

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Мартиросова Алина Лорисовна

**Роль комплексного кардиогемодинамического, эхографического и  
генетического обследования беременных с пролапсом митрального  
клапана в оптимизации акушерской тактики**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
Игнатко Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, доцент  
Стрижаков Леонид Александрович

Москва - 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	2
ГЛАВА 1. ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У БЕРЕМЕННЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, АКУШЕРСКИХ, ПЕРИНАТАЛЬНЫХ, КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ РИСКАХ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ (Обзор литературы) .....	12
1.1 Эпидемиология, этиопатогенез, клиническая картина и диагностика пролапса митрального клапана.....	15
1.2 Значение пролапса митрального клапана в акушерских осложнениях и перинатальных исходах.....	26
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Дизайн, план и база проведения исследования.....	33
2.2 Клинико-статистическая характеристика исследуемых групп беременных.....	37
2.3 Методология и методы исследования.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1 Кардиогемодинамические показатели у беременных с пролапсом митрального клапана на протяжении гестации.....	54
3.2 Эхо- и доплерографические параметры фетоплацентарной системы у беременных с клапанной митральной патологией.....	61
3.3 Эхографическая оценка состояния шейки матки у беременных с пролапсом митрального клапана.....	68
3.4 Результаты молекулярно-генетического обследования беременных с пролапсом митрального клапана.....	75
3.5 Особенности течения и ведения беременности, родоразрешения; акушерская тактика и исходы родов при пролапсе митрального клапана.....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	105
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Вопросы здоровья матери и ребенка являются одним из стратегических приоритетов выстраивания системы здравоохранения в государстве. Многие вопросы безопасного материнства решаются благодаря профилактическим и превентивным мероприятиям. В основе инновационного подхода к организации охраны здоровья населения и, в частности, матери и плода, находятся четыре принципа: персонализация, предикция, превенция и партисипативность (Скворцова В.И., 2018). Учитывая не до конца изученный патогенез многих акушерских осложнений, зачастую их ограниченную курабельность или даже некурабельность, одним из основных принципов организации системы охраны здоровья матери и ребенка является превентивность. Благодаря данному положению возможно обеспечение здорового старта жизни (Сухих Г.Т., Серов В.Н., Баранов И.И., Нестерова Л.А., 2019).

Роль экстрагенитальной патологии как фактора высокого риска реализации больших акушерских синдромов, перинатальных осложнений, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, неуклонно возрастает. В 2019 году доля ЭГП в материнских потерях достигла 26,3% (Нечаева Г.И., 2007; Серов В.Н., 2018; Филлипов О.С., Гусева Е.В., 2020). При этом, общеизвестны статистические данные, что заболевания сердечно-сосудистой системы – наиболее частая группа нозологических форм экстрагенитальной патологии у беременных (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Орджоникидзе Н.В., 2009; Стрюк Р.И., Бакалов С.А., Бунин Ю.А., 2010, 2013; Emmanuel Y., Thorne S.A., 2015; Regitz-Zagrosek V., Roos-Hasselink J.W., Bauersachs J., 2019). Так, по данным Росстата, болезни системы кровообращения в 2017 году отмечались у 122 712 женщин, закончивших беременность родами, т.е. 7,8%, уступая лишь анемии и болезням

мочевыводящей системы. При этом особое значение в течение гестации имеют некоронарогенные заболевания сердца (Стрюк Р.И., Бакалов С.А., Бунин Ю.А., 2010, 2013; Emmanuel Y., Thorne S.A., 2015; Moussa H.N., Rajaregar I., 2019). Минорные аномалии строения и развития сердца (МАРС), в том числе и патология клапанного аппарата в силу своей распространенности в группе женщин молодого возраста и контраверсивности влияния на течение и исходы беременности (Стрюк Р.И., Бакалов С.А., Бунин Ю.А., 2010, 2013; Акпинар О., 2009; Goldstein S.A., Ward C.C., 2017) являются одной из значимых проблем, возникающих на стыке специальностей: акушерства и внутренних болезней. Зачастую в возникновении и развитии экстрагенитальных заболеваний у беременных лежат генетически обусловленные нарушения системного гистогенеза, в том числе дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Наиболее частым проявлением ДСТ со стороны внутренних органов и систем является патология клапанного аппарата сердца, в том числе пролапс митрального клапана (Бакашвили Ш.Б., 2010). Общепопуляционная частота пролапса митрального клапана относительно высока и достигает 10% с достаточно широкими ранжированными границами, определяемыми демографическими и конституциональными особенностями индивидуума (пола, возраста, расы) (Жданов Ю.С., 2011; Althunayyan A., Petersen S.E., Lloyd G., Bhattacharyya S., 2019; Boudoulas K. D., Pitsis A. A., Mazzaferri E. L., 2020), а также применяемыми методами исследования и критериями диагностики. Системные и локальные изменения кардиогемодинамического профиля, возникающие и прогрессирующие в процессе гестации, а также интранатально и постнатально (СИ, сердечный выброс, конечный диастолический объем желудочков, общее периферическое сосудистое сопротивление) (Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., 2019) отражаются на имеющейся клапанной кардиальной патологии (Кесова М.И., 2012; Доброхотова Ю.Э., 2014). С другой стороны, одним из клинико-акушерских проявлений дисплазии соединительной ткани у беременных является истмико-цервикальная недостаточность, приводящая к репродуктивным потерям во втором триместре гестации, что обуславливает

неснижающуюся частоту ранних и сверхранних преждевременных родов с неблагоприятным или сомнительным перинатальным прогнозом (Бакашвили Ш.Б., 2010; Доброхотова Ю.Э., 2018). Согласно данным литературы, ИЦН (различного генеза) является причиной преждевременных родов до 32 недель гестации у каждой десятой беременной (Бакашвили Ш.Б., 2010; Burke С., 2000). Угроза прерывания встречается у каждой второй беременной с патологией соединительной ткани и у каждой третьей – с пролапсом митрального клапана; а угрожающие преждевременные роды - в 6 раз чаще, чем у здоровых беременных (Бакашвили Ш.Б., 2010; Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И., 2012). Проблема рождения глубоконедоношенных не теряет своей актуальности в современной клинической практике, поскольку лежит в основе высокой перинатальной заболеваемости и летальности, а также детской инвалидизации, медико-социальной депривации детей с экстремально низкой и низкой массой тела, нуждающихся в проведении длительной интенсивной терапии (Цхай В.Б., Дудина А.Ю., Кочетова Е.А., 2019; Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Свитич О.А., 2020; Blencowe Н., Cousens S., Chou D., 2016; Rand К.М., Austin N.C., Inder T.E., 2016).

Несмотря на имеющиеся в литературе данные о ПМК и ИЦН как проявлениях нДСТ, до сих пор отсутствуют исследования, посвященные взаимосвязи акушерской и кардиальной патологии в рамках нарушения гистогенеза, а имеющиеся данные о генетической детерминации полиморфизма генов, регулирующих синтез и ремоделирование соединительной ткани, не определяют взаимную мультипликацию риска при ИЦН и ПМК. Не разработана оптимальная тактика ведения беременных при сочетании данных клинико-нозологических состояний.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблема воения экстрагенитальной патологии на течение и исходы беременности для матери и плода не теряет своей актуальности в силу распространенности, воздействия на становление всей фетоплацентарной

системы, нарушений органных адаптивных реакций. Кардиальная патология беременной, в том числе клинические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани со стороны сердечно-сосудистой системы, является причиной акушерских и перинатальных осложнений, репродуктивных потерь, развития преэклампсии и специфических кардиальных осложнений, в том числе в отдаленном послеродовом периоде (перипартальная кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма, хроническая артериальная гипертензия, атеросклероз и др.) (Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., 2019; Сухих Г.Т., Серов В.Н., Баранов И.И., Нестерова Л.А., 2019). Созданные модели прогнозирования акушерских осложнений, в том числе репродуктивных потерь, при наличии у беременных признаков нДСТ и пролапса митрального клапана основаны на применении клинико-анамнестических факторов риска (Бакашвили Ш.Ш., 2010; Кесова М.И., 2012), результатов молекулярно-генетического исследования (Амирасланов Э.Ю., 2010; Ashikari A, Suda T, Miyazato M. 2021), изменений параметров АД и пульса матери, иммуногистохимического анализа состояния рубца после оперативного родоразрешения (Кесова М.И., 2012), оценки ИЦН (Бакашвили Ш.Ш., 2010). Следует отметить, что до настоящего времени не изучены детально параметры кардиогемодинамики женщин с ПМК при развитии истмико-цервикальной недостаточности, особенности развития фетоплацентарного комплекса у беременных с ПМК с и без ИЦН, не определены детально признаки изменений шейки матки при ПМК и прогностические маркеры несостоятельности швов на шейке матки при проведении серкляжа, а также зависимость генетических полиморфизмов у женщин с ПМК при наличии ИЦН и без таковой.

### **Цель исследования**

Оптимизация акушерской тактики и системы лечебно-профилактических мероприятий при пролапсе митрального клапана у беременных на основании комплексного кардиогемодинамического, эхографического и генетического обследования.

### **Задачи исследования**

1. Определить риск осложнений гестации и исхода родов у женщин с пролапсом митрального клапана путем изучения особенностей анамнеза, течения гестации, родов, послеродового периода, а также перинатальных осложнений предыдущих беременностей;
2. Провести анализ кардиогемодинамических показателей у беременных с ПМК на протяжении данной гестации;
3. Оценить состоятние фетоплацентарной системы у беременных с пролапсом митрального клапана;
4. Определить ультразвуковые и доплерометрические характеристики состояния шейки матки у беременных с пролапсом митрального клапана;
5. Изучить генетические полиморфизмы, связанные с реструктуризацией соединительной ткани при формировании ИЦН у беременных с пролабированием МК (COL1a1, Col3A1, END1, ESR1, ESR2, LAMC1, MMP1, MMP3, MMP9);
6. Разработать оптимальную акушерскую тактику и лечебно-профилактические мероприятия у беременных с ИЦН и пролапсом митрального клапана.

### **Научная новизна**

Были проанализированы особенности и исходы гестационного процесса у пациенток с ПМК при сопутствующем формировании истмико-цервикальной недостаточности и при интактной шейке матки, определены риски репродуктивных потерь и преждевременных родов. Изучены особенности кардиогемодинамики у беременных с ПМК при наличии ИЦН и без изменений шейки матки, показана патофизиологическая основа сосудистых нарушений при наличии кардиальных, кардиогемодинамических и клинко-эхографических маркеров нДСТ, а также их роль в развитии осложнений беременности. Показано, что у беременных с ПМК и ИЦН достоверно чаще отмечается СЗРП (в 1,84 раза), патология кровообращения в

фетоплацентарной системе (в 1,4 раза), умеренная преэклампсия (в 1,81 раза). Установлено, что при сочетании ПМК с ИЦН в 70,8% наблюдениях отмечаются нарушения ритма сердца и проводимости миокарда, в 76,4% - сопутствующие соединительнотканые аномалии сердца. Впервые разработаны критерии эхографической оценки шейки матки с целью выявления ИЦН, разработаны прогностические маркеры несостоятельности швов при хирургической коррекции ИЦН. Впервые определены молекулярно-генетические предикторы ИЦН при ПМК (генотип Т/Т COL1a1: с.104-441G>T; генотип А/А COL3A1: с.2092G>A; генотип Т/Т LAMC1 -2204C>T; генотип 6A/6A MMP3 1171dupA (9,7%); и особенно - генотип G/G) MMP9 836A>G).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлена практическая значимость оценки кардиогемодинамики матери при наличии пролапса митрального клапана и плацентарной недостаточности. Разработаны и внедрены методики ранней эхографической и доплерометрической диагностики истмико-цервикальной недостаточности. Определены и внедрены в клиническую практику прогностические маркеры несостоятельности швов при хирургической коррекции ИЦН. Доказана практическая значимость определения широкого спектра генов (COL1a1, Col3A1, END1, ESR1, ESR2, LAMC1, MMP1, MMP3, MMP9), регулирующих синтез соединительной ткани в генезе акушерских осложнений, прежде всего истмико-цервикальной недостаточности, у беременных с ПМК. Разработан комплексный поэтапный алгоритм прегравидарной подготовки, ведения гестации, выработки акушерской тактики и постпартального сопровождения у женщин с пролапсом митрального клапана.

### **Методология и методы исследования**

В данном исследовании применялись клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Объектом исследования явились беременные женщины в возрасте 18-45 лет в сроки гестации с 5-6 недель и до родоразрешения, из которых 166 пациенток имели пролапс митрального



клапана и составили основную группу. Предмет исследования особенности течения беременности, акушерские осложнения (в частности, истмико-цервикальная недостаточность и преждевременные роды) и исходы родов у данной категории пациенток. Результаты, полученные в ходе работы, проанализированы с применением методов статистического анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При наличии у беременных кардиальных, кардиогемодинамических и клинико-акушерских признаков ИДСТ отмечается взаимная мультипликация рисков материнских и перинатальных осложнений. У пациенток с ПМК и истмико-цервикальной недостаточностью достоверно чаще диагностировали СЗРП (23,6% против 12,8% у женщин с ПМК без ИЦН - в 1,84 раза), нарушения кровообращения в фетоплацентарной системе (23,6% против 17,0% - в 1,4 раза), плацентарная недостаточность различной степени тяжести (26,4% против 18,1% - в 1,46 раза), умеренная преэклампсия (25% против 13,8% - в 1,81 раза);

2. У беременных с ПМК и развившейся ИЦН чаще наблюдаются изменения кардиогемодинамики в сторону преобладания гипокинетического типа ЦМГ (65,3% против 44,7% без ИЦН, в 1,46 раза чаще) и повышения ОПСС, что является патофизиологической основой формирования плацентарной недостаточности, ЗРП и преэклампсии;

3. У беременных с ПМК в 43,4% отмечаются существенные эхографические изменения шейки матки, проявляющиеся ее укорочением, низким расположением предлежащей части, баллонообразным расширением внутреннего зева, изменениями переднего и заднего шейных углов, формированием «сладжа» в нижнем полюсе плодного яйца, пролабированием плодного пузыря, понижением сосудистого сопротивления в интрамукулярных артериях шейки матки. УЗИ маркеры изменения шейки матки значимы в прогнозировании ПР и перинатальных исходов;

4. Существуют значимые изменения полиморфизма генов, ответственных за гистогенез соединительной ткани у пациенток с клапанной

митральной патологией и особенно при осложнении беременности ИЦН, которое можно рассматривать в качестве молекулярно-генетических предикторов истмико-цервикальной недостаточности у данной группы беременных.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов, полученных в ходе проведения диссертационного исследования, подтверждается достаточным количеством наблюдений, четко разработанным дизайном, комплексным обследованием пациенток с применением современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Поставленные задачи и их решение четко соответствуют цели исследования. Выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и логически вытекают из анализа полученных данных. Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием статистических программ (STATISTICA 64 bit for Windows, а также с применением статистических функций программы Microsoft Office Excel 2016) и калькуляторов сайта Medstatistic.ru.

### **Апробация результатов**

Материалы диссертации представлены на XI (2017, Россия, г. Москва) и XII (2018, Россия, г. Москва) Международных конгрессах по репродуктивной медицине; XXXI Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (2018, Россия, г. Москва); 1th Maternal Fetal Neonatal Medicine - UK, London 24-26 April 2017; XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине, 16-19 января 2018 г, Россия г. Москва, XXVI European congress perinatal medicine (ECPM), Россия, г. Санкт-Петербург, 5-8 сентября 2018; XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2018» Россия, г. Москва, 26-28 сентября 2018, XX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2019» Россия, г. Москва, 25-27 сентября 2019.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации по тактике ведения и родоразрешения внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии (заведующий кафедрой - академик РАН, профессор А.Н. Стрижаков) и кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор С.В. Моисеев) Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) в виде лекций и учебно-методических пособий для студентов и клинических ординаторов, а также в практическую работу родильного дома ГКБ имени С.С. Юдина г. Москвы (главный врач – к.м.н. О.В. Папышева) и родильного дома ГКБ №29 имени Н.Э. Баумана (главный врач - Н.М. Шапкин).

### **Публикации по материалам исследования**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, отражающих результаты диссертации, из них 1 статья – в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауке России, 2 статьи - в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus; а также 4 обзорные статьи в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus и 3 статьи в иных изданиях.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 158 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 24 рисунками, состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 314 источников, представленных 164 отечественными и 150 зарубежными авторами.

## **ГЛАВА 1. ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У БЕРЕМЕННЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, АКУШЕРСКИХ, ПЕРИНАТАЛЬНЫХ, КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ РИСКАХ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В последние годы экстрагенитальная патология является основной причиной тяжелой материнской заболеваемости, летальности, неблагоприятных перинатальных исходов во всем мире (Cunningham F.G., Lenovo K.J., Bloom S.L., 2010; James D., Steer Ph.J., Weiner C.P., Gonik B., 2010; Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2018). Ведущее место в повышении акушерских и перинатальных рисков играет наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы у матери (Стрижаков А.Н. Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д., 2015; James D., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B., 2012). Большое внимание в отношении этиопатогенеза некоронарогенной кардиальной патологии уделяется вопросу роли нарушений структуры и ремоделирования соединительной ткани, то есть ее дисплазии. Патологический гистогенез соединительной ткани связан с нарушениями на разных уровнях регуляции и, как правило, генетически детерминирован. Различают дифференцированные формы дисплазии (встречающиеся относительно редко) и недифференцированные формы, относящиеся к многофакторным патологическим состояниям, обуславливающие количественные и качественные изменения основных структурных элементов ткани (Камович Т.Е., 2004; Бакашвили Ш.Б., 2010; Комиссарова Л.М., карачаева А.Н., Кесова М.И., 2012; Амирасланов Э.Ю., 2014). Для дисплазии соединительной ткани характерно уменьшение плотности и структурности коллагеновых волокон различного вида, диспропорция в их соотношении, что снижает прочность и структурную самостоятельность самой ткани, что в свою очередь проявляется различными особенностями органогенеза.

Отмечающиеся многообразные клинические проявления ДСТ диктуют необходимость проведения мультидисциплинарного обследования пациентов. Кроме того, недифференцированные формы дисплазии (нДСТ) не только являются гистопатогенетической основой клапанных аномалий сердца (в том числе пролапса митрального клапана), септальных интракардиальных дефектов, нарушений регуляции сосудистого тонуса и аневризматической трансформации, дискинезии желчевыводящих путей, целого спектра аномалий почек (нефроптоз, удвоение чашечно-лоханочной системы), патологии органа зрения, нарушения функционирования клапанного аппарата вен с формированием варикозного их расширения, но и причиной патологического течения периода гестации, аномалий родов и осложнений послеродового периода (Бакашвили Ш.Б., 2010; Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И., 2012; Амирасланов Э.Ю., 2014). Так, по данным Э.Ю. Амирасланова (2014) в течение беременности у женщин с нДСТ в 1,7 раза повышена частота угрожающего выкидыша в ранние сроки гестации, в 1,8 раза - рвоты беременных, в 2,5 раза - угрожающего выкидыша в сроки до 22 нед, в 3,2 раза - угрозой ПР, в 2,7 раза - патологическим увеличением объема околоплодных вод. Травмы мягких тканей родовых путей и патология сократительной деятельности матки отмечаются в 1,8 и 3,2 раза чаще соответственно. Точная постановка диагноза при генетических аномалиях сложна в силу схожести клинических проявлений, макро- и микропризнаков. Например, патология опорно-двигательной системы (гипермобильность суставов) отмечается при синдроме Марфана, Синдроме Элерса-Данло и несовершенном остеогенезе (Malfait F. et al., 2006). Многие авторы выделяют MASS-подобный, марфаноидный и элерсоподобный фенотипы, отмечая, что именно эти три фенотипа являются наиболее частыми формами недифференцированной дисплазии СТ. Таким образом, актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в акушерстве занимает особое место в силу частой коморбидности при акушерской патологии. Среди таких фоновых состояний можно выделить кардиальные, и, особенно, клапанные проявления нДСТ, в

силу структурных особенностей соединительной ткани сердца (наличие внеклеточного эндокардиального матрикса в межклеточном пространстве, клапанах сердца, магистральных сосудов). Аномальное строение внеклеточного матрикса при нДСТ приводит к функциональным изменениям основных параметров сердечной деятельности и работы миокарда, что проявляется гипокинезом и диастолической дисфункцией (Малев Э.Г., 2014; Alpendurada F. et al., 2010; De Witte P. et al., 2011). При наличии митральной регургитации у пациентов могут отсутствовать клинические проявления, и только при ЭхоКГ обнаруживаются признаки гемодинамической компенсации (Enriquez-Sarano M, Basmadjian AJ, Rossi A, 1999). При прогрессирующих клапанных поражениях возникает перегрузка объемом, что приводит к увеличению регургитации через митральный клапан (Фоменко Е.В., 2019). До сих пор не выработано единое мнение об эпидемиологии патологии клапанного аппарата сердца, что требует дополнительных исследований. По данным J. Chikwe, распространенность ПМК в сочетании с митральной регургитацией составляет 2-6% (Митральная регургитация. Клинические рекомендации, 2016). Кроме того, есть данные о нарушении сократительной функции левого желудочка у лиц молодого возраста с ПМК, а также вероятности нарушений ритма сердца при наличии малых аномалий развития (ложные и дополнительные хорды, аномальные трабекулы), так как эти структуры могут включать элементы проводящей системы (Мутафьян О.А., 2005; Земцовский Э.В., 2010). Таким образом, изучение кардиальных, висцеральных и акушерских аспектов нДСТ должно проводиться параллельно, в связи с контраверсивностью и полиморфностью клинической симптоматики, вопросов диагностики и прогнозирования исходов.

## **1.1 Эпидемиология, этиопатогенез, клиническая картина и диагностика пролапса митрального клапана**

Одно из наиболее частых, достаточно хорошо изученных клинико-инструментальных признаков дисплазии соединительной ткани является патология митрального клапана. Впервые пролапс митрального клапана был описан J.V. Barlow с соавт. (1963). Первичные пролапс митрального клапана (ПМК) относится к малым аномалиям развития сердца, и наиболее распространенным вариантом клапанной кардиальной патологии. Согласно эпидемиологическим данным, частота ПМК варьирует в пределах 3-10% в зависимости от региона, метода и критериев исследования, возраста пациентов, их расовой и гендерной принадлежности (Фоменко Е.В., 2019; Trochu, J.N., Kyndt F., Schott J.J.; 2000; Theal M., Sleik K., 2004). При ПМК одна или обе створки митрального клапана «пролабируют» вверх и назад выше плоскости предсердно-желудочкового соединения (митрального клапанного кольца) во время систолы (Земцовский Э.В., 2007; Бакашвили Ш.Б., 2010; Cook J.R., Carta L., Galatioto J., Ramirez F. James D., Steer P.J., 2015; Weiner C.P., Gonik B., 2016). Частота патологии клапанного аппарата сердца при наиболее изученном варианте дифференцированной ДСТ - синдроме Марфана - достигает 75%, что на порядок выше, чем в популяции. Крайне важно помнить, что тяжелые клинические кардиальные аномалии при синдроме Марфана могут проявляться даже у детей раннего возраста и у новорожденных (вплоть до застойной сердечной недостаточности) (Малев Э.Г., Земцовский Э.В., 2011; Guy TS, Hill AC., 2012; Cook J.R., Carta L., Galatioto J., Ramirez F., 2015). Согласно современной концепции различают первичный, который также определяют как идиопатический или врожденный, и вторичный пролапс, развивающийся на фоне уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии.

При миксоматозной дегенерации створок МК отмечается более выраженная степень их провисания. ПМК может быть единственным проявлением ДСТ со стороны внутренних органов, в том числе сердца (чаще всего синдрома Марфана). Клапанная кардиальная патология может сочетаться с дефектами перегородок, аномальными хордами, внутрисердечными аневризмами) (Камович Т.Е., 2004; Фоменко Е.В., 2019; Creasy Robert K., Resnik R., Iams J.D., 2014).

Несмотря на относительно благоприятное клиническое течение ПМК, данная патология является наиболее частой причиной выраженной митральной недостаточности (МН) некоронарогенного генеза и, в том числе, ведущим показанием для хирургического вмешательства на митральном клапане в разных странах (Малев Э.Г., 2014; Nayek E. et al., 2005). В популяции наиболее часто поражаемой группой (17%-38%) являются женщины репродуктивного возраста (Клеменов А.В., Алексеева О.П., Ткачева О.Н., 2005; James D., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B., 2011).

ПМК является самой частой кардиальной патологией у беременных выявляется у 3-5% женщин репродуктивного возраста (Шехтман М.М., 2008; Бакашвили Ш.Б., 2010). Однако, согласно данным Y.T. Chia и соавт. (1996) доля ПМК в структуре малых аномалий развития сердца у беременных достигает 60,8%. Принимая во внимание широкую распространенность ПМК и частую его выявляемость благодаря ЭхоКГ, бытовало мнение, что ПМК - один из нормальных кардиальных анатомических вариантов (Devereux R.B., Perloff J.K., Reichek N, et al., 1976). Но разработка единой методики оценки клапанного аппарата и единых кардиогемодинамических и ультразвуковых критериев, а также оптимизация анатомо-гистологических знаний о строении клапанного аппарата (Фоменко Е.В., 2019) явились причиной снижения абсолютной частоты первичного ПМК. Масштабный ретроспективный анализ результатов более чем 16 тысяч эхокардиограмм, проведенных в ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова с 2008 по 2011 годы, показало относительно невысокую частоту ПМК в российской популяции – 1,3%



(Малев Э.Г., Земцовский Э.В., 2011). Медико-социальная значимость и экономическая составляющая выявления и ведения пациентов с ПМК была исследована S.C. Chen, S. Xirasagar, J.C. Liu (2020), рассчитавших количество и стоимость медицинских услуг в 2016 г для пациентов с и без клапанной митральной патологии. Пациенты с ПМК получали больше амбулаторных кардиологических услуг в течение года (5,3 против 0,7,  $p < 0,001$ ) и отмечены более высокие затраты на амбулаторную кардиологическую помощь (226,0 долл. США против 30,8 долл. США,  $p < 0,001$ ), чем пациенты без ПМК. Для них характерен больший койко-день (0,5 против 0,1,  $p < 0,001$ ) и более высокие затраты на госпитальное лечение (158,0 долл. США против 22,9 долл. США,  $p < 0,001$ ). Клиническая значимость ПМК определяется его высокой частотой у молодых женщин репродуктивного возраста, а также возможными кардиальными осложнениями - аритмии, хордально-папиллярная дисфункция, соматовегетативные кризы, панические атаки, обморочные и коллаптоидные состояния, инфекционный эндокардит, тромбэмболические эпизоды. При этом у большого процента пациентов с момента постановки диагноза ПМК в течение последующего десятилетия жизни никаких других проявлений сердечно-сосудистой патологии не обнаруживается (Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014).

Врожденный (первичный) ПМК является проявлением генетически детерминированных нарушений гистогенеза соединительной ткани и более частым вариантом данной патологии (Земцовский Э.В., 2007; Бакашвили Ш.Б., 2010; Амирасланов Э.Ю., 2014). Вторичный ПМК имеет в своей основе сократительную дисфункцию миокарда левого желудочка и патологическую моторику хордально-папиллярного комплекса (Митрофанова Л.Б., Карев В.Е., Шляхто Е.В., Ковальский Г.Б., 2005; James D., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B., 2011). Данный вариант ПМК является проявлением или возникает в исходе инфекционно-воспалительного поражения миокарда, кардиомиопатии, миокардиодистрофии; ишемической болезни сердца, нарушениях ритма сердца; синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта; при неврологических и

соматоформных расстройствах, а также при тупой травме грудной клетки и области сердца (Елисеева И.В., 2003). Возможно развитие вторичного ПМК при перипартальной кардиомиопатии. Некоторые авторы выделяют синдром FMV/MVP (floppy mitral valve) (Boudoulas KD, Pitsis AA, Boudoulas H., 2016).

Указываемые ранее в литературе осложнения ПМК, такие как транзиторные ишемические церебральные атаки, приступы паники, инсульты, потливость, коллапс, дизавтономия (синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS)) (Perloff J.K., 1986; Gilon D., 1999) в настоящее время не рассматриваются в непосредственной связи с ПМК (Althunayyan A., Petersen S.E., Bhattacharyya S., 2019). У пациентов с ПМК отмечаются и другие системные проявления дисплазии соединительной ткани, в том числе и скелетно-мышечные: деформация грудной клетки - воронковидная (Huang P.M. et al, 2008; Kelly R.E. et al, 2008, 2010) или килевидная (Robicsek F. et al, 2010), патологическая повышенная подвижность в суставах (Cavenaghi S. et al, 2009), гиперэластичность и повышенная растяжимость кожи (Romanelli P. et al, 2008), сглаженный поясничный лордоз (Sttibgen J.P, 2008), сколиоз (Liu Y.T. et al, 2011), арахнодактилия (Murphy-Ryan M. et al, 2010).

Если не выявляются синдром Марфана и другие генетически детерминированные варианты нДСТ, первичный ПМК следует определять как вариант нарушенного гистогенеза соединительной ткани. Данный вариант имеет как кардиоваскулярные, так и другие клинические маркеры. Помимо наследственных синдромов есть ряд фенотипов, объединенных за счет внешних и/или висцеральных признаков и характеризующихся более доброкачественным течением, чем синдром Марфана или Элерса-Данло: марфаноидная внешность, MASS-подобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, элерсоподобный фенотип, неклассифицируемый фенотип.

Выделяют следующие варианты ПМК (Земцовский Э. В., 2010, 2013):

- 1) Множественные маркеры дифференцированной ДСТ (генетические синдромы: Марфана, Элерса-Данло и др.), частота 1-2% у женщин с ПМК;
- 2) Изолированный синдром клапанной митральной дисфункции: первичный семейный ПМК (familial mitral valve prolapse - MIM 157700), первичный миксоматозный ПМК (myxomatous mitral valve prolapse - MIM 607829 или 610840). Говорить о наличии клинически значимого первичного ПМК можно при выявлении его у пациентов молодого возраста. В таких случаях следует тщательно собирать семейный анамнез, учитывать особенности фенотипа пациента, клинику и проводить эхокардиографию с доплерографией кровотока. При наличии пролапса митрального клапана и нарушений ритма сердца или МР говорят о *синдроме ПМК*;
- 3) Малая аномалия развития сердца (МАРС): в таких случаях при эхокардиографии выявляют ПМК, но без миксоматозной дегенерации створок, без утолщения створок и без митральной регургитации. Как правило, у пациента/пациентки выявляют и другие стигмы дизэмбриогенеза.

Предложено несколько теорий этиопатогенеза ПМК. Больше всего сторонников у «клапанной» теории, которая постулирует, что в основе заболевания лежит генетически детерминированный дефект синтеза коллагена, что приводит к снижению прочности СТ створок митрального клапана, и их последующему «провисанию» в полость левого желудочка. Описаны три генных локуса на 16, 11 и 13 хромосомах, роль которых, однако, четко не определена. При аутосомно-доминантном наследовании обнаружены 3 гена синдрома, которые картированы на хромосомах 16p12.1, p11.2 и 13 (Levine RA, et al., 2007). J.B. Grau (2007), С. Yosefy, A. Ben Barak (2007) выявили полиморфизм фибриллин-1 гена в экзоне 15 I T и экзоне 27 GG. Данные генные мутации приводят к неполноценному ресинтезу и сборке СТ, особенно фебрилина, эластина и коллагена I и III типов (Gupta-Malhotra M, et

all., 2008). Синдром ПМК имеет, таким образом, генетическую и фенотипическую гетерогенность (Yosefy C, 2007; Martinez-Selles M., et al, 2008). Широкий спектр клинических проявлений и иразные варианты первичного ПМК, очевидно, обусловлены определенной генетической неоднородностью популяции в зависимости от возрастных и гендерных факторов (Romanelli P, et all., 2008).

Миокардиальная теория предполагает, что морфологической основой ПМК является гиперплазия/гипертрофия миофибрилл, а также интерстициальный фиброз в сочетании с дегенерацией митохондрий, следствием чего является утолщение миокарда (Yokota Y., Kumaki T.,1990), что делает схожими гистологические изменения при ПМК и дилатационной кардиомиопатии. Однако данное положение не получило подтверждения при детальном высокотехнологичном обследовании пациентов (Marlin-Neto J.A. и соавт., 1989).

Другой теорией природы ПМК является «ревматическая», которую подтверждает распространенность пролапса у беременных с ревматизмом. За счет частичного отрыва хорд в результате ревматического эндокардита развивается и прогрессирует пролабирование створок клапана (Камович Т.Е., 2004; Lembo N.J., DeU'Italia L.J., Crawford M.H., 1988). Есть данне, указывающие на вирусную инфекцию в формировании и прогрессировании пролапса митрального клапана (Митрофанова Л.Б., Карев В.Е., Шляхто Е.В., Ковальский Г.Б., 2005; Katan O, Michelena HI, Avierinos JF, 2016). Однако актуальные клинические рекомендации и гайдлайны ведения больных с ПМК не говорят о необходимости проведения антибактериальной и противовирусной терапии (Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014).

Существует еще ряд потенциальных звеньев патогенеза ПМК, в том числе магний-дефицитные теории. Магний-дефицитный статус пациента обуславливает снижение активности магний-зависимой аденилатциклазы, расщепляющей неадекватносинтезированный коллаген (Громова О.А., 2008), а также подавляет коллаген-синтетическую активность фибробластов

(Клеменов А.В., Алексеева О.П., Ткачева О.Н., 2005). Помимо прямого участия магния в синтезе коллагена, дефицит этого микроэлемента приводит к дисрегуляции функции ВНС, за счет гиперкатехоламинемии, повышению тонуса папиллярных мышц, натяжению и провисанию створок митрального клапана.

Если ПМК - кардиальное проявление синдрома Марфана, особенности его патогенеза более сложны, а клиническая картина имеет ряд типичных «марфаноидных» проявлений и сопряжена с потенциальными специфическими рисками: рассливаающей аневризмой грудной аорты, миокардиальной дисфункцией, что и приводит к летальности больных. При синдроме Марфана главным триггером аортального поражения является скрытая активация TGF $\beta$  (Cook J.R., Carta L., Galatioto J., Ramirez F., 2015).

Одним из потенциально жизнеугрожающих осложнений ПМК являются тромбэмболические состояния, генез которых чаще всего объясняли нарушениями сердечного ритма. Однако в настоящее время, рассматривается связь тромбэмболий при ПМК не только с гемодинамическими особенностями, но и нарушениями гемостаза, как врожденными, так и приобретенными, в том числе антифосфолипидным синдромом (Хамани И.В., 2003).

В патогенезе ПМК и его осложнений одну из основных ролей играет нарушение вегетативной регуляции работы СС системы. Известно, что для больных с ПМК характерны психоэмоциональная лабильность, соматоформная дисфункция, более характерные для подростков и женщин до 45 лет. Доказательством единого генеза этих прсущих ПМК расстройств является обнаружение клапанной патологии у больных при тех состояниях (синдром Da Costa, гиперкинетическое сердце), основой которых является дисрегуляция ВНС (Kishi F, et all., 2004; Chen H.Y. 2008).

Клиническая симптоматика ПМК разнотипна (Камович Т.Е., 2004; земцовский Э.В., Малев Э.Г., 2011; Guy TS, Hill AC., 2012; Subki AH, Bakhaidar MG, Bakhaider MA, Alkhwaiter AA, 2019). Вместе с тем для

пролапса МК характерная яркая клиника (Trochu, J.N., Kyndt F., Schott J.J., 2012; Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014; Subki A.H., 2019). Выделяют следующие синдромы ПМК, каждый из которых имеет определенное клиническое значение:

1) болевой синдром (в кардиальной проекции) (32,3-65%) неясного генеза (локальная ишемия миокарда, микротромбэмболия в зоне, расположенной между левым предсердием и задней стенкой митрального клапана, сокращение фазы диастолического расслабления при тахикардии в ответ на эмоциональную или физическую нагрузку) (James D., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B., 2011; Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014);

2) синдром вегетативной дисрегуляции кардиоритма (25,8-79%) (Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, et al., 2015);

3) синдром гипервентиляции (тахипноэ - 15,6-31,5%);

4) васкулогеморрагический синдром: маточные кровотечения (аномальные или менометроррагии), подкожные геморрагии при незначительном травмировании, что обусловлено наличием у больных с ПМК нарушений в системе гемостаза (Суханова Г.А., 1993), и является маркером мезенхимальных дисплазий. Также при этом присутствуют сосудистые нарушения в конечностях у лиц с пролапсом митрального клапана (68,8%): синдром Рейно, цианотичность или мраморность кожи рук и ног, идиопатическая пастозность, склонность к отекам (Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В., 2005);

5) соматоформная дисфункция;

6) пограничные и/или психические расстройства: тревожно-мнительные, тревожно-фобические расстройства, выраженные колебания настроения. У пациентов с ПМК имеется ряд характерологических черт и особенностей: низкая или завышенная самооценка (32,1%), низкий уровень или неадекватность желаний (50,9%), высокая личностная или ситуационная тревожность (32,7%), высокая эмоциональная лабильность (39,0%);

7) гипо-гипертензивный синдром, миксированный с ДСТ (Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, et al., 2015).

А.Н. Subki, M.G. Bakhaidar, М.А. Bakhaidar, А.А. Alkhowaiter (2019), провели тероспективное исследование в клиническом госпитале имени короля Абдулазиза в Джидде, Саудовская Аравия, с 2007 по 2017 годы 97 пациентов среднего возраста  $43,82 \pm 16,16$  лет, среди которых женщины составили 67%. Индекс массы тела (ИМТ) составил  $24,9 \pm 6,3$  кг/м<sup>2</sup>. Гипертония, диабет и дислипидемия наблюдались у 19,6%, 5,2% и 5,2% пациентов соответственно. У единственного пациента был синдром Марфана. Боль в груди, сердцебиение и одышка были симптомами у 23,7%, 11,3% и 9,3% пациентов, соответственно, у пожилых людей преобладала (93,3%) тахикардия. У 55% пациентов отмечался пролапс передней створки клапана. Наличие пролапса задней стенки и тяжелой митральной регургитации (МР) было достоверно связано с дилатацией левых отделов сердца ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , в этих подгруппах). Данные клинические проявления возможны у женщин независимо от наличия/отсутствия эхопризнаков ПМК.

При постановке диагноза ПМК следует тщательно анализировать данные семейного и индивидуального анамнеза, проводить осмотр пациентки на предмет наличия других признаков ДСТ, клинических проявлений ПМК (жалобы, данные объективного осмотра), а также обязательно уточнять семейный тромботический анамнез и/или наличие случаев внезапной смерти у кровных родственников. Возможна неоднозначная клинико-инструментальная картина при беременности. При стандартном клиническом обследовании беременной выслушивается систолический щелчок между I и II кардиальными тонами, с/без систолического шума, зависящие от положения тела или степени ее гидратации. Однако, такие же аускультативные находки возможны у здоровых беременных без ПМК, варьируя по времени появления щелчка или фазы наличия шума, а при проведении нескольких эхокардиографических исследований при беременности при наличии ПМК у части женщин ЭхоКГ признаки исчезают. Инструментально ПМК диагностируется при

максимальном систолическом смещении створок МК за линию кольца в парастернальной продольной позиции более чем на 2 мм. В заключении следует указывать степень пролабирования клапана и МР, длину и толщину каждой из створок (Затикян Е.П., 1999).

У молодых женщин, впервые обратившихся с целью постановки на учет по беременности, диагноз ПМК - эхокардиографическая находка; у небольшого числа женщин диагноз бывает установлен прегестационно (Бакашвили Ш.Б., 2010; Herper A.D., Movahed M.R., 2007).

По мнению К. Creasy Robert, R. Resnik, J.D. Iams (2014) у большинства беременных не обнаруживаются какие-либо другие клинические признаки, поэтому при отсутствии значимой МР при ЭхоКГ женщинам следует говорить о безопасности беременности и родов, связанной с ПМК, а также о низком риске неблагоприятных исходов для плода. Согласно данным Т.Е. Камович (2004) при эхокардиографическом исследовании у большинства беременных с ПМК отмечаются стабильные размеры левых отделов сердца, толщины миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки на протяжении всей гестации и после родов.

Длина передней створки в норме – 21-24 мм, задней – 12-14 мм. В зависимости от толщины створок различают классический ПМК – при их толщине в диастолу  $>5$  мм (миксоматозная дегенерация) и неклассический ПМК – при их толщине  $<5$  мм. При миксоматозной дегенерации повышается риск внезапной смерти плода, воспалительных изменений эндокарда и миокарда, аритмии, эмболии мозговых сосудов, митральной недостаточности, отрыва хорд (James D., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B., 2011, Затикян Е.П., 1999, Trochu, J.N., Kyndt F., Schott J.J., 2000, Фомин В.В., 2004).

Степени МР оцениваются согласно рекомендациям АНА/АСС. Оценивают следующие качественные показатели: диаметр перешейка струи регургитации (*vena contracta*), ее объем и площадь отверстия, рассчитанные по площади проксимальной равноскоростной поверхности (PISA). Специфичной для ПМК является высокоскоростная и эксцентричная МР,



возникающая в конце систолы. Оценка систолической функции ЛЖ при ЭхоКГ нужна для прогноза у пациентов с ПМК и тяжелой МР (Затикян Е.П., 1999; Malev E., Zemtsovsky E., Reeva S. et al., 2011). Отсутствие или легкая МР обуславливает низкий риск с благоприятным прогнозом для пациентки и средней популяционной ожидаемой продолжительностью жизни.

Стратификация риска кардиоваскулярных осложнений и летального исхода при ПМК многофакторная (Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В., 2001). Анализируются: возраст, данные аускультации, степень пролапса, выраженность миксоматозной дегенерации створок, МР, наличие нарушений ритма, артериальная гипертензия, признаки ХСН и другие. Прогностически неблагоприятно нарастание МР, дилатация левых отделов сердца, аритмии, хроническая сердечная недостаточность. Стремительное прогрессирование МР вызывается разрывом миксоматозно измененных хорд. При наличии болей в левой половине грудной клетки у женщин на ЭКГ отмечается инверсия Т-зубца, даже при нормальной коронарографии. При проведении тредмил-теста также возможно выявление депрессии ST-сегмента, неотличимой от таковой при ишемии миокарда.

При ПМК повышается частота инфекционного эндокардита (Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В., 2001). Тромбоз и тромбэмболия (в том числе, микротромбэмболия) церебральных сосудов является основной причиной ТИА и инсультов при ПМК (Cook J.R., Carta L., Galatioto J., Ramirez F., 2015).

