

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

РУСОЙ НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 618.3-06:616.12-008.331.1:616.633.96:616.153.96]-08-092

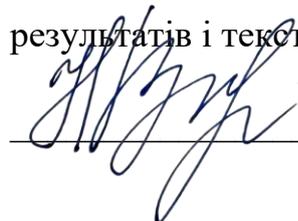
ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ
ЗА ПЕРЕБІГОМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ
ЗАЛЕЖНО ВІД ВМІСТУ NT-proBNP ТА МОЖЛИВОСТІ
ПРОФІЛАКТИКИ

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


Н.В. Русой

Науковий керівник: БЕРБЕЦЬ Андрій Миколайович,
доктор медичних наук, доцент

Чернівці – 2026

АНОТАЦІЯ

Русой Н.В. Патогенетичні особливості контролю за перебігом прееклампсії у вагітних залежно від вмісту NT-proBNP та можливості профілактики. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Чернівці, 2026.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Чернівці, 2026.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню патогенетичних особливостей прееклампсії у вагітних жінок з урахуванням рівня N-кінцевого фрагмента pro-BNP (NT-proBNP) як маркера серцево-судинного навантаження.

У роботі проаналізовано зміни рівня NT-proBNP в динаміці у вагітних з прееклампсією та оцінено його кореляцію з клініко-лабораторними та ехокардіографічними показниками. Встановлено, що підвищення NT-proBNP є раннім маркером дисфункції серцево-судинної системи, пов'язаної з розвитком прееклампсії, і може свідчити про підвищене навантаження на міокард, навіть за відсутності явної клінічної симптоматики серцевої недостатності. Підвищення NT-proBNP є раннім маркером серцевого навантаження, що корелює з тяжкістю прееклампсії. Визначення рівня NT-proBNP має важливе прогностичне і практичне значення у веденні вагітних із прееклампсією.

Зроблено акцент на мультидисциплінарний підхід до ведення вагітних із прееклампсією із урахуванням функціонального стану серцево-судинної системи.

Отримані результати мають важливе практичне значення для вдосконалення діагностики, контролю та профілактики прееклампсії, а також сприяють підвищенню материнської та перинатальної безпеки.

Метою дослідження було покращення результатів вагітності у жінок з прееклампсією із використанням ранньої діагностики змін серцевої функції на основі вивчення маркерів роботи лівого шлуночка серця та своєчасних профілактичних заходів.

Спершу було проведено ретроспективний аналіз 100 індивідуальних карт вагітних та історій пологів з прееклампсією на базі акушерського стаціонару КНП «Чернівецького обласного перинатального центру» за 2018-2021 рр. з метою визначення факторів ризику розвитку прееклампсії під час перебігу вагітності. Нами використовувались стандартні методи математичного та кореляційного аналізу.

На наступному етапі роботи (проспективному) було обстежено 90 вагітних жінок, які перебували на лікуванні у КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» (м. Чернівці) та Колективного закладу охорони здоров'я «Медичний центр лікування безпліддя», а на сьогоднішній день медичний центр відомий під назвою «Yuzko Medical Center», у 2021-2023 рр., які були розділені на дві групи та представлені наступним чином: 60 вагітних жінок із прееклампсією (основна група) та 30 соматично здорових вагітних жінок, у яких вагітність була фізіологічною (контрольна група).

При проведенні досліджень використовувались наступні методи: клінічні, ехографічні, біохімічні, імунохемілюмінесцентні та статистичні методи обробки результатів.

Оцінювались показники кровоплину в артерії пуповини за допомогою доплерометричного дослідження.

Застосовані методи дослідження є неінвазивними та абсолютно нешкідливими, що відповідають біоетичним принципам.

Статистична значимість змін в клінічних дослідженнях нами визначалась за допомогою Welch-тест для порівняння неоднакових вибірок, що дуже важливо. При статистичній обробці матеріалів використовувався програмний пакет Microsoft Office 365 та програмний продукт MedCalc, призначений для статистичної обробки результатів медичних та біологічних

досліджень виробництва MedCalc Inc (Остенде, Бельгія).

Провівши ретроспективний аналіз індивідуальних карт вагітних та історій пологів з преєклампсією варто відзначити її несприятливий вплив на перебіг вагітності та внутрішньоутробний стан плода. У вагітних з преєклампсією спостерігаються ускладнення під час вагітності пологів: затримка росту плода, передчасні пологи, аномалії пологової діяльності, дистрес плода під час вагітності та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Нами також проведено аналіз акушерського анамнезу даної групи вагітних. У вагітних даної групи були штучні аборти в 16 %, в 10% самовільні викидні, в 9% – завмерлі вагітності. Тому важливо при взятті на облік вагітних групи ризику по розвитку преєклампсії проводити детальний збір та аналіз акушерського анамнезу, виявлення групи ризику вагітних та своєчасне профілактичне лікування з метою запобігання виникнення даної патології.

Рівень серцевого пептиду NT-proBNP зростає в крові жінок, вагітність яких ускладнилася преєклампсією. Зростання є статистично значущим: згідно наших даних, цей показник збільшується в 2,48 рази, порівняно зі здоровими вагітними жінками. Це, на нашу думку, може свідчити про патологічні зміни в міокарді, зумовлені збільшенням навантаження на серце при розвитку гіпертензії, причиною якої є преєклампсія вагітних.

Підвищення рівня NT-proBNP у жінок із преєклампсією є маркером підвищеного навантаження на серце, що може вказувати на ризик розвитку серцевої недостатності.

Незважаючи на те, що середній рівень гемоглобіну в крові пацієнток із преєклампсією був вищим за рівень, при якому виставляється діагноз «анемія», ми вважаємо різницю даного показника між дослідною і контрольною групами не тільки статистично, але й клінічно значимою.

Також ми встановили, що середній показник гематокриту у пацієнток із преєклампсією також був нижчим, порівняно з результатом, встановленим у контрольній групі.

Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту без виникнення клінічно значимої анемії у вагітних з преєклампсією, що супроводжується зростанням концентрації NT-proBNP в плазмі крові, на нашу думку, може говорити про більш виражену гемодилуцію у таких пацієнток, результатом чого є гіпертензія, як одна з ознак преєклампсії.

Досліджуючи стан плодів у обстежених жінок, ми встановили, що середній показник біофізичного профілю плода достовірно не відрізнявся між групами з преєклампсією і у практично здорових вагітних.

При вивченні взаємозв'язків між показниками, що вивчалися, нами встановлено наявність помірної негативної кореляції між раніше вивченим показником NT-proBNP та оцінкою біофізичного профілю плода в групі жінок із преєклампсією.

Рівень серцевого пептиду NT-proBNP не тільки вірогідно зростає в крові жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією, але також від'ємно корелює із оцінкою біофізичного профілю плода та з масою тіла при народженні. Ми вважаємо, що це свідчить про негативний вплив гіпертензії, яка викликана преєклампсією, а також зміни в міокарді матері, які супроводжуються підвищенням рівня NT-proBNP, на внутрішньоутробний стан плода.

Надмірна маса тіла є відомим фактором ризику розвитку преєклампсії, оскільки сприяє підвищенню артеріального тиску та інсулінорезистентності. Крім того, ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертрофію лівого шлуночка та серцеву недостатність.

Індекс маси тіла в дослідній групі є значно вищим порівняно з практично здоровими вагітними, що може бути фактором ризику розвитку преєклампсії.

Жінки з преєклампсією, діагностованою під час поточної вагітності, вірогідно частіше, порівняно зі здоровими вагітними, мали в анамнезі випадки преєклампсії та затримки росту плода під час попередніх вагітностей, що вказує на важливу роль обтяженого акушерського анамнезу в розвитку даної патології.

Ультразвукові показники серця вказують на початкові ознаки гіпертрофії лівого шлуночка та потенційне зниження скоротливої здатності міокарда у жінок із прееклампсією.

Ми вважаємо, що отримані нами результати є наслідками хронічного підвищення артеріального тиску та збільшеного об'ємного навантаження на серце у вагітних з прееклампсією.

Загалом, отримані результати підкреслюють важливість ретельного кардіологічного моніторингу жінок із прееклампсією, оскільки цей стан асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень як під час вагітності, так і в подальшому житті. Рання діагностика та своєчасне втручання можуть покращити прогноз та зменшити ризик ускладнень.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що вперше вивчено патогенетичні особливості перебігу вагітності у жінок з прееклампсією залежно від вмісту NT-proBNP. Вперше встановлено взаємозв'язки між вмістом NT-proBNP (N-кінцевого пропептида натрійуретичного гормону) у крові та інструментальними показниками роботи серця у обстежених вагітних із прееклампсією. Також вперше розкрито особливості впливу вмісту NT-proBNP на показники стану плода у вагітних із прееклампсією. У роботі подано практичні рекомендації.

Розроблено та впроваджено у лікувальний процес закладів охорони здоров'я Чернівецької області методи діагностики прееклампсії та ризик розвитку серцевої недостатності у вагітних групи ризику.

Важливо зазначити, що NT-proBNP може бути використаний як додатковий маркер для оцінки серцевого навантаження у вагітних із прееклампсією. Визначення рівня даного показника дозволить вчасно ідентифікувати жінок із підвищеним ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Жінки з підвищеним NT-proBNP потребують ретельного кардіологічного моніторингу. Визначення цього показника може доповнити стандартні методи діагностики та прогнозування тяжкості стану.

Ключові слова: вагітність, прееклампсія, діагностика, маркери

запалення, гормони, плід, залізодефіцитна анемія вагітних, хоріон, серцева недостатність, фракція викиду лівого шлуночка, електрокардіографія, ехокардіографія, лікування.

ABSTRACT

Rusoi N.V. Pathogenetic features of preeclampsia management during pregnancy depending on NT-proBNP levels and the possibilities of prevention. – Qualifying research work with the manuscript copyright.

The dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in field 22 Health Care, specialty 222 Medicine. Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2025.

Thesis defense will take place in specialized scientific council of Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2025.

The dissertation is devoted to the study of the pathogenetic features of preeclampsia in pregnant women, taking into account the level of N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) as a marker of cardiovascular load. The fluctuation of NT-proBNP levels throughout the course of pregnancy have been analyzed in this research and the correlation of clinic-laboratory and echocardiographic parameters have been estimated. It was established, that the elevation of NT-proBNP levels is an early predictor of cardio-vascular dysfunction related to the development of preeclampsia and can be indicative of increased load on the myocardium despite the absence of evident clinical symptoms of cardiac insufficiency. Elevated NT-proBNP is an early marker of cardiac load that correlates with the severity of preeclampsia. Determining NT-proBNP levels is important for prognosis and practical management of pregnant women with preeclampsia.

Multidisciplinary approach to monitoring of pregnancies with preeclampsia was emphasized and the functional condition of cardio-vascular system was taken into consideration.

The practical significance of these findings is their potential to enhance the diagnosis, monitoring and prevention of preeclampsia, thereby promoting better maternal and perinatal health outcomes and increasing overall safety for mothers and newborns.

The aim of the study was to improve pregnancy outcomes in women with preeclampsia using early diagnosis of cardiac function changes based on the study of

left ventricular markers and timely preventive measures.

Initially, 100 individual pregnancy charts and labor and delivery records of women with preeclampsia in 2018-2021 were analyzed retrospectively on the basis of labor and delivery unit of municipal non-profit enterprise “Chernivtsi Regional Perinatal Center” in order to identify the risk factors of the development of preeclampsia throughout the course of pregnancy. We used standard methods of mathematical and correlation analysis.

The next (prospective) stage of our research included examination of 90 pregnant women undergoing treatment in 2021-2023 in municipal non-profit enterprise “Chernivtsi Regional Perinatal Center” (Chernivtsi, Ukraine) and in collective health care facility “Medical center of infertility treatment”, known today as «Yuzko Medical Center». The women were divided into two groups: 60 pregnant women with preeclampsia (experimental group) and 30 somatically healthy women with physiological pregnancy (control group).

The following methods were used in the research: clinical, echographic, biochemical, immunochemiluminescent, and statistical methods of processing results.

Blood flow parameters in the umbilical artery were assessed using Doppler ultrasound.

The research methods used are non-invasive and completely harmless, in accordance with bioethical principles.

Statistical importance of changes in clinical research was identified by means of Welch-test to compare different samples which is essential. Comprehensive statistical software MedCalc (MedCalc Inc, Ostende, Belgium), devised for statistical processing of the results of medical and biological research, and software package Microsoft Office 365 were used for statistical processing of the materials. Having conducted the retrospective analysis of individual pregnancy charts and labor and delivery records of women with preeclampsia it is important to highlight its unfavorable influence on the course of pregnancy and the fetus’s condition. Pregnant women with preeclampsia are observed to experience complications during labor: premature rupture of the amniotic sac, premature labor, anomalies in the course of

labor, distress of fetus during pregnancy and premature detachment of a normally located placenta. We also analyzed the obstetric history of this group of pregnant women. 16% of them underwent abortions, 10% had miscarriages, and 9% had frozen pregnancies. Therefore, when registering pregnant women at risk of developing preeclampsia, it is important to conduct a detailed collection and analysis of obstetric history, identify the risk group of pregnant women, and deliver early prophylactic treatment to prevent the onset of this pathology.

The level of cardiac peptide NT-proBNP increases in the blood of women whose pregnancy is complicated by preeclampsia. The increase is statistically significant: according to our data, this parameter grew 2.48 times compared to healthy pregnant women. In our opinion, this may indicate pathological changes in the myocardium caused by an increased load on the heart during the development of hypertension which is caused by preeclampsia in pregnant women.

Elevated NT-proBNP is indicative of increased cardiac load, which may be a marker of risk of developing cardiac insufficiency.

Although an average level of hemoglobin in the blood of patients with preeclampsia was higher than the threshold at which anemia is diagnosed, we consider the difference of this parameter between the experimental and the control groups not just statistical, but also important from the clinical perspective.

We have also established that the average hematocrit value in patients with preeclampsia was also lower compared to the result, recorder in the control group.

The decrease of the level of hemoglobin and hematocrit without clinically significant anemia, but with an increase of the concentration of NT-proBNP in blood plasma in pregnant women with preeclampsia can, in our opinion, indicate a more pronounced hemodilution in such patients and the result of this is hypertension, which is one of the signs of preeclampsia.

Researching the condition of fetuses of examined women it has been found that average indicator of fetus's biophysical profile didn't differ substantially between the groups with preeclampsia and almost healthy pregnant women.

Studying the researched parameters, the presence of notable negative correlation between previously studied NT-proBNP indicator and assessment of the fetal biophysical profile in the group of women with preeclampsia was revealed.

NT-proBNP, a cardiac peptide, shows a consistent elevation in the blood of women experiencing preeclampsia during pregnancy, and this increased level is inversely related to both the fetus's biophysical profile indicators and to neonatal birth weight. In our opinion, this shows the negative impact of hypertension caused by preeclampsia, as well as changes in the mother's myocardium accompanied by an increase in NT-proBNP levels, on the condition of the intrauterine fetus.

Excessive body weight is a well-known risk-factor of preeclampsia, because it increases the risk of high blood pressure and insulin resistance. Moreover, obesity is associated with an increased risk of cardio-vascular diseases, including left ventricular hypertrophy and cardiac insufficiency.

Index of body weight in experimental group is considerably higher comparing to practically healthy women, which can also be a risk-factor for preeclampsia.

Women diagnosed with preeclampsia tend to have cases of preeclampsia and fetal growth restriction in their medical histories, suggesting that increased reproductive strain may play a role.

Ultrasound measurements of the heart indicate early signs of left ventricular hypertrophy and a potential reduction in myocardial contractility in women with preeclampsia.

The results of the research are interpreted as outcomes of chronic hypertension and elevated stress on the heart in pregnant women affected by preeclampsia.

To summarize, the received results highlight the importance of meticulous monitoring of women with preeclampsia, because this condition is associated with an increased risk of cardio-vascular complications both during pregnancy and later in life. Early diagnostics and timely intervention can improve prognosis and diminish the risk of complications.

The scientific novelty of the obtained results lies in the fact that, for the first time, the pathogenetic features of pregnancy in women with preeclampsia depending

on NT-proBNP levels have been studied. For the first time, correlations between NT-proBNP (N-terminal propeptide of natriuretic hormone) levels in the blood and instrumentally obtained cardiac function parameters in pregnant women with preeclampsia have been established. For the first time, the characteristics of the effect of NT-proBNP levels on fetal status indicators in pregnant women with preeclampsia have been revealed. The paper provides practical recommendations.

Methods of diagnostics of preeclampsia and the risk of cardiac insufficiency have been devised and implemented in the treatment process of health care institutions of Chernivtsi region.

It should be emphasized that NT-proBNP can be used as an additional marker to estimate the level of load on the heart in pregnant women with preeclampsia. Determining the level of this indicator will allow to timely identify the women with an increased risk of cardio-vascular complications. The women with elevated NT-proBNP levels need a thorough cardiological monitoring. Detecting this indicator can complement standard diagnostic methods and facilitate predicting the severity of the condition.

Key words: pregnancy, preeclampsia, diagnostics, inflammatory markers, hormones, fetus, iron deficiency anemia in pregnant women, chorion, cardiac insufficiency, left ventricular ejection fraction, electrocardiography, echocardiography, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. **Бабій НВ.** Фактори ризику виникнення преєклампсії у вагітних групи ризику. Буковинський медичний вісник. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):3-5. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1) **(Фахове видання України, категорія Б).** *(Здобувач проводив підбір та аналіз історій хвороб за темою дисертації, проводила ретроспективний аналіз, написання та підготовку статті до друку).*

2. **Rusoi N, Verbets A.** The level of cardiac peptide NT-proBNP increases during pre-eclampsia of pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):80-3. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13) **(Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).*

3. **Русой НВ.** Вплив рівнів серцевого пептиду NT-proBNP на показники крові матері та стан плода при ранній преєклампсії вагітних. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;15(1):43-50. doi: [10.24061/1727-0847.24.1.2025.07](https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.07) **(Фахове видання України, категорія Б).** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).*

4. **Русой НВ, Бербець АМ.** Вплив акушерського анамнезу та індексу маси тіла на рівень серцевого пептиду NT-proBNP в крові матері при ранній преєклампсії вагітних. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;50(4):2507-14. doi: [10.52058/2786-4952-2025-4\(50\)-2507-2514](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-4(50)-2507-2514) **(Фахове видання України, категорія Б).** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).*

5. **Rusoi N, Verbets A, Yurieva L, Kant Sh.** Levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic and echocardiographic parameters of the heart in early-onset preeclampsia during pregnancy. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2025;15(4): 120–126. doi: [10.24061/2413-4260](https://doi.org/10.24061/2413-4260).

XV.4.58.2025.17 (Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4).
(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. **Babii NV.** The importance of diagnosing of preeclampsia and the development of heart failure. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 227.

7. **Babii NV.** Features of the diagnosis of heart failure in pregnant women with preeclampsia. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 217.

8. **Бабій НВ.** The importance of detailed diagnosis of the risk of preeclampsia. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (присвяченої 80-річчю БДМУ); 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 231.

9. **Rusoi NV.** The effect of preeclampsia on the work of the heart during pregnancy. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2025, с. 230.

10. **Русой НВ.** Робота серця і прееклампсія. Що спільного? В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2024 Лис 6-7; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024.

**Список праць, які додатково відображають наукові результати
дисертації:**

11. **Бабій НВ**, Юзько ОМ. Патогенетичні особливості контролю за перебігом прееклампсії у вагітних та вплив на серцево-судинну систему (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(2):50-57. doi: 10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.9 (Фахове видання України, категорія Б). (Здобувач проводив підбір та аналіз літератури за темою дисертації, написання та підготовку статті до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ РОБОТИ СЕРЦЯ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Обґрунтування доцільності та перспективи вибраного напрямку досліджень	29
1.2. Можливість ранньої діагностики серцевої недостатності у вагітних з прееклампсією та профілактичні заходи	37
1.3. Роль NT-proBNP у патогенезі прееклампсії у вагітних	40
1.4. Аналіз рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону у здорових вагітних і у вагітних із прееклампсією, як можливого маркера серцевої недостатності	44
1.5. Роль профілактичних заходів щодо розладів серцевої діяльності у вагітних із прееклампсією	50
1.6. Прееклампсія і ожиріння	52
1.7. Значення електрокардіографії та ехокардіографії при прееклампсії вагітних	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Дизайн дослідження	55
2.2. Методи дослідження	56
РОЗДІЛ 3. ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ ТА РІВЕНЬ СЕРЦЕВОГО ПЕПТИДУ NT-PROBNP ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ	
3.1. Фактори ризику виникнення прееклампсії у вагітних групи ризику (дані отримані на основі проведеного ретроспективного аналізу)	65
3.2. Клінічна характеристика обстежених груп у яких	68

визначали рівень серцевого пептиду NT-proBNP при пreekлампсії вагітних	
3.3. Рівень NT-proBNP у крові у вагітних з пreekлампсією	69
3.4. Порівняння рівня NT-proBNP залежно від тяжкості пreekлампсії	71
3.5. Вплив віку пацієток на рівень NT-proBNP	73
3.6. Вплив кількості вагітностей на рівень NTproBNP	76
РОЗДІЛ 4 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНІВ СЕРЦЕВОГО ПЕПТИДУ NT- PROBNP ТА ПОКАЗНИКІВ КРОВІ МАТЕРІ ТА СТАН ПЛОДА ПРИ РАННІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ	
4.1. Аналіз показників крові матері у вагітних з пreekлампсією	81
4.2. Результати ультразвукової фетометрії та оцінки біофізичного профілю плода	83
РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ ТА ЕХОКАРДІОГРАФІЇ, ТА ВПЛИВ АКУШЕРСЬКОГО АНАМНЕЗУ ТА ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА НА РІВЕНЬ СЕРЦЕВОГО ПЕПТИДУ NT-PROBNP В КРОВІ МАТЕРІ ПРИ РАННІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ	
5.1. Особливості ведення вагітності у жінок із надмірною вагою та показники електрокардіографії і ехокардіографії при пreekлампсії вагітних	91
5.2. Патогенетична роль NT-proBNP при пreekлампсії, шляхи профілактики та контролю даної патології	103
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	115
ВИСНОВКИ	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	140
ДОДАТКИ	178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ПЕ – преекламсія

АТ – артеріальний тиск

ГД – гестаційний діабет

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ІМТ – індекс маси тіла

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

СЧВ – системний червоний вовчак

УЗД – ультразвукова діагностика

ЕКГ – електрокардіографія

ЕхоКГ – ехокардіографія

NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону

VEGF – тирозинкіназний рецептор, який активується фактором росту ендотелія судин (сигнальним білком VEGF)

ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки

ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ТХА2 – активатор тромбоцитів та вазоконстриктор

SGLT2 – натрій-глюкозний котранспортер 2-го типу

HELLP – ускладнення вагітності, яке супроводжується гемолізом, підвищенням рівня печінкових ферментів та низьким рівнем тромбоцитів

HFrEF – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду

HFmrEF – серцева недостатність зі злегка зниженою фракцією викиду

HFpEF – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду

ЗРП – затримка зростання плода

ЗАК – загальний аналіз крові

БАК – біохімічний аналіз крові

ВСТУП

Актуальність теми. Преєклампсія – це багатофакторне ускладнення вагітності, яке характеризується порушенням функціонування ендотелію, дисбалансом ангіогенних факторів, системною запальною відповіддю та розвитком поліорганної дисфункції. Це стан асоційований з підвищеним ризиком для життя матері та плода, включаючи розвиток еклампсії, інсульту, серцевої недостатності, відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку та антенатальної загибелі плода.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, преєклампсія є причиною до 15 % усіх випадків материнської смертності, що підкреслює важливість своєчасної діагностики та корекції цього ускладнення [1, 3, 4, 20].

Традиційні клінічні ознаки преєклампсії, такі як артеріальна гіпертензія та протеїнурія, часто виявляються вже на стадії розвиненого захворювання, коли можливості профілактики тяжких наслідків значно обмежені. У зв'язку з цим, надзвичайно важливим є пошук чутливих біохімічних маркерів, які дозволяють на доклінічних етапах виявити ризик розвитку преєклампсії та оцінити її тяжкість. Перспективним маркером є N-кінцевий фрагмент пропептиду мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), який є відображенням кардіального навантаження та судинного напруження [36, 56, 67].

Зростання рівня NT-proBNP у вагітних із преєклампсією є свідченням серцево-судинної дисфункції, яка часто залишається непоміченою при рутинному клінічному обстеженні. Визначення концентрації NT-proBNP дозволяє не тільки діагностувати приховані кардіальні порушення, а й прогнозувати ризик прогресування преєклампсії до тяжких форм, які потребують інтенсивного лікування або дострокового розродження [273].

Особливої актуальності дослідження набуває в контексті сучасних концепцій кардіо-акушерської взаємодії, де преєклампсія розглядається як стрес-тест для серцево-судинної системи жінки, що може мати наслідки навіть

після завершення вагітності, зокрема у вигляді підвищеного ризику серцево-судинних захворювань у майбутньому. Таким чином, своєчасна оцінка рівня NT-proBNP може слугувати не тільки засобом ведення вагітності, але й профілактикою віддалених кардіоваскулярних ускладнень у жінок [98, 292].

Наразі в клінічній практиці недостатньо розроблено чіткі рекомендації щодо використання NT-proBNP для моніторингу вагітних із прееклампсією, що обумовлює потребу в систематичних дослідженнях цього біомаркера. Поглиблене вивчення патогенетичних механізмів його підвищення при прееклампсії, встановлення клінічно значущих порогових рівнів та визначення ролі NT-proBNP у стратегіях профілактики тяжких ускладнень є важливими завданнями сучасного акушерства та медицини в цілому [40, 87, 291].

Водночас, попри значну кількість наукових праць, присвячених патогенезу прееклампсії, багато аспектів цього ускладнення залишаються недостатньо вивченими. Зокрема, актуальним є питання ранньої ідентифікації жінок із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, що формуються на тлі ендотеліальної дисфункції та змін внутрішньосерцевої гемодинаміки. У цьому контексті особливого значення набуває дослідження маркерів серцевого навантаження, які б дозволяли об'єктивізувати ступінь кардіальної дисфункції на доклінічних етапах.

Одним із найбільш перспективних біомаркерів є NT-proBNP – N-кінцевий пропептид мозкового натрійуретичного пептиду, синтез якого зростає у відповідь на розтягнення стінок лівого шлуночка та підвищення тиску наповнення. Накопичені дані свідчать про те, що NT-proBNP може слугувати чутливим індикатором ранніх гемодинамічних порушень, які передують розвитку клінічно маніфестної серцевої недостатності у вагітних. Водночас застосування NT-proBNP у рутинній акушерській практиці залишається недостатньо дослідженим, особливо щодо визначення порогових значень, оцінки прогностичної цінності та інтеграції цього маркера в протоколи ведення вагітних групи ризику.

Слід зазначити, що сучасні клінічні настанови (ISSHP, NICE, ACOG)

активно рекомендують використання додаткових біомаркерів для стратифікації ризику у жінок із преєклампсією, проте їх застосування у вітчизняній практиці все ще обмежене через відсутність локальних рекомендацій. Це створює потребу у проведенні власних досліджень, які б дозволили адаптувати світовий досвід до умов української системи охорони здоров'я та отримати дані, релевантні для нашої популяції.

Актуальність теми також підсилюється зростанням частоти факторів ризику – ожиріння, метаболічного синдрому, хронічної гіпертензії, ниркової патології, старшого репродуктивного віку, що прямо корелюють із частотою розвитку преєклампсії та серцево-судинних ускладнень. Це вимагає вдосконалення системи антенатального моніторингу та впровадження додаткових інструментів ранньої діагностики.

Наявні дані свідчать, що своєчасне визначення рівня NT-proBNP у вагітних із преєклампсією може мати високу практичну цінність: сприяти ідентифікації групи високого ризику, оптимізувати тактику ведення, визначати потребу в кардіологічному супроводі, а також прогнозувати стан плода, оскільки кардіальні порушення матері безпосередньо впливають на матково-плацентарний кровообіг. Таким чином, дослідження ролі NT-proBNP у вагітних із преєклампсією є перспективним напрямом, який дозволяє підвищити якість медичної допомоги та зменшити частоту тяжких ускладнень.

Крім того, вивчення NT-proBNP має довготривале значення, оскільки преєклампсія асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань у майбутньому. Визначення цього маркера під час вагітності може бути першим кроком у формуванні індивідуальної програми кардіологічного нагляду для жінок після пологів. Таким чином, проведення комплексного дослідження NT-proBNP у вагітних із преєклампсією має не лише клінічну, але й прогностичну, профілактичну та соціальну значущість.

Існуючі прогалини у знаннях щодо патофізіологічної ролі NT-proBNP, його діагностичної та прогностичної цінності при преєклампсії, відсутність алгоритмів його застосування у рутинній практиці та потреба у вдосконаленні

системи моніторингу вагітних зумовлюють наукову та практичну важливість проведення даного дослідження. Робота є своєчасною, відповідає сучасним пріоритетам охорони здоров'я та спрямована на зниження материнської й перинатальної смертності шляхом ранньої діагностики та профілактики ускладнень прееклампсії.

Отже, проведення даного дослідження є своєчасним і затребуваним, оскільки сприяє удосконаленню підходів до ранньої діагностики, моніторингу та профілактики прееклампсії, що має безпосереднє значення для зниження материнської смертності.

Мета дослідження: на основі комплексного аналізу клініко-лабораторних та інструментальних показників оцінити патогенетичну роль NT-proBNP у розвитку прееклампсії та її ускладнень, визначити його діагностичну та прогностичну цінність як біомаркера ризику серцевої недостатності у вагітних, а також обґрунтувати доцільність застосування NT-proBNP для оптимізації системи моніторингу серцево-судинних ускладнень у даного контингенту пацієнток.

Завдання дослідження:

1. Визначити рівні NT-proBNP у вагітних із прееклампсією (дослідна група) та у здорових вагітних (контрольна група).
2. Провести порівняльний аналіз клініко-лабораторних та інструментальних показників у пацієнток, залежно від рівня NT-proBNP.
3. Встановити кореляції між NT-proBNP та показниками серцево-судинної функції за даними ехокардіографії та інших інструментальних методів дослідження.
4. Визначити діагностичну інформативність NT-proBNP у виявленні ранніх ознак серцевої недостатності у вагітних.
5. Обґрунтувати доцільність застосування NT-proBNP у комплексній системі моніторингу та профілактики серцево-судинних ускладнень у вагітних із прееклампсією.

Об'єкт дослідження: патологічні зміни серцево-судинної системи у вагітних з

ранньою преєклампсією.

Предмет дослідження: зміни рівнів серцевого пептиду NT-proBNP та патогенетичне значення цього показника у вагітних з ранньою преєклампсією.

Методи дослідження: клінічні (для визначення клінічної картини у пацієнок дослідної та контрольної груп), електрокардіографічні (визначення показників ЕКГ), ехографічні (для визначення товщини задньої стінки лівого шлуночка у діастолу, визначення товщини задньої стінки лівого шлуночка у систолу, визначення товщини міжшлуночкової перетинки у систолу, визначення товщини міжшлуночкової перетинки у діастолу, фракції викиду лівого шлуночка), біохімічні (визначення показників крові), імунохемилюмінесцентні (для визначення рівня NT-proBNP у плазмі крові) та статистичні методи обробки результатів (для аналізу та узагальнення отриманих результатів).

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Вперше проведено комплексне дослідження рівня NT-proBNP у вагітних із преєклампсією з урахуванням клініко-лабораторних, інструментальних і перинатальних показників.

2. Вперше визначено багатовимірні кореляційні зв'язки між NT-proBNP та структурно-функціональними параметрами серця. Показано, що підвищення концентрації NT-proBNP асоціюється з ранніми ознаками ремоделювання міокарда, зокрема збільшенням товщини стінок лівого шлуночка та тенденцією до зниження фракції викиду, що свідчить про субклінічні прояви серцевої дисфункції при преєклампсії.

3. Вперше встановлено взаємозв'язок між рівнем NT-proBNP та станом плода у вагітних із ранньою преєклампсією. Виявлено достовірні негативні кореляції між NT-proBNP та масою тіла новонародженого, що підтверджує вплив кардіального навантаження матері на формування плацентарної недостатності.

4. Вперше визначено прогностично значущі рівні NT-proBNP для оцінки тяжкості перебігу преєклампсії. Виявлено достовірний взаємозв'язок між

підвищенням рівня NT-proBNP та клініко-лабораторними проявами преєклампсії, що свідчить про його роль як раннього маркера тяжкості перебігу даної патології. Обґрунтовано доцільність включення визначення NT-proBNP до комплексної системи моніторингу вагітних групи високого ризику щодо розвитку преєклампсії.

5. Вперше обґрунтовано доцільність включення визначення NT-proBNP до комплексного моніторингу вагітних групи високого ризику, що дозволяє підвищити ефективність профілактики серцево-судинних ускладнень у матері та плода.

6. Вперше вивчено комбінований вплив індексу маси тіла, особливостей акушерського анамнезу та рівня NT-proBNP на формування гіпертензивних порушень у вагітних. Виявлено, що надмірна маса тіла та обтяжений акушерський анамнез потенціюють підвищення NT-proBNP, збільшуючи ризик розвитку серцево-судинного навантаження при преєклампсії.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведеної роботи досліджено зміни рівня NT-proBNP у вагітних із преєклампсією, які можуть бути використані для раннього виявлення пацієток із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень.

Визначення NT-proBNP рекомендовано як додатковий інформативний маркер у комплексі з клініко-лабораторними та інструментальними методами діагностики преєклампсії.

Запропоновані підходи до включення NT-proBNP у систему моніторингу вагітних із преєклампсією дозволяють оптимізувати тактику ведення та своєчасно призначати профілактичні заходи.

Отримані результати можуть бути використані для удосконалення клінічних протоколів ведення вагітних групи високого ризику та для розробки рекомендацій із профілактики серцево-судинних ускладнень у акушерській практиці.

Матеріали дослідження можуть бути впроваджені у навчальний процес кафедр акушерства та гінекології, а також у післядипломну підготовку лікарів

акушерів-гінекологів та сімейних лікарів.

Це дозволить практичному лікарю вчасно діагностувати та застосувати профілактичні заходи, для попередження ускладнень у вагітних із прееклампсією.

Методи діагностики змін серцевої функції у вагітних із прееклампсією було розроблено, а також впроваджено у лікувальний процес закладів охорони здоров'я Чернівецької області.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи на тему: «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології», яка виконується на кафедрі акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету. Державний реєстраційний номер науково-дослідної роботи: 0121U110020. Термін виконання: 01.2021-12.2025 рр.

Впровадження результатів дослідження. Результати наукового дослідження впроваджені в освітній процес на кафедрі акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету та у лікувальний процес закладів охорони здоров'я Чернівецької області, а саме: КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», КНП «Новоселицька лікарня», КНП «Центральна міська клінічна лікарня», КНП «Глибоцька багатoproфільна лікарня», КНП «Сторожинецька багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Виконана на базі кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці). На початку проведення дослідження дисертант із керівником визначили тему роботи, аспірант самостійно здійснив інформаційно-патентне дослідження, опрацював дані літератури та проаналізував актуальність роботи. Підбір пацієнток до клінічних груп та набір біологічних матеріалів, які були необхідні для виконання поставлених завдань, дисертант виконав самостійно. Дисертантом

також виконано усі клінічні та спеціальні інструментальні дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Усі розділи дисертації, висновки і практичні рекомендації дисертант написав самостійно.

У наукових працях, опублікованих із співавторами, аспірантом самостійно зібрано та оброблено матеріал, здійснено огляд літератури за темою дисертації, узагальнено та сформульовано висновки. При підготовці наукових праць, які опубліковані у співавторстві, використано клінічний матеріал, статистичні дані та огляд літератури автора.

Дисертант забезпечив впровадження результатів наукового дослідження у лікувальний процес закладів охорони здоров'я Чернівецької області, висвітлив основні результати досліджень на конференціях спеціалістів відповідного профілю.

Апробація результатів дослідження: Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено на: 103-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу БДМУ. Секція 11 «Актуальні питання акушерства, гінекології, дитячої та підліткової гінекології» (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 року), 104-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу БДМУ. Секція 11 «Актуальні питання акушерства, гінекології, дитячої та підліткової гінекології» (м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року), 105-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету присвячена 80-річчю БДМУ. Секція 11 «Актуальні питання акушерства, гінекології, дитячої та підліткової гінекології» (м. Чернівці, 05, 07, 12 лютого 2024 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (м. Чернівці, 6-7 листопада 2024 року), 106-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю конференції професорсько-

викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. Секція 11 «Актуальні питання акушерства, гінекології, дитячої та підліткової гінекології» (м. Чернівці, 03, 05, 10 лютого 2025 року).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, серед них: 4 статті в наукових фахових виданнях, 2 статті в журналах, які індексуються наукометричною базою Scopus, 5 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій в Україні та за кордоном.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота представлена на 187 сторінках, яка містить анотацію, вступ, огляд літератури, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки, 1 рівняння регресії, 12 таблиць та проілюстрована 26 рисунками. Список використаних джерел складається з 293 наукової роботи, із них: 103 кирилицею, 190 латиницею.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ РОБОТИ СЕРЦЯ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Обґрунтування доцільності та перспективи вибраного напрямку досліджень

Частота серцево-судинних патологій у вагітних, за різними даними, становить близько 30% [4] при цьому майже 6 % вагітних мають ускладнення у вигляді серцево-судинних захворювань, що існували до вагітності. До кардіологічних ускладнень відносяться такі грізні розлади як: порушення мозкового кровообігу, розшарування аорти, тромбоемболії, аритмії, при цьому дані ускладнення виявляються під час вагітності навіть у раніше здорових жінок [8]. І все це часто призводить до серйозних наслідків. Бувають випадки, коли хвороба до цього мала прихований характер і не проявлялася клінічно, давши перші ознаки, коли жінка вагітна.

Тема преєклампсії та гіпертензивних порушень при вагітності сьогодні актуальна, як ніколи. Приводом для вибраного напрямку дослідження стало декілька моментів [36]. У європейських країнах гіпертензивні розлади при вагітності зустрічаються у 12-18 % випадків, посідаючи друге місце у структурі причин анте- та постнатальної смертності, у 20-25 % випадків вони визначають перинатальну смертність [93, 97].

В Україні пізній гестоз у структурі материнської смертності (МС) за останні роки посів місце у першій трійці її причин. Американська асоціація серця та Американська асоціація інсульту ще в 2014 р. зазначили, що у жінок із преєклампсією в 2 рази підвищений ризик інсульту та в 4 рази – ризик артеріальної гіпертензії в подальшому житті (рівень доказів В). Інсульт сьогодні займає третє місце серед причин смерті жінок у світі [98].

Опублікування наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.12.2016 № 1422 ознаменувало зміну вітчизняної стратегії охорони здоров'я у

питаннях розробки та впровадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги та розробки системи індикаторів якості медичної допомоги.

В Україні з 2004 р. прийнято класифікацію гіпертензивних розладів у вагітних (наказ МОЗ України від 31.12.2004 № 676), що є класифікацією 2000 р. Міжнародного товариства з вивчення гіпертензії у вагітних (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP) [93, 97]. Ця класифікація включає хронічну гіпертензію, гестаційну гіпертензію (транзиторну та хронічну), преєклампсію (легкого, середнього та важкого ступеня), поєднану преєклампсію, еклампсію, гіпертензію неуточнену.

У зв'язку з цим, на міжнародному рівні для верифікації діагнозу «преєклампсія» не потрібна наявність протеїнурії. Ця вимога є тільки в Британських керівництвах NICE. ISSHP також не виступає за клінічну різницю між важкою та легкою формами преєклампсії/еклампсії у звичайній клінічній практиці.

У клінічній практиці важливим є дотримання принципів діагностики гіпертензивних порушень при вагітності, вираженість та тривалість яких визначає материнські ускладнення, включаючи МС, перинатальні втрати та захворюваність новонароджених. Багато медичних спільнот визнають, що гіпертензія під час вагітності визначається як систолічний артеріальний тиск (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. та/або діастолічний (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст. [28, 37, 79]

Ці показання повинні підтверджуватись повторними вимірюваннями протягом кількох годин. Про тяжку артеріальну гіпертензію свідчить підвищення за будь-яких умов САТ ≥ 160 мм рт. ст. та ДАТ ≥ 110 мм рт. ст. за даними не менше 2 вимірювань, виконаних з інтервалом не менше 15 хв на одній і тій же руці [7, 9, 93].

Хоча преєклампсія є чимось більшим, ніж проста гестаційна гіпертензія з протеїнурією, розвиток протеїнурії все ще один із важливих і об'єктивних діагностичних показників цього розладу. Протеїнурія визначається як виділення понад 300 мг білка під час 24-годинного збору сечі, співвідношення

білок-креатинін 0,3 або вище у випадкових зразках сечі або постійна кількість білка (тобто 30 мг на децилітр) у випадково взятих зразках сечі (тобто +1 результат на тест-смужці) [1].

Порушення метаболізму кальцію, включаючи гіпокальціурію та низький рівень вітаміну D, неодноразово описували під час вагітності в жінок, у яких пізніше розвинулася прееклампсія [2–4].

Факторами, що сприяють прееклампсії, є: цукровий діабет, хронічна гіпертонія до вагітності, хронічні захворювання нирок, невиношування, двоплідна або багатоплідна вагітність, прееклампсія або еклампсія в сімейному анамнезі, ожиріння, імунні розлади та особиста історія прееклампсії або еклампсії. Виникнення прееклампсії під час однієї вагітності не обов'язково передбачає виникнення прееклампсії в наступних вагітностях. Однак її початковий розвиток пов'язаний з більш високою ймовірністю появи й при наступних вагітностях.

Інші розлади високого кров'яного тиску під час вагітності [93]:

- *Прееклампсія* є одним із розладів артеріального тиску у вагітних жінок.

- *Гестаційна гіпертензія*. Це високий кров'яний тиск, який починається після 20-го тижня вагітності, але не викликає появи великої кількості білка в сечі жінки. Зазвичай, цей стан зникає після пологів.

- *Хронічна гіпертонія*. Це високий артеріальний тиск, який діагностується до того, як жінка завагітніє або до 20-го тижня вагітності.

- *Хронічна гіпертензія з поєднаною прееклампсією*. Це хронічний високий кров'яний тиск, який погіршується з продовженням вагітності, спричиняючи збільшення білка в сечі та інші ускладнення.

Фактори ризику прееклампсії [72, 98]:

- підлітковий вік або жінки віком за 40;
- представниці афроамериканської раси;
- перша вагітність;
- народження дітей з різницею менше 2 років або більше 10 років;
- вагітність від нового партнера, замість батька попередніх дітей;

- високий тиск перед вагітністю;
- прееклампсія в анамнезі; мати або сестра, які мали прееклампсію;
- ожиріння в анамнезі;
- багатоплідна вагітність;
- екстракорпоральне запліднення;
- діабет, захворювання нирок, вовчак або ревматоїдний артрит в анамнезі;
- прееклампсія з тяжкими ознаками під час попередньої вагітності.

