

Важка форма плацентарної дисфункції: рання діагностика і тактика ведення жінок

А. П. Прищепа^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Київський клінічний пологовий будинок №3

Мета дослідження: розробити сучасну методику ранньої діагностики важких форм плацентарної дисфункції.

Матеріали та методи. З урахуванням клінічного перебігу вагітності 100 жінок були включені до двох груп порівняння: I група – 50 жінок із плацентарною дисфункцією; II група – 50 жінок із плацентарною дисфункцією у поєднанні з прееклампсією та екстрагенітальною патологією. До контрольної групи (III група) увійшли 30 здорових вагітних. У II групі порівняння прееклампсія діагностована у 100% спостережень (легкого ступеня – у 88,0% вагітних і середнього ступеня – у 12,0%). У дослідження увійшли вагітні з негативними результатами клінічного і лабораторного обстеження на урогенітальну інфекцію.

Результати. Застосування розроблених методик, що відображають стан основних біологічних систем, що беруть участь у формуванні плацентарної дисфункції, дозволяє своєчасно діагностувати з II триместра вагітності не лише розвиток, але й її важкі форми, що при комплексному діагностичному підході (прогностична шкала факторів ризику декомпенсації; лабораторне тестування) дає можливість своєчасно почати превентивне лікування.

Отримані результати дозволили патогенетично обґрунтувати включення розроблених критеріїв і ступеня її тяжкості, разом з ультразвуковою складовою, у програму діагностики даного ускладнення вагітності з метою підвищення її точності. Результати ранньої діагностики й оцінювання ступеня її тяжкості під час вагітності засновані на лабораторному і ультразвуковому тестуванні (модифікована шкала) порівняно з гістологічно верифікованим діагнозом продемонстрували, що діагноз плацентарної дисфункції правильно встановлений у 91% спостережень, розбіжність становила 9%. Аналіз збігу клінічних і гістологічних діагнозів при важких формах свідчить про підвищення точності діагностики при використанні модифікованої шкали на 39,5% порівняно із застосуванням шкали, заснованої лише на ультразвукових критеріях.

Висновки. Розроблений на основі діагностичної шкали (ультразвукове і лабораторне тестування) клінічний алгоритм ведення вагітних групи ризику підвищує точність діагностики плацентарної дисфункції на 26,1%, її важких форм – на 39,5%, сприяє вибору адекватної акушерської тактики, поліпшен-

ню перинатальних результатів при важких формах плацентарної дисфункції – на 60%.

Отримані результати дозволяють рекомендувати методику ранньої діагностики важких форм плацентарної дисфункції у практичну охорону здоров'я.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, тяжка форма, діагностика, тактика ведення.

Дані сучасної наукової літератури свідчать, що встановлення причини і провідних патогенетичних ланок плацентарної дисфункції (ПД) з урахуванням концепції щодо ролі адаптивних і компенсаторно-захисних механізмів формування реактивності жіночого організму, готовності його до виконання репродуктивної функції і здібності до адекватної функціонально-структурної перебудови у процесі вагітності є ключовим методологічним підходом у розробленні науково-обґрунтованої системи прогнозування, діагностики і профілактики важких форм ПД [1–5].

На сьогодні встановлено, що кількісна об'єктивізація реалізації патогенетичних механізмів ПД дозволить скоротити розрив між теоретичними знаннями про ПД [6–10] і практичні можливості за рахунок підвищення точності прогнозування і сучасної діагностики даного ускладнення вагітності, особливо його важких форм, можливості об'єктивної оцінки результативності превентивного лікування, стандартизації діагностичного пошуку і розроблення сучасної методики ранньої діагностики важких форм ПД [11–14]. Це дозволить оптимізувати акушерську тактику і значно поліпшити перинатальні результати.

