

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА „ ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМ.АКАД. О.М.ЛУК’ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ ”**

БУТЕНКО ЛЮДМИЛА ПЕТРІВНА

УДК 618.3:616.12-008.46+616.155.194:615.224

**«ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ
УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ НА
ТЛІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА АНЕМІЇ»**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

КИЇВ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України »

Науковий керівник – доктор медичних наук, старший науковий співробітник
ДАВИДОВА ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА,

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України»,
завідувач відділення акушерських проблем
екстрагенітальної патології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ВЕНЦКІВСЬКА ІРИНА БОРИСІВНА
Національний медичний університет імені
О.О.Богомольця, МОЗ України (м.Київ), завідувач
кафедри акушерства і гінекології № 1
доктор медичних наук, професор
БУЛАВЕНКО ОЛЬГА ВАСИЛІВНА
Вінницький Національний медичний університет імені
М.І.Пирогова МОЗ України , завідувач кафедри
акушерства і гінекології № 2

Захист дисертації відбудеться « 05 » листопада 2019 р. о 13,00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди,8)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди,8)

Автореферат розісланий « 02 » жовтня 2019 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

Л.В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Материнська та перинатальна захворюваність та смертність залишаються основними проблемами у забезпеченні безпечного материнства у всьому світі (L. Brumana, 2017; S.R. Pasricha, 2018). У структурі материнської смертності екстрагенітальна патологія займає перше місце, а смертність від серцево-судинної патології домінує серед усіх причин смерті матерів. У структурі серцево-судинних захворювань вагітних вроджені вади серця (ВВС) становлять від 5,0 до 25,45 % (К. Guha, 2019; Ю.В. Давидова, 2012). В Україні щорічно проводиться до 5000 оперативних втручань з приводу ВВС. Цілком зрозуміло, що при проведенні реформи охорони здоров'я клініцисти первинної та невідкладної допомоги досить часто стикатимуться з жінками з ВВС, які планують вагітність або вже вагітні, тому потрібні обґрунтовані рекомендації відносно оцінки ризиків, планування вагітності, ведення вагітності та пологів даної категорії жінок.

У жінок з серцевими захворюваннями спостерігається набагато більше ускладнень, пов'язаних з вагітністю, ніж у здорових жінок, зокрема затримки росту плода та гіпертонічних розладів вагітності (К.К. Shum, 2018; U. Elkaayam, 2018). У дослідженні CARPREG доведено, що у жінок з ВВС такі ускладнення вагітності пов'язані з кардіальною дисфункцією матерів, але основна патофізіологія залишається неясною (Silversides С.К., 2018). Результати дослідження ZAHARA II свідчать, що у вагітних з ВВС спостерігається патологічна плацентація, що може бути спричинена серцево-судинною дисфункцією до вагітності (М.А. Kampman, 2017).

Незважаючи на численні дослідження з проблеми анемії вагітних, не спостерігається суттєвої тенденції до її зниження. Анемія вагітних є тим патологічним чинником, що негативно впливає на здоров'я жінки під час вагітності, пологів та післяпологового періоду, а також на стан плода та новонародженого, обумовлюючи важливе медико-соціальне значення проблеми (Ю.В. Давидова, 2013; FIGO Working Group, 2019). Як стверджують сучасні дослідники (D. Sun, 2017), анемія у структурі екстрагенітальних захворювань вагітних займає провідні позиції, починаючи з 5,4 % серед жінок у розвинених країнах, і досягаючи більш ніж 80 % у країнах, що розвиваються. Надання доказової допомоги жінкам із залізодефіцитною анемією матиме важливе значення для досягнення найкращих результатів вагітності (І.Б. Венцківська, 2017, Булавенко О.В., 2018).

На сьогоднішній день питання поєднаної дії серцево-судинних порушень при серцевій недостатності (СН) та анемії, як фактору, що посилює серцеву недостатність, на перебіг вагітності та стан плода остаточно не вирішено.

Все вищевикладене визначило актуальність теми та обумовило мету нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи :

«Дослідити механізми перинатальних та серцево-судинних ускладнень у жінок з серцевою недостатністю на фоні вроджених вад серця», яка виконувалась у відділенні акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ШАГ ім. акад.О.М.Лук'янової НАМНУ». № держреєстрації: 01.13U000146.

Мета роботи. Знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемії шляхом удосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження.

1. Провести ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемією, визначити основні причини незадовільних наслідків.

2. Визначити стан обміну заліза та встановити критерії ранньої діагностики залізодефіцитної анемії у вагітних з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемією

3. Дослідити особливості змін функціонального стану фето-плацентарного комплексу у співвідношенні із маркерами серцевої недостатності.

4. Вивчити кореляційний зв'язок між показниками нейрогуморальної регуляції кровообігу та фізичної витривалості жінок з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемією.

5. Визначити стан плацентарного бар'єру за даними експресії PLGF у вагітних з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемією.

6. Розробити алгоритм діагностики, профілактики та лікування акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемією

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності і пологів у жінок з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемії.

Предмет дослідження: частота, структура, причини, ускладнення перебігу вагітності і пологів, стан фетоплацентарного комплексу, обмін заліза, нейрогуморальна регуляція кровообігу у вагітних з ВВС на тлі СН та анемією, та їх динаміка в ході лікувально-профілактичних заходів.

Методи дослідження: клінічні, анкетно-опитувальні, біохімічні, інструментальні, математично-статистична обробка отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше виявлено кореляційну залежність між ступенем тяжкості анемії у жінок з вродженими вадами серця та анемією на тлі серцевої недостатності та недоношеністю, ЗВУР та народженням плода у стані гіпоксії. Вперше визначено наявність латентного дефіциту заліза у 81% обстежених вагітних. Вперше досліджено, що поєднаний аналіз показників обміну заліза та NT- pro BNP дає змогу більш якісно визначитись із вірогідністю виникнення або прогресування серцевої недостатності та необхідністю залучення антианемічних препаратів до схеми лікування таких хворих. Вперше при імуногістохімічному дослідженні плацентарного фактору росту у породіль відмічено виражену експресію