Прееклампсія може мати причиною слабку інвазію ворсин хоріона і недостатнє ремоделювання спіральних артерій, що заважає плаценті отримувати достатню кількість крові; це може призвести до того, що вагітність ускладниться затримкою розвитку плода [40, 59, 36, 37]. Це також одна з найпоширеніших причин передчасних пологів і ускладнень з боку плода, які можуть згодом виникнути, включаючи когнітивні розлади, епілепсію, дитячий церебральний параліч, а також проблеми зі слухом і зором, зумовлені недоношеністю.

Коли прееклампсія або еклампсія пошкоджує печінку та клітини крові, можна отримати ускладнення, яке називається синдромом HELLP. Синдром HELLP потребує невідкладної медичної допомоги [10, 11, 120, 191]. Загрозливими є такі симптоми, як: нечіткий зір, біль у грудях або животі, головний біль, втома, розлад шлунку або блювота, набряк обличчя або рук, кровотеча з ясен або носа.

Щодо прееклампсії та серцево-судинної недостатності відомо наступне: обидва стани характеризуються активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотеліальною дисфункцією та запальними процесами, які призводять до зменшення судинної еластичності, підвищення системного судинного опору та перевантаження серця. У жінок із тяжкою прееклампсією можуть навіть розвиватися ознаки систолічної або діастолічної дисфункції лівого шлуночка, що відповідає критеріям серцевої недостатності [43, 48, 50]. Додатково, прееклампсія вважається маркером підвищеного кардіоваскулярного

ризик у подальшому житті. Жінки, які перенесли преєклампсію, мають вищий ризик розвитку хронічної артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, а також серцевої недостатності протягом наступних років після пологів. Тому сучасна медицина визнає преєклампсію не лише як гострий стан вагітності, але й як прогностичний фактор майбутньої кардіальної патології [49]. Цей факт значною мірою зумовив вибір напрямку наших досліджень.

Тривалий час вважалося, що преєклампсія не має значного впливу на довгострокове здоров'я жінки. Проте останні десятиліття досліджень чітко продемонстрували, що преєклампсія є не лише гострим акушерським синдромом, але й серйозним предиктором серцево-судинної патології, зокрема серцевої недостатності [63, 110-112].

Хоріон є однією з основних позазародкових оболонок, яка відіграє ключову роль у формуванні плаценти та забезпеченні адекватного матково-плацентарного кровообігу. У процесі нормальної плацентації клітини трофобласта хоріону інвазують у стінку спіральних артерій матки, спричиняючи їх ремоделювання та перетворення у судини з низьким опором кровотоку. Порушення цього процесу призводить до недостатньої трансформації спіральних артерій, що супроводжується зниженням перфузії плаценти, розвитком гіпоксії та оксидативного стресу. У відповідь на ці зміни відбувається вивільнення антиангіогенних факторів та медіаторів ендотеліальної дисфункції, що вважається одним із ключових механізмів формування преєклампсії. Таким чином, патологія хоріональної інвазії є важливою ланкою патогенезу гіпертензивних ускладнень вагітності [75, 82, 114].

Маркери запалення відіграють важливу роль у патогенезі преєклампсії, відображаючи активацію системної запальної відповіді та ендотеліальної дисфункції у вагітних. Підвищення рівня прозапальних цитокінів, С-реактивного білка та інших медіаторів запалення асоціюється з порушенням плацентарної перфузії та може сприяти прогресуванню гіпертензивних ускладнень вагітності [77, 78].

Нагадаємо основні патогенетичні механізми преєклампсії. Вони

включають:

- порушення ремоделювання спіральних артерій плаценти;
- ішемію плаценти та гіпоксію;
- системну ендотеліальну дисфункцію;
- активацію системного запалення;
- порушення у системі згортання крові;
- оксидативний стрес.

Ці патогенетичні процеси супроводжуються вивільненням ангиогенних дисбалансних факторів, таких як підвищення рівня sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) та зниження PlGF (placental growth factor), що впливають на судинну функцію [75, 77, 82].

Серцева недостатність – це клінічний синдром, при якому серце не здатне ефективно перекачувати кров для задоволення метаболічних потреб організму [87, 101, 113, 120]. Основними патофізіологічними механізмами серцевої недостатності є:

- перевантаження об'ємом або тиском;
- систолічна та/або діастолічна дисфункція міокарду;
- гіпертрофія міокарда;
- фіброз;
- нейрогуморальна активація (включно з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою та симпатичною нервовою системою).

Як бачимо, базові патогенетичні механізми преєклампсії та серцевої недостатності кардинально різні, проте більш уважне їх порівняння показує низку спільних ланок:

- Ендотеліальна дисфункція: центральний механізм у розвитку обох станів.
- Підвищення системного судинного опору: спричиняє перевантаження лівого шлуночка та розвиток гіпертрофії.
- Активація нейрогуморальних систем: посилює затримку натрію і води, що поглиблює перевантаження об'ємом.

- Зменшення резерву міокарда: особливо за умов вагітності, коли збільшується потреба в серцевому викиді.

У зв'язку з цим, у пацієток із тяжкою прееклампсією можуть виникати:

- діастолічна дисфункція лівого шлуночка;
- гіпертрофія лівого шлуночка;
- зниження варіабельності серцевого ритму.

У рідкісних випадках навіть розвивається клінічна картина гострої серцевої недостатності – особливо у випадках тяжкої прееклампсії або еклампсії. Також спостерігається підвищення біомаркерів серцевої недостатності, таких як N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону – NT-proBNP [127, 178, 195].

Вивчення таких біомаркерів, як NT-proBNP, стало важливим інструментом виявлення серцевої дисфункції у кардіологічних пацієнтів. Навіть якщо відсутня клініка серцевої недостатності, підвищення рівня NT-proBNP є свідченням перерозтягнення і перевантаження міокарда [209, 214, 235]. Це дозволяє:

- виявити субклінічні форми кардіоміопатії;
- визначити ризик розвитку серцевої недостатності;
- оцінити потребу в кардіологічному спостереженні.

Численні епідеміологічні дослідження засвідчують, що жінки, які перенесли прееклампсію, мають:

- удвічі більший ризик розвитку хронічної гіпертензії;
- підвищений ризик ішемічної хвороби серця;
- у 3–5 разів вищу ймовірність розвитку серцевої недостатності.

Тому вивчення рівнів NT-proBNP у жінок з прееклампсією, на нашу думку, є важливим з клінічної точки зору, особливо в аспекті ведення цих жінок після пологів і в подальшому.

Прееклампсію розглядають як “кардіоваскулярний стрес-тест”, який виявляє жінок із високим ризиком серцево-судинних захворювань у майбутньому. З огляду на зв'язок між прееклампсією та серцевою

недостатністю, важливо впроваджувати системне післяпологове спостереження:

- Медичне консультування щодо змін способу життя.
- Моніторинг артеріального тиску та біомаркерів.
- Кардіологічне обстеження жінок, які мали тяжкі форми преєклампсії.
- Профілактика серцево-судинних захворювань, включаючи модифікацію дієти, здоровий спосіб життя, контроль маси тіла і, не менш важливо, лікування супутніх хвороб.

У майбутньому важливо розробити предиктивні моделі для виявлення жінок з найвищим ризиком. Також потребують подальшого вивчення:

- роль генетичних маркерів;
- вплив повторних вагітностей на серцеву функцію;
- використання нових кардіомаркерів для ранньої діагностики [115, 140, 166].

У вагітних жінок із преєклампсією серцева недостатність розвивається в старшому віці, ніж у тих, у кого не було ускладнень під час вагітності. Це пов'язано зі зміною артеріального тиску під час вагітності, особливо ці зміни спостерігаються у повторно вагітних [97, 175].

Як вже було сказано, преєклампсія є не лише тимчасовим ускладненням вагітності, але й вагомим прогностичним фактором серцевої недостатності. Вивчення цього взаємозв'язку дозволяє по-новому подивитись на ведення пацієнток із преєклампсією – не лише як на проблему вагітності, а як на можливість запобігти серцево-судинним катастрофам у майбутньому. Впровадження міждисциплінарного підходу, що поєднує акушерство та кардіологію, має стати основою ефективної профілактики довготривалих ускладнень [34, 76].

Незважаючи на численну кількість проведених досліджень з приводу розвитку преєклампсії, на сьогоднішній день дана патологія вагітності має тенденцію до збільшення проявів несприятливих наслідків. Важливо запровадити ранню діагностику ризику виникнення преєклампсії у вагітних з метою вчасної профілактики. Враховуючи вищенаведене, дана патологія

потребує співпраці як акушер-гінекологів, так і сімейних лікарів та кардіологів, оскільки комплексний підхід до діагностики преєклампсії у вагітних дозволить вчасно виявити ризик виникнення зазначеної патології та надасть можливість провести вчасно профілактичні заходи [78].

1.2 Можливість ранньої діагностики серцевої недостатності у вагітних з преєклампсією та профілактичні заходи

На сьогоднішній день, незважаючи на прогрес медичних технологій, багато питань, що стосуються проблеми преєклампсії, залишаються маловивченими, а дані – спірними та суперечливими [14, 20, 56]. Вилікувати преєклампсію іншими методами, окрім розродження, поки що неможливо, тому основна мета – прогнозувати її розвиток якомога раніше, запобігти ранній маніфестації ускладнень і зменшити вираженість клінічних симптомів. Отже, актуальним є пошук предикторів для ранньої діагностики преєклампсії та методик, які дадуть можливість прогнозувати розвиток преєклампсії, для своєчасного проведення преєгравідарної підготовки та комплексу профілактичних заходів [2-4, 55, 56].

Остаточна причина розвитку преєклампсії досі не до кінця зрозуміла, і передбачається мультифакторна природа цього ускладнення [1, 6, 8]. Вагітність вимагає перебудови гомеостазу організму, що супроводжується значними змінами серцево-судинної системи та, зокрема, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Як вже говорилося, преєклампсія – це ускладнення другої половини гестаційного процесу (розвивається не раніше 20-го тижня вагітності) [49, 56, 61]. Для цієї патології характерно підвищення судинного тиску (рівень САТ вище 140 мм рт.ст. та/або ДАТ вище 90 мм рт.ст.), яке поєднується з появою білка в сечі (протеїнурія понад 0,3 г у добовій порції). У деяких вагітних преєклампсія може проявлятися артеріальною гіпертензією та симптомами функціональної недостатності одного з життєво важливих органів (нирки,

серце, головний мозок, плацента). Як правило, у цьому випадку дане акушерське ускладнення протікає агресивніше [110-112, 114].

Скринінг прееклампсії можна проводити у всіх трьох триместрах [21, 52, 61]:

- У першому триместрі, на терміні 11-13+6 тижнів (в рамках тестів на першому скринінгу вагітності).

- У другому триместрі, на терміні 19-21+6 тижнів (у рамках скринінгу анатомії плоду).

- У третьому триместрі, на терміні 34-36 тижнів (у рамках дослідження зростання та стану плоду).

Трьохетапне скринінгове дослідження на прееклампсію дає можливість запобігти її виникненню або змістити її на більш пізню стадію вагітності шляхом обґрунтованого призначення аспіринопрофілактики жінкам із групи ризику [7, 8, 9, 26, 276].

Наскільки надійним є скринінг прееклампсії?

У I триместрі за допомогою тесту OSCAR можна з точністю у 76 % виявити жінок групи ризику, в яких може розвинути рання прееклампсія до 37 тижня вагітності. Серед вагітних двійнею можна виявити всіх жінок, у яких може розвинути рання прееклампсія, до 37 тижня вагітності [67, 78].

У II триместрі в ході скринінгу анатомії плода можна з точністю у 85 % виявити жінок групи ризику, в яких може розвинути рання прееклампсія, до 37 тижня вагітності [67, 111-114].

У III триместрі в ході ультразвукового дослідження росту та стану плода можна з точністю у 85 % виявити жінок групи ризику, в яких може розвинути пізня прееклампсія після 37-го тижня вагітності [67, 109].

Найкраще оцінити ризик виникнення ранньої прееклампсії в I триместрі, в ході тесту OSCAR, жінки, що входять в цю групу ризику, отримують користь від ефекту аспірину, що запобігає прееклампсії. Дослідження показали, що невеликі дози аспірину до 16 тижня вагітності в 62 % випадків знижують ризик виникнення ранньої прееклампсії, через яку можуть знадобитися пологи до 37

тижня [10, 93, 72]. Тому жінкам із підвищеним ризиком прееклампсії рекомендується до 36 тижня вагітності один раз на день, вечорами, приймати 150 міліграмів аспірину. Мета профілактичного лікування жінок із високим ризиком прееклампсії полягає у запобіганні розвитку прееклампсії, або у перенесенні її виникнення на пізніші терміни вагітності, коли дитина вже досить готова до народження [109, 180, 193].

У II триместрі в ході скринінгу анатомії плоду можна провести переоцінку отриманого під час тесту OSCAR ризику прееклампсії або порекомендувати скринінг прееклампсії жінкам, у яких під час тесту OSCAR її ризик не оцінювався.

У III триместрі в ході ультразвукового дослідження зростання та стану плоду можна оцінити ризик пізньої прееклампсії. Це дуже важливо, оскільки 75 % випадків прееклампсії розвивається після 37 тижня вагітності. Це дає можливість більш інтенсивно обстежити жінок із підвищеним ризиком прееклампсії та своєчасно виявити захворювання, а також підготувати легені дитини до швидких пологів.

Ризик прееклампсії окремо оцінюється для жінок, які чекають на близнюків.

Діагностика прееклампсії. Пацієнткам із підозрою на прееклампсію проводиться розширене клініко-лабораторне та інструментальне обстеження. До програми діагностики зазвичай входять такі тести [36, 72, 98]:

- загальноклінічні аналізи крові та сечі;
- біохімічне дослідження крові;
- оцінка системи згортання (коагулограма);
- електрокардіографія;
- ультразвукове сканування плоду, матково-плацентарного комплексу;
- доплерографія судин пуповини – ультразвукова оцінка кровотоку в системі мати-плацента-плід;
- консультація окуліста та огляд очного дна (офтальмоскопія).

Для зменшення ймовірнісних ризиків рекомендується:

- вагітним із групи ризику показаний аспірин у низьких дозах, починаючи з другого триместру;
- виключення нічної роботи;
- раціональне чергування відпочинку та праці;
- повноцінний 8-годинний сон уночі;
- забезпечення достатнього надходження кальцію в організм (молочні продукти чи вітамінно-мінеральні комплекси).

Профілактика. На сьогоднішній день аспіринопрофілактика залишається важливою ланкою у веденні вагітних з преєклампсією [10, 22, 58, 122, 130].

Низькі дози аспірину (81 мг/день, за рекомендаціями ACOG, 150 мг/день, за рекомендаціями Fetal Medicine Foundation) призначаються пацієнткам, які мають фактори високого ризику розвитку преєклампсії. Він також рекомендується для тих, хто має > 1 фактору помірному ризику (перша вагітність, вік матері \geq 35, індекс маси тіла > 30, сімейний анамнез преєклампсії, деякі соціально-демографічні характеристики, такі як афроамериканська раса або низький соціально-економічний статус, фактори особистого анамнезу, такі як діти з низькою масою тіла при народженні або недостатньою масою тіла для гестаційного віку, несприятливими наслідками вагітності або > 10-річного інтервалу між вагітностями [56, 58, 109, 157]).

Профілактику аспірином слід розпочинати на 12–20 тижні вагітності (в ідеалі до 16 тижнів) та продовжувати до розродження [67, 109, 177, 193].

1.3 Роль NT-proBNP у патогенезі преєклампсії у вагітних

Преєклампсія являється одним із доволі розповсюджених ускладнень вагітності, з частотою від 3 до 5% [59, 61, 157, 193] та основною причиною смертності та захворюваності вагітних жінок як в Україні, так і багатьох розвинених країнах Європи та світу, що в свою чергу створює економічне навантаження на систему охорони здоров'я. Не існує однієї доказової теорії, яка

б розкривала причини розвитку прееклампсії у вагітних жінок, що не входять в групу ризику.

Нещодавнє дослідження загально-геномної асоціації, яке показало, що локус поблизу області FLT1 плода є важливим для розвитку прееклампсії та підтверджує гіпотезу про те, що плацентарна ізоформа sFlt-1 (розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1) бере участь у патогенезі прееклампсії. Нещодавнє дослідження асоціації генів-кандидатів у фінській когорті матерів із прееклампсією також підтвердило участь гена sFlt-1 у прееклампсії [10, 163]. Навіть переважно гормональні розлади, такі як синдром полікістозних яєчників та передчасна недостатність яєчників (вагітність із донорством яйцеклітин), можуть сприяти підвищеному ризику прееклампсії, адже ці розлади підвищують ризик серцево-судинних захворювань поза вагітністю [11, 134, 211].

Як вже згадувалось вище, натрійуретичний гормон В-типу N-кінцевий поліпептид (NT-proBNP) є визнаним діагностичним біомаркером наявності серцевої недостатності (СН), що відображено в діагностичних алгоритмах поточних рекомендацій щодо СН [51, 52, 248]. Протягом останніх десятиліть велика низка публікацій [99, 185, 248] присвячена прогностичним властивостям NT-proBNP щодо смертності та різноманітних серцево-судинних захворювань у пацієнтів із HF5 та іншими серцево-судинними захворюваннями, а також у популяції людей похилого віку в цілому [41, 44-47].

Хоча показники, пов'язані з NT-proBNP [157, 248, 283, 289], також використовувалися як первинні кінцеві точки в кількох дослідженнях II HF фази все ще є предметом дискусій щодо того, чи є NT-proBNP надійним прогностичним маркером відповіді на зміни ризику, пов'язані з лікуванням для клінічних подій і, таким чином, може служити сурогатним показником результату в основних клінічних дослідженнях [140, 144, 256].

Клінічні дані для поточної терапії СН показують, що зміни NT-proBNP можна визначити протягом кількох місяців або навіть кількох тижнів [290-292], після початку лікування [9, 191-194]. Тому створення NT-proBNP як

кваліфікованого сурогату клінічних подій матиме велике значення для клінічного розвитку та регуляторних наук і може забезпечити значно коротші базові дослідження з меншим розміром вибірки внаслідок безперервного характеру кінцевої точки NT-proBNP та можливості аналізу досліджень на основі моделі [125, 161, 173, 222, 286].

Необхідною умовою для встановлення NT-proBNP як сурогату клінічних кінцевих точок є валідований математичний зв'язок між концентраціями NT-proBNP і клінічними кінцевими точками, що дозволяє робити надійні кількісні прогнози. У попередніх дослідженнях [248] використовувалися різні статистичні підходи та неявні припущення щодо характеру зв'язку між концентрацією NT-proBNP та серцево-судинним ризиком (наприклад, лінійного чи логістичного), але жоден із підходів не міг продемонструвати послідовний зв'язок між різними клінічними дослідженнями [7, 41, 134, 211]. Нещодавні дослідження [248] розглядали зміни та часові курси концентрацій NT-proBNP як предикторів клінічного результату. Однак узгоджена кількісна структура все ще відсутня.

В дослідженні Schmitt W, Rühls H [248], було визначено кількісний зв'язок між концентраціями NT-proBNP у плазмі та ризиком серцево-судинних подій, використовуючи дані реальних медичних записів великої когорти з 108330 пацієнтів із СН будь-якого типу. Використовуючи заснований на моделі мета-аналіз даних опублікованих інтервенційних та обсерваційних досліджень, науковці підтвердили зв'язок, отриманий із реальних даних, і кількісно визначили залишкову невизначеність та емпіричну варіабельність між цими клінічними дослідженнями. Нарешті, у незалежній кваліфікації було підтверджено прогностичну силу встановленої статистичної моделі. Також передбачено довгостроковий клінічний результат у дослідженнях III фази з тривалістю лікування 10–49 місяців, використовуючи лише вимірювання NT-proBNP, проведені протягом перших 4 місяців після початку лікування [36, 37, 40, 59, 248].

Гіпертонія та прееклампсія можуть призвести до ускладнень для матері (товщина стінки лівого шлуночка, лівостороння серцева недостатність), ішемічна хвороба серця, інсульт, гостра ниркова недостатність, гострий набряк легень, печінкова недостатність тощо) та плоду (затримка розвитку плода, передчасні пологи, перинатальна смертність) [97, 138,191] .

NT-proBNP, що означає N-кінцевий промозковий натрійуретичний пептид, є неактивним прогормоном, який виробляється в серці та вивільняється в кровообіг у відповідь на збільшення напруги стінок. Рівень NT-proBNP підвищується в крові у симптомних і безсимптомних пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка [188, 189]. Щоб визначити ймовірність серцевої недостатності, FDA рекомендує граничні значення 125 пг/мл для людей віком <75 років і 450 пг/мл для літніх людей. Рівні NT-proBNP у жінок із прееклампсією, еклампсією та гемолізом, підвищеним рівнем ферментів печінки та синдромом низького рівня тромбоцитів (HELLP) підвищені, що відображає підвищений тиск наповнення лівого шлуночка та діастолічну та/або субклінічну серцеву дисфункцію лівого шлуночка, і це дозволило авторам розробити прогностичну модель [196]. NT-proBNP також збільшується в пацієнтів із ранньою прееклампсією та багаторазово збільшує їхній ризик серцево-судинних ускладнень, але механізм залишається неясним. Зміни судинної системи при прееклампсії не схожі на звичайну вагітність, а скоріше посилення вазоконстрикції, що збільшує навантаження на серце та змінює функцію та структуру лівого шлуночка. Високий рівень діуретичних пептидів відображає обмежену функцію лівого шлуночка серця. NT-proBNP вважається чутливим маркером для виявлення серцевої дисфункції. Нещодавні дослідження показали, що пацієнти із прееклампсією з тяжкими ознаками мають більш підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань у майбутньому, ніж здорові жінки. Саме тому доцільно проводити дослідження для оцінки серцевої функції за допомогою трансторакальної ехокардіографії та рівня NT-proBNP у когорті жінок із прееклампсією [196, 197].

Концентрація NT-proBNP була підвищена в групі прееклампсії з тяжкими ознаками та у вагітних із серцевою недостатністю.

1.4 Аналіз рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону у здорових вагітних і у вагітних із прееклампсією, як можливого маркера серцевої недостатності

Діагностика серцевої недостатності часто ускладнюється у пацієнтів, які вперше звертаються із задишкою. Було ідентифіковано багато біомаркерів, які підвищуються при серцевій недостатності, і їх роль в оцінці прогнозу також була досліджена. Однак на даний момент натрійуретичні пептиди є біомаркером золотого стандарту, з яким порівнюють інші біомаркери. Ми розглянемо докази використання інших біомаркерів у пацієнтів з подібними станами (зокрема, у невагітних) та поточні рекомендації щодо їх використання [17, 47, 13, 45, 47].

Біомаркери стають все більш важливими в сучасній медичній практиці, оскільки вони пропонують простий спосіб, щоб діагностувати хворобу або контролювати прогрес. Tijssen та ін. дослідники [140, 156] припустили, що ідеальний біомаркер повинен бути легким для неінвазивного збору та мати високий ступінь чутливості та специфічності, бути дешевим, легко відтворюваним і мати систему швидкого вимірювання, яка допомагає в швидкому клінічному лікуванні [156, 169]. Наприклад, для пацієнтів із задишкою потрібен надійний біомаркер для ранньої діагностики серцевої недостатності. Попередні дослідження продемонстрували високий ступінь невизначеності, коли у пацієнтів спостерігається задишка [78, 104, 112, 182], що змусило дослідників звернути увагу на NT-proBNP.

Натрійуретичні пептиди є найбільш широко вивченими та вживаними біомаркерами при серцевій недостатності [182, 185, 188].

Передсердний натрійуретичний пептид (ANP) як швидкий кліренс і менш послідовний як діагностичний маркер, тому зазвичай не використовується. Проте були розроблені новіші аналізи, які вимірюють гормон-попередник ANP,

середньо-регіональний proANP (MR-proANP). MR-proANP є більш стабільним, дає більш надійні результати, тому його визначено як надійний маркер [185, 188, 189].

NT-proBNP – це N-кінцевий 78-амінокислотний неактивний пептид. Всі три зазначені форми циркулюють у плазмі крові. Підвищення в крові рівня позитивно співвідноситься з ступенем серцевої недостатності, при цьому виявити можна навіть при наявності мінімальних клінічних симптомів та асимптоматичній лівошлунковій дисфункції [44-46].

N-кінцевий (NT)-прогормон BNP (NT-proBNP) є неактивним прогормоном, який вивільняється з тієї самої молекули, яка виробляє BNP [47, 99]. BNP, і NT-proBNP вивільняються у відповідь на зміни тиску всередині серця. Ці зміни можуть бути пов'язані з серцевою недостатністю та іншими серцевими проблемами [99].

Натрійуретичні пептиди – це речовини, що виробляються серцем. Двома основними типами цих речовин є мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і N-кінцевий натрійуретичний пептид про В-типу (NT-proBNP) [44, 46]. Зазвичай у крові виявляються лише невеликі рівні BNP і NT-proBNP. Високий рівень може означати, що серце пацієнта знаходиться у стані застійної серцевої недостатності. Тести на натрійуретичні пептиди вимірюють рівень BNP або NT-proBNP у крові пацієнта [133, 135, 153].

Згідно даних досліджень Kim H.M., Choo Y.S. та Seong W.J. [189], була проведена оцінка рівнів сироваткового амінокінцевого натрійуретичного пептиду про-В типу (NT-proBNP) і ехокардіографія, для визначення їх ефективності як маркерів для прогнозування післяпологового набряку легень у пацієнток із важкою прееклампсією [140].

Науковцями було проведено оцінку рівнів NT-proBNP та результати ехокардіографії 124 жінок із прееклампсією (група гестаційної прееклампсії (GPE), n = 77; група накладеної прееклампсії на супутню гіпертензію (SPE) n = 47). Пацієнтки також були розділені на групи з післяпологовим набряком легень (PPE, n = 28) і нелегеновим набряком (NPE, n = 96) [189]. Рівні NT-

proBNP та ехокардіографічні параметри порівнювали між групами, а також оцінювали їх кореляції. Статистичний аналіз проводили за допомогою дисперсійного аналізу, а значущість встановлювали на $p < 0,05$. Результати були наступними: група SPE мала значно вищі рівні NT-proBNP, ніж група GPE. Ехокардіографія не показала суттєвих відмінностей у фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) у двох групах, але в групі SPE відзначалася легка діастолічна дисфункція ЛШ. Група PPE мала значно вищі рівні сироваткового NT-proBNP та нижчу фракції викиду лівого шлуночка, ніж група NPE. Не було суттєвих відмінностей у ехокардіографічних параметрах діастолічної серцевої дисфункції в двох групах. Рівні сироваткового NT-proBNP значно негативно корелювали з ФВЛШ. Аналізуючи досвід цих досліджень, можна зробити наступні висновки: у пацієнтів із тяжкою прееклампсією спостерігалось порушення серцевої функції, особливо систолічною дисфункцією ЛШ. Рівні NT-proBNP у сироватці крові та ехокардіографія можуть бути корисними прогностичними маркерами післяпологового набряку легенів у жінок із важкою прееклампсією [189].

Перевірка натрійуретичних пептидів (NP) – NP В-типу (BNP) і більш стабільного N-кінцевого proBNP (NT-proBNP) – як біомаркерів серцевої недостатності протягом останніх 3 десятиліть змінила клінічну практику, надаючи засоби, щоб відрізнити гостру СН від інших причин задишки [146]. Подальший протеомний аналіз показав, що серед тисяч циркулюючих білків NPs є найбільш специфічні для серцевої недостатності. Натрійуретичні пептиди стали настільки центральними для діагностики СН, що тепер вони включені у визначення захворювання. NP також виявилися потужними прогностичними маркерами, які ідентифікують пацієнтів із найвищим ризиком розвитку подій. Підвищення рівня передуює погіршенню СН і госпіталізації, тоді як зниження рівня відображає клінічне покращення. Прогностична цінність NP мотивувала їх вимірювання в рандомізованих дослідженнях нових терапевтичних засобів для лікування серцевої недостатності. Підвищені початкові рівні забезпечують об'єктивні критерії включення, щоб гарантувати зарахування пацієнтів із

серцевою недостатністю та ймовірністю виникнення подій із серцевою недостатністю.

Пострандомізаційні вимірювання NP служать сурогатними кінцевими точками ефективності досліджуваного препарату, особливо у фазі 2 випробувань, які недостатньо потужні для демонстрації відмінностей у клінічних результатах. Натрійуретичні пептиди є привабливими сурогатами, оскільки їх легко виміряти, вони є сильними прогностичними маркерами та відображають ключову патофізіологію серцевої недостатності. Однак, як і з будь-якою сурогатною кінцевою точкою, взаємозв'язок між впливом препарату на NP та клінічними результатами може бути складним.

Поточний аналіз представляє найбільше дослідження NT-proBNP у пацієнтів із серцевою недостатністю, які отримували інгібування натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), і пропонує першу потужну можливість оцінити, як величина зниження NT-proBNP пов'язана з клінічними результатами. В результаті було зроблено три ключові висновки. По-перше, початковий рівень NT-proBNP і зміни в NT-proBNP були тісно пов'язані з подальшими показниками госпіталізації та серцево-судинної смертності, що відповідає численним попереднім дослідженням. Частота подій первинної кінцевої точки була в 4 рази вищою в найвищому квартилі NT-proBNP порівняно з найнижчим. По-друге, зниження частоти випадків серцевої недостатності при застосуванні емплагліфлозину було подібним незалежно від початкового рівня NT-proBNP. По-третє, і найцікавіше, емплагліфлозин знижував NT-proBNP на 5 %–13 % порівняно з плацебо за кілька часових точок, починаючи від 4 тижнів до 2 років після рандомізації. Постійна ефективність емплагліфлозину незалежно від початкового рівня NT-proBNP є важливою, враховуючи останні дослідження HFrEF, які продемонстрували значну взаємодію лікування з NP [146].

Постійна ефективність емплагліфлозину незалежно від вихідного рівня NT-proBNP важлива з огляду на недавні дослідження HFrEF, що демонструють значну взаємодію лікування з NP.

Мета-аналіз сучасних досліджень хронічної серцевої недостатності виявив стійкі кореляції між змінами натрійуретичних пептидів та терапевтичним ефектом від госпіталізації пацієнтів із серцевою недостатністю ($r = 0,63$), але не було значної кореляції зі смертністю від усіх причин ($r = 0,12$) [10]. Нещодавні випробування фармакологічної терапії серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду HFrEF показали послідовний зв'язок між зниженням NT-proBNP і зменшенням випадків серцевої недостатності відповідно до результатів мета-аналізу.

Які механізми можуть пояснити очевидний розрив між помірним зниженням NT-proBNP і більш значним зниженням клінічних подій від інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2). По-перше, покращення результатів серцевої недостатності при застосуванні інгібіторів SGLT2 може не бути наслідком зменшення напруження стінки лівого шлуночка, тиску наповнення та інших гемодинамічних детермінант експресії NP. Цікаво, було показано, що емпагліфлозин значно зменшує об'єм лівого шлуночка, масу лівого шлуночка та систолічну функцію при HFrEF [146]. Ці результати свідчать про те, що інгібітори SGLT2 є корисними за межами їх діуретичного ефекту. По-друге, ранній «провал» оціненої швидкості клубочкової фільтрації після початку прийому інгібітору SGLT2 може спричинити тимчасове збільшення NT-proBNP. По-третє, метаболічні переваги інгібіторів SGLT2 – посилене окислення жиру, чутливість до інсуліну та втрата ваги – можуть одночасно збільшувати NPs. Нижчі рівні NP постійно спостерігаються у пацієнтів із гіршим метаболічним статусом, включаючи як ожиріння, так і дисглікемію, які також називають станами дефіциту NP. Крім того, було показано, що втрата ваги, спричинена бариатричною хірургією або втручанням у спосіб життя та покращений глікемічний контроль, значно підвищує рівень NP. У сукупності всі ці ефекти можуть призвести до помірного чистого зниження NT-proBNP у більшості пацієнтів, які отримували інгібування SGLT2 [150].

Значне зниження NT-proBNP за допомогою інгібітора рецептора ангіотензину неприлізину можна пояснити прямим впливом інгібування неприлізину на систему NP, а не лише непрямим ефектом, як у випадку з інгібіторами SGLT2. На завершення, ця важлива догма демонструє, що емпагліфлозин зменшував СН незалежно від початкових рівнів NT-proBNP, а емпагліфлозин знижував NT-proBNP на 5 %–13 %. Значна клінічна користь емпагліфлозину при хронічній HFrEF більша, ніж можна було б очікувати, враховуючи це більш помірне зниження NT-proBNP. Менші зниження NT-proBNP не повинні переконувати клініцистів починати та продовжувати лікування пацієнтів цією високоефективною та безпечною новою терапією хронічної серцевої недостатності [146].

Натрійуретичні пептиди знову є найбільш широко дослідженими біомаркерами для оцінки прогнозу пацієнтів із серцевою недостатністю – як у гострому стані, так і для пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, які спостерігаються тривалий час. Було показано, що на початковому етапі, чим вищий BNP, тим гірший прогноз, у пацієнтів майже в п'ять разів більша смертність між найвищим і найнижчим показниками [182].

За останні кілька років використання біомаркерів у лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю надзвичайно зросло. В даний час натрійуретичні пептиди є найбільш часто використовуваним біомаркером і допомагають у діагностиці та прогнозуванні пацієнтів із серцевою недостатністю. Їхня роль у моніторингу лікування все ще дискусійна, хоча і доцільна, щоб у пацієнтів перевіряли значення натрійуретичного пептиду при виписці. Наразі досліджується багато нових біомаркерів. Результати є багатообіцяючими, і вони оцінюють різні аспекти спектру серцевої недостатності. В даний час вони, здається, відіграють синергетичну роль разом із натрійуретичними пептидами – як з точки зору діагностики, так і визначення прогнозу. Однак жоден із них сам по собі не є специфічним для серцевої недостатності, і жоден, на даний момент, не рекомендований для рутинного клінічного використання. Потрібні подальші дослідження новітніх препаратів, які можна використовувати як надійний

біомаркер для діагностики та моніторингу пацієнтів із серцевою недостатністю [185, 188, 189].

1.5 Роль профілактичних заходів щодо розладів серцевої діяльності у вагітних із преєклампсією

Преєклампсія є одним з найбільш важких ускладнень вагітності та пологів, багато в чому визначаючи структуру материнської та перинатальної захворюваності й смертності [7]. Єдиним ефективним методом лікування преєклампсії є розродження.

Вже понад 30 років не вщухають суперечки навколо профілактики преєклампсії за допомогою аспірину – антиагреганта, який широко використовується для профілактики тромбозів. Прагнення знизити ризик розвитку тяжких ускладнень вагітності завжди супроводжується страхом нашкодити матері та дитині надмірним втручанням. На сьогоднішній день розроблено низку критеріїв стратифікації ризику преєклампсії, що дозволяє відбирати кандидатів для профілактики та рекомендувати найбільш ефективну та безпечну для матері та плоду тактику [2, 14, 19, 58].

При нормальному перебігу вагітності існує рівновага між тромбоксаном А2 (ТХА2 – активатор тромбоцитів та вазоконстриктор) та ендотеліальними простациклінами (PGI₂ – інгібітор тромбоцитів та вазодилататор). Ця рівновага регулює агрегацію тромбоцитів та периферичну вазореактивність під час вагітності та підтримує адекватний матково-плацентарний кровотік [3, 63, 75].

Преєклампсія – вторинне ускладнення вагітності по відношенню до плацентарної дисфункції, що розвивається через порушення ремоделювання спіральних артерій матки на етапі інвазії трофобласту. Поступово гіпоксія плаценти та оксидативний стрес призводять до генералізованої дисфункції ворсинчастого трофобласту, що, у свою чергу, провокує викид у материнський кровоток факторів (вільних радикалів, продуктів перекисного окислення ліпідів, цитокінів, sFlt-1), що викликають генералізовану ендотеліальну

дисфункцію. Вона супроводжується підвищеним перекисним окисненням ендотеліальних ліпідів, що активує циклооксигеназу та інгібує простагліцин-синтазу, тим самим викликаючи швидкий дисбаланс у співвідношенні ТХА2/простагліцину (PGI₂) на користь ТХА2. ТХА2 сприяє системній вазоконстрикції, що слабо компенсується судинорозширювальною дією простагліцинів, рівень яких різко падає [2].

Цей дисбаланс спостерігається з 13 тижнів вагітності у пацієток із групи високого ризику прееклампсії. Баланс ТХА2/PGI₂ можна відновити за допомогою 2-тижневого прийому низьких доз аспірину, який пригнічує секрецію ТХА2 і, отже, агрегацію тромбоцитів без зміни секреції ендотеліального простагліцину (PGI₂), тим самим сприяючи системній вазодилатації [2].

На плацентарну гемодинаміку також впливають місцеві ангіогенні та антиангіогенні фактори. Один із них, Fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1), є розчинною формою рецептора VEGF, який, зв'язуючись з циркулюючим фактором росту плаценти (PlGF) і фактором росту ендотелію судин (VEGF), веде себе як потужний антиангіогенний фактор. sFlt-1 визначається у великих кількостях у пацієток із прееклампсією та відповідальний за ангіогенний дисбаланс, що спостерігається у патогенезі прееклампсії. В умовах гіпоксії аспірин пригнічує експресію sFlt-1 у трофобластах людини і таким чином виявляє проангіогенну активність [2].

У 2017 році було проведено дослідження ASPRE - комбінований мультимаркерний скринінг та рандомізоване лікування пацієнтів аспірином, за результатами якого зроблено два важливі висновки:

1. Профілактичний прийом аспірину до 16 тижнів вагітності у дозуванні 150 мг зменшує ризик розвитку ПЕ до 34 тижнів на 82 %, до 37 тижнів – на 62%;

2. Системи для розрахунку індивідуального ризику, аналогічні запропонованій FMF, дозволяють виявити 76,7% вагітних, у яких прееклампсія розвинеться до 37 тижнів вагітності [10, 70, 71, 112].

Згідно з вітчизняними рекомендаціями, аспірин призначається всім пацієнткам із групи високого та помірного ризику після 12 тижнів вагітності та приймається щодня аж до 36 тижнів. Дозування – від 75 до 150 мг на добу [36, 56, 65, 67]. Однак, навіть такий режим призначення поки що не дозволяє запобігти всім випадкам прееклампсії, в т.ч. ранньої.

1.6 Прееклампсія і ожиріння

Ожиріння асоціюється з хронічним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та порушенням балансу ангіогенних факторів, що є ключовими у патогенезі прееклампсії. У жінок із надмірною вагою спостерігається:

- підвищений рівень інтерлейкіну-6, TNF- α та С-реактивного білка;
- зниження біодоступності оксиду азоту;
- резистентність до інсуліну, що погіршує плацентарну перфузію;
- гіперактивність симпатoadреналової системи.

Ці порушення ведуть до звуження судин, гіпертензії, мікротромбозів у плаценті, що й зумовлює розвиток прееклампсії.

Окрім профілактичного призначення аспірину та вітаміну D, жінки з ожирінням потребують:

- ретельного моніторингу артеріального тиску;
- контролю глікемії;
- обмеження надмірного набору ваги (рекомендовано ≤ 7 кг за всю вагітність);
- регулярного ультразвукового контролю кровоплину в маткових артеріях [70, 101].

Наявність декількох факторів ризику (наприклад, ожиріння та прееклампсії в анамнезі) має кумулятивний ефект. Це означає, що ризик розвитку прееклампсії не просто додається, а потенційно множитья. Наприклад, у жінки з індексом маси тіла > 35 кг/м² та прееклампсією в анамнезі ризик нового епізоду може перевищувати 40%.

У таких випадках доцільним є:

- призначення низьких доз аспірину з 12 тижня;
- оцінка кровотоку в маткових артеріях методом доплерографії у II триместрі;
- регулярний контроль білка в сечі та артеріального тиску;
- нутритивна корекція та, за потреби, консультація дієтолога.

Індекс маси тіла та акушерський анамнез є вагомими індикаторами ризику розвитку прееклампсії. Жінки з ожирінням, а також ті, що мають обтяжений акушерський анамнез, належать до групи підвищеного ризику та потребують ретельного перинатального супроводу. Виявлення цих факторів на ранніх етапах вагітності дозволяє своєчасно впровадити індивідуалізовані профілактичні заходи, що сприяє покращенню результатів вагітності та зменшенню ускладнень [22].

1.7 Значення електрокардіографії та ехокардіографії при прееклампсії вагітних

ЕКГ широко застосовують під час вагітності для раннього виявлення порушень ритму та ознак перевантаження серця. У вагітних спостерігаються фізіологічні зміни серцевого ритму (наприклад, синусова тахікардія, незначне зміщення електричної осі), що зазвичай не потребують лікування. При прееклампсії ЕКГ допомагає виявити ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, порушення реполяризації та інші зміни, пов'язані з підвищеним артеріальним тиском та перевантаженням міокарда [13–16].

Ехокардіографія є основним методом візуалізації серця у вагітних, оскільки не має іонізуючого випромінювання і є безпечною для плода. Вона дозволяє оцінити розміри камер серця, функцію лівого і правого шлуночків, стан клапанів та легеневий тиск. При прееклампсії цей метод особливо цінний для виявлення концентричної гіпертрофії лівого шлуночка, порушення діастолічної функції, зниження фракції викиду та ознак підвищеного легеневого тиску. У жінок із тяжкими формами прееклампсії ехокардіографія також допомагає своєчасно діагностувати розвиток серцевої недостатності та

визначити потребу в інтенсивнішому спостереженні. Комбінація ЕКГ і ехокардіографії забезпечує комплексну оцінку електричної та структурно-функціональної діяльності серця під час вагітності. Це особливо важливо при прееклампсії, де високий ризик серцево-судинних ускладнень як під час вагітності, так і в післяпологовому періоді. Регулярне кардіологічне обстеження дає змогу своєчасно виявляти патологічні зміни, оптимізувати лікування і знижувати ризики для матері та плода [13–16].

Висновки до розділу

1. Профілактика прееклампсії вимагає багатофакторного підходу, який включає медикаментозну та нутритивну підтримку. Водночас своєчасне виявлення змін рівнів біомаркерів дисфункції міокарду, зокрема, NT-proBNP, дозволяє прогнозувати перебіг вагітності, а отже, впливати на патофізіологічні механізми прееклампсії.

2. Оптимізація цих стратегій у рамках прегравідарної підготовки або раннього пренатального нагляду є важливою умовою покращення результатів вагітності та зниження довгострокового серцево-судинного ризику для жінок.

Матеріали розділу 1 висвітлені у наукових працях:

1. **Бабій НВ, Юзько ОМ.** Патогенетичні особливості контролю за перебігом прееклампсії у вагітних та вплив на серцево-судинну систему (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(2):50-57. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.9](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.9) (Фахове видання України, категорія Б). (Здобувач проводив підбір та аналіз літератури за темою дисертації, написання та підготовку статті до друку).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Для виконання поставлених цілей та завдань нами було проведено три етапи дослідження.

Перший етап (ретроспективний) – включав вивчення 100 історій пологів пацієток із преєклампсією, розроджених у 2020-2021 рр. на базі КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр».

