складу протокольної програми лікування карнітин-аргінінового комплексу.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Робота ґрунтується на результатах комплексного обстеження 58 вагітних, в яких діагностовано від 2 до 8 окремих ознак недиференційованої сполучнотканинної дисплазії, в тому числі ПМК із та без частоті екстрасистолії. Вік пацієнток – від 19 до 30 (у середньому 21,9±2,8) років. Групу контролю становили 14 здорових вагітних того ж віку і терміну вагітності. У всіх жінок для ідентифікації синдрому НДСТ використовували Міжнародну фенотипову шкалу М. Gleszbi (1989), для визначення клінічної значимості сукупності ознак НДСТ у межах середнього і важкого ступенів дисплазії – оцінювальну таблицю Л. Н. Фоміної (2000).

Дослідження передбачало: 1) загальноклінічне та лабораторно-біохімічне обстеження; 2) анкетування за розробленою анкетною для виявлення фенотипових маркерів сполучнотканинної дисплазії і стигм дизембріогенезу, різних спадкових захворювань; 3) ЕКГ-дослідження у 12 загальноприйнятих відведеннях; 4) холтерівське моніторування ЕКГ за допомогою програмно-апаратного комплексу «DiaCard» («Сольвейг», Україна); 5) ЕхоКГ-дослідження в М-, В- і Д-режимах на апараті «Toshiba istyle SSA-580A»; 6) ультразвукове дослідження, що включало фето- і плацентометрію, біофізичне тестування, доплерометрію гемодинаміки в системі матка – плацента – плід, оцінку судин матки на предмет варикозної трансформації маткових та внутрішніх клубових вен, вимірювання товщини стінок матки, шийки матки на початку і протягом пологів проводили сканером «Sonoskope-30» («Kranzbuhler», Німеччина); 7) кардіотокографію плода, яку виконували апаратом «Fetacare» («Kranzbuhler», Німеччина).

Для передпологової підготовки вагітних із НДСТ і профілактики акушерських ускладнень, пов'язаних з порушеннями серцево-судинної діяльності в дослідній групі, в яку включили 38 вагітних, було застосовано метаболіч-

ну підтримку шляхом призначення, окрім стандартного протокольного лікування, курсу додаткових 5 внутрішньовенних вливань 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу. До контрольної групи ввійшли 20 пацієток зі стандартним веденням жінок із НДСТ перед пологами.

Оцінку клінічної та антиаритмічної ефективності терапії проводили за клініко-інструментальними даними через 10–15 днів лікування, повторне комплексне обстеження – при терміні вагітності 36 тижнів і через добу після пологів.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета статистичних програм SPSS «Statistica v18» та програми «Microsoft Excel-2013». Для оцінки даних використовували непараметричні методи статистики – U-тест Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах ( $p < 0,05$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** При ретроспективному аналізі обстежених вагітних у них діагностовано частоту НДСТ на рівні 29,3 %, що, в цілому, відповідає популяційній поширеності НДСТ в Україні [5]. До факторів акушерського ризику належали такі характерні для НДСТ конституціональні особливості, як астенична статура з дефіцитом маси тіла (ВР 5,57; ДІ 4,01–7,67;  $p < 0,05$ ), маса тіла менше 55 кг перед вагітністю (ВР 2,4; ДІ 1,48–3,64;  $p < 0,05$ ). Серед перигестаційних факторів часто виявляли такі патологічні стани, які вважають «асоційованими» з НДСТ, як пролапс мітрального клапана, артеріальна гіпотонія, вегето-судинна дистонія, варикозна хвороба, міопія, схильність до частих простудних захворювань, дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічна патологія органів сечовиділення. У репродуктивному анамнезі встановлено високу частоту передчасних пологів (ВР 4,43; ДІ 1,87–10,52;  $p < 0,05$ ), загрози викидня (ВР 1,88; ДІ 1,07–3,31;  $p < 0,05$ ), перинатальних втрат (ВР 1,57; ДІ 5,13–16,58;  $p < 0,05$ ), маткових кровотеч після пологів і викиднів (ВР 3,05; ДІ 2,03–4,55;  $p < 0,05$ ), що статистично підтверджує патологічний вплив НДСТ на перебіг вагітності та пологів.