Редким возможным осложнением первичного ПМК является внезапная смерть вследствие, как правило, желудочковых тахиаритмий (менее 2% от общего числа пациентов) с ежегодной летальностью менее 1%. Особенно часто это происходит при генетически обусловленных формах ПМК и отягощенном семейном анамнезе (Cook J.R., Carta L., Galatioto J., Ramirez F., 2015).

## **1.2 Значение пролапса митрального клапана в акушерских осложнениях и перинатальных исходах**

Характерные для процесса гестации, в родах и в послеродовом периоде изменения в системе кровообращения, прежде всего объемные характеристики (изменение ОЦК и СВ) влияют на течение имеющихся у женщины кардио-васкулярных заболеваний (Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д., 2015). И, напротив, болезни сердца и сосудов могут повышать материнские и перинатальные риски (Амирасланов Э.Ю., 2014).

Плохая адаптация сердечно-сосудистой системы матери во время беременности, гиповолемия, сниженный сердечный выброс, нарушения ритма и другие неблагоприятные изменения влияют на гемодинамику в маточно-плацентарно-плодовом русле, и повышают частоту ишемических и апоптотических процессов в плаценте, ведут к синдрому замедления роста плода, преэклампсии и ПР (Клеменов А.В., Алексеева О.П., Ткачева О.Н., 2005). Как указала Ш.Б. Бакашвили (2010) в III триместре беременности центральная гемодинамика у женщин с ПМК характеризуется снижением объемных показателей с одновременным повышением общего периферического сосудистого сопротивления, что говорит о нарушенной компенсации. Изменения регистрируемых параметров кардиогемодинамики (ЧСС, ОПСС, динамика АД) обусловлены вариабельностью активности симпатoadреналовой системы. При ПМК снижение объемных показателей обусловлено низкой сократительной способностью миокарда и активностью симпатoadреналовой системы (Бакашвили Ш.Б., 2010).

У большинства беременных с митральной клапанной патологией отмечается снижением ударного и минутного объемов, сердечного и ударного индексов по сравнению с женщинами без ПМК. Формирование еще в I триместре гестации гипокинетического типа центральной гемодинамики

матери с пониженным ОПСС является гемодинамической причиной плацентоассоциированных осложнений (Стрижаков А.Н., 2015).

Частым осложнением беременности при ПМК по данным Т.Б. Бакашвили (2010) является угроза ее прерывания. Угроза прерывания беременности в I триместре отмечалась у каждой третьей пациентки с ПМК, во II – у 25%; в III - более чем у 15% (Бакашвили Ш.Б., 2010). Н.К. Тетруашвили (2008), выявила, что при привычном невынашивании у каждой десятой женщины выявлялся ПМК.

Одним из осложнений после 20 недель беременности у каждой десятой женщины с ПМК является, по мнению ряда авторов, преэклампсия (Бакашвили Ш.Б., 2010). Генерализованный сосудистый спазм, гиповолемия, нарушение реологии и патология гемостаза являются важнейшими составляющими патогенеза преэклампсии (Стрижаков А.Н., 2015; Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., 2016). Данные изменения приводят к гипоперфузии и дистрофии в тканях, в том числе почках матери и плаценте.

В патогенезе акушерских и перинатальных осложнений при ПМК и ДСТ важная роль отводится нарушению магниевого баланса. Так, Ш.Б. Бакашвили (2010) показала, что у беременных с ПМК определяется снижение концентрации ионов магния в слюне. При преэклампсии и ПН выявлялось прогрессирующее нарушение обмена магния и снижение концентрации магния в плазме крови. Однако, это не зависело от наличия пролапса. Недостаток магния - самостоятельное звено в патогенезе преэклампсии.

Еще одной точкой зрения на патогенез акушерских осложнений является связь ПМК с тромбэмболическими, акушерскими осложнениями при выявлении у беременных антифосфолипидного синдрома (Хамани И.В., 2003). Так, автором было установлено, что у беременных с ПМК без регургитации и нарушений ритма сердца АФС является самостоятельным фактором тромбофилического, гиперкоагуляционного статуса женщины, что обуславливает высокую вероятность не только тромбозов и эмболий, но и синдрома потери плода, преждевременных родов, отслойки плаценты и

других. Применение в качестве профилактики препаратов НМГ в течение всей беременности у женщин с ПМК в сочетании с АФС и привычным невынашиванием или антенатальной гибелью плода позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока и избежать тромботических осложнений (Хамани И.В., 2003). Однако, данные выводы являются достаточно контраргументными, так как АФС является значительно более редкой патологией по сравнению с ПМК; в популяции у части беременных будет выявляться сочетание двух данных патологических состояний; и независимо от наличия/отсутствия ПМК у беременной прогноз будет определяться наличием циркулирующих антифосфолипидных антител и особенностями общесоматического и акушерского анамнезов. Нельзя для всех беременных с ПМК согласиться с категоричным выводом об обязательности применения НМГ вплоть до срока родов, по-видимому, это обосновано только при наличии других клинических показаний с учетом лабораторного оборудования.

Велика роль в генезе акушерских осложнений при нарушении гистогенезе соединительной ткани и генетических факторов. И.В. Климанцевым (2014) была выявлена роль полиморфизма генов интерлейкинов IL6, IL10, IL1 $\beta$ , а также ряда других: MTHFR, ESR1, VEGFA в развитии ПН при нДСТ и пролапсе митрального клапана.

Основным признаком нарушений функции плаценты у женщин с ПМК является нарушение плацентарной микроциркуляции, кислородтранспортной функции плаценты, дистресс плода - до 34,5% беременных, что чаще, чем без ПМК (13,2%) (Амирасланов Э.Ю., 2014). При проведении доплерометрии отмечаются нарушения кровотока в маточных и плодово-плацентарных сосудах (Бакашвили Ш.Б., 2010). У каждой девятой беременной с ПМК развивается синдром замедления роста плода (СЗРП), причем у 84,4% из них - он является клиническим маркером преэклампсии. В развитии ПН основной причиной являются микроциркуляторные и морфологические нарушения. В формировании ПН определенную роль играет процесс коллагенообразования

(Амирасланов Э.Ю., 2014). Согласно исследованию, проведенному И.В. Климанцевым (2016), частота СЗРП и гипоксии плода при нДСТ достигает 28,0%. К выявляемым параллельно клиническим признакам относятся: близорукость (19,2 %), варикозное расширение вен (20,2%), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (31,0-49,0%). К функциональным нарушениям в плаценте приводят повышение экспрессии MMP-2 (Амирасланов Э.Ю., 2014), а также повышение проангиогенного фактора роста VEGF в синцитиотрофобласте и эндотелии сосудов. Генетическую предрасположенность к замедлению темпов роста плода и его дистрессу обуславливает наличие аллеля Т полиморфизма гена IL1 и аллеля С полиморфизма гена VEGFA (Амирасланов Э.Ю., 2014). Интересен тот факт, что выраженные нарушения роста плода, обусловленные полиморфизмами IL6, ESR1 и MTHFR реализуются только при тяжелой нДСТ. В ходе исследования Э.Ю. Амирасланова (2014) выявлено, что генетической основой нДСТ являются генотип С/С гена IL-6 -174 C>G, генотип G/C гена VEGFA-634 G>C и генотип 6A/6A гена MMP3-1171 5A>6A.

При гистологическом исследовании последа при ПН у женщин с нДСТ выявляются ишемические, гипопластические и провоспалительные изменения ворсинчатого дерева плаценты в виде очаговой лимфоцитарной инфильтрации, инфарктов различного объема, фибриноидных сладжей, а также задержкой созревания на 4-6 недель от срока гестации. Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в гистогенезе, пролиферации и ангиогенезе. Их активация приводит к усилению деградации коллагенов и нарушению структуры соединительной ткани.

Наиболее частой причиной сверхранних и ранних ПР является ИЦН с/без пролабирования плодного пузыря. С.Р. Гурбанова (2010) установила, что при искико-цервикальной недостаточности и нДСТ показано определение полиморфизма генов ESR1:2014 G>A, с целью прогнозирования пролабирования плодного пузыря. Повышение MMP-9 в периферической

крови, по мнению С.Р. Гурбановой (2010), достоверно чаще бывает при функциональной и анатомо-функциональной ИЦН ( $p < 0,05$ ).

Серьезной проблемой для пациенток с нДСТ и ее проявлениям, в том числе ПМК, являются осложнения родового акта. Так, у женщин с ПМК в III триместре беременности выявлено снижение активности симпатoadреналовой системы, являющейся неотъемлемым участником процесса формирования «родовой доминанты». Родовая доминанта представляет собой единую динамическую систему, объединяющую высшие центры регуляции (центральная и вегетативная нервная система, гормональная регуляция) и исполнительные органы (матка, плацента и плод) (Подтетенев А.Д., 2004). По данным Т.Б. Бакашвили (2010) роды у женщин с ПМК сопровождаются: преждевременным излитием околоплодных вод - в 2,5 раза; аномалиями родовой деятельности - в 2,6 раза; травмами мягких тканей родовых путей - в 1,3 раза, кровотечениями - в 1,7 раза. Аномалии родовой деятельности приводят к увеличению длительности родов: у первородящих - в 1,7 раза, а у повторнородящих - в 1,3 раза. Существует новая патогенетическая концепция аномалий родовой деятельности, в которой краеугольным фактором является дисплазия соединительной ткани у беременной. При первичной слабости родовой деятельности она выявляется у каждой десятой роженицы, при вторичной - у 2,5%. У женщин старше 35 лет слабость РД встречается в 2 раза чаще, чем у рожениц в возрасте до 30 лет. При наличии ПМК в сочетании с другими кардиальными аномалиями отмечается более высокая частота акушерских и перинатальных осложнений (Камович Т.Е., 2004).

Аномалии родового акта приводят к затяжному течению или полной остановке родов, появлению признаков дистресса плода, что требует оперативного родоразрешения в зависимости от акушерской ситуации. Аномалии родовой деятельности в структуре экстренного кесарева сечения занимают 2-3 место, достигая 37% (Хасанов А.А., Бакирова И.А., 2010; Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И., 2012).

Благоприятные перинатальные исходы при ПМК отмечаются только у 80% беременных, каждый 5-й ребенок рождается в состоянии асфиксии. Перинатальная энцефалопатия диагностируется у каждого пятого ребенка, гипотрофия - у 12,2% (Бакашвили Ш.Б., 2010).

По данным О.К. Никифоровой и соавт. (2008) при наличии у матери нДСТ чаще рождаются дети с малыми аномалиями развития и врожденными пороками сердца (открытое овальное окно, открытый артериальный проток, аномальные хорды левого желудочка, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, ПМК). У детей от матерей с ПМК МАРС диагностируются почти в 17% (Никифорова О.К., Козина О.В., Зарецкая Н.В., 2008). Подобные результаты получила и Ш.Б. Бакашвили (2010).

В послеродовом периоде отмечаются позитивные сдвиги ультразвуковых показателей степени ПМК и степени МР, с тенденцией к их уменьшению по сравнению с исходными.

Согласно данным литературы, таким образом (Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014, Камович Т.Е., 2004, Амирасланов Э.Ю., 2014, James D., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B., 2011, Клеменов А.В., Алексеева А.П., Ткачева О.Н., 2005, Тетруашвили Н.К., 2008, Подтетенев А.Д., 2004, Никифорова О.К., Козина О.В., Зарецкая Н.В., 2008), женщины с ПМК и другими СТ кардиальными аномалиями развития относятся к группе риска осложнений беременности, родов, перинатальных осложнений. В связи с этим им показаны: динамическое наблюдение акушером и кардиологом на этапе прегравидарной подготовки и при беременности; эхокардиографическое обследование новорожденных и консультации кардиологом и неврологом; контроль кардиогемодинамических и структурных крадиальных показателей постпартально через 1 и 6 мес ес (Бакашвили Ш.Б., 2010).

Однако данная схема разработана на основе исследований российских акушеров-гинекологов. По данным зарубежных авторов (Resnik R., 2014; Steer P.J., 2017) кардиальные, гестационные и перинатальные осложнения при ПМК крайне редки. Риск серьезных кардиальных проблем у женщин с ПМК моложе

45 лет при наличии первичного идиопатического варианта составляет всего 0,2% в год.

Женщинам рекомендуется избегать стрессовых ситуаций, употребления кофе, крепкого чая, алкоголя и табака, применения  $\beta$ -миметиков. Терапия необходима при аритмии (чаще тахикардии и экстрасистолии), препаратами выбора при этом являются  $\beta$ -блокаторы. Дискутабельной, но частой является рекомендация продленной антибиотикопрофилактики (48 ч) при ПМК и родоразрешении кесаревым сечением во избежание инфекционного эндокардита.

Исходя из вышесказанного, на сегодняшний день существует ряд неоднозначных и противоречивых версий этиопатогенеза, клиники и прогностической значимости ПМК в формировании специфических терапевтических и профильных акушерских и перинатальных осложнений. Необходимо проведение междисциплинарных исследований по изучению комплексного влияния ПМК на течение гестационного процесса, родов, послеродового, пери- и неонатального периодов, анализа патогенетических (в том числе и генетических) особенностей ПМК, определение его и ассоциированных с ним симптомокомплексов значимости в исходах гестации для матери и плода, разработка клинических протоколов ведения таких женщин и их новорожденных.



## **Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Дизайн, план и база проведения исследования**

Диссертационное исследование было проведено на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России (заведующий кафедрой – академик РАН, профессор А.Н. Стрижаков). Клинической базой для данного исследования стали: Перинатальный центр при многопрофильной ГКБ имени С.С. Юдина ДЗ г. Москвы, включающий родильный дом с прикрепленными женскими консультациями и КДО (главный врач - к.м.н. Папышева О.В.), гинекологические отделения в период с 2016 по 2019 гг включительно.

Перинатальный центр при ГКБ имени С.С. Юдина ДЗ г. Москвы – это многопрофильное ЛПУ, в состав которого помимо родильного дома (на 160 коек) входит десткий боксированный корпус (ДБК) на 104 койки. Специализация перинатального центра с родильным отделением - преждевременные роды, экстрагенитальные заболевания (патология почек и мочевыводящих путей, заболевания сосудов) (ГКБ имени С.С. Юдина является Региональным сосудистым центром). Расположение родильного дома в составе одного из мощнейших стационаров круглосуточного оказания помощи населению, его широкие диагностические возможности, высококвалифицированные кадры, наличие кафедры акушерства гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России дает возможность оказания высококвалифицированной

акушерской и неонатологической помощи женщинам и новорожденным высокого риска. Следует отметить, что, в соответствии с общими демографическими тенденциями в г. Москве и обеспечением маршрутизации пациенток на III уровень, родильный дом занимает одно из ведущих мест по ежегодному числу родов.

Для решения поставленных в исследовании цели и задач, проведено проспективное продольное комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 206 женщин, подписавших информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Помимо этого выполнен анализ течения беременности, материнских и перинатальных исходов. Выполнение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Пациентки наблюдались в КДО родильного дома и женских консультациях в динамике беременности, проходили предписанное нормативными документами обследование, профилактические мероприятия, лечение, консультативные осмотры и родоразрешение. Полученные нами данные о биолого-социальных параметрах пациенток, общем и акушерско-гинекологическом анамнезе, сведения об имеющейся соматической и гинекологической патологии, о течении и исходах предыдущих беременностей и родов, а также результаты лабораторно-инструментальных и патологоанатомических исследований, были внесены в специально разработанные согласно принятому дизайну индивидуальные карты и включены в базу данных программы Microsoft Excel.

Оптимальным вариантом дизайна исследования, целью которого являлась разработка системы комплексного клинико-патогенетического обследования беременных, выбрано когортное проспективное исследование по типу случай-контроль. В исследование было включено 206 беременных в сроки 5-6 недель гестации и до родоразрешения. Исследование проводилось в один этап, и для достижения цели и решения задач нами было выделено 3

группы женщин: 166 беременные женщины в возрасте от 18 до 45 лет с пролапсом митрального клапана (*основная группа*), и 40 пациенток аналогичного возрастного диапазона с неосложненной беременностью, не имеющих значимой экстрагенитальной патологии и отягощенных факторов акушерско-гинекологического анамнеза (*контрольная группа*).

Из женщин основной группы для проведения отдельного анализа связи кардиальной и акушерской патологии выделили 2 подгруппы, А и Б:

- *подгруппу А* составили 94 женщины с пролапсом митрального клапана без или с митральной регургитацией I-II степени и без истмико-цервикальной недостаточности;
- *подгруппу Б* составили 72 пациентки с пролапсом митрального клапана без или с митральной регургитацией I-II степени с истмико-цервикальной недостаточностью.

Ведение беременности и родов осуществляли соответственно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерства и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (действующему на момент выполнения диссертационного исследования) и принятым Клиническим рекомендациям по профилю акушерство и внутренние болезни (рисунок 2.1).

Дизайн исследования составлен с целью определения факторов риска, особенностей патогенеза акушерских осложнений (ИЦН, преждевременных родов) при ПМК, материнских и перинатальных исходов. При формировании групп обследованных беременных использовали определенные критерии.

*Критериями включения* являлись: одноплодная беременность, живой плод, информированное согласие женщин на участие в данном диссертационном исследовании.

*Критериями исключения* являлись: системные заболевания соединительной ткани, синдромы Марфана, Эллерса-Данло, Рендю-Ослера,

многоплодная беременность, летальные пороки развития плода или подтвержденные хромосомные аномалии, злокачественные новообразования у матери, инсулинзависимый сахарный диабет, тяжелая соматическая патология, а также отказ пациенток от участия в исследовании.



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Далее для проведения анализа были разработаны таблицы MsExcel. Придерживались общепринятой схемы сбора анамнеза жизни и акушерского анамнеза. Выявляли наличие других проявлений дисплазии соединительной ткани (сопутствующие кардиальные аномалии, миопия, скелетные дисплазии, варикозное расширение вен нижних конечностей и варикозная болезнь, грыжи передней брюшной стенки и др.), экстрагенитальных заболеваний; проводили оценку репродуктивной функции, особенности течения и исходы предыдущих

беременностей у повторнобеременных и повторнородящих. К сопутствующим проявлениям ДСТ сердца относили: открытое овальное окно, пролапс трикуспидального клапана, дефекты межжелудочковой перегородки, дополнительные хорды желудочков, аневризму межпредсердной перегородки, аортальную регургитацию и регургитацию на клапане легочного ствола, левопредсердную дилатацию, нарушения ритма и проводимости.

## **2.2 Клинико-статистическая характеристика исследуемых групп беременных**

С целью оценки частоты осложнений беременности и родов при ПМК, стратификации риска нами был проведен анализ экстрагенитальных заболеваний и репродуктивного здоровья беременных.

В группе с пролапсом митрального клапана средний возраст женщин составил  $29,7 \pm 3,5$  г (от 18 до 43 лет); в контрольной группе -  $28,66 \pm 2,66$  г, то есть исследуемые группы достоверно не отличались по возрастному признаку.

По данным литературы и других клинических исследований астенический тип телосложения характерен для пациенток с нДСТ и ПМК. Анализ массо-ростового соотношения у беременных в нашем исследовании показал, что у пациенток основной группы средняя масса тела к моменту постановки на учет по беременности была  $62,1 \pm 3,2$  кг, средний рост -  $173,2 \pm 4,2$  см. В контрольной группе отмечены следующие показатели: средняя масса тела  $73,4 \pm 5,4$  и средний рост  $162,3 \pm 3,3$ . ИМТ составил 20,9 и 26,7 кг/м<sup>2</sup> соответственно. Средний возраст менархе в основной группе был  $12,5 \pm 1,5$  лет, в контрольной -  $12,5 \pm 1,0$  лет, соответствовал средним нормативным популяционным показателям и достоверно не отличался в исследуемых группах. Менструальная функция у пациенток контрольной группы была нормальной, дисфункции яичников не отмечалось. В основной группе дисфункция яичников была у 25 (15,1%) женщин. Данные о гинекологической заболеваемости представлены в таблице 2.1. Всего в основной группе число

женщин с гинекологической патологией составило 46 (27,7%), из них с сочетанной - 24 (51,5%). В контрольной группе - 5 (12,5%) и 1 (2,5%) соответственно. Инфекции половой системы, включая и нарушения влагалищного биоценоза, фигурировали в анамнезе только у женщин основной группы - 14 (8,4%) (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Гинекологическая заболеваемость у обследованных женщин

Заболевания	Основная группа А (ПМК без ИЦН) n=94		Основная группа Б (ПМК с ИЦН) n=72		Контрольная группа (беременные без ПМК) n=40	
	абс	%	абс	%	абс	%
Общая гинекологическая заболеваемость	45	47,9*	32	44,4*	7	17,5
Сочетанная патология	21	22,3*	16	30,8*	-	-
Ювенильные маточные кровотечения в анамнезе	6	6,4	12	16,7		
ИППП и ВЗОМТ	8	8,5*	6	8,3*	3	8,6
Заболевания шейки матки	11	11,7*	17	23,6*	3	8,6
Нарушения менструальной функции	12	12,8*	13	18,1*	1	3,3
Ношение ВМС	8	8,5*	6	8,33*	-	-
Прием КОК	15	16,0	9	12,5	4	11,42
Миома матки	16	17,0*	13	18,1*	-	-
Гиперпластические процессы эндометрия	5	5,3*	9	12,5*	-	-
Гистероскопии, гистерорезектоскопии и РДВ	8	8,5*	9	12,5*	2	5,7
Кисты и доброкачественные образования яичников	3	3,2*	8	11,1*	1	2,86
Эндометриоз различной локализации	5	5,3*	9	12,5*	1	2,86
Бесплодие первичное и вторичное	6	6,4*	4	5,6*	-	-
ЭКО	5	83,3% (от 17 женщин)	4	100% (от 4 женщин)	-	-
Неудачные попытки ЭКО	1	20% (от женщин с ВРТ)	-	-	-	-

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , различия между подгруппами основной группы и контрольной достоверны

Как видно из данных, представленных в таблице, у беременных с ПМК и истмико-цервикальной недостаточностью, несмотря на то, что общая гинекологическая заболеваемость достоверно не отличалась от группы беременных с ПМК без ИЦН, чаще выявлялось сочетание нескольких гинекологических заболеваний (30,8% против 22,3%). В анамнезе у женщин подгруппы Б чаще, чем в подгруппе А, выявлялись: дисфункция яичников (18,1% против 12,8% - в 1,41 раза), доброкачественных образований яичников (11,1% против 3,2% - в 3,47 раза), эндометриоз различной локализации (12,5% против 5,3% - в 2,36 раза), гиперпластические процессы эндометрия (12,5% против 5,3% - в 2,36 раза), патология шейки матки (23,6% против 11,7% - в 2,02 раза). Как показало наше исследование, общая экстрагенитальная заболеваемость среди женщин с пролапсом митрального клапана составила 78 (46,99%), причем заболевания сердечно-сосудистой системы помимо ПМК были у 65 (39,2%) (таблица 2.2).

Таблица 2.2 -Экстрагенитальные заболевания среди женщин обследованных групп

	<b>Основная группа А (ПМК без ИЦН) n=94</b>	<b>Основная группа Б (ПМК с ИЦН) n=72</b>	<b>Беременные без ПМК (n=40)</b>
<b>Всего</b>	<b>38 (40,4%)*</b>	<b>40 (55,6%)*</b>	<b>7 (20%)</b>
<b>Заболевания сердечно-сосудистой системы</b>	<b>34 (36,2%)*</b>	<b>31 (43,1%)*</b>	-
<i>Варикозное расширение вен нижних конечностей и/или наружных половых органов</i>	<i>18 (19,1%)*</i>	<i>21 (29,2%)*</i>	<i>1 (2,5%)</i>
<i>Артериальная гипотензия</i>	<i>10 (10,64%)</i>	<i>6 (8,33%)</i>	
<i>Артериальная гипертензия</i>	<i>6 (6,4%)</i>	<i>4 (5,6%)</i>	-
<b>Заболевания почек и мочевыделительной системы</b>	<b>16 (17,02%)*</b>	<b>12 (16,7%)*</b>	<b>1 (2,5%)</b>
<i>Хронический пиелонефрит</i>	<i>12 (11,74%)*</i>	<i>10 (13,9%)*</i>	<i>1 (2,5%)</i>
<i>МКБ</i>	<i>4 (4,26%)</i>	<i>2 (2,8%)</i>	-
<b>Наличие фенотипических признаков нДСТ</b>	<b>23 (24,5%)*</b>	<b>21 (29,2%)*</b>	-
<b>Заболевания опорно-двигательной системы</b>	<b>23 (24,5%)*</b>	<b>22 (30,6%)*</b>	<b>1 (2,5%)</b>
<b>Заболевания дыхательной системы и ЛОР-органов</b>	<b>12 (12,8%)</b>	<b>16 (22,2%)*</b>	<b>3 (7,5%)</b>

## Продолжение таблицы 2.2

<b>Хронический тонзиллит</b>	<b>8 (7,69%)</b>	<b>8 (11,1%)</b>	<b>3 (7,5%)</b>
<b>Хронический бронхит</b>	<b>4 (3,85%)</b>	<b>8 (11,1%)</b>	-
<b>Заболевания органов пищеварительной системы, печени и желчного пузыря</b>	<b>21 (22,3%)*</b>	<b>20 (27,8%)*</b>	<b>3 (7,5%)</b>
<i>Хронический гастрит</i>	<i>12 (10,6%)*</i>	<i>11 (15,3%)*</i>	<i>1 (2,5%)</i>
<i>Хронический колит</i>	<i>9 (9,6%)*</i>	<i>9 (12,5%)*</i>	-
<i>Дискинезия желчевыводящих путей</i>	<i>10 (9,6%)</i>	<i>8 (10%)</i>	<i>2 (5,0%)</i>
<b>Астигматизм</b>	<b>23 (24,5%)</b>	<b>27 (37,5%)*</b>	<b>1 (2,8%)</b>
<b>Миопия</b>	<b>31 (33,0%)</b>	<b>36 (50,0%)*</b>	<b>1 (2,8%)</b>
<i>- высокой степени</i>	<i>8 (25,8% от 31 пациентки с миопией)</i>	<i>17 (47,2% от 36 пациенток с миопией)*</i>	-

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , различия между подгруппами основной группы и контрольной достоверны

Как видно из данных, представленных с таблице, у пациенток с ПМК и ИЦН также достоверно чаще по сравнению с группой женщин только с ПМК выявлялись варикозное расширение и варикозная болезнь вен нижних конечностей (29,2% против 19,1%; OR=1,739, CI=0,844-3,581), заболевания дыхательной системы (22,2% против 12,8%; OR=1,952, CI=0,858-4,442); миопия (50,0% против 33,0%, OR=2,032, CI=1,081-3,820). Миопия высокой степени отмечалась у 17 из 36 женщин подгруппы ПМК и ИЦН, и лишь у 8 из 31 (25,8%) женщин подгруппы с ПМК без ИЦН. Астигматизм также чаще отмечался в подгруппе Б - 37,5% против 24,5% в подгруппе А [OR=1,852, CI=0,948-3,619].

При анализе паритета и акушерского анамнеза было установлено, что более половине женщин основной группы предстояли первые роды (84 (50,6%)), при этом первая беременность была только у 21 (25,0%) из них, а повторная - у 63 (75,0%); повторные роды предстояли в основной группе 82 (49,4%) женщинам. Количество повторнобеременных, но первородящих выше в подгруппе Б (ПМК в сочетании с ИЦН) - 40,3% против 36,2% в подгруппе с ПМК без ИЦН. В отличие от женщин с ПМК среди здоровых беременных было



больше повторнородящих 27 (67,5%) и повторнобеременных (31 (77,5%)), первородящих - 13 (32,5%), первобеременных - 9 (22,%) (рисунок 2.2).

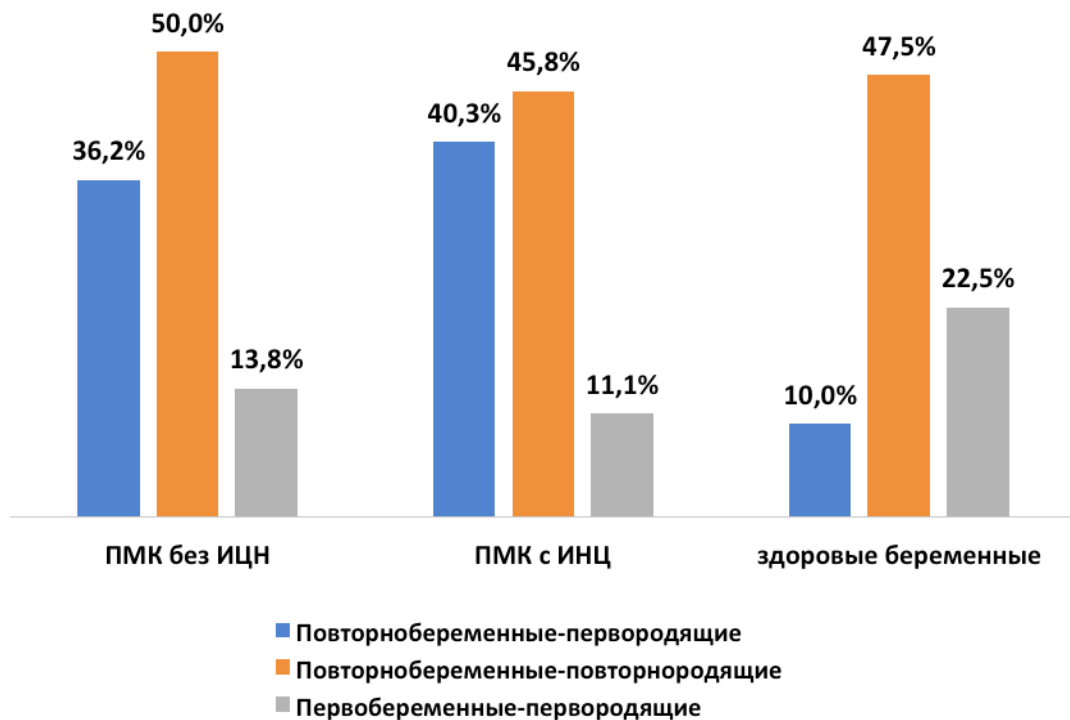


Рисунок 2.2 – Распределение беременных исследуемых групп по паритету

В основной группе искусственное прерывание беременности было в анамнезе у 46 из 145 повторнобеременных (31,7%) пациенток; при этом прерывание в поздние сроки (пороки развития и ХА у плода) - у 5 (3,45%); самопроизвольный выкидыш - у 37 (25,5%) женщин; привычная потеря беременности отмечалась у 11 (7,6%), замершая беременность - у 23 (15,9%) пациенток. Преждевременные роды были у 36 (24,8%) женщин с ПМК.

Эктопическая (трубная) беременность была в анамнезе у 4 (2,8%) женщин с ПМК, антенатальная гибель плода - у 3 (2,1%), интранатальная - 2 (1,4%). По исследуемым группам данные результаты несколько отличались, что представлено в таблице 2.3.

Представленные в таблице данные показывают, что у беременных с ПМК и истмико-цервикальной недостаточностью, несмотря на то, что частота искусственного аборта, выкидыша, индуцированного позднего выкидыша,

неразвивающейся беременности, эктопической беременности не отличалась достоверно от женщин с ПМК без ИЦН, в структуре репродуктивных потерь чаще отмечаются 2 и более аборта (27,3% против 12,5% - в 2,18 раза), поздние выкидыши (41,2% против 30,0% - в 1,4 раза), преждевременных родов до 26 недель (60,0% против 37,5% - в 1,6 раза), в 2 раза чаще отмечались интранатальные потери (сверхранние ПР).

Таблица 2.3 - Анализ исходов предыдущих беременностей у женщин исследуемых групп

	<b>Основная группа А (ПМК без ИЦН) n=94</b>	<b>Основная группа Б (ПМК с ИЦН) n=72</b>	<b>Беременные без ПМК (n=40)</b>
<b>Искусственные аборт</b>	<b>24 (25,5%)</b>	<b>22 (30,6%)</b>	<b>2 (5,00%)</b>
<i>1*</i>	<i>21 (87,5%)</i>	<i>16 (72,7%)</i>	<i>2 (100%)</i>
<i>2 и более*</i>	<i>3 (12,5%)</i>	<i>6 (27,3%)</i>	<i>0</i>
<b>Индукцированный выкидыш</b>	<b>3 (3,2%)</b>	<b>2 (2,8%)</b>	<b>0</b>
<b>Самопроизвольный выкидыш</b>	<b>20 (21,3%)</b>	<b>17 (23,6%)</b>	<b>1 (2,5%)</b>
<i>Ранний*</i>	<i>14 (70,0%)*</i>	<i>10 (58,8%)</i>	<i>1 (100,0%)</i>
<i>Поздний*</i>	<i>6 (30,0%)</i>	<i>7 (41,2%)*</i>	<i>0</i>
<b>Привычное невынашивание</b>	<b>6 (6,4%)</b>	<b>5 (6,94%)</b>	
<b>Ретрохориальные гематомы при предыдущих беременностях</b>	<b>12 (12,8%)</b>	<b>16 (22,2%)*</b>	<b>0</b>
<b>Неразвивающаяся беременность</b>	<b>14 (14,9%)</b>	<b>12 (16,7%)</b>	<b>1 (2,5%)</b>
<i>1*</i>	<i>10 (71,4%)</i>	<i>7 (58,3%)</i>	<i>1 (100%)</i>
<i>2 и более*</i>	<i>4 (28,6%)</i>	<i>5 (41,7%)*</i>	<i>0</i>
<b>Эктопическая беременность</b>	<b>2 (2,1%)</b>	<b>2 (2,5%)</b>	<b>0</b>
<b>Исмико-цервикальная недостаточность</b>	<b>11 (11,7%)</b>	<b>18 (25,0%)*</b>	<b>0</b>
<b>Преждевременные роды</b>	<b>16 (17,0%)</b>	<b>20 (27,8%)*</b>	<b>2 (5,71%)</b>
<i>до 26 нед*</i>	<i>6 (37,5%)</i>	<i>12 (60,0%)</i>	<i>0</i>
<i>27-36<sup>+6</sup> нед*</i>	<i>10 (62,5%)</i>	<i>8 (40,0%)</i>	<i>2 (100%)</i>
<b>Анте- и интранатальная гибель плода</b>	<b>2 (2,1%)</b>	<b>3 (4,2%)</b>	<b>0</b>

Примечание: \* - процент рассчитан из числа пациенток с данным осложнением.

Следует обратить внимание на большую частоту ретрохориальных гематом (22,24 против 12,8% - в 1,73 раза) в группе женщин с ПМК и ИЦН.

Из других осложнений предыдущих беременностей отмечались ранний токсикоз, преэклампсия, плацентарная недостаточность, синдром замедления роста плода и др. (таблица 2.4).

Из данных, изложенных в таблице, виден тот факт, что при сравнении частоты различных акушерских осложнений в предыдущую беременность у пациенток с ПМК и истмико-цервикальной недостаточностью достоверно чаще отмечались СЗРП (23,6% против 12,8% у женщин с ПМК без ИЦН - в 1,84 раза), нарушения кровотока в фетоплацентарной системе (23,6% против 17,0% - в 1,4 раза), ПН (26,4% против 18,1% - в 1,46 раза), умеренная преэклампсия (25% против 13,8% - в 1,81 раза).

Таблица 2.4 - Особенности и осложнения предыдущих беременностей у обследованных пациенток с ПМК

Осложнение беременности	Основная группа А (ПМК без ИЦН) n=94	Основная группа Б (ПМК с ИЦН) n=72	Беременные без ПМК (n=40)
Ранний токсикоз	28 (29,8%)	25 (34,7%)	3 (7,5%)
Замедление роста плода	12 (12,8%)	17 (23,6%)*	2 (5,0%)
Гемодинамические нарушения в фетоплацентарной системе	16 (17,0%)	17 (23,6%)*	3 (7,5%)
Плацентарная недостаточность, дистресс плода	17 (18,1%)	19 (26,4%)*	3 (7,5%)
Умеренная преэклампсия	13 (13,8%)	18 (25,0%)*	1 (2,5%)
Тяжелая преэклампсия	3 (3,2%)	3 (4,2%)	0

Частота раннего токсикоза и тяжелой преэклампсии не отличалась достоверно по исследуемым группам беременных с ПМК без или с истмико-цервикальной недостаточностью.

Операция кесарева сечения была проведена у 19 из 82 (23,2%) беременных с пролапсом митрального клапана, показаниями для абдоминального родоразрешения были: ОАГА (бесплодие, ЭКО), анатомически узкий таз, первичная и вторичная слабость родовой деятельности, преэклампсия, недоношенная беременность, неправильное положение плода, дистресс плода (рисунок 2.3).

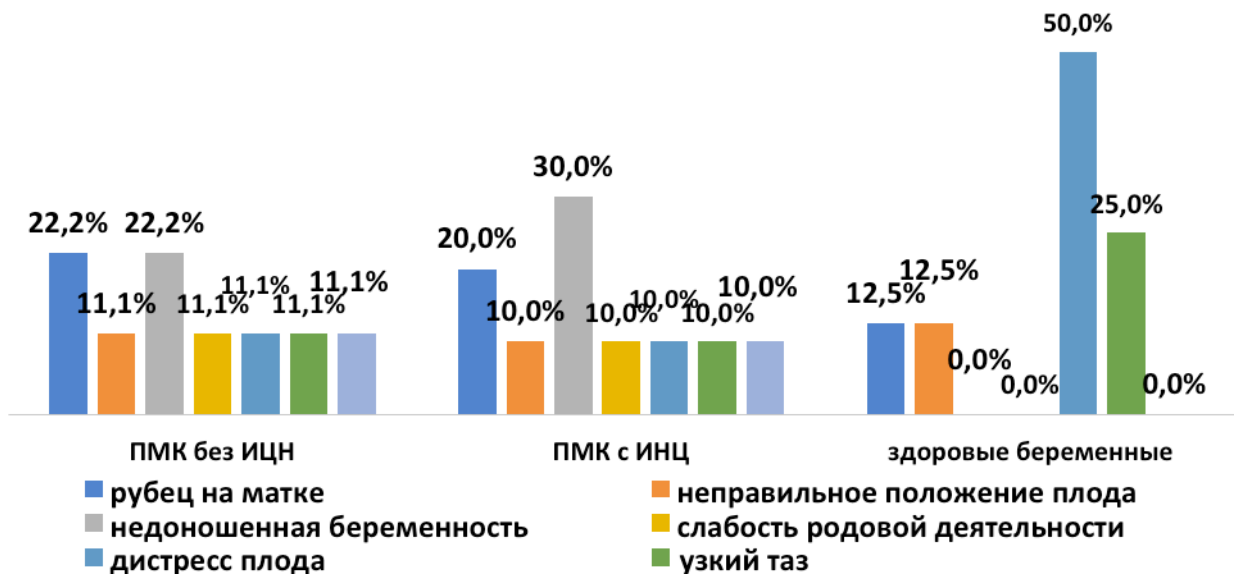


Рисунок 2.3 – Структура показаний к родоразрешению путем кесарева сечения в исследуемых группах

Ведущими показаниями к кесареву сечению у женщин с ПМК были рубец на матке и преждевременные роды 26-32 недели, причем последние чаще были одним из показаний при ПМК в сочетании с ИЦН при настоящей беременности.

Предыдущие роды произошли через естественные родовые пути в доношенном сроке у 63 (76,8%) из 82 повторнородящих женщин с пролапсом митрального клапана, и у 32 (80,0%) из 40 пациенток без ПМК. В среднем роды у женщин с ПМК произошли в 35,5 недель, без ПМК - в 39,3 недель. Средняя масса новорожденных составила при ПМК  $2262 \pm 342$  г, без ПМК -  $3425 \pm 295$  г. Оценка новорожденных по шкале Апгар составила  $7,5 \pm 0,5$  балла при ПМК у матери, без ПМК -  $8,5 \pm 0,5$  балла.

### 2.3 Методология и методы исследования

Для фиксации результатов проведенного клиничко-анамнестического и лабораторно-инструментального исследований состояния беременной, плода и новорожденного нами была разработана унифицированная карта. В разработанную индивидуальную карту внесены также данные из

сопроводительной медицинской документации, отражающей все проведенные женщине диагностические и лечебные мероприятия на амбулаторном и стационарном этапах, а также проведена выкипировка историй новорожденных родильного дома и Перинатального центра при ГКБ имени С.С. Юдина ДЗ г. Москвы.

Для достижения поставленной цели и решения выдвинутых задач нами применялись следующие клинические, лабораторные и инструментальные методы.

В рамках *клинического исследования* нами применялась оценка общего анамнеза, семейной отягощенности, наличия сопутствующей экстрагенитальной, особенно кардиальной патологии, гинекологических заболеваний, акушерских осложнений, данных репродуктивного анамнеза у всех включенных в исследование пациенток. Оценивались также результаты лабораторно-инструментального обследования женщин, данные о состоянии плода, показатели пренатального скрининга, проводилось обследование новорожденных в неонатальном периоде согласно общепринятым критериям в зависимости от гестационного возраста и потребности в проведении реанимационных мероприятий.

Оценка социально-демографического статуса включала возрастную характеристику беременных, социальный статус и уровень образования, семейное положение. При оценке медико-биологических параметров анализировали отягощенность соматическими заболеваниями, хроническими инфекциями, наследственность. Патологию репродуктивной системы выявляли при изучении особенностей менструальной функции; гинекологических заболеваний; инфекций, передающихся половым путем и нарушений микроценоза влагалища; методов терапии гинекологических заболеваний, в том числе, оперативных; наличия проблем с наступлением беременности; числа и исхода предыдущих гестаций; применяемых методов контрацепции. Внимание уделяли и путям наступления беременности, осложнений предыдущих и характеру течения данного гестационного

процесса, результатам проведенных в КДО роддома и по месту наблюдения по беременности пренатальных скринингов, соответствие программы дородового наблюдения принятым протоколам с учетом индивидуальных рисков. При наличии в анамнезе неблагоприятных репродуктивных исходов уточнялись особенности этиопатогнеза и сроки репродуктивных потерь.

Всем женщинам проводилась балльная оценка степени выраженности нДСТ (проявлением которой является и ПМК) по модифицированной нами таблице значимости клинических маркеров и лабораторно-инструментальных показателей Т.И. Кадуриной (2007).

Для большего удобства анализа и учета данных акушерского анамнеза мы применили вариант шкалы оценки выраженности нДСТ в баллах, предложенный Т.Ю. Смольновой (2003), в которой учитываются также данные акушерского-гинекологического анамнеза, дополнив ее критериями, предложенными Э.Ю. Амираслановым (2014). При сумме баллов более 10 частота акушерских осложнений существенно выше. Все беременные подгруппы Б (ПМК в сочетании с ИЦН) имели выраженность нДСТ более 10 баллов (принимая во внимание и данные акушерского анамнеза).

В рамках *кардиологического обследования* нами использовались: ЭКГ, СМЭКГ, ЭхоКГ. ПМК у обследованных нами пациенток рассматривался как малая аномалия сердца (при исключении синдрома ПМК (Земцовский Э.В. и соавт., 2013).