Другий етап (проспективний) включав 60 пацієток дослідної групи та 30 пацієток контрольної групи. Пацієнти з дослідної групи були обстежені на базі КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», а пацієнти контрольної групи були обстежені на базі Колективного закладу охорони здоров'я «Медичний центр лікування безпліддя». Сьогодні медичний центр відомий під назвою «Yuzko Medical Center». Кожна пацієтка, яка брала участь у дослідженні, підписувала інформовану згоду, що вона дійсно погоджується брати участь у даному дослідженні. Забір біологічних матеріалів, які були необхідні для проведення дослідження, проводився самостійно дисертантом. Усі клінічні та інструментальні дослідження виконувались у стаціонарі та лабораторії, які є сертифікованими (див. нижче).

Третій (проспективний) етап дослідження був спрямований на верифікацію стану плода шляхом вивчення його біофізичного профілю плода (БПП), ультразвукове дослідження плода (УЗД), електрокардіограми (ЕКГ) вагітної та ехокардіографії.

Критеріями включення на другому та третьому етапі дослідження стали:

- Термін гестації після 32 тижнів;
- Для включення в дослідну групу: наявність 3 і більше факторів ризику, виявлених при ретроспективному дослідженні (артеріальна гіпертензія у пацієтки або у спадковому анамнезі, захворювання сечовидільної системи, преєклампсія під час попередньої вагітності, систолічний артеріальний тиск

при першому вимірі 120 мм рт. ст. і вище, діастолічний 80 мм рт. ст. і вище, надлишок маси тіла чи ожиріння, збільшення маси тіла за перші 16 тижнів вагітності, що перевищує рекомендовані для цієї категорії індексу маси тіла (ІМТ) значення, зниження концентрації PAPP-A менше 0,5 ММ);

- Для включення в контрольну групу: неускладнений перебіг поточної та попередніх вагітностей, відсутність клінічно значимої екстрагенітальної патології (див. нижче).

Критеріями виключення були:

- попередньо (до вагітності) діагностована гіпертензія або гіпертензія, виявлена до 20 тижнів гестації;

- діагностовані вроджені вади розвитку серцево-судинної системи у матері;

- інша тяжка екстрагенітальна патологія (хронічні захворювання нирок, сполучної тканини, нервової системи, цукровий діабет тощо);

- добровільна відмова від участі у дослідженні.

Збір клінічного матеріалу проводився на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, на базі КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» та Колективного закладу охорони здоров'я «Медичний центр лікування безпліддя». Сьогодні медичний центр відомий під назвою «Yuzko Medical Center».

Дизайн наукової роботи схвалено на засіданні комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол засідання №1 від 16.09.2021 р.).

2.2 Методи дослідження

Всі вагітні, включені в дослідження, обстежувалися у відповідності до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2022 р. № 151. Термін вагітності на момент обстеження складав 32-34 тижнів.

I (основна) група

Вагітні, що мали преєклампсію

(n=60)

II (контрольна) група

Вагітні без преєклампсії

(n = 30)

Статистично значущої різниці в терміні вагітності між групами не було.

Отримані дані заносилися до спеціально розробленої карти дослідження. Загальноклінічне обстеження включало ретельний збір анамнестичних даних, оцінку характеру скарг та час їх появи, термін гестації на момент звернення до стаціонару або жіночої консультації. Особливу увагу приділяли виявленню даних сімейного та власного анамнезу щодо преєклампсії: наявність преєклампсії та інших гіпертензивних розладів під час попередньої вагітності, наявність екстрагенітальної патології (хронічна артеріальна гіпертензія, хронічні захворювання нирок, цукровий діабет 1 або 2 типу), вік вагітної, її освіта та соціальний статус, сімейний стан, наявність шкідливих звичок.

Проводився збір акушерсько-гінекологічного анамнезу. При оцінці репродуктивного анамнезу встановлювалась кількість попередніх вагітностей та їх результати, наявність штучних медичних абортів, завмерлих вагітностей і мимовільних викиднів. Також було визначено особливості перебігу вагітностей, що закінчилися пологами, наявність в анамнезі преєклампсії, термін розродження, особливості перебігу пологів та перинатальні наслідки. Нами були вивчені особливості перебігу вагітності по триместрах, де особливий інтерес становили такі ускладнення вагітності, як надмірне блювання вагітних, загроза переривання, гестаційний цукровий діабет, захворювання сечовидільної системи; надмірне збільшення ваги при вагітності.

Дані об'єктивного дослідження включали: загальний огляд, оцінку типу статури, антропометрію. Антропометричні виміри проводились згідно з нормативними документами. За допомогою отриманих результатів антропометричних досліджень за формулою Кетле (1865) було обчислено індекс маси тіла (ІМТ): відношення маси тіла (кг) до квадрата зростання (м²).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ 1999 року масу вважали нормальною при значеннях ІМТ у межах 18,5–24,9 кг/м², недостатньою (дефіцит) – менше 18,5 кг/м², надлишковою – 25–29,9 кг/м², ожиріння – 30 кг/м² і більше.

Гестаційне збільшення маси тіла оцінювалося як по триместрах, так і загалом за вагітність (різниця між показниками ваги напередодні пологів та вихідної маси). Рекомендованою надбавкою для нормостенічних жінок вважається 11,5 – 16 кг, для пацієток із дефіцитом маси – 12,5 – 18 кг, при надлишку маси – 7 – 11,5 кг, при ожирінні – 5 – 9 кг. Збільшення ваги в 1 триместрі вагітності проводилися за перцентильними таблицями. Шляхом фізикального обстеження було досліджено стан дихальної, серцево-судинної, нервової, травної та сечовидільної систем пацієток.

При зовнішньому акушерському дослідженні визначали положення та передлежання плоду, його позицію та вид за допомогою класичних прийомів Леопольда, вимірювали висоту стояння дна матки, окружність живота, а також проводили аускультацию серцебиття плода за допомогою акушерського стетоскопа та фетального доплера Angelounds JPD-100B. Всім пацієткам було проведено стандартні лабораторні дослідження, передбачені нормативними документами, а саме клінічні та біохімічні аналізи крові, визначення групи крові та резус приналежності, загальний аналіз сечі, визначення добової протеїнурії та бактеріологічне дослідження виділень із піхви.

Вимірювання артеріального тиску (АТ) є базовим діагностичним методом у кардіології та ключовим інструментом у скринінгу артеріальної гіпертензії. Від точності проведення цієї процедури залежить своєчасність встановлення діагнозу, стратифікація серцево-судинного ризику та ефективність подальшого лікування.

Відповідно до оновлених настанов Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESC/ESH, 2023), перед проведенням вимірювання АТ пацієнт повинен перебувати у спокої щонайменше 5 хвилин. За 30 хвилин до процедури рекомендується утриматися від куріння, вживання кофеїну та фізичної активності. Також важливо, щоб

сечовий міхур був порожнім, оскільки його наповнення може призвести до підвищення показників тиску. Під час вимірювання пацієнт повинен сидіти на стільці з опорою на спинку, ступні – розміщені на підлозі вільно, без схрещування. Рука, на якій проводиться вимірювання, має бути розміщена на рівні серця, підтримана горизонтальною поверхнею. Манжету слід накладати на оголену руку, при цьому ширина манжети повинна становити близько 40 % окружності плеча, а довжина – не менше 80 %. Рекомендовано використовувати автоматизовані осцилометричні прилади, які демонструють високу точність та стандартизованість вимірювань.

Згідно з клінічними стандартами, слід проводити щонайменше два послідовних вимірювання з інтервалом 1–2 хвилини. Якщо показники відрізняються більше ніж на 10 мм рт. ст., доцільно виконати третє вимірювання та розрахувати середнє значення останніх двох. При першому візиті вимірювання проводять на обох руках, надалі використовують руку з вищими значеннями тиску.

Отже, дотримання протоколу вимірювання артеріального тиску є критично важливим компонентом доказової діагностики, що сприяє зниженню ризику хибних діагнозів і забезпечує основу для раціонального призначення антигіпертензивної терапії.

Стан дитини при народженні оцінювали за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині життя, а також за наявністю у новонародженого ознак родових травм, морфофункціональної незрілості або переносеності, стигм та аномалій розвитку.

Ультразвукові дослідження.

Ультразвукові дослідження проводилися на апаратах "Medison" (США), «Voluson E8» (Виробник: General Electric, Австрія) та «Siemens ACUSON Antares» (Виробник: Siemens-Acuson, Німеччина) з доплерометричною приставкою, використанням конвексного та трансвагінальних датчиків із частотою 5–7 МГц. УЗД-дослідження проводились із використанням трансабдомінального та трансвагінального датчиків. Метрологічна

характеристика датчиків з частотами: RAB6D 2,0–6,0 МГц, IC1-5 D 2,0–5,0 МГц, IC5-9 D 5,0–9,0 МГц.

Застосовувались контрольні діапазони, рекомендовані Фундацією плодової медицини (<http://fetalmedicine.org>).

Проводилася розширена біометрія плода в терміні вагітності 35-36 тижнів, що дозволяло не тільки розрахувати ймовірну масу плоду, а й визначити відповідність терміну гестації, застосовувалась формула Hadlock (1985) [192]. Ретельно оцінювався плацентарний комплекс, звертаючи увагу на кількість навколоплідних вод, наявність ультразвукових маркерів внутрішньоутробного інфікування та стан плаценти. Виконувалась також оцінка біофізичного профілю плода з метою комплексної оцінки функціонального стану плода та своєчасного виявлення ознак внутрішньоутробного дистресу або гіпоксії [101, 104].

Ехокардіографічний метод

Ехокардіографія є провідним неінвазивним методом дослідження морфофункціонального стану серця та центральної гемодинаміки у вагітних. Метод ґрунтується на використанні ультразвукових хвиль, що відбиваються від структур серця та дозволяють отримати детальну інформацію про анатомічні особливості камер серця, стан клапанного апарату та показники систолічної і діастолічної функції міокарда. Завдяки високій інформативності, безпечності та можливості багаторазового застосування ехокардіографія широко використовується для оцінки серцево-судинної системи під час вагітності. Згідно з рекомендаціями European Society of Cardiology та American College of Cardiology, цей метод є основним інструментом візуалізації для оцінки серцевої функції у вагітних із підозрою на кардіальну патологію.

Дослідження проводять у стандартних умовах у положенні пацієнтки на лівому боці або у напівлежачому положенні, що дозволяє уникнути компресії нижньої порожнистої вени збільшеною маткою та покращує візуалізацію серцевих структур. Ехокардіографічне обстеження здійснюється у стандартних позиціях датчика: парастернальній, верхівковій, субкостальній та

супрастернальний. Для комплексної оцінки серцевої діяльності використовують двовимірний режим (В-режим), М-режим та доплерівські методики, зокрема імпульсно-хвильовий, безперервно-хвильовий і кольоровий доплер.

У процесі дослідження оцінюють основні морфометричні та функціональні показники серця: розміри камер серця, товщину стінок міокарда, фракцію викиду лівого шлуночка, параметри трансмітрального кровотоку, стан клапанного апарату та показники внутрішньосерцевої гемодинаміки. Отримані результати дозволяють оцінити адаптаційні зміни серцево-судинної системи під час вагітності, а також своєчасно виявити патологічні порушення, зокрема при преєклампсії або розвитку серцевої недостатності.

Таким чином, ехокардіографія є важливим діагностичним методом у клінічній практиці, що дозволяє об'єктивно оцінити стан серцево-судинної системи вагітних та визначити ризики розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Оцінювалися:

- фракція викиду лівого шлуночка (ФВ);
- кінцево-систоличний та кінцево-діастолічний об'єми (КСО, КДО);
- товщина стінок ЛШ та маса міокарда;
- діастолічна функція;
- тиск у легеневій артерії.

Електрокардіографічний метод.

ЕКГ реєструвалося у стандартних дванадцяти відведеннях (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1–V6). Дослідження проводилося у напівлежачому положенні на лівому боці, щоб уникнути компресії нижньої порожнистої вени збільшеною маткою.

Електрокардіографічне дослідження серця проводилось на апараті Неасо ECG600G, 6/12-канальний кардіограф медичний апарат ЕКГ.

Імунохемилюмінісцентний метод.

Для вивчення рівнів NT-proBNP застосовували імунохемилюмінісцентні дослідження. Використовувалась тест-система MAGLUMI BNP (виробник: Shēnzhèn New Industries Biomedical Engineering, Шеньчжень, Китай); венозна

кров у вагітних жінок забиралась в терміні вагітності 32–36 тижнів однократно натще в 8-й годині ранку. Відібрану венозну кров відбирали у пробірки з EDTA для отримання плазми та центрифугували при 15000 тис. об./хв протягом 15 хвилин при кімнатній температурі (18–22°C). Після центрифугування отримали плазму крові. Для дослідження відбирали зразки без ознак гемолізу. 500 мкл плазми відбирали у одноразові пробірки та поміщали у автоматичний хемілюмінесцентний імуноаналізатор MAGLUMI 1000 (попередньо провівши калібровку реагенту та вимірювання контрольних розчинів) і через 40 хв отримали результати.

Таким чином виконувалась наступна послідовність дій:

1. Відібрану венозну кров відбирали у пробірки з EDTA для отримання плазми.
2. Пробірки з венозною кров'ю залишили на пів години за кімнатної температури для взаємодії з напилувачем.
3. Центрифугували при 15000 тис. об./хв протягом 15 хвилин при кімнатній температурі (18–22°C).
4. Після центрифугування отримали плазму.
5. Для дослідження відбирали зразки без ознак гемолізу.
6. 500 мкл плазми відбирали у одноразові пробірки та поміщали у автоматичний хемілюмінесцентний імуноаналізатор MAGLUMI 1000 (попередньо провівши калібровку реагенту та вимірювання контрольних розчинів).
7. Через 40 хв отримували результати.

При проведенні досліджень використовувалось наступне обладнання. Аналізатор імунохемілюмінесцентний MAGLUMI 1000 Зав. №230200221600046 Виробник: Фірма «Shenzhen New I.B.E. Co». (Свідоцтво №367, чинне до 18 листопада 2025 р.) Центрифуга лабораторна Liston C 2201 Зав. №A0298-07.15 Фірма «Liston». Власник: Буковинський державний медичний університет. (Свідоцтво №194 від 18 листопада 2022 р.) Дозатор піпетковий VAP-600

Зав.№LA606838. Виробник: Biotech. США. Власник: Буковинський державний медичний університет. (Свідоцтво №194 від 18 листопада 2022 р.)

Для проведення аналізу, кров забирали з ліктьової вени у 60 пацієнок дослідної групи та 30 пацієнок контрольної групи при поступленні до стаціонару/звернення до жіночої консультації або натщесерце о 8-й годині ранку (у день надходження до стаціонару або наступного ранку).

Визначення індексу маси тіла.

Задля об'єктивізації стану вагітних при включенні їх до досліджуваних груп, ми вираховували індекс маси тіла за наступною формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{вага (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (м)} \quad (2.1)$$

Використовувалась формула, наведена на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я України. До уваги брався ІМТ, розрахований на основі ваги та зросту, задокументованих в обмінних картах вагітних на момент першого візиту до лікаря акушера-гінеколога після настання вагітності (кінець I триместру вагітності).

Статистичні методи обробки результатів.

Статистична значимість змін у клінічних дослідженнях нами визначалась за допомогою Welch-тест для неоднакових вибірок. При статистичній обробці матеріалів використовувалась обчислювальна техніка: IBM-PC-сумісна ЕОМ з наступним програмним забезпеченням: Microsoft Excel із програмного пакету Microsoft Office 365 та програмний продукт MedCalc, призначений для статистичної обробки результатів медичних та біологічних досліджень виробництва MedCalc Inc (Остенде, Бельгія).

Етичне схвалення дослідження.

Дослідження було схвалено Комісією із біологічної та медичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол №1 від 16 вересня 2021 р. та протокол № 7 від 20 березня 2025 р.) та проводилось. з дотриманням основних положень GCP

(1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Висновки до розділу

1. Набір пацієнтів у дослідження проводився послідовно, попередньо отримавши письмову згоду пацієнтки на участь у дослідженні, з наступним опитуванням і збором анамнезу, вивченням біохімічних показників у біологічних рідинах (крові та сечі), зокрема рівень NT-proBNP, проведенням УЗД дослідження плода, електрокардіографії та ехографії серця, клінічним веденням та спостереженням за перебігом вагітності та пологів.

2. Дизайн дослідження, обсяг обстеження пацієнтів та розмір груп відповідають меті та завданням дослідження.

Матеріали розділу 2 висвітлені у наукових працях:

1. Русой НВ. Вплив рівнів серцевого пептиду NT-proBNP на показники крові матері та стан плода при ранній прееклампсії вагітних. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;15(1):43-50. doi: 10.24061/1727-0847.24.1.2025.07 (Фахове видання України, категорія Б). (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).

РОЗДІЛ 3

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ ТА РІВЕНЬ СЕРЦЕВОГО ПЕПТИДУ NT-PROBNP ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

3.1 Фактори ризику виникнення преєклампсії у вагітних групи ризику (дані отримані на основі проведеного ретроспективного аналізу)

Проведено ретроспективний аналіз 100 індивідуальних карт вагітних та історій пологів із преєклампсією на базі акушерського стаціонару Чернівецького обласного перинатального центру за 2018 – 2021 рр. з метою визначення факторів ризику розвитку преєклампсії під час перебігу вагітності. Нами використовувались стандартні методи математичного та кореляційного аналізу.

Нами було проаналізовано віковий склад вагітних із преєклампсією. Дані щодо вікового складу обстежених вагітних наведено в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Розподіл вагітних жінок з преєклампсією за віком, n (%)

Вік вагітних з преєклампсією	Загальна кількість
До 18 років	3 (3%)
19-25 років	44 (44%)
26-30 років	26 (26%)
31-35 років	14 (14%)
36 і старше	13 (13%)

Як видно з таблиці, преєклампсія виникає частіше у жінок репродуктивного віку (19 – 30 років). У юних породіль (до 18 років), преєклампсія виникає порівняно рідше ніж у інших вікових груп. Можливо, це пов'язано зі стабільністю артеріального тиску в данній віковій групі та відсутністю важкої екстрагенітальної патології.

Варто зазначити, що у юних вагітних преєклампсія спостерігалась тільки у 3% проти 44 % у віці 19 – 25 років. Варто звернути увагу на те, що в дитинстві багато вагітних із преєклампсією перенесли інфекційні захворювання, такі як: кір, вітрянка, ангіна, гострі респіраторні та вірусні інфекції, пневмонія (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Перенесені інфекційні захворювання у вагітних із преєклампсією в анамнезі, n (%)

Захворювання	Кількість вагітних
Кір	15 (15%)
Вітряна віспа	32 (32%)
Ангіна	55(55%)
Гострі респіраторно-вірусні інфекції	80 (80%)
Пневмонія	10 (10%)

Нами також проведено аналіз акушерського анамнезу даної групи вагітних. У вагітних даної групи були штучні аборти в 16 %, в 10 % самовільні викидні, в 9 % – завмерлі вагітності (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Особливості анамнезу у вагітних з преєклампсією, n (%)

Анамнез	Кількість вагітних
Аборт	16 (16%)
Викидень	10 (10%)
Завмерла вагітність	9 (9%)

Слід зазначити, що ускладнення акушерського анамнезу впливають на перебіг наступної вагітності.

При аналізі документації нами проведено аналіз ступеня важкості преєклампсії у вагітних. У 60 вагітних спостерігалася преєклампсія легкого ступеня (60%), в 36% – середнього ступеня, в 4% – важкого ступеня (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Ступінь важкості преєклампсії у вагітних, n (%)

Ступінь важкості преєклампсії	Кількість вагітних n (%)
Легкий	60 (60%)
Середній	36 (36%)
Важкий	4 (4%)

Як видно з наведених даних, найчастіше спостерігалася преєклампсія легкого ступеня, важка преєклампсія визначалася тільки в 4% вагітних.

У вагітних із преєклампсією спостерігаються ускладнення під час пологів: затримка росту плода (35%), передчасні пологи (27%), аномалії пологової діяльності (28%), дистрес плода під час вагітності (18%) та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (8%). Відомості про перебіг пологів даної групи вагітних з преєклампсією наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Перебіг пологів у вагітних з преєклампсією, n %

Показник	Кількість вагітних n %	
	Абс.	%
Пологи у 37–41 тиждень	73	73
Передчасні пологи	27	27
Затримка росту плода	35	35
Аномалії пологової діяльності	28	28
Дистрес плода під час вагітності	18	18

<i>Продовження таблиці 3.5</i>		
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	8	8
Кесарів розтин	20	20

Варто зазначити, що нормальні пологи у вагітних із преєклампсією (73%) переважали над частотою кесаревого розтину (20%).

3.2 Клінічна характеристика обстежених груп у яких визначали рівень серцевого пептиду NT-proBNP при преєклампсії вагітних

Нами було проведено відстеження та порівняння клініко-статистичних характеристик, а також перебігу вагітності та пологів у жінок обстежених груп, зокрема, пацієнок, включених до групи з ранньою преєклампсією, порівняно зі здоровими вагітними. Ми обстежили 60 жінок в терміні вагітності 32–34 тижні, при цьому їхня вагітність була ускладнена помірною преєклампсією. Діагноз було виставлено згідно критеріїв, наведених в Наказі МОЗ України від 24.01.2022 р. № 151. Контрольну групу склали 30 жінок в тому ж терміні гестації, у якій вагітність перебігала без ускладнень. Обстеження здійснювалось після отримання інформованої згоди пацієнтки (див. Розділ 2). Результати представлені нижче.

Таблиця 3.6

Клініко-статистична характеристика обстежених груп

	Жінки з преєклампсією (n=60)	Контрольна група (n=30)	p
Вік, роки	29,1±3,61	26,0±4,11	0,0004
ІМТ під час першого візиту до лікаря при вагітності, кг/м ²	31,58±5,03	25,35±3,53	<0,0001

<i>Продовження таблиці 3.6</i>			
Самовільні викидні в анамнезі, n (%)	8 (13,3%)	2 (6,7%)	0,35
Пологи 1, n (%)	37 (61,7%)	24 (80%)	0,08
Пологи 2, n (%)	21 (35%)	5 (16,7%)	0,07
Пологи 3, n (%)	2 (3,3%)	1 (3,3%)	1,0
Наявність ПЕ під час попередньої вагітності	11 (18,6%)	0	0,012
Наявність ЗРП під час попередньої вагітності	8 (13,3%)	0	0,04
Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення, або n (%)			

Дані, наведені в таблиці, говорять про те, що пацієнтки, включені до групи з ранньою преєклампсією, були вірогідно старшими за пацієнток з неускладненою вагітністю, і різниця склала 3,1 року ($p=0,0004$). Також пацієнтки з преєклампсією мали статистично значуще вищий індекс маси тіла під час першого візиту до лікаря під час вагітності ($p<0,0001$), що ми вважаємо клінічно значимим фактором. Акушерський анамнез щодо паритету пологів та кількості самовільних викиднів вірогідно між групами не відрізнявся, натомість в основній групі частіше, порівняно з контролем, відмічалася преєклампсія під час попередньої вагітності ($p=0,012$) та затримка росту плода під час попередньої вагітності ($p=0,04$).

3.3 Рівень NT-proBNP у крові у вагітних з преєклампсією

Маючи на меті дослідити рівень серцевого пептиду NT-proBNP у жінок із ускладненою преєклампсією вагітністю, ми здійснили забір крові на вказаний пептид у жінок основної та контрольної групи за методикою, описаною в Розділі 2. Нами було встановлено, що середній рівень пептиду NT-proBNP у

групі жінок із преєклампсією був вірогідно вищим, порівняно з контролем ($79,5 \pm 37,4$ пг/мл, в контрольній групі $32,0 \pm 12,0$ пг/мл, $p < 0,001$), як показано на рисунку 3.1

Таким чином, рівень NT-proBNP в крові вагітних із преєклампсією був в 2,48 рази вищим, порівняно з цим же показником, виміряним у здорових вагітних жінок.

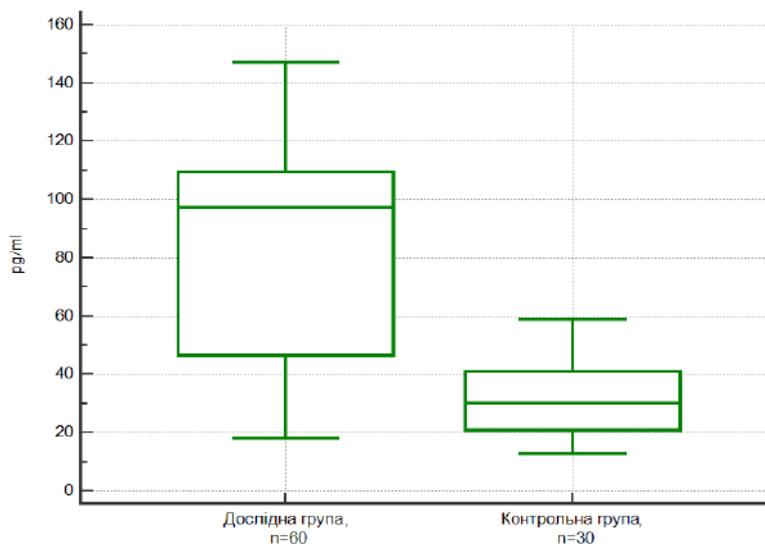


Рис 3.1 Порівняння концентрацій NT-proBNP у пацієток, чия вагітність ускладнилась преєклампсією і у здорових вагітних

Рисунок 3.1 відображає порівняльний аналіз концентрації NT-proBNP у плазмі крові вагітних жінок з преєклампсією та здорових вагітних контрольної групи. Графічне представлення результатів виконано у вигляді коробчастих діаграм, що дозволяє оцінити центральні тенденції розподілу показника, міжквартильний інтервал, а також мінімальні та максимальні значення у кожній із досліджуваних груп. По осі абсцис наведено групи обстежених: основну групу, представлену вагітними з преєклампсією, та контрольну групу здорових вагітних, у яких перебіг гестації був фізіологічним. По осі ординат позначено концентрацію NT-proBNP у плазмі крові, виражену у пг/мл.

У групі вагітних із преєклампсією зафіксовано достовірно вищі значення NT-proBNP, порівняно з контрольною групою. Медіанне значення показника, а

також межі міжквартильного інтервалу у пацієток з преєклампсією зміщені у бік підвищених концентрацій, що, на нашу думку, вказує на активацію нейрогуморальних механізмів регуляції серцево-судинної системи. Водночас, у цій групі спостерігається більша варіабельність показника, що може бути зумовлено різним ступенем тяжкості гемодинамічних порушень та індивідуальними особливостями адаптації міокарда до умов ускладненої вагітності. У контрольній групі (здорові вагітні) концентрація NT-proBNP характеризувалася нижчими медіанними значеннями та відносно вузьким міжквартильним діапазоном, що свідчить про стабільність функціонального стану серцево-судинної системи та відсутність ознак її перевантаження у фізіологічному перебігу гестації.

Отримані результати свідчать про наявність субклінічної дисфункції міокарда та підвищеного функціонального навантаження на серце у вагітних із преєклампсією, що підтверджує доцільність використання NT-proBNP як інформативного біомаркера ранніх кардіоваскулярних змін при гіпертензивних ускладненнях вагітності.

Таким чином, ми встановили, що у жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в терміні 32-34 тижнів гестації, середній рівень серцевого пептиду NT-proBNP є вірогідно вищим, порівняно зі здоровими вагітними.

3.4 Порівняння рівня NT-proBNP залежно від тяжкості преєклампсії

Для оцінки патогенетичної ролі NT-proBNP проведено порівняльний аналіз його рівня у крові вагітних із преєклампсією різного ступеня тяжкості та у здорових вагітних.



Рис. 3.2 Середні значення рівня NT-proBNP (Mean ± SD) у досліджуваних групах (* – $p < 0,05$, порівняно з контролем)

На рисунку 3.2 ми бачимо, що найвищий рівень NT-proBNP спостерігався у пацієнтів, які мали тяжку пreeкламписю (6 пацієток основної групи), нижчий рівень NT-proBNP спостерігався у пацієток, які мали помірну пreeкламписю (54 пацієтки основної групи), а найнижчий рівень NT-proBNP спостерігався у пацієток контрольної групи (30 пацієток). Різниця була достовірною між жінками з помірною пreeкламписією та контрольною групою ($p < 0,05$). Відсутність достовірної різниці між пацієтками з тяжкою пreeкламписією та контрольною групою пояснюється малою кількістю ($n=6$) обстежених нами пацієток з тяжкою пreeкламписією.

Отримані результати демонструють тенденцію до зростання концентрації NT-proBNP зі збільшенням тяжкості пreeкламписі. У контрольній групі рівень NT-proBNP залишався у межах фізіологічних значень, у жінок із помірною пreeкламписією відзначалося його статистично значуще підвищення ($p < 0,05$, порівняно зі здоровими вагітними), а у пацієток із тяжкою пreeкламписією показники перевищували як контрольні значення, так і рівні при помірній

пreeкламписії. Це свідчить про прямий зв'язок між ступенем кардіального навантаження та тяжкістю перебігу пreeкламписії.

3.5 Вплив віку пацієнок на рівень NT-proBNP

Метою досліджень, викладених в цьому підрозділі, було оцінити, як змінюється рівень NT-proBNP у вагітних, залежно від віку. Для цього проведено стратифікацію:

- у основній групі – ≤ 29 років та > 29 років (приблизний середній вік);
- у контрольній групі – ≤ 26 років та > 26 років (приблизний середній вік).

Для порівнянь використано незалежний t-тест з поправкою на нерівність дисперсій (Welch).

Таблиця 3.7

Рівень NT-proBNP у основній групі (≤ 29 років vs > 29 років)

Група	Кількість	Значення	Стандартне відхилення	Мінімальне значення	Максимальне значення
> 29 років	24	74,61	40,19	18,0	147,3
≤ 29 років	36	81,86	36,44	21,6	143,0

*Примітка: Результат t-тесту для основної групи: $t = 0,702$, $p = 0,4859$

У таблиці 3.7 наведено результати аналізу концентрації NT-proBNP у плазмі крові вагітних жінок із пreeкламписією з урахуванням вікового фактора. З метою оцінки можливого впливу віку на рівень досліджуваного біомаркера пацієнок основної групи було стратифіковано на дві підгрупи: віком ≤ 29 років та віком > 29 років.

Для порівняння рівнів NT-proBNP між віковими підгрупами використано незалежний t-тест із поправкою на нерівність дисперсій (критерій Welch). Результати статистичного аналізу свідчать про відсутність достовірних відмінностей концентрації NT-proBNP між вагітними з преєклампсією віком ≤ 29 років та >29 років ($t = -0,702$; $p = 0,4859$), що вказує на відсутність статистично значущого впливу віку на рівень даного біомаркера в межах досліджуваної вибірки.

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що у вагітних із преєклампсією концентрація NT-proBNP не має достовірної залежності від віку, а підвищення рівня даного показника зумовлене радше патофізіологічними механізмами преєклампсії, аніж віковими особливостями пацієнток.

Таблиця 3.8

Рівень NT-proBNP у контрольній групі (≤ 26 років vs >26 років)

Група	Кількість	Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімальне значення	Максимальне значення
>26 років	9	34,29	10,91	16,9	51,4
≤ 26 років	21	30,91	12,66	13,0	55,3

*Примітка: Результат t-тесту для контрольної групи: $t = -0.74$, $p = 0.4691$

У таблиці 3.8 наведено показники рівня NT-proBNP у пацієнток контрольної групи, залежно від віку (≤ 26 років та >26 років). Аналіз проводився з метою оцінки можливого впливу вікового чинника на концентрацію NT-proBNP за відсутності преєклампсії. До групи пацієнток віком понад 26 років

увійшло 9 осіб. Середнє значення NT-proBNP у цій підгрупі становило 38,1 пг/мл, при стандартному відхиленні 10,91 пг/мл. Мінімальне зафіксоване значення показника становило 16,9 пг/мл, що свідчить про помірну варіабельність рівнів NT-proBNP у даній віковій категорії. Групу пацієток віком ≤ 26 років складала 21 особа. У цій підгрупі середнє значення NT-proBNP дорівнювало 27,9 пг/мл, стандартне відхилення – 12,66 пг/мл, а мінімальне значення – 13,0 пг/мл. Отримані дані також характеризуються відносно широким розкидом індивідуальних показників.

Для порівняння рівнів NT-proBNP між віковими підгрупами контрольної групи також було використано незалежний t-тест із поправкою на нерівність дисперсій (критерій Welch). За результатами статистичного аналізу достовірних відмінностей між групами не виявлено ($t = -0,74$; $p = 0,469$), що свідчить про відсутність статистично значущого впливу віку на рівень NT-proBNP у пацієток контрольної групи (Рис 3.3).

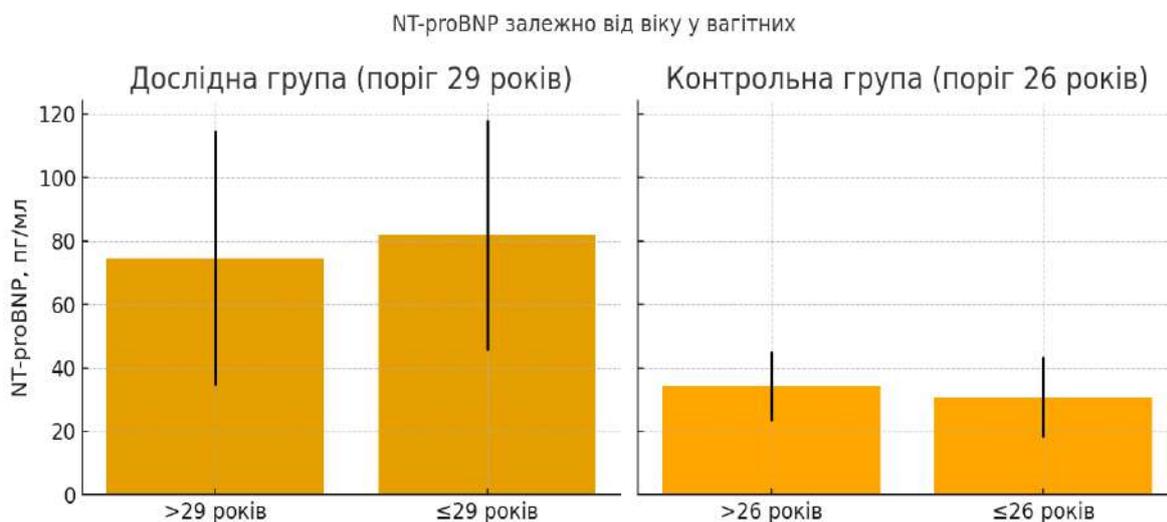


Рис 3.3 Середні значення NT-proBNP (Mean \pm SD) залежно від віку у дослідній та контрольній групах

Таким чином, отримані результати підтверджують, що у жінок без преєклампсії вікові особливості не чинять суттєвого впливу на концентрацію

NT-proBNP, а виявлені коливання показника зумовлені індивідуальними фізіологічними особливостями.

Отриманий р-рівень дозволяє стверджувати, що різниця між підгрупами за віком (≤ 29 проти >29 років) є нестатистично значущою ($p = 0.4859$). У контрольній групі відмінності між підгрупами за віком (≤ 26 проти >26 років) також є нестатистично значущими ($p = 0.4691$).

3.6 Вплив кількості вагітностей на рівень NTproBNP

Для оцінки ролі акушерського анамнезу проведено аналіз NT-proBNP у вагітних залежно від кількості вагітностей. Пацієнок розподілено на дві підгрупи: жінки з першою вагітністю та жінки з двома і більше вагітностями.

Таблиця 3.9

Рівень NT-proBNP у основній групі залежно від кількості вагітностей

Група	Кількість	Значення	Стандартне відхилення	Середнє значення	Мінімальне значення	Максимальне значення
1 вагітність	37	73,77	36,51	59,05	18,0	139,3
≥ 2 вагітності	23	87,19	39,39	102,1	28,5	147,3

*Примітка: Порівняння між підгрупами у основній групі: $p = 0.2029$

У таблиці 3.9 представлено рівень NT-proBNP у пацієнок основної групи залежно від кількості вагітностей, що дозволяє оцінити вплив репродуктивного анамнезу на показники кардіального навантаження при ускладненому перебігу вагітності.

До підгрупи жінок із першою вагітністю увійшло 37 пацієнок. Середнє значення рівня NT-proBNP у цій підгрупі становило 59,05 пг/мл при

стандартному відхиленні 36,51 пг/мл. Мінімальне значення показника дорівнювало 18,0 пг/мл, максимальне – 139,3 пг/мл, що свідчить про значну індивідуальну варіабельність рівнів NT-proBNP у первісток.

Підгрупу жінок із двома та більше вагітностями склали 23 пацієнтки. У цій підгрупі середнє значення NT-proBNP було вищим і становило 102,1 пг/мл при стандартному відхиленні 39,39 пг/мл. Мінімальний рівень NT-proBNP дорівнював 28,5 пг/мл, максимальний – 147,3 пг/мл, що відображає тенденцію до підвищення показника зі збільшенням кількості вагітностей.

Порівняльний статистичний аналіз між підгрупами дослідної групи не виявив достовірних відмінностей рівня NT-proBNP залежно від кількості вагітностей ($p = 0,2029$). Таким чином, отримані результати свідчать про відсутність статистично значущого впливу кількості вагітностей на рівень NT-proBNP у пацієток дослідної групи, попри тенденцію до його зростання у жінок із повторними вагітностями.

Таблиця 3.10

Рівень NT-proBNP у контрольній групі залежно від кількості вагітностей

Група	Кількість	Значення	Стандартне відхилення	Середнє значення	Мінімальне значення	Максимальне значення
1 вагітність	24	31,79	12,9	28,7	13,0	55,3
≥ 2 вагітності	6	32,3	10,23	31,45	19,5	45,7

*Примітка: Порівняння між підгрупами у контрольній групі: $p = 0.9114$

У таблиці 3.10 наведено показники рівня NT-proBNP у пацієток контрольної групи залежно від кількості вагітностей з метою оцінки впливу репродуктивного анамнезу на концентрацію даного біомаркера за фізіологічного перебігу вагітності.

Підгрупу жінок із першою вагітністю склали 21 пацієнтка. Середнє значення рівня NT-proBNP у цій підгрупі становило 28,7 пг/мл при стандартному відхиленні 12,9 пг/мл. Мінімальне значення показника дорівнювало 13,0 пг/мл, максимальне – 55,3 пг/мл, що свідчить про помірну варіабельність рівнів NT-proBNP.

До підгрупи жінок із двома та більше вагітностями увійшло 9 пацієнток. У цій підгрупі середнє значення NT-proBNP становило 31,45 пг/мл при стандартному відхиленні 10,23 пг/мл. Мінімальний рівень NT-proBNP складав 19,5 пг/мл, максимальний – 45,7 пг/мл.

Статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей між підгрупами контрольної групи залежно від кількості вагітностей ($p = 0,9114$). Отримані результати, на нашу думку, свідчать про відсутність впливу кількості вагітностей на рівень NT-proBNP у жінок контрольної групи та підтверджують стабільність показника за умов фізіологічного перебігу вагітності.

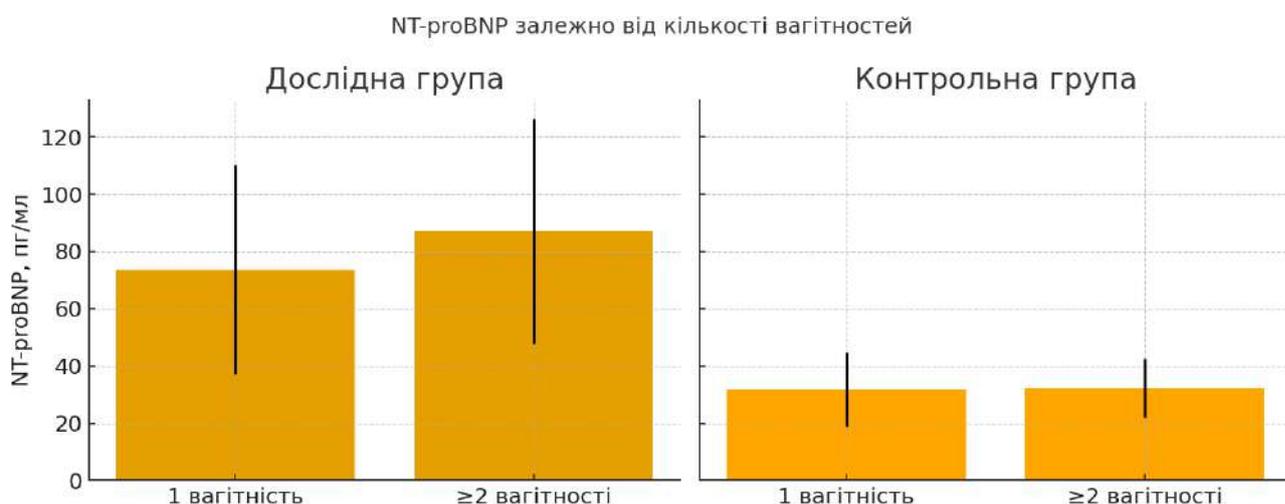


Рис. 3.4 Середні значення NT-proBNP (Mean ± SD) залежно від кількості вагітностей у дослідній та контрольній групах

У дослідній групі середній рівень NT-proBNP був вищим у жінок із двома і більше вагітностями ($87,2 \pm 39,4$ пг/мл), порівняно з первістками ($73,8 \pm 36,5$ пг/мл), проте різниця не досягла статистичної значущості ($p \approx 0,20$). У

контрольній групі середні значення NT-proBNP практично не відрізнялися між підгрупами ($p \approx 0,91$). Таким чином, наявність повторних вагітностей може асоціюватися з дещо вищим NT-proBNP у групі з патологічним перебігом, але не має істотного впливу при фізіологічному перебігу вагітності.

Висновки до розділу

1. Проведений ретроспективний аналіз індивідуальних карт та історій пологів виявив, що преєклампсія асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень вагітності, серед яких передчасні пологи (27 %), затримка росту плода (35 %), аномалії пологової діяльності (28 %) та дистрес плода (18 %). Це підтверджує значний негативний вплив даної патології на перебіг гестації та перинатальні результати.

2. До найбільш вагомих факторів ризику розвитку преєклампсії віднесено: підвищений індекс маси тіла, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, наявність ускладнень у попередніх вагітностях, а також супутні соматичні захворювання. Ці фактори мають самостійне прогностичне значення та повинні враховуватись при формуванні групи ризику.

3. Встановлено, що акушерський анамнез відіграє ключову роль у прогнозуванні розвитку преєклампсії. Жінки з повторними вагітностями та пологами частіше демонстрували схильність до формування ускладнень, що вказує на кумулятивний ефект репродуктивного навантаження.

4. Отримані результати доводять доцільність раннього виявлення та диспансерного спостереження вагітних групи ризику з проведенням індивідуалізованої профілактики (аспіринопрофілактика, корекція метаболічних порушень, модифікація способу життя). Це дозволяє знизити ймовірність виникнення преєклампсії та покращити акушерські та перинатальні наслідки.

5. Рівень серцевого пептиду NT-proBNP зростає в крові жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією. Зростання є статистично значущим: згідно наших даних, цей показник збільшується в 2,48 рази, порівняно зі

здоровими вагітними жінками. На нашу думку, це може свідчити про патологічні зміни в міокарді, зумовлені збільшенням навантаження на серце при розвитку гіпертензії, причиною якої є прееклампсія вагітних.