Через природні шляхи народили 79,3 % жінок із НДСТ, а висока частота кесаревих розтинів (20,7 %, у тому числі 14 % за екстремними показаннями – кровотеча при передчасному відшаруванні нормально розміщеної плаценти, передлежання плаценти, а також поперечне/косе положення плода та 9 % – через диспропорцію таза і голівки, розгинальне вставлення голівки, аномалію положової діяльності) вдвічі вища, ніж у контролі, що дозволяє вважати осіб із НДСТ групою ризику для оперативного розродження, та проведення ургентних кесаревих розтинів у зв'язку з патологічним перебігом пологів.

Таким чином, результати проведеного ретроспективного дослідження дозволили дійти висновку, що наявність ознак НДСТ є фактором акушерського ризику і передумовою спадкового характеру щодо розвитку аномалій положової діяльності.

Ще одним специфічним фактором ризику і загрози розвитку патологічного перебігу вагітності та пологів у обстежених була наявність у них ПМК у поєднанні з частою екстрасистолією. Так, при порівняльному аналізі фенотипових маркерів сполучнотканинної дисплазії і стигм дизембріогенезу в хворих з ПМК із та без екстрасистолії було виявлено, що як фенотипові маркери

аритмогенезу в жінок із ПМК слід розглядати: зріст  $> 180$  см, гіпермобільність суглобів (ГС), підвищену розтяжність шкіри, ознаки зап'ястка (ОЗ) та великого пальця (ОВП), варикоз ( $p < 0,001$ ). Також відмічено, що ОЗ, ОВП та ГС мають позитивні кореляційні зв'язки ( $r$  від 0,19 до 0,25,  $p < 0,05$ ) з такими характеристиками ПМК, як ступінь пролабування передньої стулки мітрального клапана, наявність міксоматозної дегенерації стулок, мітральної регургітації та двохстулкового пролабування, які певним чином і визначають тяжкість та особливості перебігу ПМК у вагітних.

Серед пацієток цієї групи було 32 (55,2 %) вагітних із ПМК і частою шлуночковою екстрасистолією, 18 (31,0 %) – із частою суправентрикулярною екстрасистолією та 8 (13,8 %) пацієток із комбінованими аритміями – часта шлуночкова та суправентрикулярна екстрасистолія. У вагітних із ПМК і частою шлуночковою екстрасистолією величина медіани добової кількості екстрасистолії становила 870,0 і за 1 год дослідження – 38,4 відповідно. Майже в половині (49,1 %) цих пацієток реєстрували парні та групові екстрасистоли (величина медіани добової кількості парних та групових шлуночкових екстрасистол – 37,5). У свою чергу, в пацієток із частою суправентрикулярною екстрасистолією величина медіани добової кількості екстрасистолії становила 956,0, а за 1 год дослідження – 42,8 відповідно. У 68,0 % пацієнтів із частою суправентрикулярною екстрасистолією протягом доби спостерігали епізоди синусової тахікардії (медіана добової кількості епізодів – 2,0, максимальна тривалість епізодів – 12 с).

Результати проведеного ЕхоКГ-дослідження (табл. 1) засвідчили, що у пацієток із ПМК і екстрасистолією, на відміну від вагітних без аритмії, спостерігали достовірне збільшення величини кінцево-систолического розміру лівого шлуночка (КСР) та його індексу (ІКСР) (35,1 проти 30,8 мм і 18,9 проти 16,7 мм/м<sup>2</sup> відповідно,  $p < 0,05$ ), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТМЗС) (9,7 проти 8,9 мм,  $p < 0,05$ ), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) (9,8 проти 8,8 мм,  $p < 0,001$ ), відносної товщини міокарда (ВТМ) (0,39 проти 0,35,  $p < 0,05$ ), величини розміру правого шлуночка (ПШ) (33,0 проти 29,0 мм,  $p < 0,05$ ), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) (114,8 проти 96,5 г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Одночасно з порушенням ремоделювання порожнин серця відмічали порушення його функціонального стану: сповільнення часу раннього діастолічного наповнення (Тдес) та ізовольметричного розслаблення міокарда (IVRT), зменшення величини фракції викиду (ФВ), швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда ( $V_{cs}$ ) і співвідношення ліве передсердя/праве передсердя (1,2 проти 1,3,  $p < 0,05$ ). Таким чином, наявність екстрасистолії у вагітних із ПМК асоціюється з більш вираженими порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки, а саме з ознаками початкового структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до формування дилатації шлуночків та передсердь, погіршенням контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда. У свою чергу, аналіз стану клапанного апарату у вагітних із ПМК та екстрасистолією, порівняно з пацієтками з ПМК без аритмії, виявив достовірне збільшення товщини стулок мітрального клапана (1,5 проти 1,0 мм,  $p < 0,05$ ), частоти реєстрації випадків аномальних хорд лівого шлуночка (45,3 проти 28,3 %,  $p < 0,05$ ) і правого шлуночка (26,2 проти 9,4 %,  $p < 0,001$ ). Імовірно, зазначені зміни ехоструктурних