Мета дослідження: розробити сучасну методику ранньої діагностики важких форм ПД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленого завдання, з урахуванням розробленої на першому етапі дослідження прогностичної шкали важких форм ПН, була сформована група спостереження, до якої увійшли 100 вагітних, яким у терміни 18–24 тиж і 28–38 тиж гестації проведено визначення:

- у крові вмісту маркерів ендотеліальної дисфункції (МЕД) – індексу цитотоксичності антиендотеліальних антитіл (ІЦ АЕАТ), загального IgE, кількості, адгезивних і агрегаційних властивостей тромбоцитів;
- маркерів апоптозу (МА) – лімфоцитів з фенотипом CD95+ (FASR (CD95) – мембранний рецептор ініціації апоптозу системи FasR-FasL) і фактора некрозу пухлини альфа (ФНП α – «ліганд смерті» і прозапальний цитокін сімейства фактора некрозу пухлин);
- маркера децидуалізації стромальних клітин (МД) – плацентарного альфа-1 мікроглобуліну (ПАМГ – плацентарний білок, що характеризує стан материнської частини плаценти, регулювальника біоактивності інсуліноподібних факторів росту);
- маркерів клітинної проліферації й енергозабезпечення клітини – фактора росту плаценти (ФЗП – різновид судинно-ендотеліального фактора росту) і плацентарної лужної фосфатази (ПЛФ – фермент регуляції енергетичного обміну за принципом «фосфорилування – дефосфорилування»).

Дослідження ПЛФ проводили у період 28–38 тиж для оцінювання ступеня тяжкості ПД.

Ретроспективно з урахуванням клінічного перебігу вагітності 100 учасниць дослідження були розподілені на групи:

- I група – 50 жінок із ПД;
- II група – 50 жінок із ПД у поєднанні з прееклампсією й екстрагенітальною патологією (ЕГП).
- контрольна група (III група) – 30 здорових вагітних.

У II групі порівняння прееклампсія діагностована у 100% спостережень (легкого ступеня – у 88,0% вагітних, середнього ступеня – у 12,0%). ЕГП була представлена хронічним пієлонефритом (14,0%), нейроциркуляторною (НЦД) дистонією по гіпертонічному і змішаному типах (30,0%), гіпертонічною хворобою (6,0%), цукровим діабетом (4,0%), хронічним бронхітом (14,0%), залізодефіцитною анемією (68,0%).

У дослідження включали вагітних з негативними результатами клінічного і лабораторного (бактеріоскопія, бактеріологічне, ІФА, ПЦР) обстеження на уrogenітальну інфекцію.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених попередніх досліджень продемонстрували, що діагноз ПД і ступеня її тяжкості повинен ґрунтуватися на комплексному оцінюванні (стан плода і новонародженого, морфологічне дослідження плаценти, дані лабораторно-інструментального обстеження ФПК), а не на результатах одного методу обстеження.

Результати лабораторного тестування довели, що у середині II триместра гестації параметри ІЦ АЕАТ і загального ІgЕ у вагітних I групи достовірно відрізняються від контролю ($p < 0,05$) лише при субкомпенсованій ПД (СПД) і декомпенсованій ПД (ДПД). Збільшення порівняно з контролем ІЦ АЕАТ становить у 2 рази для СПД і в 4 рази для ДПД, загального ІgЕ – в 1,2 рази для СПД і в 1,4 рази для ДПД. У II клінічній групі в терміні 18–24 тиж. МЕД достовірно ($p < 0,05$) відрізняються від даних контрольної групи незалежно від ступеня тяжкості ПД.

Водночас вищі показники, що достовірно відрізняються від компенсованої ПД (КПД) ($p < 0,05$), зафіксовані за наявності ДПД: ІЦ АЕАТ вище у 4 і 1,6 рази, рівень ІgЕ – в 1,4 і 1,2 раза відповідно щодо контролю.

Отримані дані з МЕД у II триместрі вагітності у групах дослідження можна інтерпретувати таким чином. Ендотеліальна дисфункція з ранніх етапів вагітності характерна для багатьох ускладнень гестації, що пояснює достовірну відмінність МЕД в обох групах від референсних значень. У цю закономірність не укладається підгрупа I групи з КПД, що можна пояснити мінімальними судинними змінами в даному терміні вагітності. Через відсутність строгої специфічності щодо вивчених ускладнень вагітності (ПД, прееклампсія) МЕД цілеспрямовано для прогнозування ПД можна використовувати лише в комбінації з іншими показниками.

Аналіз рівнів ІЦ АЕАТ і загального ІgЕ у вагітних з ПД у III триместрі гестації засвідчив достовірні їх відмінності ($p < 0,05$) незалежно від ступеня тяжкості ПД від даних контрольної групи: при КПД, СПД, ДПД ІЦ АЕАТ перевищує контрольні значення відповідно в 1,6 рази, 2,4 рази, 3,6 рази; рівень загального ІgЕ – в 1,2 рази, 1,3 рази, 1,6 рази.