6. У жінок із тяжкою прееклампсією відзначається найвище підвищення NT-proBNP, що є ознакою вираженого серцево-судинного навантаження. Визначення NT-proBNP може бути використано як додатковий маркер стратифікації ризику та моніторингу стану вагітних залежно від тяжкості прееклампсії.

7. У дослідній групі стратифікація за віком (≤ 29 років проти > 29 років) не виявила статистично значущої різниці рівня NT-proBNP ($p > 0,05$), що вказує на відсутність чіткої асоціації між віком та NT-proBNP у даній когорті. У контрольній групі також не відзначено статистично значущої різниці між підгрупами за віком ($p > 0,05$).

8. У дослідній групі жінки з повторними вагітностями мали тенденцію до підвищення NT-proBNP, порівняно з первістками, але різниця не була статистично значущою. У контрольній групі рівень NT-proBNP не відрізнявся залежно від кількості вагітностей.

Матеріали розділу 3 висвітлені у наукових працях:

1. **Бабій НВ.** Фактори ризику виникнення прееклампсії у вагітних групи ризику. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):3-5. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1) (Фахове видання України, категорія Б). (Здобувач проводив підбір та аналіз історій хвороб за темою дисертації, проводила ретроспективний аналіз, написання та підготовку статті до друку).

2. **Rusoi N, Verbets A.** The level of cardiac peptide NT-proBNP increases during pre-eclampsia of pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):80-3. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).

РОЗДІЛ 4

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНІВ СЕРЦЕВОГО ПЕПТИДУ NT-PROBNP ТА ПОКАЗНИКІВ КРОВІ МАТЕРІ ТА СТАН ПЛОДА ПРИ РАННІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

4.1 Аналіз показників крові матері у вагітних з прееклампсією

В цьому розділі викладено дослідження, в яких ми вивчали зв'язок між концентраціями в сироватці крові N-кінцевого промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та показниками крові матері та стану плода. Обстежували ті ж групи жінок, що і в попередньому розділі.

Нами було встановлено, що середній рівень гемоглобіну в групі з прееклампсією склав $111,7 \pm 11,1$ г/л (в контрольній групі $119,4 \pm 8,2$ г/л, $p=0,004$, рисунок 4.1).

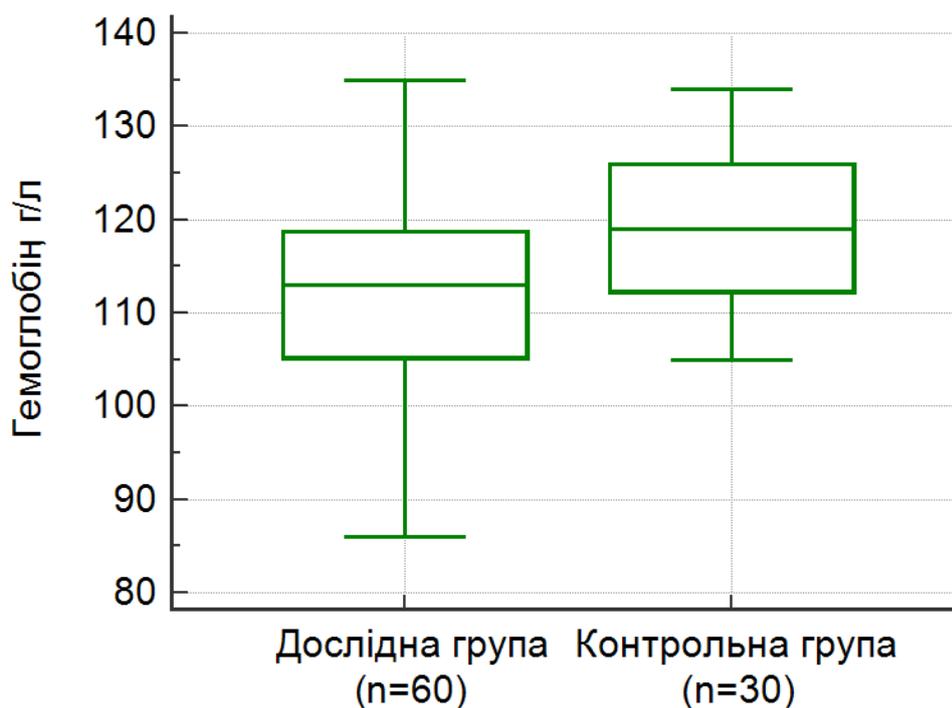


Рис 4.1 Порівняння середнього рівня гемоглобіну в крові вагітних з прееклампсією (дослідна група) та практично здорових вагітних (контрольна група).

Незважаючи на те, що середній рівень гемоглобіну в крові пацієток із преєклампсією був вищим за рівень, при якому виставляється діагноз «анемія», ми вважаємо різницю даного показника між дослідною і контрольною групами не тільки статистично, але й клінічно значимою.

Також ми встановили, що середній показник гематокриту у пацієток із преєклампсією також був нижчим, порівняно з результатом, встановленим у контрольній групі: $32,7 \pm 4,2\%$ проти $35,8 \pm 2,3\%$ ($p=0,0003$, рисунок 4.2).

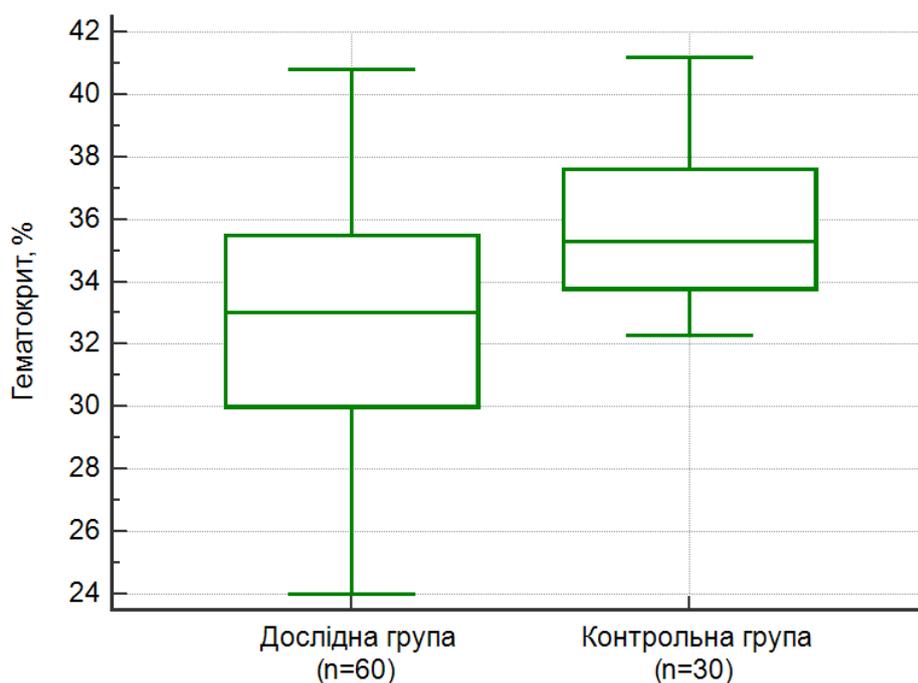


Рис 4.2 Порівняння середнього показника гематокриту в крові вагітних із преєклампсією (дослідна група) та практично здорових вагітних (контрольна група)

Відомо, що NT-proBNP виробляється кардіоміоцитами у відповідь на розтягнення стінок шлуночків, спричинений збільшенням кінцево-діастолічного об'єму крові. Тому виявлені нами зміни рівнів NT-proBNP та показників крові, на нашу думку, можуть свідчити про те, що зниження концентрації еритроцитів у крові вагітних є маркером не лише гемодилуції, але й підвищеного переднавантаження на серцевий м'яз, характерного для преєклампсії.

Важливо підкреслити, що ці зміни не завжди трактуються клініцистами як патологічні, оскільки не супроводжуються анемією, діагностованою відповідно до міжнародних критеріїв. Однак отримані нами дані підкреслюють, що у вагітних із преєклампсією навіть невеликі відхилення гемоглобіну й гематокриту можуть бути патогенетично значущими та відображати ступінь серцево-судинного напруження.

Таким чином, зниження рівнів гемоглобіну й гематокриту у поєднанні з з підвищенням концентрації NT-proBNP в крові вагітних з ранньою преєклампсією, на нашу думку, має важливе клінічне значення, оскільки дозволяє комплексно оцінити гемодинамічні зміни та ступінь об'ємного навантаження на міокард. Це особливо актуально для попередження кардіальних ускладнень, які можуть розвиватися латентно в умовах преєклампсії.

4.2. Результати ультразвукової фетометрії та оцінки біофізичного профілю плода

Результати ультразвукової фетометрії та оцінки біофізичного профілю плода наведені в таблиці 4.1

Таблиця 4.1

Результати ультразвукової фетометрії у вагітних жінок, чия вагітність ускладнилася ранньою преєклампсією

	Жінки з ПЕ (n=60)	Контрольна група (n=30)	p
Передбачувана маса плода, г	2492,2 ± 183,4	2525,4 ± 179,4	0,99
Біпаріетальний розмір, мм	83,9 ± 11,0	89,4 ± 11,9	0,03
Обвід голівки, мм	312,1 ± 29,6	319,0 ± 30,2	0,3
Обвід живота, мм	303,6 ± 34,3	311,3 ± 47,9	0,37

<i>Продовження таблиці 4.1</i>			
Довжина стегнової кістки, мм	68,9 ± 8,5	70,8 ± 8,3	0,31
Оцінка біофізичного профілю плода, бали	7,2 ± 0,8	7,4 ± 0,9	0,29
Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення			

Дані, що подані в таблиці 4.1 свідчать про відсутність значної різниці у показниках фетометрії між обстеженими групами.

Досліджуючи стан плодів у обстежених жінок, ми встановили, що середній показник біофізичного профілю плода достовірно не відрізнявся між групами і складав $7,2 \pm 0,8$ балів у пацієток із преєклампсією і $7,4 \pm 0,9$ балів у практично здорових вагітних ($p=0,29$). Однак, при вивченні взаємозв'язків між показниками, що вивчалися, ми встановили наявність помірної негативної кореляції між раніше вивченим (див. розділ 3) показником NT-proBNP та оцінкою біофізичного профілю плода в групі жінок із преєклампсією ($r= -0,41$, $p=0,009$, рисунок 4.3).

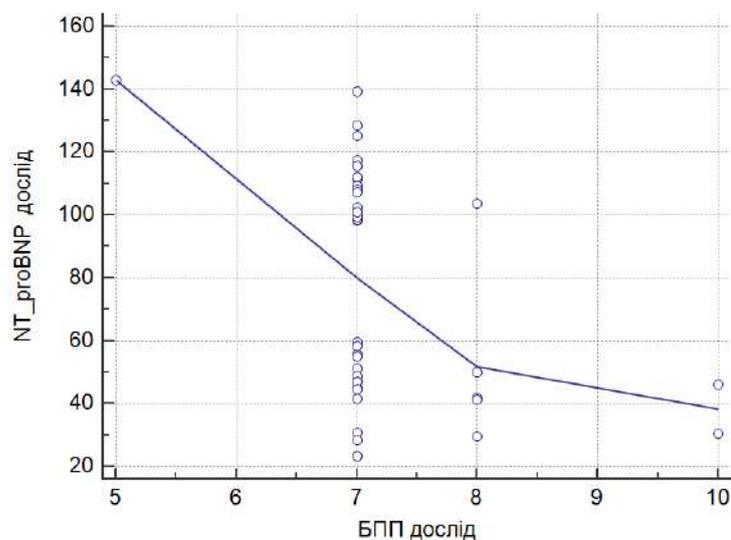


Рис 4.3 Розподіл даних та графік кореляції між NT-proBNP та оцінкою біофізичного профілю плода в групі жінок із преєклампсією

У наступній таблиці (таблиця 4.2) нами викладено дані щодо результатів вагітності у пацієток з діагностованою ранньою преєклампсією, порівняно з групою здорових вагітних.

Таблиця 4.2

Результати вагітності у жінок, чия вагітність ускладнилася ранньою преєклампсією

	Жінки з ПЕ (n=60)	Контрольна група (n=30)	p
Термін вагітності при розродженні, тижні	36,5 ± 1,2	40,3 ± 1,0	<0,0001
Кесарів розтин, n (%)	19 (31,7%)	3 (10%)	0,025
Вакуум-екстракція плода, n (%)	0	1 (3,3%)	0,15
Маса тіла при народженні, г	2790,1 ± 149,8	3422,7 ± 223,1	<0,0001
Зріст при народженні, см	47,8 ± 2,9	51,7 ± 3,0	<0,0001
Пологи до 37 тижнів вагітності, n (%)	15 (25%)	0	0,0029
Дистрес плода під час вагітності, n (%)	2 (3,3%)	0	0,32
Асфіксія помірного ступеня при народженні, n (%)	1 (1,7%)	0	0,48
Асфіксія важкого ступеня при народженні, n (%)	0	0	0,38
Оцінка за шкалою Апгар (1 ^{ша} хв), бали	7,3 ± 0,68	7,8 ± 0,56	0,0008

<i>Продовження таблиці 4.2</i>			
Оцінка за шкалою Апгар (5 ^{та} хв), бали	7,6 ± 0,49	8,2 ± 0,44	<0,0001
Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення, або n (%).			

Результати, наведені в таблиці 4.2 є для нас досить передбачуваними, враховуючи характер патології, що вивчалася. Не секрет, що недостатньо контрольована преєклампсія іноді спонукає акушерів-гінекологів до дострокового розродження жінок з цим ускладненням вагітності, або ж до розродження одразу після закінчення 37-го тижня гестації, оскільки в деяких випадках цього вимагає відповідний клінічний протокол, затверджений МОЗ України. Саме цим пояснюється вірогідно менший, порівняно з контрольною групою, термін вагітності при розродженні жінок з преєклампсією, нижчі маса тіла та зріст при народженні дітей у жінок основної групи, а також вірогідно вища частота пологів до 37 тижнів та кесаревого розтину у пацієток з преєклампсією, порівняно зі здоровими вагітними. Частота діагностованого дистресу плода під час вагітності також вірогідно не відрізнялася між групами, однак в групі з преєклампсією варто відзначити вірогідно нижчу середню оцінку новонароджених дітей за шкалою Апгар як на першій, так і на п'ятій хвилині життя, порівняно з контролем.

Слід зазначити, що в дослідній групі нами було знайдено сильну негативну кореляцію між показником NT-proBNP та масою плода при народженні ($r = -0,71$, $p = 0,006$, рисунок 4.4).

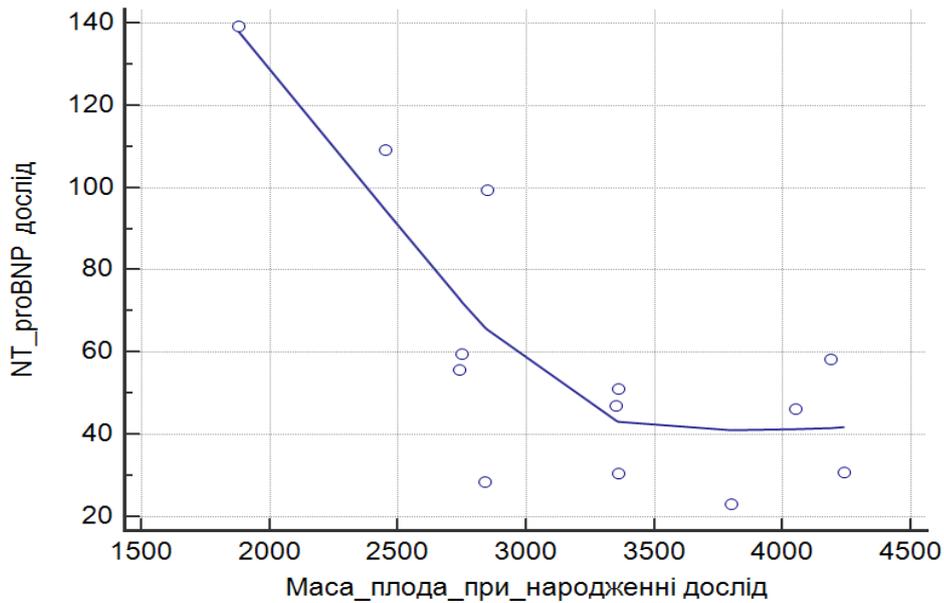


Рис 4.4 Розподіл даних та графік кореляції між NT-proBNP та масою плода при народженні в групі жінок із пreeкламписією

У контрольній групі нами не було виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між показниками, що вивчалися.

Враховуючи наявність вказаних вище виявлених нами кореляцій, ми прийняли рішення про обчислення прогностичної моделі на основі вивчених нами показників. Після аналізу бази даних нами було встановлено, що можливим є розроблення статистично достовірної прогностичної моделі стосовно маси тіла при народженні на основі значень NT-proBNP в крові жінок, у яких було діагностовано ранню пreeкламписією вагітних.

Задля цього нами було визначено в якості незалежного показника «х» значення NT-proBNP в плазмі крові вагітних із пreeкламписією. Залежним показником «у» виступила маса тіла при народженні.

Рівняння регресії для прогнозування виглядає наступним чином:

$$y = 4093,7466 + (-14,5811 x) \quad [4.1]$$

З патофізіологічної точки зору, на нашу думку, отримані результати можна пояснити наступним чином. Як вже зазначалося раніше, NT-proBNP є серцевим пептидом, що виробляється, зокрема, у лівому шлуночку у відповідь на

напруження та розтягнення його стінки при гіпертензії, причому це стосується як хронічної гіпертензії, так і прееклампсії, що достовірно підтверджено даними нашого дослідження. Збільшення виробництва NT-proBNP має наслідком змінене формування пульсової хвилі лівим шлуночком, в результаті чого зростає напруження стінок периферійних судин. До цих периферійних судин, в першу чергу, належать спіральні плацентарного ложа, які, в свою чергу, вже є первинно зміненими в результаті аномальної інвазії ворсин хоріону в першому триместрі гестації, коли, власне, і закладаються підвалини такого патологічного процесу, як рання прееклампсія вагітних. Відсутність фізіологічної вазодилатації спіральних артерій у поєднанні з вказаними патологічними змінами на тлі підвищеного продукування NT-proBNP лівим шлуночком призводить до зменшення перфузії плацентарного ложа і, як наслідок, до зменшення маси тіла при народженні. Менша маса тіла при народженні є одним із важливих факторів перинатальної захворюваності та смертності.

Враховуючи вищенаведене, можемо зробити висновок, що NT-proBNP є важливим прогностичним показником стану не тільки плода, але і фето-плацентарного комплексу в цілому при такому патологічному стані, як рання прееклампсія. Щодо інших ускладнень вагітності, таких як затримка росту плода без прееклампсії, загрози передчасних пологів, звичного невиношування, тромбофілій під час вагітності, можемо сказати, що NT-proBNP, поруч із іншими біохімічними та ультразвуковими маркерами, може виявитись цінним складником прогностичних моделей, які дозволять розробити і широко запровадити методи профілактики та лікування вказаних патологічних станів.

Таким чином, NT-proBNP є важливим маркером для оцінки стану як матері, так і плода під час вагітності, особливо у випадках анемії та серцевої недостатності, що вкрай важливо для акушерсько-гінекологічної практики. Однак, необхідні подальші дослідження для глибшого розкриття патофізіологічних зв'язків між змінами концентрацій цього пептиду та станом

материнського організму, зокрема, системи крові, а також станом внутрішньоутробного плода.

У нашому дослідженні встановлено, що хоча середні значення гемоглобіну в групі жінок із прееклампсією не досягали рівнів діагностично значущої анемії, вони були достовірно нижчими, ніж у контрольній групі. Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо гематокриту. Зниження цих показників, за відсутності клінічно вираженої анемії, свідчить не стільки про порушення еритропоезу, скільки про патологічне посилення гемодилуції, характерної саме для раннього розвитку прееклампсії.

Висновки до розділу

1. Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту без виникнення клінічно значимої анемії у вагітних із прееклампсією, що супроводжується зростанням концентрації NT-proBNP в плазмі крові, на нашу думку, може говорити про більш виражену гемодилуцію у таких пацієнток, результатом чого є гіпертензія, яка є однією з ознак прееклампсії.

2. Рівень серцевого пептиду NT-proBNP не тільки вірогідно зростає в крові жінок, чия вагітність ускладнилася прееклампсією, але також від'ємно корелює із оцінкою біофізичного профілю плода та з масою тіла при народженні. Як ми вважаємо, це свідчить про негативний вплив гіпертензії, що викликана прееклампсією, а також змін в міокарді матері, що супроводжуються підвищенням рівня NT-proBNP, на стан внутрішньоутробного плода.

Матеріали розділу 4 висвітлені у наукових працях:

1. **Русой НВ.** Вплив рівнів серцевого пептиду NT-proBNP на показники крові матері та стан плода при ранній прееклампсії вагітних. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;15(1):43-50. doi: [10.24061/1727-0847.24.1.2025.07](https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.07)

(Фахове видання України, категорія Б). *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).*

Розділ 5

ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ ТА ЕХОКАРДІОГРАФІЇ, ТА ВПЛИВ АКУШЕРСЬКОГО АНАМНЕЗУ ТА ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА НА РІВЕНЬ СЕРЦЕВОГО ПЕПТИДУ NT-PROBNP В КРОВІ МАТЕРІ ПРИ РАННІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

5.1 Особливості ведення вагітності у жінок із надмірною вагою та показники електрокардіографії і ехокардіографії при прееклампсії вагітних

За даними численних досліджень, жінки з ІМТ ≥ 30 кг/м² мають у 2–4 рази вищий ризик розвитку прееклампсії порівняно з жінками з нормальним ІМТ. Ризик зростає пропорційно ступеню ожиріння: при ІМТ понад 40 кг/м² ризик може сягати 5–6-кратного підвищення [38, 47, 55, 75].

Нами було проведено порівняння індексу маси тіла при постановці на облік та показників акушерського анамнезу у пацієнток обстежених нами груп, опис яких подано в попередніх розділах. Для верифікації даних нами також було здійснено ультразвукове дослідження функції серця у жінок із прееклампсією і у здорових вагітних. Результати наведені в цьому розділі.

Нами було виявлено, що індекс маси тіла у жінок, у яких вагітність ускладнилась прееклампсією, значно перевищував показники контрольної групи - $31,58 \pm 5,03$ кг/м² у порівнянні з $25,35 \pm 3,53$ кг/м² ($p < 0,001$) (рисунок 5.1).



Рис 5.1 Показник індексу маси тіла у вагітних із преєклампсією, порівняно зі здоровими жінками (кг/м², p<0,05)

На рисунку 5.1 представлено порівняльний аналіз середніх значень індексу маси тіла (ІМТ, кг/м²) у вагітних жінок з преєклампсією та у жінок контрольної групи з фізіологічним перебігом вагітності. Аналіз отриманих даних засвідчив, що у жінок, вагітність яких ускладнилася преєклампсією, показник ІМТ був статистично значуще вищим і становив $31,58 \pm 5,03$ кг/м², що відповідало ожирінню I ступеня за класифікацією ВООЗ.

У той же час у жінок контрольної групи середній рівень ІМТ складав $25,35 \pm 3,53$ кг/м², що відповідало надлишковій масі тіла. Виявлена різниця між досліджуваними групами була статистично значущою, що свідчить про достовірно вищу масу тіла у вагітних з преєклампсією порівняно з жінками без акушерської патології.

Отримані результати підтверджують роль підвищеного індексу маси тіла як одного з вагомих факторів ризику розвитку преєклампсії та узгоджуються з даними сучасних клінічних і епідеміологічних досліджень, які вказують на тісний зв'язок ожиріння з порушеннями ендотеліальної функції, системним запаленням і підвищенням серцево-судинного навантаження під час вагітності.

Як вже було сказано, ми встановили, що у пацієток, чия вагітність ускладнилась преєклампсією, середній рівень пептиду NT-proBNP був вірогідно підвищеним, порівняно з жінками з неускладненою вагітністю ($79,5 \pm 37,4$ пг/мл, в контрольній групі $32,0 \pm 12,0$ пг/мл, $p < 0,001$). Отже, концентрація NT-proBNP в плазмі крові вагітних із преєклампсією була майже в два з половиною рази вищою, порівняно зі здоровими вагітними жінками.

У проведеному дослідженні встановлено достовірні відмінності показників як ехокардіографічних параметрів лівого шлуночка, так і електрокардіографічних характеристик між жінками дослідної та контрольної груп.

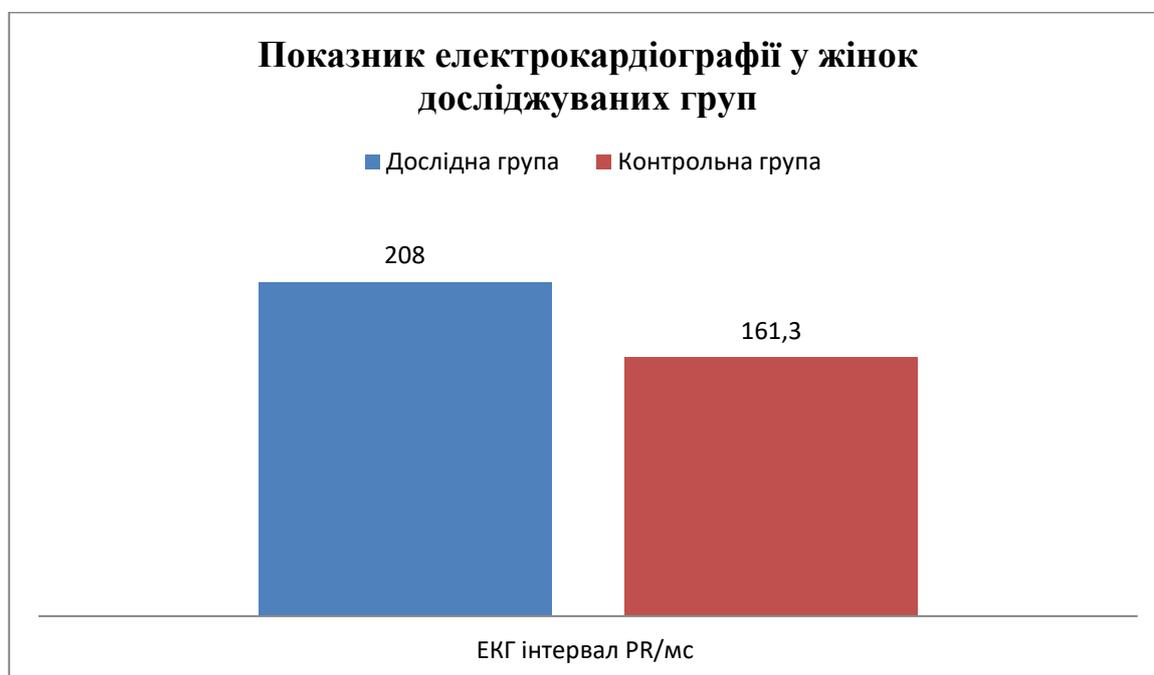


Рис 5.2 Показники електрокардіографії (інтервал PR/мс) у жінок досліджуваних груп

На рисунку представлено порівняльний аналіз показників електрокардіографії (інтервал PR, мс) у жінок дослідної та контрольної груп. Встановлено, що у пацієток із преєклампсією середнє значення інтервалу PR становило $208,0 \pm 9,1$ мс, що достовірно перевищувало аналогічний показник у жінок із неускладненою вагітністю — $161,3 \pm 8,4$ мс ($p < 0,0001$). Діаграма демонструє виражене подовження атріовентрикулярної провідності у вагітних із преєклампсією порівняно з контрольною групою.

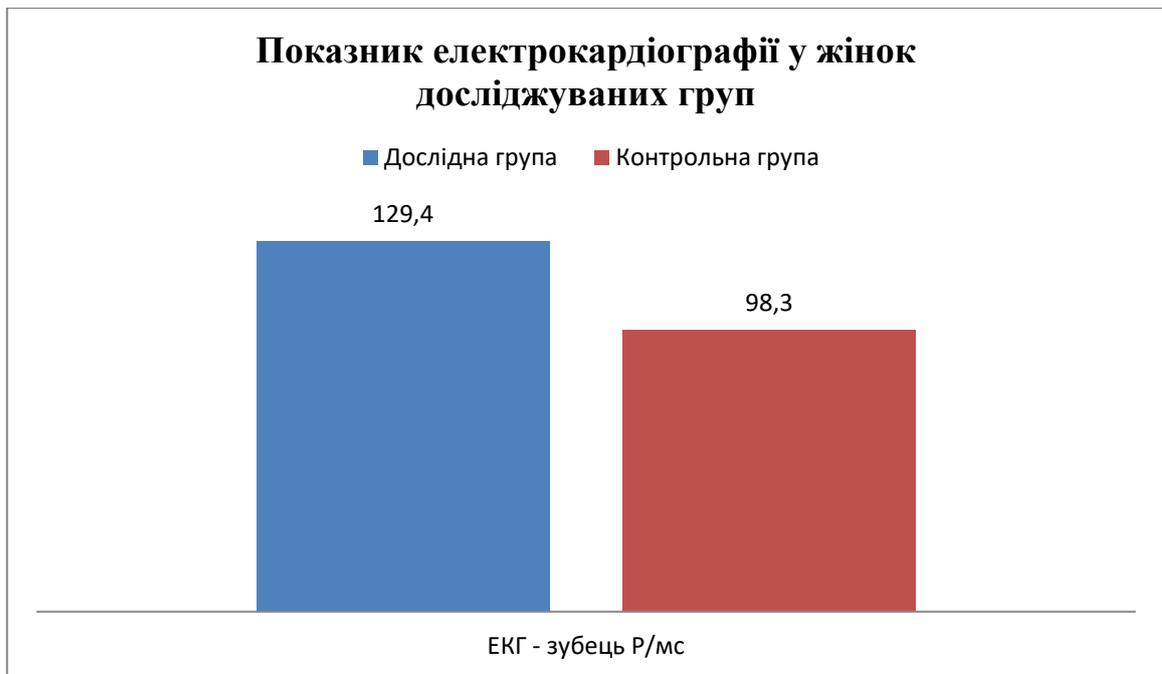


Рис 5.3 Показники електрокардіографії (зубець P/мс) у жінок досліджуваних груп

Дані на рисунку 5.3 свідчать, що зубець P/мс у дослідній групі становив $129,4 \pm 9,0$, а у контрольній групі – $98,3 \pm 11,4$ ($p < 0,005$).

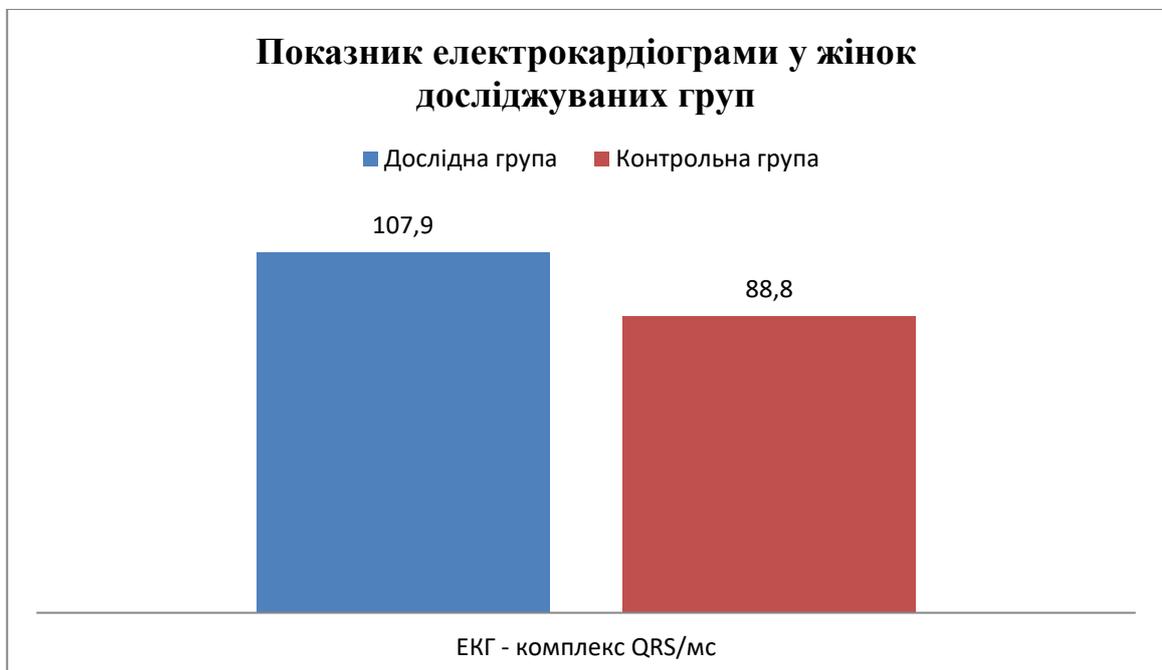


Рис 5.4 Показники електрокардіографії (зубець QRS/мс) у жінок досліджуваних груп

На рисунку 5.4 показано, що комплекс QRS/мс у дослідній групі становив $107,9 \pm 9,6$, а у контрольній групі - $88,8 \pm 10,2$ ($p < 0,005$).

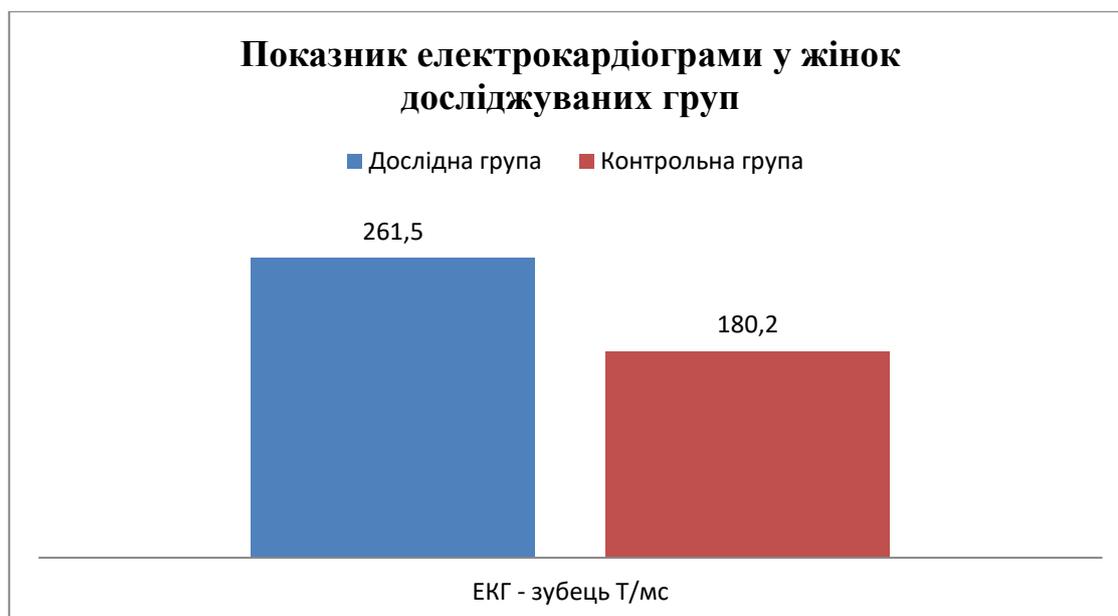


Рис 5.5 Показники електрокардіографії (зубець Т/мс) у жінок досліджуваних груп

Як видно на рисунку 5.5 зубець Т/мс у дослідній групі становив $261,5 \pm 9,2$, а у контрольній групі – $180,2 \pm 10,6$ ($p < 0,005$).

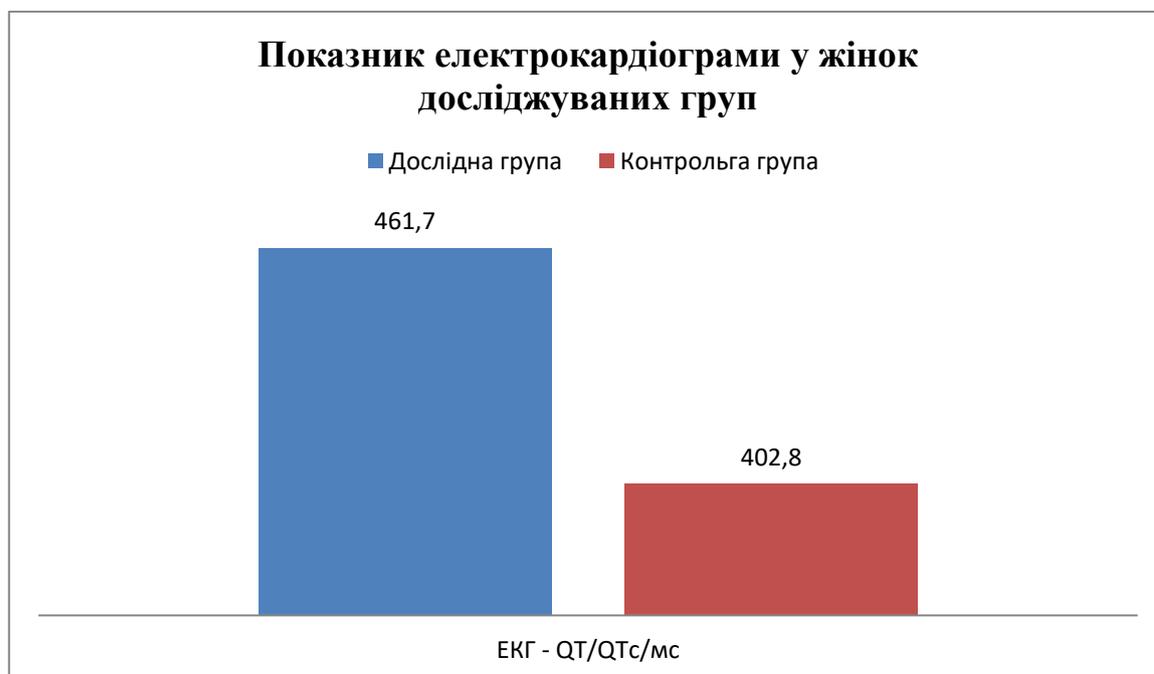


Рис 5.6 Показники електрокардіографії (QT/QTc/мс) у жінок досліджуваних груп

Дані, наведені на рисунку 5.6, говорять, що QT/QTc/мс у дослідній групі становив $461,7 \pm 10,0$, а у контрольній групі – $402,8 \pm 10,2$ ($p < 0,0001$).

Отже, у жінок із ранньою помірною преєклампсією спостерігалось вірогідне подовження всіх вимірюваних часових електрокардіографічних показників.

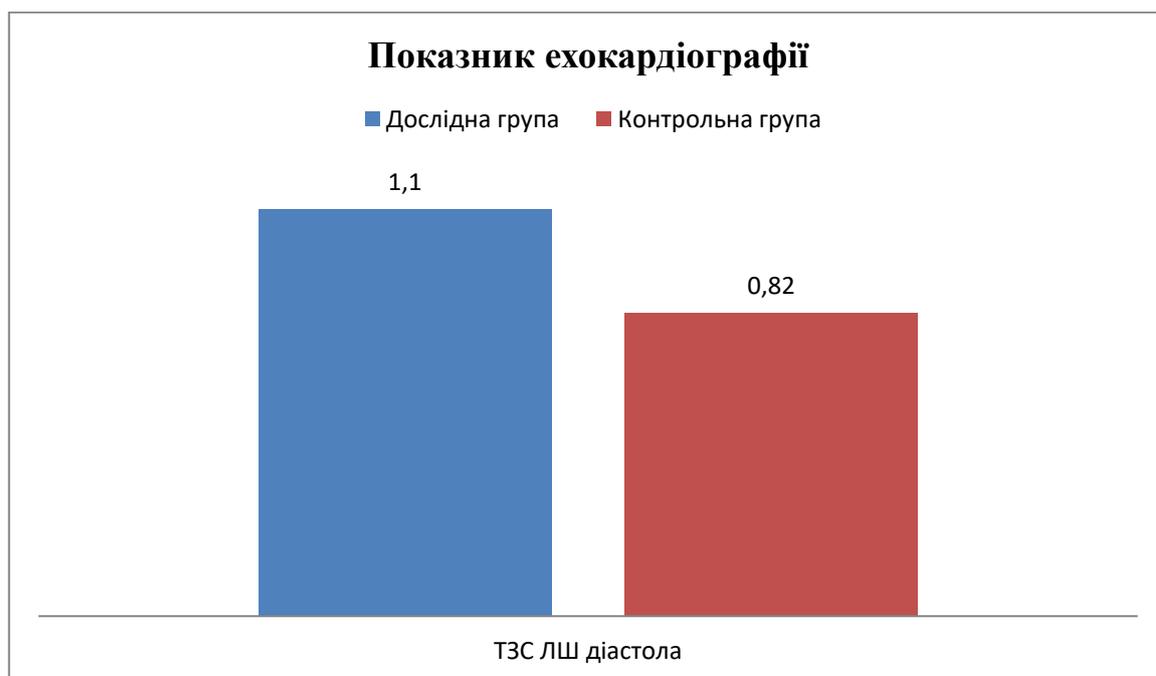


Рис 5.7 Товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу у жінок з ранньою помірною преєклампсією

На рисунку 5.7 представлено порівняльний аналіз товщини задньої стінки лівого шлуночка у діастолу в жінок дослідної та контрольної груп. Встановлено, що у вагітних із ранньою помірною преєклампсією середнє значення даного показника становило $1,10 \pm 0,05$ см, що достовірно перевищувало аналогічний показник у жінок із фізіологічним перебігом вагітності — $0,82 \pm 0,05$ см ($p < 0,0001$). Графічно результати представлені у вигляді стовпчикової діаграми, яка демонструє збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка у пацієток дослідної групи. Отримані дані свідчать про наявність структурного ремоделювання міокарда у жінок із преєклампсією.

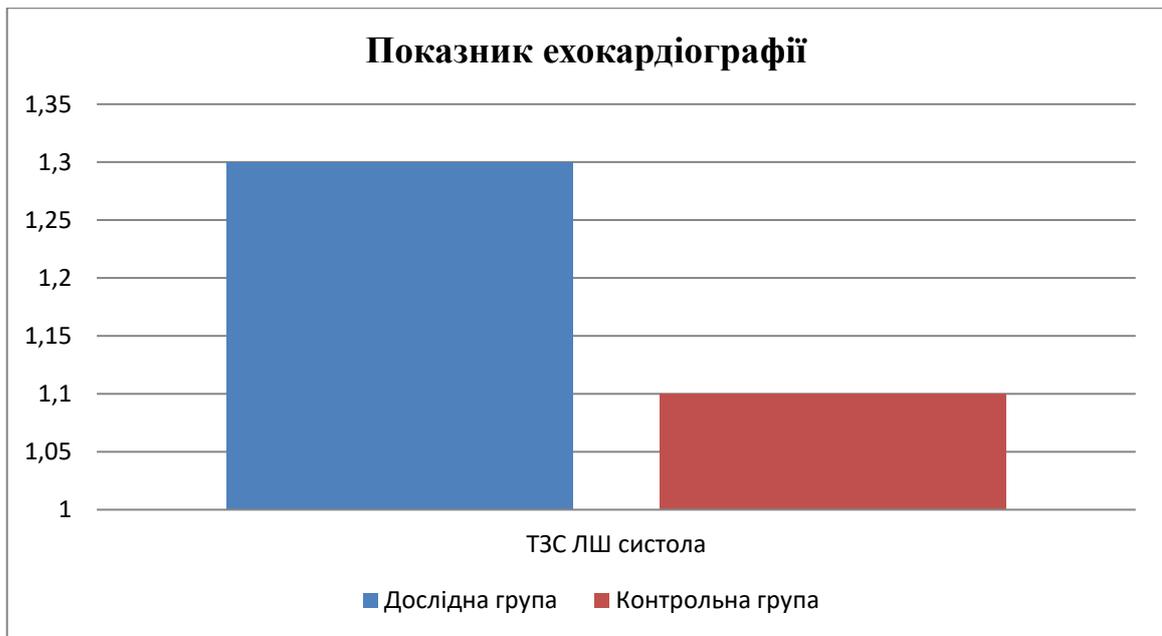


Рис 5.8 Товщина задньої стінки лівого шлуночка у систолу у жінок із ранньою помірною прееклампсією

Як бачимо на рисунку 5.8, товщина задньої стінки лівого шлуночка у систолу у жінок із ранньою помірною прееклампсією у дослідній групі становив $1,30 \pm 0,04$, а у контрольній групі – $1,10 \pm 0,05$ ($p < 0,005$).