Таблиця 1. Динаміка морфофункціональних показників серця під впливом запропонованих програм лікування у вагітних із пролапсом мітрального клапана та екстрасистолею (M±m)

Показники та їх референтні значення		До лікування	10-та доба лікування	Після пологів	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
КДОлш, мл (156,4±1,4)	1	151,5±1,3	157,4±1,3*	163,6±1,2*	<0,05	<0,05	<0,05
	2	152,3±1,5	153,5±1,4	153,5±1,4	>0,05	>0,05	>0,05
КСОлш, мл (81,3±3,8)	1	87,6±2,3	82,5±2,2	81,9±2,4*	<0,05	>0,05	<0,05
	2	87,9±2,1	87,4±2,2	89,4±2,4	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ, % (61,8±0,3)	1	59,1±0,4	62,8±0,2*	62,5±0,3*	<0,05	>0,05	<0,05
	2	59,4 ±0,4	57,9±0,4	58,8±0,4	>0,05	>0,05	>0,05
IVRT, мс (88,5±2,1)	1	84,2±1,4	88,9±1,4*	89,8±1,3	<0,05	>0,05	<0,05
	2	85,6±1,8	84,3±1,4	86,7±2,1	>0,05	>0,05	>0,05
DT, мс (196,4±4,7)	1	180,8±5,6	186,4±5,3	215,6±4,1*	>0,05	<0,05	<0,05
	2	179,5±4,4	180,6±4,6	184,6±4,2	>0,05	>0,05	>0,05
E, см/с (45,67±1,7)	1	54,4±1,6	48,1±1,2 *	45,8±1,7*	<0,05	>0,05	<0,05
	2	53,7±1,3	52,6±1,3	49,9±1,4	>0,05	>0,05	>0,05
A, см/с (36,8±1,1)	1	41,5±1,2	37,3±1,2 *	37,4±1,1*	<0,05	>0,05	<0,05
	2	41,8±1,3	41,9±1,1	42,7±1,2	>0,05	>0,05	>0,05
E/A (1,23±0,04)	1	1,31±0,05	1,29±0,03	1,19±0,02*	>0,05	<0,05	<0,05
	2	1,29±0,05	1,30±0,06	1,08±0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

- 1, 2 – відповідно, показники у вагітних дослідної (n=38) та контрольної (n=20) груп.
- p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub> – відповідно, достовірність різниці між параметрами у вагітних до та через 10 днів лікування, через 10 днів після пологів та між хворими до лікування і після пологів.
- \* – показники достовірно відрізняються від аналогічних у вагітних контрольної групи.

аномалій серця можна розглядати як структурні предиктори розвитку аритмій у хворих із ПМК.

Для уточнення даного припущення було проведено оцінку ефективності кардіопротекторного й антиаритмічного впливу карнітин-аргінінового комплексу у вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією. У процесі дослідження встановлено, що під впливом такого лікування відбувалось суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу-третю добу спостереження, але в пацієнтів цієї групи достовірно більшою залишалась частота синусової тахікардії. Такий результат можна пояснити додатковим зниженням систоличного і діастолічного артеріального тиску в результаті покращення мікроциркуляції під впливом L-аргініну. Разом із тим, зауважимо, що після завершення курсу запропонованого лікування (8–10 доби) частота порушень ритму у вагітних дослідної групи достовірно знижувалась і була меншою порівняно з контрольною групою (p<0,05). При цьому найкращий ефект від комплексного лікування отримали в групі пацієнток із ПМК та частою шлуночковою екстрасистолею або зі змішаною екстрасистолічною аритмією. Частота реєстрації екстрасистолії знизилась, відповідно, на 90,6 та 77,8 %, медіана добової кількості екстрасистол у вагітних цих груп становила 284 і за 1 год дослідження – 7,4. У групі вагітних із суправентрикулярною екстрасистолею антиаритмічний ефект спостерігали лише в 37,5 % пацієнток, що обґрунтовувало додаткове застосування небіволулу гідрохлориду в дозі 2,5 мг/добу.