С целью оценки сократительной функции миокарда и кардиогемодинамических параметров беременных проводили эхокардиографию и доплерэхокардиографию на аппарате Voluson E6 с помощью секторального кардиального датчика 3-5 МГц по общепринятым методикам с учетом индивидуальных конституциональных параметров беременной.

Определение и оценка параметров ЦГ женщины производились при смещении датчика латеральнее и несколько ниже места визуализации митрального клапана (рисунок 2.4.). При получении УЗ изображения левого

желудочка измеряли его КД и КС диаметры и далее производили расчеты следующих показателей:

- объем полости левого желудочка (V) (Teichholz L и соавт., 1976):  
 $V = 7,0 / (2,4 + D) \cdot D$  (мл), где D - переднезадний размер левого желудочка в систолу или диастолу;
- ударный объем (УО) – количество крови, выбрасываемое в аорту в систолу, вычисляли по формуле:  $УО = V_{диаст} - V_{сисст}$  (мл)
- минутный или сердечный выброс левого желудочка:  $МО = УО_{лж} \cdot ЧСС$

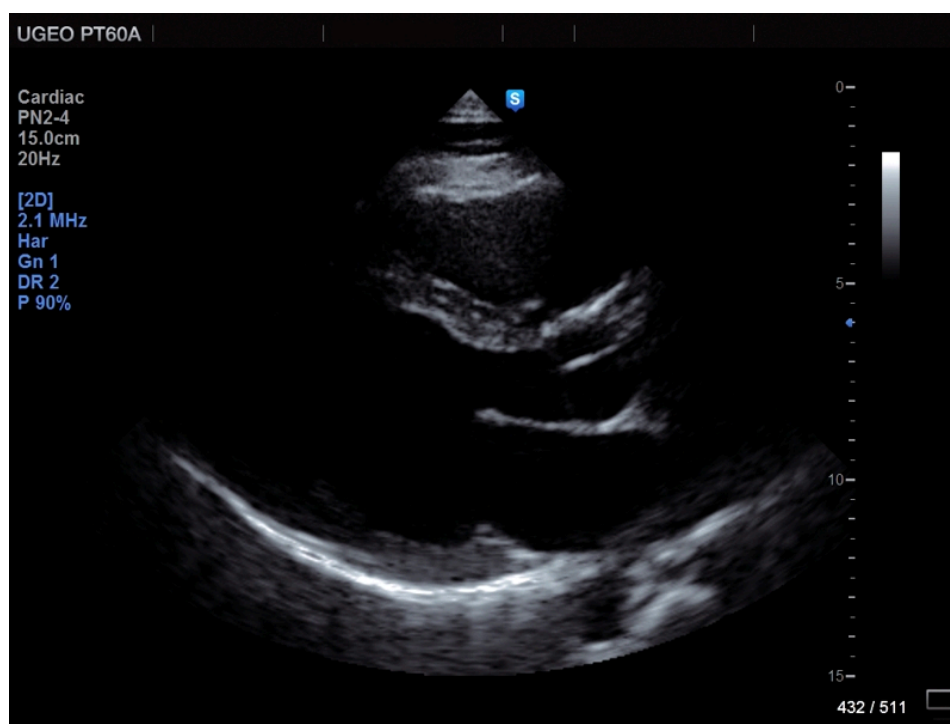


Рисунок 2.4 – Эхокардиографическое исследование беременной. Срез по длинной оси левого желудочка и расчет параметров центральной гемодинамики матери

Из показателей сократительной способности миокарда вычисляли (Мухарлямов Н.М., 1976; Титченко Л.И., 1985) – скорость циркуляции сокращения миокарда (MVCF):  $MVCF = (D_{диаст} - D_{сисст}) / D_{диаст} \cdot dt$  (с),

где dt - длительность периода сокращения.

Артериальное давление (систолическое или диастолическое) определялось методом Н.С. Короткова. Среднее артериальное давление определяли по формуле:  $САД = АД_{диаст} = 1/3 ПД$ ,

Где ПД - пульсовое давление ( $АД_{сисст} - АД_{диаст}$ )

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) вычисляли по формуле:  $ОПСС = (САД \cdot 60 \cdot 1330) / МО \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ , где 1330 - коэффициент перевода мм рт. ст. в дин/см<sup>2</sup>.

Ударный и минутный выброс пересчитывали с учетом площади поверхности тела беременной, вычисляя ударный индекс (УИ) и сердечный индекс (СИ).

Определение типов кровообращения производилось на основании значений УИ и СИ: эукинетический (УИ - от 24,7 до 61,6 мл/м<sup>2</sup>, СИ - от 2,4 до 5,0 л/мин/м<sup>2</sup>), гиперкинетический (УИ > 61,6 мл/м<sup>2</sup>, СИ > 5,0 л/мин/м<sup>2</sup>), гипокинетический (УИ < 24,7 мл/м<sup>2</sup>, СИ < 2,4 л/мин/м<sup>2</sup>) (Стрижаков А.Н., Мусаев З.М., 2005).

Особенности состояния фетоплацентарной системы и параметры маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотоков исследовали с помощью аппарата Voluson Е6 снабженного вагинальным датчиком (5-7 МГц) и секторального датчиков 3-5 МГц по общепринятым методикам с использованием перцентильных кривых фетометрических (БПР, ОГ, ОЖ, ДБ, ДП, определение индексов ОГ/ОЖ и ДБ/ОЖ) и доплерометрических параметров (кровооток в АП, МА и СМА плода). При проведении ультразвукового сканирования в I триместре проводили оценку эмбриона и экстраэмбриональных структур согласно общепринятым протоколам, в том числе с определением маркеров хромосомопатий и пороков развития. Во II триместре помимо скринингового исследования проводили поиск малых аномалий развития, в том числе кардиальных, оценивали кровотоки в маточных артериях, артерии пуповины и СМА плода, определяли церебро-плацентарное отношение.

Ультразвуковая оценка плаценты производилась по следующим параметрам: локализация, толщина и структурность по общепринятым методикам. Оценка объема околоплодных вод производилась путем вычисления индекса амниотической жидкости (ИАЖ).



Лечение всех выявленных осложнений гестации и экстрагенитальных заболеваний у беременных всех групп проводилось согласно Приказу МЗ РФ №572н и в соответствии с принятыми Клиническими рекомендациями.

Помимо клинико-anamnestического обследования беременных изучаемых групп, вышеописанного кардиологического обследования, эхографически-доплерометрического исследований проводились и специфические лабораторные тесты, позволяющие уточнить патогенез акушерских осложнений при ПМК и разработать траекторию ведения пациенток:

- исследование генетических полиморфизмов, ответственных за синтез и структурирование СТ у обследуемых беременных при наличии пролапса митрального клапана (COL1a1, Col3A1, END1, ESR1, ESR2, LAMC1, MMP1, MMP3, MMP9) и определение их значимости в развитии осложнений беременности и родов при ПМК («ПФ-биочип (Фибр)») (таблица 2.5);

Таблица 2.5 - Перечень исследованных полиморфизмов генов, ответственных за синтез и структурирование соединительной ткани

<b>Ген</b>	<b>Кодируемый белок</b>	<b>Полиморфизм</b>	<b>Локализация</b>
COL1a1	альфа-1 цепь белка коллагена 1 типа	c.104 - 441G>T	Intron 1
Col3A1	альфа-1 цепь белка коллагена 3 типа	c.2092G >A	Ala698Thr
END1	эндотелин I	G5665T	Lys198Asn
ESR1	рецептор эстрогена 1	c.453-397T>C	
ESR2	рецептор эстрогена 2	A+1730G	
LAMC1	ламнин, гамма 1	-2204C>T	promotor
MMP1	Матриксная металлопротеиназа 1	-1719delG	promotor
MMP3	Матриксная металлопротеиназа 3	1171dupA(5A/6A)	promotor
MMP9	Матриксная металлопротеиназа 9	836A>G	Gln279Arg

- эхографическая и доплерометрическая оценка состояния шейки матки у беременных с пролапсом митрального клапана, причем пациенток с диагностированной ИЦН отнесли в подгруппу Б (ПМК и ИЦН); стандартная оценка проводилась в сроки 11-13<sup>+6</sup> недель беременности, 18-21 недель, 24, 28 и 32 недели гестации;
- мониторингирование кардиальной функции плода и сократительной активности матки;
- клиничко-лабораторное обследование и оценка состояния родившихся детей.

УЗИ оценку шейки матки проводили с учетом Клинических рекомендаций «Истмико-цервикальная недостаточность» МЗ РФ, 2018.

При проведении ультразвукового исследования шейки матки отмечали направление цервикального канала (прямой, изогнутый), ее общую длину, длину сомкнутой части, ширину, передний и задний шейечные углы (рисунок 2.5, 2.6).

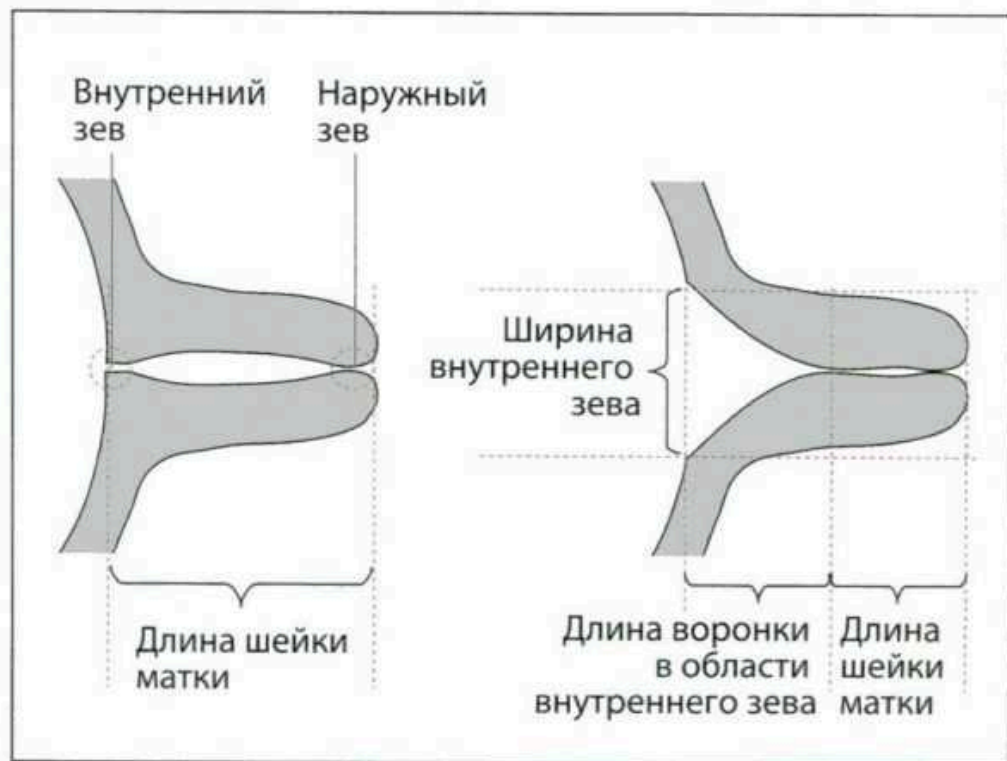


Рисунок 2.5 – Схематичное изображение измерения шейки матки при истмико-цервикальной недостаточности

Кроме того, оценивали состояние цервикального канала и его расширение («funneling»). Передний и задний шейчные углы измеряли по стандартной методике: после выведения шейки матки в сагиттальном сечении с помощью калиперов проводили 2 линии: одну - по оси цервикального канала от наружного зева до внутреннего, вторую - от внутреннего зева вдоль передней и задней стенок матки (рисунок 2.6).

Нами также проводилось доплерометрическое исследование кровотока в цервикальных артериях. Исследование шейки матки проводили по общепринятой методике в соответствии с рекомендациями ISUOG и Клиническими рекомендациями «Истмико-цервикальная недостаточность» МЗ РФ (2018), доплерометрию проводили после визуализации шейки в В-режиме трансвагинально. В нисходящей ветви маточной артерии отмечаются более низкие значения поковой систолической скорости кровотока (в среднем 12 см/с) по сравнению с ее основным стволом. Интересен тот факт, что скоростные характеристики тока крови и показатели сопротивления в сосудах шейки и тела матки практически одинаковы. Использование цветового режима позволяет четко оценить расположение экстра- и интрамукулярных цервикальных артерий (рисунок 2.7).

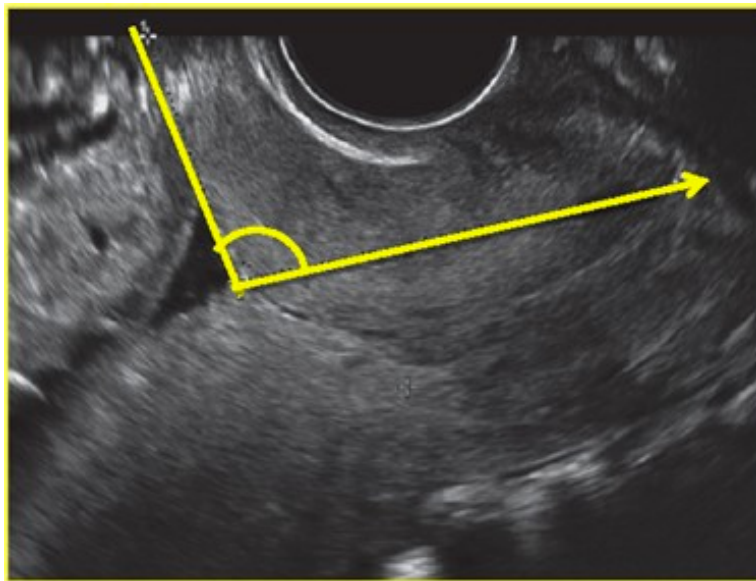


Рисунок 2.6 – Схематичное изображение измерения переднего угла шейки матки

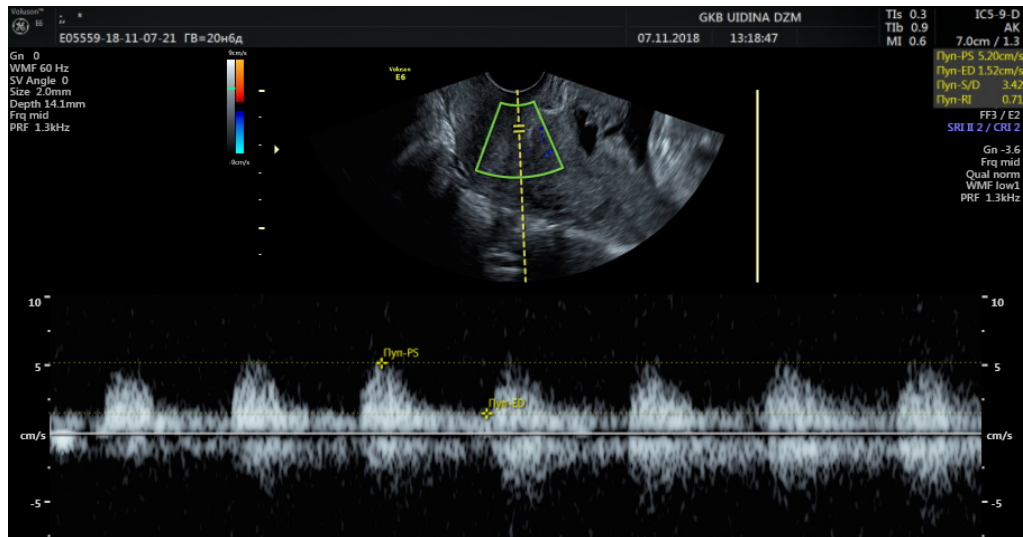


Рисунок 2.7 – Допплерометрическое исследование кровотока в интрамукулярных цервикальных артериях

Крдиотокографическое исследование проводили начиная с 28 недель гестации в плановом порядке (при госпитализации беременной в акушерский стационар - с 22 нед), с помощью фетальных мониторов Hewlett Packard Series 50 XM и General Meditech G6B plus. Анализ КТГ проводили в соответствии с рекомендациями FIGO (2015) (оценивали базальную частоту сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, т.е. амплитуду и частоту мгновенных осцилляций, а также число акцелераций, количество и характер децелераций. Оценивали также нестрессовый тест, проводя параллельно запись двигательной активности плода; обращали внимание также на тонус матки и ее сократительную активность.

Оценка морфометрии и общего состояния новорожденного проводилась стандартно. Проводили оценку по шкале Апгар, определяли вес новорожденного, его рост, окружность головы и грудной клетки и соответствие данных параметров гестационному сроку, регистрировали длительность пребывания в отделениях родильного дома и дальнейший исход раннего неонатального периода (выписка, перевод на второй этап выхаживания новорожденных). Для выявления маловесных новорожденных использовали стандартные критерии.

***Статистический анализ полученных результатов.*** Статистический анализ проводился на ПК с помощью статистических программ (STATISTICA 64 bit for Windows, а также статистических функций программы Microsoft Office Excel 2016) и калькуляторов сайта Medstatistic.ru. Оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой совокупности проводили методом  $\chi^2$  Пирсона и методом Фишера. Различия в частотах считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  (95% уровень значимости). Определяли относительный риск.

При нормальном распределении сравнение средних значений проводили с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок при сравнении двух групп.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Кардиогемодинамические показатели у беременных с пролапсом митрального клапана на протяжении гестации

Исследования гемодинамики у беременных проводилось путем исследования параметров ЭКГ, измерения артериального давления, частоты сердечных сокращений, а также путем анализа кардиогемодинамических параметров при проведении эхокардиографии.

У обследованных 166 беременных основной группы с пролапсом митрального клапана были выявлены также функциональные кардиологические нарушения. Эти изменения встречались в каждой подгруппе, как с ИЦН, так и без нее. Функциональные нарушения работы сердца регистрировали с помощью эхокардиографии и Холтеровского суточного мониторирования ЭКГ. Нарушения ритма сердца нами были выявлены у 97 (58,4%) беременных с ПМК; при этом в подгруппе А (ПМК без ИЦН) - у 46 (48,9%), в подгруппе Б (ПМК с ИЦН) - у 51 (70,8%) [OR=2,534, CI=1,324-4,852].

Среди 97 беременных основной группы с пролапсом митрального клапана в сочетании с функциональной кардиальной патологией нами было выявлено следующее: синусовая тахикардия (33 (34,02%)), пароксизмальное увеличение ЧСС (4 (4,1%)), синусовое замедление сердечного ритма (3 (3,1%)), нарушение работы водителя ритма (15 (15,5%)), миграция водителя ритма (8 (8,2%)), блокада ножки пучка Гиса (20 (20,6%)); сочетанные нарушения выявлены у 14 женщин (14,4%) (рисунок 3.1). В контрольной группе синусовая тахикардия была выявлена лишь у 3 из 40 (7,5%) беременных, причем появлялась в III триместре и не превышала 100 уд/мин. Остальных функциональных изменений в этой группе выявлено не было.

Распределение беременных с пролапсом митрального клапана подгрупп А и Б по частоте функциональных кардиальных нарушений представлено на диаграмме (рисунок 3.2).

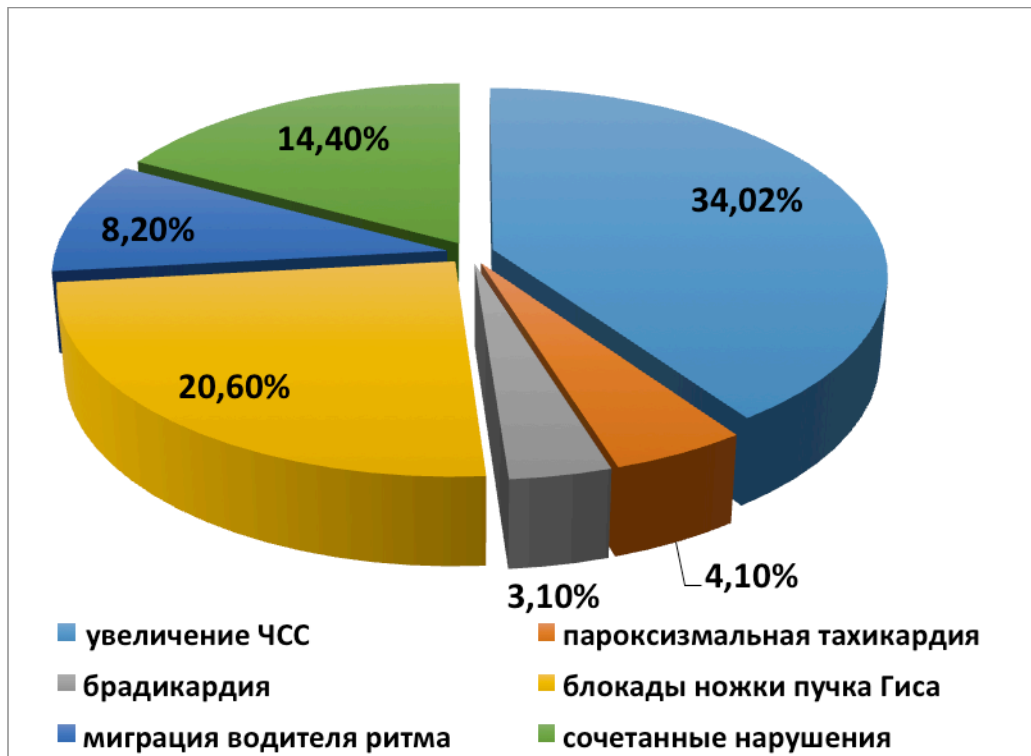


Рисунок 3.1 – Функциональные кардиальные изменения у беременных с ПМК

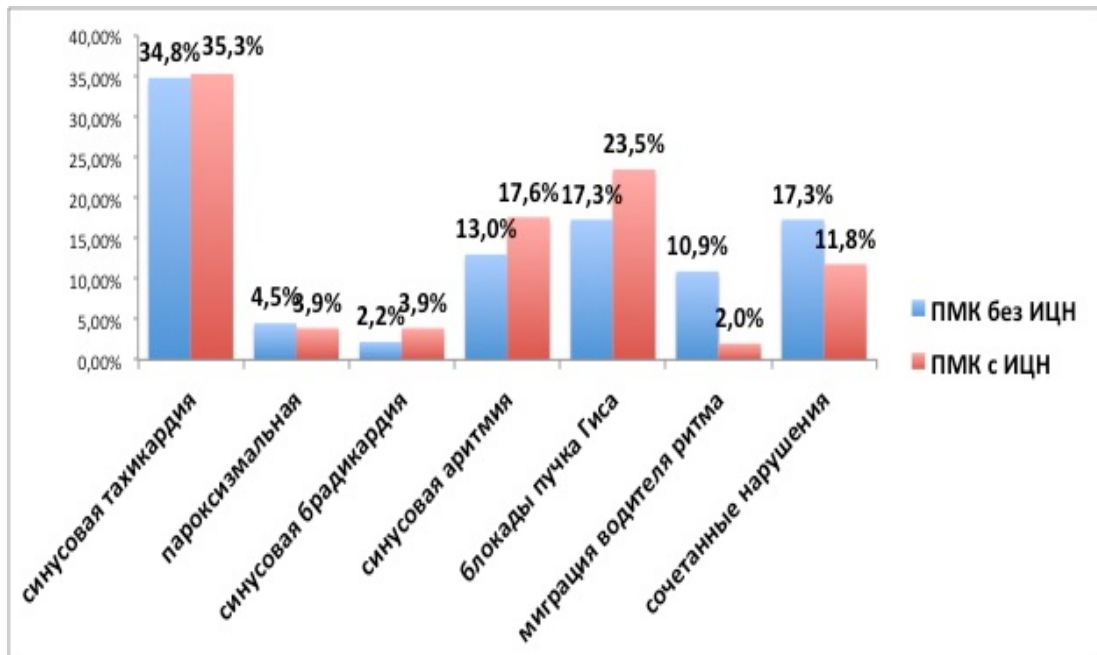


Рисунок 3.2 – Распределение обследованных беременных подгрупп А и Б по частоте выявления различных функциональных нарушений деятельности сердца

Представленные на диаграммах данные наглядно демонстрируют, что в подгруппе Б (ПМК с ИЦН) среди функциональных нарушений чаще отмечались синусовая аритмия, блокады ножек пучка Гиса, синусовая тахикардия и реже - миграция водителя ритма.

Помимо данных о ПМК и степени митральной регургитации при эхокардиографическом обследовании мы провели оценку наличия сопутствующих соединительнотканых аномалий сердца (рисунок 3.3).

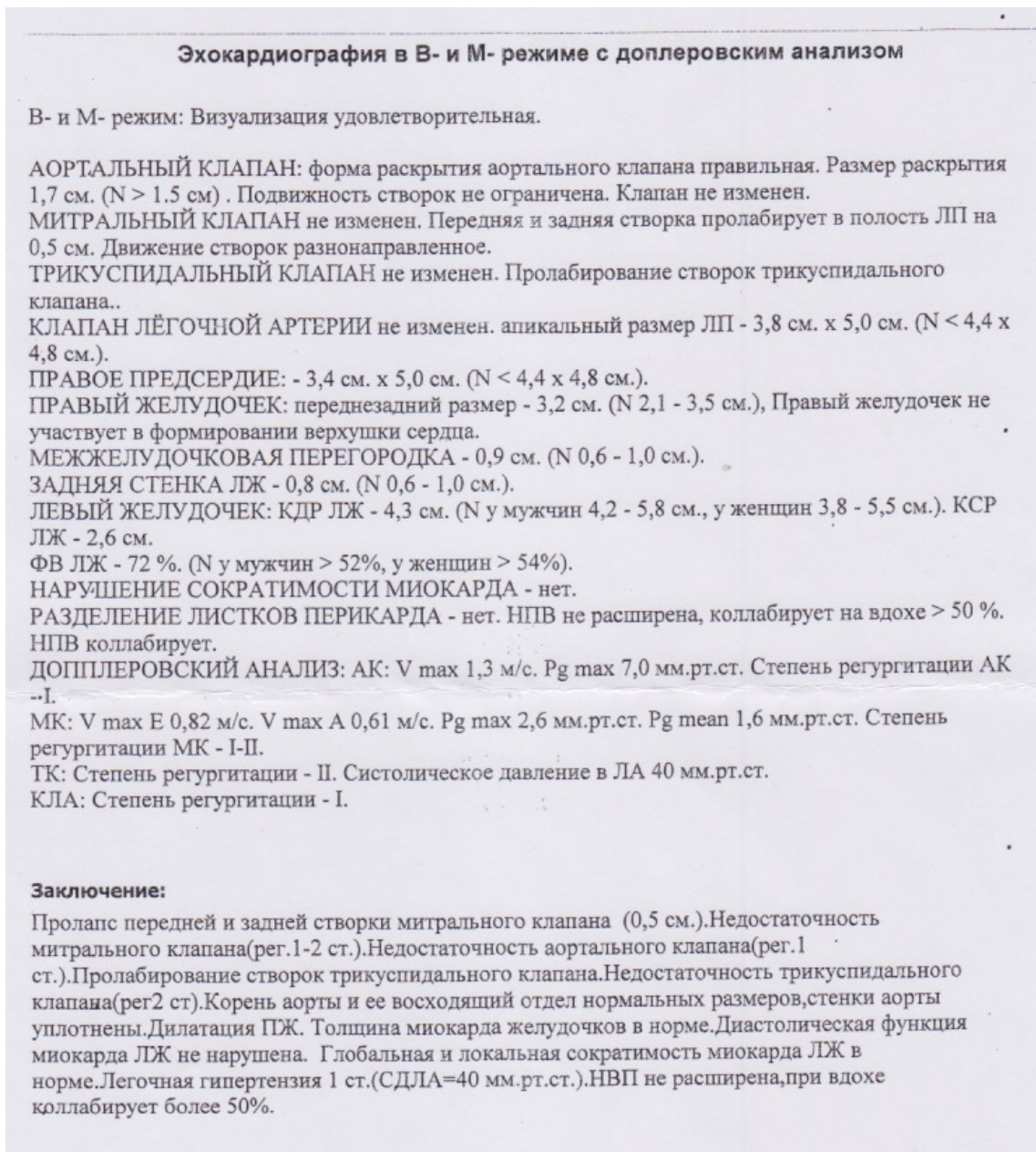


Рисунок 3.3 – Эхокардиографическое заключение у беременной с ПМК и сопутствующими кардиоваскулярными проявлениями нДСТ



Сопутствующие соединительнотканые кардиальные аномалии (малые аномалии сердца) у обследованных нами пациенток с ПМК распределились следующим образом (рисунок 3.4). В подгруппе ПМК в сочетании с ИЦН сопутствующие аномалии нами были выявлены в 76,4% (55 беременных), а в подгруппе ПМК без ИЦН - только в 60,6% (57 беременных) наблюдений.

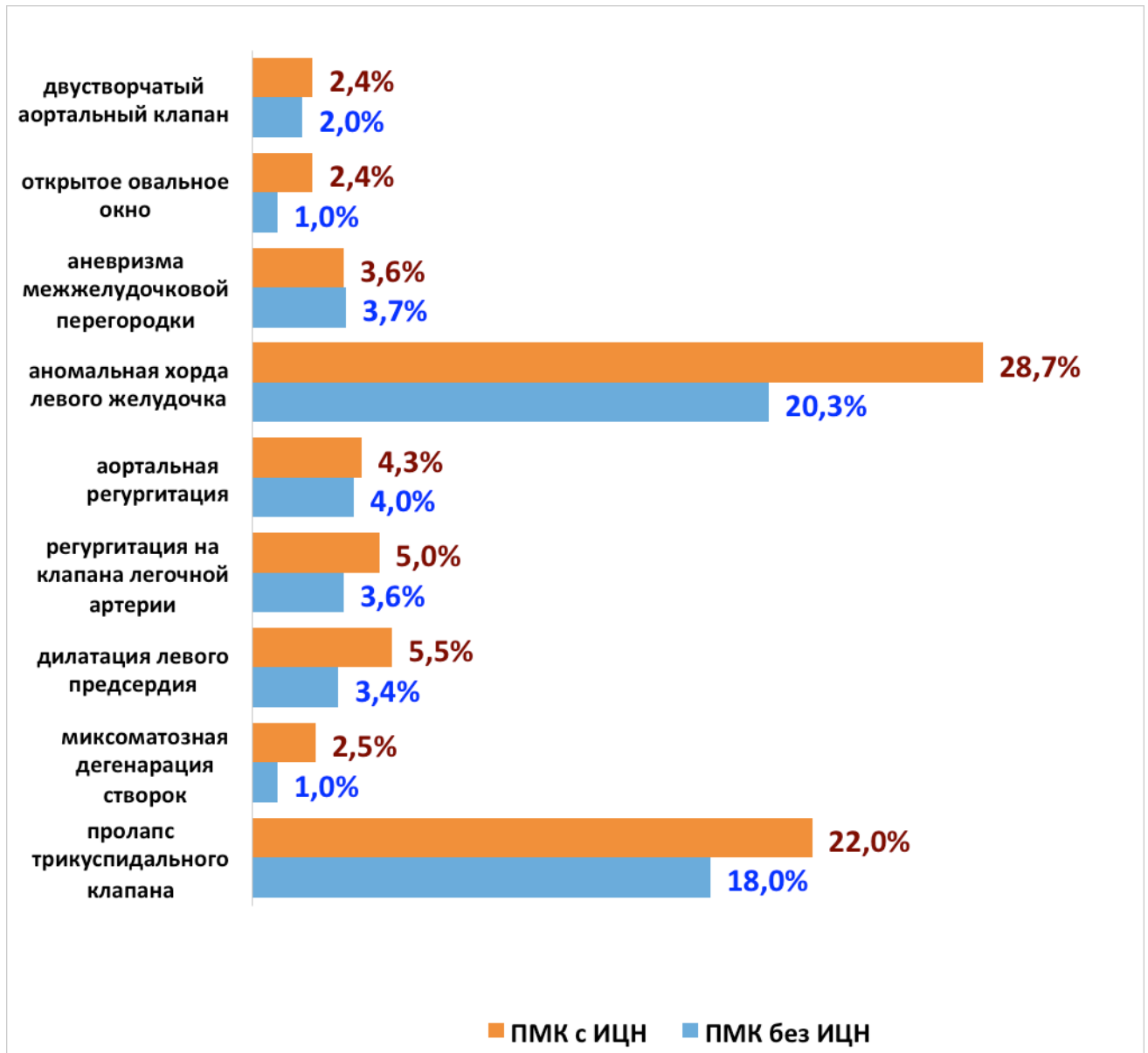


Рисунок 3.4 – Частота выявления при ЭхоКГ сопутствующих кардиальных аномалий у женщин с пролапсом митрального клапана

Как видно из таблицы, у женщин с сочетанием ПМК и ИЦН нами чаще выявлялись: миксоматозная дегенерация створок МК, дополнительные или

аномальные левожелудочковые хорды, левопредсердная дилатация, сопутствующий пролапс трикуспидального клапана.

Повышенная потребность в оксигенации и увеличение ОЦК при беременности, а также физиологическая гемодилюция при беременности приводят к повышению нагрузки на кардиоваскулярную систему. Вариабельность ЧСС, АД, периферического сопротивления сосудов, обусловлены помимо действия других регулирующих факторов, дисфункцией симпатoadреналовой системы.

Для поределения параметров кардиогемодинамики нами также было выполнено эхокардиографическое обследование. Результаты данного обследования пациенток с пролапсом митрального клапана без или с ИЦН представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Результаты эхокардиографического обследования женщин с ПМК без/с ИЦН (подгруппа А/Б) в зависимости от срока беременности

Гемодинамический показатель	Срок беременности, нед				
	11-14	18-21	24-28	29-34	35-41
<b>ЧСС, уд/мин</b>					
группа без ИЦН	80,3±12,6	84,1±11,2	85,6±11,7	86,1±9,2	86,4±10,2
группа с ИЦН	76,4±8,8	80,6±9,4	84,1±10,2	89,6±8,3*	90,6±8,3*
<b>АД сист, мм рт. ст.</b>					
группа без ИЦН	98,5±8,5*	93,5±8,5*	91,6±7,3*	88,9±8,6*	90,6±8,9*
группа с ИЦН	112,3±6,6**	101,2±12,8	93,1±7,7*	87,5±8,5*	87,2±7,4*
<b>АД диаст, мм рт.ст.</b>					
группа без ИЦН	64,5±7,5*	61,2±5,4*	62,6±5,3*	60,5±6,5*	56,2±4,4*
группа с ИЦН	74,4±8,8**	67,6±8,6	60,5±7,5*	55,5±6,5*	52,8±5,2*
<b>АД среднее, мм рт. ст.</b>					
группа без ИЦН	75,2±5,4*	72,6±5,3*	71,6±6,3*	69,1±4,9*	68,2±3,8*
группа с ИЦН	87,7±7,3	79,5±4,8*	70,7±4,8*	63,6±3,3*	63,3±3,1*
<b>Минутный объем, л/мин</b>					
группа без ИЦН	6,17±0,14*	6,61±0,25*	7,44±0,28	7,50±0,23	7,74±0,27
группа с ИЦН	6,22±0,21*	6,71±0,17*	7,02±0,21*	7,65±0,18	7,68±0,18

Продолжение таблицы 3.1

<b>Сердечный индекс, л/мин/м<sup>2</sup></b>	2,55±0,35	2,59±0,21*	2,44±0,28*	2,41±0,23*	2,42±0,21*
<b>группа без ИЦН</b>	2,78±0,31	2,81±0,23*	2,63±0,22*	2,48±0,31*	2,46±0,23*
<b>группа с ИЦН</b>					
<b>Ударный объем, мл</b>	76,8±7,4*	78,6±6,5*	86,9±7,4*	87,1±6,5*	89,6±6,3
<b>группа без ИЦН</b>	81,4±8,2	83,3±8,3	83,5±6,5*	85,4±9,4*	84,8±5,4*
<b>группа с ИЦН</b>					
<b>Ударный индекс, мл/м<sup>2</sup></b>	36,5±9,1	38,9±7,6	39,5±6,1*	39,6±5,3*	39,7±8,7
<b>группа без ИЦН</b>	39,5±10,0	39,6±8,8	40,3±5,6*	40,9±6,3*	41,1±9,1
<b>группа с ИЦН</b>					
<b>КСО, мл</b>	38,4±6,7	38,8±5,4*	36,5±6,1*	37,5±6,5*	35,8±5,4
<b>группа без ИЦН</b>	43,1±11,4	42,1±12,3	39,6±9,3	36,4±8,8	35,2±5,4
<b>группа с ИЦН</b>					
<b>КДО, мл</b>	98,7±12,6*	96,3±10,6*	95,4±9,8*	95,4±10,8	96,5±8,5
<b>группа без ИЦН</b>	104,8±18,4	100,4±16,2	98,4±14,7	94,8±14,8	93,4±9,1
<b>группа с ИЦН</b>					
<b>MVCF, с<sup>-1</sup></b>	1,49±0,17	1,48±0,14*	1,47±0,21*	1,49±0,15*	1,48±0,12*
<b>группа без ИЦН</b>	1,41±0,21	1,37±0,15	1,42±0,19*	1,45±0,20*	1,47±0,17*
<b>группа с ИЦН</b>					
<b>ОПСС, дин•с/см<sup>-5</sup></b>	1206,6±87,9*	1001,6±91,3*	993,4±67,*	994,3±56,9*	1101,4±86,8*
<b>группа без ИЦН</b>	1435,2±108,2**	1429,8±105,8**	1442,9±79,6**	1302,6±106,3**	1405,6±103,6**
<b>группа с ИЦН</b>					

Примечание: \* -  $p < 0,01$  – достоверность разницы данных при физиологической беременности и ПМК

\*\* -  $p < 0,05$  – достоверность разницы данных в подгруппах

У беременных с ПМК без ИЦН (подгруппа А) нами были выявлена тенденция к сохранению стабильных конечно-диастолического и конечно-систолического объемов на протяжении беременности. Из данных в таблице при сроке 34 нед и более они достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ) от таковых беременных без ПМК, что говорит о компенсаторно-приспособительном возрастании насосной функции левого желудочка как ответ на прирост ОЦК у женщин даже с исходными нарушениями при ПМК.

Однако, данной закономерности у беременных с ПМК и ИЦН нами не отмечено, что может свидетельствовать о сниженной адаптивной реакции центральной гемодинамики матери при изменении внутрисердечного

кровотока, причем эти изменения выявлялись уже в первом триместре. К показателям, которые свидетельствуют о возрастании сократительной способности левого желудочка, как механизма адаптации у беременных с ПМК и ИЦН, нами было отмечено достоверное ( $p < 0,01$ ) увеличение скорости циркулярного укорочения (СЦУ) волокон миокарда. Величины ударного объема и сердечного индекса были ( $p < 0,01$ ) ниже, чем при неосложненной беременности на протяжении гестации у женщин с ПМК без ИЦН. А также у беременных с ПМК и ИЦН достоверно снижались с 19 и 24 недели соответственно. Снижение ударного индекса отмечается у женщин при ПМК в конце II - начале III триместров, а далее значения УИ достоверно не отличаются от нормальной беременности, то есть срабатывает адаптивно-приспособительный волюмический механизм. При рассмотрении структуры типов ЦМГ в исследуемых группах с пролапсом нами было получено следующее: гиперкинетический тип - у 11,7%, 6,9%; нормокинетический тип - у 43,6%, 27,8%, гипо- - у 44,7%, 65,3%, соответственно (рисунок 3.5).

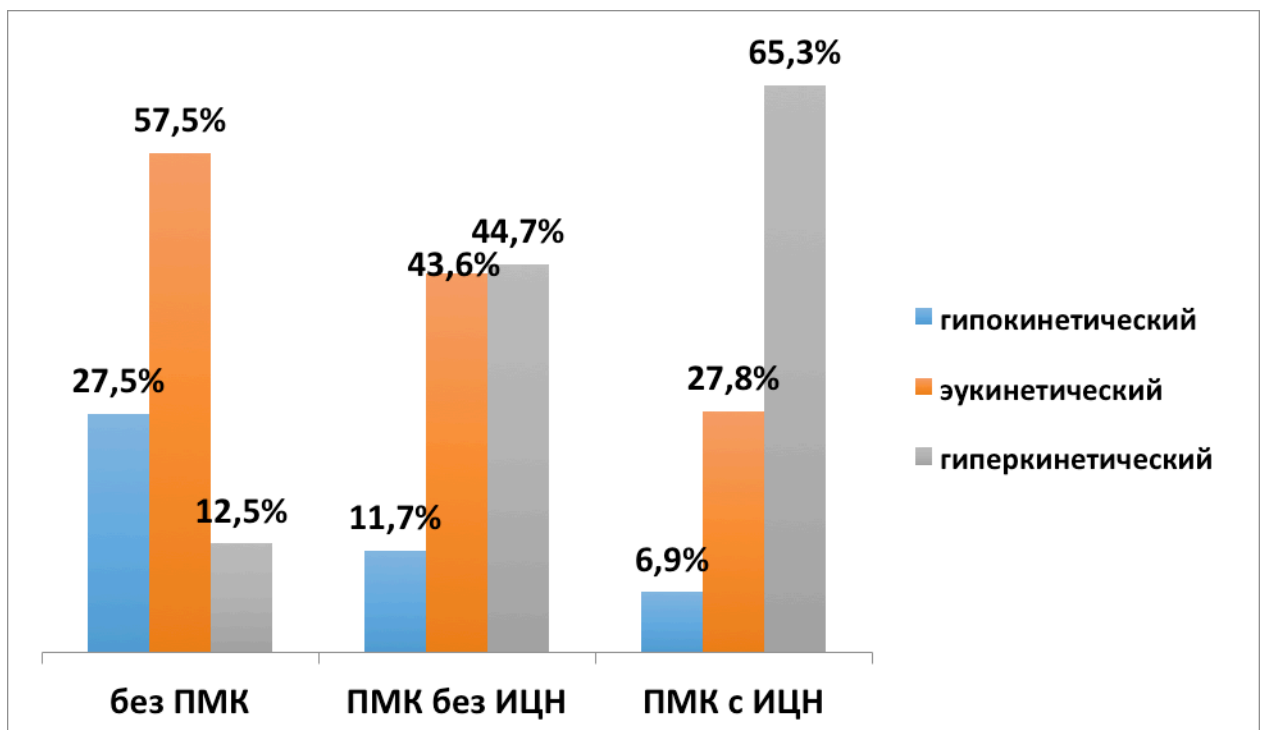


Рисунок 3.5 - Частота обнаружения трех типов ЦГ женщин во время гестации без пролапса митрального митрального клапана и с ПМК

Как видно из приведенных в диаграмме данных, у беременных подгруппы Б (ПМК с ИЦН) чаще наблюдаются изменения кардиогемодинамики в сторону преобладания гипокинетического типа ЦМГ (65,3% против 44,7%, в 1,46 раза чаще) и повышения ОПСС, что создает неблагоприятные гемодинамические предпосылки для формирования гипоксии плода, синдрома задержки его роста и преэклампсии.