останнього і корелятивний зв'язок з серцевою гемодинамікою матері, станом плаценти, плода ($r=85$), що підтверджує напруженість ранніх етапів хоріогенезу та потребує проведення преконцепційної діагностики та прегравідарної підготовки всім вагітним з ВВС з метою запобігання патологічного перебігу ранньої гестації. Вперше розроблена та доведена ефективність алгоритму лікувально-профілактичних засобів у даній категорії жінок, який базувався на інтенсифікації терапії анемії із застосуванням внутрішньовенного заліза ізольовано або поетапно з таблетованою формою трьохвалентного заліза при збереженій базовій терапії кардіальної та судинної патології, що дозволило знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами проведеної роботи встановлено критерії ранньої діагностики дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії у вагітних з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемії, розроблено алгоритм лікування і профілактики анемії, що дозволило провести вчасну корекцію та знизити частоту акушерських та перинатальних наслідків у вагітних групи високого кардіального ризику. Для лікувальних установ та практикуючих лікарів рекомендовано проводити преконцепційне консультування вагітних групи високого кардіального ризику, за результатами якого провести заходи прегравідарної підготовки, до якої включати профілактику прихованого дефіциту заліза та прогресування серцевої недостатності

Впровадження результатів дослідження. Результати проведених досліджень, клінічних розробок, схем лікування та профілактики впровадженні в лікувальну практику родопомічних установ м. Києва, Чернігова, Броварів, Київської та Одеської області. Також результати роботи увійшли до лекційного курсу науково-практичного семінару із міжнародною участю в форматі телемосту "Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги", що проведено в Київській, Одеській, Харківській, Львівській, Черкаській, Чернігівській, Тернопільській для сімейних лікарів, акушер - гінекологів, лікарів - інтернів.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно визначено напрямок роботи. Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником. Проведено клінічне обстеження вагітних жінок, проаналізована наукова література та патентна інформація з проблем перебігу вагітності і пологів у вагітних з вродженими вадами серця та серцевою недостатністю. Автор самостійно проводив формування груп обстеження, клінічні та інструментальні методи обстеження, первинну обробку даних різних методів обстеження (клініко-лабораторних, інструментальних). Особисто дисертантом розроблено план, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та запропоновано практичні рекомендації, забезпечено їх відображення в опублікованих працях. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведено дослідження. У наукових працях,

опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та матеріали дисертаційної роботи висвітлено та обговорено на Львівському медичному форумі (Львів, 2017); 8 Міжнародному медичному форумі (Київ, 2017), міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України (Київ, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок» присвяченій 25-річчю НАМН України (Київ, 2018), науково-практичній конференції «Жіноче серце в усі вікові періоди» (Київ, 2019). Також результати роботи увійшли до лекційного курсу науково-практичного семінару із міжнародною участю в форматі телемосту "Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги", (Київ, 2016, 2017).

Публікації за темою дисертації. За матеріалами дисертації опубліковані 15 наукових праць, з них 12 - у фахових журналах, 1- патент, 1- свідоцтво про реєстрацію авторського права.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 159 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, їх аналізу та обговорення, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 194 посилань і займає 21 сторінку. Робота ілюстрована 22 таблицями (з них 2 таблиці займають 2 сторінки), 13 рисунками, 2 додатками, які займають 4 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження

Для виконання поставлених завдань було проведено клініко-статистичний аналіз 120 історій пологів вагітних з вродженими вадами серця за даними історій пологів жінок які перебували на стаціонарному лікуванні у пологовому відділенні для вагітних з захворюваннями серцево-судинної системи ШАГ. Також нами було комплексно обстежено 115 вагітних, серед яких 85 мали вроджені вади серця, а групу порівняння склали 30 здорових жінок. Серед вагітних з СН I стадії анемія легкого ступеня зустрічається у 36% по відношенню до всіх жінок з СН I, а середнього ступеня – у 64% відповідно. У вагітних з СН II-A стадії ми спостерігаємо анемію легкого ступеня у 13 (37,2% по відношенню до всіх жінок з СН II-A), а середнього - у 22 (62,8% відповідно). Для визначення ефективності розробленого алгоритму ми аналізували акушерські та перинатальні наслідки у 73 породіль, які отримували розроблений комплекс в порівнянні із 63 породіллями за даними клініко-статистичного аналізу. Всім вагітним, крім загальноклінічних досліджень, проводилися додаткові тести: тест 6 хвилинної ходи, визначення рівня NT proBNP у динаміці

вагітності, дослідження внутрішньосерцевої гемодинаміки методом ехокардіографії. Дослідження особливостей обміну заліза, вмісту біологічних маркерів, проводились у лабораторіях «Діла» та «Синево», за загальноприйнятою методикою.

Для об'єктивної оцінки стану здоров'я хворих з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемією ми визначали показник якості життя (ЯЖ) за спеціальною шкалою – Мінесотським опитувальником MNFLQ. Стан матково-плацентарного кровообігу, фетометрію, плацентографію було вивчено за допомогою ультразвукового і доплерометричного дослідження діагностичним приладом "Алока – 2000", забезпеченого доплерівським блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського картування. Для вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей структур плацент у жінок з даною патологією було досліджено 73 плаценти від жінок з вродженими вадами серця та анемією та 30 практично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності без наявності кардіальної патології.

Для вирішення поставлених завдань у дослідженні були використані наступні методи: органометричний, макроскопічний, загальногістологічний, імуногістохімічний. Морфологічний аналіз плацент, що досліджувались, проводили на підставі створеного протоколу плаценти, який включає дані органометричних, макроскопічних та мікроскопічних досліджень.

Аналіз отриманих даних проводився з використанням параметричних та непараметричних методів обробки даних, в т. ч. оцінки достовірності відмінностей середніх арифметичних величин вибірок, кореляційний аналіз проведено за Спірменом та Пірсоном. Відмінності між групами вважали достовірними у разі $p < 0,05$. Статистична обробка даних проводилась за допомогою процедур, які забезпечують можливість отримання достовірних показників при роботі з невеликою кількістю даних і з даними, які значно відрізняються між собою за чисельністю. Всі розрахунки проводилися за допомогою програми SPSS 13.0 for Windows.

Результати досліджень та їх обговорення.

За даними клініко-статистичного аналізу було проведено ретроспективний аналіз історій пологів у 63 жінок з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності і анемією. Звертає на себе увагу збільшення кількості породіль, які були розроджені до 37 тижнів вагітності серед жінок із серцевою недостатністю I стадії (рис.1) : у вагітних з СН I стадії та анемією легкого ступеня передчасні пологи відбулись у 4 (33,3 % від всіх породіль з СН I стадії), а з анемією середнього ступеня тяжкості – у 8 (47,1 % серед всіх породіль з СН I стадії). У породіль з СН II-А стадії зростає кількість жінок, які були розроджені передчасно.

За даними клініко-статистичного аналізу існує кореляційна залежність між ступенем тяжкості анемії у жінок з вродженими вадами серця та анемією на тлі серцевої недостатності та недоношеністю, ЗВУР та народженням плода у стані гіпоксії (відповідно $r=0,8$, $r=0,75$ и $r=0,85$).