Результати ЕхоКГ-дослідження засвідчили, що у вихідному стані у вагітних дослідної та контрольної груп вони статистично не відрізнялися, але суттєво відрізнялися від аналогічних у здорових людей (референтні значення). При цьому зауважимо, що у вихідному стані

у вагітних із ПМК діагностували систоличну та діастолічну дисфункцію ЛШ, на що вказували збільшення показників КДОлш, E, A, E/A та зменшення КСОлш, ФВ, IVRT, DT. Скоротлива функція лівого шлуночка у вагітних із ПМК та частою екстрасистолею помірно знижувалась – у середньому на 3,8 %. Під впливом проведеної стандартної терапії до 10-ї доби у вагітних контрольної групи несуттєво зростали показники КДОлш, IVRT, DT, A та, відповідно, знижувались такі показники інтракардіальної гемодинаміки, як E, E/A, ФВ. Тобто у вагітних цієї групи поступово формувались ознаки діастолічної дисфункції, переважно за релаксаційним типом, про що свідчили результати ехокардіографічного дослідження у післяпологовий період. Отримані дані свідчили про недостатню гемодинамічну ефективність стандартної терапії у вагітних із частою екстрасистолею на фоні ПМК.

У вагітних дослідної групи, яким до стандартної терапії додавали курс лікування аргінін-карнітиновим комплексом, при повторному обстеженні (на 10-ту добу) відмічено достовірне збільшення ФВ та IVRT, а також зменшення КДОлш, показників E та A. Зміни решти показників гемодинаміки були несуттєвими порівняно з вихідними даними, проте відмічали тенденцію до зменшення проявів післяекстрасистоличного ремоделювання серця. Одночасно відмічено збереження досягнутого терапевтичного ефекту і в післяпологовий період. Так, у породілей після застосованої терапії достовірно зростали показники IVRT, DT, КДОлш та ФВ і знижувались КСОлш, E, A, E/A порівняно з вихідними значеннями. Таким чином, додавання до стандартного медикаментозного супроводу вагітних лікування аргініном та карнітином сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця, проявів післяаритмічного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося

достовірним зростанням ФВ (у середньому на 3,5 %), покращенням скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції.

Таким чином, отримані результати комплексного дослідження клініко-функціонального стану вагітних з фенотиповими ознаками НДСТ, ПМК та екстрасистолічною аритмією дозволяють зробити висновок, що у більшості випадків дана патологія перебігала на фоні помірно вираженої серцевої недостатності, що супроводжувалось суттєвим погіршенням акушерської ситуації в цих вагітних. При застосуванні стандартного медикаментозного супроводу у вагітних контрольної групи не відмічено суттєвого зменшення частоти порушень ритму та покращення інотропної здатності міокарда. Резистентними до стандартного лікування залишались суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистолі, що обґрунтовувало застосування додаткової антиаритмічної терапії. Водночас у вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією дослідної групи, в комплексне лікування яких додатково включали L-аргінін та L-карнітин, уже через 2–3 доби спостереження відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і покращення скоротливої здатності міокарда.

Отриманого позитивного результату впливу запропонованого лікування на інотропну функцію серця та достовірного зниження частоти і вираження екстрасистолічних аритмій, на нашу думку, досягнуто саме за рахунок кардіо-метаболічного впливу L-карнітину, який, за даними багатьох дослідників, відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок перенесення вільних жирних кислот із цитозолу всередину мітохондрій і тим самим забезпечує біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [16, 18]. Крім того, полегшуючи окисдацію довголанцюгових жирних кислот та модулюючи співвідношення КоА до КоА-SH, сполука бере участь у зв'язуванні ацильних залишків у пероксисомах і мітохондріях та позитивно впливає на обмін амінокислот, асимілюючи масив вільнорадикальних сполук, що забезпечує стабілізацію органел і клітинних мембран та попереджує накопичення в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть призводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [9, 17]. Клінічного ефекту L-аргінину досягають завдяки його антигіпоксичній, антиоксидантній

та мембраностабілізуючій активності, але основна його фізіологічна роль – це регуляція функціонального стану мікросудин та забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [14].

