

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-27

УДК: 612.63:616.12-08

### ОСОБЛИВОСТІ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ КАРДІО-ВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Коньков Д. Г.<sup>1</sup>, Булавенко О. В.<sup>1</sup>, Адамчук Н. В.<sup>2</sup>, Косьяненко С. М.<sup>1</sup>, Дан Н. В.<sup>1</sup>, Рекун Т. О.<sup>1</sup>, Клімас Л. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010)

Відповідальний за листування:  
e-mail: t001473@vnmu.edu.ua

Статтю отримано 23 липня 2021 р.; прийнято до друку 04 серпня 2021 р.

**Анотація.** До випадків кардіо-васкулярної патології під час вагітності відносять гіпертензивні розлади, гіперхолестеринемію, інфаркт міокарда, кардіоміопатії, аритмії, захворювання клапанів, тромбоемболічні захворювання, захворювання аорти та цереброваскулярна патологія. Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності від вагітності у світі. Зростання материнського віку та коморбідні захворювання сприяють підвищенню рівня материнської смертності. При пошуку літератури нами були застосовані системи Medline від PubMed (2011 рік). Пошук був адаптований для Embase (2015 - 2021) та Scopus (2017 - 2021). Критеріями включення були такі: вплив захворювань кардіо-васкулярної системи на вагітність; вплив вагітності на перебіг серцево-судинних захворювань; особливості діагностики та профілактики жінок із ССЗ на етапі прекоцепції та під час вагітності; безпека використання препаратів для лікування кардіо-васкулярної патології під час вагітності; вибір препаратів для попередження виникнення перинатальної патології у жінок із ССЗ; особливості антенатального спостереження при ССЗ. Критерії виключення: посилання до 2011 року (більше 10 років); не англійська мова; всі методи, які не були безпосередньо пов'язані із патологією кардіо-васкулярної системи під час вагітності; супутні захворювання, що можуть призводити до обтяження перебігу вагітності; дослідження на тваринах. У результаті виявили 76 досліджень, які підлягали остаточному включенню до систематичного огляду. Аналіз виявлених літературних джерел показав, що прекоцепційна репродуктивна стратегія, що має розроблятися багатопрофільною кардіо-акушерською групою фахівців, стає важливою для жінок із анамнестичними захворюваннями серцево-судинної системи (ССС) або для тих, хто має в анамнезі сімейну прееклампсію. Кардіоакушерство стало важливою багатопрофільною галуззю, яка вимагає командного підходу до оптимізації клінічного менеджменту серцево-судинних захворювань під час вагітності. Своєчасне залучення кардіо-акушерської групи має вирішальне значення для запобігання материнській захворюваності та смертності протягом вагітності та 1 року після пологів. Загальне розуміння важливості впливу серцево-судинних захворювань на перебіг вагітності та впливу вагітності на наявну патологію ССС має бути базовою областю знань для медичних спеціалістів сімейної медицини, кардіологів та акушер-гінекологів. Наведений науково-клінічний огляд джерел доказової медицини містить певні особливості предикторної діагностики, профілактики та лікування маніфестованих форм серцево-судинних захворювань під час вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, кардіо-васкулярна патологія, лікування, гестаційна ендотеліопатія, серцева недостатність, антигіпертензивні препарати, антитромботичні препарати.

#### Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2017 році у світі було до 295 000 материнських смертей, що призводить до оцінки світового рівня материнської смертності у 211 на 100 000 живонароджених [57].

У 2017 році щодня приблизно 810 жінок помирали від причин, яким можна було запобігти, пов'язаних з вагітністю та пологами, при цьому 94% усіх материнських смертей припадає на країни з низьким та середнім рівнем доходу [58].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найчастішою причиною непрямой материнської смертності, що становить понад 33% випадків материнської смертності, пов'язаної з вагітністю [26]. Крім того, кардіо-васкулярна патологія у матері ускладнює до 4% вагітностей та до 16% випадків вагітності у жінок з попередніми серцевими захворюваннями із ризиком залежно від основного захворювання [15, 31, 36].