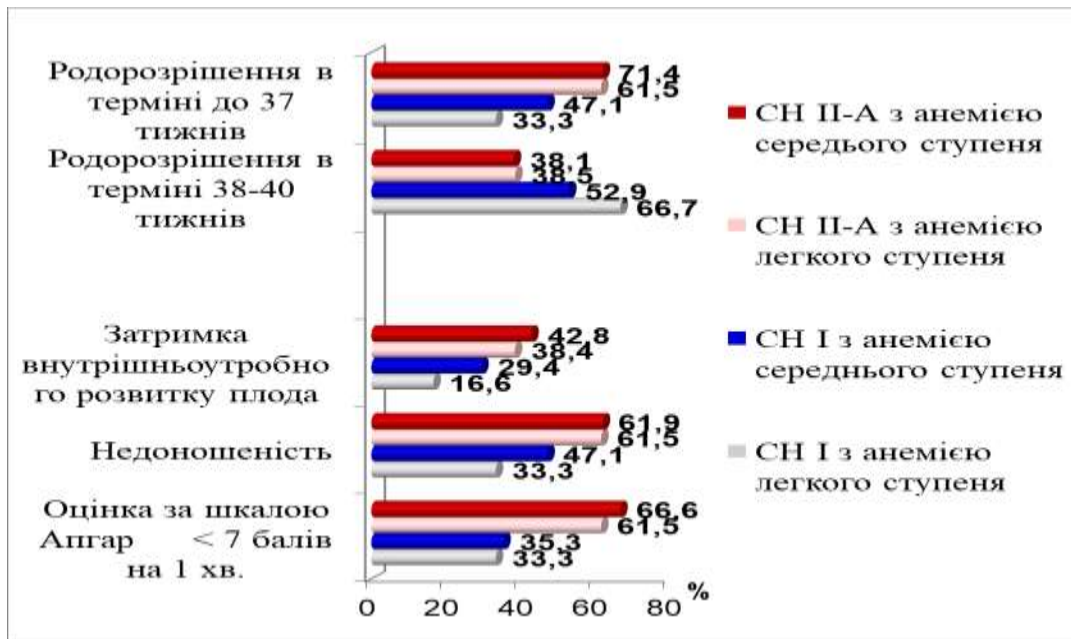


Рис. 1 Розподіл породіль із вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемією за кількістю перинатальних наслідків та терміну розродження

Результати дослідження доводять, що прихований дефіцит заліза діагностується у 69 обстежених вагітних і загалом складає 81%. Слід відмітити, що логарифм розчинного рецептора трансферину та феритин сироватці крові, які є найбільш чутливі маркери залізодефіциту знижено у вагітних з анемією середнього ступеня тяжкості (таблиця 1).

За результатами дослідження встановлено, що показник sTfR/log та TSAT, майже в два рази нижче у вагітних з анемією середнього ступеня та CH I і CH II-A стадії ($1,7 \pm 0,1$ в порівнянні із здоровими $3,4 \pm 0,4$ жінками). При CH I та II-A стадії та анемії середнього ступеня показник TSAT був достовірно нижчий в порівнянні із здоровими ($16,1 \pm 1,3\%$ і $14,8 \pm 1,2\%$).

Також спостерігається достовірно зниження ферритину, як одного з головних маркерів виснаження депо заліза, особливо при CH I і II-A та анемії середнього ступеня тяжкості ($9,5 \pm 1,4$ мкг/л і $8,5 \pm 1,3$ мкг/л) в порівнянні із здоровими вагітними ($24,8 \pm 1,2$ мкг/л).

За результатами дослідження існує суттєве погіршення стану обміну заліза за основними показниками у вагітних обох груп, але достовірно нижчі показники сироваткового заліза, феритину та sTfR/log спостерігаються в групі вагітних з CH II-A з показником NTproBNP більше 125 пг/мл. Як відомо, збільшення NTproBNP вище 125 пг/мл свідчить про високу вірогідність виникнення, або посилення ступеня серцевої недостатності.

Наявність дефіциту депо заліза у жінок з вродженими вадами серця в цій групі ще більше впливає на погіршення стану серцево-судинної системи і ризик виникнення акушерських і перинатальних ускладнень. Потенційно найбільш

Таблиця 1

Показники обміну заліза у вагітних з вродженими вадами серця в залежності від стадії серцевої недостатності та анемії

Показник	1.Група вагітних з СН I та анемією легкого ступеня	2.Група вагітних з СН I та анемією середнього ступеня	3.Група вагітних з СН II-A та анемією легкого ступеня	4.Група вагітних з СН II-A та анемією середнього ступеня	Контроль-на група
sTfR/log	1,9±0,1*	1,7±0,1*	1,87±0,2*	1,7±0,1	3,4±0,4
TSAT, %	21,0±1,3*	16,1±1,3**	20,3±1,0*	14,8±1,2**	28,1±1,9
Сироваткове залізо, мкмоль/л	7,1±0,3*	6,3±0,3*	7,2±0,2*	6,2±0,3*	10,4±0,3
Феритин сироватки, мкг/л	15,0±0,2*	9,5±1,4**	14,3±0,3*	8,5±1,3**	24,8±1,2

Примітка: *- достовірність різниці в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$);
**- достовірність різниці в порівнянні між показникам 1і2;3і4

загрозливими для розвитку і прогресуванню СН зокрема за наявності додаткових факторів ризику є вагітні з анемією середнього ступеня тяжкості.

У патогенезі СН важливе місце займають порушення нейрогуморальних механізмів регуляції кровообігу. Як показали дослідження, відсутність динаміки концентрації NTproBNP в плазмі крові або її підвищення навіть на тлі клінічних ознак поліпшення при лікуванні СН є несприятливою прогностичною ознакою в плані розвитку серцевої декомпенсації або, навіть, летального кінця.

Результати дослідження показали, що серед вагітних з СН I стадії ризик погіршення стану жінок через збільшення стадії СН в майбутньому за даними показника NTproBNP спостерігається у 33,3% жінок з анемією легкого ступеня та у 40,7% жінок із анемією середнього ступеня на відміну від вагітних з СН II-A стадії, де ці показники суттєво вищі, а саме 53,8% та 59,0% відповідно. Таким чином, наявність анемії погіршує прогноз для таких жінок і сприяє виникненню, або посиленню серцевої недостатності в найближчий період часу.

Важливим є вивчення кореляційного зв'язку між маркерами прогнозу серцевої недостатності та фізичною витривалістю жінок з метою визначення ефективності лікування та прогнозу захворювання.