Загалом, завдяки комплексному застосуванню комбінованої медикаментозної терапії з включенням L-аргінину і L-карнітину у вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НДСТ, досягнуто достовірного покращення параметрів центральної та периферичної кардіогемодинаміки, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку та вираження екстрасистолічної аритмії.

**ВИСНОВКИ.** 1. У вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НДСТ у вихідному стані спостерігають порушення морфофункціональних параметрів серця з розвитком помірної систоло-діастолічної дисфункції міокарда.

2. Ремоделювання серця у даних коморбідних вагітних приводило до розвитку ускладненого перебігу вагітності та пологів: у них достовірно частіше діагностували невиношування вагітності (істмікоцервікальну недостатність, мимовільні викидні, передчасні пологи), пізній гестоз, плацентарну дисфункцію, передчасний розрив плодових оболонок, аномалії розміщення і прикріплення плаценти, аномалії пологової діяльності, пологовий травматизм, післяпологові кровотечі.

3. Застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргінину і L-карнітину у вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією на фоні НДСТ приводило до достовірного покращення параметрів центральної кардіогемодинаміки, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку і вираження екстрасистолічної аритмії.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Таку структурно-функціональну аномалію серця, як пролапс мітрального та аортального клапанів, що часто поєднується з порушеннями ритму серця і провідності, пов'язують з ремоделюванням порожнин серця і розвитком систоло-діастолічної дисфункції міокарда, які можуть стати тригерами аритмій. Дана концепція передбачає дослідження безпосередніх патогенетичних механізмів розвитку аритмії та розробку адекватних програм їх лікування і профілактики.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вплив дисплазії сполучної тканини та варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних на виникнення перинатальних та акушерських ускладнень / Ю. П. Вдовиченко, О. М. Іщак, Б. М. Бегош, Т. В. Івасенко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 2. – С. 79–82.
2. 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.
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. Jana N. Pregnancy in association with mitral valve prolapse / N. Jana, K. Vasishtha, B. Khunnu // Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol. – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 61–65.
5. 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.
6. Назаренко Л. Г. Дисплазия сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду (огляд) / Л. Г. Назаренко // Жіночий лікар. – 2010. – № 1. – С. 42–48.
7. 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.
8. 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.
9. Швед М. І. Вплив кардіопротекторної метаболічної терапії на виникнення порушень ритму та провідності у хворих на інфаркт міокарда із метаболічним синдромом / М. І. Швед, М. Пельо // Аритмологія. – 2018. – № 2 (26). – С. 58–59.
10. Макаручук О. М. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор імовірних гестаційних ускладнень / О. М. Макаручук, О. М. Римарчук, Л. В. Дрогомирецький //

Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2015. – № 2. – С. 18–20.

11. Вибір оптимальної комбінації метаболічних препаратів для лікування пацієнтів з кардіоваскулярною патологією / М. М. Селюк, М. М. Козачок, І. М. Льовкін, О. В. Селюк // Семейная медицина. – 2017. – № 2 (70). – С. 60–64.

12. Astashkin E. I. Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system / E. I. Astashkin, M. G. Glezer // *Cardiol. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 6 (2). – P. 58–65.

13. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / J. DiNicolantonio, C. Lavie, H. Fares [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – Vol. 88 (6). – P. 544–551.

14. L-arginine attenuates lymphocyte activation and oxidized LDL antibody levels in patients undergoing

angioplasty / J. George, S. B. Shmuel, A. Roth [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol. 174 (2). – P. 323–327.

15. Доброхотова Ю. Э. Прегравидажная подготовка и ведение беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова // Гинекология. – 2017. – № 19 (5). – С. 44–49.

16. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia / A. Shug, J. Thomsen, J. Folts [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – Vol. 187 (1). – P. 25–33.

17. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects / P. Rizzon, G. Biasco, M. Di Biase [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1989. – Vol. 10 (6). – P. 502–508.

18. Opie L. H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium / L. H. Opie // *Am. Heart J.* – 1979. – Vol. 97 (3). – P. 375–388.

#### REFERENCES

1. Vdovychenko, Yu.P., Ishchak, O.M., Behosh, B.M., & Ivasenko, T.V. (2013). Vplyv dysplazii spoluchnoi tkanyny ta vazyknozhnoy khvoroby nyzhnikh kintsivok u vahitnykh na vynykennia perynatalnykh ta akusherskykh uskladnen [Influence connective tissue dysplasia and varicose veins of lower extremities disease in prenatal in appearance perinatal and obstetric complications]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 79-82 [in Ukrainian].

2. 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 i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 121-126 [in Russian].

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. Jana, N., Vasishta, K., & Khunnu, B. (2017). Pregnancy in association with mitral valve prolapse. *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol.*, 19 (1), 61-65.

5. 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.

6. Nazarenko, L.H. (2010). Dysplazii spoluchnoi tkanyny: rol v patolohii liudyny i problemakh hestatsiynoho periodu (ohliad) [Connective tissue dysplasia: a role in human pathology and problems of the gestational period (review)]. *Zhinochyi likar – Female Doctor*, 1, 42-48 [in Ukrainian].

7. 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.

8. 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.

9. Shved, M.I., & Pelo, M. (2018). Vplyv kardioprotekturnoi metabolichnoi terapii na vynykennia porushen rytmu ta providnosti u khvorykh na infarkt miokarda iz metabolichnym syndromom [Influence of cardioprotective metabolic therapy on the occurrence of rhythm and conduction disorders in patients with myocardial infarction with metabolic syndrome]. *Arytmolohiia – Arrhythmology*, 2 (26), 58-59 [in Ukrainian].

10. Makarchuk, O.M., Rymarchuk, O.M., & Drohomiretskyi, L.V. (2015). Nedyferentsiiovana dysplazii spoluchnoi tkanyny

yak faktor imovirnykh hestatsiinykh uskladnen [Undifferentiated connective tissue dysplasia as a factor of probable gestational complications]. *Akusherstvo. Hinekologhiia. Henetyka – Obstetrics. Gynecology. Genetics*, 2, 18-20 [in Ukrainian].

11. Seliuk, M.M., Kozachok, M.M., Lyovkin, I.M., & Seliuk, O.V. (2017). Vybir optymalnoi kombinatsii metabolichnykh preparativ dlia likuvannia patsiyentiv z kardiovaskularnoiu patolohiieiu [Optimal combinations of metabolic drugs for the treatment of cardiovascular disorders]. *Semeynaya medytyna – Family Medicine*, 2 (70), 60-64 [in Ukrainian].

12. Astashkin, E.I., & Glezer, M.G. (2012). Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system. *Cardiol. Cardiovasc. Surg.*, 6 (2), 58-65.

13. DiNicolantonio, J.J., Lavie, C.J., Fares, H., Menezes, A.R., & O'Keefe, J.H. (2013). L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.*, 88 (6), 544-551. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007.

14. George, J., Shmuel, S.B., Roth, A., Herz, I., Izraelov, S., Deutsch, V., ..., & Miller, H. (2004). L-arginine attenuates lymphocyte activation and oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. *Atherosclerosis*, 174 (2), 323-327. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.025.

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. Shug, A.L., Thomsen, J.H., Folts, J.D., Bittar, N., Klein, M.I., Koke, J.R., & Huth, P.J. (1998). Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch. Biochem. Biophys.*, 187 (1), 25-33. DOI: 10.1016/0003-9861(78)90003-6.

17. Rizzon, P., Biasco, G., Di Biase, M., Boscia, F., Rizzo, U., Minafra, F., ..., & Bagiella, E. (1989). High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur. Heart J.*, 10 (6), 502-508. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059519.

18. Opie, L.H. (1979). Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am. Heart J.*, 97 (3), 375-388. DOI: 10.1016/0002-8703(79)90440-x.

Отримано 28.04.21

Прийнято до друку 14.05.21

Електронна адреса для листування: [dobrianska@tdmu.edu.ua](mailto:dobrianska@tdmu.edu.ua)