Водночас, не дивлячись на деяку різницю ($p > 0,05$) між показниками I і II клінічних груп (ПД без прееклампсії та у поєднанні з прееклампсією), простежується чітка залежність вивчених показників від ступеня тяжкості ПД. Ця закономірність з урахуванням ступеня ендотеліальної дисфункції дозволяє виділяти вагітних з важкою формою ПД серед загальної кількості жінок з ПД (для СПД середні рівні ІЦ

АЕАТ і загального IgE становлять $39,3 \pm 4,0\%$ і 414 ± 11 нг/мл; для ДПД – $62,5 \pm 6,4\%$ і 509 ± 31 нг/мл відповідно). Крім того, вивчені МЕД можуть бути використані для оцінювання ефективності профілактичних і лікувальних заходів.

У 18–24 тиж гестації вміст у периферичній крові Л CD95+, ПАМГ, ФНПа і ФЗП у вагітних достовірно не відрізняються ($p > 0,05$) між собою у клінічних групах, але є достовірні ($p < 0,05$) відмінності з групою контролю. Враховуючи цю обставину, застосування вивчених тестів може дозволити проводити ранню діагностику важких форм ПД, що важливо при складанні індивідуальної програми превентивних заходів і контролю їх ефективності. Комплексне тестування на виділення групи високого ризику щодо важких форм ПД обґрунтоване тим, що в ранні терміни може переважати те або інша патогенетична ланка розвитку даного ускладнення вагітності (порушення ангиогенезу, децидуалізації і регулюючої дії ростових факторів, ендотеліальна дисфункція, порушення процесів апоптозу, клітинної проліферації тощо).

У III триместрі фізіологічної і ускладненої вагітності ПД виявлені достовірні відмінності у вмісті Л CD95+. Відсутність достовірних відмінностей ($p > 0,05$) між вагітними з ПД без прееклампсії і вагітними, в яких ПД розвинулася на тлі прееклампсії, вказує на зв'язок цього показника з ПД, а не з іншою патологією.

Виявлення Fas антигену на мембрані імунотрофобластичних клітин, індукованого цито- і синцитіотрофобластом, свідчить про готовність клітин до апоптозу, їх елімінації з організму в разі вступу до процесу запрограмованої клітинної загибелі, що знижує імунопатологічні реакції імунітетів на ФПК. Якщо рівень лімфоцитів, експресуючих Fas/APO-1/CD95-рецептор, залежить від стану цито- і синцитіотрофобласта (плодової частини плаценти), що індукують апоптоз лімфоцитів, то характер змін в децидуальній оболонці (материнській частині плаценти) можна оцінити за змістом ПАМГ у сироватці крові вагітних.

Концентрація ПАМГ у III триместрі ускладненої вагітності ПД свідчить про достовірні відмінності показника при ПД, особливо при її важких формах, від даних з фізіологічної гестації: при КПД рівень МД перевищує контрольні значення у 2,9 раза, при СПД – у 5,3 раза, при ДПД – у 6,5 раза. При цьому відсутність достовірних відмінностей між I і II групами порівняння ($p < 0,05$) вказує на специфічність даного маркера щодо ПД.

Кореляційний аналіз між ПАМГ і рівнем Л CD95+ продемонстрував наявність сильного і середнього позитивного зв'язку (до від 0,51 до 0,8). При цьому чим більше ступінь тяжкості ПД, тим сильніше кореляційний зв'язок між показниками, що характеризують ступінь вираження порушень у материнській і плодовій частинах плаценти. Виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між ПАМГ і ІЦ АЕАТ (до від 0,71 до 0,85) можна пояснити тим, що порушення при ПД формування гемохоріального тип плацентарції, що супроводжуються «фізіологічним пошкодженням» ендотеліальної оболонки спіральних артерій і в разі ускладненого перебігу гестації – аутоімунним пошкодженням ендотеліоцитів АЕАТ, що призводить до порушення децидуалізації материнської частини плаценти і змінам матково-плацентарної гемоциркуляції.

Рівень ФНПа, незважаючи на десятиразове збільшення в сироватці крові у жінок з ПД, достовірно не розрізняється у вагітних I і II груп порівняння ($p > 0,05$), що вказує на зв'язок даного показника з ПД, а не з прееклампсією. Кореляційний аналіз між вмістом ФНПа і рівнем Л CD95+ при ПД засвідчив наявність середнього позитивного зв'язку між зазначеними показниками (до від 0,41 до 0,65). Сильна і середньої сили позитивна кореляція виявлена між концентрацією ФНПа і ступенем тяжкості ПД (до від 0,54 до 0,88).