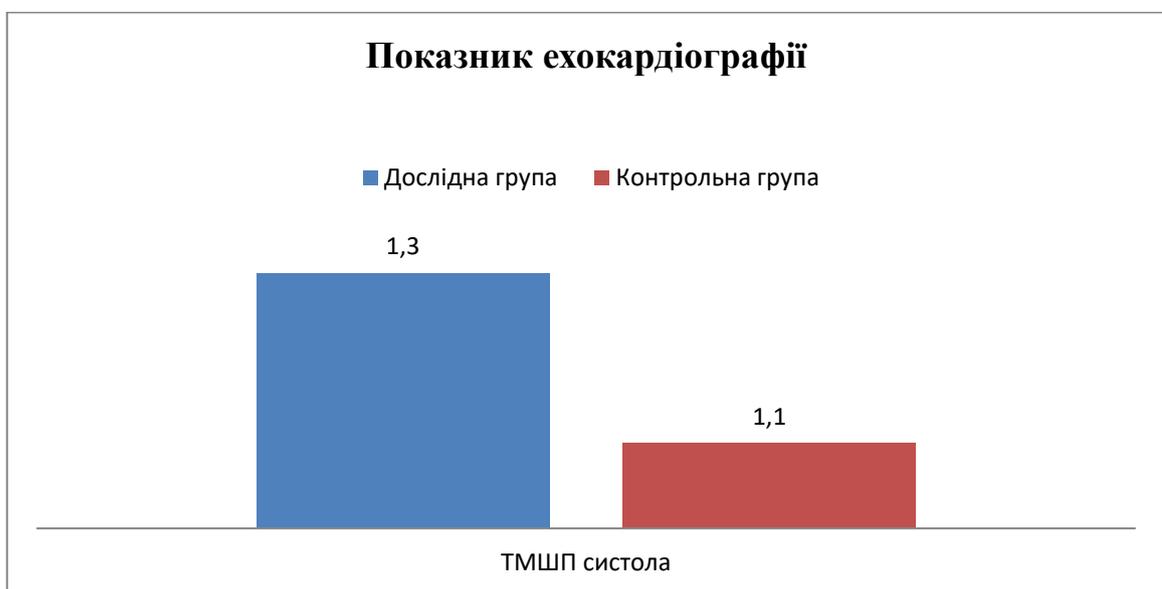


Рис 5.9 Товщина міжшлуночкової перегородки у систолу у жінок із ранньою помірною прееклампсією

Рисунок 5.9 показує, що товщина міжшлуночкової перегородки у систолу у жінок із ранньою помірною прееклампсією у дослідній групі становив $1,30 \pm 0,05$, а у контрольній групі – $1,10 \pm 0,06$ ($p < 0,005$).

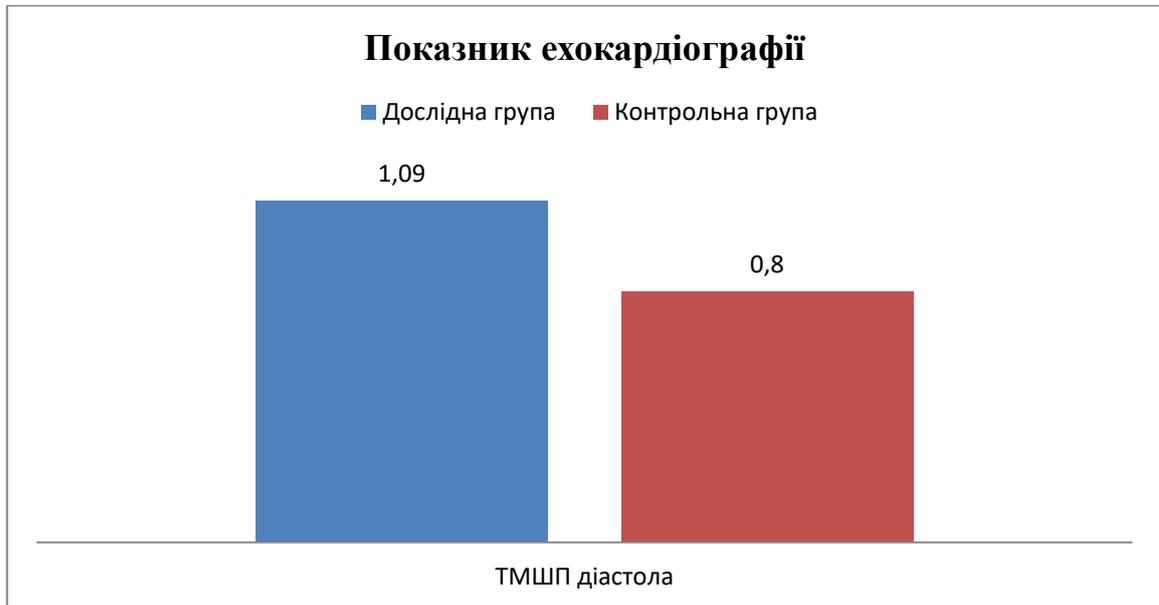


Рис 5.10 Товщина міжшлуночкової перегородки у діастолу у жінок із ранньою помірною прееклампсією

Як видно на рисунку 5.10, товщина міжшлуночкової перегородки у діастолу у жінок із ранньою помірною прееклампсією у дослідній групі становив $1,09 \pm 0,05$, а у контрольній групі – $0,80 \pm 0,04$ ($p < 0,0001$).

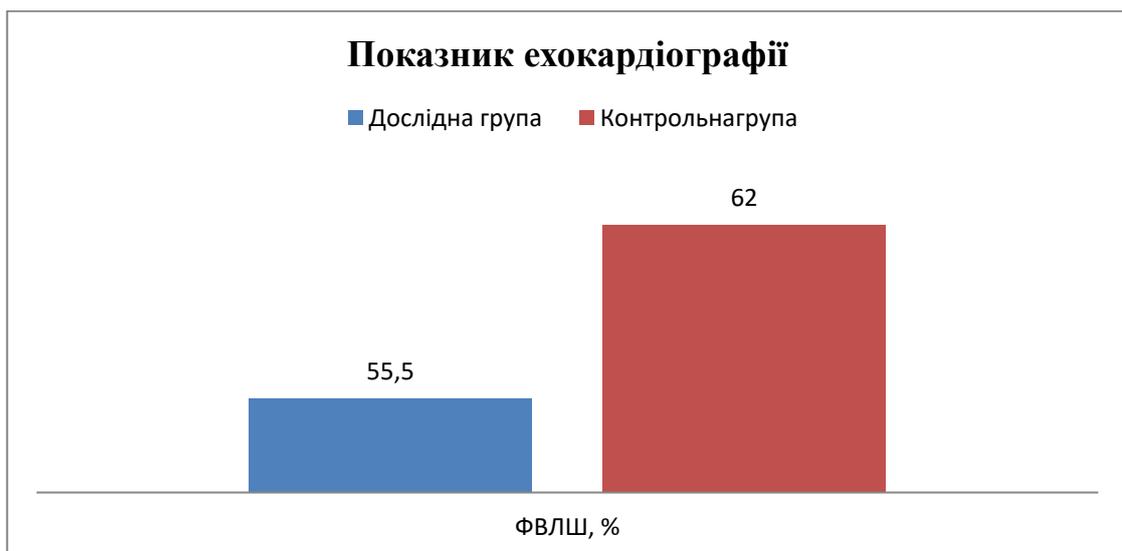


Рис 5.11 Фракція викиду лівого шлуночка (%) у жінок із ранньою помірною прееклампсією

Як видно на рисунку 5.11, фракція викиду лівого шлуночка (%) у жінок із ранньою помірною преєклампсією у дослідній групі становив $55,5 \pm 2,9$, а у контрольній групі - $62,0 \pm 2,8$ ($p < 0,01$).

Наведені вище графіки свідчать, що у пацієток дослідної групи, в яких спостерігалась рання помірна преєклампсія, виявлялося суттєве збільшення товщини задньої стінки та міжшлуночкової перетинки як в систолу, так і в діастолу, у порівнянні з контрольною групою. Такі результати, на нашу думку, можуть свідчити про наявність ремоделювання стінок лівого шлуночка, характерного для початкової (легкої) гіпертрофії міокарда.

Одним із основних показників функції серця є фракція викиду лівого шлуночка. При її збереженні можна говорити про компенсований стан серця, проте її зменшення свідчить про патологічні зміни серцевого м'язу. В нашому дослідженні було встановлено, що фракція викиду лівого шлуночка у жінок із преєклампсією була вірогідно (в середньому на 6,5%) нижчою, у порівнянні зі здоровими жінками, що також узгоджується з картиною, властивою початковій гіпертрофії міокарду.

При вивченні взаємозв'язків між показниками, що вивчалися, ми встановили наступне: у жінок із преєклампсією значення NT-proBNP в плазмі крові слабко корелювало з товщиною міжшлуночкової перетинки в діастолу ($r = 0,291$, $p = 0,0093$, рисунок 5.12).

На рисунку 5.12 представлено розподіл значень та кореляційний зв'язок між рівнем NT-proBNP і товщиною міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП, діастола) у жінок із преєклампсією дослідної групи. За результатами кореляційного аналізу встановлено наявність слабкого позитивного зв'язку між досліджуваними показниками. Графічно це відображено у вигляді точкової діаграми з лінією тренду, що має незначний висхідний характер. Отримані дані свідчать про тенденцію до збільшення товщини міжшлуночкової перегородки зі зростанням рівня NT-proBNP, що може вказувати на ранні прояви ремоделювання міокарда у пацієток із преєклампсією.

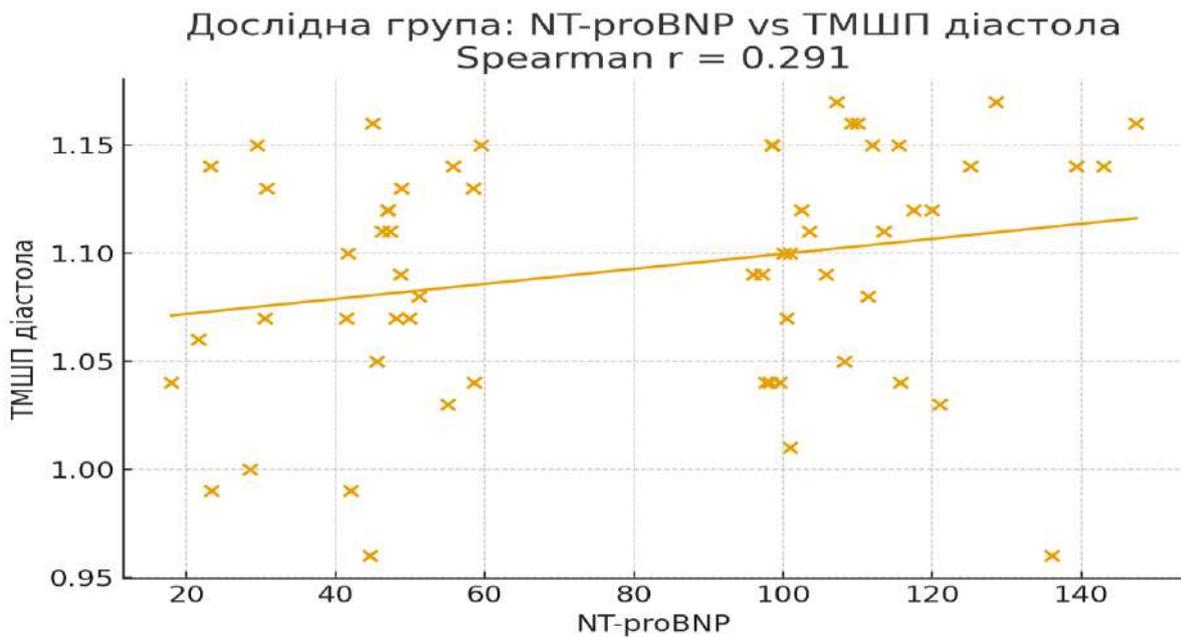


Рис 5.12 Розподіл даних та графік кореляції між NT-proBNP та товщиною міжшлуночкової перетинки в групі жінок із преєклампсією

Окрім того, в дослідній групі нами було знайдено слабку негативну кореляцію між показником NT-proBNP та інтервалом QT/QTc ($r = -0,21$, $p=0,001$, рисунок 5.13).

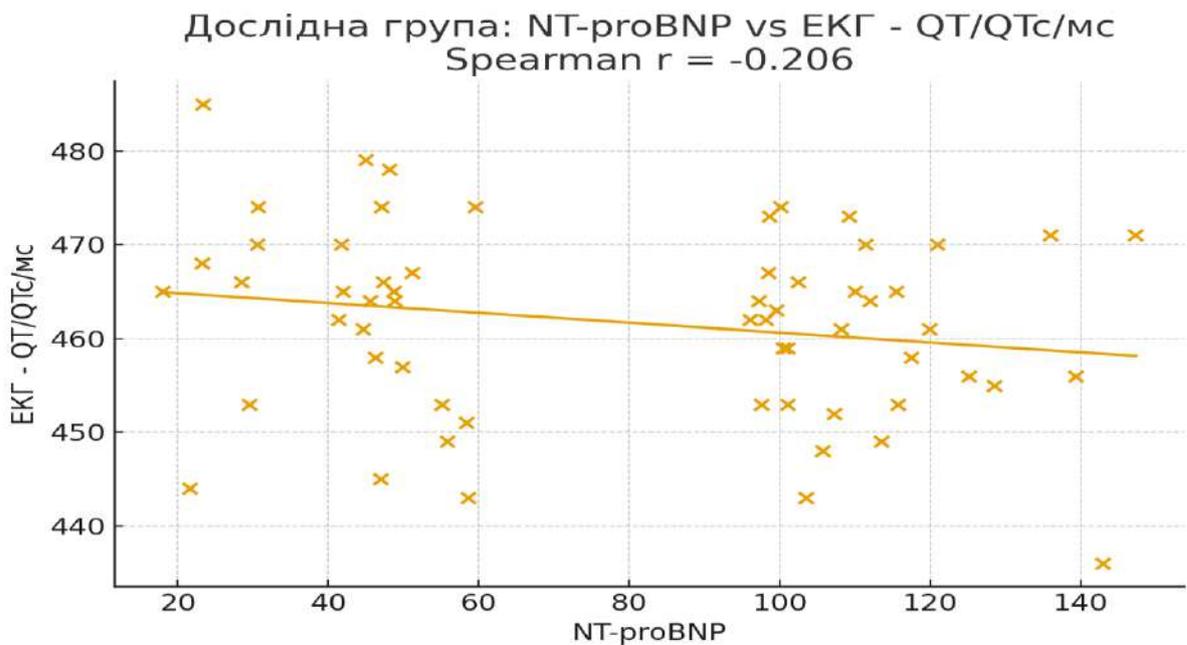


Рис 5.13 Розподіл даних та графік кореляції між NT-proBNP та інтервалом QT/QTc в групі жінок з преєклампсією

В контрольній групі рівень NT-proBNP також демонстрував помірну кореляцію з товщиною задньої стінки лівого шлуночка в діастолу ($r = 0,312$, $p = 0,0089$, рисунок 5.14).

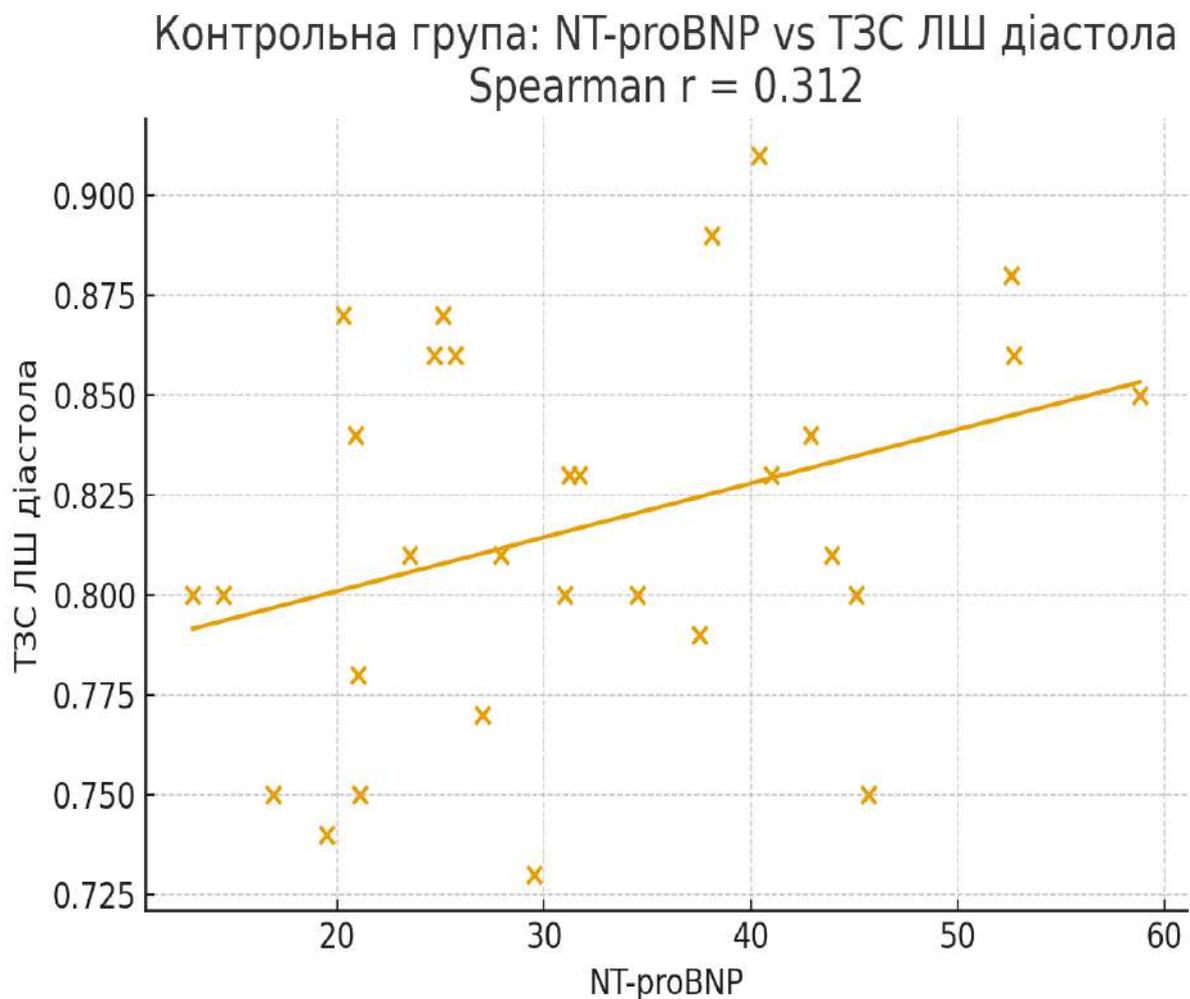


Рис 5.14 Розподіл даних та графік кореляції між NT-proBNP та товщиною задньої стінки лівого шлуночка в діастолу в групі жінок із неускладненою вагітністю

Також в групі жінок із неускладненою вагітністю ми виявили слабку негативну кореляцію між показником NT-proBNP та інтервалом QT/QTc ($r = -0,205$, $p = 0,02$, рисунок 5.15).

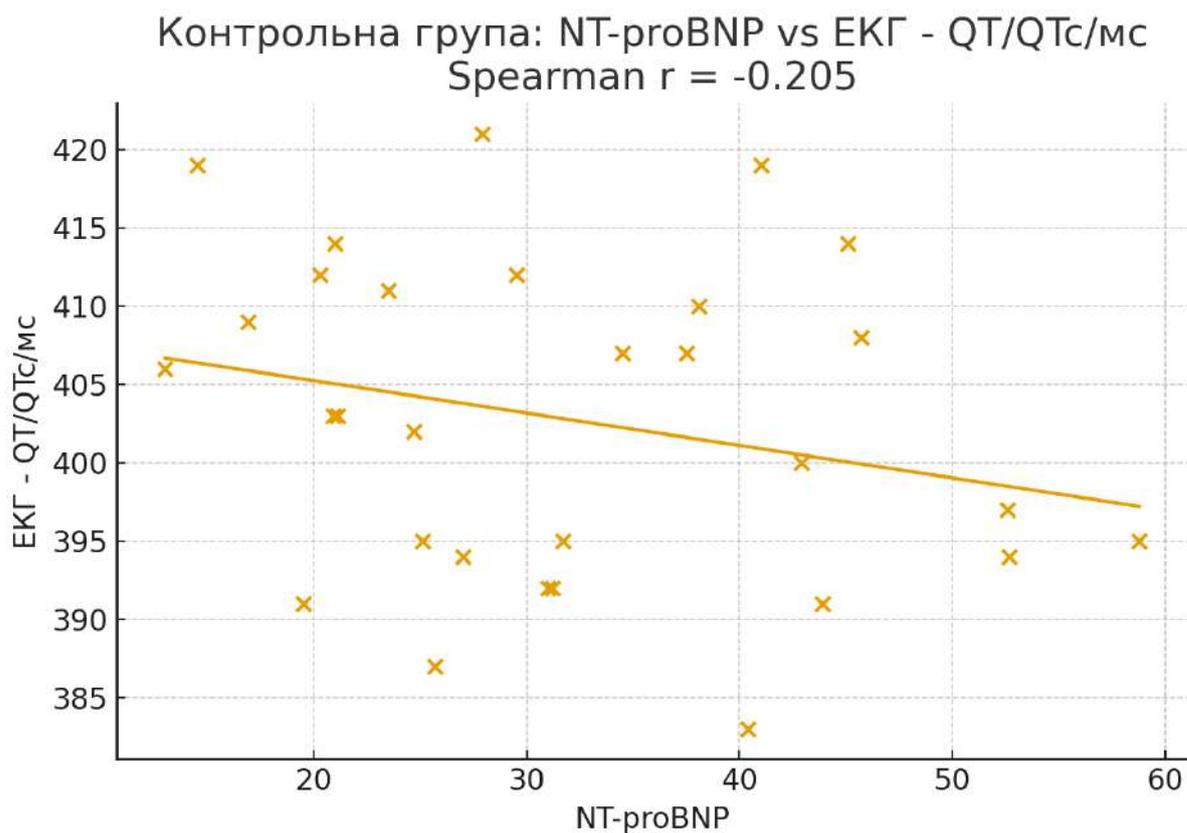


Рис 5.15 Розподіл даних та графік кореляції між NT-proBNP та інтервалом QT/QTc в групі жінок з неускладненою вагітністю

Як зазначалося раніше, N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) слугує біомаркером, який характеризує стан серцево-судинної системи, зокрема функцію міокарда. У період вагітності його концентрація може варіювати залежно від як фізіологічних, так і патологічних процесів.

Загалом, слід зазначити, що отримані нами дані про зміни функціонального стану міокарду у вагітних із ранньою помірною преєклампсією, відповідають типовим проявам початкової гіпертрофії лівого шлуночка. Збільшення товщини стінок і міжшлуночкової перетинки, а також зменшення фракції викиду лівого шлуночка є ультразвуковими маркерами ремоделювання міокарда під впливом хронічного гемодинамічного перевантаження. Електрокардіографічні ознаки – подовження інтервалів PR, QRS, QT та збільшення тривалості зубця P і T – відображають як уповільнення

проведення імпульсу в міокарді, так і можливі зміни реполяризаційних процесів.

Результати нашого дослідження підтверджують діагностичну цінність комплексної оцінки ехокардіографічних та ЕКГ-показників для раннього виявлення та моніторингу гіпертрофії лівого шлуночка навіть на стадії її легкого ступеня, що є наслідком преєклампсії вагітних. Це має велике значення для подальшого стану здоров'я жінки по закінченню її вагітності, зокрема, стосовно ризику розвитку хронічної гіпертензії у пацієнтки. Моніторинг такого важливого показника, як NT-proBNP дозволить практичним лікарям виділяти серед породіль групу ризику стосовно розвитку хронічної гіпертензії та вчасно призначати їм відповідне до їхнього стану лікування.

5.2 Патогенетична роль NT-proBNP при преєклампсії, шляхи профілактики та контролю даної патології

Підсумовуючи отримані нами дані, викладаємо наш погляд на патогенетичну роль NT-proBNP при преєклампсії у вигляді схеми, що наведена на рисунку 5.16



Рисунок 5.16 Патогенетична роль NT-proBNP при преєклампсії.

Наша патогенетична схема ролі N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) при преєклампсії відображає взаємозв'язок між порушеннями плацентарної перфузії, системною ендотеліальною дисфункцією та змінами функціонального стану серцево-судинної системи матері. Представлена модель, на нашу думку, демонструє послідовний ланцюг патофізіологічних процесів, що призводять до підвищення концентрації NT-proBNP у плазмі крові вагітної та пояснюють його діагностичне і прогностичне значення при гіпертензивних ускладненнях вагітності.

Початковою ланкою патогенезу преєклампсії є порушення плацентації, що виникає внаслідок неповної інвазії трофобласта у спіральні артерії матки. У нормі під час ранньої вагітності відбувається трансформація цих судин у низькоопірні канали, що забезпечують адекватний кровоплин у матково-плацентарному комплексі. При преєклампсії цей процес порушується, що призводить до збереження високого судинного опору, гіперперфузії плаценти та розвитку хронічної плацентарної ішемії. У відповідь на гіпоксію плацента починає продукувати широкий спектр біологічно активних факторів, зокрема антиангіогенні молекули та прозапальні медіатори, які потрапляють у системний кровотік матері.

Подальшим етапом є формування системної ендотеліальної дисфункції, що є ключовим патогенетичним механізмом преєклампсії. Порушення функції ендотелію супроводжується зниженням продукції вазодилаторів, підвищенням судинного тону та активацією коагуляційних механізмів. Унаслідок цього розвивається генералізований вазоспазм і зростає системний судинний опір, що призводить до підвищення артеріального тиску та порушення мікроциркуляції в різних органах і тканинах.

Зростання периферичного судинного опору та підвищення артеріального тиску створюють значне гемодинамічне навантаження на серцево-судинну систему матері. Серце змушене працювати в умовах підвищеного післянавантаження, що поступово призводить до функціональної перебудови міокарда. У таких умовах відбувається кардіальне перевантаження, яке може

проявлятися розвитком концентричної гіпертрофії стінок лівого шлуночка, змінами діастолічної функції та тенденцією до зниження фракції викиду.

Відповіддю кардіоміоцитів на підвищене навантаження є активація синтезу натрійуретичних пептидів, зокрема мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та його неактивного фрагмента – NT-proBNP. Ці пептиди синтезуються переважно у шлуночках серця та вивільняються у кров у відповідь на розтягнення стінок міокарда та підвищення внутрішньосерцевого тиску. Основними фізіологічними ефектами натрійуретичних пептидів є стимуляція натрійурезу та діурезу, зниження системного судинного опору та гальмування активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Таким чином, підвищення рівня NT-proBNP можна розглядати як компенсаторну реакцію організму на підвищене гемодинамічне навантаження.

У контексті преєклампсії підвищення концентрації NT-proBNP відображає ступінь кардіального стресу, що виникає внаслідок поєднання артеріальної гіпертензії, вазоспазму та порушення системної гемодинаміки. Зростання рівня цього біомаркера, як вже неодноразово згадувалося вище, часто супроводжується структурними змінами міокарда, зокрема ремоделюванням лівого шлуночка, збільшенням товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки, а також тенденцією до зниження скоротливої функції серця, що показано нашими дослідженнями. Ці зміни можуть формуватися навіть за відсутності клінічних проявів серцевої недостатності, що свідчить про можливість використання NT-proBNP як раннього маркера субклінічної кардіальної дисфункції.

Паралельно з кардіоваскулярними змінами відбувається поглиблення плацентарної недостатності, що зумовлене поєднанням судинного спазму, порушення мікроциркуляції та ендотеліальної дисфункції. У результаті знижується ефективність матково-плацентарного кровообігу, що негативно впливає на транспорт кисню та поживних речовин до плода. Клінічними наслідками цих процесів можуть бути затримка внутрішньоутробного росту плода, зниження маси тіла новонародженого та інші перинатальні ускладнення.

Таким чином, запропонована нами патогенетична схема демонструє, що підвищення рівня NT-proBNP є інтегральним відображенням системних порушень гемодинаміки та функціонального стану серця при прееклампсії. Концентрація цього пептиду корелює з тяжкістю перебігу захворювання, ступенем кардіального перевантаження та вираженістю плацентарної дисфункції. Саме тому NT-proBNP розглядається як перспективний біомаркер для оцінки кардіоваскулярного ризику, прогнозування ускладнень та оптимізації моніторингу вагітних із прееклампсією. У практичному аспекті включення визначення рівня NT-proBNP до комплексного обстеження вагітних з прееклампсією може сприяти ранньому виявленню функціональних змін серцево-судинної системи, своєчасному посиленню моніторингу та підвищенню ефективності профілактики тяжких материнських і перинатальних ускладнень. Таким чином, NT-proBNP може розглядатися не лише як лабораторний показник, але й як важливий компонент інтегрованої патогенетично обґрунтованої моделі ведення вагітних із прееклампсією, що ми розглядаємо нижче.

Нами пропонується алгоритм профілактики прееклампсії з урахуванням рівнів NT-proBNP. Забір крові на вказаний пептид у жінок групи ризику пропонується виконувати в терміні 26 тижнів, оскільки на цей термін вагітності припадає збільшення навантаження на міокард, що зумовлене гемодилуцією під час вагітності (рисунок 5.17).

Алгоритм профілактики преєклампсії



Рисунок 5.17 Алгоритм профілактики преєклампсії, залежно від рівня NT-proBNP

Запропонований алгоритм профілактики преєклампсії ґрунтується на принципі ранньої стратифікації ризику розвитку гіпертензивних розладів вагітності з урахуванням клінічних факторів ризику та визначення рівня N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Використання цього біомаркера дозволяє оцінити ступінь навантаження на серцево-судинну систему вагітної ще на ранніх етапах гестації або навіть на етапі планування вагітності, що створює передумови для своєчасного впровадження профілактичних заходів. Однак в цьому випадку слід завжди пам'ятати про можливу гіпертензію, що існувала до вагітності. Тому першим етапом алгоритму є ідентифікація жінок групи потенційного ризику, що проводиться на етапі планування вагітності або на ранніх термінах гестації. Саме в цей період існує можливість найбільш ефективно вплинути на модифіковані фактори ризику та

сформувані індивідуалізовану програму спостереження. Відомо, що розвиток преєклампсії пов'язаний з поєднанням плацентарних, судинних та імунологічних механізмів, унаслідок чого формується системна ендотеліальна дисфункція та порушення адаптаційних змін серцево-судинної системи матері.

На наступному етапі проводиться оцінка факторів ризику розвитку преєклампсії. До основних факторів належать: підвищений індекс маси тіла (понад 30 кг/м²), обтяжений акушерський анамнез (наявність преєклампсії, затримки росту плода та/або інших ускладнень у попередніх вагітностях), а також супутні соматичні захворювання, зокрема патологія серцево-судинної системи. Наявність цих факторів може свідчити про знижену адаптаційну здатність організму жінки до гемодинамічних змін вагітності та підвищений ризик розвитку плацентарної дисфункції.

Важливим компонентом алгоритму є визначення рівня NT-proBNP у плазмі крові, яке проводиться як важливий інструмент стратифікації ризику (див. схему). NT-proBNP синтезується кардіоміоцитами у відповідь на підвищення тиску та розтягнення стінок серця, тому його концентрація відображає функціональний стан серцево-судинної системи. У контексті вагітності підвищення рівня цього пептиду може бути маркером підвищеного гемодинамічного навантаження та ранніх ознак кардіальної дисфункції, що потенційно сприяє розвитку гіпертензивних ускладнень. На основі отриманих результатів проводиться розподіл вагітних на дві клінічні категорії: жінки з нормальним рівнем NT-proBNP та жінки з підвищеним рівнем цього біомаркера (див. схему).

У випадку нормального рівня NT-proBNP вагітна розглядається як пацієнтка зі стандартним рівнем ризику розвитку преєклампсії. Для таких жінок рекомендовано рутинне акушерське спостереження згідно чинних наказів МОЗ, яке включає планові візити до лікаря, контроль артеріального тиску, оцінку маси тіла та регулярний ультразвуковий моніторинг стану плода. Важливим компонентом профілактики є корекція способу життя, зокрема оптимізація маси тіла, збалансоване харчування та адекватна фізична активність. Інша клінічна

група представлена вагітними з підвищеним рівнем NT-proBNP, що може свідчити про підвищений кардіоваскулярний ризик. Такі пацієнтки відносяться до групи високого ризику розвитку прееклампсії та серцево-судинних ускладнень, і тому потребують більш інтенсивного медичного спостереження. Алгоритм передбачає посилений контроль артеріального тиску, регулярне кардіологічне обстеження та повторні вимірювання рівня NT-proBNP для оцінки динаміки кардіального навантаження (щодо періодичності виконання обстежень – див. схему). Крім того, у цієї категорії пацієнток доцільно проводити більш часті інструментальні обстеження серцево-судинної системи, зокрема електрокардіографію та ехокардіографію, які дозволяють оцінити функціональний стан міокарда та своєчасно виявити ознаки ремоделювання серця або порушення його скоротливої функції. Паралельно здійснюється посилений моніторинг стану плода, що включає регулярне ультразвукове дослідження з доплерометрією та кардіотокографічний контроль.

Таким чином, запропонований алгоритм профілактики прееклампсії передбачає індивідуалізований підхід до ведення вагітності, який базується на поєднанні клінічної оцінки факторів ризику та лабораторного визначення рівня NT-proBNP. Використання цього біомаркера дозволяє більш точно ідентифікувати вагітних із підвищеним ризиком розвитку гіпертензивних ускладнень та своєчасно застосовувати профілактичні заходи. У клінічному аспекті впровадження такого підходу сприяє ранньому виявленню кардіоваскулярної дисфункції у вагітних, підвищенню ефективності спостереження за перебігом вагітності та зниженню частоти тяжких материнських і перинатальних ускладнень, асоційованих з прееклампсією. Отже, визначення рівня NT-proBNP може розглядатися як перспективний компонент комплексної системи профілактики та ранньої діагностики прееклампсії у вагітних групи підвищеного ризику.

На основі наших даних ми також розробили алгоритм контролю перебігу прееклампсії, залежно від рівня NT-proBNP (рисунок 5.18).

Алгоритм контролю перебігу преєклампсії, залежно від рівня NT-proBNP

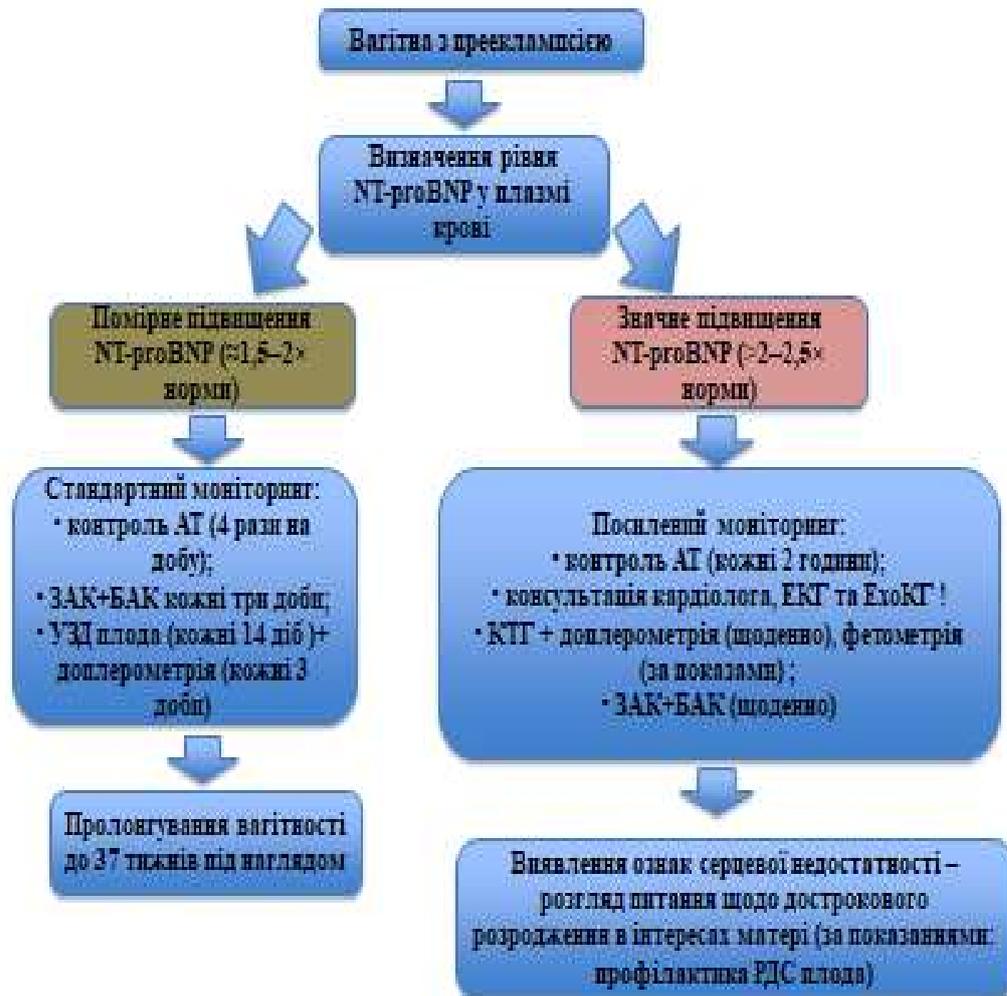


Рисунок 5.18 Алгоритм контролю перебігу преєклампсії, залежно від рівня NT-proBNP

Запропонована схема контролю перебігу преєклампсії базується на принципі стратифікації кардіоваскулярного ризику у вагітних з використанням біомаркера N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), який відображає ступінь навантаження на міокард і може слугувати раннім маркером субклінічної серцевої дисфункції. Урахування цього показника дозволяє оптимізувати систему моніторингу стану матері та плода, а також своєчасно визначати необхідність посилення клінічного спостереження або зміни акушерської тактики.

Алгоритм починається з ідентифікації вагітної з клінічними ознаками прееклампсії. На цьому етапі встановлення діагнозу здійснюється відповідно до загальноприйнятих клінічних критеріїв, що включають підвищення артеріального тиску ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) після 20 тижнів вагітності у поєднанні з протеїнурією або іншими проявами органної дисфункції, згідно Наказу МОЗ номер 151 від 24.02.2022 р. Вже згадувалося, що при прееклампсії формується системна ендотеліальна дисфункція, що супроводжується підвищенням периферичного судинного опору, порушенням плацентарної перфузії та зростанням гемодинамічного навантаження на серцево-судинну систему матері. Саме тому оцінка кардіального стану вагітної є важливим компонентом комплексного спостереження за перебігом даного ускладнення вагітності.

Наступним етапом алгоритму є визначення рівня NT-proBNP у плазмі крові. Як ми вже зазначали, NT-proBNP утворюється в кардіоміоцитах у відповідь на розтягнення стінок шлуночків та підвищення внутрішньосерцевого тиску. Підвищення його концентрації відображає активацію компенсаторних механізмів серцево-судинної системи та може свідчити про розвиток функціональних або структурних змін міокарда. У контексті прееклампсії підвищення рівня NT-proBNP пов'язують із розвитком гіпертензивного навантаження, ремоделюванням міокарда, змінами діастолічної функції серця та можливим формуванням серцевої недостатності.

На основі отриманого результату проводиться стратифікація ризику, яка є ключовим елементом запропонованого алгоритму. Умовно виділяють дві основні клінічні категорії: помірне підвищення рівня NT-proBNP та значне підвищення цього показника (див. схему). У випадку помірного підвищення NT-proBNP, що відповідає відносно нижчому кардіоваскулярному ризику, рекомендується застосування стандартної тактики моніторингу перебігу прееклампсії. Такий підхід включає регулярний контроль артеріального тиску, лабораторну оцінку основних гематологічних та біохімічних показників, а також інструментальне спостереження за станом плода. Особливе значення має проведення ультразвукового дослідження з доплерометрією матково-

плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу, що дозволяє своєчасно виявляти ознаки плацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного росту плода. Додатково проводиться кардіотокографічний контроль для оцінки функціонального стану плода та своєчасного виявлення дистресу.

Інша клінічна ситуація характеризується значним підвищенням рівня NT-proBNP, що свідчить про вираженіше кардіальне навантаження та підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. У такому випадку алгоритм передбачає посилений кардіо-перинатальний моніторинг. Важливим компонентом є консультація кардіолога, що дозволяє комплексно оцінити стан серцево-судинної системи вагітної та визначити необхідність додаткових діагностичних або лікувальних заходів. Інструментальне обстеження включає електрокардіографію та ехокардіографію, які дозволяють оцінити електрофізіологічні параметри серця, товщину стінок міокарда, фракцію викиду лівого шлуночка та інші показники, що відображають функціональний стан серцевого м'яза. Виявлення змін цих параметрів може свідчити про формування субклінічної або клінічно маніфестної серцевої дисфункції.

Паралельно з оцінкою кардіального стану матері проводиться інтенсивний моніторинг стану плода. Це включає більш часте проведення кардіотокографії, ультразвукових досліджень із доплерометрією (див. схему), а також оцінку біофізичного профілю плода. Такий підхід обґрунтований тим, що підвищення рівня NT-proBNP у матері може відображати не лише кардіальне перевантаження, але й більш виражені порушення плацентарної перфузії, що здатні негативно впливати на розвиток плода.

Завершальним етапом алгоритму є комплексна оцінка стану матері та плода, на підставі якої визначається подальша акушерська тактика. Якщо клінічний стан вагітної залишається стабільним, а показники функціонального стану плода не свідчать про дистрес, можливе продовження вагітності під ретельним медичним наглядом. Така тактика дозволяє збільшити гестаційний вік плода та покращити неонатальні результати. У разі ж погіршення стану матері або плода, зокрема при прогресуванні гіпертензивних розладів, розвитку

ознак серцевої недостатності, значному погіршенні плацентарного кровообігу або появі дистресу плода, алгоритм передбачає розгляд питання про дострокове розродження. Рішення щодо терміну та методу розродження приймається мультидисциплінарною командою за участю акушера-гінеколога, кардіолога, анестезіолога та неонатолога з урахуванням гестаційного віку, тяжкості стану матері та прогнозу для плода. Таким чином, запропонована схема контролю перебігу прееклампсії дозволяє інтегрувати біохімічний маркер NT-proBNP у клінічний алгоритм ведення вагітних із даною патологією. Використання цього показника сприяє більш точній стратифікації кардіоваскулярного ризику, своєчасному виявленню ранніх ознак серцевої дисфункції та оптимізації тактики спостереження і лікування вагітних із прееклампсією. У практичному аспекті це створює передумови для підвищення ефективності профілактики тяжких материнських і перинатальних ускладнень та покращення загальних результатів вагітності.