При залізодефіцитній анемії знижується доставка кисню тканинам і окислювальна здатність, в результаті зменшується пікове споживання кисню (pVO_2) та фізична витривалість. У хворих з СН результати проби з 6-хвилинною

ходою (6-XX) корелюють з функціональним класом серцевої недостатності і параметрами споживання кисню (таблиця 2). За нашими даними, дистанція в тесті 6-XX має зворотну кореляцію з ступенем серцевої недостатності та тяжкістю анемії.

За даними таблиці 2 відмічається збільшення частоти серцевих скорочень, зменшення дистанції ходи у вагітних з серцевою недостатністю II-A ступеня. Також, у жінок цієї групи спостерігається суттєве зниження споживання кисню.

Таблиця 2

Результати тесту 6 хвилинної ходи у вагітних з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемії

Показник	1.СН I з анемією легкого ступеня	2.СН I з анемією середнього ступеня	3.СН II-A з анемією легкого ступеня	4.СН II-A з анемією середнього ступеня	Контрольна група
Дистанція за 6 хвилин, м	510,3 ± 5,8	490,1±6,3	358,4 ± 12,3 *	198,1 ± 4,3 **	542,2±5,4
ЧСС до проби, уд/хв	79,1 ± 1,2	85,0±1,3	96,4 ± 4,3	115,9 ± 1,8 **	98,3±1,1
ЧСС після проби, уд/хв	84,1 ± 1,2	95,3±1,6	93,4 ± 1,3 *	109,4 ± 2,1 **	85,2±2,3
Маса тіла	84,2 ± 3,5	83,1±1,5	79,3 ± 4,5	78,2 ± 4,1	82,1±3,2
NT-proBNP	61,5±1,5	87,2±1,5	134,8±2,5 *	412,8 ± 2,2 **	65,1±1,2
Споживання кисню (VO ₂ max), мл/(кг х хв)	19,1 ± 0,5	18,1±0,3	16,0 ± 1,1 *	12,4 ± 1,3 **	20,0±0,5

Примітка: * достовірність показників в порівнянні в групах 1і3 (P<0,05).

** достовірність показників в порівнянні в групах 2 і 4 (P<0,05).

Відомий факт, що зниження насичення киснем артеріальної крові більше, ніж на 10% під час тесту 6-XX, вказує на підвищений ризик летальності. Так, у жінок з СН II-A і анемією легкого ступеня споживання кисню складає 16,0 ± 1,1 мл/(кг х хв) проти 12,4 ± 1,3 мл/(кг х хв) у жінок з анемією середнього ступеня тяжкості. Зниження рівня споживання кисню погіршує стан вагітних та їх плодів, а кореляція з підвищеним рівнем NTproBNP дозволяє запідозрити можливе прогресування розвитку серцевої недостатності. Враховуючи динаміку концентрації NTproBNP можна судити про ефективність терапії, що проводиться.

Якість життя хворої людини у сучасній медицині розглядається як інтегральна характеристика її стану. Збільшення ступеню анемії у вагітних з вродженими вадами на тлі серцевої недостатності суттєво погіршує суб'єктивний стан жінки, що проявляється у зниженні якості життя. За нашими даними постерігається суттєве погіршення якості життя у жінок з середнім ступенем анемії при СН I та II-A стадії, а серед останніх – особливо гірша якість життя у вагітних з СН II-A стадії. Дані анкетування MHFLQ корелюють з клінічними даними, соматичними проявами захворювання (вираженість задухи, тахікардії, слабкості, тощо), рівнем максимального споживання кисню, показником 6-хвилинної ходи.

В досліджуваній групі важливим є своєчасне визначення стану матково-плацентарного кровообігу для діагностики дистресу плода та своєчасного розродження. За даними таблиці 3 видно, що у вагітних з анемією середнього ступеня суттєво підвищується індекс резистентності артерій пуповини, в

Таблиця 3

Показники маткового та плацентарно - плодового кровообігу у вагітних жінок з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемії

Показники	Вагітні з СН I ступеня		Вагітні з СН II-A ступеня		Контрольна група
	1.3 анемією легкого ступеня	2.3 анемією середнього ступеня	3.3 анемією легкого ступеня	4.3 анемією середнього ступеня	
PI артерії пуповини	0,72 ± 0,01	0,76±0,01*	0,75 ± 0,02	0,81±0,01**	0,68±0,02
PI маткової артерії	0,80 ± 0,014	0,85 ± 0,011*	0,82± 0,012	0,88± 0,011**	0,75±0,012
Наявність діастолічної вирізки, %	33	51*	35	53**	5,2
PI у басейні СМА	0,705 ± 0,014	0,731±0,012*	0,725 ± 0,015	0,75±0,022 **	0,61±0,011
Швидкість кровотоку у венозній протоці, см/с	52,26 ± 1,21	52,32 ± 1,15	54,21± 1,13	59,21± 1,11**; ***	50,21±0,98

Примітка *- достовірність різниці між показниками в групах 1 і 2; ** - достовірність різниці між показниками в групах 3 і 4; *** - достовірність різниці між показниками в групах 4 і 2

маткових артеріях та в середньо-мозковій артерії незалежно від ступеня серцевої недостатності. У вагітних із середнім ступенем анемії та серцевою недостатністю II-A стадії спостерігається наявність достовірно високої

швидкості кровообігу у венозній протоці, що є ранньою доклінічною ознакою гіпоксії плода і критерієм для включення вагітної до групи підвищеного ризику перинатальної патології.

При імуногістохімічному дослідженні плацентарного фактору росту у породіль з СН II-A стадії та анемією середнього ступеню відмічається більш виразна експресія в епітелії ворсин плацент жінок оперованих в порівнянні з 3 групою і складає 2-3 бала та менш виразна експресія в ендотелії судин (0-1 бал) та децидуальній оболонці (2 бали) (рис.2).



Рис.2 Експресія PLGF (2-3 бали) в структурах плацентарного бар'єру

Це свідчить про більш сприятливу ситуацію для перебігу раннього ембріота хориогенезу у жінок з ВВС та анемією легкого ступеню, що пояснюється відсутністю однієї з двох критичних причин впливу гіпоксичного фактору: ненасиченості еритроцитів киснем.

Враховуючи взаємний негативний вплив серцевої недостатності та анемії, важливим є проведення адекватної корекції анемії у вагітних з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності.