Таким образом, при проведении нашего исследования были определены основные тенденции в изменении кардиогемодинамики беременной с пролапсом митрального клапана с/без ИЦН. На основании полученных нами данных может быть сделан вывод об имеющихся отклонениях в кровообращении матери при ПМК, особенно в сочетании с акушерскими осложнениями дисплазии соединительной ткани - истмико-цервикальной недостаточностью, отражающие компенсаторно-приспособительные механизмы, а также патологические изменения, являющиеся предпосылкой неблагоприятных исходов беременности (гипокинетический тип центральной гемодинамики с повышенным ОПСС).

### **3.2 Эхо- и доплерографические параметры фетоплацентарной системы у беременных с клапанной митральной патологией**

Для решения задачи оценки состояния фетоплацентарной системы у женщин с пролапсом митрального клапана нами были проведены эхо-доплерография фетоплацентарной системы у 206 беременных в сроки с 5-6 недель гестации (с момента установления маточной беременности) и до родоразрешения: 166 беременных с пролапсом митрального клапана (*основная группа*), и 40 пациенток без ПМК и других фенотипических и клинических признаков дисплазии соединительной ткани с неосложнённой беременностью (*контрольная группа*).

При проведении УЗИ в I триместре исследовали локализацию и размеры плодного яйца, особенности хориона и амниона, наличие и размер

желточного мешка, особенности строения и наличие тонуса миометрия, длину шейки матки, КТР и другие биометрические параметры эмбриона/плода. Во время эхографии изучали эмбрион и плод, выявляя маркеры хромосомных аномалий и пороки развития (таблица 3.2). Проводили доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, спиральных артериях, венозном протоке плода.

Таблица 3.2 - Результаты УЗИ I триместра, проведенного у беременных с ПМК

УЗИ признак	Основная группа подгруппа А (ПМК без ИЦН) n=94	Основная группа подгруппа Б (ПМК с ИЦН) n=72	p
Нормальные для срока гестации размеры плодного яйца	88 (93,6%)	70 (97,2%)	p>0,05
Предлежание хориона/плаценты	71 (75,5%)	57 (79,2%)	p>0,05
Ретрохориальная гематома	25 (26,6%)	24 (33,3%)	p>0,05
Отставание КТР эмбриона 7 и более дней	3 (3,2%)	2 (2,7%)	p>0,05
Аномалия хориона (гипоплазия, гиперплазия, гиперэхогенность)	16 (17,0%)	11 (15,3%)	p>0,05
Гипертонус миометрия	34 (36,2%)	46 (63,9%)	<i>p&lt;0,001</i>
Длина шейки матки ≤ 30 мм	9 (9,6%)	45 (62,5%)	<i>p&lt;0,001</i>
Аномалия амниона (многоводие, маловодие)	6 (6,4%)	4 (5,6%)	p>0,05
Изменения желточного мешка	7 (7,4%)	3 (4,2%)	p>0,05
Брадикардия плода 90 и менее уд/мин	6 (6,4%)	4 (5,6%)	p>0,05
Тахикардия плода 190 и более уд/мин	11 (11,7%)	5 (6,9%)	p>0,05

Как видно из табличных данных, в первом триместре в подгруппе Б (ПМК с ИЦН) по сравнению с подгруппой А достоверно чаще выявлялись лишь гипертонус миометрия (63,9% против 36,2%) и уменьшение длины шейки матки 30 мм и менее (62,5% против 9,6% соответственно - в 6,5 раз чаще). Но в случае укорочения шейки матки такая частота объяснима

рандомизацией женщин, так как далее в подгруппу Б мы включили женщин с диагностированной во втором триместре ИЦН. Таким образом, нами определена потенциальная возможность относительно раннего прогнозирования истмико-цервикальной недостаточности. Интересен тот факт, что нами была выявлена ретрохориальная гематома в 26,6% наблюдений в подгруппе А и в каждом третьем наблюдении в подгруппе Б. Практически не подвергается сомнениям тот факт, что ретрохориальная гематома является одним из маркеров ДСТ (Бакашвили Ш.Б., 2010; Амирасланов Э.Ю., 2014; Jana N., 2003).

Нами были исследованы также показатели ПИ в обеих МА в сроки до  $10^{+6}$  нед и  $11-13^{+6}$  нед. Значения, полученные нами, представлены в таблице 3.3. Как видно из них, показатели пульсационного индекса в МА у беременных обеих групп с ПМК не были выше средних нормативных показателей для срока гестации (рисунок 3.6.), причем и до  $10^{+6}$  нед, и в сроки проведения скрининга в I триместре.

Однако, в обеих подгруппах были пациентки с повышенными значениями ПИ в маточных артериях, и рассчитанным высоким риском ПЭ и СЗРП, которым был показан прием аспирина (ацетилсалициловой кислоты) 125-150 мг ежедневно до 36 нед. В подгруппе А женщин с данными показателями кровотока было 17 (18,1%), в подгруппе Б - 15 (20,8%).

Таблица 3.3 - Средние значения ПИ в МА в I триместре гестации

Срок беременности	ПИ норма (среднее значение)	ПИ подгруппа А ПМК без ИЦН	ПИ подгруппа Б (ПМК с ИЦН)
до $10^{+6}$ нед	1,68	1,98 $\pm$ 0,12*	2,11 $\pm$ 0,07*
11-13 <sup>+6</sup> нед	1,35	1,46 $\pm$ 0,09*	1,64 $\pm$ 0,08

Во II триместре проводили второй пренатальный скрининг с поиском пороков развития и маркеров ХА, проводили плацентографию, а также оценку кровотока в МА, АП, СМА и аорте плода. Также оценивали анатомию сердца

плода и наличие кардиальных маркеров ДСТ (гиперэхогенные фокусы, дополнительные хорды, нарушения ритма сердца плода).

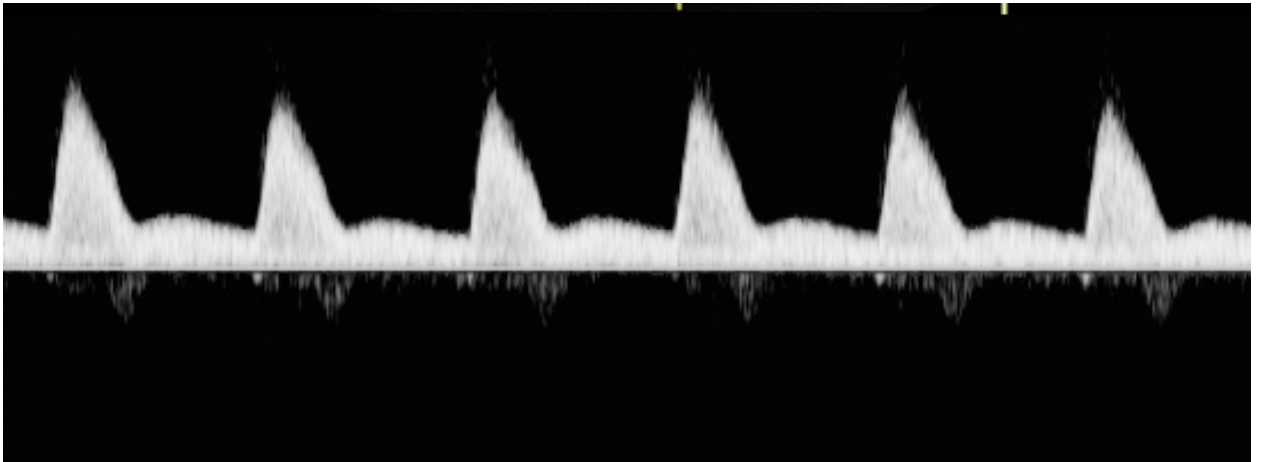


Рисунок 3.6 – Кривая скорости кровотока в маточных артериях в конце первого триместра гестации при высоком риске ПЭ и СЗРП у женщин с ПМК (ПИ 2,41, дикротическая выемка)

Нами были также проанализированы в дальнейшем на протяжении беременности особенности роста плода и соответствие его размеров сроку беременности и индивидуальной траектории роста, результаты оценки структурности плаценты и ее локализации, анализ доплера у обследованных беременных с ПМК. Особо оценивали эходопплерографические данные, являющиеся признаками ПН (таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Эходопплерографические данные, являющиеся признаками ПН у беременных с ПМК

УЗИ признак	Основная группа подгруппа А (ПМК без ИЦН) n=94	Основная группа подгруппа Б (ПМК с ИЦН) n=72	p
СЗРП ранняя форма (до 32 нед)	14 (14,9%)	11 (15,3%)	p >0,05
СЗРП поздняя форма (после 32 нед)	12 (12,8%)	13 (18,1%)	p >0,05
2-3 степень СЗРП	5 (5,3%)	5 (6,9%)	p >0,05
Преждевременное созревание плаценты	28 (29,8%)	25 (34,7%)	p >0,05
Маловодие	17 (18,1%)	14 (19,4%)	p >0,05
Многоводие	8 (8,5%)	5 (6,9%)	p >0,05



Продолжение таблицы 3.4

<b>Гиперэхогенные фокусы в желудочках сердца плода и др МАРС</b>	11 (11,7%)	9 (12,5%)	p > 0,05
<b>Нарушения сердечного ритма плода</b>	5 (5,3%)	5 (6,9%)	p > 0,05
<b>Гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод</b>	18 (19,1%)	22 (30,6%)	p > 0,05
<b>Декомпенсированная ПН</b>	2 (2,1%)	2 (2,8%)	p > 0,05

Из данных таблицы мы видим, что у женщин с ПМК диагностируются также малые аномалии развития сердца плода (11,7% в подгруппе А и 12,5% - в подгруппе Б) и фетальные аритмии (5,3% и 6,9% соответственно), причем независимо от того, есть ИЦН или нет. Это подтверждает тот факт, что существует определенная наследственная предрасположенность к нарушениям ремоделирования соединительной ткани, в том числе и в сердце. Наши данные согласуются с данными, полученными Э.Ю. Амираслановым (2014) и Ш.Ш. Бакашвили (2010), утверждающими, что «в структуре заболеваемости новорожденных при ПМК у матери и наличии других клинических признаков ДСТ чаще встречается внутриутробная гипотрофия (12,2%), а также повышена частота малых аномалий развития сердца (16,4%)».

С целью оценки состояния кровообращения в маточно-плацентарно-плодовой системе у беременных с ПМК нами исследовались индексы сосудистого сопротивления в маточных артериях и АП. У 18 (19,1%) беременных с ПМК без ИЦН и у 22 (30,6%) с ПМК и ИЦН были выявлены различные варианты нарушений кровотока в данной системе. При этом отмечались (таблица 3.5).

При рассмотрении структуры нарушений видно, что у женщин с сочетанием ПМК и ИЦН чаще выявляются нарушения кровотока в АП на фоне патологического спектра в МА по сравнению с пациентками только с ПМК (31,8% против 22,2%). Декомпенсированная ПН и нулевой или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины наблюдались практически с одинаковой частотой в обеих подгруппах.

Таблица 3.5 - Распределение вариантов нарушения кровотока в различных звеньях фетоплацентарной системы у беременных с ПМК

Степень нарушений кровотока	Нарушения кровотока в подгруппе А (ПМК без ИЦН) n=18	Нарушения кровотока в подгруппе Б (ПМК с ИЦН) n=22
Изолированные нарушения в маточных артериях	8 (44,4%)	8 (36,4%)
Изолированные в артерии пуповины	4 (22,2%)	5 (22,7%)
Нарушения кровотока в артерии пуповины на фоне изменений в МА	4 (22,2%)	7 (31,8%)
Нулевой или реверсный диастолический кровоток в АП	2 (11,2%)	2 (9,1%)

Результаты проведенной доплерометрии отражены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Показатели СДО и ИР в фетоплацентарной системе у беременных с ПМК (n=40)

Исследуемый сосуд	Срок беременности, нед				
	19-23	24-28	29-32	33-37	38-41
<b>МА</b>					
<b>СДО</b>	2,45±0,15*	2,42± 0,04*	2,41± 0,05*	2,44± 0,12*	2,43 ±0,16*
<b>ИР</b>	0,59±0,03*	0,59± 0,02*	0,58± 0,04*	0,57± 0,03*	0,56± 0,04*
<b>АП</b>					
<b>СДО</b>	5,23± 0,12*	4,69± 0,12*	4,24± 0,11*	4,03± 0,17*	3,40± 0,14*
<b>ИР</b>	0,81± 0,04*	0,79± 0,06*	0,76± 0,08*	0,74± 0,07*	0,68± 0,05*

\* - достоверность разницы при сравнении аналогичных показателей при неосложненной беременности.

В течение гестации динамические изменения происходят и в артериальном кровотоке плода, что обусловлено ростом и развитием всей кардиоваскулярной системы в целом и развитием органного кровотока в частности. Показатели доплерометрии кровотока в аорте и СМА плода, полученные нами, отображены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Показатели доплерометрии кровотока в аорте и средней мозговой артерии плода при плацентарной недостаточности и ПМК у матери (M±SD)

Срок беременности	Аорта плода		СМА	
	СДО	ИР	СДО	ИР
19-23 нед	6,7±0,28	0,85±0,05	6,4±0,15	0,84±0,06
24-27 нед	6,6±0,23	0,85±0,08*	4,8±0,13	0,79±0,07*
28-32 нед	6,3±0,18	0,84±0,06*	3,9±0,18	0,74±0,06*
33-37 нед	6,1±0,21	0,83±0,07*	3,1±0,15	0,68±0,08*
38-41 нед	5,9±0,15	0,83±0,04*	2,8±0,11	0,64±0,05*

Примечание: \* - достоверность разницы между аналогичными показателями при неосложненной беременности.

Дистресс плода диагностирован у 23 (24,5%) беременных с ПМК без ИЦН и у 25 (34,7%) пациенток с ПМК и ИЦН (в том числе в силу большей частоты преждевременных родов). В целом достаточно большая частота дистресса плода свидетельствует о выраженной гистоплацентарной патологии и маточно-плацентарном васкулярном компартменте, снижающими адекватное сроку функционирование плаценты, что обусловлено патологией ворсинчатого дерева, изменениями кардиогемодинамики матери с преобладанием гипокинтетического типа ЦМГ и повышенного ОПСС и плацентарной перфузии.

Таким образом, у беременных с пролапсом митрального клапана, особенно при наличии митральной регургитации и изменений ритма сердца, формирование фетоплацентарной системы происходит в условиях сниженной маточной перфузии, тканевой гипоксии, что является основой формирования плацентарной недостаточности. Плодовая гемодинамика, также реагирует на недостаточные волевические и оксигенационные характеристики материнского кровотока.

### 3.3 Эхографическая оценка состояния шейки матки у беременных с пролапсом митрального клапана

Для решения задачи определения ультразвуковых и доплерометрических характеристик состояния шейки матки у беременных с пролапсом митрального клапана нами проведена цервикометрия и исследование кровотока в интрамуральных артериях шейки матки у пациенток с ПМК. По данным анамнеза (ИЦН и ПР в анамнезе, 2 и более внутриматочных вмешательства, разрывы шейки матки в родах, роды крупным плодом) и по результатам цервикометрии уже в первом триместре нами была выделена подгруппа Б - истмико-цервикальная недостаточность (высокий риск ПР до 34 недель по данным пренатального скрининга) у женщин с ПМК. Если ИЦН обнаруживалась во II триместре эти пациентки также вошли в подгруппу Б. Всего в данной подгруппе было 72 беременные с ПМК.

Как видно из главы 3.2 длина шейки матки  $\leq 30$  мм в сочетании или без таковых с данными анамнеза была выявлена при проведении скрининга в сроки 11-13<sup>+6</sup> недель уже у 45 (62,5%) из 72 беременных (и у всех впоследствии подтверждена ИЦН), у остальных признаки ИЦН были выявлены во II-начале III триместрах в сроки от 18 до 32 недель. Распределение беременных по срокам выявления тенденции к ИЦН и непосредственно ИЦН представлены на диаграмме (рисунок 3.7). Принимая во внимание, что изначально группа формировалась как подгруппа ПМК с укорочением шейки матки и высоким риском ПР максимально высокий процент выявления ИЦН был в I триместре - 62,5%, далее по частоте сроки 18-20 недель (второй пренатальный скрининг - 11,1%) и сроки 24-28 недель (12,5%), как правило у женщин, которым проводили мониторинг состояния шейки матки. Однако у 2 из 9 женщин - признаки ИЦН были находкой при проведении УЗИ при госпитализации с угрожающими ранними

преждевременными родами. В этой связи, целесообразно было бы оставить мониторинг шейки матки в программе ведения беременных с ПМК, однако для более четкого обоснования такого мониторинга нужны еще данные анамнеза и генетические маркеры.

Оценка шейки матки в сроки от 14 до 32 недель проводилась по классическим канонам и согласно Клиническим рекомендациям «Истмико-цервикальная недостаточность» (Глава 2), а также по предложенным нами методикам.



Рисунок 3.7 – Распределение беременных по сроками выявления ИЦН и риска преждевременных родов

Оценка шейки матки в сроки от 14 до 32 недель проводилась по классическим канонам и согласно Клиническим рекомендациям «Истмико-цервикальная недостаточность» (Глава 2), а также по предложенным нами методикам.

При оценке длины шейки матки нами получены следующие данные. В подгруппе А средняя длина шейки матки в указанные сроки составила  $37,5 \pm 2,5$  мм (с колебаниями 28-43 мм), в подгруппе Б 18,8 мм (с колебаниями

3±23,4 мм) (рисунок 3.8 а, б). У повторнородящих в подгруппе А длина шейки матки была в среднем на 0,5 см меньше, в подгруппе Б - разницы выявлено не было.

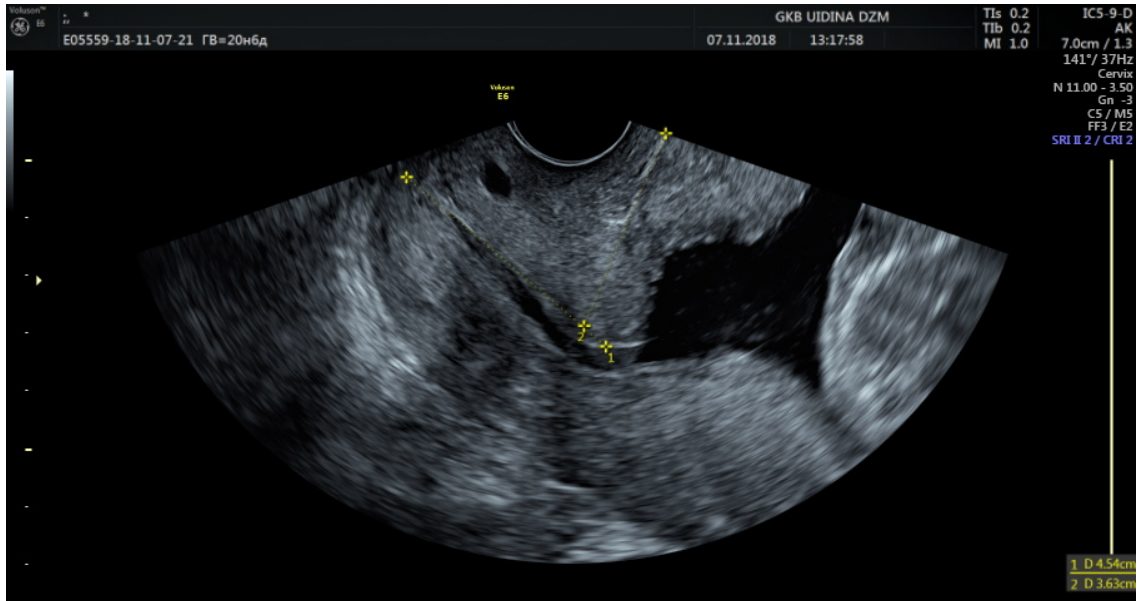


Рисунок 3.8 а - Оценка длины шейки матки в подгруппе А

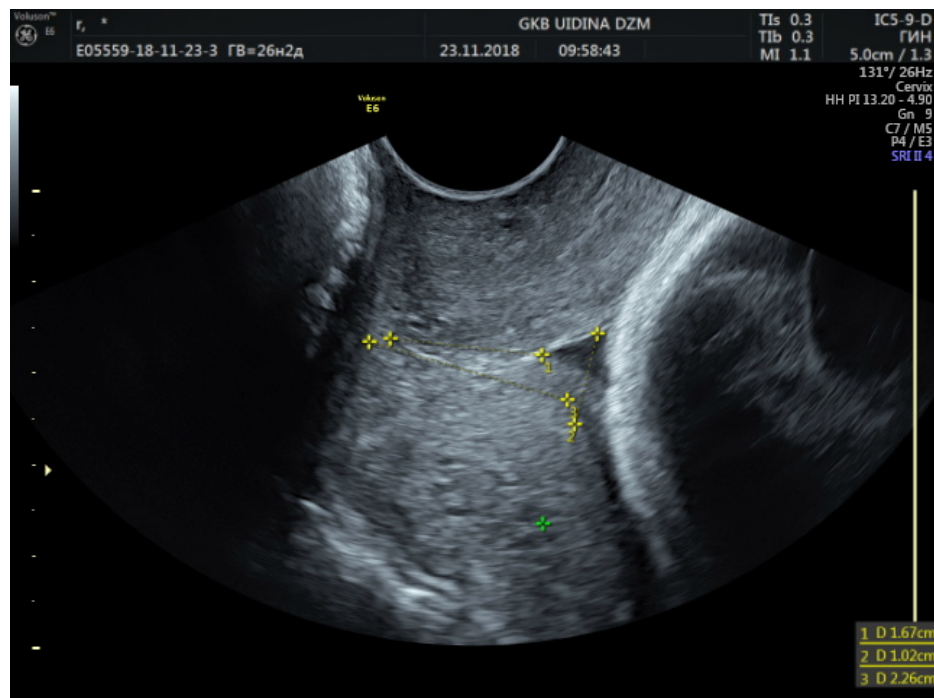


Рисунок 3.8 б – Оценка длины шейки матки в подгруппе Б

Динамика длины шейки матки в исследуемых подгруппах представлена на диаграмме (рисунок 3.9).

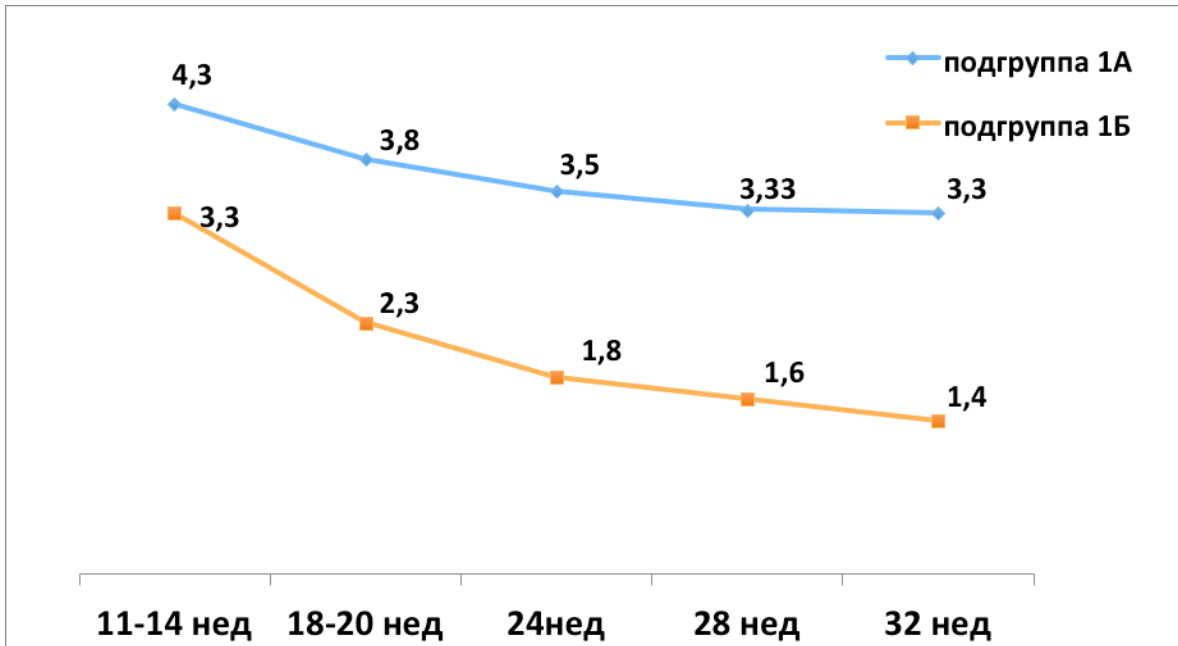


Рисунок 3.9 – Средние значения длины шейки матки у беременных исследуемых подгрупп в динамике (мм)

При оценке ширины внутреннего зева было установлено следующее: у женщин подгруппы А во всех наблюдениях ширина внутреннего зева не превышала 7 мм, в подгруппе Б с ИЦН в 56 (78,8%) наблюдениях она была более 10 мм (в среднем 14,5 мм с колебаниями от 11 до 23 мм).

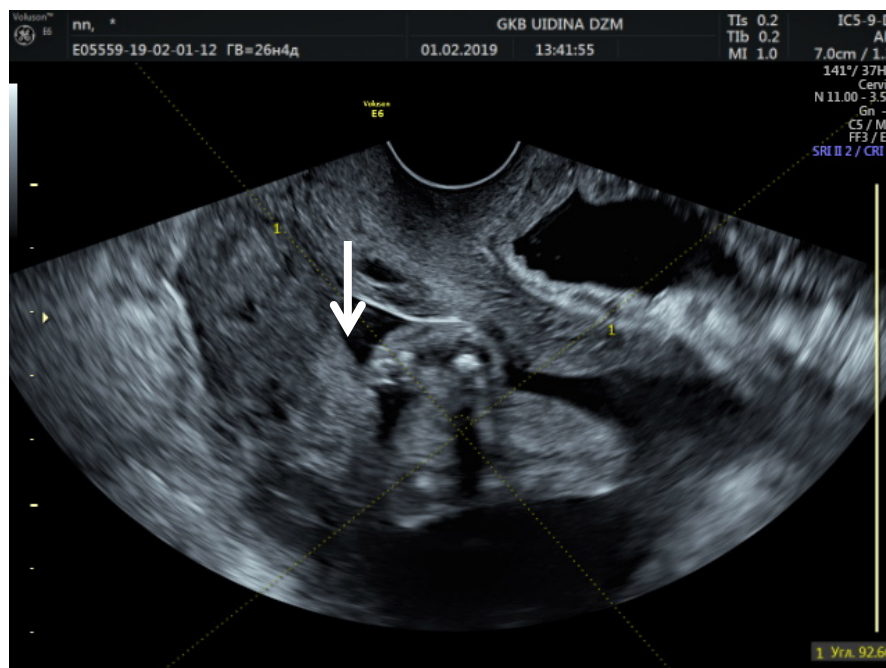


Рисунок 3.10 – Воронкообразная форма внутреннего зева у пациенток с ИЦН (расширение верхней трети цервикального канала указано стрелкой, сомкнутая часть обозначена непрерывной линией)

При наличии воронкообразной формы внутреннего зева (рисунок 3.10) в среднем длина сохранной части составляла 57,3% от общей длины шейки матки. Направление цервикального канала при укорочении шейки матки менее 20 мм во всех наблюдениях было прямым при сканировании в сагиттальной плоскости.

При оценке переднего и заднего угла шейки матки у беременных исследуемых подгрупп было выявлено, что средняя величина переднего шейного угла у беременных в подгруппе А составила 62,4 градуса (с колебаниями от 45 до 93 градусов), в подгруппе Б - 87,6 градусов (с колебаниями от 67 до 104) ( $p < 0,05$ ). Величина заднего шейного угла у беременных подгруппы А составила 118,8 градусов (с колебаниями от 87 до 135), у беременных подгруппы Б 93,4 градуса (с колебаниями от 86 до 113) ( $p < 0,05$ ). В целом, чем больше приближаются передний и задний угол шейки матки к 90 градусам - тем выше вероятность спонтанных преждевременных родов, пролабирования плодного пузыря и преждевременного излития околоплодных вод, то есть исходов, часто наблюдавшихся в подгруппе Б (см. раздел 3.5).

При доплерометрической оценке кровотока в интрамукулярных артериях шейки матки нами было установлено, что для ИЦН в целом характерно снижение индексов сосудистого сопротивления (рисунок 3.11 а, б)) (возможно в силу увеличения объемного кровотока при давлении предлежащей части, сопутствующего воспалительного процесса, увеличения количества межклеточного вещества, снижения тонуса расположенных рядом мышечных волокон и дегградация соединительнотканых волокон. Патогенез данных изменений нуждается в дополнительном исследовании, с оценкой клинических данных микробной обсемененности и наличия вирусной инфекции ВПЧ в том числе), поиска дополнительных биохимических маркеров изменения состояния шейки матки и др. Средние значения ИР в интрамукулярных цервикальных артериях



у беременных подгруппы А (без ИЦН в сроки 18-32 нед) составили  $0,71 \pm 0,19$ , а в подгруппе Б (с ИЦН) -  $0,43 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ).

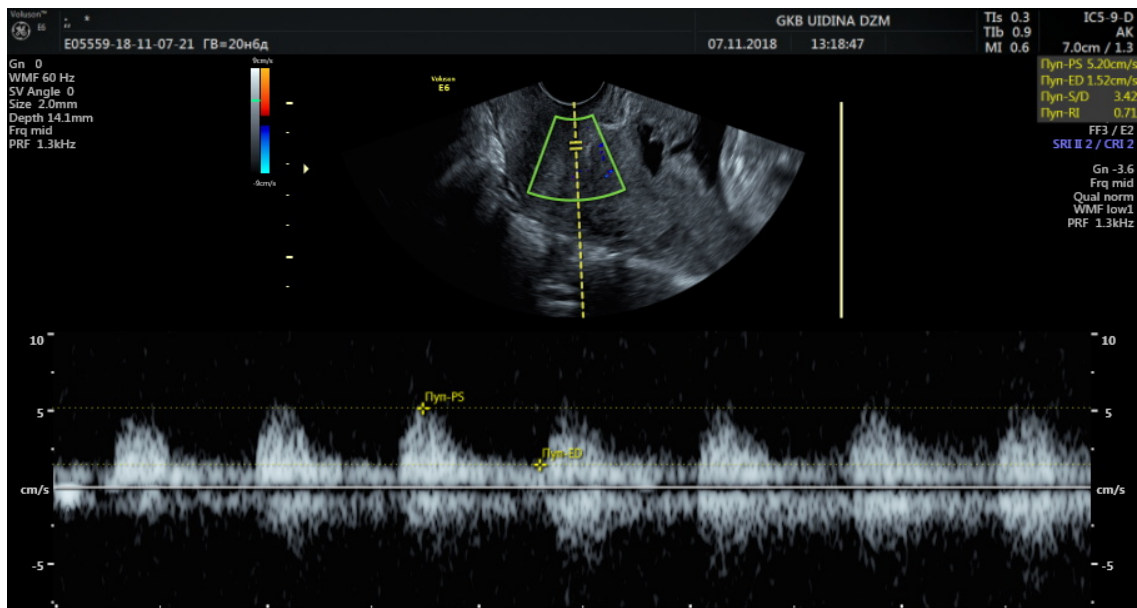


Рисунок 3.11 а – Спектр интрамукулярного шейного кровотока у беременных без ИЦН (ИР 0,72)

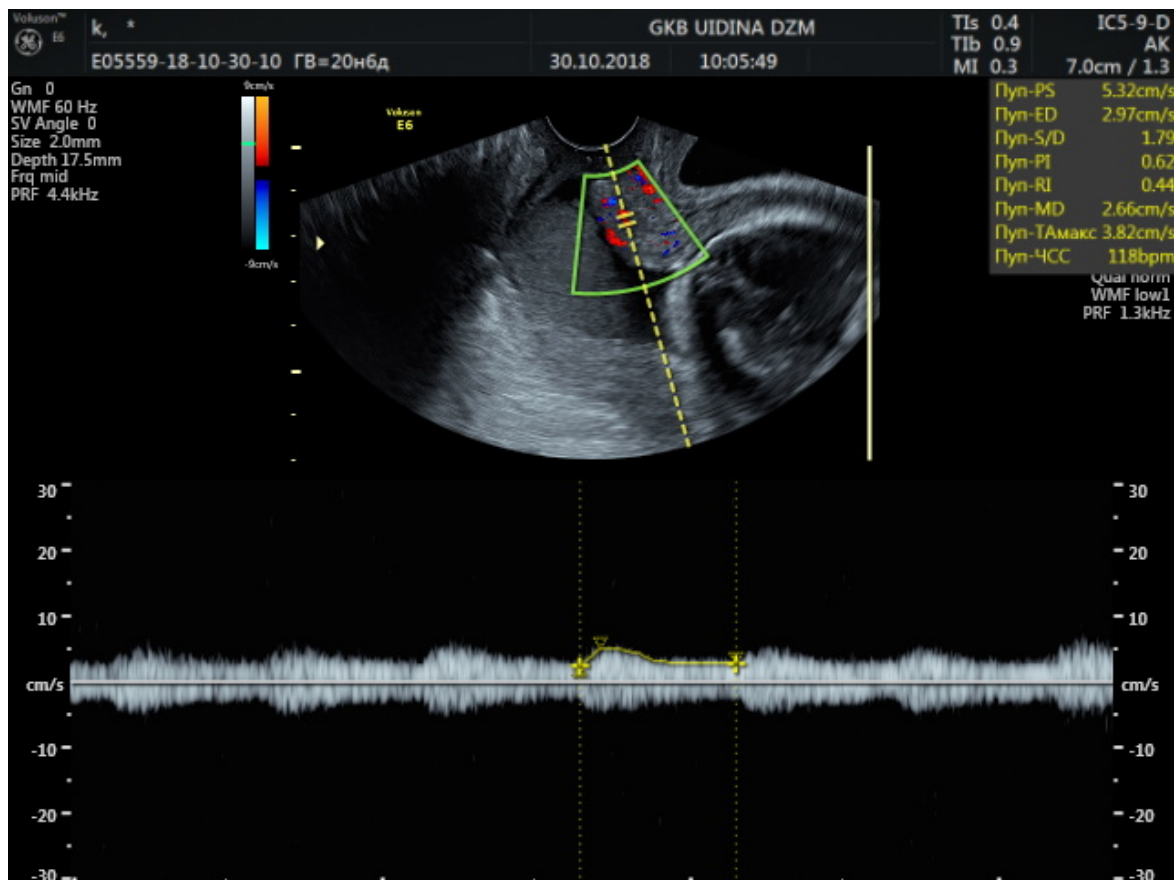


Рисунок 3.11 б – Спектр интрамукулярного шейного кровотока у беременных с ИЦН (ИР 0,44)

Особый интерес у беременных с ПМК и ИЦН заслуживает поиск эхографических маркеров ПР, поскольку в нашем исследовании у 30 (41,7%) пациенток подгруппы Б (ПМК с ИЦН) и у 22 (23,4%) - подгруппы А (ПМК без ИЦН) были угрожающие ПР. ПР до 36 недели были у 12 (16,7%) женщин с ИЦН и у 4 (4,3%) - без ИЦН. При этом, ПР до 28 недели (сверхранные и ранние) произошли у 7 (9,7%) женщин с ИЦН и ПМК и у 3 (3,2%) - без ИЦН, что выше в 3,03 раза и очевидно, повлияло в целом на исходы с перинатальных позиций. Нами были определены следующие ультразвуковые признаки (таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Эхографические признаки угрожающих преждевременных родов у беременных с ПМК

<b>УЗИ признак</b>	<b>Основная группа подгруппа А (ПМК без ИЦН) n=94</b>	<b>Основная группа подгруппа Б (ПМК с ИЦН) n=72</b>	<b>RR</b>	<b>p</b>
<b>Расположение предлежащей части плода близко к внутреннему зеву</b>	<b>1 (1,06%)</b>	<b>8 (11,1%)</b>	1,695	<i>p=0,006</i>
<b>Пролапс нижнего полюса плодного пузыря</b>	<b>0</b>	<b>9 (12,5%)</b>	2,277	P<0,001
<b>Укорочение шейки матки 25 мм и менее</b>	<b>0</b>	<b>27 (37,5%)</b>	2,517	P<0,001
<b>Баллонообразное расширение внутреннего зева</b>	<b>4 (4,2%)</b>	<b>8 (11,1%)</b>	1,970	<i>p=0,017</i>
<b>“Сладж” в плодном пузыре (рисунок 3.12)</b>	<b>0</b>	<b>9 (12,5%)</b>	2,347	P<0,001

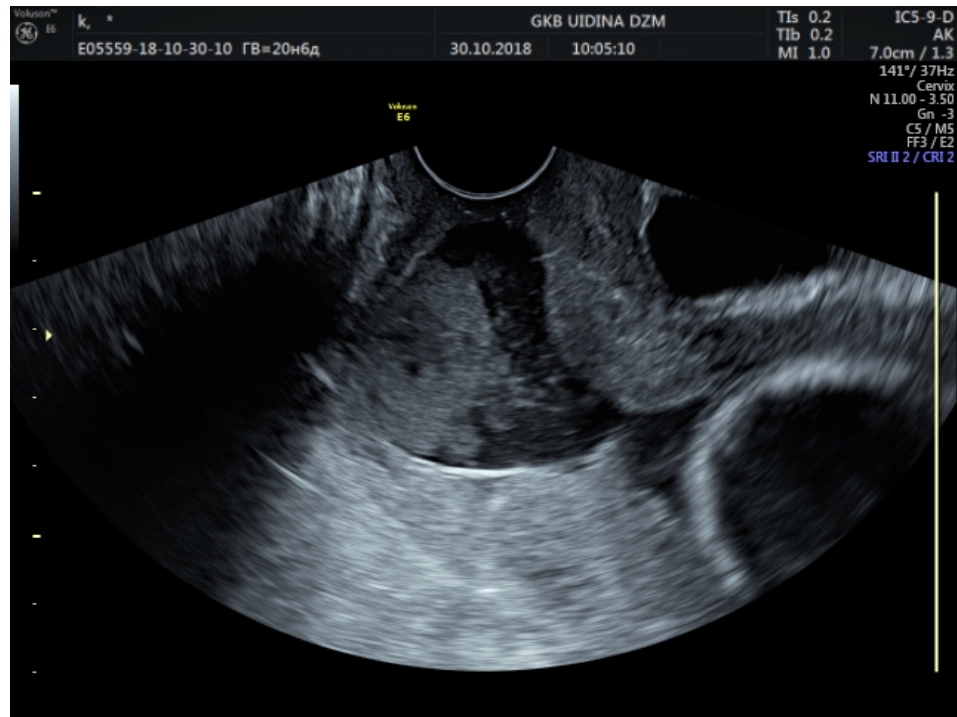


Рисунок 3.12 - «Сладж» в плодном пузыре, пролабирующем в цервикальный канал

Таким образом, нами было показано значимое изменение шейки матки у беременных с ПМК, составляющее 43,4%, проявляющееся ее укорочением, низким расположением предлежащей части, баллонообразным расширением внутреннего зева, изменением переднего и заднего шейечных углов, пролабировании плодного пузыря, образованием «сладжа» в нижнем его полюсе, понижением сосудистого сопротивления в интрамукулярных артериях шейки матки. Данные УЗИ маркеры изменения шейки матки имеют прогностическое значение в отношении преждевременных родов.

### **3.4 Результаты молекулярно-генетического обследования беременных с пролапсом митрального клапана**

При дисплазии соединительной ткани отмечаются множественные органические поражения, связанные с нарушением синтеза и ремоделирования коллагена. Множественность и индивидуальность скелетных, мышечно-фасциальных поражений и патоморфологических изменений может

существенно снизить качество жизни людей с ДСТ, и мужчин и женщин. Проплапс митрального клапана, обнаруживаемый в различных возрастных группах, и чаще диагностируемый в возрасте до 25-30 лет, является одним из внескелетных проявлений ДСТ. При данной клапанной патологии возможно развитие серьезных и даже жизнеугрожающих осложнений, таких как внезапная смерть, нарушения ритма, ишемические инсульты, тромбоэмболия, кардиоваскулярная недостаточность и даже инфекционный эндокардит (Жданов Ю.С., 2011). Однако ряд клиницистов не рассматривают малые аномалии развития сердца (МАРС) как фактор риска в силу их распространенности и относительно благоприятного течения (Фомина И.Г., 1990; Cambien F., 1992). Поэтому вопрос о клиническом значении ПМК остается контрверсивным и требует проведения дальнейших исследований. На сегодняшний день перспективно поисковое исследование генетической предрасположенности к нарушению синтеза и ремоделирования соединительной ткани вне связи с генетически дифференцированными вариантами дисплазий. Поиск полиморфных маркеров генов-кандидатов предполагает также выявление их ассоциации с риском ПМК и возможными кардиальными и акушерскими осложнениями.

С целью исследования спектра полиморфизмов генов, ответственных за синтез, организацию и ремоделирование СТ у женщин с пролапсом митрального клапана и особенности изменения генотипов при осложнении беременности ИЦН нами проведено изучение полиморфизмов генов COL1a1 (альфа-1 цепь белка коллагена 1 типа), Col3A1 (альфа-1 цепь белка коллагена 3 типа), END1 (эндотелин 1), ESR1 (рецептор эстрогена 1), ESR2 (рецептор эстрогена 2), LAMC1 (ламинин, гамма 1), MMP1 (матриксная металлопротеиназа 1), MMP3 (матриксная металлопротеиназа 3), MMP9 (матриксная металлопротеиназа 9).

Ген COL1a1 лоцируется на длинном плече 17 хромосомы (17q21.31-q22.05), ген COL1a2 - на длинном плече 7 хромосомы (7q21.3-q22.1). Коллаген тип 1 - самый главный белок основы соединительной (до 25-30 %) и костной

(90 %) тканей. Он влияет на прочностные тканевые характеристики и выполняет функцию морфогенеза, регулируя рост, миграцию и дифференцировку клеток, определяет их секреторную и синтетическую активность. Этот ген кодирует один из малораспространенных фибриллярных коллагенов. Молекулы фибриллярного коллагена являются тримерами, которые могут состоять из одного или более типов альфа-цепей. Коллаген V типа обнаруживается в тканях, содержащих коллаген I типа, и проявляет способность регулировать сборку гетеротипных волокон, состоящих из коллагенов как I, так и V типов. Продукт этого гена тесно связан с коллагеном типа XI; возможно что коллагеновые цепи V и XI типов составляют особый тип коллагена с тканеспецифическими комбинациями цепей. Мутации в этом гене связаны с проявлениями синдрома Элерса-Данлоса I и II типов. Коллаген V типа принадлежит числу коллагена I типа (фибриллообразующих коллагенов). Это минорный компонент соединительной ткани, присутствующий почти везде. Коллаген V типа связывается с ДНК, гепаринсульфатом, тромбоспондином, гепарином, и инсулином. Волокнистый коллаген является основным компонентом хрящевой ткани и входит в состав большинства других соединительных тканей. Генотип G/T и T/T чаще встречался у пациентов с тяжелыми формами ДСТ и вертебральными переломами (54%), против группы контроля (27%). У носителей варианта T данного полиморфизма наблюдается нарушение нормального соотношения субъединиц в молекуле коллагена, что приводит к ухудшению его механических свойств.