Висновки до розділу

1. Рівень серцевого пептиду NT-proBNP вірогідно зростає в крові жінок, чия вагітність ускладнилася прееклампсією, причому показники ЕКГ та УЗД серця в групі жінок з ранньою помірною прееклампсією відповідають типовим проявам початкової гіпертрофії лівого шлуночка.

2. Збільшення товщини міжшлуночкової перетинки є морфологічним маркером ремоделювання міокарда під впливом гемодинамічного перевантаження.

3. У вагітних із ранньою прееклампсією фракція викиду лівого шлуночка була вірогідно (в середньому на 6,5%) нижчою, у порівнянні зі здоровими жінками.

4. Електрокардіографічні ознаки – подовження інтервалів PR, QRS, QT та збільшення тривалості зубця P і T – відображають як уповільнення проведення імпульсу в міокарді, так і можливі зміни реполяризаційних процесів на тлі помірної прееклампсії.

5. Індекс маси тіла в дослідній групі є значно вищим порівняно з практично здоровими вагітними, що може бути фактором ризику розвитку преєклампсії.

Матеріали розділу 5 висвітлені у наукових працях:

1. **Rusoi N, Berbets A, Yurieva L, Kant Sh.** Levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic and echocardiographic parameters of the heart in early-onset preeclampsia during pregnancy. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2025;15(4): 120–126. doi: [10.24061/2413-4260.XV.4.58.2025.17](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.4.58.2025.17) (Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4). *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).*

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія та протеїнурія після 20-го тижня вагітності – це ті важливі діагностичні ознаки, на які звертає увагу кожен практикуючий лікар, щоб діагностувати преєклампсію. Але на сьогоднішній день мало відомо про навантаження на серце вагітної з преєклампсією. Практикуючі лікарі залучають для додаткової діагностики преєклампсії різних спеціалістів, однак кардіологи вкрай рідко оцінюють стан роботи серця у вагітних із преєклампсією. Провівши дослідження варто зазначити, що на практиці важливо застосовувати мультидисциплінарний підхід до діагностики та ведення вагітних із преєклампсією, оскільки це дасть гарні результати щодо профілактики ускладнень.

Проведене комплексне дослідження дозволило виявити нові клініко-патогенетичні закономірності перебігу преєклампсії у вагітних, зокрема, у контексті змін серцево-судинної системи. Акцентування уваги було саме на дослідженню рівня NT-proBNP як інформативного маркера серцевого навантаження, а також його зв'язку з клініко-лабораторними та ехокардіографічними параметрами у вагітних із преєклампсією.

У вагітних із преєклампсією було виявлено достовірне підвищення концентрації NT-proBNP порівняно з контрольними значеннями, що вказує на ранню субклінічну серцеву дисфункцію. Цей показник виявився тісно пов'язаним із ступенем артеріальної гіпертензії, вираженістю гемодилуції, зниженням фракції викиду лівого шлуночка, а також морфофункціональними змінами міокарда, зокрема, початковими проявами гіпертрофії.

Встановлено, що підвищення рівня NT-proBNP асоційоване не лише з показниками серцевої недостатності, але й зі змінами гемодинаміки в матково-плацентарному комплексі. Зокрема, у жінок із високими значеннями NT-proBNP частіше фіксувалися патологічні доплерометричні індекси в артерії пуповини, що може свідчити про погіршення стану плода.

Аналіз акушерського анамнезу та антропометричних даних виявив, що вищий індекс маси тіла, більша кількість попередніх вагітностей і пологів також корелювали з підвищеним рівнем NT-proBNP, що дає підстави розглядати ці фактори як предиктори серцевого навантаження у вагітних із преєклампсією.

Таким чином, дослідження підтвердило гіпотезу про те, що NT-proBNP є чутливим маркером прихованих змін у серцево-судинній системі вагітних із преєклампсією. Його визначення у динаміці дозволяє здійснювати ранню стратифікацію ризику та вчасно вживати профілактичних заходів щодо попередження прогресування патології.

Практична значущість отриманих результатів полягає в обґрунтуванні доцільності рутинного контролю рівня NT-proBNP у вагітних групи ризику, що може істотно покращити алгоритми ведення таких пацієток. Отримані дані є підставою для подальшої розробки індивідуального підходу до діагностики, лікування, а найважливіше, профілактики преєклампсії із залученням мультидисциплінарної команди, зокрема акушерів, кардіологів та спеціалістів із функціональної діагностики.

Комплексне дослідження патогенетичних аспектів преєклампсії у вагітних з урахуванням рівня NT-proBNP дозволило сформувати системне уявлення про серцево-судинні зміни, які супроводжують цю патологію, та окреслити практичні підходи до її прогнозування, діагностики та профілактики.

Одним із перспективних маркерів, що може відображати серцево-судинні зміни при преєклампсії, є N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). NT-proBNP є стабільним неактивним метаболітом мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), що синтезується кардіоміоцитами у відповідь на підвищене навантаження на серцево-судинну систему, зокрема при підвищенні внутрішньосудинного тиску та розтягненні стінок міокарда.

Відомо, що при преєклампсії відбуваються суттєві зміни у функціонуванні серцево-судинної системи, включаючи підвищений

периферичний судинний опір, ендотеліальну дисфункцію та зміну серцевої гемодинаміки, що можуть призводити до збільшення рівня NT-proBNP у крові вагітних [248].

Для оцінки серцевої функції при прееклампсії застосовують такі методи, як ехокардіографія (для вивчення систолічної та діастолічної функції, виявлення гіпертрофії лівого шлуночка та інших змін), магнітно-резонансна томографія (дозволяє детально оцінити ремоделювання міокарда та фіброз), а також аналіз біомаркерів [246]. Окрім NT-proBNP, до показників, що використовуються для оцінки серцевого ураження, належать тропоніни та деякі інші маркери.

Як вже зазначалося, підвищення рівня даного пептиду в плазмі крові свідчить про наявність субклінічної серцевої дисфункції. NT-proBNP є біомаркером, який відображає тиск наповнення лівого шлуночка та об'ємне навантаження на серце. Підвищення його рівня при прееклампсії може бути пов'язане з гіпертензивним станом та порушенням діастолічної функції серця. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, підвищений рівень NT-proBNP може свідчити, як мінімум, про наявність початкових ознак серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду [242].

Ряд досліджень свідчать про те, що рівень NT-proBNP є значно вищим у жінок із прееклампсією порівняно з жінками, у яких вагітність протікає фізіологічно. Крім того, підвищені рівні NT-proBNP корелюють із тяжкістю перебігу захворювання, раннім початком прееклампсії, ризиком передчасних пологів та розвитком серцево-судинних ускладнень після вагітності. У зв'язку з цим NT-proBNP розглядається як потенційний діагностичний та прогностичний біомаркер прееклампсії [241].

Однак, попри перспективність використання NT-proBNP у веденні вагітних із прееклампсією, на сьогодні немає єдиних порогових значень цього біомаркера для встановлення діагнозу чи оцінки прогнозу. Також потребує уточнення доцільність рутинного використання NT-proBNP у комплексному скринінгу вагітних із високим ризиком прееклампсії.

Вивчивши вплив акушерського анамнезу та індексу маси тіла на рівень серцевого пептиду NT-proBNP в крові матері при ранній прееклампсії вагітних, ми встановили, що в групі жінок із прееклампсією середній рівень NT-proBNP був вірогідно вищим, ніж у практично здорових вагітних: $79,5 \pm 37,4$ пг/мл проти $32,0 \pm 12,0$ пг/мл відповідно ($p < 0,001$).

Згідно літературних даних, багатоплідність та повторні вагітності можуть підвищувати ризик розвитку прееклампсії через збільшення навантаження на серцево-судинну систему та ендотеліальну дисфункцію [19, 20]. Крім того, при повторних вагітностях збільшується навантаження на судини та міокард у зв'язку з повторним впливом естрогенів і релаксину на колагенові волокна в цих органах [27].

Окремо слід зупинитися на проблемі анемії під час вагітності, оскільки дане захворювання є поширеним станом, який характеризується зниженням кількості еритроцитів або рівня гемоглобіну в крові, що призводить до недостатнього постачання кисню до тканин, причому під час вагітності нерідко анемія пояснюється фізіологічною гемодилуцією [94]. Дослідження показують, що анемія може впливати на рівні NT-proBNP [99]. Зниження кількості еритроцитів та гемоглобіну на одиницю об'єму крові призводить до гіпоксії тканин, що стимулює вивільнення натрійуретичних пептидів. Це може призвести до підвищення рівнів NT-proBNP навіть за відсутності явної серцевої недостатності [121]. Тому важливо враховувати наявність анемії при інтерпретації результатів дослідження NT-proBNP, щоб уникнути хибної діагностики та зайвого лікування. Необхідні подальші дослідження для більш глибокого розуміння ролі даного пептиду та розробки рекомендацій щодо інтерпретації NT-proBNP у пацієнтів з анемією.

Поєднання прееклампсії та анемії є несприятливою клінічною комбінацією, яка може критичним чином відбитися на стані матері та плода. Однак, в сучасній науковій літературі обмаль інформації про зміни концентрацій NT-proBNP у вагітних жінок із прееклампсією, за наявності чи відсутності анемії, а також про пов'язані зміни стану плода.

Ще раз зупинимося на деяких біохімічних характеристиках та фізіологічному значенні NT-proBNP: цей пептид є неактивним продуктом розщеплення proBNP, в результаті якого утворюється активний BNP і неактивний NT-proBNP. Його синтез відбувається в кардіоміоцитах у відповідь на збільшення тиску наповнення шлуночків та біохімічний стрес міокарда [185]. Завдяки тривалому періоду напіввиведення NT-proBNP є зручним біомаркером для лабораторної діагностики.

Отже, NT-proBNP (N-термінальний фрагмент мозкового натрій-уретичного пептиду типу B) є важливим біомаркером для діагностики та прогнозування серцево-судинних захворювань, особливо серцевої недостатності. Його використання широко розповсюджене у клінічній практиці завдяки високій чутливості та специфічності.

Діагностичне значення NT-proBNP: в першу чергу, цей пептид є «золотим стандартом» для підтвердження діагнозу гострої та хронічної серцевої недостатності [194]. Порогові значення можуть варіюватися залежно від віку та ниркової функції. Також NT-proBNP має діагностичну цінність при гострому коронарному синдромі, а його підвищений рівень корелює із тяжкістю ішемії міокарду та ризиком несприятливих наслідків у вигляді формування серцевої недостатності зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка [197]. Інші стани: NT-proBNP також використовується для оцінки прогнозу при легеневій гіпертензії, клапанних вадах серця, сепсисі та хронічній нирковій недостатності [218], але дуже зрідка під час вагітності.

Як ми вже зазначали вище, зміни концентрацій даного пептиду активно вивчаються при різних захворюваннях серцево-судинної системи. Так, при ревматичній хворобі серця, особливо у пацієнтів молодого віку з ревматоїдним артритом, спостерігається підвищення рівня NT-proBNP. Дослідження показали, що у 54,8% таких пацієнтів рівень NT-proBNP перевищує 300 пг/мл, а у 19,3% – понад 1000 пг/мл. Це підвищення корелює із активністю захворювання та наявністю атеросклеротичних змін у судинах міокарду [287].

Фактори, що впливають на рівень NT-proBNP, поділяються на фізіологічні та патологічні. До фізіологічних факторів належать: вік, стать, маса тіла. Серед патологічних факторів необхідно відзначити такі, як: ниркова недостатність, гіпертрофія лівого шлуночка, анемія тощо. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента, бета-блокатори, діуретики можуть змінювати рівень NT-proBNP [291, 292, 293].

NT-proBNP має переваги над іншими біомаркерами, такими як BNP, завдяки більшій стабільності в сироватці та меншій чутливості до змін у короткостроковій перспективі [273]. Тому даний пептид можна вважати перспективним діагностичним маркером стану міокарду. Регулярний моніторинг рівня NT-proBNP дозволяє оцінювати ефективність терапії серцевої недостатності та прогнозувати ризик повторної госпіталізації та смерті [249].

У випадках міокардиту, запального захворювання серцевого м'язу, рівні NT-proBNP також можуть бути підвищеними. Це пов'язано з ураженням міокарда та розвитком серцевої недостатності. Зміни результатів додаткових методів обстеження серця, зокрема, ехокардіографії та магнітно-резонансної томографії серця, свідчать про зменшення фракції викиду лівого шлуночка, корелюють із підвищеними рівнями серцевого пептиду NT-proBNP [287].

При ішемічній хворобі серця рівень NT-proBNP може відобразити ступінь ішемії та ризик розвитку серцевої недостатності. Підвищені концентрації NT-proBNP корелюють із вираженістю ішемії кардіоміоцитів і збільшенням ймовірності формування стійкої серцевої недостатності [292]. У пацієнтів із артеріальною гіпертензією підвищення рівня NT-proBNP може свідчити про перевантаження тиском і розвиток гіпертрофії лівого шлуночка. Це підвищення асоціюється з ризиком розвитку серцевої недостатності та інших ускладнень [293].

Більшість авторів погоджуються, що моніторинг рівнів NT-proBNP є важливим для оцінки стану пацієнтів із різними серцевими захворюваннями і дозволяє своєчасно виявляти патологічні зміни та коригувати лікування. Проте окремо слід зупинитися на станах, які змінюють рівні NT-proBNP, не будучи

при цьому явно патологічними. Серед таких станів у пацієнтів жіночої статі значне місце посідає вагітність. Існують ускладнення, характерні виключно для вагітності, але які можуть викликати зміни концентрацій в плазмі крові NT-proBNP на постійній основі, і перше місце серед цих ускладнень посідає прееклампсія. Водночас, у сучасній науковій літературі вкрай мало інформації про зміни концентрації NT-proBNP у плазмі крові жінок під час вагітності та при пов'язаних із вагітністю патологічних станах, зокрема, при прееклампсії. Наше дослідження мало на меті заповнити цю прогалину.

Отримані нами результати свідчать про наступне. У жінок з прееклампсією відмічається підвищений синтез кардіоміоцитами вивченого нами пептиду NT-proBNP. Це, як ми вважаємо, відбувається завдяки декільком факторам. По-перше, при прееклампсії відбувається збільшення ударного об'єму серця завдяки підвищенню симпато-адреналової стимуляції міокарду [195, 196, 197]. По-друге, при зазначеному патологічному стані, збільшується периферійний опір судин, що збільшує пост-навантаження на серцевий м'яз вагітної жінки. Якщо врахувати зміни функції нирок, характерні для прееклампсії, а саме, збільшення синтезу ангіотензину II на тлі активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, то стає зрозумілим, що вазоконстрикція в організмі вагітної з прееклампсією внаслідок вказаних патологічних змін посилюється, викликаючи вторинне збільшення синтезу NT-proBNP кардіоміоцитами [94, 105].

Слід взяти до уваги, що прееклампсія тісно асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, що впливає на баланс між вазодилататорами та вазоконстрикторами. Зокрема, спостерігається підвищення рівня розчинного Fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1), який є антагоністом ендотеліального фактора росту судин (VEGF). Це призводить до зниження біодоступності VEGF, що негативно впливає на ендотеліальну функцію та може сприяти розвитку гломерулярного ендотеліозу - характерного ураження нирок при прееклампсії [110]. Цей патофізіологічний механізм також посилює системну вазоконстрикцію, збільшуючи пост-навантаження на міокард, викликаючи

зростання тиску в лівому шлуночку та, відповідно, синтез кардіоміоцитами NT-proBNP [95].

Наші результати ультразвукового дослідження серця в цілому підтверджуються наведеними вище даними інших авторів. Так, нами було чітко встановлено, наступне: ультразвукове дослідження серця виявило вірогідне потовщення міжшлуночкової перетинки у жінок із прееклампсією – $0,95 \pm 0,07$ мм, порівняно з $0,84 \pm 0,08$ мм у контролі ($p = 0,005$). Беручи до уваги виявлене нами підвищення рівня NT-proBNP в крові вагітних з прееклампсією, слід зазначити, що при прееклампсії зміни в серцево-судинній системі жінок є значно більш вираженими, ніж звикли думати більшість лікарів до цього.

Можна обґрунтовано припустити, що зміна рівня NT-proBNP, а саме, підвищення його концентрації в плазмі крові у вагітних жінок з прееклампсією, порівняно зі здоровими вагітними жінками, є надзвичайно важливим біохімічним маркером – індикатором не тільки стану кардіоміоцитів, але і напруження компенсаторних систем всього організму вагітної, в тому числі погіршення скоротливої здатності міокарда, що викликано прееклампсією.

Як вже було сказано, N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) є біомаркером, який відображає стан серцево-судинної системи, в першу чергу серцевого м'яза. Під час вагітності рівні NT-proBNP можуть змінюватися залежно від фізіологічних та патологічних станів. Дослідження показали, що у вагітних із вродженими вадами серця та серцевою недостатністю спостерігається зниження показників обміну заліза, таких як сироваткове залізо та феритин. Це супроводжується підвищенням рівня NT-proBNP, що свідчить про погіршення стану серцево-судинної системи та можливість виникнення акушерських і перинатальних ускладнень [195]. Ми вважаємо, що ця інформація підтверджує отримані нами дані, адже, окрім підвищення рівня серцевого пептиду NT-proBNP, ми виявили статистично значущі зниження рівнів гемоглобіну та гематокриту в групі пацієток, чия вагітність ускладнилась прееклампсією, що ми розцінюємо в цілому, як несприятливу клінічну ознаку.

Щодо впливу материнського NT-proBNP на стан плода, нами не було знайдено релевантних літературних джерел, які б описували подібну патофізіологічну взаємодію. Втім, відомо, що у плодів з анемією спостерігається підвищення рівня NT-proBNP понад 10 000 нг/л, особливо при водянці плода. Цей показник прямо корелює зі ступенем тяжкості анемії та дисфункцією міокарда. Після серії внутрішньоутробних гемотрансфузій рівень NT-proBNP нормалізується, що може свідчити про адаптацію серцевої діяльності в умовах скоригованої хронічної анемії [196].

У аспекті стану плода надзвичайно важливими є наші дані. Ми встановили наявність помірної негативної кореляції між вивченим показником NT-proBNP та оцінкою біофізичного профілю плода в групі жінок із преєклампсією ($r = -0,41$, $p = 0,009$) та наявність сильної негативної кореляції між показником NT-proBNP та масою плода при народженні ($r = -0,71$, $p = 0,006$). Отже, підвищення рівня даного пептиду, що, як відомо, є ознакою погіршення стану серцево-судинної системи матері, є клінічно значимим маркером погіршення стану плода як в контексті його самопочуття на даний момент (знижується показник біофізичного профілю плода), так і стосовно прогнозування його стану до кінця вагітності (уповільнюється набір маси тіла плодом).

На сьогоднішній день особливий інтерес викликають біомаркери, що відображають патофізіологічні зміни, які відбуваються ще до появи симптомів преєклампсії, дозволяючи здійснювати ранню стратифікацію ризику. І тут NT-proBNP має важливу перевагу – він дозволяє не лише оцінити ступінь кардіального навантаження, а й прогнозувати ризики розвитку серцевої недостатності у післяпологовому періоді [197].

Результати дослідження свідчать про наявність виражених змін у структурно-функціональному стані міокарда у пацієток із ранньою помірною преєклампсією. Ехокардіографічний аналіз виявив суттєве збільшення товщини задньої стінки та міжшлуночкової перетинки лівого шлуночка як у систолу, так і в діастолу, у порівнянні з контрольною групою здорових вагітних. Подібні

зміни можуть бути розцінені як прояви початкового ремоделювання серцевого м'яза, характерного для формування легкої концентричної гіпертрофії міокарда, яка розвивається на тлі підвищеного гемодинамічного навантаження, властивого прееклампсії.

Одним із провідних інтегральних показників насосної функції серця є фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). У даному дослідженні встановлено, що середній показник ФВЛШ у жінок із прееклампсією був вірогідно нижчим (на 6,5%) порівняно з контрольною групою, що свідчить про наявність початкових порушень систолічної функції серця. Це узгоджується з патофізіологічною моделлю ремоделювання міокарда, коли на ранніх етапах гіпертрофічних змін спостерігається збережена, але вже напружена функція лівого шлуночка, а подальше прогресування може призвести до субклінічної дисфункції.

Вивчення взаємозв'язків між концентрацією N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та ехокардіографічними і електрокардіографічними параметрами показало наявність певних кореляційних закономірностей. У групі пацієток із прееклампсією виявлено слабку позитивну кореляцію між рівнем NT-proBNP у плазмі крові та товщиною міжшлуночкової перетинки в діастолу ($r = 0,291$, $p = 0,0093$), що може відображати активацію компенсаторних нейрогуморальних механізмів у відповідь на підвищене навантаження на міокард. Одночасно встановлено слабку негативну кореляцію між рівнем NT-proBNP та інтервалом QT/QTc ($r = -0,21$, $p = 0,001$), що може свідчити про вплив підвищеної секреції натрійуретичних пептидів на електрофізіологічні процеси реполяризації.

У контрольній групі здорових вагітних також простежувались подібні тенденції: показник NT-proBNP помірно корелював із товщиною задньої стінки лівого шлуночка в діастолу ($r = 0,312$, $p = 0,0089$), а також виявлена слабка негативна кореляція між рівнем NT-proBNP та інтервалом QT/QTc ($r = -0,205$, $p = 0,02$). Ці дані свідчать, що навіть при фізіологічному перебігу вагітності

рівень NT-proBNP може відображати адаптивні зміни серцево-судинної системи, а при преєклампсії – набуває вираженішого діагностичного значення.

Узагальнення отриманих результатів дозволяє стверджувати, що у вагітних із ранньою помірною преєклампсією спостерігаються структурно-функціональні зміни міокарда, характерні для початкової гіпертрофії лівого шлуночка. Збільшення товщини стінок і міжшлуночкової перетинки, зниження фракції викиду, а також характерні зміни на ЕКГ (подовження інтервалів PR, QRS, QT і збільшення тривалості зубців P і T) свідчать про порушення процесів деполяризації та реполяризації кардіоміоцитів.

Комплексна оцінка NT-proBNP у поєднанні з ехокардіографічними та електрокардіографічними показниками має високу діагностичну цінність для раннього виявлення ремоделювання лівого шлуночка навіть при легкому ступені преєклампсії. Це дозволяє формувати групу підвищеного ризику серед вагітних та породіль щодо розвитку у подальшому хронічної артеріальної гіпертензії та серцево-судинних ускладнень. Відповідно, моніторинг рівня NT-proBNP може бути рекомендований як ефективний інструмент скринінгу та прогнозування порушень кардіальної функції у вагітних із преєклампсією, що має суттєве практичне значення для акушерської та кардіологічної практики.

Встановлено, що рівень NT-proBNP достовірно підвищується у вагітних із преєклампсією у порівнянні зі здоровими жінками. Згідно з отриманими даними, середній рівень NT-proBNP у дослідній групі був в 2,48 рази вищим за аналогічний показник у контрольній групі. Це підвищення статистично значуще ($p < 0,05$) та свідчить про активацію нейрогуморальних механізмів у відповідь на перевантаження тиском і об'ємом, характерне для преєклампсії. Біологічна роль NT-proBNP полягає у відображенні напруження стінок серця, особливо лівого шлуночка, тому його рівень є показником прихованої серцевої дисфункції.

Цей маркер має перевагу над іншими біохімічними показниками, оскільки реагує ще до клінічного прояву серцевої недостатності, не залежить від ступеня гіпертензії, і водночас, корелює з функціональними змінами у

серцевому м'язі. Таким чином, NT-proBNP може розглядатися як предиктор не лише серцевих ускладнень, але й тяжкості прееклампсії загалом.

Ехокардіографічне обстеження виявило, що у пацієток із підвищеним рівнем NT-proBNP спостерігались морфофункціональні зміни серця – гіпертрофія лівого шлуночка, тенденція до зниження фракції викиду, розширення порожнини лівого шлуночка. Такі дані свідчать про ранні прояви діастолічної дисфункції та підтверджують тісний зв'язок між NT-proBNP та структурно-функціональним станом міокарда.

Ці зміни є клінічно важливими, оскільки саме серцева недостатність є одним із головних ускладнень при тяжкому перебігу прееклампсії та провідною причиною материнської смертності у таких випадках.

У жінок із прееклампсією, окрім підвищеного рівня NT-proBNP, виявлено значуще зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, що може свідчити про гемодилуцію – фізіологічний стан, який ускладнюється при розвитку прееклампсії. Поряд із цим спостерігалось підвищення індексу маси тіла, що може виступати як незалежний фактор ризику розвитку кардіальної недостатності й прееклампсії. Дані зміни супроводжувалися клінічно значимими порушеннями показників артеріального тиску, зокрема систолічною та діастолічною гіпертензією.

Паралельно зі серцевими змінами, у матері спостерігались порушення фето-плацентарного кровообігу. У жінок із високим рівнем NT-proBNP були виявлені ознаки плацентарної дисфункції: підвищення індексу резистентності в артерії пуповини, що свідчить про порушення трансплацентарного кровотоку. Це узгоджується з даними про те, що прееклампсія супроводжується загальним вазоспазмом і плацентарною ішемією.

Отримані результати демонструють, що погіршення стану плода та розвиток внутрішньоутробної гіпоксії можуть бути опосередковані як системною гіпертензією у матері, так і серцевою недостатністю, що підтверджує мультифакторну природу ускладнень при прееклампсії.

Аналіз акушерського анамнезу показав, що жінки з прееклампсією мали частіше ускладнені попередні вагітності, більше число пологів, а також більший індекс маси тіла порівняно з контрольною групою. Ці фактори впливали як на рівень NT-proBNP, так і на перебіг прееклампсії загалом, що свідчить про кумулятивний ефект репродуктивного та метаболічного навантаження на серцево-судинну систему жінки.

Отримані дані обґрунтовують включення NT-proBNP як скринінгового маркера в алгоритми спостереження вагітних групи ризику. Його визначення дозволяє здійснювати:

- раннє виявлення прихованої серцевої недостатності;
- прогнозування ускладнень вагітності;
- оцінку тяжкості прееклампсії;
- моніторинг ефективності профілактичних та терапевтичних заходів.

Важливо підкреслити, що NT-proBNP є неінвазивним, швидким у визначенні та високоспецифічним біомаркером, що робить його доцільним для застосування навіть в амбулаторній ланці на етапі жіночої консультації.

Наша патогенетична схема ролі N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) при прееклампсії, що наведена в розділі 5, відображає взаємозв'язок між порушеннями плацентарної перфузії, системною ендотеліальною дисфункцією та змінами функціонального стану серцево-судинної системи матері. Представлена модель, на нашу думку, демонструє послідовний ланцюг патофізіологічних процесів, що призводять до підвищення концентрації NT-proBNP у плазмі крові вагітної та пояснюють його діагностичне і прогностичне значення при гіпертензивних ускладненнях вагітності.

Початковою ланкою патогенезу прееклампсії є порушення плацентації, що виникає внаслідок неповної інвазії трофобласта у спіральні артерії матки. У нормі під час ранньої вагітності відбувається трансформація цих судин у низькоопірні канали, що забезпечують адекватний кровоплин у матково-плацентарному комплексі. При прееклампсії цей процес порушується, що

призводить до збереження високого судинного опору, гіперфузії плаценти та розвитку хронічної плацентарної ішемії. У відповідь на гіпоксію плацента починає продукувати широкий спектр біологічно активних факторів, зокрема антиангіогенні молекули та прозапальні медіатори, які потрапляють у системний кровотік матері.

Подальшим етапом є формування системної ендотеліальної дисфункції, що є ключовим патогенетичним механізмом преєклампсії. Порушення функції ендотелію супроводжується зниженням продукції вазодилататорів, підвищенням судинного тонуусу та активацією коагуляційних механізмів. Унаслідок цього розвивається генералізований вазоспазм і зростає системний судинний опір, що призводить до підвищення артеріального тиску та порушення мікроциркуляції в різних органах і тканинах.

Зростання периферичного судинного опору та підвищення артеріального тиску створюють значне гемодинамічне навантаження на серцево-судинну систему матері. Серце змушене працювати в умовах підвищеного післянавантаження, що поступово призводить до функціональної перебудови міокарда. У таких умовах відбувається кардіальне перевантаження, яке може проявлятися розвитком концентричної гіпертрофії стінок лівого шлуночка, змінами діастолічної функції та тенденцією до зниження фракції викиду.

Відповіддю кардіоміоцитів на підвищене навантаження є активація синтезу натрійуретичних пептидів, зокрема мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та його неактивного фрагмента – NT-proBNP. Ці пептиди синтезуються переважно у шлуночках серця та вивільняються у кров у відповідь на розтягнення стінок міокарда та підвищення внутрішньосерцевого тиску. Основними фізіологічними ефектами натрійуретичних пептидів є стимуляція натрійурезу та діурезу, зниження системного судинного опору та гальмування активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Таким чином, підвищення рівня NT-proBNP можна розглядати як компенсаторну реакцію організму на підвищене гемодинамічне навантаження.

У контексті преєклампсії підвищення концентрації NT-proBNP відображає ступінь кардіального стресу, що виникає внаслідок поєднання артеріальної гіпертензії, вазоспазму та порушення системної гемодинаміки. Зростання рівня цього біомаркера, як вже неодноразово згадувалося вище, часто супроводжується структурними змінами міокарда, зокрема ремоделюванням лівого шлуночка, збільшенням товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки, а також тенденцією до зниження скоротливої функції серця, що показано нашими дослідженнями. Ці зміни можуть формуватися навіть за відсутності клінічних проявів серцевої недостатності, що свідчить про можливість використання NT-proBNP як раннього маркера субклінічної кардіальної дисфункції.

Паралельно з кардіоваскулярними змінами відбувається поглиблення плацентарної недостатності, що зумовлене поєднанням судинного спазму, порушення мікроциркуляції та ендотеліальної дисфункції. У результаті знижується ефективність матково-плацентарного кровообігу, що негативно впливає на транспорт кисню та поживних речовин до плода. Клінічними наслідками цих процесів можуть бути затримка внутрішньоутробного росту плода, зниження маси тіла новонародженого та інші перинатальні ускладнення.

Таким чином, запропонована нами патогенетична схема демонструє, що підвищення рівня NT-proBNP є інтегральним відображенням системних порушень гемодинаміки та функціонального стану серця при преєклампсії. Концентрація цього пептиду корелює з тяжкістю перебігу захворювання, ступенем кардіального перевантаження та вираженістю плацентарної дисфункції. Саме тому NT-proBNP розглядається як перспективний біомаркер для оцінки кардіоваскулярного ризику, прогнозування ускладнень та оптимізації моніторингу вагітних із преєклампсією. У практичному аспекті включення визначення рівня NT-proBNP до комплексного обстеження вагітних з преєклампсією може сприяти ранньому виявленню функціональних змін серцево-судинної системи, своєчасному посиленню моніторингу та підвищенню ефективності профілактики тяжких материнських і перинатальних

ускладнень. Таким чином, NT-proBNP може розглядатися не лише як лабораторний показник, але й як важливий компонент інтегрованої патогенетично обґрунтованої моделі ведення вагітних із преєклампсією.

Нами пропонується алгоритм профілактики преєклампсії з урахуванням рівнів NT-proBNP. Забір крові на вказаний пептид у жінок групи ризику пропонується виконувати в терміні 26 тижнів, оскільки на цей термін вагітності припадає збільшення навантаження на міокард, що зумовлене гемодилуцією під час вагітності.

Запропонований алгоритм профілактики преєклампсії ґрунтується на принципі ранньої стратифікації ризику розвитку гіпертензивних розладів вагітності з урахуванням клінічних факторів ризику та визначення рівня N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Використання цього біомаркера дозволяє оцінити ступінь навантаження на серцево-судинну систему вагітної ще на ранніх етапах гестації або навіть на етапі планування вагітності, що створює передумови для своєчасного впровадження профілактичних заходів. Однак в цьому випадку слід завжди пам'ятати про можливу гіпертензію, що існувала до вагітності. Тому першим етапом алгоритму є ідентифікація жінок групи потенційного ризику, що проводиться на етапі планування вагітності або на ранніх термінах гестації. Саме в цей період існує можливість найбільш ефективно вплинути на модифіковані фактори ризику та сформувати індивідуалізовану програму спостереження. Відомо, що розвиток преєклампсії пов'язаний з поєднанням плацентарних, судинних та імунологічних механізмів, унаслідок чого формується системна ендотеліальна дисфункція та порушення адаптаційних змін серцево-судинної системи матері.

На наступному етапі проводиться оцінка факторів ризику розвитку преєклампсії. До основних факторів належать: підвищений індекс маси тіла (понад 30 кг/м²), обтяжений акушерський анамнез (наявність преєклампсії, затримки росту плода та/або інших ускладнень у попередніх вагітностях), а також супутні соматичні захворювання, зокрема патологія серцево-судинної системи. Наявність цих факторів може свідчити про знижену адаптаційну

здатність організму жінки до гемодинамічних змін вагітності та підвищений ризик розвитку плацентарної дисфункції.

Важливим компонентом алгоритму є визначення рівня NT-proBNP у плазмі крові, яке проводиться як важливий інструмент стратифікації ризику. NT-proBNP синтезується кардіоміоцитами у відповідь на підвищення тиску та розтягнення стінок серця, тому його концентрація відображає функціональний стан серцево-судинної системи. У контексті вагітності підвищення рівня цього пептиду може бути маркером підвищеного гемодинамічного навантаження та ранніх ознак кардіальної дисфункції, що потенційно сприяє розвитку гіпертензивних ускладнень. На основі отриманих результатів проводиться розподіл вагітних на дві клінічні категорії: жінки з нормальним рівнем NT-proBNP та жінки з підвищеним рівнем цього біомаркера.

У випадку нормального рівня NT-proBNP вагітна розглядається як пацієнтка зі стандартним рівнем ризику розвитку прееклампсії. Для таких жінок рекомендовано рутинне акушерське спостереження згідно чинних наказів МОЗ, яке включає планові візити до лікаря, контроль артеріального тиску, оцінку маси тіла та регулярний ультразвуковий моніторинг стану плода. Важливим компонентом профілактики є корекція способу життя, зокрема оптимізація маси тіла, збалансоване харчування та адекватна фізична активність. Інша клінічна група представлена вагітними з підвищеним рівнем NT-proBNP, що може свідчити про підвищений кардіоваскулярний ризик. Такі пацієнтки відносяться до групи високого ризику розвитку прееклампсії та серцево-судинних ускладнень, і тому потребують більш інтенсивного медичного спостереження. Алгоритм передбачає посилений контроль артеріального тиску, регулярне кардіологічне обстеження та повторні вимірювання рівня NT-proBNP для оцінки динаміки кардіального навантаження. Крім того, у цієї категорії пацієнток доцільно проводити більш часті інструментальні обстеження серцево-судинної системи, зокрема електрокардіографію та ехокардіографію, які дозволяють оцінити функціональний стан міокарда та своєчасно виявити ознаки ремоделювання

серця або порушення його скоротливої функції. Паралельно здійснюється посилений моніторинг стану плода, що включає регулярне ультразвукове дослідження з доплерометрією та кардіотокографічний контроль.

Таким чином, запропонований алгоритм профілактики прееклампсії передбачає індивідуалізований підхід до ведення вагітності, який базується на поєднанні клінічної оцінки факторів ризику та лабораторного визначення рівня NT-proBNP. Використання цього біомаркера дозволяє більш точно ідентифікувати вагітних із підвищеним ризиком розвитку гіпертензивних ускладнень та своєчасно застосовувати профілактичні заходи. У клінічному аспекті впровадження такого підходу сприяє ранньому виявленню кардіоваскулярної дисфункції у вагітних, підвищенню ефективності спостереження за перебігом вагітності та зниженню частоти тяжких материнських і перинатальних ускладнень, асоційованих з прееклампсією. Отже, визначення рівня NT-proBNP може розглядатися як перспективний компонент комплексної системи профілактики та ранньої діагностики прееклампсії у вагітних групи підвищеного ризику.

Запропонована схема контролю перебігу прееклампсії базується на принципі стратифікації кардіоваскулярного ризику у вагітних з використанням біомаркера N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), який відображає ступінь навантаження на міокард і може слугувати раннім маркером субклінічної серцевої дисфункції. Урахування цього показника дозволяє оптимізувати систему моніторингу стану матері та плода, а також своєчасно визначати необхідність посилення клінічного спостереження або зміни акушерської тактики.

Алгоритм починається з ідентифікації вагітної з клінічними ознаками прееклампсії. На цьому етапі встановлення діагнозу здійснюється відповідно до загальноприйнятих клінічних критеріїв, що включають підвищення артеріального тиску ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) після 20 тижнів вагітності у поєднанні з протеїнурією або іншими проявами органної дисфункції, згідно Наказу МОЗ номер 151 від 24.02.2022 р. Вже згадувалося, що при прееклампсії формується

системна ендотеліальна дисфункція, що супроводжується підвищенням периферичного судинного опору, порушенням плацентарної перфузії та зростанням гемодинамічного навантаження на серцево-судинну систему матері. Саме тому оцінка кардіального стану вагітної є важливим компонентом комплексного спостереження за перебігом даного ускладнення вагітності.

Наступним етапом алгоритму є визначення рівня NT-proBNP у плазмі крові. Як ми вже зазначали, NT-proBNP утворюється в кардіоміоцитах у відповідь на розтягнення стінок шлуночків та підвищення внутрішньосерцевого тиску. Підвищення його концентрації відображає активацію компенсаторних механізмів серцево-судинної системи та може свідчити про розвиток функціональних або структурних змін міокарда. У контексті прееклампсії підвищення рівня NT-proBNP пов'язують із розвитком гіпертензивного навантаження, ремоделюванням міокарда, змінами діастолічної функції серця та можливим формуванням серцевої недостатності.

На основі отриманого результату проводиться стратифікація ризику, яка є ключовим елементом запропонованого алгоритму. Умовно виділяють дві основні клінічні категорії: помірне підвищення рівня NT-proBNP та значне підвищення цього показника (див. схему). У випадку помірного підвищення NT-proBNP, що відповідає відносно нижчому кардіоваскулярному ризику, рекомендується застосування стандартної тактики моніторингу перебігу прееклампсії. Такий підхід включає регулярний контроль артеріального тиску, лабораторну оцінку основних гематологічних та біохімічних показників, а також інструментальне спостереження за станом плода. Особливе значення має проведення ультразвукового дослідження з доплерометрією матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу, що дозволяє своєчасно виявляти ознаки плацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного росту плода. Додатково проводиться кардіотокографічний контроль для оцінки функціонального стану плода та своєчасного виявлення дистресу.

Інша клінічна ситуація характеризується значним підвищенням рівня NT-proBNP, що свідчить про вираженіше кардіальне навантаження та підвищений

ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. У такому випадку алгоритм передбачає посилений кардіо-перинатальний моніторинг. Важливим компонентом є консультація кардіолога, що дозволяє комплексно оцінити стан серцево-судинної системи вагітної та визначити необхідність додаткових діагностичних або лікувальних заходів. Інструментальне обстеження включає електрокардіографію та ехокардіографію, які дозволяють оцінити електрофізіологічні параметри серця, товщину стінок міокарда, фракцію викиду лівого шлуночка та інші показники, що відображають функціональний стан серцевого м'яза. Виявлення змін цих параметрів може свідчити про формування субклінічної або клінічно маніфестної серцевої дисфункції.

Паралельно з оцінкою кардіального стану матері проводиться інтенсивний моніторинг стану плода. Це включає більш часте проведення кардіотокографії, ультразвукових досліджень із доплерометрією (див. схему), а також оцінку біофізичного профілю плода. Такий підхід обґрунтований тим, що підвищення рівня NT-proBNP у матері може відображати не лише кардіальне перевантаження, але й більш виражені порушення плацентарної перфузії, що здатні негативно впливати на розвиток плода.

Завершальним етапом алгоритму є комплексна оцінка стану матері та плода, на підставі якої визначається подальша акушерська тактика. Якщо клінічний стан вагітної залишається стабільним, а показники функціонального стану плода не свідчать про дистрес, можливе продовження вагітності під ретельним медичним наглядом. Така тактика дозволяє збільшити гестаційний вік плода та покращити неонатальні результати. У разі ж погіршення стану матері або плода, зокрема при прогресуванні гіпертензивних розладів, розвитку ознак серцевої недостатності, значному погіршенні плацентарного кровообігу або появі дистресу плода, алгоритм передбачає розгляд питання про дострокове розродження. Рішення щодо терміну та методу розродження приймається мультидисциплінарною командою за участю акушера-гінеколога, кардіолога, анестезіолога та неонатолога з урахуванням гестаційного віку, тяжкості стану матері та прогнозу для плода. Таким чином, запропонована схема контролю

перебігу прееклампсії дозволяє інтегрувати біохімічний маркер NT-proBNP у клінічний алгоритм ведення вагітних із даною патологією. Використання цього показника сприяє більш точній стратифікації кардіоваскулярного ризику, своєчасному виявленню ранніх ознак серцевої дисфункції та оптимізації тактики спостереження і лікування вагітних із прееклампсією. У практичному аспекті це створює передумови для підвищення ефективності профілактики тяжких материнських і перинатальних ускладнень та покращення загальних результатів вагітності.

Підвівши підсумки дослідження, можна стверджувати, що підвищення рівня NT-proBNP є раннім маркером серцевого навантаження, що корелює з тяжкістю прееклампсії та чим важчий ступінь прееклампсії, тим вищий рівень даного маркера. Також було досліджено чіткий зв'язок між NT-proBNP і ехокардіографічними ознаками гіпертрофії та дисфункції лівого шлуночка та виявлено, що NT-proBNP корелює із показниками фето-плацентарної недостатності та може бути предиктором фетального дистресу. Важливо зазначити, що індекс маси тіла та обтяжений акушерський анамнез є факторами ризику підвищення NT-proBNP та тяжкого перебігу прееклампсії. Не менш важливо, що визначення NT-proBNP має важливе прогностичне і практичне значення у веденні вагітних із прееклампсією. NT-proBNP є більш стабільним і точним біомаркером у порівнянні з BNP, тропонінами та іншими показниками, особливо у вагітних. Тому визначення рівня NT-proBNP дозволяє стратифікувати ризики та проводити своєчасне кардіологічне спостереження за жінками після пологів.

ВИСНОВКИ

1. Рівень серцевого пептиду NT-proBNP вірогідно зростає в крові пацієток, вагітність яких ускладнилася прееклампсією, в 2,48 рази, порівняно зі здоровими вагітними жінками. Це, на нашу думку, може свідчити про патологічні зміни в міокарді, зумовлені збільшенням навантаження на серце при розвитку гіпертензії, причиною якої є прееклампсія вагітних.