Згідно розробленого нами алгоритму (таблиця 4), всім вагітним з ВВС на тлі СН з анемією призначались препарати заліза перорально (заліза III) при рівні гемоглобіну вище за 95 г/л і передбачуваному терміні пологів більше 40 днів від початку лікування. При рівні гемоглобіну нижче 95 г/л з метою корекції анемії пацієнтам призначали препарат сахарат заліза у формі розчину для парентерального введення, (1 мл якого містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу з подальшим переходом на пероральні препарати заліза (III). Ефективність розробленого алгоритму вивчено у 73 породіль серед 85 досліджуваних вагітних з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемією, які народили в нашій клініці. Слід відмітити, що в усіх породіль, які отримали лікування згідно розробленого нами алгоритму, не було перинатальних втрат, народження дітей в терміні менше 28 тижнів та з оцінкою за Апгар при народженні нижче 4 балів.

У вагітних, які отримували лікування згідно розробленого алгоритму, з СН II-A стадії на тлі анемії легкого ступеня строкові пологи відбулися у 64,2% жінок і у 60% жінок з СН II-A стадії та анемією середнього ступеня проти

Таблиця 4

Алгоритм профілактики і лікування залізодефіцитної анемії у вагітних з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності і анемією

Показання	Введення заліза (III) гідроксиду сахарозний комплексу (розрахунок дози за формулою Ганзоні)	Прийом перорального заліза (III) гідроксиду полімальтозного комплексу (100 мг двічі на день)
Рівень гемоглобіну менше 95 г / л і передбачувана дата пологів через 30-40 днів від початку лікування	+ (1 етап)	+ (2 етап)
Рівень гемоглобіну більше 95 г / л і передбачувана дата пологів 30-40 днів від початку лікування	+ (якщо передбачається абдомінальний шлях родорозршення)	+ (якщо передбачається родорозршення через природні пологові шляхи без необхідності асистованих пологів (вкорочення потужного періоду)
Рівень гемоглобіну менше 95 г / л і передбачувана дата пологів менше 20 днів від початку лікування	+	-

38,5% і 38% відповідно) породіль, які народили вчасно і отримали альтернативне лікування. Відмічається достовірне зменшення кількості дітей, що народились недоношеними та менше 7 балів за шкалою Апгар в групі породіль, які отримували під час вагітності лікування згідно розробленого нами алгоритму. Так, лише 15% серед всіх вагітних з СН I стадії та анемією середнього ступеня, які отримали лікування згідно розробленого алгоритму, мали оцінку новонароджених менше 7 балів в порівнянні із 35% жінок, які отримували альтернативне лікування. Також, звертає на себе увагу значно менший відсоток новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку у жінок, (які отримували лікування згідно розробленого нами алгоритму) з СН II-A стадії і анемією легкого та середнього ступеня тяжкості (21,4%; 28% відповідно) в порівнянні з пацієнтками, які лікувались згідно альтернативних схем (38,4% і 42,8% відповідно).

Після лікування згідно розробленого алгоритму (рис.3) спостерігається суттєве підвищення показників феритину, сироваткового заліза, збільшується кількість еритроцитів та гемоглобіну в порівнянні із жінками, які отримували альтернативне лікування.

Враховуючи, що для вагітних з серцевою недостатністю на тлі анемії середнього ступеня критерієм ефективності антианемічної терапії є швидке насичення депо заліза, ми дослідили адекватність відновлення цих показників в залежності від отримуваного лікування.



Рис.3 Динаміка показників крові у вагітних з СН II-A та анемією середнього ступеня в залежності від отриманого лікування.

Примітка: * - достовірність різниці в порівнянні між показниками в групах в залежності від отриманого лікування ($p < 0,05$)

Слід відмітити, що лікування згідно розробленого алгоритму, яке включає внутрішньовенне введення препаратів заліза, сприяє нормалізації показників депо заліза (рис.4). На рисунку 4 показано достовірне підвищення sTfR/log, TSAT, як складових показників, що відображають відновлення депо заліза у вагітних з вродженими вадами серця та серцевою недостатністю II-A та анемією середнього ступеню.

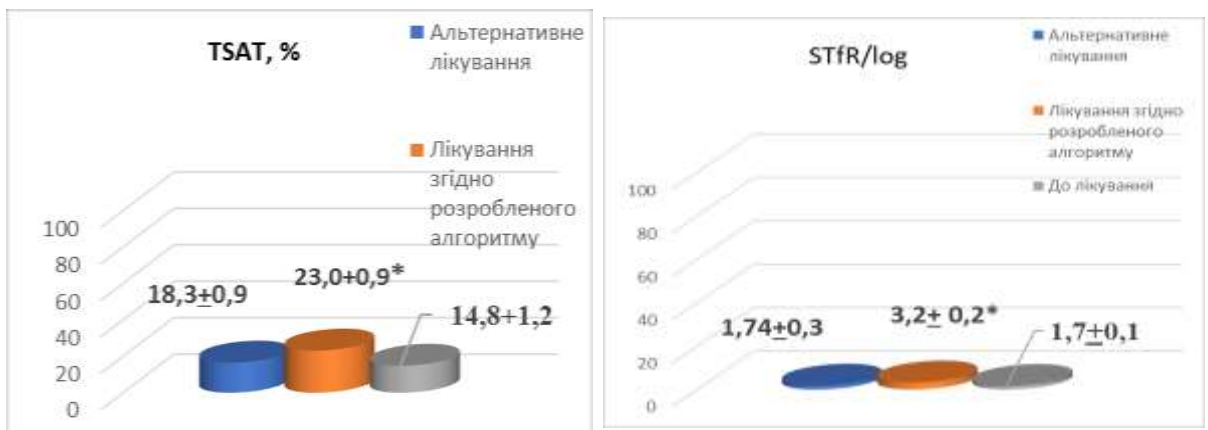
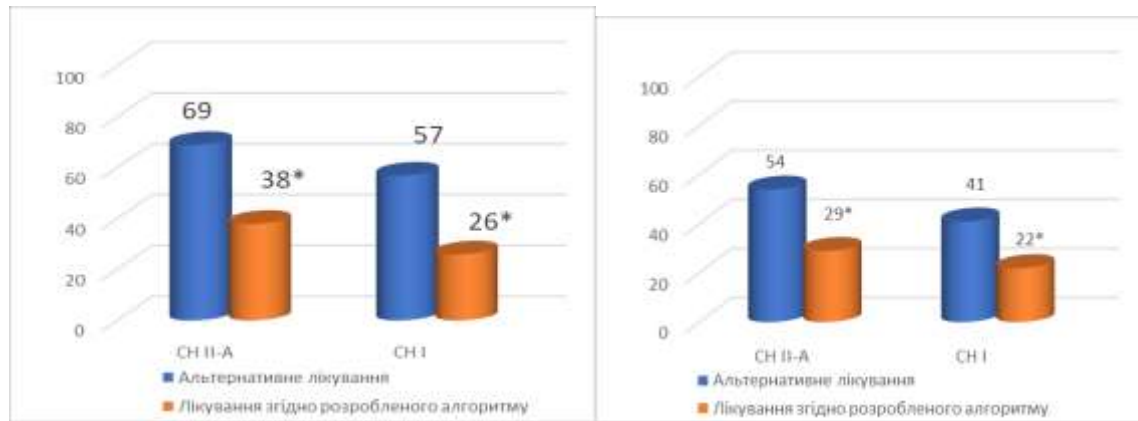