При анализе генотипа COL1a1: c.104-441G>T было выявлено, что генотип T/T (гомозигота редкий аллель) достоверно чаще встречался в подгруппе Б (ПМК у женщин с ИЦН) (13,9% против 5,3% [OR=2,871; CI=0,935-8,812], а генотип G/G (гомозигота частый аллель) - реже у женщин подгруппы Б (сочетание ПМК и ИЦН) 37,5% против 51,1% [OR=0,575; CI=0,308-1,075]. В целом частота встречаемости аллеля T у беременных с ПМК и ИЦН равнялась 38,2%. При анализе встречаемости G/T (гетерозигота)

достоверных отличий не выявлено. Распределение генотипа COL1a1 у беременных с ПМК исследуемых подгрупп представлено на диаграмме (рисунок 3.13).

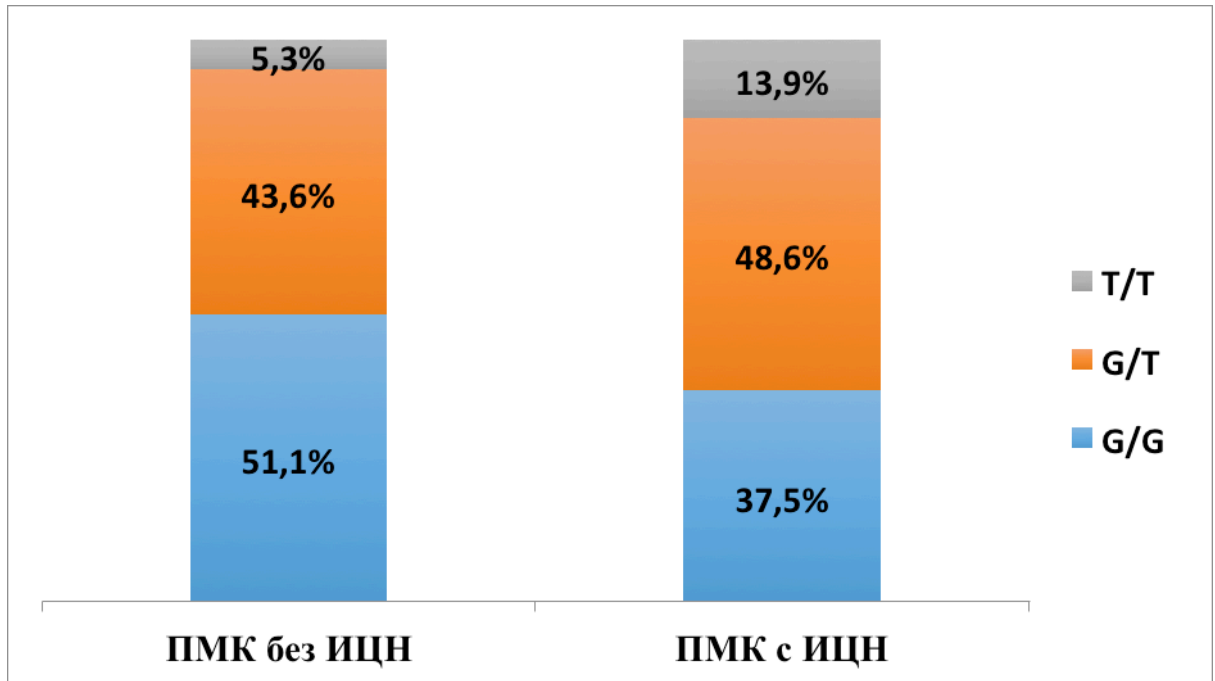


Рисунок 3.13.– Распределение генотипов COL1a1 у беременных с ПМК

Ген COL3A1 находится на длинном (q) плече 2 хромосомы в точке 2q32.2, между положениями 188 974 372 и 189 012 745. Данный ген имеет 51 экзон и длину около 40 тысяч пар нуклеотидов. Ген COL3A1 находится в ориентации «хвост к хвосту» с геном COL5A2, кодирующего синтез другого фибриллярного коллагена.

О первой одноосновной мутации в гене COL3A1 было сообщено в 1989 году у пациента с vEDS, который изменил аминокислоту глицина на серин. Мутации данных генов (более 600, 2/3 из которых изменяют аминокислоту глицин на другую) изменяют сплайсинг РНК, часто приводя к синтезу дефектного белка, что является причиной тяжелого, редкого заболевания, сосудистого типа синдрома Элерса-Данлоса (vEDS). Мутации в гене COL3A1 вызывают синдром Элерса-Данлоса сосудистого типа (vEDS; также известный как EDS тип IV; OMIM 130050). Это наиболее тяжелая форма EDS, поскольку

пациенты часто умирают внезапно вследствие спонтанного разрыва аневризм или интактной стенки крупных артерий или других полых органов. Мутации в COL3A1 были также выявлены при тяжелых аномалиях головного мозга, что доказывает, что коллаген III типа важен для нормального церебрального эмбриогенеза. Коллаген III типа является известным лигандом рецептора GRP56.

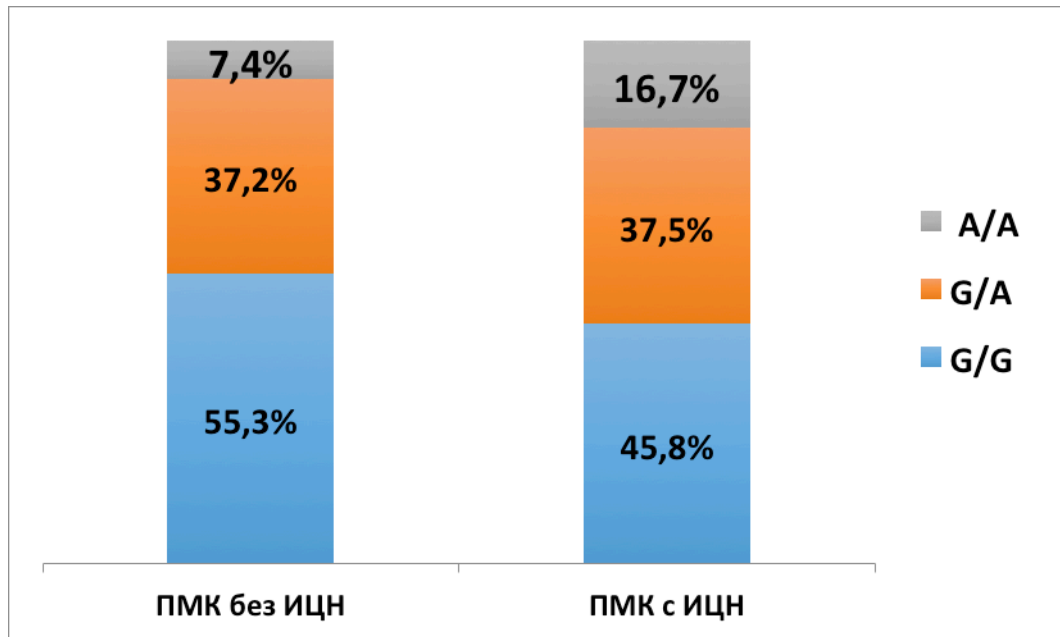


Рисунок 3.14 –Распределение генотипов COL3A1 у беременных с ПМК

При анализе генотипа COL3A1: с.2092G>A было выявлено, что генотип A/A (гомозигота редкий аллель) достоверно чаще встречался в подгруппе Б (ПМК у женщин с ИЦН) (16,7% против 7,4% [OR=1,450; CI=0,150-1,08], а генотип G/G (гомозигота частый аллель) - реже у женщин подгруппы 1Б (сочетание ПМК и ИЦН) 45,8% против 55,3% [OR=0,6835; CI=0,369-1,266].

В целом частота встречаемости аллеля А у беременных с ПМК и ИЦН равнялась 35,45%. При анализе встречаемости G/A (гетерозигота) достоверных отличий не выявлено. Распределение генотипа COL3A1 у беременных с ПМК исследуемых подгрупп представлено на диаграмме (рисунок 3.14).

Одними из важнейших регуляторов функционального состояния

эндотелия, лежащего на границе текучей ткани с высокой прокоагулянтной активностью (крови) и гладкомышечной стенкой сосудов являются эндотелины. Основным их эффектом является вазоконстрикция, приводящая к изменениям системной гемодинамики и регионарного кровотока. Самый известный из эндотелинов – эндотелин-1 – изучен и признан как маркер-предиктор тяжести и исхода ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, легочной гипертензии. Изучена его роль и при другой некардиальной патологии - послеродовая гипертензия, поражение почек (гломерулонефрит), ишемические церебральные атаки, сахарный диабет и т. д.

END1 G5665T Lys198Asn - вазопрессорный пептид, продуцируемый эндотелием сосудов под действием различных ферментов и белков, таких как адреналин, тромбин, вазопрессин, а также при повреждении сосудов. Возможно, что при наличии полиморфизма в гене эндотелина 1 происходит реактивное изменение активности других белков сосудистого эндотелия, в том числе протромботических, что повышает риск тромбообразования и утяжеляет течение заболевания.

При анализе генотипа END1 G5665T нами было выявлено, что генотип Т/Т (гомозигота редкий аллель) примерно с одинаковой частотой встречался в подгруппах А и Б (9,6% и 11,1%,) и генотип G/G (гомозигота частый аллель) - также с одинаковой частотой (63,8% и 66,7% соответственно). В целом частота обнаружения аллеля Т у беременных с ПМК без ИЦН составила 22,9%, а у беременных с ПМК и ИЦН - 23,6%. При анализе встречаемости G/T (гетерозигота) также достоверных отличий не выявлено. Распределение генотипа END1 G5665T у беременных с ПМК исследуемых подгрупп представлено на диаграмме (рисунок 3.15).

Интересен тот факт, что полиморфизм гена END1 G5665T Т/Т (гомозигота редкий аллель) наблюдался у пациенток, у которых развилась преэклампсия и плацентарная недостаточность. В цели нашего исследования не входил поиск маркеров данных осложнений гестации, но данные ген и



изучение его полиморфизмов может рассматриваться как ген-кандидат для прогнозирования осложнений, обусловленных эндотелиальной дисфункцией. Таким образом, изучение генотипа END1 G5665T по нашему мнению, не дает прогностической информации в отношении формирования ИЦН и ПР у беременных с пролапсом митрального клапана.

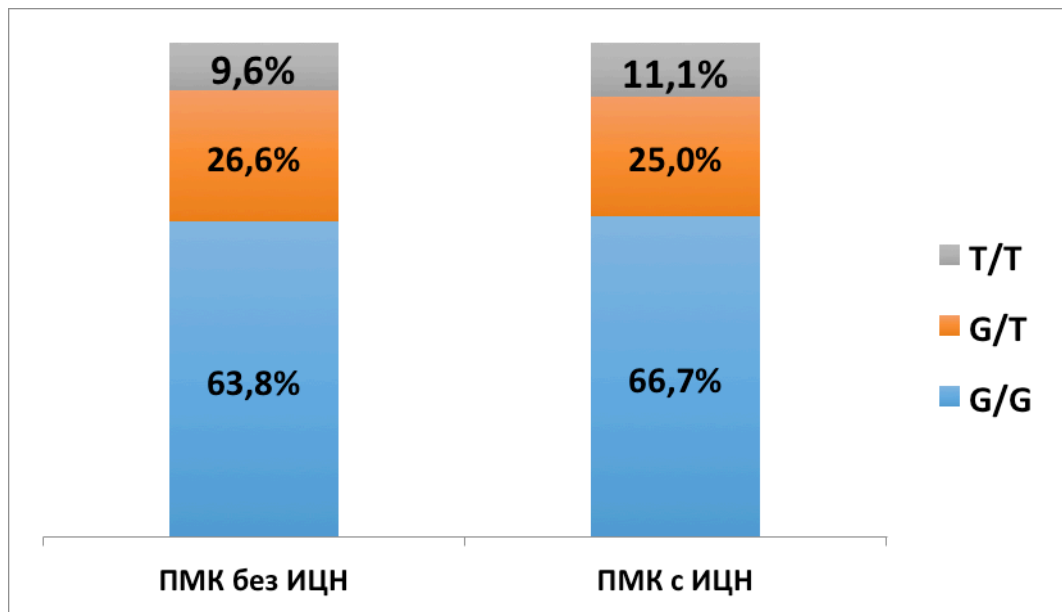


Рисунок 3.15 – Распределение генотипов END1 G5665T у беременных с ПМК

Одним из важнейших регуляторов гомеостаза СТ являются эстрогены, биологический эффект которых реализуется через эстрогеновые рецепторы, локализующиеся на эндотелии, гладкомышечных клетках (Karas R.H., Patterson B.L., Mendelsohn M.E., 1994), участвующих в предотвращении эндотелиальной дисфункции (Favre J., Gao J., Henry J. P., 2010), регулируют экспрессию рецепторов прогестерона (Patel A.K., Andalibi A., 2008), что принципиально для исходов гестации и регуляции сократительной деятельности матки. ER $\alpha$  и ER $\beta$  имеют разные биологические функции, на что указывают их различные паттерны экспрессии и разные описанные фенотипы. ER $\alpha$  и ER $\beta$  играют частично совпадающую, но уникальную роль в передаче сигналов эстрогена, как следует из ряда исследований профилей экспрессии генов. Эстрогеновый рецептор  $\alpha$  (ESR1) широко экспрессируется в

эндометрии и играет важную роль в контроле восприимчивости к восприятию плодного яйца (Lessey В.А., Palomino W.A., Apparao K.B., 2009). Эстрогеновый рецептор ER $\beta$  встречается во многих тканях и органах, включая яичник, матку, молочную железу, мозг, иммунную систему и вентральную простату.

Таблица 3.9 - Распределение вариантов генотипов ESR1 с.453-397Т>С и ESR2 А+1730G

Ген	Исследуемые группы		ген	Исследуемые группы	
	Подгруппа А	Подгруппа Б		ESR2	Подгруппа А
Т/Т	57,4%	59,7%	А/А	61,7%	61,1%
Т/С	29,8%	33,3%	А/Г	29,8%	27,8%
С/С	12,8%	6,9%*	Г/Г	7,4%	11,1%*
Аллель Т	72,3%	76,4%	Аллель А	76,6%	75,0%
Аллель С	27,7%	23,6%	Аллель Г	23,4%	25,0%

Примечание: \* - достоверность разницы между подгруппами

При анализе генотипа ESR1 с.453-397Т>С и ESR2 А+1730G было выявлено, что в первом случае генотип С/С (гомозигота редкий аллель) достоверно чаще встречался в подгруппе А (ПМК у женщин без ИЦН) (12,8% против 6,9% [OR=1,961; CI=0,658-5,845], при этом по другим генотипам (Т/Т (гомозигота частый аллель) и Т/С (гетерозигота) достоверной разницы не было и данные варианты встречались практически с одинаковой частотой в обеих подгруппах. По генотипу ESR2 А+1730G было выявлено, что, напротив, генотип Г/Г (гомозигота редкий аллель) достоверно чаще встречался в подгруппе 1Б (ПМК у женщин с ИЦН) (11,1% против 7,4% [OR=1,554; CI=0,536-4,504], при этом по другим генотипам (А/А (гомозигота частый аллель) и А/Г (гетерозигота) достоверных отличий не обнаружено и данные варианты встречались практически с одинаковой частотой в обеих подгруппах (таблица 3.9).

Ламинин субъединица гамма-1 представляет собой белок, который у человека кодируется LAMC1 гена. Ламинины, семейство гликопротеинов внеклеточного матрикса, являются основным неколлагеновым компонентом

базальных мембран. Они вовлечены в широкий спектр биологических процессов, включая клеточную адгезию, дифференцировку, миграцию, передачу сигналов, рост нейритов и метастазирование. Ламинины состоят из 3-х неидентичных цепей: ламинина альфа, бета и гамма. Ламинин наряду с коллагеном является одним из структурных компонентов межклеточного матрикса. Ген LAMC1 кодирует гамма-1 цепь данного белка. Уровень экспрессии ламинина в межклеточном пространстве может быть связан с прочностью и эластичностью соединительной ткани.

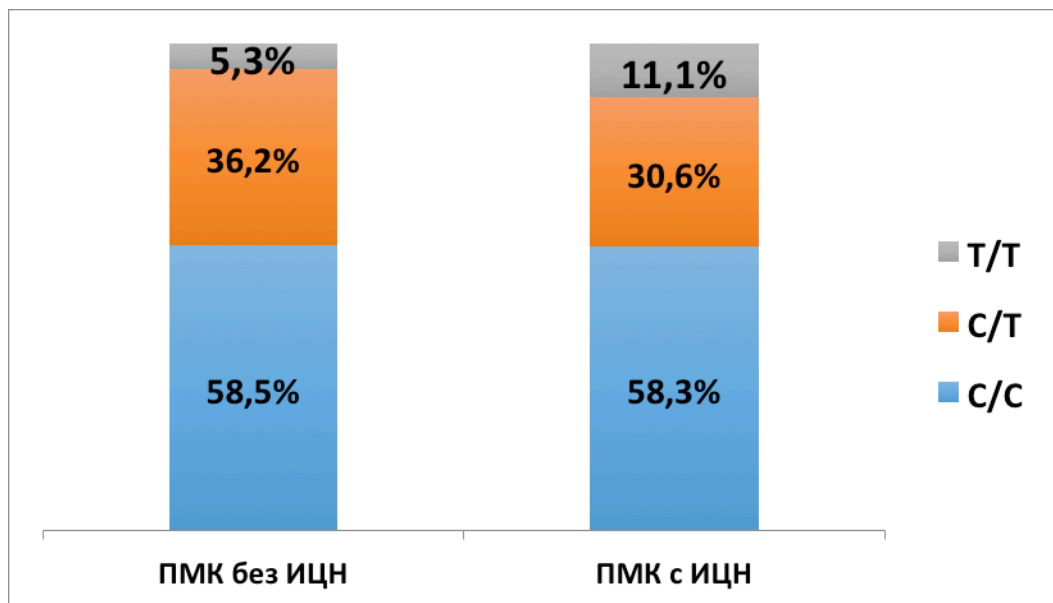


Рисунок 3.16 – Распределение генотипов LAMC1 -2204C>T у беременных с ПМК

При анализе генотипа LAMC1 -2204C>T нами было выявлено, что генотип T/T (гомозигота редкий аллель) достоверно чаще встречался в подгруппе 1Б (11,1% против 5,3%, [OR=2,225; CI=0,696-7,116]), а генотип G/G (гомозигота частый аллель) - практически с одинаковой частотой (58,3% и 58,5% соответственно). В целом частота обнаружения аллеля T у беременных с ПМК без ИЦН составила 23,4%, а у беременных с ПМК и ИЦН - 26,4%. При анализе встречаемости G/T (гетерозигота) выявлено, что его частота несколько выше в подгруппе 1А (ПМК без ИЦН), однако разница недостоверна. Распределение генотипа LAMC1 -2204C>T у беременных с ПМК исследуемых подгрупп представлено на диаграмме (рисунок 3.16).

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) - эндопептидазы, принимающие участие в ресинтезе и ремоделировании соединительной ткани. Роль MMPs в патологических процессах обусловлена снижением прочностных характеристик межклеточного матрикса или деструкцией СТ. Металлопротеиназы участвуют также в таких процессах, как эмбриональное развитие, размножение и ремоделирование тканей, разрушение суставного хряща и метастазирование. MMP1 разрушает интерстициальные коллагены I, II, и III типов. Мутации в этом гене связаны с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. При варианте del уровень продукции коллагеназы-1 повышен, поэтому происходит усиленное расщепление белков межклеточного матрикса.

Матриксная металлопротеиназа 3 (MMP3) - стромелизин-1 - участвует в катализе деградации компонентов СТ, включая коллаген типов II, IV, IX и XI, ламинин, фибронектин протеогликаны и линк-белок. MMP3 может также влиять на деградацию экстрацеллюлярного матрикса активируя проколлагеназы. MMP9 может играть важную роль в локальном протеолизе внеклеточного матрикса и миграции лейкоцитов. Может играть роль в резорбции костных остеокластов. Расщепляет KiSS1 по связи Gly- | - Leu. Расщепляет коллаген типа IV и типа V на большие три четверти С-концевых фрагмента и более короткую четверть N-концевые фрагменты. Разлагает фибронектин.

При анализе генотипа MMP1 -1719delG и MMP3 1171dupA (5A/6A), MMP9 836A>G было выявлено следующее. Для MMP1 генотип del/del (гомозигота редкий аллель) встречался в подгруппах А (ПМК у женщин без ИЦН) и Б (ПМК у женщин с ИЦН) с одинаковой частотой (22,3% против 25,0%,  $p>0,05$ ), при этом по другим генотипам (G/G (гомозигота частый аллель) и G/del (гетерозигота) также не выявлено достоверной разницы, и данные варианты встречались практически с одинаковой частотой в обеих подгруппах (42,6% и 40,3% соответственно для G/G; 22,3% и 19,4% соответственно для G/del) (рисунок 3.17). Частота аллеля del составила

61,2%. Однако следует отметить, что по данным литературы среднепопуляционная частота генотипа del/del у пациентов без ДСТ составляет 5,8% (Амирасланов Э.Ю., 2014). Частота выявления данного варианта генотипа у женщин с ПМК в среднем в 3,84 раза выше, чем среднепопуляционная. Соответственно, выше и частота выявления редкого аллеля del. Нормальный генотип G/G встречается в популяции у лиц без ДСТ в среднем в 74,3%, что в 1,74 раза чаще, чем получено в нашем исследовании у беременных с ПМК независимо от сочетания с истмико-цервикальной недостаточностью.

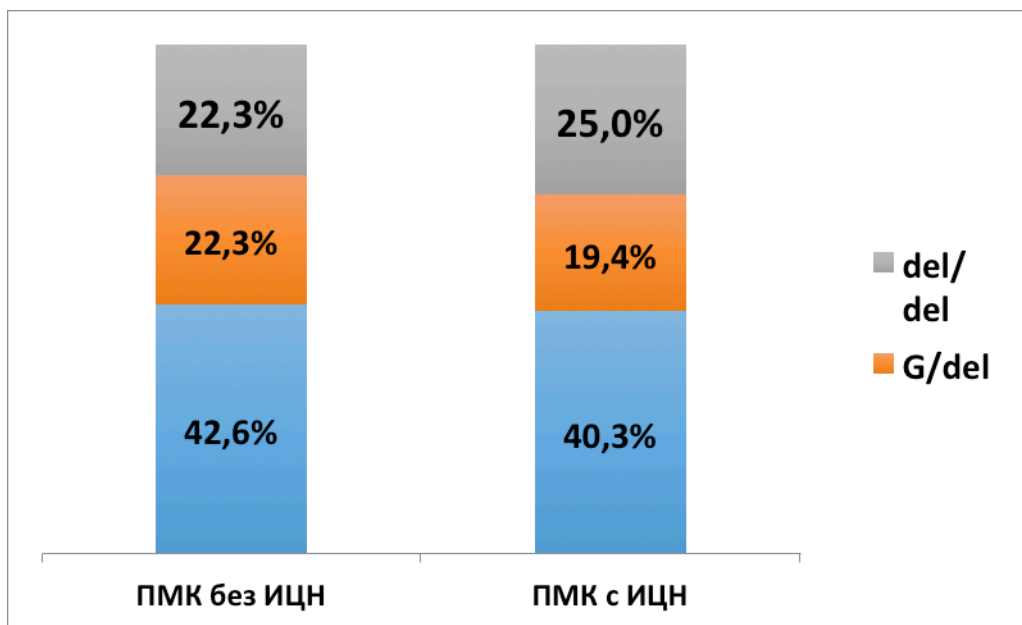


Рисунок 3.17 – Распределение генотипов MMP1 -1719delG у беременных с ПМК

По генотипу MMP3 1171dupA (5A/6A) отмечено, что, напротив, генотип 6A/6A (гомозигота редкий аллель) достоверно чаще встречался в подгруппе Б (ПМК у женщин с ИЦН) (9,7% против 2,12% ( $p < 0,031$ )); общая частота аллеля 6A в подгруппе Б составила 30,6%, что в 1,5 раза выше, чем среди беременных погруппы А (ПМК без ИЦН). При этом по другим генотипам (5A/5A (гомозигота частый аллель) и 5A/6A (гетерозигота) не выявлено достоверной разницы и данные варианты встречались практически с одинаковой частотой в обеих подгруппах (таблица

3.10).

По генотипу MMP9 836A>G отмечено, что генотип G/G (гомозигота редкий аллель) в 1,56 раза чаще встречался в подгруппе Б (ПМК у женщин с ИЦН) чем в подгруппе А (ПМК с ИЦН) (25,0% против 16,0% соответственно), а общая частота аллеля G в подгруппе Б составила 45,1%, что несколько, но не достоверно, выше чем у беременных погруппы А (ПМК без ИЦН). При этом по другим генотипам (A/A (гомозигота частый аллель) и A/G (гетерозигота) не выявлено достоверной разницы и данные варианты встречались практически с одинаковой частотой в обеих подгруппах (таблица 3.11).

Таблица 3.10 - Распределение аллелей и генотипов генов MMP3 1171dupA (5A/6A) и MMP9 836A>G

Ген	Исследуемые группы		ген	Исследуемые группы	
	Подгруппа А	Подгруппа Б		Подгруппа А	Подгруппа Б
MMP3			MMP9		
5A/5A	61,7%	51,4%	A/A	36,1%	34,7%
5A/6A	31,9%	41,7%	A/G	47,9%	40,3%
6A/6A	2,12%	9,7%*	G/G	16,0%	25,0%*
Аллель 5A	79,8%	72,2%	Аллель А	60,1%	54,9%
Аллель 6A	20,2%	30,6%	Аллель G	39,9%	45,1%

Примечание: \* -достоверность разницы между подгруппами

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что существуют значимые изменения полиморфизмов генов, ответственных за синтез и структуризацию коллагена, как основного каркаса соединительной ткани, у женщин с ПМК и особенно при осложнении беременности ИЦН. Так, у беременных с ПМК и ИЦН обнаружена достоверно более высокая частота генотипа T/T (редкий аллель, гомозигота) COL1a1: c.104-441G>T (13,9%); генотипа A/A (редкий аллель, гомозигота) COL3A1: c.2092G>A (16,7%); генотипа T/T (редкий аллель, гомозигота) LAMC1 -2204C>T (11,1%); генотип 6A/6A (гомозигота редкий аллель) MMP3 1171dupA (9,7%); генотип G/G

(гомозигота редкий аллель) MMR9 836A>G (25%). Данные варианты генотипа можно рассматривать молекулярно-генетическими предикторами истмико-цервикальной недостаточности у беременных с ПМК.

Исходя из той предпосылки, что в формировании фенотипа индивида с ДСТ принимает участие множество различных генов, можно предположить, что мутантные аллели полиморфных локусов MMR могут быть ответственны за повышение риска развития различных осложнений гестации, в частности ИЦН и преждевременных родов) у пациенток с ПМК. Реализация риска преждевременных родов зависит как от специфических генетических факторов, так и от других параметров, в том числе - анамнестических (предшествующие роды, внутриматочные вмешательства, ВЗОМТ, дисфункция яичников). Возможно повышение вероятности развития ИЦН и ранних преждевременных родов (как и других осложнений, например ПЭ и ПН), даже при наличии одних родов или 1 аборта в анамнезе, связано с резким увеличением активности эластазы макрофагов, интерстициальной коллагеназы или коллагеназы IV (желатиназы B) вследствие наличия неблагоприятных мутаций в локусах соответствующих генов.

### **3.5 Особенности течения и ведения беременности, родоразрешения; акушерская тактика и исходы родов при пролапсе митрального клапана**

Для решения задачи разработки оптимальной акушерской тактики и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с ИЦН и пролапсом митрального клапана нами были проанализированы особенности течения и ведения беременности, родоразрешения, перинатальные исходы при пролапсе митрального клапана (основная группа - 166 женщин). Из них 94 женщины - подгруппы А (ПМК без ИЦН), 72 женщины подгруппы Б (ПМК с ИЦН). Кроме того, параллельно провели анализ перинатальных исходов у 40 соматически здоровых беременных (контрольная группа).

Ведение обследованных осуществлялось согласно разработанному дизайну, с учетом Приказа Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»» и утвержденным МЗ РФ Клиническим рекомендациям «Пролапс митрального клапана», «Истмико-цервикальная недостаточность», «Выкидыш в ранние сроки беременности» и др. Беременные с клиническими и инструментальными проявлениями ПМК обязательно были проконсультированы амбулаторно терапевтом (дважды за беременность), кардиологом (до 20 недель беременности), дважды проводилось ЭКГ исследование и при нарушениях ритма - суточное мониторирование ЧСС. Рекомендации у женщин с функциональными изменениями включали назначение рационального режима, седативных фитосборов, препаратов магния) в сочетании с витамином В6, бета-блокаторов (бисопролола в дозировке 2,5 мг/сут). Практически у всех беременных нарастания жалоб, проявлений функциональных изменений выявлено не было.

При выявлении клинико-инструментальных признаков истмико-цервикальной недостаточности нами проводилось комплексное лабораторно-инструментальное дообследование пациенток и коррекция осуществлялась в зависимости от и выраженности структурных изменений шейки матки и наличия признаков инфекции влагалища и шейки матки. Преимущественно применяли вагинально микронизированный прогестерон после 20 нед, до 20 нед гестации - дидрогестерон по общепринятой схеме. Из 72 беременных с ИЦН подгруппы Б хирургическая коррекция была проведена у 41 (56,9%) беременной в сроки 16-23 недели, 12 (16,7%) был наложен акушерский пессарий в сроки 24-32 нед. Остальным 19 (26,4%) проводилась терапия прогестероном.

У 9 из 41 (21,9%) беременной швы оказались несостоятельными и ИЦН прогрессировала. Прогностическими маркерами несостоятельности швов помимо воспалительных изменений были: 2 и более выкидыша в анамнезе, ПР



в анамнезе до 32 недель, раннее обнаружение укорочения шейки матки (I триместр) при УЗИ, при цервикометрии укорочение шейки менее 15 мм перед наложением швов, диаметр внутреннего зева более 15 мм, пролапс плодного пузыря в цервикальный канал/влагалище, «сладж» в плодном пузыре, низкорезистентный кровоток в интрамукулярных артериях шейки матки, мутации COL1a1: с.104-441G>T, COL3A1: с.2092G>A, LAMC1 -2204C>T, MMR9 836A>G. При анализе особенностей течения I триместра гестации в исследуемых подгруппах нами было получено следующее (таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Осложнения первого триместра у беременных с ПМК

<b>Выявленные осложнения</b>	<b>Основная группа подгруппа А (ПМК без ИЦН) n=94</b>	<b>Основная группа подгруппа Б (ПМК с ИЦН) n=72</b>	<b>p</b>
<b>Ранний токсикоз</b>	22 (23,4%)	27 (37,5%)	p>0,05
<b>Чрезмерная рвота</b>	1 (1,06%)	2 (2,8%)	p>0,05
<b>Ретрохориальная гематома</b>	22 (23,4%)	22 (30,6%)	p>0,05
<b>Угрожающее прерывание беременности</b>	35 (37,2%)	47 (65,3%)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Начавшийся выкидыш</b>	12 (12,8%)	16 (22,2%)	p>0,05
<b>Функциональные кардиальные нарушения у матери</b>	18 (19,1%)	22 (30,6%)	p>0,05
<b>ОРВИ</b>	13 (10,6%)	11 (15,3%)	p>0,05
<b>Нарушения вагинального микроценоза</b>	5 (5,3%)	5 (6,94%)	p>0,05
<b>Анемия</b>	9 (9,6%)	10 (13,9%)	p>0,05

Как видно из показанных в таблице показателей, в подгруппе Б (ПМК с ИЦН) частота раннего токсикоза, чрезмерной рвоты, ретрохориальной гематомы (30,6% против 23,4%), нарушений вагинального микроценоза была выше, чем в подгруппе А, но не достоверно. Частота начавшегося выкидыша была выше в подгруппе Б (ПМК с ИЦН) (22,2% против 12,8% [OR=1,952,

CI=0,858-4,442] соответственно), в связи с чем пациентки госпитализировались в гинекологическое отделение стационара. Интересен тот факт, что кардиальные нарушения у беременной (тахикардия, изменения на ЭКГ) чаще отмечались при сочетании ПМК с ИЦН (подгруппа Б) по сравнению подгруппой без ИЦН (30,6% против 19,1% [OR=1,858, CI=0,906-3,809] соответственно). Несколько чаще при сочетании ПМК с ИЦН у женщин в первом триместре было ОРВИ (15,3% против 10,6%), чаще отмечалась железодефицитная анемия (13,9% против 9,6%) по сравнению с беременными подгруппы с ПМК без ИЦН.

Анализ особенностей II триместра выявил следующие осложнения (таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Особенности и осложнения течения II триместра у беременных с ПМК

Выявленные осложнения	Основная группа подгруппа А (ПМК без ИЦН) n=94	Основная группа подгруппа Б (ПМК с ИЦН) n=72	p
Ретрохориальная гематома	3 (3,2%)	2 (2,8%)	p>0,05
Истмико-цервикальная недостаточность	0	27 (37,5%)	<0,001
СЗРП ранняя форма	14 (14,9%)	11 (15,3%)	p>0,05
Гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод	15 (15,95%)	18 (25%)	p>0,05
Многоводие	7 (7,44%)	9 (12,5%)	p>0,05
Эхографические признаки ВУИ	8 (8,5%)	9 (12,5%)	p>0,05
Функциональные кардиальные нарушения у матери	32 (30,4%)	34 (47,22%)	p>0,05
Угрожающий поздний выкидыш	18 (19,1%)	47 (65,3%)	p<0,001
Угрожающие ранние преждевременные роды	23 (24,5%)	21 (29,2%)	p>0,05
Преждевременные роды до 28 нед	1 (1,06%)	7 (9,72%)	0,008

Продолжение таблицы 3.12

Гестационная артериальная гипертензия	3 (3,2%)	8 (11,1%)	p>0,05
Умеренная преэклампсия	3 (3,2%)	2 (2,8%)	p>0,05
Гестационный СД	3 (3,2%)	2 (2,8%)	p>0,05
Инфекции половых путей	17 (18,1%)	22 (30,6%)	p>0,05
Пиелонефрит	4 (4,26%)	4 (5,56%)	p>0,05
ОРВИ	18 (19,1%)	12 (16,67%)	p>0,05
Анемия	21 (22,3%)	14 (19,4%)	p>0,05
Преждевременный разрыв плодных оболочек	0	6 (8,3%)	<b>0,016</b>

Анализируя данные таблицы, в подгруппе пациенток с ПМК и ИЦН достоверно чаще по сравнению с беременными с ПМК отмечался угрожающий поздний выкидыш (65,3% против 19,1%, [OR=2,921, CI=2,014-4,237] соответственно); выше частота ПР до 28 нед (9,27% vs 1,06%, [OR=2,127, CI=1,542-2,934] соответственно), только в этой подгруппе вследствие пролабирования плодного пузыря произошел преждевременный разрыв плодных оболочек до 28 нед - 6 (8,3%).

Однако, в подгруппе с ИЦН и ПМК также наблюдались нарушения кровотока в маточных артериях и артерии пуповины (25,0% против 15,95%, [OR=1,343, CI=0,925-1,951] соответственно), многоводие (12,5% против 7,44%, [OR=1,339, CI=0,836-2,146] соответственно), эхографические признаки ВУИ (вероятнее всего, как следствие ИЦН и пролабирования плодного пузыря) (12,5% против 8,5%, [OR=1,252, CI=0,770-2,035] соответственно). В этой же подгруппе в 3,46 раза чаще после 20 нед выявлялась гестационная артериальная гипертензия; однако частоту умеренной ПЭ и гестационного СД была практически одинакова. Чаще также выявлялись инфекции половых путей (30,6% против 18,1%, [OR=1,433, CI=1,009-2,034] соответственно). В этой же подгруппе чаще выявлялись функциональные кардиальные

нарушения у матери (47,22% против 30,4%, [OR=1,356, CI=0,962-21,910] соответственно). Малые аномалии сердца плода и нарушения фетального ритма сердца диагностировались в обеих подгруппах с одинаковой частотой. Более информативным явился анализ особенностей течения III триместра беременности (таблица 3.13).

Таблица 3.13 - Особенности и осложнения течения III триместра у беременных с ПМК

<b>Выявленные осложнения</b>	<b>Основная группа подгруппа А (ПМК без ИЦН) n=94</b>	<b>Основная группа подгруппа Б (ПМК с ИЦН) n=72</b>	<b>p</b>
<b>Угрожающие ПР</b>	11 (11,7%)	23 (31,9%)	p>0,05
<b>Роды до 37 нед</b>	3 (3,2%)	18 (25,0%)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>СЗРП после 32 нед</b>	12 (14,9%)	13 (15,3%)	p>0,05
<b>Гипоксия плода</b>	8 (8,5%)	19 (26,4%)	P<0,05
<b>Многоводие</b>	7 (7,44%)	9 (12,5%)	p>0,05
<b>Маловодие</b>	4 (4,26%)	13 (18,1%)	P<0,05
<b>Преждевременный разрыв плодных оболочек</b>	7 (7,4%)	26 (36,1%)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Гестационная артериальная гипертензия</b>	8 (8,5%)	17 (23,6%)	p>0,05
<b>Умеренная преэклампсия</b>	10 (10,6%)	17 (23,6%)	p>0,05
<b>Тяжелая преэклампсия</b>	1 (1,06%)	1 (1,4%)	p>0,05
<b>Нарушение микроциркуляции половых путей</b>	8 (8,5%)	21 (29,2%)	P<0,05

Данные таблицы демонстрируют, что чаще в подгруппе с ПМК и ИЦН произошли преждевременные роды (25% vs 3,2%, в 7,8 раз чаще), отмечались КТГ сомнительного или патологического типа (26,4% vs 8,5% в 3,1 раз чаще), маловодие (18,1% vs 4,26%, в 4,25 раз чаще), гестационная артериальная гипертензия (23,6% vs 8,5%, в 2,77 раз чаще), умеренная ПЭ (23,6% vs 8,5%, в

2,2 раза чаще), нарушения микроциркуляции родовых путей (29,2 % vs 8,5%, в 3,4 раза), преждевременный разрыв плодных оболочек (36,1% vs 7,4%, в 4,87 раза чаще).

Нами была проанализирована частота оперативного родоразрешения в подгруппах. Так, в подгруппе А (ПМК без ИЦН) 26 (27,7%) женщин были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Показаниями к абдоминальному родоразрешению были преждевременные роды 26-31<sup>+6</sup> нед, неправильные положения плода, дистресс плода рубец на матке, в сочетании с другими экстрагенитальными заболеваниями. В подгруппе Б (ПМК с ИЦН) кесаревым сечением было проведено у 38 (52,8%) беременных, причем показаниями также были ПР (24), преэклампсия (2), дистресс плода (4), рубец на матке в сочетании с экстрагенитальными некардиальными заболеваниями (8). Экстренное кесарево сечение в подгруппе А было проведено в 9 из 26 (34,6%) наблюдениях, в подгруппе Б - в 28 из 38 (73,4%). Обращает на себя внимание высокая частота оперативного родоразрешения в подгруппе Б - 52,8%. Наши данные согласуются с данными, полученными Э.Ю. Амираслановым (2014), проанализировавшего особенности течения гестации и исходы родов у женщин с дисплазией соединительной ткани. Частота кесарева сечения в группе женщин с выраженными признаками ДСТ составила 59%.

В подгруппе А самопроизвольные вагинальные роды произошли у 68 (72,3%) женщин, в подгруппе Б - у 34 (47,2%).

С целью преиндукции родов (подготовки шейки матки) в подгруппе А применяли катетера Фоллея, реже применяли гель Динопрост, мизопростол. Родовозбуждение проводилось путем амниотомии. В подгруппе А средняя продолжительность родового акта в целом была 8 ч 47 мин $\pm$ 1 ч 13 мин: у первородящих в среднем 12 ч 16 мин $\pm$ 1ч 18 мин (4 ч 15 мин -18 ч 45 мин), а у повторнородящих – 6 ч 18 мин $\pm$ 1 ч 24 мин. Безводный промежуток - 12 ч 46 мин  $\pm$  6 ч 37мин. Кровопотеря в родах через естественные родовые пути варьировала в пределах 15-250 мл. Из осложнений родов в подгруппе А отмечены (из 68 женщин): длительный безводный промежуток у 3 (4,4%)

женщин, и ПИОВ - у 7 (10,3%). У 6 (8,8%) женщин была диагностирована слабость сократительной деятельности матки, у 3 (50,0%) из них - вторичная. Травмы шейки матки, вульвы, влагалища и промежности были у 16 (23,5%) женщин, перинео/эпизитомия проведена у 3 (4,4%). У 3 (4,4%) рожениц в раннем послеродовом периоде были выявлены дефект плацентарной ткани, и еще у 4 (5,9%) - сомнения в целостности последа, по поводу чего было проведено ручное обследование стенок полости матки. У 2 (2,94%) рожениц произошло гипотоническое послеродовое кровотечение с объемом кровопотери 800-900 мл. У 9 (13,2%) женщины в послеродовом периоде была диагностирована гематома и проведена вакуум-аспирация содержимого полости матки. У остальных послеродовый период протекал без осложнений.