2. Зниження рівня гемоглобіну ($111,7 \pm 11,1$ г/л, в контрольній групі $119,4 \pm 8,2$ г/л.) та гематокриту ($32,7 \pm 4,2\%$ проти $35,8 \pm 2,3\%$) у вагітних із прееклампсією, що супроводжується зростанням концентрації NT-proBNP в плазмі крові, на нашу думку, може говорити про більш виражену гемодилуцію у таких пацієток, результатом чого є гіпертензія, яка є однією з ознак прееклампсії.

3. Наявність помірної негативної кореляції між показником NT-proBNP в плазмі крові матері та оцінкою біофізичного профілю плода в групі жінок із прееклампсією ($r = -0,41$) та сильної негативної кореляції між тим же біохімічним показником та масою плода при народженні ($r = -0,71$, $p = 0,006$), свідчить про негативний вплив зростання концентрацій NT-proBNP на стан плода та новонародженого при прееклампсії.

4. Індекс маси тіла у жінок, вагітність яких ускладнилась прееклампсією, значно перевищував показники контрольної групи – $31,58 \pm 5,03$ кг/м² у порівнянні з $25,35 \pm 3,53$ кг/м². При вивченні акушерського анамнезу встановлено, що у жінок основної групи вірогідно частіше відмічались прееклампсія під час попередньої вагітності ($p = 0,012$) та затримка росту плода під час попередньої вагітності ($p = 0,04$). Ці дані говорять про негативний вплив надмірної маси тіла і обтяженого акушерського анамнезу на перебіг прееклампсії.

5. У вагітних із ранньою прееклампсією фракція викиду лівого шлуночка була вірогідно (в середньому на 6,5%) нижчою, у порівнянні зі здоровими жінками.

6. Електрокардіографічні ознаки: вірогідні подовження інтервалів PR, QRS, QT та збільшення тривалості зубця P і T, відображають як уповільнення проведення імпульсу в міокарді, так і можливі зміни реполяризаційних процесів на тлі помірної прееклампсії.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

1. На етапі планування вагітності та під час ранніх термінів гестації важливо виявляти жінок групи ризику. Особливу увагу слід приділяти пацієнткам з підвищеним індексом маси тіла (більше 30 кг/м²) та обтяженим акушерським анамнезом (багатократні вагітності та пологи). Таким жінкам рекомендується нормалізація маси тіла до вагітності та посилене спостереження під час вагітності.

2. Рекомендується включити визначення рівня NT-proBNP у плазмі крові, як додатковий біомаркер для оцінки ступеня тяжкості прееклампсії та ризику кардіальних ускладнень у 26 тижнів вагітності. Значне підвищення цього показника (у 2 – 2,5 рази і більше, порівняно з нормою) може свідчити про перевантаження міокарда та потребу в інтенсифікації спостереження, додатково до вимог Наказу МОЗ №151 від 24.01.22р.:

- щоденний самостійний контроль АТ;
- консультація кардіолога, ЕКГ та ЕхоКГ в II та III триместрі;
- контроль рівня NT-proBNP в 30 та 34 тижнів вагітності.

3. У вагітних із прееклампсією необхідно проводити регулярний контроль показників крові, а саме :гемоглобіну та гематокриту, оскільки їх зниження на тлі підвищення NT-proBNP може вказувати на виражену гемодилуцію та погіршення стану. При значному підвищенні рівня NT-proBNP (>2–2,5× норми) рекомендовано госпіталізація та ведення згідно вимог Наказу МОЗ №151 від 24.01.22р. та додатково:

- контроль АТ (кожні 2 години);
- консультація кардіолога, ЕКГ та ЕхоКГ;
- КТГ + доплерометрія (щоденно), фетометрія (за показами) ;
- ЗАК+БАК (щоденно).

4. При виявленні підвищених рівнів NT-proBNP у матері слід посилити контроль за станом плода, оскільки існує негативна кореляція між цим

показником та біофізичним профілем плода, а також масою новонародженого. Це передбачає проведення УЗД 1 раз на 14 днів з щоденною доплерометрією, кардіотокографією та оцінкою біофізичного профілю плода.

5. Вагітним із прееклампсією рекомендується проведення ехокардіографії для оцінки фракції викиду лівого шлуночка. Необхідний регулярний ЕКГ-моніторинг для виявлення змін інтервалів PR, QRS, QT та зубців P і T, що можуть свідчити про порушення провідності та реполяризації міокарда.

6. При виявленні високих рівнів NT-proBNP у поєднанні з електрокардіографічними змінами та зниженням фракції викиду слід розглянути питання про дострокове розродження після досягнення життєздатності плода та проведення профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода, враховуючи ризики для матері та плода. Рішення про термін і метод розродження приймається мультидисциплінарною командою (акушер-гінеколог, кардіолог, анестезіолог, неонатолог).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аксьонова АВ. Атерогенні прогностичні маркери прееклампсії (Аналітичний огляд літератури та власні спостереження). Здоров'я жінки. 2017;6:140-3. doi: [10.15574/HW.2017.122.140](https://doi.org/10.15574/HW.2017.122.140)
2. Аксьонова АВ, Венцківська ІБ, Біла ВВ, Вітовський ЯМ. Прогностична роль генів ліпідного обміну в ризику розвитку прееклампсії. Лікарська справа. 2017;3-4:108-14.
3. Аксьонова АВ. Гістохімічні особливості плаценти в прогнозуванні прееклампсії та її віддалених наслідків. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;2:29-32. doi: [10.11603/24116-4944.2016.2.6850](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2016.2.6850)
4. Андреев ЄВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування серцевої недостатності. Здоров'я України 21 сторіччя. 2021;20:3.
5. Андрійчук ТП, Сенчук АЯ, Мартинова ДА. Діагностика та корекція магнієвого дефіциту у вагітних із обтяженим гінекологічним анамнезом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:38-42. doi: [10.11603/24116-4944.2019.1.10172](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10172)
6. Арістов МА, Мельничук ОМ. Застосування левосимендану порівняно з добутаміном за необхідності інотропної підтримки в пацієнтів з гострою декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю тяжкого ступеня. Український кардіологічний журнал. 2020;27(6):47-60. doi: [10.31928/1608-635X-2020.6.4760](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.6.4760)
7. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2018;6:113-7. doi: [10.15574/HW.2018.132.113](https://doi.org/10.15574/HW.2018.132.113)
8. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Фактори ризику розвитку прееклампсії. Вісник морської медицини. 2018;1:108-14. doi: [10.5281/zenodo.1240781](https://doi.org/10.5281/zenodo.1240781)
9. Бабій НВ, Юзько ОМ. Патогенетичні особливості контролю за перебігом прееклампсії у вагітних та її вплив на серцево-судинну систему

(огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(2):50-7.
doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.9>

10. Бабій НВ. Фактори ризику виникнення преєклампсії у вагітних групи ризику. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):3-5. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1)

11. Барила Ні. Функціональний стан хворих із хронічною серцевою недостатністю при дефіциті вітаміну Д. Art of Medicine. 2019;2:6-13.
doi: [10.21802/artm.2019.2.10.6](https://doi.org/10.21802/artm.2019.2.10.6)

12. Барковський ДЄ. Нейроімунноендокринні маркери прогнозування преєклампсії. Патологія. 2018;15(3):302-8. doi: [10.14739/2310-1237.2018.3.151718](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151718)

13. Березін ОЄ, Петюніна ОВ, Копиця МП. Біомаркери при серцевій недостатності: невирішені питання та майбутні перспективи. Раціональна фармакотерапія. 2019;1-2:5-9.

14. Бисага НЮ, Корчинська ОО, Жултакова С, Адрашчикова Ш, Шлоссеєрова А, Галдунова Г, та ін. Сучасні можливості профілактики преєклампсії у вагітних. Україна. Здоров'я нації. 2018;1(4):123-8.

15. Бисага НЮ, Корчинська ОО. Сучасні методи прогнозування преєклампсії. Проблеми клінічної педіатрії. 2018;2-3:25-34.

16. Бобкович КО, Свиначук ГГ, Каглюк ОС. Гемостатичний дисбаланс у хворих із хронічною серцевою недостатністю та його фітокорекція. В: Матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 Бер 01-02; Тернопіль. Тернопіль: Підручники і посібники; 2018, с. 12-5.

17. Бутенко ЛП. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності та анемії [дисертація]. Київ; 2019. 159 с.

18. Бутенко ЛП, Килихевич СМ, Давидова ЮВ. Роль проангіогенних факторів у формуванні структур плацентарного бар'єру у вагітних із

вродженими вадами серця та анемією. Перинатологія та педіатрія. Україна. 2018;3:27-30. doi: [10.15574/PP.2018.75.27](https://doi.org/10.15574/PP.2018.75.27)

19. Васильєва І. Сучасні підходи щодо профілактики преєклампсії. З турботою про жінку [Інтернет]. 2018[цитовано 2023 Січ 27];6. Доступно: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1525-suchasni-pidkhodi-shchodo-profilaktiki-preeklampsiji.html?Itemid=357>

20. Ващенко ВЛ, Ліхачов ВК, Тарановська ОО. Перебіг вагітності та її завершення у жінок групи високого ризику по виникненню преєклампсії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(1):106-10. doi: [10.31718/2077-1096.20.1.106](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.106)

21. Венцківська ІБ, Аксьонова АВ, Лагода НМ. Морфологічні особливості плаценти при преєклампсії за даними гістохімії. Здоров'я жінки. 2016;6:73-6. doi: [10.15574/HW.2016.112.73](https://doi.org/10.15574/HW.2016.112.73)

22. Венцківська ІБ, Аксьонова АВ, Лагода НМ, Бондаренко НП. Особливості патоморфологічних змін плаценти в залежності від показників ліпідного профілю сироватки крові в жінок з ускладненим преєклампсією перебігом вагітності. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(4):27-31.

23. Венцківська ІБ, Аксьонова АВ, Юзвенко ТЮ. Роль показників ліпідограми протягом вагітності в прогнозуванні ризику розвитку преєклампсії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;5:51-5. doi: [10.22141/2224-0721.5.77.2016.78754](https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.77.2016.78754)

24. Венцківський БМ, редактор. Екстремальні стани в акушерстві та гінекології. Київ; 2017, с. 6-49.

25. Воробей ЛП. Особливості моніторингу стану плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом. Здоров'я жінки. 2017;6:111-4. doi: [10.15574/HW.2017.122.111](https://doi.org/10.15574/HW.2017.122.111)

26. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, Коркушко ОВ, та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Київ; 2017. 68 с.

27. Воронков ЛГ, Березін ОЄ, Жарінова ВЮ, Жебель ВМ, Коваль ОА, Рудик ЮС, та ін. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології. Український кардіологічний журнал. 2019;26(2):11-22. doi: [10.31928/1608-635X-2019.2.1122](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122)

28. Геряк СМ, Гуменна ІЄ, Куценко ВВ. Прогностичні фактори ризику важких ускладнень при артеріальній гіпертензії у вагітних. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;1:21-5.

29. Геряк СМ, Добрянська ВЮ, Добрянський ТО, Корда ІВ, Швед МІ, петренко НВ. Електролітні порушення та їх корекція у вагітних із пролапсом мітрального клапана. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;1:11-9. doi: [10.35278/2664-0767.1\(43\).2019.177813](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(43).2019.177813)

30. Говсеєв ДО. Вагітність та пологи у жінок із прееклампсією на тлі ранньої ендотеліальної дисфункції. Сімейна медицина. 2019;1:123-6. doi: [10.30841/2307-5112.1.2019.172335](https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2019.172335)

31. Говсеєв ДО. Клініко-гемостазіологічні аспекти повторної прееклампсії. Здоров'я жінки. 2016;3:40-2.

32. Говсеєв ДО. Тактика лікувально-профілактичних заходів у жінок з повторною прееклампсією. Здоров'я жінки. 2016;4:63-6.

33. Грабоус О, Кучер А. Клінічний випадок ранньої затримки росту плода та прееклампсії. З турботою про жінку. 2016;3:48-50.

34. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Пак СО, Шевченко ОІ, Сторчак ГВ, Дудко ВЛ. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;1:31-6.

35. Гусєв ВМ, Хапченкова ДС, Мальцева СЄ. Клінічний випадок SARS-CoV-2-асоційованого міокардиту у вагітної. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;2:33-6. doi: [10.15574/HW.2022.159.33](https://doi.org/10.15574/HW.2022.159.33)

36. Давіденко К. Прееклампсія: рекомендації з діагностики та лікування. Український медичний часопис [Інтернет]. 2019[цитовано 2022 Гру 28].

Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/160054/preeklampsiya-rekomendatsiyi-z-diagnostiki-ta-likuvannya>

37. Давіденко К. хронічна та гестаційна артеріальна гіпертензія у вагітних: рекомендації з діагностики та лікування. Український медичний часопис [Інтернет]. 2019[цитовано 2023 Січ 12]. Доступно: https://anest.vn.ua/file/papyshev_08_19.pdf

38. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО. Дисбаланс ангиогенезу як причина розвитку преєклампсії у вагітних із вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності. Діагностика та прогнозування. Український медичний часопис. 2015;1:83-4.

39. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі преєклампсії та шляхи профілактики її виникнення в наступній вагітності. Перинатологія та педіатрія. 2019;2:13-8. doi: [10.15574/PP.2019.78.13](https://doi.org/10.15574/PP.2019.78.13)

40. Дем'яненко АС. Прогнозування та обґрунтування клінічних варіантів перебігу важких форм преєклампсії [автореферат]. Київ; 2020. 19 с.

41. Дзюба ОМ. Плацентарна недостатність у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи (особливості розвитку, ультразвукові та гемодинамічні ознаки). Здоров'я жінки. 2015;2:79-83. doi: [10.15574/HW.2015.98.79](https://doi.org/10.15574/HW.2015.98.79)

42. Жданович ОІ, Коломійченко ТВ, Яроцька ЮО. Особливості стану плода і новонародженого в жінок високого ризику розвитку преєклампсії. Сучасна педіатрія. 2015;7:123-6.

43. Жданович АІ, Коломійченко ТВ, Яроцька ЮО. Процеси ангиогенезу і апоптозу у вагітних з високим ризиком преєклампсії та їх імунологічна обумовленість. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2015;2:17-22.

44. Жебель ВМ, Пашкова ЮП, Сакович ОО, Сивак ВГ. Клінічні та клініко-генетичні аспекти визначення натрійуретичного пептиду у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: здобутки та перспективи. Здоров'я України 21 сторіччя. 2016;1:14-8.

45. Журавльова ЛВ, Кулікова МВ. Біомаркери серцевої недостатності: нові можливості діагностики. Ліки України. 2019;3:10-3. doi: [10.37987/1997-9894.2019.3\(229\).185077](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3(229).185077)

46. Іванов ВП, Савіцька ЮВ. Зміни рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від показників якості життя. Український кардіологічний журнал. 2017;1:59-63.

47. Івчина НА. Серцева недостатність: місце біомаркерів NT-proBNP та sST 2. Word Science. 2019;2(8):40-4. doi: [10.31435/rsglobal_ws/31082019/6636](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31082019/6636)

48. Каримов АХ, Ахмедова ГА. Нужно ли лечить легкую преэклампсию? Репродуктивна ендокринологія. 2017;2:64-6. doi: [10.18370/2309-4117.2017.34.64-66](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.64-66)

49. Кирильчук МЄ, Найштетік ЄВ. Рання діагностика преєклампсії шляхом динамічного моніторингу серцевого ритму вагітних. Репродуктивна ендокринологія. 2018;3:32-7. doi: [10.18370/2309-4117.2018.41.32-37](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.41.32-37)

50. Клигуненко ОМ, Марзан ОО. Вплив застосування розчину альбуміну на рівень цитокінів у жінок з преєклампсією в перипартальний період. Український медичний часопис [Інтернет]. 2022[цитовано 2022 Гру 27];3. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/229089/vpliv-zastosuvannya-rozchinu-albuminu-na-riven-tsitokiniv-u-zhinok-z-preeklampsiyeyu-v-peripartalnij-period> doi: [10.32471/umj.1680-3051.149.229089](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.149.229089)

51. Клигуненко ОМ, Марзан ОО. Вплив розчину альбуміну на об'єми водних секторів організму у жінок з преєклампсією. Pain, Anaesthesia and Intensive Care. 2022;1:13-8. doi: [10.25284/2519-2078.1\(98\).2022.256094](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(98).2022.256094)

52. Коваленко ВМ, Долженко ММ, Сичов ОС, Іванів ЮА, Поташев СВ, Груб'як ЛМ. Ехокардіографія при невідкладних серцево-судинних станах: рекомендації Українського товариства кардіологів та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії». Київ; 2018. 82 с.

53. Коваленко ВМ, Медведь ВІ, Долженко ММ, Бешляга ВМ, Носенко НМ, Поташев СВ. Вроджені вади серця і вагітність. Київ: Наукова думка; 2016. 164 с.

54. Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанта залізодефіциту. *Art of Medicine*. 2019;3:39-46. doi: [10.21802/artm.2019.3.11.39](https://doi.org/10.21802/artm.2019.3.11.39)

55. Коломійченко ТВ, Яроцька ЮО. Оптимізований комплекс заходів профілактики прееклампсії, спрямований на корекцію ендотеліальної дисфункції. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015;5:88-92. doi: [10.18370/2309-4117.2015.25.88-92](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2015.25.88-92)

56. Коньков ДГ, Бевз ГВ, Піскун АО, Боднарчук ОВ. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики прееклампсії (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;3:49-61. doi: [10.30841/2708-8731.3.2022.262376](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262376)

57. Коньков ДГ, Булавенко ОВ, Адамчук НВ, Косьяненко СМ, Дан НВ, Рекун ТО, та ін. Особливості персоналізованого підходу до лікування кардіоваскулярної патології під час вагітності. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021;25(3):498-509. doi: [10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-27](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-27)

58. Коньков ДГ, Булавенко ОВ, Дудник ВМ, Буран ВВ. Сучасні аспекти патогенетично обумовленої профілактики прееклампсії. *Перинатологія та педіатрія*. 2016;1:46-9. doi: [10.15574/PP.2016.65.46](https://doi.org/10.15574/PP.2016.65.46)

59. Коньков ДГ, Титаренко НВ, Кукурудза ІЛ. Прееклампсія та еклампсія: у фокусі - інфузійна терапія. *Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія*. 2016;1:46-7.

60. Коробка О. Ведення пацієток із кардіоміопатією або серцевою недостатністю до, під час та після вагітності. *Здоров'я України. Кардіологія. ревматологія. Кардіохірургія*. 2021;3:20-1.

61. Косілова СЄ. Прогнозування розвитку прееклампсії. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(2):9-13. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.02](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.02)

62. Кравчун ПГ, редактор. Сучасна діагностика основних хвороб серцево-судинної системи. Харків; 2016. 227 с.

63. Кузьмин НВ. Рівні ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-1 β і кальциферолу та їхній взаємозв'язок як маркери ендотеліальної дисфункції у вагітних з прееклампсією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10:88-93. doi: [10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600](https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600)

64. Лавринюк ВС, Грейда НБ, Кирпа СЮ. Кардіологічні аспекти диференційованої реабілітації після перенесеної прееклампсії. Молодий вчений. 2016;11:86-9.

65. Лазоришинець ВВ, Давидова ЮВ. Сучасні підходи до ведення вагітності, пологів і лікування жінок з серцево-судинними захворюваннями на тлі серцевої недостатності (клінічні рекомендації). Київ; 2015. 79 с.

66. Лазоришинець ВВ, Сіромаха СО, Руденко КВ, Прокопович ЛМ, Давидова ЮВ, Ліманська АЮ. Життєзагрозливі стани у вагітних із серцево-судинною патологією: мультидисциплінарний підхід. Перинатологія і педіатрія. 2016;1:18-21. doi: [10.15574/PP.2016.65.18](https://doi.org/10.15574/PP.2016.65.18)

67. Лахно ІВ. Прееклампсія: прогнозування, профілактика та лікування [автореферат]. Київ; 2019. 38 с.

68. Лахно ІВ. Сучасні можливості прогнозування та профілактики прееклампсії. За матеріалами конференції. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;2:17-9.

69. Ліманська АЮ. Особливості ведення вагітності і пологів у жінок з вродженими вадами серця згідно з рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів. Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. 2015;4:48-9.

70. Лоскутова Т.О. Диференційований підхід до ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень при прееклампсії вагітних. Лікарська справа. 2019;3:36-42. doi: [10.31640/JVD.3.2019\(5\)](https://doi.org/10.31640/JVD.3.2019(5))

71. Лоскутова Т.О. Плацента-асоційовані ускладнення при прееклампсії вагітних. В: Матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 Бер 01-02; Тернопіль. Тернопіль: Підручники і посібники; 2018, с. 74-5.

72. Лоскутова Т.О. Тактика ведення вагітних групи ризику розвитку прееклампсії. Медичні перспективи. 2015;20(1):62-9.

73. Манасова Г.С., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Вагітність високого ризику: ефективність персоналізованої прегравідарної підготовки та позитивний перинатальний досвід. Репродуктивна ендокринологія. 2021;6:34-41. doi: [10.18370/2309-4117.2021.62.34-41](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.34-41)

74. Мартич А.М., Явір В.С., Спічак К.О., Сокол І.В., Говсеєв Д.О. Еволюція у поглядах на етіопатогенез розвитку прееклампсії. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2019;4:69-74. doi: [10.15574/PP.2019.80.69](https://doi.org/10.15574/PP.2019.80.69)

75. Марущенко Ю.Л. Ендотеліальна дисфункція у вагітних із прееклампсією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;2:130-3. doi: [10.11603/24116-4944.2015.2.4803](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2015.2.4803)

76. Медвідь В.І. Вагітність та її вплив на перебіг серцево-судинних захворювань у матері. За матеріалами конференції. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;2:9-12.

77. Медведь В.І., Жук С.І., Коньков Д.Г., Булашенко О.В., Ткаченко Р.О., Кукуруза І.Л. Тяжка прееклампсія. CALM DOWN - алгоритм дій медичного персоналу. Здоров'я жінки. 2017;10:28-33. doi: [10.15574/HW.2017.126.28](https://doi.org/10.15574/HW.2017.126.28)

78. Мелліна І.М. Гіпертонічна хвороба у вагітних: питання та відповіді. Здоров'я жінки. Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2021;4:5-9.

79. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час

вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2022 № 151 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2022[цитовано 2022 Лис 25]. Доступно: https://moz.gov.ua/uploads/7/35591-dn_151_24_01_2022_dod.pdf

80. Міщук НЄ, Матузок ОЕ. Огляд рекомендацій Європейського товариства кардіологів щодо ведення серцево-судинних захворювань під час вагітності. Ліки України. 2020;1:7-12. doi: [10.37987/1997-9894.2020.1\(237\).214145](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.1(237).214145)

81. Москаленко ВФ, редактор. Біостатистика. Київ: Книга плюс; 2009. 184 с.

82. Осадчий ОІ. Жіноче серце у всі вікові періоди: акушерська кардіологія та кардіохірургія. Український медичний часопис [Інтернет]. 2019[цитовано 2023 Січ 17];4. Доступно: https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2019/04/ZhinocheSerce_new.pdf?upload=

83. Останіна ТГ. Дисфункція ендотелію та ризик кардіоваскулярних ускладнень у жінок, які перенесли прееклампсію. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;14(4):107-11. doi: [10.24061/1727-4338.XIV.4.54.2015.25](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIV.4.54.2015.25)

84. Остафійчук СО, Геращенко СБ, Остафійчук АР. Морфометричне дослідження еритроцитів у вагітних жінок з прееклампсією. Галицький лікарський вісник. 2015;22(2):68-71.

85. Палагнюк ГО, Пашкова ЮП, Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ. Дерматогліфи як скринінговий метод діагностики носійства поліморфних варіантів генів, що кодують сучасні біомаркери, ендотелін-1 та мозковий натрійуретичний пептид. Практикуючий лікар. 2017;4:27-32.

86. Пашинська К. Вродені вади серця: менеджмент вагітності високого ризику. Здоров'я України. Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2020;4:29.

87. Полянська ОС. Лікування серцевої недостатності у вагітних. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(1):64-6. doi: [10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.12)

88. Резніченко ГІ, Бессарабов ЮМ, Потебня ВЮ, Коваленко КІ. Ефективність препарату Біолектра Магнезіум Дірект при лікувально-профілактичних заходах у вагітних з прееклампсією. Здоров'я жінки. 2015;6:105-10. doi: [10.15574/HW.2015.102.105](https://doi.org/10.15574/HW.2015.102.105)

89. Русой НВ. Вплив рівнів серцевого пептиду NT-proBNP на показники крові матері та стан плода при ранній прееклампсії вагітних. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;15(1):43-50. doi: [10.24061/1727-0847.24.1.2025.07](https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.07)

90. Русой НВ, Бербець АМ. Вплив акушерського анамнезу та індексу маси тіла на рівень серцевого пептиду NT-proBNP в крові матері при ранній прееклампсії вагітних. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;50(4):2507-14. doi: [10.52058/2786-4952-2025-4\(50\)-2507-2514](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-4(50)-2507-2514)

91. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Сучасні маркери прогнозування прееклампсії. Здоров'я жінки. 2019;10:77-91. doi: [10.15574/HW.2019.146.77](https://doi.org/10.15574/HW.2019.146.77)

92. Савченко СС, Жданович ОІ, Коломійченко ТВ, Рогава ІВ. Стан плода і новонародженого у жінок з прееклампсією та вагітністю після ДРТ. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;1:89-94. doi: [10.35278/2664-0767.1\(43\).2019.178100](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(43).2019.178100)

93. Садов'як ІД, Артьоменко ВВ, Дубосарська ЮО, Жилка НЯ, Жук СІ, Камінський ВВ, та ін. Гіпертензивні розлади у вагітних. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2021. 77 с.

94. Сиволап ВД, Земляний ЯВ, Лашкур ДА. Гендерні особливості структурно-функціональних змін серця, рівнів копептину та NTproBNP у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда за наявності легеневої гіпертензії. Запорізький медичний журнал. 2021;23(4):480-4. doi: [10.14739/2310-1210.2021.4.232576](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.232576)

95. Тащук ВК, Нестеровська РА, Калараш ВО. Особливості гематологічних індексів у пацієнтів із серцевою недостатністю в сучасній клінічній практиці. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(4):75-80. doi: [10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.11](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.11)

96. Фролова НО, Тезіков ЮВ, Ліпатов ІС. Обґрунтування вибору ангіопротектора діосміну як профілактичного агента прееклампсії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:40-3. doi: [10.30841/2708-8731.1.2021.229710](https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229710)

97. Хиць АР. Артеріальна гіпертензія вагітних: рекомендації ESC/ESH 2020. Український медичний часопис [Інтернет]. 2020[цитовано 2023 Січ 11];1. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/170792/arterialna-gipertenziya-vagitnih-rekomendatsiyi-esc-esh-2020>

98. Хміль СВ, Маланчук ЛМ, Франчук УЯ. Преконцепційний відбір жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. 2019;2:98-102. doi: [10.11603/24116-4944.2019.2.10911](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10911)

99. Целуйко ВЙ, Бен Салем Ф, Матузок ОЕ. Рівень NT-proBNP як предиктор розвитку фібриляції передсердь у хворих на гострий коронарний синдром. Медицина невідкладних станів. 2019;2:101-7. doi: [10.22141/2224-0586.2.97.2019.161650](https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.97.2019.161650)

100. Целуйко ВЙ, Лук'яненко АО, Яковлева ЛМ. Клініко-функціональна характеристика госпіталізованих хворих із серцевою недостатністю у повсякденній клінічній практиці. Український кардіологічний журнал. 2020;27(6):41-6. doi: [10.31928/1608-635X-2020.6.4146](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.6.4146)

101. Шатилович КЛ. Моніторинг системи мати-плацента-плід при прееклампсії. Лікарська справа. 2017;8:95-103.

102. Швед МІ, Липовецька СЙ, Геряк СМ, Корда ІВ, Добрянська ВЮ. Сучасні підходи до ведення вагітних жінок із серцево-судинними захворюваннями з врахуванням оновлених рекомендацій Європейського кардіологічного товариства, 2018-2019 рр. В: Корда ММ, Геряк СМ, Швед МІ, редактори. Матеріали Всеукр. міждисципл. наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2020 Лют 27-28; Тернопіль. Тернопіль: Підручники і посібники; 2020, с. 3-13.

103. Щербина МО, Липко ОП, Диннік ОО, Аралов ОМ. Лікувальна тактика у вагітних, роділь та породіль із захворюваннями серцево-судинної системи, захворюваннями крові та тромботичними ускладненнями. Харків; 2018. 28 с.

104. Abdel Razik M, Mostafa A, Taha S, Salah A. Combined Doppler ultrasound and platelet indices for prediction of preeclampsia in high-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(24):4128-32. doi: [10.1080/14767058.2018.1481953](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1481953)

105. Abeysekera JB, Gyenes DL, Atallah J, Robertson CMT, Bond GY, Rebeyka IM, et al. Fetal Umbilical Arterial Pulsatility Correlates With 2-Year Growth and Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol.* 2021;37(3):425-32. doi: [10.1016/j.cjca.2020.06.024](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.06.024)

106. Ackerman CM, Platner MH, Spatz ES, Illuzzi JL, Xu X, Campbell KH, et al. Severe cardiovascular morbidity in women with hypertensive diseases during delivery hospitalization. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019[cited 2022 Dec 27];220(6):582. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937819303515> doi: [10.1016/j.ajog.2019.02.010](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.010)

107. Afari HA, Davis EF, Sarma AA. Echocardiography for the Pregnant Heart. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Jan 10];23(8):55. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8160078/pdf/11936_2021_Article_930.pdf doi: [10.1007/s11936-021-00930-5](https://doi.org/10.1007/s11936-021-00930-5)

108. Al Hamayel NA, Baghlaf H, Blakemore K, Crino JP, Burd I. Significance of abnormal umbilical artery Doppler studies in normally grown fetuses. *Matern Health Neonatol Perinatol* [Internet]. 2020[cited 2022 Dec 22];6:1. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033920/pdf/40748_2020_Article_115.pdf doi: [10.1186/s40748-020-0115-7](https://doi.org/10.1186/s40748-020-0115-7)

109. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* [Internet].

2017[cited 2023 Jan 10];19(8):61. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5916784/pdf/nihms960604.pdf> doi:
[10.1007/s11906-017-0757-7](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0757-7)

110. Ambrožič J, Lučovnik M, Prokšelj K, Toplišek J, Cvijić M. Dynamic changes in cardiac function before and early postdelivery in women with severe preeclampsia. *J Hypertens.* 2020;38(7):1367-74. doi:
[10.1097/HJH.0000000000002406](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002406)

111. Andraweera PH, Gatford KL, Care AS, Bianco-Miotto T, Lassi ZS, Dekker GA, et al. Mechanisms linking exposure to preeclampsia in utero and the risk for cardiovascular disease. *J Dev Orig Health Dis.* 2020;11(3):235-42. doi:
[10.1017/S2040174420000094](https://doi.org/10.1017/S2040174420000094)

112. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 24];9:973. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6068263/pdf/fphys-09-00973.pdf>
doi: [10.3389/fphys.2018.00973](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00973)

113. Arnott C, Patel S, Hyett J, Jennings G, Woodward M, Celermajer DS. Women and Cardiovascular Disease: Pregnancy, the Forgotten Risk Factor. *Heart Lung Circ.* 2020;29(5):662-7. doi: [10.1016/j.hlc.2019.09.011](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.09.011)

114. Badenoosh B, Yazdani S, Hossieni Gohar S, Mehdizadeh Tourzani Z, Kabir K, Bakhtiyari M. Comparison of echocardiographic findings in women with late preeclampsia and healthy pregnant women: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Jan 04]:1-6. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2021.1949707> doi:
[10.1080/14767058.2021.1949707](https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1949707)

115. Balaceanu A. B-type natriuretic peptides in pregnant women with normal heart or cardiac disorders. *Med Hypotheses.* 2018;121:149-51. doi:
[10.1016/j.mehy.2018.09.034](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.09.034)

116. Balogun OA, Khanagura RK, Kregel HR, Amro FH, Sibai BM, Chauhan SP. Preterm Preeclampsia with Severe Features: Composite Maternal and Neonatal

Morbidities Associated with Fetal Growth Restriction. *Am J Perinatol*. 2018;35(8):785-90. doi: [10.1055/s-0037-1617456](https://doi.org/10.1055/s-0037-1617456)

117. Barrett PM, McCarthy FP, Evans M, Kublickas M, Perry IJ, Stenvinkel P, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of chronic kidney disease: A Swedish registry-based cohort study. *PLoS Med* [Internet]. 2020[cited 2023 Jan 05];17(8):e1003255. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428061/pdf/pmed.1003255.pdf> doi: [10.1371/journal.pmed.1003255](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003255)

118. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;49:53-65. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009)

119. Bassily E, Bell C, Verma S, Patel N, Patel A. Significance of Obstetrical History with Future Cardiovascular Disease Risk. *Am J Med*. 2019;132(5):567-71. doi: [10.1016/j.amjmed.2018.11.029](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.11.029)

120. Behjat Sasan S, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E. The Effects of Vitamin D Supplement on Prevention of Recurrence of Preeclampsia in Pregnant Women with a History of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* [Internet]. 2017[cited 2023 Jan 10];2017:8249264. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5585545/pdf/OGI2017-8249264.pdf> doi: [10.1155/2017/8249264](https://doi.org/10.1155/2017/8249264)

121. Bello NA, Merz CNB, Brown H, Davis MB, Dickert NW, El Hajj SC, et al. Diagnostic Cardiovascular Imaging and Therapeutic Strategies in Pregnancy: JACC Focus Seminar 4/5. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(14):1813-22. doi: [10.1016/j.jacc.2021.01.056](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.056)

122. Bergman L, Nordlöf-Callbo P, Wikström AK, Snowden JM, Hesselman S, Edstedt Bonamy AK, et al. Multi-Fetal Pregnancy, Preeclampsia, and Long-Term Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;76(1):167-75. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14860](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14860)

123. Bonnet MP, Garnier M, Keita H, Compère V, Arthuis C, Raia-Barjat T, et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. *Anaesth Crit*

Care Pain Med [Internet]. 2021[cited 2022 Dec 22];40(5):100901. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352556821001053?via%3Di> doi: [10.1016/j.accpm.2021.100901](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100901)

124. Borhart J, Palmer J. Cardiovascular Emergencies in Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(2):339-50. doi: [10.1016/j.emc.2019.01.010](https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.01.010)

125. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers MJJM, Geerts L, van Kuijk SMJ, et al. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):196-204. doi: [10.1002/uog.17534](https://doi.org/10.1002/uog.17534)

126. Brener A, Briller J. Cardiovascular Testing and Imaging in Pregnant Women. *Cardiol Clin.* 2021;39(1):21-32. doi: [10.1016/j.ccl.2020.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.09.003)

127. Brener A, Lewnard I, Mackinnon J, Jones C, Lohr N, Konda S, et al. Missed opportunities to prevent cardiovascular disease in women with prior preeclampsia. *BMC Women's Health* [Internet]. 2020[cited 2023 Jan 24];20:217. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12905-020-01074-7.pdf> doi: [10.1186/s12905-020-01074-7](https://doi.org/10.1186/s12905-020-01074-7)

128. Bright RA, Lima FV, Avila C, Butler J, Stergiopoulos K. Maternal Heart Failure. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021[cited 2022 Dec 07];10(14):e021019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8483466/pdf/JAH3-10-e021019.pdf> doi: [10.1161/jaha.121.021019](https://doi.org/10.1161/jaha.121.021019)

129. Briller JE, Mogos MF, Muchira JM, Piano MR. Pregnancy Associated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Risk Factors and Maternal Morbidity. *J Card Fail.* 2021;27(2):143-52. doi: [10.1016/j.cardfail.2020.12.020](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.12.020)

130. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, Vogelvang TE, Lely AT, Franx A, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018;125(13):1642-54. doi: [10.1111/1471-0528.15394](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15394)

131. Brown HL, Smith GN. Pregnancy Complications, Cardiovascular Risk Factors, and Future Heart Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(3):487-95. doi: [10.1016/j.ogc.2020.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.04.009)

132. Buddeberg BS, Sharma R, O'Driscoll JM, Kaelin Agten A, Khalil A, Thilaganathan B. Cardiac maladaptation in term pregnancies with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:198-203. doi: [10.1016/j.preghy.2018.06.015](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.015)

133. Burgess A, Feliu K. Women's Knowledge of Cardiovascular Risk After Preeclampsia. *Nurs Womens Health.* 2019;23(5):424-32. doi: [10.1016/j.nwh.2019.07.001](https://doi.org/10.1016/j.nwh.2019.07.001)

134. Bustan-Nahumson M, Bornstein S, Feldstein O, Levy M, Schreiber L, Bar J, et al. Preeclampsia in Different Maternal Age Groups-Is There an Association with Pregnancy Outcomes and Placental Pathology? *Reprod Sci.* 2020;27(10):1879-87. doi: [10.1007/s43032-020-00207-5](https://doi.org/10.1007/s43032-020-00207-5)

135. Büyükeren M, Çelik HT, Örgül G, Yiğit Ş, Beksaç MS, Yurdakök M. Neonatal outcomes of early- and late-onset preeclampsia. *Turk J Pediatr.* 2020;62(5):812-9. doi: [10.24953/turkjped.2020.05.013](https://doi.org/10.24953/turkjped.2020.05.013)

136. Chandra I, Sun L. Preterm and term preeclampsia: differences in biochemical parameter and pregnancy outcomes. *Postgrad Med.* 2018;130(8):703-7. doi: [10.1080/00325481.2018.1527169](https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1527169)

137. Chen SN, Cheng CC, Tsui KH, Tang PL, Chern CU, Huang WC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and future heart failure risk: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:110-5. doi: [10.1016/j.preghy.2018.05.010](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.010)

138. Chermak VI. Some features of the hemostasis system in pregnant women at risk of developing preeclampsia. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5:61-5. doi: [10.30841/2708-8731.6.2021.244384](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2021.244384)

139. Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A, Wright D, Akolekar R, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(4):465-72. doi: [10.1002/uog.20157](https://doi.org/10.1002/uog.20157)

140. Claus R, Berliner D, Bavendiek U, Vodovar N, Lichtinghagen R, David S, et al. Soluble neprilysin, NT-proBNP, and growth differentiation factor-15 as biomarkers for heart failure in dialysis patients (SONGBIRD). *Clin Res Cardiol.* 2020;109(8):1035-47. doi: [10.1007/s00392-020-01597-x](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01597-x)

141. Clemmensen TS, Christensen M, Kronborg CJS, Knudsen UB, Løgstrup BB. Long-term follow-up of women with early onset pre-eclampsia shows subclinical impairment of the left ventricular function by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:9-14. doi: [10.1016/j.preghy.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.07.001)

142. Collier AY, Smith LA, Karumanchi SA. Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy. *Hum Immunol.* 2021;82(5):362-70. doi: [10.1016/j.humimm.2021.01.004](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.01.004)

143. Conn NJ, Schwarz KQ, Borkholder DA. In-Home Cardiovascular Monitoring System for Heart Failure: Comparative Study. *JMIR Mhealth Uhealth* [Internet]. 2019[cited 2022 Dec 13];7(1):e12419 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356186/> doi: [10.2196/12419](https://doi.org/10.2196/12419)

144. Correale M, Monaco I, Brunetti ND, Di Biase M, Metra M, Nodari S, et al. Redefining biomarkers in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2018;23(2):237-53. doi: [10.1007/s10741-018-9683-2](https://doi.org/10.1007/s10741-018-9683-2)

145. Cross-Barnet C, Courtot B, Benatar S, Hill I. Preeclampsia Risk and Prevention among Pregnant Medicaid Beneficiaries. *J Health Care Poor Underserved.* 2020;31(4):1634-47. doi: [10.1353/hpu.2020.0123](https://doi.org/10.1353/hpu.2020.0123)

146. Cunningham JW, Myhre PL. NT-proBNP Response to Heart Failure Therapies: An Imperfect Surrogate. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(13):1333-6. doi: [10.1016/j.jacc.2021.07.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.045)

147. Dall'Asta A, D'Antonio F, Saccone G, Buca D, Mastantuoni E, Liberati M, et al. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(5):698-709. doi: [10.1002/uog.22107](https://doi.org/10.1002/uog.22107)

148. Dassanayake M, Langen E, Davis MB. Pregnancy Complications as a Window to Future Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev.* 2020;28(1):14-9. doi: [10.1097/CRD.0000000000000253](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000253)

149. Davis MB, Arendt K, Bello NA, Brown H, Briller J, Epps K, et al. Team-Based Care of Women With Cardiovascular Disease From Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 1/5. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(14):1763-77. doi: [10.1016/j.jacc.2021.02.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.033)

150. de Kat AC, Hirst J, Woodward M, Kennedy S, Peters SA. Prediction models for preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:48-66. doi: [10.1016/j.preghy.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.005)

151. Deniz R, Baykus Y, Ustebay S, Ugur K, Yavuzkir Ş, Aydın S. Evaluation of elabela, apelin and nitric oxide findings in maternal blood of normal pregnant women, pregnant women with pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and umbilical arteries and venules of newborns. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(7):907-12. doi: [10.1080/01443615.2019.1572727](https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1572727)

152. Deshpande JS, Sundrani DP, Sahay AS, Gupte SA, Joshi SR. Unravelling the potential of angiogenic factors for the early prediction of preeclampsia. *Hypertens Res.* 2021;44(7):756-69. doi: [10.1038/s41440-021-00647-9](https://doi.org/10.1038/s41440-021-00647-9)

153. Dockree S, Brook J, Shine B, James T, Vatish M. Pregnancy-specific Reference Intervals for BNP and NT-pro BNP-Changes in Natriuretic Peptides Related to Pregnancy. *J Endocr Soc* [Internet]. 2021[cited 2023 Jan 10];5(7):bvab091. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8212685/> doi: [10.1210/jendso/bvab091](https://doi.org/10.1210/jendso/bvab091)

154. Duffy J, Hirsch M, Kawsar A, Gale C, Pealing L, Plana MN, et al. Outcome reporting across randomised controlled trials evaluating therapeutic interventions for pre-eclampsia. *BJOG.* 2017;124(12):1829-39. doi: [10.1111/1471-0528.14702](https://doi.org/10.1111/1471-0528.14702)

155. Duran M, Ziyrek M, Sertdemir AL, Günenc O, Bardak Ö. Impact of preeclampsia on ventricular repolarization indices. *J Electrocardiol* [Internet].