Рис.4 Динаміка sTfR/log, TSAT у вагітних з вродженими вадами серця, серцевою недостатністю II-A та анемією середнього ступеня тяжкості в залежності від отриманого лікування

Примітка: * - достовірність різниці в порівнянні між показниками в групах в залежності від отриманого лікування ($p < 0,05$)

Так, після лікування згідно розробленого алгоритму показник TSAT становив $23,0 \pm 0,9\%$ та sTfR/log $-3,2 \pm 0,2$ проти $18,03 \pm 0,9\%$ і $1,74 \pm 0,3$ після альтернативного лікування відповідно.

Враховуючи, що показник якості життя є одним з провідних критеріїв при вирішенні питання та інтегральним показником ефективності терапії серцевої недостатності і анемії у вагітних з вродженими вадами серця, ми дослідили ефективність розробленого алгоритму лікування на якість життя жінок (рис.5).



Вагітні з анемією середнього ступеня тяжкості

Вагітні з анемією легкого ступеня тяжкості

Рис.5 Динаміка показника якості життя в залежності від отриманого лікування

Примітка: * - достовірність різниці в порівнянні між показниками в групах в залежності від отриманого лікування ($p < 0,05$)

На рисунку 5 видно, що відмічається суттєве покращення якості життя у вагітних після отриманого лікування згідно розробленого алгоритму.

Слід відмітити, що в групі вагітних, яким проведено лікування згідно розробленого алгоритму спостерігається, покращення стану маткового- та плацентарного кровообігу. Так, достовірно зменшується індекс резистентності артерій пуповини, маткових артерій та в басейні СМА у вагітних з анемією середнього ступеня тяжкості та серцевій недостатності. Також, наявність діастолічної вирізки в групі вагітних з СН II-A та анемією середнього ступеня після лікування складає 24% в порівнянні із 53% до лікування.

За результатами оцінки ефективності розробленого нами алгоритму лікування і профілактики перинатальних ускладнень у жінок з ВВС на тлі СН та анемією достовірно доведено, що інтенсифікація терапії анемії із застосуванням внутрішньовенного заліза ізольовано або поетапно з таблетованою формою трьохвалентного заліза при збереженій базовій терапії кардіальної та судинної патології, дозволяє стабілізувати стан вагітних з даною патологією та уникнути прогресування серцевої недостатності та необхідності проведення дострокового родорозршення за показаннями з боку матері, плода або поєднаними, а також уникнути перинатальних втрат, народження дітей у стані тяжкої асфіксії.

ВИСНОВКИ

1. Частота акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВВС, СН і анемією значно перевищує аналогічні показники в популяції. Ризик смерті у таких жінок за умови наявності прееклампсії збільшується на 30%, прогресування серцевої недостатності на тлі анемії – на 18-25%. Все вище зазначене впливає на підвищення частоти переривання вагітності та ятрогенних передчасних пологів на 18%, що спричинено порушенням ранніх етапів ембріо-та хоріогенезу з маніфестацією проявів у другому та третьому триместрах
2. У вагітних з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності і анемією спостерігається високий відсоток негативних перинатальних наслідків, а саме затримки внутрішньоутробного розвитку плода, недоношеності, оцінки за Апгар менше 7 балів. Існує корелятивний зв'язок між ступенем тяжкості анемії, стадією серцевої недостатності та частотою виникнення негативних перинатальних і акушерських наслідків.
3. Найбільш чутливими маркерами залізодефіциту у вагітних з СН, є логарифм розчинного рецептора трансферину і показник насичення трансферину заліза. У 87,5% досліджуваних вагітних виявлено дефіцит депо заліза при наявності референтних показників гемоглобіну.
4. Достовірне збільшення максимальної швидкості кровообігу у веноній протоці у досліджуваних вагітних є одним із критеріїв для включення вагітної до групи підвищеного ризику перинатальної патології.
5. Більш істотному виснаженню депо заліза відповідає більш високий функціональний клас СН і більш висока концентрація циркулюючого в плазмі NTproBNP. Розвиток залізодефіцитної анемії у досліджуваних вагітних представляє додатковий фактор ризику плацентарної дисфункції, про що свідчать морфометричні і морфологічні зміни в плацентах.
6. Зміни структури плаценти відбуваються на ранніх стадіях хоріогенезу, а наявність тканинної гіпоксії в даній групі вагітних негативно впливає на плацентогенез в другому і третьому триместрі вагітності, що вимагає активного медикаментозного супроводу.
7. При імуногістохімічному аналізі виявлено зміни експресії плацентарного ростового фактору в різних структурах плацентарного бар'єру досліджуваних жінок, які відображають вплив серцевої недостатності та анемії на ангіогенез та ендотеліальну дисфункцію. Виявлені суттєві зміни показників відображають гемодинаміку матері, плаценти, плода і корелюють ($r=85$) з експресією PLGF в 2-3 бали, що підтверджує напруженість ранніх етапів хоріогенезу та потребує проведення прекоцепційної діагностики та прегравідарної підготовки всім вагітним з ВВС з метою запобігання патологічного перебігу ранньої гестації.
8. Використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних засобів дозволило стабілізувати стан вагітних з даною патологією, уникнути

прогресування серцевої недостатності, зменшити показник розродження до 37 тижнів на 45%, зменшити ймовірність народження плодів у стані гіпоксії на 37%, а також уникнути перинатальних втрат .