Однонаправленість змін вмісту МА (Л CD95+, ФНПа) у крові вагітних з різним ступенем тяжкості ПД і наявність позитивного кореляційного зв'язку між ними підтверджує висновок про те, що цитокін сімейства фактора некрозу пухлини (ФНПа) регулюючи (що індукує) впливає на експресію Fas-антигена (CD95) і, можливо, може брати участь в запуску запрограмованої клітинної загибелі не лише системою ФНПР1-ФНПа, але і побічно (через непрямі шляхи активації) системою FasR-FasL.

Крім того, достовірна різниця сироваткової концентрації ФНПа у вагітних з різним ступенем тяжкості ПД дає можливість включення цього показника в комплексну діагностику ПД і ступеня її тяжкості.

Апоптоз і клітинна проліферація є різноспрямованими процесами, що визначають стан конкретної клітини у клітинній популяції. У зв'язку з цим було проаналізований вміст ФЗП у сироватці крові вагітних, що впливає на проліферацію та ангіогенез в плаценті. Достовірної різниці ($p > 0,05$) між вагітними з ПД без прееклампсії і вагітними, в яких ПДН розвивалася на тлі даного ускладнення, по концентрації ФЗП виявлено не було.

Відсутність впливу прееклампсії на рівень ФЗП у крові вагітних пояснюється специфічністю даного ростового фактора відносно ПД. Кореляційний аналіз між вмістом ФЗП і ЛСd95+, ФНПа, ПАМГ продемонстрував наявність негативного зв'язку слабкої і середньої сили між зазначеними показниками (від -0,29 до -0,69), що свідчить про патогенетичний зв'язок плацентарного ростового фактора з індукованим трофобластом апоптозом імунокомпетентних клітин, прозапальними цитокінами сімейства ФНП і децидуальним регулювальником біоактивності інсуліноподібних факторів росту.

Вивчені загальнобіологічні процеси (апоптоз, клітинна проліферація) є енергозалежними, що пояснює адаптаційну гіперферментемію ПЛФ при КПД і подальше зниження показника при підвищенні тяжкості патологічного процесу. Середній вміст ПЛФ у сироватці крові при ПД у III триместрі становив 132 ± 18 Од/л (при КПД – 209 ± 16 Од/л; при СПД – 92 ± 11 Од/л; при ДПД – 70 ± 8 Од/л). Виявлений при СПД і ДПД зв'язок середньої сили між ПЛФ і МА ($k = -0,49$ і $-0,51$) і ПЛФ і ФЗП ($k = 0,3$ і $0,54$) підтверджує патогенетичний зв'язок між енергозабезпеченням, апоптозом і клітинною проліферацією при ПД.

У проведеному дослідженні для комплексної діагностики ПД апробовані імунобіохімічні методи, що засвідчили високу діагностичну результативність. Так, чутливість параметрів, що оцінюються, – рівень Л CD95+, ФНПа, ПАМГ і ФЗП становила 83,9%, 85,3%, 84,6% і 83,0% згідно з діагностичною точністю тестів у середньому 81%, з незначним зниженням чутливості до 72,7% і діагностичної точності до 70% при використанні ПЛФ. При включенні в діагностичний комплекс, разом з УЗД, УЗДГ, КТГ, даних показників чутливість досягає 93,9%, специфічність – 92,2%, діагностична точність – 93,5%.

Ураховуючи, що як специфічні критерії, які характеризують різні ланки патогенезу ПД, виділено п'ять показників – Л CD95+, ФНПа, ПАМГ, ФЗП, ПЛФ, для системної оцінки стану гомеостазу при ХПН розроблені три предикторних індекси (ПІ). Для оцінки ангіо- і васкулогенезу і пов'язаної з ними запальної відповіді запропонований коефіцієнт співвідношення ФЗП/ФНПа $\times 100$ (ПІ1). Значення ПІ1 для II триместра вагітності нижче 930 і для III триместра вагітності нижче 290 розцінюються як характерний початок формування ПД.

Інтегральний індекс, що характеризує стан материнської і плодової частин плаценти, представлений коефіцієнтом співвідношення ПАМГ/ФЗП $\times 100$ (ПІ2).