2021[cited 2022 Dec 19];69:1-5. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022073621001849?via%3Di>
[hub doi: 10.1016/j.jelectrocard.2021.08.020](https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.08.020)

156. Eastabrook G, Aksoy T, Bedell S, Penava D, de Vrijer B. Preeclampsia biomarkers: An assessment of maternal cardiometabolic health. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:204-13. doi: [10.1016/j.preghy.2018.06.005](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.005)

157. Eberlé D, Marousez L, Hanssens S, Knauf C, Breton C, Deruelle P, et al. Elabela and Apelin actions in healthy and pathological pregnancies. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;46:45-53. doi: [10.1016/j.cytogfr.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.03.003)

158. Einav S, Weiniger CF, Landau R, editors. Principles and Practice of Maternal Critical Care [Internet]. Springer; 2020[cited 2023 Jan 16]. Liu S, Jassal DS, Zelop CM. Cardiovascular Changes in Pregnancy. p. 101-8. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-43477-9_9

159. Erdol MA, Tanacan A, Eroglu H, Tonyali NV, Erdogan M, Yucel A, et al. Pro-BNP Levels and Its Prognostic Role in Chronic Hypertensive Pregnancies: A Prospective Case-Control Study From A Tertiary Care Hospital. *Hypertens Pregnancy*. 2021;40(3):202-8. doi: [10.1080/10641955.2021.1939712](https://doi.org/10.1080/10641955.2021.1939712)

160. Filipek A, Jurewicz E. Preeclampsia - a disease of pregnant women. *Postepy Biochem*. 2018;64(4):323-29. doi: [10.18388/pb.2018_146](https://doi.org/10.18388/pb.2018_146)

161. Flint EJ, Cerdeira AS, Redman CW, Vatish M. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(6):700-7. doi: [10.1111/aogs.13540](https://doi.org/10.1111/aogs.13540)

162. Foo FL, Mahendru AA, Masini G, Fraser A, Cacciatore S, MacIntyre DA, et al. Association Between Prepregnancy Cardiovascular Function and Subsequent Preeclampsia or Fetal Growth Restriction. *Hypertension*. 2018;72(2):442-50. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11092](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11092)

163. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med*. 2019;8(10):1625. doi: [10.3390/jcm8101625](https://doi.org/10.3390/jcm8101625)

164. Friebe-Hoffmann U, Hiltmann A, Friedl TWP, Lato K, Hammer R, et al. Prenatally Diagnosed Single Umbilical Artery (SUA) - Retrospective Analysis of 1169 Fetuses. *Ultraschall Med.* 2019;40(2):221-9. doi: [10.1055/s-0043-123463](https://doi.org/10.1055/s-0043-123463)
165. Fu J, Li C, Gou W, Lee A, Li X, Chen Q. Expectant or outpatient management of preeclampsia before 34 weeks: safe for mother but associated with increased stillbirth risk. *J Hum Hypertens.* 2019;33(9):664-70. doi: [10.1038/s41371-019-0175-1](https://doi.org/10.1038/s41371-019-0175-1)
166. Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTroponin T. *Open Heart* [Internet]. 2020[cited 2023 Jan 16];7(2):e001293. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7574935/pdf/openhrt-2020-001293.pdf> doi: [10.1136/openhrt-2020-001293](https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001293)
167. Garg P, Jaryal AK, Kachhawa G, Kriplani A, Deepak KK. Sequential profile of endothelial functions and arterial stiffness in preeclampsia during the course of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:88-95. doi: [10.1016/j.preghy.2019.09.013](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.09.013)
168. Garg P, Yadav K, Jaryal AK, Kachhawa G, Kriplani A, Deepak KK. Sequential analysis of heart rate variability, blood pressure variability and baroreflex sensitivity in healthy pregnancy. *Clin Auton Res.* 2020;30(5):433-9. doi: [10.1007/s10286-020-00667-4](https://doi.org/10.1007/s10286-020-00667-4)
169. Gencheva D, Nikolov F, Uchikova E, Hristova K, Mihaylov R, Pencheva B. Cardiac Biomarkers in hypertensive disorders of pregnancy. *Open Access Maced J Med Sci.* 2021;9(F):137-44. doi: [10.3889/oamjms.2021.5913](https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.5913)
170. Geraghty L, Figtree GA, Schutte AE, Patel S, Woodward M, Arnott C. Cardiovascular Disease in Women: From Pathophysiology to Novel and Emerging Risk Factors. *Heart Lung Circ.* 2021;30(1):9-17. doi: [10.1016/j.hlc.2020.05.108](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.108)
171. Govender N, Moodley J, Naicker T. The Use of Soluble FMS-like Tyrosine Kinase 1/Placental Growth Factor Ratio in the Clinical Management of Preeclampsia. *Afr J Reprod Health.* 2018;22(4):135-43. doi: [10.29063/ajrh2018/v22i1.14](https://doi.org/10.29063/ajrh2018/v22i1.14)

172. Gu Y, Thompson D, Xu J, Lewis DF, Morgan JA, Cooper DB, et al. Aberrant pro-atrial natriuretic peptide/corin/natriuretic peptide receptor signaling is present in maternal vascular endothelium in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;11:1-6. doi: [10.1016/j.preghy.2017.12.001](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.12.001)

173. Guo HX, Zhu YB, Wu CP, Zhong M, Hu SW. Potential urine biomarkers for gestational hypertension and preeclampsia. *Mol Med Rep.* 2019;19(4):2463-70. doi: [10.3892/mmr.2019.9911](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9911)

174. Hansen AL, Søndergaard MM, Hlatky MA, Vittinghof E, Nah G, Stefanick ML, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Incident Heart Failure in the Women's Health Initiative. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021[cited 2022 Dec 23];4(12):e2138071. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8662370/> doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.38071](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.38071)

175. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, Michos ED, Ouyang P. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018;41(2):239-46. doi: [10.1002/clc.22887](https://doi.org/10.1002/clc.22887)

176. Honigberg MC. Understanding Heart Failure in Women With Preeclampsia: A Call for Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(23):2291-3. doi: [10.1016/j.jacc.2021.09.1361](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1361)

177. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Women With Hypertension During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(22):2743-54. doi: [10.1016/j.jacc.2019.09.052](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.052)

178. Hoodbhoy Z, Hasan BS, Mohammed N, Chowdhury D. Impact of pre-eclampsia on the cardiovascular health of the offspring: a cohort study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 17];8(9):e024331. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169754/pdf/bmjopen-2018-024331.pdf> doi: [10.1136/bmjopen-2018-024331](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024331)

179. Hornakova A, Kolkova Z, Holubekova V, Loderer D, Lasabova Z, Biringer K, et al. Diagnostic Potential of MicroRNAs as Biomarkers in the Detection

of Preeclampsia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2020;24(6):321-7. doi: [10.1089/gtmb.2019.0264](https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0264)

180. Hoshida S. Nocturnal hypertension-solving the puzzle of preeclampsia risk. *Hypertens Res*. 2021;44(12):1681-2. doi: [10.1038/s41440-021-00770-7](https://doi.org/10.1038/s41440-021-00770-7)

181. Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res*. 2018;123(5):614-29. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.312706](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706)

182. Jacob R, Khan M. Cardiac Biomarkers: What Is and What Can Be. *Indian J Cardiovasc Dis Women WINCARS*. 2018;3(4):240-4. doi: [10.1055/s-0039-1679104](https://doi.org/10.1055/s-0039-1679104)

183. Jelliffe-Pawlowski LL, Rand L, Bedell B, Baer RJ, Oltman SP, Norton ME, et al. Prediction of preterm birth with and without preeclampsia using mid-pregnancy immune and growth-related molecular factors and maternal characteristics. *J Perinatol*. 2018;38(8):963-72. doi: [10.1038/s41372-018-0112-0](https://doi.org/10.1038/s41372-018-0112-0)

184. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):386-97. doi: [10.1016/j.semnephrol.2017.05.011](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.011)

185. Junus K, Wikström AK, Larsson A, Olovsson M. Early second-trimester plasma levels of NT-proBNP in women who subsequently develop early-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(18):2163-5. doi: [10.1080/14767058.2016.1241992](https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1241992)

186. Karatza AA, Dimitriou G. Preeclampsia Emerging as a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease in the Offspring. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(3):194-9. doi: [10.2174/1573396316666191224092405](https://doi.org/10.2174/1573396316666191224092405)

187. Kc A, Singhal N, Gautam J, Rana N, Andersson O. Effect of early versus delayed cord clamping in neonate on heart rate, breathing and oxygen saturation during first 10 minutes of birth - randomized clinical trial. *Matern Health Neonatol Perinatol* [Internet]. 2019[cited 2022 Dec 28];5:7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6542070/pdf/40748_2019_Article_103.pdf doi: [10.1186/s40748-019-0103-y](https://doi.org/10.1186/s40748-019-0103-y)

188. Ker JA, Soma-Pillay P. NT-proBNP: When is it useful in Obstetric Medicine? *Obstet Med.* 2018;11(1):3-5. doi: [10.1177/1753495X17736717](https://doi.org/10.1177/1753495X17736717)

189. Kim HM, Choo YS, Seong WJ. Serum NT-proBNP levels as a marker for cardiopulmonary function in preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2020;47(4):511-5. doi: [10.31083/j.ceog.2020.04.5301](https://doi.org/10.31083/j.ceog.2020.04.5301)

190. Kirbas O, Acar B, Kirbas A, Ozeke O. Preeclampsia as a cardiovascular risk factor. *Med Science.* 2018;7(2):334-7. doi: [10.5455/medscience.2017.06.8712](https://doi.org/10.5455/medscience.2017.06.8712)

191. Kongwattanakul K, Saksiriwuttho P, Chaiyarach S, Thepsuthammarat K. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome. *Int J Womens Health.* 2018;10:371-7. doi: [10.2147/IJWH.S168569](https://doi.org/10.2147/IJWH.S168569)

192. Krzyżanowski A, Kwiatek M, Gęca T, Stupak A, Kwaśniewska A. Modern Ultrasonography of the Umbilical Cord: Prenatal Diagnosis of Umbilical Cord Abnormalities and Assessment of Fetal Wellbeing. *Med Sci Monit.* 2019;25:3170-80. doi: [10.12659/MSM.913762](https://doi.org/10.12659/MSM.913762)

193. Kuehn BM. Rising Prepregnancy Hypertension, Preeclampsia Disparities Raise Alarm. *Circulation.* 2021;143(7):753-4. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053190](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053190)

194. Kumari M, Kovach T, Sheehy B, Zabell A, Morales R, Moodley SJ, et al. Circulating NT-proBNP but not soluble corin levels were associated with preeclampsia in pregnancy-associated hypertension. *Clin Biochem.* 2019;67:12-5. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.03.005)

195. Lafuente-Ganuza P, Carretero F, Lequerica-Fernández P, Fernandez-Bernardo A, Escudero AI, de la Hera-Galarza JM, et al. NT-proBNP levels in preeclampsia, intrauterine growth restriction as well as in the prediction on an imminent delivery. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(6):1077-85. doi: [10.1515/cclm-2020-1450](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1450)

196. Lafuente-Ganuza P, Lequerica-Fernandez P, Carretero F, Escudero AI, Martinez-Morillo E, Sabria E, et al. A more accurate prediction to rule in and rule out

pre-eclampsia using the sFlt-1/PIGF ratio and NT-proBNP as biomarkers. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(3):399-407. doi: [10.1515/cclm-2019-0939](https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0939)

197. Li J, Cui Y, Huang A, Li Q, Jia W, Liu K, et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Med Sci Monit*. 2018;24:4992-9. doi: [10.12659/MSM.910671](https://doi.org/10.12659/MSM.910671)

198. Li TG, Wang G, Xie F, Yao JM, Yang L, Wang ML, et al. Prenatal diagnosis of single umbilical artery and postpartum outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;254:6-10. doi: [10.1016/j.ejogrb.2020.08.047](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.047)

199. Liu Chung Ming C, Sesperez K, Ben-Sefer E, Arpon D, McGrath K, McClements L, et al. Considerations to Model Heart Disease in Women with Preeclampsia and Cardiovascular Disease. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2023 Jan 25];10(4):899. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8070848/pdf/cells-10-00899.pdf> doi: [10.3390/cells10040899](https://doi.org/10.3390/cells10040899)

200. Liu J, Zhao G, Xie J, Wu S, Li B, Yao J. There is a Strong Association between Early Preeclampsia and Congenital Heart Defects: A Large Population-Based, Retrospective Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2021;86(1-2):40-7. doi: [10.1159/000506804](https://doi.org/10.1159/000506804)

201. Loerup L, Pullon RM, Birks J, Fleming S, Mackillop LH, Gerry S, et al. Trends of blood pressure and heart rate in normal pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2019[cited 2023 Jan 05];17(1):167. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6737610/pdf/12916_2019_Article_1399.pdf doi: [10.1186/s12916-019-1399-1](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1399-1)

202. Lv LJ, Wu LL, Wen JY, Lei Q, Miao J, Duan HL, et al. Excessive umbilical cord coiling confers risk of elevated nocturnal blood pressure and severe/early-onset preeclampsia. *J Hypertens*. 2019;37(1):187-96. doi: [10.1097/HJH.0000000000001849](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001849)

203. Maeda Y, Kaneko K, Ogawa K, Sago H, Murashima A. The effect of parity, history of preeclampsia, and pregnancy care on the incidence of subsequent preeclampsia in multiparous women with SLE. *Mod Rheumatol*. 2021;31(4):843-8. doi: [10.1080/14397595.2020.1830466](https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1830466)
204. Magun E, DeFilippis EM, Noble S, LaSala A, Waksmonski C, D'Alton ME, et al. Cardiovascular Care for Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2102-13. doi: [10.1016/j.jacc.2020.08.071](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.071)
205. Maric-Bilkan C, Abrahams VM, Arteaga SS, Bourjeily G, Conrad KP, Catov JM, et al. Research Recommendations From the National Institutes of Health Workshop on Predicting, Preventing, and Treating Preeclampsia. *Hypertension*. 2019;73(4):757-66. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11644](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11644)
206. Marins LR, Anizelli LB, Romanowski MD, Sarquis AL. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(7):1205-12. doi: [10.1080/14767058.2017.1401996](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1401996)
207. Martin S, Arafeh J. Cardiac Disease in Pregnancy. *AACN Adv Crit Care*. 2018;29(3):295-302. doi: [10.4037/aacnacc2018615](https://doi.org/10.4037/aacnacc2018615)
208. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *Scientific World Journal* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 17];2018:6268276. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304478/pdf/TSWJ2018-6268276.pdf> doi: [10.1155/2018/6268276](https://doi.org/10.1155/2018/6268276)
209. Mayrink J, Souza RT, Feitosa FE, Filho EAR, Leite DF, Vettorazzi J, et al. Incidence and risk factors for Preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women: a nested case-control study. *Sci Rep* [Internet]. 2019[cited 2023 Jan 18];9(1):9517. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6606578/pdf/41598_2019_Article_46011.pdf doi: [10.1038/s41598-019-46011-3](https://doi.org/10.1038/s41598-019-46011-3)
210. McCarthy FP, Ryan RM, Chappell LC. Prospective biomarkers in preterm preeclampsia: A review. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:72-8. doi: [10.1016/j.preghy.2018.03.010](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.03.010)

211. McClements L, Richards C, Patel N, Chen H, Sesperez K, Bubb KJ, et al. Impact of reduced uterine perfusion pressure model of preeclampsia on metabolism of placenta, maternal and fetal hearts. *Sci Rep.* 2022;12(1):1111. doi: [10.1038/s41598-022-05120-2](https://doi.org/10.1038/s41598-022-05120-2)
212. Miyoshi T, Hosoda H, Nakai M, Nishimura K, Miyazato M, Kangawa K, et al. Maternal biomarkers for fetal heart failure in fetuses with congenital heart defects or arrhythmias. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):104. doi: [10.1016/j.ajog.2018.09.024](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.024)
213. Moe K, Alnaes-Katjavivi P, Størvold GL, Sugulle M, Johnsen GM, Redman CWG, et al. Classical Cardiovascular Risk Markers in Pregnancy and Associations to Uteroplacental Acute Atherosclerosis. *Hypertension.* 2018;72(3):695-702. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10964](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10964)
214. Mogos MF, Piano MR, McFarlin BL, Salemi JL, Liese KL, Briller JE. Heart Failure in Pregnant Women: A Concern Across the Pregnancy Continuum. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 22];11(1):e004005. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004005> doi: [10.1161/circheartfailure.117.004005](https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.004005)
215. Mohammadi M, Maroufizadeh S, Omani-Samani R, Almasi-Hashiani A, Amini P. The effect of prepregnancy body mass index on birth weight, preterm birth, cesarean section, and preeclampsia in pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(22):3818-23. doi: [10.1080/14767058.2018.1473366](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1473366)
216. Moors S, van Oostrum NHM, Rabotti C, Long X, Westerhuis MEMH, Kemps HMC, et al. Speckle Tracking Echocardiography in Hypertensive Pregnancy Disorders: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2020;75(8):497-509. doi: [10.1097/OGX.0000000000000811](https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000811)
217. Ng AT, Duan L, Win T, Spencer HT, Lee MS. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with heart failure. *Heart.* 2018;104(23):1949-54. doi: [10.1136/heartjnl-2018-313156](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313156)

218. Nguyen TX, Nguyen VT, Nguyen-Phan HN, Hoang BB. Serum Levels of NT-Pro BNP in Patients with Preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2022;15:43-51. doi: [10.2147/ibpc.s360584](https://doi.org/10.2147/ibpc.s360584)

219. Nikolov AG, Popovski NK, Blazhev AB, Blazheva S. Comparison of Serum Levels of Collagen Type I Turnover Markers in Early-Onset Preeclampsia and Healthy Pregnant Women. *Folia Medica*. 2021;63(4):519-26. doi: [10.3897/folmed.63.e60249](https://doi.org/10.3897/folmed.63.e60249)

220. Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2020[cited 2022 Dec 18];20(1):80. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006116/pdf/12884_2020_Article_2744.pdf doi: [10.1186/s12884-020-2744-2](https://doi.org/10.1186/s12884-020-2744-2)

221. Nilsson PM, Viigimaa M, Giwerzman A. Hypertension and Reproduction. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2020[cited 2023 Jan 12];22:29. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069900/pdf/11906_2020_Article_1036.pdf doi: [10.1007/s11906-020-01036-2](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01036-2)

222. Nobles CJ, Mendola P, Mumford SL, Silver RM, Kim K, Andriessen VC, et al. Preconception Blood Pressure and Its Change Into Early Pregnancy: Early Risk Factors for Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Hypertension*. 2020;76(3):922-9. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14875](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14875)

223. Nordin F, Idris MRM, Mahdy ZA, Wahid SFA. Preeclampsia in pregnancy affecting the stemness and differentiation potency of haematopoietic stem cell of the umbilical cord blood. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2020[cited 2022 Dec 28];20(1):399. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350629/pdf/12884_2020_Article_3084.pdf doi: [10.1186/s12884-020-03084-7](https://doi.org/10.1186/s12884-020-03084-7)

224. Odukoya SA, Moodley J, Naicker T. Current Updates on Pre-eclampsia: Maternal and Foetal Cardiovascular Diseases Predilection, Science or Myth?: Future cardiovascular disease risks in mother and child following pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2021[cited 2022 Dec 21];23(3):16. Available from:

225. Oğlak SC, Tunç Ş, Ölmez F. First Trimester Mean Platelet Volume, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, and Platelet to Lymphocyte Ratio Values Are Useful Markers for Predicting Preeclampsia. *Ochsner J*. Winter 2021;21(4):364-70. doi: [10.31486/toj.21.0026](https://doi.org/10.31486/toj.21.0026)

226. O'Kelly AC, Sharma G, Vaught AJ, Zakaria S. The Use of Echocardiography and Advanced Cardiac Ultrasonography During Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* [Internet]. 2019[cited 2023 Jan 09];21(11):71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8015779/pdf/nihms-1677363.pdf> doi: [10.1007/s11936-019-0785-5](https://doi.org/10.1007/s11936-019-0785-5)

227. Olaya-Garay SX, Velásquez-Trujillo PA, Vigil-De Gracia P. Blood pressure in adolescent patients with pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138(3):335-9. doi: [10.1002/ijgo.12237](https://doi.org/10.1002/ijgo.12237)

228. Owens A, Yang J, Nie L, Lima F, Avila C, Stergiopoulos K. Neonatal and Maternal Outcomes in Pregnant Women With Cardiac Disease. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018[cited 2023 Jan 11];7(21):e009395. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6404206/pdf/JAH3-7-e009395.pdf> doi: [10.1161/jaha.118.009395](https://doi.org/10.1161/jaha.118.009395)

229. Ozel A, Davutoglu EA, Firat A, Erenel H, Karşlı MF, Korkmaz SÖ, et al. Maternal serum irisin levels in early and late-onset pre-eclamptic and healthy pregnancies. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(5):642-6. doi: [10.1080/01443615.2017.1399260](https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1399260)

230. Paauw ND, Lely AT. Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:455-70. doi: [10.1007/978-3-319-77932-4_28](https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_28)

231. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2021[2022

Dec 14];143(18):e902-16. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000961> doi:
[10.1161/cir.0000000000000961](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000961)

232. Paudel A, Tigen K, Yoldemir T, Guclu M, Yildiz I, Cincin A, et al. The evaluation of ventricular functions by speckle tracking echocardiography in preeclamptic patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(9):1689-94. doi: [10.1007/s10554-020-01872-y](https://doi.org/10.1007/s10554-020-01872-y)

233. Pfaller B, Sathananthan G, Grewal J, Mason J, D'Souza R, Spears D, et al. Preventing Complications in Pregnant Women With Cardiac Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(12):1443-52. doi: [10.1016/j.jacc.2020.01.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.039)

234. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-89. doi: [10.1038/s41581-019-0119-6](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6)

235. Phumsiripaiboon P, Suksai M, Suntharasaj T, Geater A. Screening for pre-eclampsia: Performance of National Institute for Health and Care Excellence guidelines versus American College of Obstetricians and Gynecologists recommendations. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(11):2323-31. doi: [10.1111/jog.14425](https://doi.org/10.1111/jog.14425)

236. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(Suppl 1):1-33. doi: [10.1002/ijgo.12802](https://doi.org/10.1002/ijgo.12802)

237. Raharjo RA, Herry Y, Bahrudin U, Pramono MBA, Wismiyarso DE. Cardiovascular Complications in Pre-eclampsia: Can they be Presicted Electrocardiographically? *European Medical Journal*. 2019;4(4):77-83.

238. Ramlakhan KP, Johnson MR, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:718-31. doi: [10.1038/s41569-020-0390-z](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0390-z)

239. Rasmussen S, Ebbing C, Irgens LM. Predicting preeclampsia from a history of preterm birth. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2022 Dec

25];12(7):e0181016. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524337/pdf/pone.0181016.pdf> doi:
[10.1371/journal.pone.0181016](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181016)

240. Reddy M, Wright L, Rolnik DL, Li W, Mol BW, La Gerche A, et al. Evaluation of Cardiac Function in Women With a History of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019[cited 2023 Jan 15];8(22):e013545. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6915290/pdf/JAH3-8-e013545.pdf>
doi: [10.1161/jaha.119.013545](https://doi.org/10.1161/jaha.119.013545)

241. Reyna-Villasmila E, Mejia-Montillab J, Reyna-Villasmilb N, Mayner-Tresolc G, Herrera-Moyad P, Fernández-Ramírez A, et al. Plasmatic levels of N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in preeclamptic patients and healthy normotensive pregnant women Concentraciones plasmáticas de fragmento N-terminal del propéptido natriurético auricular plasmático en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas. *Medicina Clínica*. 2018;150(9):336-40. doi: [10.1016/j.medcle.2017.06.048](https://doi.org/10.1016/j.medcle.2017.06.048)

242. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):483-9. doi: [10.1016/j.ajog.2017.12.238](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.238)

243. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension*. 2021;77(5):1430-41. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781)

244. Rusoi N, Berbets A. The level of cardiac peptide NT-proBNP increases during pre-eclampsia of pregnant women. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2025;15(1):80-3. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13)

245. Rusoi N., Berbets A., Yurieva L., Kant Sh. Levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic and echocardiographic parameters of the heart in early-onset preeclampsia during pregnancy. *Неонатологія, хірургія та*

перинатална медицина, 15(4(58)), 120–126. doi: [10.24061/2413-4260.XV.4.58.2025.17](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.4.58.2025.17)

246. Sharma G, Ying W, Silversides CK. The Importance of Cardiovascular Risk Assessment and Pregnancy Heart Team in the Management of Cardiovascular Disease in Pregnancy. *Cardiol Clin*. 2021;39(1):7-19. doi: [10.1016/j.ccl.2020.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.09.002)

247. Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Dudbridge F, Leon LJ, Hingorani AD, Williams DJ, et al. Family history of pre-eclampsia and cardiovascular disease as risk factors for pre-eclampsia: the GenPE case-control study. *Hypertens Pregnancy*. 2020;39(1):56-63. doi: [10.1080/10641955.2019.1704003](https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1704003)

248. Schmitt W, Rühls H, Burghaus R, Diedrich C, Duwal S, Eissing T, et al. NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(2):498-507. doi: [10.1002/cpt.2222](https://doi.org/10.1002/cpt.2222)

249. Sheikh M, Ostadrahimi P, Salarzaei M, Parooie F. Cardiac Complications in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy of BNP and N-Terminal Pro-BNP. *Cardiol Ther*. 2021;10(2):501-14. doi: [10.1007/s40119-021-00230-w](https://doi.org/10.1007/s40119-021-00230-w)

250. Shinar S, Melamed N, Abdulaziz KE, Ray JG, Riddell C, Barrett J, et al. Changes in rate of preterm birth and adverse pregnancy outcomes attributed to preeclampsia after introduction of a refined definition of preeclampsia: A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(9):1627-35. doi: [10.1111/aogs.14199](https://doi.org/10.1111/aogs.14199)

251. Schlembach D, Hund M, Wolf C, Vatish M. Diagnostic utility of angiogenic biomarkers in pregnant women with suspected preeclampsia: A health economics review. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:28-35. doi: [10.1016/j.preghy.2019.03.002](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.002)

252. Silva RM, Pereira SR, Rego S, Clode N. Accuracy of 12-hour urine collection in the diagnosis of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;142(3):277-82. doi: [10.1002/ijgo.12536](https://doi.org/10.1002/ijgo.12536)

253. Silversides CK, Grewal J, Mason J, Sermer M, Kiess M, Rychel V, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease: The CARPREG II Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2419-30. doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.076](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.076)
254. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, Lanfermann S, Ojeda F, Schnabel RB, et al. Biomarkers for characterization of heart failure - Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017;227:272-7. doi: [10.1016/j.ijcard.2016.11.110](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.110)
255. Sliwa K, Baris L, Sinning C, Zengin-Sahm E, Gumbiene L, Yaseen IF, et al. Pregnant Women With Uncorrected Congenital Heart Disease: Heart Failure and Mortality. *JACC Heart Fail*. 2020;8(2):100-10. doi: [10.1016/j.jchf.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.001)
256. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 21];218(1):126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937817312176?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.ajog.2017.10.024](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.024)
257. Staff AC. Long-term cardiovascular health after stopping pre-eclampsia. *Lancet*. 2019;394(10204):1120-1. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31993-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31993-2)
258. Stanhewicz AE. Residual vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(6):R1062-71. doi: [10.1152/ajpregu.00204.2018](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00204.2018)
259. Sunjaya AF, Sunjaya AP. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia. *J Family Reprod Health*. 2019;13(2):56-69.
260. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):743-50. doi: [10.1002/uog.19039](https://doi.org/10.1002/uog.19039)

261. Tangren JS, Thadhani R. Novel Preeclampsia Diagnostics and Real-World Applications. *Hypertension*. 2019;74(4):740-2. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12908](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12908)
262. Taranikanti M. Physiological Changes in Cardiovascular System during Normal Pregnancy: A Review. *Indian J Cardiovasc Dis Women WINCARS*. 2018;03(02/03):62-7. doi: [10.1055/s-0038-1676666](https://doi.org/10.1055/s-0038-1676666)
263. Taylor BD, Ness RB, Klebanoff MA, Tang G, Roberts JM, Hougaard DM, et al. The impact of female fetal sex on preeclampsia and the maternal immune milieu. *Pregnancy Hypertens*. 2018;12:53-7. doi: [10.1016/j.preghy.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.009)
264. Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension*. 2019;73(3):522-31. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191)
265. Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Mendez-Figueroa H, Aagaard KM. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(4):100184. doi: [10.1016/j.ajogmf.2020.100184](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100184)
266. Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Mendez-Figueroa H, Aagaard KM. The timing of aspirin administration in pregnancy is important to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(3):100314. doi: [10.1016/j.ajogmf.2021.100314](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100314)
267. Tripoliti EE, Ioannidou P, Toumpaniaris P, Rammos A, Pacitto D, Lourme JC, et al. Point-of-Care Testing Devices for Heart Failure Analyzing Blood and Saliva Samples. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2020;13:17-31. doi: [10.1109/RBME.2019.2905730](https://doi.org/10.1109/RBME.2019.2905730)
268. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(6):F1315-26. doi: [10.1152/ajprenal.00071.2020](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020)
269. Umazume T, Yamada T, Furuta I, Iwano H, Morikawa M, Watari H, et al. Morphofunctional cardiac changes in singleton and twin pregnancies: a longitudinal cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):750. doi: [10.1186/s12884-020-03452-3](https://doi.org/10.1186/s12884-020-03452-3)

270. Umazume T, Yamada T, Yamada S, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, et al. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers. *Open Heart* [Internet]. 2018[cited 2023 Jan 12];5(2):e000850. Available from: <https://openheart.bmj.com/content/openhrt/5/2/e000850.full.pdf> doi: [10.1136/openhrt-2018-000850](https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000850)

271. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, Mayer SA, Seifert SM, Vaidya D, et al. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(1):1-11. doi: [10.1016/j.jacc.2018.04.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.048)

272. Vikraman SK, Elayedatt RA. Pre-eclampsia screening in the first trimester - preemptive action to prevent the peril. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(9):1808-16. doi: [10.1080/14767058.2020.1767059](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1767059)

273. Wang Y, Zhang R, Huang Y, Zhai M, Zhou Q, An T, et al. Combining the use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the prognosis of hospitalized heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2019;491:8-14. doi: [10.1016/j.cca.2018.12.025](https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.12.025)

274. Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020[cited 2022 Dec 17];2020:2018035. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988690/pdf/BMRI2020-2018035.pdf> doi: [10.1155/2020/2018035](https://doi.org/10.1155/2020/2018035)

275. Weiner E, Feldstein O, Schreiber L, Grinstein E, Barber E, Dekalo A, et al. None, One, or Both Placentas Involved with Malperfusion Lesions in Twin Pregnancies Complicated by Preeclampsia-Does It Matter? *Reprod Sci*. 2020;27(3):845-52. doi: [10.1159/000479737](https://doi.org/10.1159/000479737)

276. Weiner E, Feldstein O, Schreiber L, Grinstein E, Barber E, Dekalo A, et al. Placental Component and Pregnancy Outcome in Singleton versus Twin Pregnancies Complicated by Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2018;44(2):142-8. doi: [10.1159/000479737](https://doi.org/10.1159/000479737)

277. Weiner E, Feldstein O, Tamayev L, Grinstein E, Barber E, Bar J, et al. Placental histopathological lesions in correlation with neonatal outcome in

preeclampsia with and without severe features. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:6-10. doi: [10.1016/j.preghy.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.001)

278. Weissgerber TL, Garcia-Valencia O, Milic NM, Codsí E, Cubro H, Nath MC, et al. Early Onset Preeclampsia Is Associated With Glycocalyx Degradation and Reduced Microvascular Perfusion. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019[cited 2023 Jan 11];8(4):e010647. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405679/pdf/JAH3-8-e010647.pdf> doi: [10.1161/JAHA.118.010647](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010647)

279. Williams D, Stout MJ, Rosenbloom JI, Olsen MA, Joynt Maddox KE, Deych E, et al. Preeclampsia Predicts Risk of Hospitalization for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(23):2281-90. doi: [10.1016/j.jacc.2021.09.1360](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1360)

280. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2017[cited 2022 Dec 24];10:e003497. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497> doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497)

281. Wu S, Zhong C, Huang A, Li J, Chen C, Yuan H. Feasibility of epidural injection of ropivacaine and dexamethasone for labor analgesia in women with preeclampsia. *Am J Transl Res.* 2021;13(7):7921-7.

282. Wu Y, Liu Y, Ding Y. Predictive Performance of Placental Protein 13 for Screening Preeclampsia in the First Trimester: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021[cited 2023 Jan 13];8:756383. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8640131/pdf/fmed-08-756383.pdf> doi: [10.3389/fmed.2021.756383](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.756383)

283. Yadav V, Deka D, Aparna S, Dadhwal V. NT-proBNP: A Useful Biochemical Marker for Prognosis in Rh-Isoimmunized Pregnancies. *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(Suppl 2):128-32. doi: [10.1007/s13224-018-1180-y](https://doi.org/10.1007/s13224-018-1180-y)

284. Yagel S, Cohen SM, Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S963-72. doi: [10.1016/j.ajog.2020.10.023](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.023)
285. Yoffe L, Gilam A, Yaron O, Polsky A, Farberov L, Syngelaki A, et al. Early Detection of Preeclampsia Using Circulating Small non-coding RNA. *Sci Rep.* 2018;8(1):3401. doi: [10.1038/s41598-018-21604-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21604-6)
286. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart.* 2019;105(21):1656-60. doi: [10.1136/heartjnl-2018-314268](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314268)
287. Yu L, Zhou Q, Peng Q, Zeng S, Yang Z. Velocity vector imaging echocardiography and NT-proBNP study of fetal cardiac function in pregnancy-induced maternal hypertension. *J Clin Ultrasound.* 2019;47(5):285-91. doi: [10.1002/jcu.22720](https://doi.org/10.1002/jcu.22720)
288. Zengin E, Mueller G, Blankenberg S, von Kodolitsch Y, Rickers C, Sinning C. Pregnancy in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019;9(Suppl 2):S416-23. doi: [10.21037/cdt.2019.07.01](https://doi.org/10.21037/cdt.2019.07.01)
289. Zhang R, Zhang S, Jiang Y. Correlation among serum cTnI, NT-proBNP levels and cardiac function in pregnant patients with chronic heart failure and its significance. *Chinese Journal of cardiovascular Rehabilitation Medicine.* 2019;6:152-6.
290. Zhang Y, Tan X, Yu F. The diagnostic and predictive values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in pregnancy complications and neonatal outcomes. *Am J Transl Res.* 2021;13(9):10372-9.
291. Zhou L, Sun H, Cheng R, Fan X, Lai S, Deng C. ELABELA, as a potential diagnostic biomarker of preeclampsia, regulates abnormally shallow placentation via APJ. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2019[cited 2022 Dec 13];316(5):E773-81. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpendo.00383.2018> doi: [10.1152/ajpendo.00383.2018](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00383.2018)

292. Zhu X, Chen L, Li R. Values of serum sFlt-1, PLGF levels, and sFlt-1/PLGF ratio in diagnosis and prognosis evaluation of preeclamptic patients. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(7):601-7. doi: [10.1080/10641963.2020.1756313](https://doi.org/10.1080/10641963.2020.1756313)

293. Zumaeta AM, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(3):400-7. doi: [10.1002/uog.22093](https://doi.org/10.1002/uog.22093)

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. **Бабій НВ.** Фактори ризику виникнення преєклампсії у вагітних групи ризику. Буковинський медичний вісник. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):3-5. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив підбір та аналіз історій хвороб за темою дисертації, проводила ретроспективний аналіз, написання та підготовку статті до друку).*

2. **Rusoi N, Berbets A.** The level of cardiac peptide NT-proBNP increases during pre-eclampsia of pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):80-3. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13) (**Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4**) *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).*

3. **Русой НВ.** Вплив рівнів серцевого пептиду NT-proBNP на показники крові матері та стан плода при ранній преєклампсії вагітних. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;15(1):43-50. doi: [10.24061/1727-0847.24.1.2025.07](https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.07) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).*

4. **Русой НВ, Бербець АМ.** Вплив акушерського анамнезу та індексу маси тіла на рівень серцевого пептиду NT-proBNP в крові матері при ранній преєклампсії вагітних. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;50(4):2507-14. doi: [10.52058/2786-4952-2025-4\(50\)-2507-2514](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-4(50)-2507-2514) (**Фахове видання України, категорія Б**). *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).*

5. **Rusoi N.**, Berbets A., Yurieva L., Kant Sh. Levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic and echocardiographic parameters of the heart in early-onset preeclampsia during pregnancy. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2025;15(4): 120–126. doi: [10.24061/2413-4260.XV.4.58.2025.17](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.4.58.2025.17) (Фахове видання України, яке індексується БД Scopus, Q4). *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, написання та підготовку статті до друку).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. **Babii NV.** The importance of diagnosing of preeclampsia and the development of heart failure. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 227. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

7. **Babii NV.** Features of the diagnosis of heart failure in pregnant women with preeclampsia. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 217. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

8. **Бабій НВ.** The importance of detailed diagnosis of the risk of preeclampsia. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (присвяченої 80-річчю БДМУ); 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 231. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

9. **Rusoi NV.** The effect of preeclampsia on the work of the heart during pregnancy. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю

професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2025, с. 230. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

10. **Русой НВ.** Робота серця і преекламсія. Що спільного? В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2024 Лис 6-7; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, підготовку доповіді).*

***Список праць, які додатково відображають наукові результати
дисертації:***

11. **Бабій НВ, Юзько ОМ.** Патогенетичні особливості контролю за перебігом преекламсії у вагітних та вплив на серцево-судинну систему (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(2):50-57. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.9](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.9) *(Фахове видання України, категорія Б).* *(Здобувач проводив підбір та аналіз літератури за темою дисертації, написання та підготовку статті до друку).*

ДОДАТОК А1

Апробація матеріалів дисертації

1. 103-я підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу БДМУ. Секція 11 «Актуальні питання акушерства, гінекології, дитячої та підліткової гінекології» (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого, 2022 рік) – усна доповідь, публікація тез.
2. 104-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу БДМУ. Секція 11 «Актуальні питання акушерства, гінекології, дитячої та підліткової гінекології» (м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого, 2023 рік) – усна доповідь, публікація тез.
3. 105-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу БДМУ, присвячена 80-річчю БДМУ. Секція 11 «Актуальні питання акушерства, гінекології, дитячої та підліткової гінекології» (м. Чернівці, 05, 07, 12 лютого, 2024 рік) – усна доповідь, публікація тез.
4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених” (м. Чернівці, 6-7 листопада, 2024 рік) – усна доповідь, публікація тез.
5. 106-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ. Секція 11 «Актуальні питання акушерства, гінекології, дитячої та підліткової гінекології» (м. Чернівці, 03, 05, 10 лютого, 2025 рік) – усна доповідь, публікація тез.

ДОДАТОК Б1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник генерального директора

КНП “Чернівецький обласний

перинатальний центр”

Владислав ГОШОВСЬКИЙ

05481412

“15” жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика та контроль за перебігом преєклампсії у вагітних, та виявлення ризику серцевої недостатності (біохімічні, гормональні та інструментальні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Русой Н.В.

3. Джерело інформації:

1. Rusoi NV, Berbets AM. The level of cardiac peptide NT-proBNP increases during pre-eclampsia of pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1): 80–83. doi:[10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13)

2. Бабій НВ. Фактори ризику виникнення преєклампсії у вагітних групи ризику. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4): 3-5. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр”.

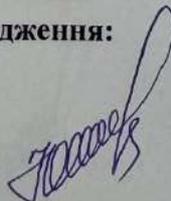
5. Термін впровадження: лютий 2024 р. – квітень 2025 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Василь РИНЖУК

ДОДАТОК Б2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Профілактика ризику розвитку серцевої недостатності у вагітних з преєклампсією (біохімічні, гормональні та інструментальні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Русой Н.В.

3. Джерело інформації:

1. Rusoi NV, Berbets AM. The level of cardiac peptide NT-proBNP increases during pre-eclampsia of pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1): 80–83. doi:[10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13)

2. Русой НВ. Вплив рівнів серцевого пептиду NT-proBNP на показники крові матері та стан плода при ранній преєклампсії вагітних. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;15(1):43-50. doi: [10.24061/1727-0847.24.1.2025.07](https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.07)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Новоселицька лікарня”.

5. Термін впровадження: лютий 2024 р. – квітень 2025 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Заступник з лікувальної роботи

Андрій РУДЬКО

ДОДАТОК БЗ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор
КНП «Центральна міська клінічна
лікарня» Чернівецької міської
ради



Світлана СЕРДЮКОВА

10 лютого 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика та контроль за перебігом преєклампсії у вагітних, та виявлення ризику серцевої недостатності (біохімічні, гормональні та інструментальні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Русой Н.В.

3. Джерело інформації:

1. Rusoi NV, Berbets AM. The level of cardiac peptide NT-proBNP increases during pre-eclampsia of pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1): 80–83. doi:[10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13)

2. Бабій НВ. Фактори ризику виникнення преєклампсії у вагітних групи ризику. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4): 3-5. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП «Центральна міська клінічна лікарня»

5. Термін впровадження: лютий 2024 р. – квітень 2025 р.

6.Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Володимир КІРШЕНБЛАТ



ДОДАТОК Б4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор
КНП “Сторожинецька
багатопрофільна лікарня
інтенсивного лікування”
Олександр ВОЙЦЕХОВСЬКИЙ

“11” листопада 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика та контроль за перебігом преєклампсії у вагітних, та виявлення ризику серцевої недостатності (біохімічні, гормональні та інструментальні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Русой Н.В.

3. Джерело інформації:

1. Rusoi NV, Verbets AM. The level of cardiac peptide NT-proBNP increases during pre-eclampsia of pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1): 80–83. doi:[10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13)

2. Бабій НВ. Фактори ризику виникнення преєклампсії у вагітних групи ризику. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4): 3-5. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Сторожинецька багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування”.

5. Термін впровадження: лютий 2024 р. – квітень 2025 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Микола ДІДУХ

ДОДАТОК Б5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. генерального директора
КНП “Глибоцька багатопрофільна
лікарня”

Роман ДУБІНСЬКИЙ

“*18 листопада*” 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика та контроль за перебігом преєклампсії у вагітних, та виявлення ризику серцевої недостатності (біохімічні, гормональні та інструментальні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Русой Н.В.

3. Джерело інформації:

1. Rusoi NV, Berbets AM. The level of cardiac peptide NT-proBNP increases during pre-eclampsia of pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1): 80–83. doi:[10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.13)

2. Бабій НВ. Фактори ризику виникнення преєклампсії у вагітних групи ризику. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4): 3-5. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.1)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Глибоцька багатопрофільна лікарня”.

5. Термін впровадження: лютий 2024 р. – квітень 2025 р.

6.Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Іван КОВРИК

ДОДАТОК Б6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент **Володимир ХОДЯКОВСЬКИЙ**
“Н”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика ризику розвитку серцевої недостатності у вагітних з прееклампсією.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Русой Н.В.

3. Джерело інформації:

1. Русой НВ. Вплив рівнів серцевого пептиду NT-proBNP на показники крові матері та стан плода при ранній прееклампсії вагітних. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;15(1):43-50. doi: 10.24061/1727-0847.24.1.2025.07

2. Русой НВ, Бербець АМ. Вплив акушерського анамнезу та індексу маси тіла на рівень серцевого пептиду NT-proBNP в крові матері при ранній прееклампсії вагітних. Перспективи та інновації науки. Серія Педагогіка. Серія Психологія. Серія Медицина. 2025;50(4):2507-14. doi: 10.52058/2786-4952-2025-4(50)-2507-2514

4. Назва установи, де відбулось впровадження: кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання студентів медичних факультетів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: січень 2025 р. – червень 2025 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету
Протокол №2 від «23» березня 2025 року

7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри акушерства та гінекології
Буковинського державного медичного університету
д.мед.н., проф.

Андрій БЕРБЕЦЬ