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Доповнити алгоритм антенатального спостереження за вагітними з ВВС на тлі серцевої недостатності та анемією визначенням феритину при першому антенатальному візиті і розгорнутим аналізом крові (морфометрія еритроцитів) з метою ранньої діагностики дефіциту заліза, і на етапі до розвитку ЗДА реалізації адекватного його корегування , що дозволить уникнути поєднаного негативного впливу на вагітну і плід, розвитку хронічної гіпоксії за рахунок дисциркуляторних розладів і порушення оксигенації тканин.
2. Забезпечити високий ступень інформованості жіночого населення країни про доцільність проведення прекоцепційного консультування, якщо в минулому відбувались кардіохірургічні втручання внаслідок ВВС, незалежно від виду операції, особливо у жінок з паліативно-оперованими та неоперованими вадами серця
3. У вагітних з СН та анемією при планування абдомінального розродження за поєднаними показаннями, при рівні гемоглобіну менше 95 г/л рекомендувати введення препарату внутрішньовенного заліза з подальшим використанням пероральних форм.
4. Для родопомічних закладів рекомендовано алгоритм лікування анемії у вагітних з вродженими вадами серця на тлі СН, який описано і запатентовано. Патент на корисну модель №113985, 27.02.2017, Київ – «Спосіб диференційованої корекції залізодефіциту та лікування залізодефіцитної анемії у вагітних та породіль з вродженими вадами серця та серцевою недостатністю».

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Давыдова ЮВ, Аapresова КГ, Огородник АА, Мокрик АН, Лиманская АЮ, Бутенко ЛП, и др. Ключевые подходы к диагностике и лечению анемии у беременных с сердечной недостаточности в клинике экстрагенитальной патологии. Репродуктивная эндокринология. 2013;(6):35- 7. *Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз і узагальнення.*
2. Davydova YV, Apresova KG, Ogorodnik AA, Mokrik AN, Limanskaya AY, Butenko LP, et al. Crucial approaches to diagnostics and anaemia treatment in pregnant women with heart failure at the extragenital pathology clinic. Reproductive Endocrinology. 2013;(6):32-5. *Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз і узагальнення.*

3. Davydova Iu, Ogorodnyk A, Butenko L. Obstetric cardiology: what's new's new in the XXI century. *Здоровье женщины*. 2014;(6):19-21. *Здобувачем проведено літературний пошук, проведено їх аналіз більшої частини матеріалу, зроблено висновки.*
4. Давыдова ЮВ, Воронков ЛГ, Апресова КГ, Огородник АА, Бутенко ЛП. Диагностика и коррекция дефицита железа у беременных с сердечной недостаточностью на фоне врожденных пороков сердца. *Педиатрия. Илмий-амалий журн. (Ташкент)*. 2014;(3-4):70-2. *Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз і узагальнення.*
5. Давыдова ЮВ, Воронков ЛГ, Огородник АА, Пашинный АВ, Мокрик АН, Бутенко ЛП. Дефицит железа и его коррекция у беременных с сердечной недостаточностью. *Здоровье женщины*. 2014;(1):60. *Здобувачем набрано клінічний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведено їх аналіз і узагальнення.*
6. Davydova Iu, Butenko L, Limanskaya A, Ogorodnyk A. Several new concepts in managing iron deficiency anemia in high risk pregnancy cohort. *Здоровье женщины*. 2015;(2):65-7. *Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз і узагальнення.*
7. Давыдова ЮВ, Мокрик ОМ, Бутенко ЛП. винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», патентовласник. Шкала призначення неіонних препаратів заліза у вагітних в клініці екстрагенітальної. Свідectvo про реєстрацію авторського права на твір № 67554/2016 ,Верес 02. *Здобувачем проведено літературний та патентний пошук, зроблено узагальнення.*
8. Давыдова ЮВ, Задорожная ТД, Бутенко ЛП, Лиманская АЮ, Огородник АА, Мокрик АН. Профилактика гипоксических фетальных осложнений у беременных с врожденными пороками сердца и анемией. *Перинатология та педіатрія*. 2016;(2):43-8. *Здобувачем набрано клінічний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведено їх аналіз і узагальнення.*
9. Давыдова ЮВ, Лиманская АЮ, Бутенко ЛП, Огородник АА. Антиэметическая терапия раннего токсикоза у беременных с врожденными пороками сердца. *Перинатология та педіатрія*. 2016;(3):35-7. *Здобувачем набрано клінічний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведено їх аналіз і узагальнення.*
10. Давыдова ЮВ, Лиманская АЮ, Бутенко ЛП. Профилактика инфекционных осложнений после кесарева сечения у женщин с оперированными врожденными пороками сердца и анемией. *Перинатология та педіатрія*. 2016;(3):15-9. *Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз і узагальнення.*
11. Давыдова ЮВ, Бутенко ЛП, Лиманська АЮ, Мокрик ОМ, Огородник АО, винахідники; Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», патентовласник. Спосіб диференційованої корекції залізодефіциту та лікування залізодефіцитної анемії у вагітних та породіль з

вродженими вадами серця та серцевою недостатністю. Патент України № 113985. 2017 Лют 27. *Здобувачем проведено літературний та патентний пошук, зроблено узагальнення.*

12. Давыдова ЮВ, Огородник АА, Лиманская АЮ, Байдер АК, Бутенко ЛП. Профилактика акушерских осложнений при анемии хронического заболевания. Перинатология та педіатрія. 2017;(2):37-41. *Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз і узагальнення.*

13. Давыдова ЮВ, Дубров СА, Сиромаха СО, Лиманская АЮ, Огородник АА, Бутенко ЛП, и др. Заболевания сердца у женщин, ассоциированные с беременностью. Перинатология та педіатрія. 2018;(4):33-7. *Здобувачем проведено літературний пошук, проведено їх аналіз більшої частини матеріалу, зроблено висновки.*

14. Бутенко ЛП, Килихевич СМ, Давыдова ЮВ. Роль проангиогенных факторов у формировании структур плацентарного бар'єру у вагітних із вродженими вадами серця та анемією. Перинатология та педіатрія. 2018.:(3):27-30. *Здобувачем набрано клінічний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведено їх аналіз і узагальнення.*

15. Огородник АО, Лиманська АЮ, Бутенко ЛП, Давыдова ЮВ. Корекція дефіциту заліза у вагітних з природженими вадами серця, серцевою недостатністю та анемією. Перинатология та педіатрія. 2018;(3):31-4. *Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз і узагальнення.*

АННОТАЦИЯ

Бутенко Л.П.. Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у женщин с врожденными пороками сердца на фоне сердечной недостаточности и анемией. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М.Лук'яновой НАМН Украины» Киев, 2019.

Диссертация содержит новый подход к решению актуальной задачи современного акушерства – улучшение качества жизни и снижение показателей акушерских и перинатальных осложнений у женщин с врожденными пороками сердца на фоне сердечной недостаточности и анемией путем разработки алгоритма лечебно-профилактических мероприятий.