Значення ПІ2 для II триместра вагітності вище 4,3 і для III триместра вагітності вище 7,0 розцінюються як характерний початок формування ПД незалежно від ступеня вираженості змін в плодовій і материнській частинах плаценти.

Маркером ступеня пошкодження трофобластичного епітелію, що індукує готівність імункомпетентних клітин до апоптозу, і ступінь компенсаторних процесів у трофобласті може слугувати чисельне значення співвідношення $Lcd95+/ПЛФ \times 100$ (ПІ3). ПІ3 розрахований для III триместра вагітності. Для фізіологічного перебігу вагітності характерне значення $14,2 < ПІ3 \leq 16,3$; для СПД – $19,6 < ПІ3 \leq 58,8$; для ДПД – $ПІ3 > 58,8$. При застосуванні ПІ для ранньої діагностики важких форм ПД з II триместра слід враховувати такі значення: $ПІ1 < 310$ і $ПІ2 > 14,1$. При ранній діагностиці важких форм ПД у III триместрі слід враховувати такі значення ПІ: $ПІ1 < 90$; $ПІ2 > 27$; $ПІ3 > 19,6$.

Показники чутливості, специфічності, цінності позитивного і негативного результатів, діагностичній точності ранньої діагностики важких форм ПД за допомогою ПІ становили відповідно:

- для ПІ1: 91,6%, 89,9%, 88,7%, 86,9%, 87,6%;
- для ПІ2: 92,7%, 90,8%, 91,3%, 96,4%, 94,3%;
- для ПІ3: 89,4%, 87,9%, 86,5%, 87,3%, 88,1%, що свідчить про їх високу прогностичну значущість.

Отже, застосування розроблених ПІ, що відображають стан основних біологічних систем, які беруть участь у формуванні ПД, дозволяє своєчасно діагностувати з II триместра вагітності не лише розвиток ПД, але й її важкі форми, що при комплексному діагностичному підході (прогностична шкала факторів ризику декомпенсації ПД; лабораторне тестування; ПІ1, ПІ2) дає можливість своєчасно почати превентивне лікування.

Отримані результати дозволили патогенетично обґрунтувати включення розроблених критеріїв ПД і ступеня її тяжкості (МЕД, МА, МД, ФЗП) разом з ультразвуковою складовою у програму діагностики цього ускладнення вагітності з метою підвищення її точності.

Результати ранньої діагностики ПД і оцінювання ступеня її тяжкості під час вагітності, засновані на лабораторному й ультразвуковому тестуванні (модифікована шкала), порівняно з гістологічно верифікованим діагнозом продемонстрували, що діагноз ПД правильно встановлений у 91% спостережень, розбіжність становила 9%. Аналіз збігу клінічних і гістологічних діагнозів при важких формах ПД довів підвищення точності діагностики при використанні модифікованої шкали на 39,5% порівняно із застосуванням шкали, заснованої лише на УЗ-критеріях.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що розроблений на основі діагностичної шкали (ультразвукове і лабораторне тестування) клінічний алгоритм ведення вагітних групи ризику підвищує точність діагностики плацентарної дисфункції на 26,1%, її важких форм – на 39,5%, сприяє вибору адекватної акушерської тактики, поліпшенню перинатальних результатів при важких формах плацентарної дисфункції на 60%.

Отримані результати дозволяють рекомендувати методику ранньої діагностики важких форм плацентарної дисфункції в практичну охорону здоров'я.

Heavy form of placenta disfunction: early diagnostics and tactic of conduct of women

A. P. Prishchepa

The objective: to develop the modern method of early diagnostics of heavy forms of placenta disfunction.

Materials and methods. Taking into account clinical motion of pregnancy, from 100 women two groups of comparison were formed: I group was made by 50 women with placenta disfunction; II group – 50 women with placenta disfunction in combination with preeclampsia and by extragenital pathology. A control group (III group) was made 30 healthy expectant mothers. In the II group of comparison of preeclampsia diagnosed in 100% supervisions (easy degree – in 88,0% pregnant and middle degree – in 12,0%). In research the pregnant joined with the negative results of clinical and laboratory inspection on a urogenital infection.

Results. Application of the developed methods, which represent the state of the basic biological systems which take part in forming of placenta disfunction, allows in good time to diagnose not only development from the II trimester of pregnancy but also it heavy forms, that at complex diagnostic approach (prognostic scale of factors of risk of decompensation; laboratory testing) enables in good time to begin preventive treatment.