Средняя продолжительность родового акта в подгруппе Б (34 женщины) составила 9 ч 25 мин $\pm$ 3 ч 13 мин. Продолжительность родов у первородящих составила в среднем 8 ч 45 мин $\pm$ 2ч 44 мин (4 ч 25 мин - 12 ч 30 мин), а у повторнородящих – 6 ч 53 мин $\pm$ 4ч 32 мин (30 мин - 11 ч 50 мин). Слабость родовой деятельности была у 7 (20,6%) рожениц, что в 2,34 раза чаще, чем в подгруппе ПМК без ИЦН. У 10 (29,4%) произошли быстрые роды. Безводный промежуток в среднем составлял 12 ч 53 мин. Кровопотеря в родах варьировала от 150 до 250 мл. У 4 (11,8%) рожениц возникло гипотоническое послеродовое кровотечение с объемом кровопотери 800-1200 мл (ручное обследование полости матки, окситоцин, миролот, восполнение кровопотери, клеммы по Бакшееву), у 1 - лапаротомия - перевязка маточных и яичниковых артерий. Из осложнений родов в подгруппе Б отмечены: преждевременное излитие вод - у 26 (76,5%), безводный промежуток 18 ч и более - у 5 (14,7%); разрывы шейки матки, вульвы, влагалища, промежности - у 13 (38,2%), сомнения в целостности последа - у 4 (11,8%), дефекты последа - у 5 (14,7%) женщин. Среди осложнений послеродового периода отмечены - гематома - у 5 (14,7%) рожениц в данной подгруппе, у 2 (5,9%) - ГСО (эндометрит) (таблица 3.14).

Как видно из представленных в таблице данных, наиболее частым осложнением у всех беременных с ПМК и ИЦН является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) и в недоношенном, и в доношенном сроке гестации.

Следует отметить, что ПРПО только при ПМК отмечается практически в каждом десятом наблюдении, что говорит о потенциальной значимости генетически обусловленных дефектов соединительной ткани в обеспечении прочности плодных оболочек.

Таблица 3.14 - Осложнения при родах per vias naturales у обследованных женщин

<b>Виды осложнений</b>	<b>Основная группа подгруппа А (ПМК без ИЦН) n=68</b>	<b>Основная группа подгруппа Б (ПМК с ИЦН) n=34</b>	<b>p</b>
<b>Длительный безводный промежуток</b>	3 (4,4%)	5 (14,7%)	$p>0,05$
<b>Преждевременное излитие околоплодных вод</b>	7 (10,3%)	26 (76,5%)	$p<0,001$
<b>Слабость родовой деятельности</b>	16 (23,5%)	7 (20,6%)	$p>0,05$
<b>Быстрые роды</b>	7 (10,3%)	10 (29,4%)	$p<0,05$
<b>Эпизио/перинеотомия</b>	3 (4,4%)	3 (6%)	$p>0,05$
<b>Разрывы мягких тканей родовых путей</b>	6 (11,1%)	13 (38,2%)	$p<0,001$
<b>Дефекты последа и сомнения в его целостности</b>	7 (10,3%)	9 (26,5%)	$p<0,05$
<b>Гипотоническое кровотечение</b>	2 (2,94%)	4 (11,8%)	$p>0,05$
<b>Ручное обследование стенок полости матки</b>	9 (13,2%)	13 (38,2%)	$p<0,05$
<b>Гематометра</b>	9 (13,2%)	5 (14,7%)	$p>0,05$
<b>Эндометрит</b>	-	2 (5,9%)	$p<0,05$

Следует подчеркнуть, что при ПМК с ИЦН преждевременные роды начинались с ПРПО в большинстве наблюдений.

Слабость родовой деятельности осложнила течение родового акта в 23,5% при ПМК без ИЦН, в 20,6% - при ПМК с ИЦН. Родовой травматизм отмечался в 38,2% наблюдений при ПМК и ИЦН, в 11,1% наблюдений - при ПМК без ИЦН, что в 3,44 раза чаще.

Нами проводился также анализ особенностей течения третьего периода родов и раннего послеродового периода у пациенток с ПМК. В нашем исследовании не было отмечено вставания плаценты и плотного прикрепления плаценты, однако в 26,5% наблюдений при ПМК и ИЦН отмечались дефекты последа и сомнения в его целостности, что потребовало проведения ручного обследования полости матки в раннем послеродовом периоде, такие же осложнения отмечались в 10,3% - при ПМК без ИЦН, что в 2,57 раза реже. Гипотоническое кровотечение произошло в 2 (2,94%) случаях в группе с ПМК без ИЦН, и в 4 (11,8%) случаях в подгруппе Б ПМК с ИЦН. Послеродовый период осложнился гематометрой у 14,7% родильниц с ПМК с ИЦН у 13,2% родильниц - при ПМК без ИЦН. Эндометрит был диагностирован у 2 (5,9%) родильниц при ПМК и ИЦН (недоношенная беременность, длительный безводный промежуток, оперативное абдоминальное родоразрешение).

Таким образом, наличие висцеральных (ПМК) и акушерских (ИЦН) маркеров ДСТ существенно повышает вероятность и частоту осложненного течения родов и пуэрперального периода.

#### *Перинатальные исходы.*

Анализ перинатальных исходов нами также проводился по подгруппам А и Б (с ПМК без ИЦН и с ПМК и ИЦН соответственно). В подгруппе А у женщин с ПМК без ИЦН родилось 94 живых детей, анте- и интранатальная гибель не отмечалась.

Перинатальные исходы при ПМК в зависимости от наличия/отсутствия истмико-цервикальной недостаточности в исследуемых группах представлены



в таблице 3.15. Новорожденным проводили комплексное клинико-лабораторное обследование.

Анализ представленных в таблице данных показал, что даже при ПМК без ИЦН чаще, чем при неосложненной гестации у женщин без ПМК отмечаются случаи рождения детей в состоянии гипоксии, гипотрофии, недоношенные дети, требующие проведения респираторной поддержки (ИВЛ, СРАР) - 4 (4,25%).

Проведения респираторной терапии потребовали 4 (4,25%) новорожденных в подгруппе А и 12 (16,7%) - в подгруппе Б, что в 3,93 раза чаще, и свидетельствует о высоком перинатальном риске у беременных с ПМК в сочетании с ИЦН. Переведены на 2 этап выхаживания 5 (5,3%) новорожденных подгруппы А и 26 (36,1%) новорожденных подгруппы Б, что статистически достоверно [OR 0,150; 95% CI 0,051 - 0,437;  $p < 0,001$ ] (показания - недоношенность, ишемия мозга различной степени тяжести, гипотрофия, СДР, ВУИ, геморрагический синдром). Перинатальных потерь в подгруппе ПМК без ИЦН не было.

Таблица 3.15 - Перинатальные исходы при ПМК в зависимости от наличия/отсутствия истмико-цервикальной недостаточности

Показатель		Основная группа подгруппа А (ПМК без ИЦН) n=94	Основная группа подгруппа Б (ПМК с ИЦН) n=72	Контрольная группа (n=40)
Срок гестации, нед		37,259±1,85*	33,21±2,32*	38,6±2,8*
ИВЛ, СРАР		4 (4,25%)	12 (16,7%)*	0
Перевод на 2 этап		5 (5,3%)	26 (36,1%)*	0
Вес, г		2865,08±672,29*	2223±340,85*	3484±322*
Рост, см		48,78±6,28*	46,31±5,16*	52,75±1,33*
Оценка по Апгар, баллы	1 мин	7,9±0,3	6,7±1,2*	8,75±0,44
	5 мин	8,8±0,4	7,3±1,1*	9,41±0,74
Перинатальные потери		0	3 (4,2%)	0

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\*, #-  $p < 0,01$ -статистически значимые отличия между группами

В подгруппе Б было 3 наблюдения мертворождения (1 антенатальная гибель в 23-25 недель и 2 - интранатальные в 25 и в 22 нед). Таким образом, у женщин подгруппы Б при сочетании ПМК и акушерской патологии в виде формирования ИЦН, перинатальные исходы хуже, чем в группе только ПМК, а также отмечается высокий риск антенатальных потерь.

Нами представляется целесообразным приведение описания одного из наших **клинических наблюдений**.

Больная М., 29 лет была доставлена в приемное отделение родильного дома при ГКБ имени С.С. Юдина по наряду скорой медицинской помощи с жалобами на слабость и одышку на фоне повышения цифр АД до 160/100 мм.рт.ст.. Направительный диагноз СМП был сформулирован как «нефропатия, беременность 36 недель».

На этапе приемного отделения была проведена беседа с пациенткой и установлено, что соматический анамнез отягощен эпилепсией, последний приступ у опрашиваемой был зафиксирован за три года до наступления беременности. Помимо патологии нервной системы в подростковом возрасте был выявлен пролапс митрального клапана с регургитацией 2 степени. Из инфекционных заболеваний установили, что беременная является носителем гепатита В, и ей также был перенесен сифилис в возрасте 16 лет.

Менструальная функция у пациентки была нарушена. Menarche у поступившей с 14 лет, менструации по 5 дней, через 30-60 дней, нерегулярные, умеренные, безболезненные. На основании этих данных у пациентки среди гинекологических заболеваний была установлена дисфункция яичников.

Оценка репродуктивной функции показала, что первая беременность у пациентки М. была в 2006 году, которая завершилась неразвивающейся беременностью на сроке 9-10 недель. Вторая беременность была в 2010 году и также была неразвивающейся, что было выявлено на сроке 9-10 недель. Настоящая беременность была третьей по счету. Течение первого триместра было неосложненным. Во втором триместре на сроке 24 недели у пациентки

была диагностирована тромбоцитопения и хроническая форма ДВС – синдрома. Были даны рекомендации о необходимости приема низкомолекулярного гепарина (бемипарин натрия 3600 Мед НМГ – 1 раз в сутки п/к 20 дней или эноксапарин натрия 0,4 мл 1 раз в сутки п/к 20 дней). Из обследований гематологом были даны рекомендации о необходимости исключения такой патологии как генетическая тромбофилия и антифосфолипидный синдром. На сроке беременности 26-27 недель у наблюдаемой был диагностирован распространенный варикоз с рефлюксом по поверхностным и перфорантным венам на обеих нижних конечностях. Врачом было рекомендовано ведение родов в компрессионных чулках 2 класса. Течение третьего триместра осложнилось появлением отеков нижних конечностей.

При объективном осмотре на этапе приемного отделения состояние пациентки было удовлетворительным. Дыхание было везикулярным, хрипов не было, ЧДД составляла 25 в минуту. Тоны сердца были ясные, ритмичные. ЧСС 82 уд/мин. АД 160/90 мм.рт.ст. и 150/90 мм.рт.ст. ЧСС 82 уд/мин, ритм правильный. Положение плода продольное, головное предлежание, головка плода подвижна над входом в малый таз. Матка при пальпации была безболезненной, в нормальном тоне, не возбудима при пальпации. Сердцебиение плода было ясным, ритмичным до 142 уд/мин. Важно отметить, что отеки нижних конечностей были ассиметричными, левая нижняя конечность была значительно увеличена в размере.

При влагалищном исследовании наружные половые органы без особенностей. Влагалище не рожавшей. Длина шейки матки 1,5 см, наружный зев закрыт. Предлежит головка плода, подвижная над входом в малый таз. Воды целы. Выделения из половых путей светлые, слизистые.

В условиях приемного отделения пациентке было выполнено УЗИ плода и доплерометрия, по данным которого установили беременность 36-37 недель. Головное предлежание. Нарушение маточно-плацентарного кровотока. Начальные признаки централизации плодового кровотока.

По данным УЗИ нижних конечностей признаки тромбоза не было выявлено. В клиническом анализе крови, коагулограмме и в общем анализе мочи отклонений на момент поступления в стационар не было выявлено. В биохимическом анализе крови было отмечено повышение общего билирубина до 25,9 мкмоль/л и щелочной фосфатазы до 268 U/L.

После полученных результатов осмотра и данных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования был выставлен диагноз:

**Беременность 36 недель. Головное предлежание. Гестационная артериальная гипертензия. Плацентарная недостаточность. Генетическая тромбофилия. Эпилепсия. ПМК с митральной регургитацией 2 степени. ОАГА.**

Учитывая высокие цифры АД, плацентарную недостаточность, жалобы пациентки, она была госпитализирована в родильный блок для дальнейшего лечения и наблюдения.

В условиях отделения она была консультирована смежными специалистами. При осмотре М. терапевтом данных за терапевтическую патологию не было выявлено. По данным ЭКГ ритм был синусовый, ЧСС 90 в минуту, данных за ишемическое повреждение миокарда не было выявлено. Были даны рекомендации о проведении ЭХО-КГ, консультации ангиохирурга и невролога. При осмотре ангиохирургом было дано заключение о том, что на момент осмотра в наблюдении сердечно-сосудистого хирурга не нуждается. Данных за ТГВ нет. Диагноз ТЭЛА сомнительный. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Через 1 ч 30 мин от момента поступления состояние пациентки ухудшилось. Она пожаловалась на нарастание одышки, чувство нехватки воздуха. Объективно цифры АД на момент осмотра составляли 140/80 мм.рт.ст. и 145/70 мм.рт.ст соответственно. SpO<sub>2</sub> варьировала в пределах 92-97%. ЧДД достигала 30 в минуту. Пульс был 94 уд/мин, ритмичный. В условиях отделения было проведено повторное ЭКГ, по данным которого острых признаков сердечно-сосудистой патологии не было отмечено. По данным КТГ

– признаков гипоксии плода не было выявлено. Учитывая нарастание одышки, заключение смежных специалистов, невозможность исключить ТЭЛА, пациентка была переведена для дальнейшего наблюдения и лечения в отделение анестезиологии и реанимации с диагнозом: беременность 36 недель, головное предлежание, преэклампсия средней степени тяжести, плацентарная недостаточность, генетическая тромбофилия, эпилепсия, ПМК с митральной регургитацией 2 степени, ОАГА.

При первичном осмотре в отделении анестезиологии и реанимации диагноз был подтвержден и сделано заключение о том, что тяжесть состояние М. обусловлено ПЭ, острой артериальной гипертензией и дыхательной недостаточностью I-II степени. По данным повторного клинического анализа крови было установлено снижение уровня тромбоцитов до  $34 \times 10^9/\text{л}$ .

В условиях отделения пациентке проводилась магниевая и гипотензивная терапия, а также ЭКГ-мониторинг, пульсоксиметрия, контроль АД, диуреза, температуры тела и выделений из половых путей.

Далее М. была повторно осмотрена смежными специалистами, ей были проведены рентгенологическое исследование органов грудной клетки и УЗИ органов гепатобилиарной системы. Проведение ЭХО-КГ не было возможным из-за технических проблем.

По данным рентгенографии органов грудной клетки рентгенологическая картина соответствовала нарушению гемодинамики в малом круге кровообращения с преобладанием венозного застоя. Кадиомегалия?

По данным УЗИ органов гепатобилиарной системы были выявлены УЗИ признаки гепатомегалии, диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

При повторной консультации ангиохирурга было дано заключение о том, что данные за тромбоз глубоких вен нижних конечностей отсутствуют. Рекомендовано ЭХО-КГ в плановом порядке для оценки сердечной гемодинамики и консультация кардиолога.

М. была консультирована кардиологом. Из заключения специалиста следует, что у пациентки ПМК с митральной регургитацией 2 степени. Тромбоцитопения неясного генеза (возможно за счет дезагрегантов). На момент осмотра острой кардиологической патологии нет. Рекомендовано ЭХО-КГ в плановом порядке, контроль уровня гемоглобина и тромбоцитов.

Также беременная была осмотрена неврологом в условиях отделения анестезиологии и реанимации, была подтверждена эпилепсия в стадии стойкой ремиссии и дано заключение о родоразрешении путем операции кесарево сечение.

После дообследования был выставлен следующий диагноз:

**Беременность 36 недель. Головное предлежание. Гестационная артериальная гипертензия. ПМК с митральной регургитацией 2 степени. Застойная сердечная недостаточность? Дыхательная недостаточность 1 степени. ОАГА. Генетическая тромбофилия. Тромбоцитопения. Эпилепсия (стойкая ремиссия).**

На этом этапе, учитывая наличие признаков застойной сердечной недостаточности (венозный застой по малому кругу кровообращения, кардиомегалия), дыхательную недостаточность у первородящей с ПМК, тромбоцитопенией, ферментопатией, было решено отказаться от дальнейшего пролонгирования беременности и родоразрешить пациентку путем операции кесарево сечение в срочном порядке.

М. под ЭТН была проведена нижнесрединная лапаротомия. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Дренирование брюшной полости.

Из особенностей оперативного вмешательства следует отметить наличие выпота в брюшной полости с запахом. Кесарево сечение было выполнено без технических сложностей. Родился живой недоношенный мальчик массой 2900 г, ростом 50 см без видимых травм и пороков развития 8/9 баллов по шкале Апгар. Общая кровопотеря составила 900 мл.

В послеоперационном периоде пациентка находилась на ИВЛ в течение четырех часов. С целью исключения ТЭЛА ей была выполнена компьютерная

томография органов грудной клетки, по данным которой было установлено наличие двустороннего малого гидроторакса, компрессионных ателектазов задних базальных сегментов с обеих сторон, аневризматического расширения восходящего отдела аорты, кардиомегалия. Данных за ТЭЛА не было получено.

М. проводилась антибактериальная, противовоспалительная, гипотензивная и утеротоническая терапия. Осуществлялся контроль ЭКГ, пульсоксиметрии, АД, контроль диуреза, температуры тела и выделений из половых путей.

Далее была достигнута нормализация по ТЭГ, отсутствовали признаки кровотечения. Пациентке был выставлен диагноз: первые преждевременные оперативные роды в головном предлежании на сроке 35 недель. Кардиомегалия. Гепато-спленомегалия. ПМК с митральной регургитацией 2 степени. Гестационная артериальная гипертензия. Абдоминальное кесарево сечение. Дыхательная недостаточность 1 степени. Печеночная недостаточность. Тромбоцитопения. Генетическая тромбофилия. Эпилепсия (ремиссия).

На данном этапе Медведевой М.А. было показано продолжить лечение и обследование в объеме ЭХО-КГ и консультации кардиохирурга.

По данным ЭХО-КГ было установлено: выраженное расширение восходящего отдела аорты, увеличение левых камер сердца. Зон гипокинеза не было выявлено, общая сократимость миокарда ЛЖ была удовлетворительной. От умеренной до выраженной степени АР, от умеренной до выраженной МР, ТР. Легочная гипертензия. ДДЛЖ 1 типа.

При осмотре пациентки кардиохирургом было установлено, что по данным ЭХО-КГ имеет место аневризма ВОА с формированием недостаточности АоК- II-II степени, относительная недостаточность МК- II-III степени. ЛНГ – III степени. Было дано заключение о том, что больной показано оперативное лечение в плановом порядке в объеме протезирования АоК и ВОН).

На вторые сутки послеродового периода был проведен консилиум, которым было отмечено, что состояние пациентки стабильное с положительной

динамикой. Отмечается компенсация функции легких, улучшение функции печени и почек, рост тромбоцитов. Тяжесть состояния обусловлена недостаточностью кровообращения, легочной гипертензией. На момент осмотра показаний для экстренной кардиохирургической операции нет.

Диагноз был переформулирован: первые преждевременные оперативные роды в головном предлежании на сроке 35 недель. Аневризма восходящего отдела аорты с формированием недостаточности аортального клапана 2-3 степени. Относительная недостаточность митрального клапана 2-3 степени. Гестационная артериальная гипертензия. Абдоминальное кесарево сечение НК 2А, 3 ФК по НУНА. Дыхательная недостаточность 1 степени. Печеночная недостаточность. Тромбоцитопения. Гепато-спленомегалия. Генетическая тромбофилия. Эпилепсия (ремиссия).

Консилиумом было рекомендовано каптоприл 6,25 мг, метопролол 6,25 мг, фуросемид 40 мг, антикоагулянтная терапия была не показана ввиду значительной тромбоцитопении. Послеродовый период протекал без осложнений. На 5-е сутки после родоразрешения больная была консультирована зам. гл. внештатным кардиологом ДЗМ. Из заключения специалиста следовало, что на момент осмотра показаний к экстренному хирургическому вмешательству нет. Было рекомендовано продолжить ранее проводимую терапию и перевести пациентку для дальнейшего лечения в кардиологическое отделение для определения сроков хирургического лечения. На 8-е сутки после родоразрешения пациентка М.А. была переведена в 1 кардиологическое отделение.



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Недифференцированной дисплазии соединительной ткани в последние годы уделяется растущее внимание в силу высокого риска акушерских и соматических осложнений. Выявляемость среди беременных даже одного признака нДСТ составляет около 80%. Существуют различные классификации ДСТ, отмечается значительная политопность и множественность поражений как скелетно-мышечных, так и висцеральных, требующая зачастую мультидисциплинарного подхода к ведению женщин.

Значимым по распространенности висцеро-кардиальным проявлением ДСТ является пролапс митрального клапана, варьируя в популяции от 3 до 10% с определенной гендерной, региональной, возрастной зависимостью (Бакашвили Ш.Б., 2010; Жданов Ю.С., 2011; Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, 2003), а также применяемых диагностических критериев и методов обследования.

Среди пациентов с ПМК, велика доля людей молодого репродуктивного возраста, преимущественно женского пола, что определяет высокую медико-социальную значимость наличия нДСТ и ПМК. Наиболее частой малой аномалией сердца и, в то же время, клиническим проявлением нДСТ является первичный пролапс митрального клапана. Прогноз при данном кардиальном варианте висцеропатий, определяемых наличием нДСТ, достаточно благоприятный в отсутствие значимых сопутствующих аномалий строения, выраженной митральной регургитации и нарушений ритма. Однако при наличии пролапса велика вероятность акушерских осложнений, обусловленных нарушением кардиогемодинамики и становлением системы мать-плацента-плод.

У пациентов с ПМК особенно важна адекватная и квалифицированная оценка данных эхокардиографии, наличия и выраженности сопутствующих аномалий-признаков ДСТ, развития осложнений со стороны репродуктивной

системы.

Помимо данной проблемы, все чаще в последние годы, в акушерстве обращается внимание на специфические возможные проявления нДСТ, в частности осложнения гестации, а также потенциальное взаимное умножение кардиальных и акушерских рисков и неблагоприятных исходов беременности. Особую значимость для акушерства и перинатальной охраны плода имеет сочетание ПМК и истмико-цервикальной недостаточности, значимость которой связана с риском преждевременных родов и перинатальной заболеваемостью (Di Renzo G.C., Cabero Roura L., et al., 2017; West BT, Kavoussi PK, Odenwald KC, London K, 2019; Савельева Г.М., Андреева М.Д., 2017; Сухих Г.Т., Баранов И.И., и др., 2017). Впервые ИЦН как самостоятельное осложнение беременности, приводящее к спонтанному выкидышу, описал Среам в 1865 г. Ранее ИЦН рассматривалась как результат гиперандрогении, недостаточности лютеиновой поддержки в первой половине беременности, а также травмы шейки матки в родах, при проведении аборт, внутриматочных вмешательств, операций по поводу предраковых или раковых изменений ШМ, но в настоящее время изменился взгляд на ее патогенез. Известно, что шейка матки имеет значительную долю соединительной ткани в своей структуре, и ее каркас претерпевает существенные изменения на протяжении гестации, которые обуславливают ее созревание, что определяет срок наступления родов. В нашем исследовании из 166 женщин взятых на учет по беременности с диагнозом проплас митрального клапана у 72 (43,4%) в различные сроки была диагностирована ИЦН. При рассмотрении клинических проявлений ПМК очевидно их многообразие и полиморфность, особенно при развитии акушерской патологии.

В связи с этим определение взаимосвязи и наличия взаимного риска при ПМК и развитии ИЦН представляется актуальной научной задачей.

Согласно результатам нашего исследования и проведенному анализу полученных нами данных представляется целесообразным и необходимым

обсудить следующие положения, выносимые на защиту:

- 1) материнские факторы риска, в том числе нДСТ, играют большую роль в этиопатогенезе истмико-цервикальной недостаточности;
- 2) особенности кардиогемодинамических показателей у беременных при ПМК на протяжении гестации;
- 3) эхо-доплерографические особенности формирования и гестационного статуса маточно-плацентарно-плодовой системы у беременных с ПМК;
- 4) ультразвуковые и доплерометрические характеристики состояния шейки матки у беременных с пролапсом митрального клапана;
- 5) молекулярно-генетические изменения, обуславливающие нарушение ремоделиции СТ, у беременных при ПМК;
- 6) исходы беременности у женщин с ПМК в зависимости от состояния шейки матки.

Следуя предложенному нами дизайну в исследование были включены 206 беременных в сроки с 5-6 недель гестации (с момента установления маточной беременности) и до родоразрешения. Для выполнения поставленных цели и задач нами было сформировано две группы обследуемых пациенток: 166 беременных женщины репродуктивного возраста с пролапсом митрального клапана (*основная группа*), и 40 пациенток той же возрастной группы физиологическим течением беременности, не имеющих значимых с точки зрения акушерства и перинатологии соматических заболеваний и анамнестических факторов риска (*группа контроля*). По данным анамнеза (ИЦН и ПР в анамнезе, 2 и более внутриматочных вмешательства, разрывы шейки матки в родах, роды крупным плодом) и по результатам цервикометрии уже в первом триместре нами была выделена подгруппа Б - истмико-цервикальная недостаточность (высокий риск досрочного родоразрешения до 34 нед гестации по данным пренатального скрининга) у женщин с ПМК. Если ИЦН обнаруживалась во II триместре эти

пациентки также вошли в подгруппу Б. Всего в данной подгруппе было 72 беременные с ПМК. 94 женщины только с ПМК без ИЦН составила подгруппу А.

При оценке фенотипического, соматического, акушерско-гинекологического анамнеза нами было установлено, что по возрасту беременных, менархе достоверных отличий по подгруппам основной группы и контрольной не было.

Обследованные женщины прошли балльную оценку степени выраженности нДСТ с учетом дополнительных критериев, имеющих значение в акушерстве и перинатальной охране плода. По данным литературы для пациенток с клиническими признаками нДСТ и ПМК более характерен астенический соматотип. Изучение антропометрических соотношений в данном исследовании у обследованных беременных показал, что в основной группе ИМТ составил 20,9 кг/м<sup>2</sup> и в группе контроля (у женщин без пролапса митрального клапана) 27,7 кг/м<sup>2</sup> соответственно, то есть наши исследования подтвердили, что данный фенотип женщин преобладал при ПМК, особенно в подгруппе с ИЦН.

Среди других фенотипических и висцеральных проявлений нДСТ помимо ПМК нами было выявлено, что среди них отмечалась высокорослость, варикозная болезнь вен НК, наружных половых органов и малого таза (по данным УЗИ и/или интраоперационно) (23,5%), дисфункция трахеи и бронхов, нарушения со стороны органа зрения (астигматизм (30,1%), миопия высокой степени в 37,3% от всех наблюдений миопии); артериальная гипотензия (9,6%), ломкость сосудов и легкое образование подкожных гематом, дисфункция верхних отделов мочевыводящих путей (16,9%), патология опорно-двигательного аппарата (позвоночника) (27,1%). Общая соматическая отягощенность среди женщин с пролапсом митрального клапана составила 78 (46,99%), причем заболевания сердечно-сосудистой системы помимо ПМК были у 65 (39,2%).

В оценке общесоматического, кардиального и репродуктивного статуса пациентки при дисплазии соединительной ткани и клапанной патологии сердца важно изучение особенностей и акушерско-гинекологического анамнеза. Нами было показано, что у беременных с ПМК и истмико-цервикальной недостаточностью чаще выявлялось сочетание нескольких гинекологических заболеваний (30,8% против 22,3%) по сравнению с подгруппой женщин с ПМК без ИЦН. В анамнезе у женщин подгруппы Б чаще, чем в подгруппе А, выявлялись: дисфункция яичников (18,1% против 12,8% - в 1,41 раза), доброкачественных образований яичников (11,1% против 3,2% - в 3,47 раза), эндометриоз различной локализации (12,5% против 5,3% - в 2,36 раза), гиперпластические процессы эндометрия (12,5% против 5,3% - в 2,36 раза), патология шейки матки (23,6% против 11,7% - в 2,02 раза).

Большинство женщин с ПМК были повторнобеременными. У беременных с ПМК и истмико-цервикальной недостаточностью, несмотря на то, что частота искусственного аборта, выкидыша, замершей беременности, эктопической беременности достоверно не отличалась от женщин с ПМК без ИЦН, однако в структуре репродуктивных потерь чаще отмечаются поздние выкидыши (41,2% против 30,0% - в 1,4 раза), преждевременные роды до 26 недель (60,0% против 37,5% - в 1,6 раза), в 2 раза чаще отмечались интранатальные потери (сверххранние ПР). Следует обратить внимание на большую частоту ретрохориальных гематом (22,24 против 12,8% - в 1,73 раза) в группе женщин с ПМК и ИЦН. Среди обследованных нами женщин основной группы половина была первородящих (84 (50,6%)), при этом первобеременными - только 21 (25,0%), а имевшими повторные гестации - 63 (75,0%); женщин с повторными родами в основной группе было 49,4% (82). Данные результаты свидетельствует об осложненном репродуктивном анамнезе при ПМК, особенно при сочетании с ИЦН, что необходимо учитывать на прегравидарном этапе, что согласуется в целом с данными, полученными при обследовании беременных в целом с ДСТ (Амирасланов Э.Ю., 2014).

Из других осложнений предыдущих беременностей отмечались ранний токсикоз, преэклампсия, ПН, синдром замедления роста и дистресс плода. Так, при сравнении частоты значимых акушерских осложнений в предыдущую беременность у пациенток с ПМК и истмико-цервикальной недостаточностью достоверно чаще отмечались синдром задержки роста плода (23,6% против 12,8% у женщин с ПМК без ИЦН - в 1,84 раза), нарушения кровотока в фетоплацентарной системе (23,6% против 17,0% - в 1,4 раза), проявления плацентарной дисфункции (26,4% против 18,1% - в 1,46 раза), преэклампсия (25% против 13,8% - в 1,81 раза). Наши результаты согласуются с данными других публикаций, свидетельствующими о повышенной частоте осложнений у женщин с ПМК. В исследованиях В.И. Краснопольского и соавт. (2007) была показана роль нарушенного синтеза и структурирования коллагена в развитии ПН и замедления роста плода. Е.Г. Кудиновой (2009) в проведенном ею исследовании было выявлено, что «ранние сроки беременности у женщин с НДСТ осложняются чаще угрозой прерывания, патологической плацентацией, токсикозом первой половины беременности и железодефицитными состояниями». Анализ, проведенный О.В. Козиновой (2009) свидетельствует о повышении риска потерь беременности и плацентоассоциированных осложнений у женщин с нДСТ.

Подводя итог вышесказанному можно утверждать, что нами была выявлена достоверно более высокая частота акушерских осложнений у беременных с ПМК, особенно в подгруппе при сочетании с ИЦН, что согласуется с другими исследованиями (Камович Т.Е., 2004; Гурбанова С.Р., 2010). Кроме того, важно уже первую беременность и роды у пациенток с проявлениями ДСТ (ПМК, другие висцеральные и фенотипические маркеры) вести как беременность высокого риска преэклампсии, СЗРП, преждевременных родов, поскольку при последующих гестациях материнские и перинатальные риски возрастают. С.Р. Гурбановой (2010) был сделан вывод о том, что беременных, рожениц и родильниц с нДСТ чаще имеют место аномалии плацентации, аномалии (слабость) родовой деятельности,

кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, преждевременное излитие околоплодных вод, симфизиопатия, расхождение лонных костей.

Адаптационные изменения в организме женщины требуют серьезной нагрузки: усиливается обмен веществ для обеспечения энергопластического обмена плода; увеличивается ОЦК; изменяется гомеостаз. Рост матки и повышение внутрибрюшного давления, изменение анатомического положения сердца в средостении, также оказывает свое отрицательное действие на сердечно-сосудистую систему. Особое значение имеет повышение ОЦК за счет формирования круга маточно-плацентарно-плодового кровообращения. И у соматически неотягощенных пациенток беременность является определенным «тестом на прочность» для сердечно-сосудистой системы (Williams D., 2013). И тем более у женщин с исходной висцеральной и кардиальной патологией физиологические изменения могут оказаться неблагоприятными и триггерными для осложнений гестации и прогрессирования имеющихся заболеваний (Жданов Ю.С., 2011, Амирасланов Э.Ю., 2014, Стрижаков А.Н., 2018).

Нами было проведено исследование гемодинамики у беременных путем изучения параметров ЭКГ, измерения артериального давления, частоты сердечных сокращений, а также путем анализа кардиогемодинамических параметров при проведении эхокардиографии. У обследованных 166 беременных основной группы с пролапсом митрального клапана были выявлены также функциональные кардиологические нарушения. Это изменения встречались в каждой подгруппе, как с ИИЦ, так и без нее. В целом, различные нарушения ритма работы сердца диагностированы у 97 (58,4%) беременных основной группы; при этом в подгруппе А (ПМК без ИИЦ) - у 46 (48,9%), в подгруппе Б (ПМК с ИИЦ) - у 51 (70,8%) [OR=2,534, CI=1,324-4,852]. Среди 97 беременных основной группы при сочетании ПМК с функциональными отклонениями отмечалось следующее: синусовая (33 (34,02%)) и пароксизмальная тахикардия (4 (4,1%)), брадикардия (3 (3,1%)), нарушения ритма сердца по типу преждевременного возбуждения предсердий

(15 (15,5%)), блокады пучка Гиса (20 (20,6%)), миграция водителя ритма (8 (8,2%)); сочетанные нарушения выявлены у 14 женщин (14,4%) (рисунок 3.1.). В контрольной группе синусовая тахикардия была выявлена лишь у 3 из 40 (7,5%) беременных, причем появлялась в III триместре и не превышала 100 уд/мин. В подгруппе Б (ПМК с ИЦН) среди функциональных нарушений было выше в подгруппе женщин с ПМК и ИЦН чаще отмечались синусовая аритмия, блокады ножек пучка Гиса, синусовая тахикардия и реже - миграция водителя ритма. В целом полученные нами данные согласуются с результатами исследования Т.Е. Камович (2004). Т.Е. Камович (2004) провела изучение и изменений на ЭКГ у беременных с ПМК. В результате анализа стандартной электрокардиограммы у беременных женщин с пролапсом митрального клапана чаще отмечаются синусовая аритмия и тахикардия от I к III триместру беременности, и даже у 13,6% данных женщин в послеродовом периоде сохраняются вышеуказанные изменения. Нами также при ЭхоКГ были обнаружены дополнительные признаки сопутствующих соединительнотканых дисплазий сердца. В подгруппе ПМК в сочетании с ИЦН сопутствующие аномалии нами были выявлены в 76,4% (55 беременных), а в подгруппе ПМК без ИЦН - только в 60,6% (57 беременных) наблюдений. У женщин с сочетанием ПМК и ИЦН нами чаще выявлялись дополнительные папиллярные мышцы и хорды левого желудочка, левая атриальная дилатация, миксоматозная дегенерация створок, другая клапанная патология.

С целью изучения кардиогемодинамики нами также было проведено ЭхоКГ. В отличие от других исследователей нами не было выявлено стабильных объемных показателей кровотока у беременных с ПМК и ИЦН, что говорит о гиповолемии с одной стороны и повышении ОПСС с другой, что отражает недостаточное развитие сосудистого русла плаценты и системную реакцию материнской центральной гемодинамики в ответ на снижение преднагрузки и повышением постнагрузки на сердце, что неизбежно приводит к прогрессированию внутрисердечных гемодинамических сдвигов Следует



отметить, что данный тип нарушений формировался уже на прегестационном этапе и нами эти изменения регистрировались уже в I триместре. Однако надо отметить, что мы фиксируем и позитивные адаптивные эхокардиографические (кардиогемодинамические) сдвиги у беременных с ПМК и ИЦН - так, например, достоверное ( $p < 0,01$ ) возрастание скорости циркулярного сокращения волокон миокарда. Ударный объем (УО) и сердечный индекс (СИ) у женщин с пролапсом митрального клапана без ИЦН на протяжении беременности с I триместра были достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже, чем при неосложненной беременности. У женщин подгруппы Б (ПМК с ИЦН), данные показатели достоверно снижались по сравнению с нормой с 19-20 (УО) и 24-25 нед (СИ). Следует отметить, что ударный индекс после снижения в 26-28 нед далее уже достоверно не падал, что важно для кардиоваскулярной адаптации женщин с ПМК. У женщин с ПМК (подгруппа А и Б) при ЭхоКГ нами были выявлены следующие типы ЦМГ: гиперкинетический - у 11,7%, 6,9%; эукинетический - у 43,6%, 27,8%, гипокинетический - у 44,7%, 65,3%, соответственно. У беременных подгруппы Б (ПМК с ИЦН) чаще наблюдаются изменения кардиогемодинамики в сторону преобладания гипокинетического типа ЦМГ (65,3% против 44,7%, в 1,46 раза чаще) и повышения ОПСС, что создает неблагоприятные гемодинамические предпосылки для формирования плацентарной дисфункции, замедления роста плода и преэклампсии.

Т.Е. Камович (2004) в своем исследовании показала, что у женщин с пролапсом на протяжении гестации отмечаются стабильные левосердечные размеры, а также толщина миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки. При прогрессировании беременности более значительно повышается выраженность пролабирования створок митрального клапана, и менее выражено - степень регургитации через митральный клапан.

Изменения параметров системы кровообращения (частоты сердечных сокращений, периферического сопротивления сосудов, изменения артериального давления) находятся под влиянием симпатoadренальной

системы.

Физиологическая адаптация организма матери к беременности в сердечно-сосудистой подразумевает следующие изменения: увеличение сердечного выброса, снижение ОПСС, возрастание ОЦП, снижение чувствительности стенки сосудов к прессорным факторам и др. (Стрижаков А.Н. и соавт., 2016, 2018; Макацария А.Д., 2001, 2014, 2019).

Для оценки состояния фетоплацентарной системы у женщин с пролапсом митрального клапана нами были обследованы беременные в сроки с 5-6 недель гестации (с момента установления маточной беременности) и до родоразрешения.

При проведении ультразвукового сканирования в I триместре достоверно в подгруппе Б (ПМК с ИЦН) по сравнению с подгруппой А чаще выявлялись лишь гипертонус миометрия (63,9% против 36,2%) и уменьшение длины шейки матки менее 35 мм (62,5% против 9,6% соответственно - в 6,5 раз чаще). Но в случае укорочения шейки матки такая частота объяснима рандомизацией женщин, так как далее в подгруппу Б мы включили женщин с диагностированной во втором триместре ИЦН. Следовательно, имеется потенциальная возможность относительно раннего прогнозирования истмико-цервикальной недостаточности. Интересен тот факт, что нами была выявлена ретрохориальная гематома в 26,6% наблюдений в подгруппе А и в каждом третьем наблюдении в подгруппе Б. Практически не вызывает сомнений тот факт, что ретрохориальная гематома является одним из маркеров ДСТ (Бакашвили Ш.Б., 2010; Амирасланов Э.Ю., 2014; Jana N., 2003; Кузнецов А.С., 2020).

Значения ПИ в маточных артериях в подгруппе А и Б у женщин с ПМК не превышали средние нормативные показатели при обследовании и до 10<sup>+6</sup> нед и в сроки 11-13<sup>+6</sup> нед. Однако, в обеих подгруппах были пациентки с повышенными значениями ПИ в маточных артериях, и рассчитанным высоким риском ПЭ и СЗРП, которым был рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты 125 мг ежедневно до 36 нед. При сканировании

во II триместре у женщин с ПМК диагностируются также малые аномалии развития сердца плода 11,7% в подгруппе А и 12,5% - в подгруппе Б) и фетальные аритмии (5,3% и 6,9% соответственно). Это подтверждает тот факт, что существует определенная наследственная предрасположенность к нарушениям ремоделирования соединительной ткани, в том числе и в сердце. Наши данные согласуются с данными, полученными Э.Ю. Амираслановым (2014) и Ш.Ш. Бакашвили (2010), утверждающими, что «в структуре заболеваемости новорожденных при ПМК у матери и наличии других клинических признаков ДСТ чаще встречается внутриутробная гипотрофия (12,2%), а также повышена частота малых аномалий развития сердца (16,4%)». У женщин с сочетанием ПМК и ИЦН чаще выявляются нарушения маточного и пуповинного кровотока по сравнению с пациентками только с ПМК (31,8% против 22,2%). Декомпенсированная ПН и рнулевой или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины также диагностировалась нами у беременных с ПМК с частотой 2,1-2,8% (практически одинаковой в обеих подгруппах), что подтверждает роль нарушений ремоделирования СТ, дегенерации ЭЦМ, состояния эндотелия сосудов в генезе первичной плацентарной недостаточности. Признаки дистресса плода были выявлены у 23 (24,5%) беременных с ПМК без ИЦН и у 25 (34,7%) пациенток с ПМК и ИЦН (в том числе в силу большей частоты преждевременных родов). В целом достаточно большая частота дистресса плода свидетельствует о структурных особенностях плаценты и ее ворсинчатого дерева, изменениях кардиогемодинамики матери с преобладанием гипокинтетического типа ЦМГ и повышенного ОПСС и плацентарной перфузии.

Одной из ключевых задач нашего исследования было проведение подробной эхографической оценки состояния шейки матки с пролапсом митрального клапана. Решение этой задачи должно было подтвердить тезис о возможности рассмотрения ИЦН как висцерального значимого маркера ДСТ. Для решения данной задачи нами проведена цервикометрия и исследование кровотока в интрамышкулярных артериях шейки матки у пациенток с ПМК. По

данным анамнеза (ИЦН и ПР в анамнезе, 2 и более внутриматочных вмешательства, разрывы шейки матки в родах, роды крупным плодом) и по результатам цервикометрии уже в первом триместре нами была выделена подгруппа Б - истмико-цервикальная недостаточность (высокий риск ПР до 34 недель по данным пренатального скрининга) у женщин с ПМК. Если ИЦН обнаруживалась во II триместре эти пациентки также вошли в подгруппу 1Б. Всего в данной подгруппе было 72 беременные с ПМК. Нами было показано значимое изменение шейки матки у беременных с ПМК, составляющее 43,4%, проявляющееся ее укорочением, низким расположением предлежащей части, баллонообразным расширением внутреннего зева, изменением переднего и заднего шейных углов, формированием «сладжа» в нижнем полюсе плодного яйца, пролабировании плодного пузыря, понижением сосудистого сопротивления в интрамуральных артериях шейки матки. УЗИ маркеры изменения шейки матки значимы в прогнозировании ПР и перинатальных исходов. Особый интерес у беременных с ПМК и ИЦН представляет прогностическое значение УЗИ в отношении ПР, так как нами были диагностированы угрожающие преждевременные роды у 30 (41,7%) пациенток подгруппы Б (ПМК с ИЦН) и у 22 (23,4%) - подгруппы Б (ПМК без ИЦН) При этом, сверхранные и ранние ПР (до 28 недели) произошли у 7 (9,7%) женщин с ИЦН и ПМК и у 3 (3,2%) - без ИЦН, что выше в 3,03 раза и безусловно, повлияло в целом на перинатальные исходы. ПР до 36 недели произошли у 12 (16,7%) женщин с ИЦН и у 4 (4,3%) - без ИЦН. Нами не было найдено данных литературы о УЗИ характеристике шейки матки по исследуемым параметрам при ИЦН (кроме ее длины, ширины и формы внутреннего зева, а также формы цервикального канала), в связи с чем полученные нами данные оценки ШМ при ИЦН и ПМК представляются весьма важными.