В результате проведенных исследований выявлена корреляционная зависимость между степенью тяжести анемии у женщин с врожденными пороками сердца и анемией на фоне сердечной недостаточности и недоношенностью, ЗВУР и рождением плода в состоянии гипоксии (соответственно $r = 0,8$, $r = 0,75$ и $r = 0,85$). Выявлено, что наличие латентного дефицита железа диагностируется у 69 обследованных беременных и в целом составляет 81%. Анализ значений показателей обмена железа и NTproBNP

позволяет прогнозировать развитие СН и необходимость включения антианемических препаратов в лечение.

При иммуногистохимическом анализе выявлены изменения экспрессии плацентарного ростового фактора в различных структурах плацентарного барьера исследуемых женщин, что подтверждает напряженность ранних этапов хориогенеза и требует проведения прекоцепционной диагностики и прегравидарной подготовки всем беременным с ВПС с целью предотвращения патологического течения ранней гестации. Внедрение разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий позволило избежать прогрессирования сердечной недостаточности, снизить показатель частоты родоразрешения до 37 недель на 45%, уменьшить вероятность рождения детей в состоянии тяжелой гипоксии на 37% при абсолютном отсутствии перинатальных потерь.

Ключевые слова: беременность, роды, врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность, анемия, PLGF, морфология плаценты, алгоритм лечебно-профилактических мероприятий

АНОТАЦІЯ

Бутенко Л.П . Профілактика акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності і анемією. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія. - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України »Київ, 2019.

Дисертація містить новий підхід до вирішення актуального завдання сучасного акушерства - поліпшення якості життя і зниження показників акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вродженими вадами серця на фоні серцевої недостатності і анемією шляхом розробки алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

В результаті проведених досліджень виявлено кореляційну залежність між ступенем тяжкості анемії у жінок з вродженими вадами серця і анемією на тлі серцевої недостатності і недоношеність, ЗВУР і народженням плода в стані гіпоксії (відповідно $r = 0,8$, $r = 0,75$ і $r = 0,85$). Результати дослідження доводять, що наявність латентного дефіциту заліза діагностується у 69 обстежених вагітних і в цілому складає 81%. Доведено, що поєднаний аналіз значень показників обміну заліза та NT- pro BNP дозволяє визначити вірогідність прогресування серцевої недостатності і необхідністю включення антианемічних препаратів в лікування таких хворих. За результатами імуногістохімічного аналізу виявлено зміни експресії плацентарного ростового фактору в різних структурах плацентарного бар'єру досліджуваних жінок, що підтверджує напруженість ранніх етапів хориогенезу і вимагає проведення прекоцепційної діагностики і прегравидарної підготовки всім вагітним з ВВС з метою запобігання патологічного перебігу ранньої гестації. Впровадження

розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів дозволило уникнути прогресування серцевої недостатності, знизити показник розродження до 37 тижнів на 45%, зменшити ймовірність народження дітей в стані важкої гіпоксії на 37%, а також уникнути перинатальних втрат .

Ключові слова: вагітність, пологи, вроджені вади серця, серцева недостатність, анемія, PLGF, морфологія плаценти, алгоритм лікувально-профілактичних заходів

SUMMARY

Butenko LP. Prophylactics of obstetric and perinatal complications in women with congenital heart diseases with heart failure and anemia. - Manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 - obstetrics and gynecology. – State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. Acad. E.M. Luk'yanova NAMS of Ukraine ", Kiev, 2019.

The thesis covers the issues of a new approach to solve the actual problem of modern obstetrics - improvement the quality of life and reduction of the obstetric and perinatal complications in women with congenital heart diseases with heart failure and anemia by developing an algorithm for therapeutic and prophylactic measures.

The incidence of obstetric and perinatal complications in women with congenital heart diseases (CHD), heart failure and anemia is significantly higher in comparison with women of reproductive age. There is significant risk of increased maternal mortality and morbidity by 30%, if the pregnancy in women with CHD and anemia is complicated with preeclampsia and by 18-25%. with progression of heart failure. All of the above mentioned affects the increase in the rate of termination of pregnancy and iatrogenic preterm birth by 18%, which is caused by impaired early stages of embryo and choriogenesis with manifestation of manifestations in the second and third trimesters.

As a result of the research, a correlation was found between the severity of anemia in women with congenital heart diseases and anemia considerably the heart failure and prematurity, IUGR and fetus in hypoxia ($r = 0.8$, $r = 0.75$ and $r = 0$, respectively , 85). The results of our research prove that the presence of latent iron deficiency is diagnosed in 69 surveyed pregnant women and creates in general 81%.

It is revealed that the most sensitive markers of iron deficiency in pregnant women with congenital heart diseases are the logarithm of soluble transferrin receptor and serum ferritin. These rates are significantly reduced in pregnant women with heart failure and moderate anemia. It is proved that the combined analysis of the values of iron metabolism and NTproBNP allows us to determine precisely the likelihood of the occurrence or progression of heart failure and the need to include antianemic drugs in the scheduled treatment of such patients. According to our research, it was established that the distance in the 6-minute walk test is inversely correlated with the degree of

heart failure and the severity of anemia. An increase in the degree of anemia in pregnant women with congenital malformations on the background of heart failure significantly worsens the subjective state of the woman, manifested in a decrease in the quality of life.

Also, it is important to timely study the state of the uteroplacental circulation in order to determine the presence of fetal distress and to establish terms of parturition in the studied groups of patients. The immunohistochemical analysis revealed changes in the expression of placental growth factor in various structures of the placental barrier in studied groups, which reflected the effect of heart failure and anemia on angiogenesis and endothelial dysfunction, which confirms the intensity of the early stages of choriogenesis and requires preconception diagnosis and pregravidary preparation for all pregnant women with HBC prevent the pathological course of early gestation.

The practical implementation of the worked-out complex of treatment-and-prophylactic measures made it possible to avoid progression of heart failure, to reduce the rate of parturition before 37 weeks by 45%, to reduce the probability of having children in a state of severe hypoxia by 37% and in the absolute absence of perinatal losses.

Key words: pregnancy, childbirth, congenital heart diseases, heart failure, anemia, PLGF, placental morphology, treatment-and-prophylactic measures algorithm

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ

ВВС - вроджена вада серця

ЗДА - залізо-дефіцитна анемія

ЗВУР - затримка внутрішньоутробного розвитку

ЛШ – лівий шлуночок

СМА – середня мозкова артерія

СН - серцева недостатність

6ХХ - 6-хвилинна хода

МНФЛQ - Мінесотський опитувальник якості життя

NT-pro BNP – натрій уретичний пептид

PLGF – плацентарний фактор росту

pVO₂ – пікове споживання кислот

sTfR/log – логарифм розчинного рецептора трансферина

TSAT – розчинний рецептор трансферина