The got results allowed nosotropic to ground including of the developed criteria and degree of its severity, together with an ultrasonic constituent, in the diagnostic of this complication of pregnancy program with the purpose of increase of its exactness. Results of early diagnostics and estimation of degree of its severity during pregnancy, based on the laboratory and ultrasonic testing (modified scale), in comparison with the histological verified diagnosis rotined that diagnosis placenta disfunction correctly put in 91% supervisions, divergence was 9%. The analysis of coincidence of clinical and histological diagnoses at heavy forms rotined an increase to exactness of diagnostics at the use of the modified scale on 39,5% as compared to the use of scale, based only on ultrasonic criteria.

Conclusions. The clinical algorithm of conduct of expectant mothers of risk group developed on the basis of evaluation diagnostic scale (ultrasonic and laboratory testing) is promoted by exactness of diagnostics of placenta disfunction on 26,1%, it heavy forms on 39,5%, instrumental in the choice of adequate obstetric tactic, to the improvement of perinatal results at the heavy forms of placenta disfunction on 60%.

The got results allow to recommend the method of early diagnostics of heavy forms of placenta disfunction in a practical health protection.

Keywords: *placenta disfunction, heavy form, diagnostics, tactic of conduct.*

Відомості про автора

Прищепя Андрій Петрович – канд. мед. наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 562-88-80. E-mail: prandrew123@yahoo.com

Information about the author

Prishchepa Andrey P. – candidate of medical sciences, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 562-88-80. E-mail: prandrew123@yahoo.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wilcken D.E., 2020. Lifetime risk for patients with fetal infections / D.E. Wilcken, A.J. Hickey // *Circulation*: 78(1): 10-4.
2. Devereux R.B., 2021. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and fetal infections / R.B. Devereux, W.T. Brown, R. Kramer-Fox // *Ann Intern Med.*: 97(6): 82-3.
3. Lind J., 2022. The Marfan syndrome and pregnancy: A retrospective study in a Dutch population / J. Lind, H.C. Wallenburg // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*: 98: 28-35.
4. Nishimura R.A., 2021. Echocardiographically documented fetal infections. Long-term follow-up of 237 patients / R.A. Nishimura, M.D. McGoon, C. Shub // *N Engl J Med.*: 313(21): 1305-9.

5. Yuan S.M., 2022. Cardiac myxoma in pregnancy: a comprehensive review and fetal infections / S.M. Yuan // *Rev Bras Cir Cardiovasc.*: 30(3): 386-94.
6. Faiz S.A., 2022. Pregnancy and fetal infections / S.A. Faiz, A.A. Al-Meshari, B.G. Sporrang // *Saudi Med J.*: 24(10): 1098-101.
7. Nanna M., 2020. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update / M. Nanna, K. Stergiopoulos // *J Am Heart Assoc.*: 3(3): 76-80.
8. Gelson E., 2022. Cardiac disease in pregnancy. Part 2: acquired heart disease / E. Gelson, M. Johnson, M. Gatzoulis // *Obstet Gynaecol (TOG)*: 9(2): 83-7.
9. Kucharczyk-Petryka E., 2021. Mitral valve prolapse at pregnancy: is it a real clinical problem? / E. Kucharczyk-Petryka, A. Mamcarz, W. Braksator // *Pol Arch Med Wewn*: 114(5): 1084-8.
10. Hass J.M., 2022. The effect of pregnancy on the midsystolic click and fetal infections / J.M. Hass // *Am Heart J.*: 92(3): 407-8.
11. Jana N., 2021. Pregnancy in association with fetal infections / N. Jana, K. Vasishta, B. Khunnu // *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.*: 19(1): 61-5.
12. Hickey A.J., 2022. Mitral valve prolapse and bacterial endocarditis: when is antibiotic prophylaxis necessary? / A.J. Hickey, S.W. MacMahon, D.E. Wilcken // *Am Heart J.*: 109(3): 431-5.
13. Zhang C.Q., 2020. Transthoracic echocardiographic evaluation of the location of fetal infections / C.Q. Zhang, Y.N. Liu, J.J. Xu // *Chin J Ultras Med.*: 25(1): 33-5.
14. Ueki Y., 2021. Infective endocarditis associated with mitral valve prolapse in a patient with fetal infections / Y. Ueki, A. Izawa, S. Ebisawa // *Intern Med.*: 53(9): 969-72.