Вопрос о клиническом значении ПМК остается контраргументальным и требует проведения дальнейших исследований. На сегодняшний день перспективно поисковое исследование генетической предрасположенности к

нарушению синтеза и ремоделирования соединительной ткани вне связи с генетически дифференцированными вариантами дисплазий. Поиск полиморфных маркеров генов-кандидатов предполагает также выявление их ассоциации с риском ПМК и возможными кардиальными и акушерскими осложнениями.

С целью исследования спектра полиморфизмов генов, ответственных за синтез СТ у женщин с пролапсом митрального клапана и особенности изменения генотипов при осложнении беременности ИЦН нами проведено изучение полиморфизмов генов COL1a1 (альфа-1 цепь белка коллагена 1 типа), Col3A1 (альфа-1 цепь белка коллагена 3 типа), END1 (эндотелин 1), ESR1 (рецептор эстрогена 1), ESR2 (рецептор эстрогена 2), LAMC1 (ламинин, гамма 1), MMP1 (матриксная металлопротеиназа 1), MMP3 (матриксная металлопротеиназа 3), MMP9 (матриксная металлопротеиназа 9). В литературе имеются данные об изучении подобных генотипов (Бакашвили Ш.Ш., 2010; Амирасланов Э.Ю., 2014;), однако нами были выбраны именно эти гены кандидаты, несколько отличающиеся от ранее изученных, и определена закономерность частоты различных генотипов не только у женщин с ПМК, но и у женщин с развитием ИЦН, как еще одного весьма важного висцерального проявления ДСТ.

Очень важно изучение полиморфизмов указанных генов в понимании патогенеза акушерских осложнений, в том числе самой ИЦН. Так, в исследовании С.Р. Гурбановой (2010) было установлено, что при сравнении группы беременных с простым укорочением шейки матки и с пролабированием плодного пузыря у вторых чаще определяется аллель A ESR:2014G>A, что является показанием для исключения инфекционн-воспалительного генеза ИЦН [OR 6,57 (95%CI 1,96-22,02)]. В нашем исследовании подобная закономерность не была отмечена, однако это требует дополнительного уточнения в последующих более масштабных исследованиях. Э.Ю. Амираслановым (2014) было выявлено, что «молекулярно-генетическими предикторами нДСТ являются генотип С/С гена

IL-6 -174 C>G, генотип G/C гена VEGFA-634 G>C и генотип 6A/6A гена MMP3-1171 5A>6A».

Нами было определено, что существуют значимые изменения полиморфизмов генов, ответственных за синтез коллагена и стабилизацию СТ у женщин с пролапсом митрального клапана и, особенно, при ИЦН. Так, при ИЦН чаще выявляется генотип T/T (редкий аллель, гомозигота) COL1a1: с.104-441G>T (13,9%); генотип A/A (редкий аллель, гомозигота) COL3A1: с.2092G>A (16,7%); генотип T/T (редкий аллель, гомозигота) LAMC1 - 2204C>T (11,1%); генотип 6A/6A (гомозигота редкий аллель) MMP3 1171dupA (9,7%); генотип G/G (гомозигота редкий аллель) MMP9 836A>G (25%). Данные варианты генотипа, по нашему мнению, можно рассматривать молекулярно-генетическими предикторами истмико-цервикальной недостаточности у беременных с ПМК.

Исходя из той предпосылки, что в формировании фенотипа индивида с ДСТ принимает участие множество различных генов, можно предположить, что мутантные аллели полиморфных локусов MMP могут быть ответственны за повышение риска развития различных осложнений гестации, в частности ИЦН и преждевременных родов) у пациенток с ПМК. Реализация этого риска зависит как от специфических особенностей генетических факторов, так и от других, в том числе анамнестических (предшествующие роды, внутриматочные вмешательства, ВЗОМТ, нарушения менструальной функции). Возможно, что увеличение вероятности развития ИЦН преждевременных родов (как и других осложнений, например ПЭ и ПН), даже при наличии одних родов или 1 аборта в анамнезе, связано с резким увеличением активности эластазы макрофагов, интерстициальной коллагеназы или коллагеназы IV (желатиназы B) вследствие наличия неблагоприятных мутаций в локусах соответствующих генов.

Для решения задачи разработки оптимальной акушерской тактики и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с ИЦН и пролапсом митрального клапана нами были проанализированы особенности течения и

ведения беременности, родоразрешения, перинатальные исходы при пролапсе митрального клапана.

В подгруппе Б (ПМК с ИЦН) частота раннего токсикоза, чрезмерной рвоты, ретрохориальной гематомы (30,6% против 23,4%), нарушений вагинального микроценоза была выше, чем в подгруппе А, но не достоверно. Частота начавшегося выкидыша была выше в подгруппе Б (ПМК с ИЦН) (22,2% против 12,8%), в связи с чем пациентки госпитализировались в гинекологическое отделение стационара для проведения терапии.

В подгруппе пациенток с ПМК и ИЦН достоверно чаще по сравнению с беременными с ПМК отмечался угрожающий поздний выкидыш (65,3% против 19,1%); выше частота родов до 28 нед (9,27% против 1,06%), только в этой подгруппе вследствие пролабирования плодного пузыря произошел преждевременный разрыв плодных оболочек до 28 нед - 6 (8,3%). Однако, в подгруппе с ИЦН и ПМК также наблюдались нарушения кровотока в МА и АП (25,0% против 15,95%), многоводие (12,5% против 7,44%), эхографические признаки ВУИ (вероятнее всего, как следствие ИЦН и пролабирования плодного пузыря) (12,5% против 8,5%). В этой же подгруппе в 3,46 раза чаще после 20 нед выявлялась гестационная артериальная гипертензия; однако частоту умеренной ПЭ и гестационного СД была практически одинакова. Чаще также выявлялись инфекции половых путей (30,6% против 18,1%). В этой же подгруппе чаще выявлялись функциональные кардиальные нарушения у матери (47,22% против 30,4%). Малые аномалии сердца плода и нарушения фетального ритма сердца диагностировались в обеих подгруппах с одинаковой частотой. Достоверно чаще в подгруппе с ПМК и ИЦН произошли преждевременные роды (в 7,8 раз чаще), отмечались патологический тип КТГ (в 3,1 раз чаще), маловодие (в 4,25 раз чаще), гестационная артериальная гипертензия (в 2,77 раз чаще), умеренная ПЭ (в 2,2 раза чаще), нарушения микроценоза родовых путей (в 3,4 раза), преждевременный разрыв плодных оболочек (в 4,87 раза чаще).

Самым частым осложнением у женщин с ПМК и ИЦН является ПИОВ.

Заслуживает внимания, что ПИОВ только при ПМК без ИЦН отмечается практически в каждом десятом наблюдении, что говорит о потенциальной значимости генетически обусловленных дефектов соединительной ткани в обеспечении прочности плодных оболочек. Важно, что при ПМК с ИЦН в практически во всех наблюдениях преждевременные роды начинались с ПИОВ.

Первичная и вторичная слабость родовой деятельности отмечалась в 23,5% при ПМК без ИЦН, в 20,6% - при ПМК с ИЦН. Родовой травматизм отмечался в 38,2% наблюдений при ПМК и ИЦН, в 11,1% наблюдений - при ПМК без ИЦН, что в 3,44 раза чаще. Гипотоническое кровотечение произошло в 2 (2,94%) случаях в группе с ПМК без ИЦН, и в 4 (11,8%) случаях в подгруппе Б ПМК с ИЦН, что в 4,01 раза чаще.

Обращает на себя внимание высокая частота оперативного родоразрешения в подгруппе Б - 52,8%. Наши данные согласуются с данными, полученными Э.Ю. Амираслановым (2014), проанализировавшего особенности и исходы гестационного процесса у женщин с дисплазией соединительной ткани. Частота кесарева сечения в группе женщин с выраженными признаками ДСТ составила 59%. Таким образом, у женщин с сочетанием ПМК и акушерской патологии в виде формирования ИЦН, перинатальные исходы хуже, чем в группе только ПМК, а также отмечается высокий риск мертворождения.

У женщин с ПМК анализ перинатальных исходов нами также проводился в зависимости от коморбидности: подгруппа А - женщины с ПМК без ИЦН и подгруппа Б - с ПМК и ИЦН соответственно. Так, средняя масса новорожденных в подгруппе А составила  $2865,08 \pm 672,29$  г, в подгруппе Б -  $2223 \pm 340,85$  г, средний рост -  $48,78 \pm 6,28$  и  $46,31 \pm 5,16$  см. 7 (7,4%) новорожденных в подгруппе А и 31 (43,1%) - в подгруппе Б имели признаки гипотрофии. Всего проведения респираторной терапии или оксигенации потребовали 4 (4,25%) новорожденных в подгруппе А и 12 (16,7%) - в подгруппе Б, что в 3,93 раза чаще, что также свидетельствует о высоком



риске перинатальной патологии у беременных с ПМК при формировании ИЦН. Перевода на 2 этап выхаживания потребовали 5 (5,3%) новорожденных подгруппы А и 26 (36,1%) новорожденных подгруппы Б, что статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

В подгруппе Б было 3 наблюдения мертворождения (1 антенатальная гибель на сроках 23-25 недель и 2 - интранатальные на сроках 25 и 22 нед).

Таким образом, у женщин подгруппы Б, у которых отмечалось сочетание ПМК и акушерской патологии в виде формирования ИЦН, оценка состояния и росто-весовые показатели новорожденных достоверно ниже, чем в основной и контрольной группах, а также отмечается высокий риск антенатальных потерь.

Принимая во внимание отсутствие рекомендаций по ведению беременных женщин с пролапсом митрального клапана, а также полученные результаты по высокому риску ИЦН и ухудшению клинических и ультразвуковых данных у беременных, нами была предложена комплексная программа ведения беременных с ПМК. Обязательным является кардиологическое обследование женщин с диагнозом ПМК, с нарушениями ритма сердца, с кардиальными жалобами на *этапе планирования беременности и проведение прегравидарной подготовки*. Она включает в себя уточнение данных ЭхоКГ и оценку нарушений со стороны проводящей системы сердца, из медикаментозную коррекцию, коррекцию психо-эмоционального статуса, достаточную физическую активность, отказ от вредных привычек (курение), нормализацию массы тела (терапевтическая модификация образа жизни). Хотя определение ионов магния в крови женщин не ставилось в задачи данного исследования, по данным литературы имеется существенный дефицит данного микроэлемента в организме при ДСТ и ПМК. Для его устранения необходим прием солей магния в таблетированной форме (МагнеВ6, магнелис и др в стандартной дозировке). При подтверждении беременности и постановке на учет рекомендуемым мероприятием у женщин с наличием кардиальных жалоб и объективных данных (тахикардия,

систолический шум при аускультации), при наличии признаков нДСТ является консультация кардиолога и проведение ЭхоКГ для исключения ПМК в сочетании с другими СТ дисплазиями сердца или нарушениями ритма. Беременные с клиническими и инструментальными проявлениями ПМК обязательно должны быть проконсультированы амбулаторно терапевтом (дважды за беременность), кардиологом (до 20 недель беременности), дважды проводилось ЭКГ исследование и при нарушениях ритма - суточное мониторирование ЧСС. Рекомендации у женщин с функциональными изменениями включали назначение рационального режима, седативных фитосборов, препаратов магния в сочетании с витамином В6, бета-блокаторов (бисопролола в дозировке 2,5 мг/сут). Важным является проведение эхокардиографического исследования сердца плода в установленные сроки. В связи с высоким риском ПЭ и СЗРП, частыми нарушениями сердечного ритма, сопутствующими висцеральными проявлениями ДСТ (варикозная болезнь вен НК) пациенткам показан прием ацетилсалициловой кислоты в дозировке 125 мг до 36 нед. При выявлении нарушений маточно-плацентарной гемодинамики, гипокинетического типа ЦМГ и высоким ОПСС, показано обследование системы гемостаза и последующая консультация гематолога для назначения препаратов НМГ.

Для прогнозирования ИЦН у пациенток с ПМК возможно использование критерия оценки длины шейки матки уже с 1 триместра гестации. Молекулярно-генетическими предикторами ИЦН при ПМК являются генотип Т/Т COL1a1: с.104-441G>T (13,9%); генотип А/А COL3A1: с.2092G>A (16,7%); генотип Т/Т LAMC1 -2204C>T (11,1%); генотип 6A/6A MMP3 1171dupA (9,7%); и особенно - генотип G/G MMP9 836A>G (25%).

При выборе метода коррекции ИЦН необходимо учитывать возможный риск несостоятельности швов. Прогностическими маркерами несостоятельности швов помимо воспалительных изменений были: 2 и более выкидыша в анамнезе, ПР в анамнезе до 32 недель, раннее обнаружение укорочения шейки матки (I триместр) при УЗИ, при цервикометрии

укорочение шейки менее 15 мм перед наложением швов, диаметр внутреннего зева более 15 мм, пролабирование плодного пузыря, «сладж» в нижнем полюсе плодного пузыря, низкорезистентный кровоток в интрамуральных артериях шейки матки, мутации COL1a1: с.104-441G>T, COL3A1: с.2092G>A, LAMC1 -2204C>T, MMP9 836A>G.

В родах необходим тщательный кардиомониторный контроль за состоянием плода, АД и ЧСС матери, проведение пульсоксиметрии, профилактика аномалий родовой деятельности, родового травматизма. Учитывая высокий риск гипотонических кровотечений - активное ведение 3 периода родов и применение современных утеротонических препаратов (карбетоцин) при сочетании ПМК с другими акушерскими осложнениями (крупный плод, слабость родовой деятельности с коррекцией окситоцином, длительный безводный промежуток, оперативное родоразрешение).

## ВЫВОДЫ

1. Пропалс митрального клапана является одним из наиболее частых висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани (3-10%) в большинстве наблюдений с благоприятным прогнозом, однако, имеет высокую медико-социальную значимость в связи с доказанным повышенным риском осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов. Одной из серьезных сопутствующих проблем, возникающих при беременности у женщин с ПМК является истмико-цервикальная недостаточность, возникающая с частотой 43,4%.

2. В анамнезе у женщин при сочетании ПМК и ИЦН чаще, чем в без ИЦН, выявлялись: дисфункция яичников (в 1,41 раза), доброкачественные образования яичников (в 3,47 раза), эндометриоз различной локализации (в 2,36 раза), гиперпластические процессы эндометрия (в 2,36 раза), патология шейки матки (в 2,02 раза). В структуре репродуктивных потерь чаще отмечаются преждевременные роды до 26 недель (в 1,6 раза); в 2 раза чаще - интранатальные потери (сверхранние ПР). У пациенток с ПМК и ИЦН достоверно чаще отмечались синдром задержки роста плода (в 1,84 раза), нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков (в 1,4 раза), плацентарная недостаточность различной степени тяжести (в 1,46 раза), умеренная преэклампсия (в 1,81 раза).

3. Различные нарушения ритма работы сердца диагностированы у 97 (58,4%) беременных основной группы; при этом в подгруппе А (ПМК без ИЦН) - у 46 (48,9%), в подгруппе Б (ПМК с ИЦН) - у 51 (70,8%) [OR=2,534, CI=1,324-4,852]. В подгруппе ПМК в сочетании с ИЦН сопутствующие аномалии нами были выявлены в 76,4% (55 беременных), а в подгруппе ПМК без ИЦН - только в 60,6% (57 беременных) наблюдений. У женщин с сочетанием ПМК и ИЦН нами чаще выявлялись миксоматозная

дегенерация створок аномальная хорда левого желудочка, пролапс трикуспидального клапана дилатация левого предсердия.

4. У беременных с ПМК и ИЦН чаще наблюдаются изменения кардиогемодинамики в сторону преобладания гипокинетического типа ЦМГ (65,3% против 44,7%, в 1,46 раза чаще) и повышения ОПСС, что создает неблагоприятные гемодинамические предпосылки для формирования нарушений функции плаценты, синдрома замедления роста плода и преэклампсии.

5. При проведении ультразвукового сканирования в I триместре в подгруппе Б (ПМК с ИЦН) по сравнению с подгруппой А достоверно чаще выявлялись лишь гипертонус миометрия (63,9% против 36,2%) и уменьшение длины шейки матки менее 35 мм (62,5% против 9,6% соответственно - в 6,5 раз чаще). При сканировании во II триместре у женщин с ПМК диагностируются также малые аномалии развития сердца плода 11,7% в подгруппе А и 12,5% - в подгруппе Б) и фетальные аритмии (5,3% и 6,9% соответственно), независимо от наличия или отсутствия ИЦН. У женщин с сочетанием ПМК и ИЦН чаще выявляются одновременные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков (31,8%). Признаки гипоксии плода выявлены у 24,5% беременных с ПМК без ИЦН и у 34,7% пациенток с ПМК и ИЦН.

6. Молекулярно-генетическими предикторами ИЦН при ПМК являются генотип Т/Т COL1a1: с.104-441G>Т (13,9%); генотип А/А COL3A1: с.2092G>А (16,7%); генотип Т/Т LAMC1 -2204C>Т (11,1%); генотип 6А/6А MMP3 1171dupА (9,7%); и особенно - генотип G/G) MMP9 836A>G (25%).

7. При выборе метода коррекции ИЦН необходимо учитывать возможный риск несостоятельности швов. Прогностическими маркерами несостоятельности швов помимо воспалительных изменений были: 2 и более выкидыша в анамнезе, ПР в анамнезе до 32 недель, раннее обнаружение укорочения шейки матки (I триместр) при УЗИ, при

цервикометрии укорочение шейки менее 15 мм перед наложением швов, диаметр внутреннего зева более 15 мм, пролабирование плодного пузыря, «сладж» в нижнем полюсе плодного пузыря, низкорезистентный кровоток в интрамукулярных артериях шейки матки, мутации COL1a1: с.104-441G>T, COL3A1: с.2092G>A, LAMC1 -2204C>T, MMP9 836A>G.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Нами была предложена комплексная программа ведения беременных с ПМК по триместрам беременности и в послеродовом периоде.

- Обязательным является кардиологическое обследование женщин с диагнозом ПМК, с нарушениями ритма сердца, с кардиальными жалобами на **этапе планирования беременности и проведение прегравидарной подготовки**. Она включает в себя уточнение данных ЭхоКГ и оценку нарушений со стороны проводящей системы сердца, из медикаментозную коррекцию, коррекцию психо-эмоционального статуса, достаточную физическую активность, отказ от вредных привычек (курение), нормализацию массы тела (терапевтическая модификация образа жизни). Хотя определение ионов магния в крови женщин не ставилось в задачи данного исследования, по данным литературы имеется существенный дефицит данного микроэлемента в организме при ДСТ и ПМК. Для его устранения необходим прием солей магния в таблетированной форме (МагнеВ6, магнелис и др в стандартной дозировке). При подтверждении беременности и постановке на учет рекомендуемым мероприятием у женщин с наличием кардиальных жалоб и объективных данных (тахикардия, систолический шум при аускультации), является консультация кардиолога и проведение эхокардиографического исследования сердца для исключения пролапса митрального клапана и в сочетании с другими СТ дисплазиями сердца или нарушениями ритма.

- Беременные с клиническими и инструментальными проявлениями ПМК обязательно были проконсультированы амбулаторно терапевтом (дважды за беременность), кардиологом (до 20 недель беременности), дважды проводилось ЭКГ исследование и при нарушениях ритма - суточное мониторирование ЧСС. Рекомендации у женщин с функциональными изменениями должны включать назначение рационального режима, препаратов магния в сочетании с витамином В6, бета-блокаторов

(бисопролола в дозировке 2,5 мг/сут). Важным является проведение эхокардиографического исследования сердца плода в установленные сроки. В связи с высоким риском ПЭ и СЗРП, частыми нарушениями сердечного ритма, сопутствующими висцеральными проявлениями ДСТ (варикозная болезнь вен НК) пациенткам показан прием ацетилсалициловой кислоты в дозировке 125 мг до 36 нед. При выявлении нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод, гипокинетического типа ЦМГ и высоким ОПСС, показано назначение препаратов НМГ.

- Для прогнозирования ИЦН у пациенток с ПМК возможно использование критерия оценки длины шейки матки уже с 1 триместра гестации (менее 35 мм). Молекулярно-генетическими предикторами ИЦН при ПМК являются генотип Т/Т COL1a1: с.104-441G>Т (13,9%); генотип А/А COL3A1: с.2092G>А (16,7%); генотип Т/Т LAMC1 -2204C>Т (11,1%); генотип 6А/6А MMP3 1171dupА (9,7%); и особенно - генотип G/G) MMP9 836A>G (25%).

- При выборе метода коррекции ИЦН необходимо учитывать возможный риск несостоятельности швов. Прогностическими маркерами несостоятельности швов помимо воспалительных изменений являются: 2 и более выкидыша в анамнезе, ПР в анамнезе до 32 недель, раннее обнаружение укорочения шейки матки (I триместр) при УЗИ, при цервикометрии укорочение шейки менее 15 мм перед наложением швов, диаметр внутреннего зева более 15 мм, пролабирование плодного пузыря, «сладж» в нижнем полюсе плодного пузыря, низкорезистентный кровоток в интрамукулярных артериях шейки матки, мутации COL1a1: с.104-441G>Т, COL3A1: с.2092G>А, LAMC1 -2204C>Т, MMP9 836A>G.

- В родах необходим тщательный кардиомониторный контроль за состоянием плода, АД и ЧСС матери, проведение пульсоксиметрии, профилактика аномалий родовой деятельности, родового травматизма. Учитывая высокий риск гипотонических кровотечений - активное ведение 3



периода родов и применение современных утеротонических препаратов (карбетоцин) при сочетании ПМК с другими акушерскими осложнениями (крупный плод, слабость родовой деятельности с коррекцией окситоцином, длительный безводный промежуток, оперативное родоразрешение).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**АП** — артерия пуповины

**АФП** —  $\alpha$ -фетопротеин

**ВРВ/ВБВНК**– варикозное расширение вен/варикозная болезнь вен нижних конечностей

**ВРТ** — вспомогательные репродуктивные технологии

**нДСТ** – недифференцированные дисплазии соединительной ткани

**ДСТ** – дисплазия соединительной ткани

**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт

**ИБС** — ишемическая болезнь сердца

**ИППП** — инфекции передаваемые половым путем

**ИР** — индекс резистентности

**ИФА** — иммуноферментный анализ

**ИФР-1** — инсулиноподобный фактор роста-1

**ИЦН** – истмико-цервикальная недостаточность

**КС** – кесарево сечение

**КТГ** – кардиотокография

**КТР** — копчико-теменной размер

**ЛГ** — лютеинизирующий гормон

**МА** — маточные артерии

**МКБ** — мочекаменная болезнь

**MoM** — multiples of median (кратные числа медиане)

**ПИ** — пульсационный индекс

**ПИОВ** - преждевременное излитие околоплодных вод

**ПМК** — пролапс митрального клапана

**ПН** — плацентарная недостаточность

**ПЦР** – полимеразная цепная реакция

**ПЭ** — преэклампсия

- PP-13** — плацентарный протеин 13
- РХГ** – ретрохориальная гематома
- СЗРП** — синдром задержки роста плода
- СМА** — средняя мозговая артерия
- ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания
- СТ** – соединительная ткань
- УЗИ** — ультразвуковое исследование
- ЭКО** – экстракорпоральное оплодотворение
- ER1** – эстрогеновый рецептор 1
- ER2** – эстрогеновый рецептор 2
- MMP (matrix metalloproteinases)** – матриксная металлопротеиназа
- OR (odds ratio)** – отношение шансов
- PAPP-A** — ассоциированный с беременностью белок А
- PI** — прогностический индекс
- PIGF** — фактор роста плаценты
- PQ** — плацентарный коэффициент
- sFlt-1** — растворимый рецептор тирозинкиназы-1
- VEGF** — сосудисто-эндотелиальный фактор роста
- β-ХГЧ** — β-субъединица хорионического гонадотропина человека

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, А.Г. Особенности центральной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка у подростков с пролапсом митрального клапана / А.Г. Автандилов, Е.Д. Манизер // Кардиология. - 2001.- №9. - с. 56-59.
2. Айламазян, Э.К. Акушерство: национальное руководство. /Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский и др // М.: ГЭОТАР-Медиа,. - 2019. - с. 1200.
3. Акатова, Е.В. Идиопатический пролапс митрального клапана - результаты 15-летнего наблюдения./ Е.В. Акатова//Автореферат дисс. д.м.н. М.-2010г
4. Альбицкий, В.Ю. Репродуктивное здоровье и поведение женщин России / В.Ю. Альбицкий. – М.: Медицина, 2001. – 289 с.
5. Амирасланов, Э.Ю. Прогнозирование акушерских осложнений у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. /Э.Ю. Амирасланов //Москва. 2014; 140 с.
6. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. //Москва. - 2003. - 296 с.
7. Баев, О. Р. Профилактика кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периоде. Активная или выжидательная тактика? /О.Р. Баев //Акушерство и гинекология. - 2011. - №6. - С. 27-30
8. Бакашвили, Ш.Б. Дифференцированный подход к тактике ведения беременности у женщин с пролапсом митрального клапана. / Ш.Б. Бакашвили. Автореф. дис. . канд. мед. наук. //Москва. - 2010. - 23 с.
9. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза/ З.С. Баркаган, А.П. Момот //Москва. - Ньюдиамед. - 2001. - с.285.
10. Бондаренко, И.П. Малые аномалии сердца в диагностике врожденной дисплазии соединительной ткани (электронный ресурс). /И.П. Бондаренко, И.И. Ермакович, В.А. Чернышов // Харьков. - 2006.
11. Бугаева, И.В. Некоторые клинико-электрокардиографические особенности, ассоциируемые с сочетанным кардиальным и билиарным диспластическим синдромом / И.В. Бугаева, В.Ф. Антюфьев, Л.Н. Будкаръ // Уральский кардиологический журнал – 2001. – С.28-30.
12. Вейн, А.М. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана / А.М. Вейн, А.Д. Соловьева, А.В. Недоступ и др. // Кардиология. - 1995. - №2.-С.55-58.

13. Верткин, А.Л. Некоторые аспекты применения препаратов магния при беременности./ А.Л. Верткин, О.Н. Ткачева, О.М. Ткачева, А.В. Клеменов, И.Е. Мишина //Проблемы репродукции. - 2005. - №4. - с. 57-63.
14. Вершинина, М.В. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования./ М.В. Вершинина, Г.И. Нечаева, Л.М. Гринберг, С.Е. Говорова// Пульмонология. - 2012. - №2. - с. 34-39.
15. Викторова, И.А. Клинико-биохимическая диагностика дисплазий соединительной ткани, Автореф. дисс. ... к-та мед. наук: 14.00.12/ И.А. Викторова; Омск, 1993. – 28 с.
16. Гавалов, С.М. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани / С.М. Гавалов, В.В. Зеленская //Педиатрия. – 1999. – С.49-52.
17. Гаврилова, В.А. Результаты эхокардиографического исследования детей с заболеваниями мочевыводящей системы / В.А. Гаврилова //Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2001. – №3. –С.80-83.
18. Гаврилова, В.А. Частота и выраженность синдрома дисплазии соединительной ткани сердца у детей при некоторых заболеваниях почек/ В.А. Гаврилова, Т.М. Домницкая, А.П. Фисенко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 1999. – №2 – С.12-18.
19. Гайцхоки, В.С. Взаимоотношение генотип-фенотип как проблема молекулярной генетики наследственных болезней человека / В.С. Гайцхоки // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 8 – С.36-41.
20. Генова, О.А. Состояние репродуктивной системы у подростков с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О.А. Генова, Е.В. Ракицкая, Р.В. Учакина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №4. – С.55-59.
21. Глинский, В.В. Статистический анализ: Учебное пособие. Издание 2-е / В.В. Глинский, И.В. Ионов. – М., Информационно-издательский дом Филин. - 1998. – с. 125
22. Глотов, А.В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани // дисс. д-ра мед. наук / А.В. Глотов - Новосибирск., 2003. - с. 317.
23. Головской, Б.В. Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста / Б.В. Головской //Клиническая медицина. – 2002. – С.39-41.

24. Головской, Б.В. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача / Б.В. Головской, Л.В. Усольцева, Н.С. Орлова// Российский семейный врач. - 2000. - №4. - с.52-56.
25. Громова, О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани./ О.А. Громова // Журнал для практикующих врачей. Дисплазия соединительной ткани. 2008. - №1. - с. 23-32.
26. Гурбанова, С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани// автореф. дис. канд. мед. наук/ С.Р. Гурбанова - Москва, 2010. - с. 24.
27. Доброхотова, Ю.Э. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной-недостаточностью/ Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, С.А. Залеская, Е.А. Нагайцева, Д.П. Раба //Гинекология. - 2018. - Т.20, №2. - с.41-45
28. Доброхотова, Ю.Э. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани./ И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, В.О. Маликова, А.А. Чикишева// Гинекология. - 2018. - Т.20, №3. - с.48-51
29. Доброхотова, Ю.Э. Дисплазия соединительной ткани и ее влияние на женское здоровье/ И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, А.А. Чикишева, Е.А. Черногорова// Leader Opinion. - 2020. - Т.31, №2. - с. 76-79.
30. Доброхотова, Ю.Э. Прегравидарная подготовка: современный взгляд./Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова// РМЖ. Мать и дитя. - 2020. - Т.3, №2. - с. 88-89.
31. Доброхотова, Ю.Э. Влияние эстриола на обмен коллагена в слизистой оболочке влагалища после пластической операции у пациенток послеродового периода./Ю.Э. Доброхотова, Т.С. Нагиева, И.Ю. Ильина и др.// Экспериментальная и клиническая фармакология - 2019. - Т.18. №5. - с. 17-21
32. Домницкая, Т.М. Клиническая оценка использования оротата магния у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. / А.В. Дьяченко, О.О. Куприянова, М.В. Домницкий.// Кардиология. - 2005. - Т.45. - №. - С.76-81.
33. Егорова, Л.В. Клинико-генеалогические особенности пролапса митрального клапана при дисплазии соединительной ткани// автореф. дис. канд. мед. наук. /Л.В. Егорова.// Омск, 1999. - с. 20.
34. Елисеев, О.М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных./О.М. Елисеев //Москва, Медицина. - 1994. - 320 с.

35. Елисеев, О.М. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек./ О.М. Елисеев, М.М. Шехтман. // Ростов-на-Дону, Феникс. - 1997.- 460 с.
36. Елисеева, И.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с пролапсом митрального клапана: Автореф. дисс: канд. мед. наук./И.В. Елисеева. // Москва. - 2003. - 24 с.
37. Елисеева, И.В. Клинико-функциональные особенности соматического состояния и течения родов у женщин с пролапсом митрального клапана / И.В. Елисеева // Клиническая медицина. – 2003. – С. 22-24.
38. Жданов, Ю.С. Роль полиморфизма некоторых генов-кандидатов в контроле эндотелиальной функции у пациентов с сердечными микроаномалиями / Ю.С. Жданов, А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. - №2. - С. 26-29.
39. Жданов, Ю.С. Ангиотензин-конвертирующий фермент и его генетическая детерминанта у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Ю.С. Жданов, А.В. Ягода // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2011. - №3. С. 89-90.
40. Жданов, Ю.С. Влияние полиморфного маркера Lys198Asn гена ENDI на процессы ремоделирования миокарда у пациентов с малыми аномалиями сердца / Ю.С. Жданов // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2010. - №2 - С. 75-76.
41. Жданов, Ю.С. Роль полиморфизма некоторых генов-кандидатов в формировании сердечно-сосудистых расстройств при дисплазии соединительной ткани. Автореф. дисс: канд. мед. наук. /Ю.С. Жданов//Ставрополь, 2011. - 21 с.
42. Затикян, Е. П. Пролапс митрального клапана: Диагностика, клиника и функциональные проявления. Характер изменения данных функциональных методов исследования во время беременности. /Е.П. Затикян. //Sonoace international. - 1999. -№5. - С.34-41.
43. Захарян, А.Л. Тяжесть варикозной болезни вен нижних конечностей при различных степенях дисплазии соединительной ткани / А.Л. Захарян, Е.А. Захарян // Клиническая хирургия. – 2005. – С.42-44.
44. Земцовский, Э. В. Пролапс митрального клапана. /Э.В. Земцовский//СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области. - 2010. - 160 с.
45. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: аналитический обзор. /Э.В. Земцовский//СПб.: - 2007. - 80 с.

46. Земцовский, Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев. //СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП». - 2011. - 160 с.
47. Земцовский, Э.В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани / Э.В. Земцовский // Медицинский вестник. – 2006. – С.354-355.
48. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. – СПб.: «Ольга», 2000. – 80 с.
49. Земцовский, Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб.: ТОО «Поли-текст-Норд-Вест», 2000. – 278.
50. Игнатко, И.В. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии акушерских осложнений./ И.В. Игнатко, Л.А. Стрижаков, А.Л. Мартиросова, Н.И. Польшина// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2016. - Том. 15. - №5. - С.44-52
51. Ицкова, Е.А. Пропалс митрального клапана. Диагностика, стратификации риска осложнений и тактика ведения пациентов./ Е.А. Ицкова, О.Н. Крючкова, О.А. Сизова и соавт.// Крымский терапевтический журнал. - 2019. - №2 - С.18-22.
52. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. //СПб, 2008. – 701 с.
53. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани и сердечно-сосудистая система у детей / Т.И. Кадурина // Вестник аритмологии. – 2003. – №11. – С.66-72.
54. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т.И. Кадурина.// СПб.: «Невский диалект», 2000. – 270 с.
55. Кадурина, Т.И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – №4. – С.10-17.
56. Калинкина, О.М. Признаки дисплазии соединительной ткани в предполагаемой ишемической болезни сердца / О.М. Калинкина // Кардиология. – 1998. – С.52-57.
57. Камович, Т.Е. Клинико-диагностические особенности при пролапсе митрального клапана у женщин во время беременности и в послеродовом периоде. //Дисс...канд.мед.наук, Рязань. - 2004. - 123 с.
58. Кашин, В.Н. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта в дородовой диагностике тромбофилических состояний у



беременных с пороками сердца.//Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М.,1999. - 24 с

59. Кесова, М.И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика// Автореф. дисс.... д-ра мед. наук: Москва, 2012 – 46 с.

60. Клеменов, А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани/А.В. Клеменов // Москва, 2005. - с. 136.

61. Клеменов, А.В. Особенности течения беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. / А.В. Клеменов, О.П. Алексеева, О.Н. Ткачева // Проблемы репродукции. - 2005. - №3. - 85-88 с.

62. Клеменов, А.В. Современные возможности патогенетического лечения недифференцированных дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов// Нижегородский медицинский журнал. - 2000. - № 3. - с.88-92.

63. Клеменов, А.В., Алексеева О.П., Востокова А.А. и соавт. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани./ А.В. Клеменов, О.П. Алексеева, А.А. Востокова и соавт. //Русский медицинский журнал. - 2003. - том 11 №28. - с.150.

64. Клеменов, А.В., Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Дисплазия соединительной ткани и беременность/ А.В. Клеменов, О.Н. Ткачева, А.Л. Верткин //Терапевтический архив. - 2004. - №11.- с.80-83.

65. Клеменов, А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов. – М.: Изд-во , 2005. – 136 с.

66. Клеменов, А.В., Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов // Клин. Мед. – 2003. – с. 4-7.

67. Ковалева, Г.П. Нарушения ритма и проводимости у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / Г.П. Ковалева // Клинический вестник -1998. -№1.-с.2-5.

68. Козина, О.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность. /О.В. Козина //Дисс. ...докт. мед. наук. - М., 2009.

69. Козина, О.В. Нейровегетативная регуляция кардиоритма женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при физиологической беременности./О.В. Козина//Материалы 1-го регионального научного форума «Мать и дитя». - Казань.- 2007.- с.72.

70. Козина, О.В. Пролапс митрального клапана у беременных. / О.В. Козина //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - №1 .- с. 16-18.

71. Козина, О.В. О диспластическом сердце при беременности. / О.В. Козина //Врач. - 2008. -№10. - с.96-97.
72. Козина, О.В. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с соединительнотканными дисплазиями сердца./О.В. Козина, А.И. Ищенко, А.Д. Липман, О.В. Паршикова//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - том 7, №1.- с.21-25.
73. Козина, О.В. Адаптация сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы при дисплазии соединительной ткани у беременных./О.В. Козина, М.М. Шехтман, В.И. Маколкин//Врач. - 2008. - №5. - с. 17-19.
74. Козлов, П.В. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности./П.В. Козлов// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - том 6, № 2. - С.64-72.
75. Колиушко, И.И. Клиническое значение аномальных хорд левого желудочка/ И.И. Колиушко // Украинский терапевтический журнал. - 2002. - № 4. - с.75- 78.
76. Комиссарова, Л.М. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани. / Л.М. Комиссарова, А.Н. Карачаева, М.И. Кесова//Акушерство и гинекология. - 2012. - №3. - с.4-8
77. Коц, Я.И. Нарушения ритма сердца у беременных с пролапсом митрального клапана/Я.И. Коц, С.П. Саликова//Научно-практическая конференция, посвященная 91-й годовщине С.В.Шестака. - Самара. - 1994. - с. 47-48.
78. Краснопольский, В.И. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности / В.И. Краснопольский, С.В. Новикова, С.В. Савельев и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - Т. 7, № 5. - с. 17-23.
79. Краснопольский, В.И., Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристики хронической плацентарной недостаточности /В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Туманова // Акушерство и гинекология, 2006.- №1. - с.13-16.
80. Кузнецов, А.С. Течение и исход беременности при рецидивирующей ретрохориальной гематоме. /А.С. Кузнецов, А.Л. Мартиросова, И.В. Игнатко, А.М. Родионова//Врач. - 2019. - Т.30. - №9. - С.18-23
81. Маев,И.В. Особенности течения заболеваний органов пищеварения у больных с первичным пролапсом митрального клапана./ И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Е.Д. Вальцева//Клиническая медицина. - 2000. - №11. - с.22-26.

82. Макаров, О.В. Артериальная гипертензия у беременных./О.В. Макаров, Н.Н. Николаев, Е.В. Волкова// Акушерство и гинекология. - 2002. - №3. - с.3-6.
83. Макаров, О.В. Особенности центральной гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией./ О.В. Макаров, Н.Н. Николаев, Е.В. Волкова //Акушерство и гинекология. - 2003. - №4. - с. 18-22.
84. Макацария, А.Д. Беременность и врожденные пороки сердца/Под редакцией А.Д.Макацария//М.: «Руссо», - 2001. - 416 с.
85. Макацария, А.Д. Ведение беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера) / А.Д. Макацария, Л.С. Юдаева.//М., Триада-Х. - 2005. – 128 с.
86. Маколкин, В.И. Особенности течения нейроциркуляторной дистонии во время беременности./ В.И. Маколкин, О.В. Козина, А.И. Ищенко//Терапевтический архив. - №12. - с.55-57.
87. Маколкин, В.И. Течение беременности у женщин с пролапсом митрального клапана/ В.И. Маколкин, М.М. Шехтман, О.В. Козина //Кардиология. - 2001. - №12.- с.45-48.
88. Маколкин, В.И. Разнообразие клинических симптомов дисплазии соединительной ткани / В.И. Маколкин // Тер. Архив. – 2004. – с.77-80.
89. Малев, Э.Г. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции. /Э.Г. Малев, Э.В. Земцовский и др. //Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. - 2011. - №4. - с. 25-30.
90. Мартиросова, А.Л. Пролапс митрального клапана у беременных: акушерские риски и тактика ведения. / И.В. Игнатко, Л.А. Стрижаков, А.Л. Мартиросова, А.М. Родионова, Н.И. Польшина //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - Том. 16. - №1. - С.55-63
91. Мартиросова, А.Л. Значение дефицита витамина Д в развитии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода: возможности прогнозирования и профилактики. /И.В. Игнатко, М.М. Мирющенко, Н.Г. Попова, А.Н. Самусевич, А.А. Игнатко, А.Л. Мартиросова, М.А. Карданова. //Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т.19. - №10. - С. 81-85
92. Мартиросова, А.Л. Влияние аллопрегнанола на центральную нервную систему матери и плода. Возможные эффекты нейростероидогенеза./ И.В. Игнатко, А.Н. Стрижаков А.Н., А.Л. Мартиросова, А.А. Чурганова, А.М. Родионова, А.С. Кузнецов// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. - Т.18. - №4. - С. 74-82.

93. Мартиросова, А.Л. Роль полиморфизмов генов, определяющих гомеостаз соединительной ткани в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений у беременных с пролапсом митрального клапана. /А.Л. Мартиросова, А.С. Кузнецов, И.В. Игнатко, И.М. Богомазова, А.М. Родионова// Материалы XIII международного конгресса по репродуктивной медицине. - 2019 - С. 90 – 91
94. Мартиросова, А.Л. Роль полиморфизмов генов синтеза соединительной ткани в течении беременности у женщин с дисплазией соединительной ткани и пролапсом митрального клапана. /А.Л. Мартиросова, Л.А. Стрижаков, И.В. Игнатко, А.С. Кузнецов, А.М. Родионова// Материалы XXXI международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – 2018. - С. 46-48.
95. Мартынов, А.И. Пролабирование митрального клапана как психосоматическая проблема./А.И. Мартынов, А.В. Смулевич, О.Б. Степура // Терапевтический архив. - 2000. - № 10. - с. 27-30.
96. Мельник, Е.В. Морфофункциональная характеристика околоплодных структур при сердечно-сосудистой патологии у матери./ Е.В. Мельник, Т.Г. Бархина, А.Д. Липман, О.В. Козина//Проблемы репродукции. - 2008. - Специальный выпуск: Второй международный конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». - с. 99-100.
97. Меньшикова, Л.И. Малые аномалии развития сердца в генезе кардиоваскулярной патологии у детей / Л.И. Меньшикова, В.И. Макарова, О.В. Суворова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – С.24-26.
98. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод / А.П. Милованов. – Москва: Изд-во Медицина, 1999. – 310 с.
99. Митральная регургитация. Клинические рекомендации МЗ РФ. - 20167 - 25 с. - <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedmr.pdf>
100. Митрофанова, Л.Б., Мезенхимальная дисплазия клапанов сердца, кистозный медианекроз аорты и герпетическая инфекция./Л.Б. Митрофанова, В.Е. Карев, Е.В. Шляхто, Г.Б. Ковальский //Архив патологии. - 2005. - Т. 67, №5. - 20-23
101. Михайлова, А.В. Особенности клинической картины и показателей физической работоспособности у спортсменов с синдромом дисплазии соединительной ткани / А.В. Михайлова, А.В. Смоленский // Клиническая медицина. – 2004. – С.44-48.
102. Михеенко, Г.А. Особенности центральной гемодинамики беременных при компенсированной плацентарной недостаточности / Г.А. Михеенко //Сибирский медицинский журнал, 2004. - Т.19,№5. - с.43-45.