Діагностика та лікування ССЗ під час вагітності ут-

руднені через подібність між проявами захворювання та нормальними фізіологічними змінами. Афекти з боку серцево-судинної системи (ССС) під час та після вагітності продовжують залишатися важливими причинами материнської смертності та захворюваності у всьому світі із значними варіаціями у різних країнах та регіонах. Наведені варіації залежать від того, чи патологія кардіо-васкулярної системи безпосередньо спровокована вагітністю (прееклампсія, міокардіопатія, цереброваскулярне ураження) або сталася внаслідок якихось вже наявних захворювань та/або неакушерських причин відповідно [8, 25, 48].

Вважається, що до 68% смертей, пов'язаних з вагітністю, спричинених серцево-судинними захворюваннями, можна запобігти. Цього можна досягти шляхом підвищення обізнаності та застосування стратегій профілактики та лікування. Знання ризиків, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями та вагітністю, є надзвичайно важливим у цьому плані [12].

Рання та спеціалізована багатопрофільна допомога в прекоцепційному, антенатальному та післяпологовому періодах є важливою для поліпшення серцево-судинних результатів та зниження материнської смертності до першого року після пологів. Фахівці, які надають допомогу вагітним жінкам із ССЗ, повинні надати комплексний огляд серцево-судинного ризику матері, акушерського ризику, а також ризику та наслідків для плода [43]. Це також, обов'язково має включати в себе консультування щодо вагітності та безпеки серцевих препаратів протягом гестації та лактації. Мультидисциплінарна команда по веденню вагітності у жінок із кардіо-васкулярною патологією часто складається з акушерів, кардіологів, анестезіологів, спеціалістів фетальної медицини матері, генетиків, невропатологів та клінічних фармакологів, які спільно розробляють комплексну стратегію лікування ССЗ під час вагітності, пологів та після пологів [5].

Саме тому, метою нашого огляду було надати сучасну інформацію про вплив кардіо-васкулярної патології на материнську смертність. Переглядаючи результати доказової медицини, ми також мали на меті виявити елементи неякісної допомоги задля покращення клінічного ведення кардіоваскулярної патології під час вагітності та зменшення випадків материнської смертності в майбутньому.

### Матеріали та методи

При пошуку літератури були застосовані системи Medline від PubMed (2011 рік). Пошук був адаптований для Embase (2015 - теперішній час) та Scopus (2017-теперішній час). Використовували поєднання контрольованої лексики та ключових слів для кардіоваскулярної патології, прекоцепційної підготовки, антенатального спостереження, перинатальної патології вагітності, антигіпертензивних, протиаріtmічних та антитромботичних препаратів. Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення відомого набору очікуваних цитат. У подальшому ми переглянули результати та з'ясували подальшу стратегію для аналізу отриманих даних. Обмеження були встановлені в результатах пошуку посилянь на людину та ті, що були опубліковані англійською мовою протягом 2012-2021 років. Усі назви, що стосуються нашого дослідження, були отримані та переглянуті незалежно. Пошук літератури та аналіз джерел проводилися авторами огляду в період з квітня по липень 2021 року.

Критеріями включення були такі: вплив захворювань кардіо-васкулярної системи на вагітність; вплив вагітності на перебіг серцево-судинних захворювань; особливості діагностики та профілактики жінок із ССЗ на етапі прекоцепції та під час вагітності; безпека використання препаратів для лікування кардіо-васкулярної патології під час вагітності; вибір препаратів для попередження виникнення перинатальної патології у жінок із ССЗ; особливості антенатального спостереження при

ССЗ. Ми виключили з дослідження: публікації, теми яких не були безпосередньо пов'язані із патологією кардіо-васкулярної системи під час вагітності; коморбідні захворювання, що можуть призводити до обтяження перебігу вагітності; результати дослідження на тваринах.

Вторинним методом, який використовували для проведення цього аналізу, була консультація з фахівцями-кардіологами. Експерти надали вказівки щодо пошукових термінів, думки щодо поточної розробки продуктів та / або програм та рекомендували певні джерела російською мовою.

*Критерії розгляду досліджень для цього огляду.* Усі перспективні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінювали вплив захворювань кардіо-васкулярної системи на вагітність, були прийнятними, незалежно від статусу публікації. Публікації, що були опубліковані як тези також були допущені до включення. Ми також зараховували кластерно-рандомізовані дослідження, але виключали квазі-рандомізовані дослідження.