103. Мутафьян, О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков./О.А. Мутафьян//СПб.: Издательский дом СПбМАПО. - 2005. - 480 с.
104. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Разработаны комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Москва. 2012:76 с.
105. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани в женской популяции / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк // Врач. – 2007. – №1. – С.20-24.
106. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева // Лечащий врач. – 2008. – С.24-34.
107. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк // Врач. – 2006.– с.19-23.
108. Нечаева, Г.И. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти / Г.И. Нечаева, В.П. Конев, И.А. Викторова // Рос. медицинские вести. – 2004. – С.25-32.
109. Никифорова, О.К. Малые аномалии развития у новорожденных детей, родившихся от женщин с наследственной дисплазией соединительной ткани. /О.К. Никифорова, О.В. Козина, Н.В. Зарецкая//Материалы IV съезда акушеров - гинекологов России. М. - 2008. - С.554-555.
110. Пак, Л.С. Клиника и лечение больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца.Дисс. д-ра мед. Наук//Л.С. Пак// Москва., 2002.
111. Панков, Д.Д. Вегетативно-сосудистая дисфункция у подростков как проявление дисморфогенеза / Д.Д. Панков, А.Г. Румянцев, О.В. Генералов // Рос. педиатрический Журнал. – 2001. – С.39-41.
112. Патология сердца и беременность. /Учебное пособие. Под редакцией Доброхотовой Ю.Э. - РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва, 2018. - 67 с.
113. Подзолкова, Н.М. Актовегин в комплексной терапии гестоза у женщин с миопией и ангиопатией сетчатки / Н.М. Подзолкова, Л.К. Мошетьева, Л.В. Захарова // Акушерство и гинекология. – 2002. – №6. – С.42-44.

114. Подтетенев, А.Д. Прогнозирование, профилактика и лечение слабости и дискоординации родовой деятельности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук./А.Д, Подтетенев// Москва. - 2004. - 237 с.

115. Пропалс митрального клапана. Клинические рекомендации МЗ РФ. - 2016. - 21 с. - <https://racvs.ru/clinic/files/2016/Mitral-valve-prolapse.pdf>

116. Проскурякова, О.В. Допплерэхография матки. Допплерография в гинекологии: Энциклопедия ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии/ Под ред. Зыкина Б.И., Медведева М.В.// М.; Реальное время, 2000.С.35-45.

117. Радзинский, В.Е. Экстаэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности/В.Е. Радзинский, А.П. Милованов//Москва, МИА, - 2004. - 391 с.

118. Рочева, С.Л. Выбор метода родоразрешения у женщин с миопией различной степени / С.Л. Рочева // Вестник офтальмологии. – 2006. – Т.3.– С.47-51

119. Савельева, И.В. Течение беременности и исход родов для матери и плода при дисплазии соединительной ткани. Дис. канд. мед. наук / Савельева И.В.// Омск, 2002. - с. 164.

120. Саксонова, Е.О. Основные направления в изучении проблемы отслойки сетчатки в Институте глазных болезней им. Гельмгольца и их развитие / Е.О. Саксонова // Актуальные вопросы офтальмологии. – 2000.– С.294-296.

121. Санникова, М.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза// Автореф. дисс. ... к-та мед. наук: 14.01.01/ Санникова Майя Викторовна; М., 2013. – 23 с.

122. Сидорова, И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты./И.С. Сидорова, И.О. Макаров// М.: Знание, 2000.- 127 с.

123. Смирнова, М.Ю. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике / М.Ю. Смирнова, Ю.И. Строев, Д.А. Ниаури // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2006. – Т. 11. № 4. – С. 95-104.

124. Смольнова, Т.Ю. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т.Ю. Смольнова // Клиническая медицина. – 2003. – С.42-47.

125. Стародубцева, М.С. Состояние кардиодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца / М.С. Стародубцева // Вестник РГМУ. – 2005. – Т.3. – №42. – С. 137-140.

126. Сторожаков, Г.И., Верещагина Р.С. Эхокардиографическая оценка состояния митрального аппарата и осложнения пролабирования митрального клапана./Г.И. Сторожаков, Р.С. Верещагина// Терапевтический архив. - 1998. - №4. - с. 27—32.

127. Стрижаков, А.Н. Акушерство. Учебник для студентов медицинских вузов / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, А.И. Давыдов// Москва, ГЭОТАР-медиа. 2020. - 1072 с

128. Стрижаков, А.Н. Патофизиология плода и плаценты. /А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, Л.Д. Белоцерковцева// М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015;176 с.

129. Стрижаков, А.Н., Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения./ А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, Е.Г. Пицхелаури, В.С. Белоусова, Н.И. Якушина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2016. - Т.15, №3. -С. 24-31

130. Стрижаков, А.Н. Ранняя профилактика и лечение плацентарной недостаточности у беременных высокого риска перинатальной патологии./А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005.- том 4, № 3. -с. 7-13.

131. Стрижаков, Л.А. Перипартальная кардиомиопатия и «клинические маски» тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и тактики ведения./Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Тимохина Е.В.// Акушерство и гинекология. - 2017. - №11. - с. 114-122

132. Стрижаков, Л.А. Персонализированный подход к антигипертензивной терапии у беременных с точки зрения клинической фармакогенетики./Л.А. Стрижаков, И.В. Игнатко, В.С. Флорова, А.Л. Мартиросова //Вестник Российской академии медицинских наук. - 2018. - Т.73. - №3. - С. 149-156

133. Стрижаков, Л.А. Профессиональные факторы и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. /Стрижаков Л.А., Лебедева М.В., Фомин В.В., Мухин Н.А.// Терапевтический архив. - 2016. - Т.88, №9. - с.125-130

134. Стрюк, Р.И. Нарушения сердечного ритма при беременности. /Р.И. Стрюк// М.: ГЭОТАР - Медиа, 2007. - 128 с.

135. Стрюк, Р.И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации./Р.И. Стрюк, С.А.

Бакалов, Ю.А. Бунин, Ю.М. Бухонкина, В.М. Гурьева, Л.С. Коков и др. //Российский кардиологический журнал. - 2013. - Т.18, №4. - с.1-40

136. Стрюк, Р.И., Адренореактивность и сердечно-сосудистая система./Р.И. Стрюк, Е.Р. Дрюкова// Москва: М., 2003. - 160 с.

137. Суханова, Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях: Автореф. дис. . канд. мед. наук./Г.А. Суханова// Барнаул. 1993:23 с.

138. Сушенцова, Т.В. Прогнозирование, диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных с пролапсом митрального клапана: автореф. дис. канд. мед. наук / Т.В. Сушенцова // Ижевск, 2004. - с.24.

139. Тарасова, А.А. Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у детей / А.А. Тарасова // Педиатрия. – 2000. – С.42-46.

140. Тарвердиева, Г.А., Синдром пролапса митрального клапана и беременность. /Г.А. Тарвердиева, Р.Ф. Абдуллаев //Кардиология. - 1995. - №12. - С.94-95.

141. Тетруашвили, Н.К. Анализ причин привычных ранних потерь беременности ./Н.К. Тетруашвили // Врач. - 2008. - № 8.- с. 54-57.

142. Ткачева, О.Н. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии - артериальной гипертонии у беременных./О.Н. Ткачева, А.В. Барабашкина.// М.: ПАГРИ, 2006. - 140 с.

143. Ткачев, О.Н.Макро- и микроэлементарный статус при беременности. / О.А. Громова, И.Е. Мишина, А.В. Клеменов //М.: Изд-во Медпрактика-М, 2007.- с. 132.

144. Трисветова, Е.Л. Пролапс митрального клапана. /Е.Л. Трисветова, А.А. Бова// Кардиология. - 2002. - № 8. - с.68-74.

145. Трисветова Е.Л., Бова А.А. Малые аномалии сердца. /Е.Л. Трисветова, А.А. Бова //Клиническая медицина. - 2002. - № 1. - с. 9-15.

146. Трисветова, Е.Л. Врожденные дисплазии соединительной ткани: клиническая и молекулярная диагностика / Е.Л. Трисветова, А.А. Бова, С.П. Фищенко // Медицинские новости. – 2000. – с.23-29.

147. Трунченко, Н.В. Исходы беременности и родов для матери и плода у пациенток с малыми аномалиями развития сердца./ Н.В. Трунченко, И.В. Киселева //Современные наукоемкие технологии 2009. - №10. - с. 69.

148. Тукай, К.С. Особенности течения беременности и родов у женщин, с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (клинико-морфологическое исследование) .Автореф: канд. мед. наук./К.С. Тукай// Челябинск - 2009. - 23 с.



149. Усольцева, Л.В. Маркеры дисплазии соединительной ткани, их распространенность и варианты клинического проявления у лиц трудоспособного возраста. Автореф. дис. канд. мед. наук / Усольцева Л.В. // Пермь, 2002. - с.26:

150. Утц, И.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / И.А. Утц, Е.Н. Городкова // Педиатрия. – 2006. – №2. – С.117-119.

151. Филиппенко, П.С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана / П.С. Филиппенко, Ю.С. Малоокая // Клиническая Медицина. – 2006. – с.13-19.

152. Фомин, В.В. Состояние сократительной функции миокарда левого и правого желудочков при пролапсе митрального клапана. Автореф. дис. . канд. мед. наук./В.В. Фомин// Москва. 2004:23 с.

153. Хамани, И.В. Течение беременности и родов у беременных с пролапсом митрального клапана и антифосфолипидным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.01/ Хамани И.В. - Москва. - 2003. – 26 с.

154. Ходжаева, З.С. Клинико-анамнестические особенности особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при преждевременных родах./Гусейнова Г.Э., Ходжаева З.С. //Акушерство и гинекология. - 2019. - №8. - с.54-62.

155. Ходжаева, З.С. Дефицит магния, недифференцированные дисплазии соединительной ткани и истмико-цервикальная недостаточность./З.С. Ходжаева, С.Р. Гурбанова//Проблемы репродукции. - 2009. - Т.15, №2. - с. 97-100

156. Цуканов, Ю.Т. Варикоз нижних конечностей как результат дисплазии соединительной ткани / Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов // Ангиол. сосуд. хир. – 2004. – С.84-89.

157. Чурганова, А.А. Значение аудита методов родоразрешения в оптимизации показаний к кесареву сечению и снижению его частоты в современном акушерстве. /А.А. Чурганова, М.Х. Гуржиханова, Ф.Н. Алиева, С.И. Федорина, И.В. Игнатко, А.Л. Мартиросова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021 – Т.20. - №2. – С. 44–49.

158. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. /М.М. Шехтман//М., «Триада-Х». - 2008. - 816 с.

159. Шилаев, Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шилаев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – С.64-67.

160. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца. /А.В. Ягода, Н.Н. Гладких//Ставрополь. Изд-во СтГМА. 2005. - 248 с.
161. Ягода А.В. Возможности ранней диагностики нарушений сердечно-сосудистой регуляции при синдроме дисплазии соединительной ткани /А.В. Ягода, Н.Н. Гладких, М.Е. Евсеньева//Медицинская помощь. - 2002. - № 1 . - с. 22-24.
162. Ягода, А.В. Ассоциации полиморфных маркеров гена ангиотензин-превращающего фермента и гена ангиотензина-П рецептора типа 1 у пациентов с малыми аномалиями сердца / А.В. Ягода, Ю.С. Жданов, И.В. Авилов // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2007. - Приложение 2 (18).- С. 155.
163. Ягода, А.В. Генетические предикторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с пролапсом митрального клапана / А.В. Ягода, Ю.С. Жданов // Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями - новые подходы и перспективы: материалы VIII съезда кардиологов ЮФО. - Ростов-на Дону, 2009. - С. 78-79.
164. Яковлев, В.М. Классификационная концепция наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева // Омский научный вестник. – 2001. – С.68-70.
165. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome / J. Rossiter [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1995. – Vol. 173. – P. 1599-1606.
166. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation / V. Fuster [at al.] // European Heart Journal. - 2001. – Vol. 22. - P. 1852-1923. access : [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
167. Adam, H. Anesthesia for section caesarean with aortic dissection in Marfan Syndrome / H. Adam, L. Radow // Anesthesiol Intensiumed Notfallmed Schmerzther. - 2002. – Vol. 37 (Suppl. 10). - P. 630-635.
168. Ades, L.C. Ectopia lentis phenotypes and the FBN 1 gene / L.C. Ades, K.J. Holman, M.S. Brett et al. // Am. J. Med. Genet. - 2004. - Vol. 126A, № 3. - P. 284-289.
169. Al-Adwy AM, Sobh SM, Belal DS, Omran EF, Hassan A, Saad AH, Afifi MM, Nada AM. Diagnostic accuracy of posterior cervical angle and cervical length in the prediction of successful induction of labor. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Apr;141(1):102-107. doi: 10.1002/ijgo.12425.
170. Anum, E.A. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity / E.A. Anum // Placenta. - 2009. – Vol. 30 (Suppl. 3). - P. 207-215.

171. Ashikari A, Suda T, Miyazato M. Collagen type 1A1, type 3A1, and LOXL1/4 polymorphisms as risk factors of pelvic organ prolapse. //BMC Res Notes. - 2021. - Jan 7;14(1). - P.15.
172. Baker P.B., Bansal G, Boudoulas H. et al. Floppy mitral valve chordae tendineae: histopathologic alterations // Hum. Pathology. - 1998. - Vol. 19. - P. 507-512.
173. Banyasz, I. Genetic polymorphisms factor in perinatal complications / I. Banyasz, A. Treszl, L. Derzbach // Am. J. Med. Genet. - 2004. - Vol. 27 (Suppl. 5). - P. 346-352.
174. Bar-Dayan, Y. The Prevalence of Common Cardiovascular Diseases among 17-Year-Old Israeli Conscripts / Y. Bar-Dayan, K. Elishkevits, L. Goldstein et al. // Cardiology. - 2005. - Vol. 104, № 1. - P. 6-9.
175. Barlow JB. Mitral valve billowing and prolapse - an overview. Aust N Z J Med 1992; 22: 541-9.
176. Barrett C.C., Kirtley M., Mangham R. Mitral valve prolapse.//J. La state Soc.-1991.-Vol.143.- №5.-P.41-43.
177. Barrutia, A. Connective tissue disease in pregnancy / A. Barrutia, N. Piercy // Clinical Medicine. - 2013. – Vol. 13 (Suppl. 6). – P. 580-584.
178. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. //Circulation. - 2019. - Sep 10;140(11). - P. 952-964.
179. Batista NC, Bortolini MAT, Silva RSP, Teixeira JB, Melo NC, Santos RGM, Pepicelli FAA, Castro RA. Collagen I and collagen III polymorphisms in women with pelvic organ prolapse. //Neurourol Urodyn. - 2020. - Sep;39(7). - P.1977-1984.
180. Beneventi, F. Uterine artery Doppler velocimetry and obstetric outcomes in connective tissue diseases diagnosed during the first trimester of pregnancy / F. Beneventi, E. Locatelli, V. Ramoni // Prenatal Diagnosis. – 2012. – Vol. 32 (Suppl. 11). – P. 1094-1101.
181. Berger, R. Perinatal brain injury / R. Berger, Y. Gamier // J. Perinat. Med. - 2000.- Vol. 28, № 4. - P. 261-285.
182. Bick, R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired / R. Bick // Clin. Appl. Thromb. Hemost. - 2001. – Vol. 7 (Suppl. 3). - P. 178-194.
183. Bigelow CA, Naqvi M, Namath AG, Ali M, Fox NS. Cervical length, cervical dilation, and gestational age at cerclage placement and the risk of preterm birth in women undergoing ultrasound or exam indicated Shirodkar cerclage. J Matern Fetal Neonatal Med. - 2020. - T.33 №15. - p.2527-2532.

184. Biswas RG, Bandyopadhyay BK, Sarkar M, Sarkar UK, Goswami A, Mukherjee P. Perioperative management of pregnant patients with heart disease for caesarian section under anaesthesia. //J Indian Med Assoc. - 2003. - Nov;101(11). - P.632, 634, 636-7 passim.
185. Bizzaro, N. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases / N. Bizzaro, R. Tozzoli, Y. Shoenfeld // Arthritis Rheum. - 2007. – Vol. – 56 (Suppl. 6). - p. 1736-1744.
186. Bobkowski, W. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse / W. Bobkowski, A. Nowak, J. Durlach/ZMagnes Res. - 2005. - Vol. T.18, № 1.-P. 35-52.
187. Bonow R.O. et al. ACC/AHA 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease/Z. Circulation. - 2006. - №1. - P. 146.
188. Bonow, R.O. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease / R.O. Bonow, B.A. Carabello, K. Chatterjee et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. -Vol. 32. - P . 1486-1588.
189. Boudoulas IT., Schaal S.E., Stang J.M. et al: Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. //Int J Cardiol. - 1990. - №1. - P. 37-44.
190. Boudoulas KD, Pitsis AA, Mazzaferri EL, Gumina RJ, Triposkiadis F, Boudoulas H. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse: A complex entity with multiple genotypes and phenotypes. //Prog Cardiovasc Dis. - 2020. - May-Jun;63(3). - P.308-326.
191. Bozkaya VÖ, Oskovi Kaplan ZA, Özgü E, Engin Ustun Y. Screening and evaluation of newly diagnosed cardiovascular diseases in first-trimester asymptomatic pregnant women in a tertiary antenatal care center in Turkey. //Anatol J Cardiol. - 2020. - V.23, №2. - P.99-104.
192. Burrows, N.P., The molecular genetics of the Ehlers- danlos Syndrome / N.P. Burrows // Clin. Experim. Dermatol. - 1999. - Vol. 24. - P. 99-106.
193. Caddell, J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency om the sudden-infant death , syndrome (SIDS) / J.L. Caddell // Magnes. Res. -2001. - Vol. 4, № 4. - P. 291-303.
194. Chaiworapongsa T. et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award / T. Chaiworapongsa [et al.] // Am. J. Obstet. Gynec. – 2004. – Vol. 190. – P. 1541—1547.
195. Chan, W.S. What is the optimal management of pregnant women with valvular heart disease in pregnancy / W.S. Chan // Häemostasis. - 1999; - Vol. 29.- P. 105-106.

196. Chia Y.T. Pregnancy outcome and mitral valve prolapse/ Y.T. Chia, S.C. Yeoh, M.C. Lim // *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol.* - 1994. – Vol. 20 (Suppl. 4). - P. 383-388.
197. Chia, Y.T. Maternal congenital heart; disease and pregnancy outcome / Y.T. Chia, S.C. Yeoh, O.A. Viegas et al. // *J. Obstet. Gynaecol: Res.* - 1996. -Vol: 22, №2.-P. 185-191.
198. Chia, Y.T. Pregnancy outcome and mitral valve prolapse / Y.T. Chia, S.C. Yeoh, M.C. Lim // *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol.* - 1994. - № 4. -P. 383-388.
199. Chiu FH, Yang CJ, Huang CK, Lin CY, Tsai SH. Spontaneous chordae tendineae rupture during peripartum. // *Am J Emerg Med.* - 2018. - Jun;36(6). - P. 1127.e1-1127.e3.
200. Cho HJ, Roh HJ. Correlation Between Cervical Lengths Measured by Transabdominal and Transvaginal Sonography for Predicting Preterm Birth. *J Ultrasound Med.* 2016 Mar;35(3):537-44. doi: 10.7863/ultra.15.03026.
201. Chou, H.T. Association between fibrillin-1 gene exon 15 and 27 polymorphisms and risk of mitral valve prolapse / H.T. Chou, Y.R. Shi, Y. Hsu et al. // *J. Heart Valve Dis.* - 2003. - Vol. 12, № 4. - P. 475-481.
202. Chou, H.T. Lack of association between perlecan gene intron 6 BamHI polymorphism and risk of mitral valve prolapse in Taiwan Chinese / H.T. Chou, Y.T. Chen, J.Y. Wu et al // *Jap. Heart. J.* - 2004. - Vol. 45, № 1. - P. 109-118.
203. Chou HT, Hung JS, Chen YT, Wu JY, Tsai FJ. Association between COL3A1 collagen gene exon 31 polymorphism and risk of floppy mitral valve/mitral valve prolapse. // *Int J Cardiol.* - 2004. - Jun;95(2-3). - P.299-305.
204. Clark BA, Sekhon A. Nephroptosis in a young woman with joint laxity. // *Nat Rev Nephrol.* - 2009. - V.5, №12. - P.722-5.
205. Collagen content and growth factor immunoexpression in uterine lower segment of type IA osteogenesis imperfecta: Relationship with recurrent uterine rupture in pregnancy / A. Di Lieto [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2003. - Vol. 189. - №2. - P. 594-600.
206. Conde-Aquadelo A., Lede R., Belisan J. Prediction of hypertensive disorders pregnancy by calcium/creatinin ratio and others laboratory tests.// *Int.J.Gynecol, hypertens* 1994.-Vol.47.-P.285-286.
207. Connolly, H.M. Pregnancy and the Heart / H.M. Connolly // *Mayo Clinic Cardiology Review/* ed. by J.G. Murphy. - Philadelphia: Wolters Kluwer. - 2000. - P. 533-547.

208. Cook J.R., Carta L., Galatioto J., Ramirez F. Cardiovascular manifestation in Marfan syndrome and related diseases; multiple genes causing similar phenotypes. *Clin Genet.* - 2015. - 87. - p.11-20
209. Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D. Maternal-fetal medicine. Principles and Practice. Chapter 52. Cardiac diseases. PA. - Elsevier Saunders. - 2014. - p.852-878
210. Cunningham F.G., Lenovo K.J., Bloom S.L., Hauth J.C., Rouse D. J., Spong C.Y. William's Obstetrics. 23rd Edition, Section 8. Medical and surgical complication. McGraw-Hill. 2010. - p. 912-1235
211. Cunningham, F.G. Cardiovascular Diseases / F.G. Cunningham, P.C. MacDonald, N.F. Gant et al. // Williams Obstetrics. - 19 ed. - New-York, 2010. - P. 958-983.
212. Dadelszen P, Ornstein M.P. et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta- analysis. *Lancet.* -2000. - 355. - p. 87-92.
213. Danieli, M.G. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases / M.G. Danieli // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 1999. Vol. 17 (Suppl. 5). – P. 585-591.
214. Dawson E.B., Evans D.R., Kelly R. et al. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Biol Trace Elem Res* 2000. - 74 (2). - p. 107-116.
215. Deepali, P. Differential, placental methylation and expression of VEGF, FLT-1 and KDR genes in human term and preterm preeclampsia [Electronic resource] / P. Deepali, S. Umakar, A. Asmita // *Clinical Epigenetics.* – 2013. – Mode of access : <http://www.clinicalepigeneticsjournal.com/content/pdf/1868-7083-5-6.pdf>.
216. Devereux R.B., Frary C.J., Kramer-Fox R., Roberts R.B., Ruchlin H.S. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. *Am J Cardiol.* - 1994. - №74. - p.1024–9
217. Devereux R.B., Perloff J.K., Reichek N. Mitral valve prolapse. *Circulation.* 1976. - №54. - p.3-6
218. Disse S., Abergei E., Derrebi A. et al. Mapping of the first locus, for autosomal dominant myxomatous mitral valve- prolapse to chromosome 16p11.2-p:12.1 // *Amer. J. Hum. Genet.* - 1999. - Vol. 65. - P. 1242-1251.
219. Doria, A. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both / F. Doria // *J. Rheumatol.* - 2005. – Vol. 32 (Suppl. 2). - P. 213-215.

220. Dos Santos RGM, Pepicelli FCA, Batista NC, de Carvalho CV, Bortolini MAT, Castro RA. Collagen XVIII and LOXL-4 polymorphisms in women with and without advanced pelvic organ prolapse. //Int Urogynecol J. - 2018. - Jun;29(6). - P.893-898.
221. Elkayam, U. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium / U. Elkayam, N. Gleicher // Cardiac problems in pregnancy- / ed: by U. Elkayam, N. Gleicher. - New-York, 1998. - P. 3-19.
222. Essop, M.R. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa / M.R. Essop, V.T. Nkomo // Circulation: - 2005. - Vol. 112, № 23. - P. 3584-3591.
223. Faiz, S. Pregnancy and valvular heart disease / S. Faiz, A. Al-Meshari, B. Sporrang // Saud. Med. J. - 2003. – Vol. 24 (Suppl. 10). - P. 1098-1101.
224. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD) / E. Bodolay [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. - 2003. – Vol. 21 (Suppl. 3). - P. 313-320.
225. Flack, J.M. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in biethnic cohort of young adults: the CARDIA study / J.M. Flack, J.H. Kvasnicka, J.M. Gardin et al. // Am. Heart J. - 1999. - 138 (3 Pt 1): 486–492.
226. Flores, J.R. Arrhythmias in pregnancy. How and when to treat? / J.R. Flores, M.F. MTYrquez // Arch Cardiol Mex. - 2007. - Vol. 77. - P. S2-24. - Suppl. 2.
227. Freed, L.A. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 1 lp15.4 / L.A. Freed, J.S. Acierno, D. Dai et al. // Am. J. Hum. Genet. - 2003. - Vol. 72, № 6. - P. 1551-1559.
228. Freed, L.A. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study / L.A. Freed, E.J. Benjamin, D.J. Levy et al. // Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 40, №7. - P. 1298-1304.
229. Friedman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. //Expert Rev Cardiovasc Ther. - 2008. - V.6, №2. - P.235-48.
230. Gasser S, Reichenspurner H, Girdauskas E. Genomic analysis in patients with myxomatous mitral valve prolapse: current state of knowledge. //BMC Cardiovasc Disord. - 2018. - Feb 27;18(1). - P.41.
231. Gemelli A., Marilungo M., De Ruvo S. et all Prolapso della mitrale. Incidenza per eta e sesso, diagnosi echocardiografica e correlazioni cliniche ed electrocardiografiche.//Minerva Med. - 1992. - Vol.83, N.1-2. - P.9-16.

232. Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications / I. Banyasz [at al.] // *Eur. Cytokine. Netw.* - 2006. - Vol. 17. - №4. - P. 266-270.
233. Ghia Y.T. Maternal congenital heart disease and pregnancy outcome. *J. Obstet. Gynaecol; Res.* - 1996. - V.22, №2. - P.185-191.
234. Gilon D., Buananno F.S., Leavitt M., et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med.* - 1999. -№341. - P.8-14
235. Glesby, M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue / M.J. Glesby, R.E. Pyeritz // *A phenotypic continuum.* - 1989. – Vol. 262 (Suppl. 4). - P. 523-528.
236. Goland, S. Pregnancy in Marfan syndrome: maternal and fetal risk and recommendations for patient assessment and management / S. Goland // *Cardiol. Rev.* - 2009. – Vol. 17 (Suppl. 6). - P. 253-262.
237. Grahame, R. Heritable disorders of connective tissue / R. Grahame // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* - 2000. - 14(2). - p. 345-61.
238. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaidis KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. // *Fetal Diagn Ther.* - 2012. - V.31, №3. - P.154-61.
239. Hayek, E. Mitral valve prolapse / E. Hayek, C.N. Gring, B.P. Griffin // *Lancet.* - 2005. - Vol. 365, № 9458. - P. 507-518.
240. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study / W.I. Schievink [et al.] // *Neurology.* - 1998. – Vol. 50 (Suppl. 4). - P. 1166-1169.
241. Higuchi, R. Using PCR to engineer DNA, In: *PCR Technology* / R. Higuchi, H. Erlich // *Stockton Press.* - 1989. – Vol 1. - P. 61-70.
242. Hiemstra YL, Wijngaarden ALV, Bos MW, SchaliJ MJ, Klautz RJ, Bax JJ, Delgado V, Barge-Schaapveld DQ, Marsan NA. Familial occurrence of mitral regurgitation in patients with mitral valve prolapse undergoing mitral valve surgery. // *Eur J Prev Cardiol.* - 2020. - Feb;27(3). - P.272-280.
243. Swaak, A.J. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials / A.J. Swaak [et al.] // *Rheumatology.* - 2001. - Vol. 40. - P. 89-94.
244. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue / P. Beighton [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* - 1988. - Vol. 29 (Suppl. 3). - P. 581-594.



245. James D., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B. High risk pregnancy. Management Options. 4th edition. Chapter 36. Cardiac diseases. PA.: Elsevier Saunders. - 2011. -P.627-657
246. James D., Steer Ph.J., Weiner C.P., Gonik B. Chapter 1. Global Maternal and perinatal Health Issues. In: High risk pregnancies: Management options. 4th Edition. PA.: Elsevier Saunders. - 2011. - P. 1-7
247. Jana N., Vasishta K., Khunnu B. Pregnancy in association with mitral valve prolapse. Asia Oceania J Obstet Gynaecol. - 1993. - V.19 №1. - P. 61-65
248. Jana, N. Pregnancy in association with mitral valve prolapse / N. Jana, K. Vasishta // J. Reprod. Med. - 2003. – Vol. 12. - P. 132-138.
249. Jayaram, A. Pregnancy complicated by aortic dissection: caesarean delivery during extradural anaesthesia / A. Jayaram // Br. J. Anaesth. - 1995. – Vol. 75. - P. 358-360.
250. Kim RS, Gupta S, Lam-Rachlin J, Saltzman DH, Rebarber A, Fox NS. Fetal fibronectin, cervical length, and the risk of preterm birth in patients with an ultrasound or physical exam indicated cervical cerclage. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Nov;29(22):3602-5. doi: 10.3109/14767058.2016.1143928.
251. Kinsella SM, Lohmann G. Supine hypotensive syndrome. Obstet Gynecol. - 1994. 83: 774-788.
252. Kisters K., Barenbrock M., Louwen F. et al. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia Am J Hypertens. - 2000. - V.13 №7. - P. 765-769.
253. Kitlinski, M. Variability of heart auscultation in patients with mitral valve prolapse / M. Kitlinski, W. Piwowarska, E. Konduracka et. al. // Przegl. l.ek. - 1999. - Vol. 56, № 12. - P. 783-786.
254. Kivirikko, K.I. Collagens and their abnormalities in a wide spectrum of diseases / K.I. Kivirikko // Ann. Med. - 1993. - Vol. 25, № 2. - P. 113-126.
255. Kluivers KB, Dijkstra JR, Hendriks JC, Lince SL, Vierhout ME, van Kempen LC. COL3A1 2209G>A is a predictor of pelvic organ prolapse. //Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. - 2009. - Sep;20(9). - P.1113-8.
256. Koifman A, Levy A, Zaulan Y, Harlev A, Mazor M, Wiznitzer A, Sheiner E. The clinical significance of bleeding during the second trimester of pregnancy. //Arch Gynecol Obstet. - 2008. - Jul;278(1). - P.47-51.
257. Krai, J. Pregnancy and labor in women with mitral valve prolapse / J. Krai, J. Spacil, J. Hradec et al. // Cas. ILek. Gesk. - 1990. - № 33. - P. 1029-1032.
258. 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. - 2005. - Vol. 114, № 5. - P. 1084-1088.

259. Kumar P.D. Is mitral valve prolapse a manifestation of adolescent growth spurt? // *Med. Hypotheses*. - 2000. - Vol. 54, № 2. - P. 189-192.
260. Lam, P. Association Study of a Brain-Derived Neurotrophic Factor (Val66Met) Genetic Polymorphism and Panic Disorder / P. Lam; C.Y. Gheng, C.J; Hong et al. // *Neuropsychobiology*. - 2004. - Vol. 49, № 4. - P. 178-181.
261. Lau, E.W. Functional ventricularisation of the left atrium-severe mitral valve prolapse paradoxically resulting in minimal regurgitation / E.W. Lau, N. Prasad // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2004. - Vol. 5, № 1. - P. 82-85.
262. Le Tourneau T, Mérot J, Rimbert A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H, Levine RA, Schott JJ. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. // *Heart*. - 2018. - Jun;104(12). - P.978-984.
263. Lemancewicz, A. Permeability of: fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour / A. Lemancewicz; H. Laudanska, T. Laudanski et al // *Hum. Reprod.* - 2000. - Vol. 15, № 9. - P. 2018-2222.
264. Lerman TT, Weintraub AY, Sheiner E. Pregnancy outcomes in women with mitral valve prolapse and mitral valve regurgitation. // *Arch Gynecol Obstet.* - 2013. - Aug;288(2). - P. 287-91.
265. Lesniak-Sobelda, A. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular; heart diseases - maternal and fetal outcome / A. Lesniak-Sobelda, W. Tracz, M. KostKiewicz et al // *Int. J. Cardiol.* - 2004. - Vol. 94, № 1. - P. 15-23.
266. Lichodziejewska B., Klos J., Rezler J. et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. // *Amer J Cardiol.* - 1997. - V.79, №6. - P.768-772.
267. Lima SM, Pitsis AA, Kelpis TG, Shahin MH, Langaee TY, Cavallari LH, Theofilogiannakos EK, Boudoulas H, Boudoulas KD. Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Patients with Floppy Mitral Valve/Mitral Valve Prolapse (FMV/MVP) and FMV/MVP Syndrome. // *Cardiology*. - 2017. - V.138, №3. - P.179-185.
268. Liu HH, Lin MT, Chang CC, Wang JK, Wu MH, Shyu MK, Lee CN, Hsieh FJ. Postnatal outcome of fetal cardiac echogenic foci. // *J Formos Med Assoc.* - 2002. - May;101(5). - P.329-36.
269. Makolkin VI, Shekhtman MM, Kozinova OA. [The course of pregnancy in women with mitral valve prolapse]. // *Kardiologiya*. - 2007. - V.47, №12. - P.45-8. (Russian).
270. Malev E., Zemtsovsky E., Reeva S. et al. Cardiomyopathy in mitral valve prolapse. *Eur J Echocardiogr.* - 2011. - 12 (Suppl 2). - ii63

271. Marfan syndrome and pregnancy. Apropos of 4 cases / E. Lambaudie [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* - 2002. – Vol. 30. - P. 567-575.
272. Maroo, A. *Pregnancy and Heart Disease* / A. Maroo, Raymond R. - N.Y. - 2004. - 125 p.
273. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol.* - 2009. - T. 33, №5. - p. 317-24. doi: 10.1053/j.semperi.2009.06.007. PMID: 19796729.
274. Mosca, M. A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? / M. Mosca, C. Tani, S. Bombardieri // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* - 2008. – Vol. 4 (Suppl. 6). - P. 328-332.
275. Mosca, M. Pregnancy in association with undifferentiated connective tissue disease / M. Mosca [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* - 2009. - Vol. 5 - P. 318-387.
276. Mosca, M. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists / M. Mosca, C. Tani, S. Bombardieri // *Lupus.* - 2008. – Vol. 17 (Suppl. 4). - P. 278-280.
277. Oakley, C. Expert Consensus Document of cardiovascular diseases during pregnancy / C Oakley, B. Lung, A. Child et al. // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. -P. 761-781.
278. Parwani P, Avierinos JF, Levine RA, Delling FN. Mitral Valve Prolapse: Multimodality Imaging and Genetic Insights. // *Prog Cardiovasc Dis.* - 2017. - Nov-Dec;60(3). - P.361-369.
279. Peaceman, A. *Autoimmune Connective Tissue Disease in Pregnancy* / A. Peaceman, R. Ramsey-Goldman // *Glob. libr. women's med.* – 2008. – 487 p.
280. Pelvic organ prolaps and connective tissue abnormalities in Koorean women / S.W. Bai. // *J. Reprod. Med.* - 2002. – Vol. 47 (Suppl. 3). - P. 231-235.
281. Plotti, G. Mitral valve prolapse and pregnancy / G. Plotti, G. Tropeano, P. Colucci // *Minerva Med.* – 1985. – Vol. 42 - P. 2007-2010.
282. Rahman, J. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome / J. Rahman // *J. Reprod. Med.* - 2003. – Vol. 48 (Suppl. 9). - P. 723-728.
283. Regieli JJ, J Cramer M, Baas AF, Sieswerda GT, Nathoe HM. Mitral valve prolapse, a familial condition worth screening for? // *Eur J Prev Cardiol.* - 2020. - Feb;27(3). -P. 269-271.
284. Robinson, C.J. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia / C.J. Robinson, D.D. Johnson, E.Y. Chang // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 2006. – Vol. 195. – P. 255—259.

285. Russel, S. Localization of mitral valve prolapse zones with multiplane transesophageal echocardiography / S. Russel, J.L. Monin, J. Garlot et al // Arch. Mai. Coeur. Vaiss. - 2004. - Vol. 97, № 2: - P. 101-107.
286. Saar, P. Connective tissue diseases and pregnancy / P. Saar, W. Hermann, U. Muller-Ladner // Rheumatology. Connective Tissue Diseases. – 2006. – Vol. 45 (Suppl. 3). – P. 30-32.
287. Sameshima H., Ikenoue T. Long-term magnesium sulfate treatment as protection against hypoxic—ischemic brain injury in; seven-day-old rats. //Am J Obstet Gynecol 2001. - V.184, №2. - P. 185-190.
288. Schatz I.J., Ramanathan S., Villagomez R., McLean C. Orthostatic hypotension, catecholamines and alpha-adrenergic receptors in mitral valve prolapse. //West J Med. - 1990. - №1. - P.37-40.
289. Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions. //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2005. - Jan 10;118(1). - P.61-5.
290. Schmeisser, A. Mitral valve prolapse / A. Schmeisser, F.A. Flachskampf // Z. Kardiol. - 2000. - Vol. 89, № 4. - P. 349-353.
291. Seely E.W., Solomon C.G. Insulin Resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension // J; Clin. Endocrin. Metabol. - 2003. - V.88, №3. - P.2393-2398.
292. Singh J., Evans J., Levy D. et al Prevalence and clinical determinants of mitral; tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study) // Amer. J. Cardiology. - 1999. - Vol. 83. - P. 897-902.
293. Siu, S.C. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in: women with heart disease / S.C. Siu, M. Sermer, J.M. Colman et al. // Circulat. - 2001. - Vol. 104. - P. 515-531.
294. Skomsvoll, J. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway / J. Skomsvoll, M. Ostensen, L. Irgens, V. Baste // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2000. – Vol. 79 (Suppl. 6) - P. 490-495.
295. Spinillo, A. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome / A. Spinillo, F. Beneventi, O. Epis, L. Montanari // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2008. – Vol.199 (Suppl. 6). – P. 631-636.
296. Subki AH, Bakhaidar MG, Bakhaidar MA, Alkhowaiter AA, Al-Harbi RS, Almalki MA, Alzahrani KA, Fakeeh MM, Subki SH, Alhejily WA. Trends in mitral valve prolapse: a tertiary care center experience in Jeddah, Saudi Arabia.// Int J Gen Med.- 2019. - Jan 14, №12. - P.55-61.

297. Subki AH, Almalki MA, Butt NS, Alsallum MS, Almutairi HM, Khatib HA, Alzahrani AM, Babaker AS, Addas FA, Mashat AA, Jad AY, Zafar ZA, Nogali BW, Alghamdi AA, Alghamdi NA, Dakhakhni MF, Asaad OT, Alghalayini KW. Echocardiographic and Clinical Correlates of Ejection Fraction Among 2000 Patients with Heart Failure in Western Saudi Arabia. // *Int J Gen Med.* - 2020. - Jun 9; №13. - P. 281-288.
298. Taber, E.B. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia / E.B. Taber, L. Tan, C.R. Chao et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2002. - Vol. 186, № 5. - P. 1017-1021.
299. Tajima S., Pinnell S.R. Ascorbic acid preferentially enhances type I and III collagen gene transcription in human skin fibroblasts. // *J Dermatol Sci.* - 1996. - №3. - P.250-253.
300. Tan, Y. Treatment of intrauterine growth retardation with magnesium sulfate / Y. Tan, W. Zhang, B. Lu // *Zhonghua Fu Chan. Ke Za Zhi.* - 2000. - Vol. 35, № 11. - P. 664-666.
301. Tang, L.S. Pregnancy in patients with mitral valve prolapse / L.S. Tang, S.Y. Chan, V.C. Wong et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 1985. - Vol. 23, №3. - P. 217-221.
302. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart J.* - 2003. - V.24. - P.761-781.
303. Theal, M. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups / M. Theal, K. Sleik // *Anand. S. Can. J. Cardiol.* - 2004. - Vol. 20, № 5. - P. 511-555.
304. Trochu, J.N. Clinical characteristics of a familial inherited myxomatous valvular dystrophy mapped to Xq28 / J.N. Trochu, F. Kyndt, J.J. Schott et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35, № 7. - P. 1890-1897.
305. Uebing A, Arvanitis P, Li W, Diller GP, Babu-Narayan SV, Okonko D, Koltsida E, Papadopoulos M, Johnson MR, Lupton MG, Yentis SM, Steer PJ, Gatzoulis MA. Effect of pregnancy on clinical status and ventricular function in women with heart disease. // *Int J Cardiol.* - 2010. - Feb 18;139(1). - P.50-9.
306. Variation in the vascular endothelial growth factor gene, carotid intimamedia thickness and the risk of acute myocardial infarction / T. Kangas-Kontio [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* - 2009. - Vol. 69. - №3. - P. 335-343.
307. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in age-related macular degeneration / J. Lin [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* - 2008. - Vol. 145. - №6. - P. 1045-1051.

308. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis / S. Han [et al.] // *Rheumatology*. - 2004. - Vol. 43. - № 9. - P. 1173-1177.
309. Wallenburg H.C.S. Placental insufficiency: pathophysiology and therapeutic approaches. // *Tringl*. -1990. -Vol.29, N4. -P.326-356.
310. Williams D. Pregnancy: a stress test for life // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* - 2003. - V.15,№6. - P.465-471.
311. Wojcicka-Jagodzinska J., Romejko E., Piekarski P. et al. Second trimester calcium-phosphorus-magnesium homeostasis in women with threatened preterm delivery. // *Int J Gynaecol Obstet.* - 1998. - V.61, №2. - P. 121-125.
312. Yuan SM, Yan SL. Mitral Valve Prolapse in Pregnancy. // *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016. - T. 31, №2. - p.158-62.
313. Zetterstrom, J. Anal sphincter tears at vaginal delivery: risk factors and clinical outcome of primary repair / J. Zetterstrom, A. Lopez, B. Anzen et al. // *Obstet Gynecol.* - 1999. - Vol. 94, № 1. - P. 21-29.
314. Zua, M.S. Epidemiology of symptomatic mitral valve prolapse in black patient / M.S. Zua, S.F. Dziegielewski // *J. Natl. Med. Assoc.* - 1995. - Vol. 87, № 4 . - P . 292-298.