*Типи учасників.* Жінки репродуктивного віку із кардіо-васкулярною патологією. Вагітні жінки. Не було обмеження тривалості гестації щодо часу зарахування. Ми виключили з огляду вагітних ВІЛ-інфікованих жінок, оскільки цій популяції загрожують більші перинатальні ускладнення порівняно з незараженими. Ми також виключили дослідження, які формували з жінок, які мали високий ризик маніфестації ССЗ з інших причин.

*Дослідження проводили в рамках науково-дослідної роботи № 0121U109141 "Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень що обумовлені гестаційною ендотеліопатією".*

### Результати. Обговорення

**Фізіологічні зміни ССС під час вагітності.** Дія на кровообіг гравітаційного (гідростатичного) фактора в умовах прямоходіння синергічно посилюється у вагітних жінок характерними біофізичними умовами, пов'язаними з прогресуючим зростанням матки та плода, що формується системою матково-плацентарного кровообігу, внаслідок стиснення великих тазових судин і зміною градієнта тиску на шляхах венозного припливу до правого серця. При цьому збільшення внутрішньосудинного об'єму крові у вагітних потенціє посилення гравітаційного (гідростатичного) фактора кровообігу і додатково збільшує об'ємне навантаження на серце. Така синергія істотно підсилює напруженість регуляції кровообігу по гравітаційному фактору, особливо в положенні стоячи. У свою чергу, антигравітаційна напруга ССС позначається як на стані, власне, кровообігу вагітної, так і залежить від розвитку вагітності, а саме циркуляторної ланки фетоплацентарного кровообігу. Виходячи з вищевикладеного, стає зрозумілою особлива актуальність діагностичної оцінки стану серцево-судинної системи антропофізіологічного підходу, що орієнтує на видові особливості функціонування кровообігу у людини як пря-

моходячої істоти і визначає необхідність системної оцінки циркуляторного стану ССС, а тим більше, при вагітності в положеннях тіла стоячи і лежачи [9].

Важливе розуміння, що всі складові забезпечення розвитку вагітності залежать, перш за все, від їх гемодинамічного забезпечення та центральної ланки перфузійного комплексу (обсяг-ємність-насос-тиск-кровоплин) - насосної функції серця. Розвиток вагітності асоційований із вазодилатацією системних та судин нирок матері. Системна вазодилатація настає вже на 5 тижні та передує повній плацентажі та повному розвитку матково-плацентарного кровообігу [14]. У першому триместрі спостерігається значне зниження периферичного судинного опору, зниження зберігається протягом середини другого триместру з наступним плато або незначним збільшенням у III триместрі. Зниження становить від  $\approx 35\%$  до  $40\%$  від базового рівня. Системний опір судин зростає до рівнів майже до вагітності після пологів, через 4 тижні. Підвищення судинної розтяжності або комплаєнс спостерігалось при фізіологічній вагітності, починаючи з першого триместру вагітності [40]. Вазодилатація у нирках призводить до збільшення на  $50\%$  ниркового потоку плазми та швидкості клубочкової фільтрації до кінця першого триместру. Це призводить до зниження рівня креатиніну, сечовини та сечової кислоти в сироватці крові. Серцевий викид (СВ) збільшується під час вагітності. Найбільш різке збільшення серцевого викиду відбувається на початку першого триместру, а продовжується збільшення у другому триместрі. Зміни СВ пов'язані або з нейрогуморальними факторами, такими як естроген та прогестерон, або з факторами плаценти. Плацента, що поводить як функціональна артеріовенозна фістула, також призводить до збільшення ЧСС матері. Вже на восьмому тижні вагітності СВ підвищується на  $20\%$ , можливим механізмом цього є периферична вазодилатація. Факторами, що опосередковують цю вазодилатацію, є синтез оксиду азоту під впливом ендотелію та простагландинів, що призводить до падіння системного судинного опору та подальшого збільшення вмісту СО майже до  $40\%$  [22].

Артеріальний тиск знижується до найнижчого рівня протягом другого триместру (на 5-10 мм рт.ст. нижче вихідного рівня), але більшість зниження відбувається на ранніх термінах вагітності (6-8-тижнів гестації) у порівнянні зі значеннями до концепції. Оскільки багато з цих змін відбуваються на дуже ранніх термінах вагітності, вони підкреслюють важливість порівняння гемодинамічних вимірювань зі значеннями до концепції, а не на ранніх термінах вагітності, коли зміни вже відбулися. Артеріальний тиск починає зростати протягом третього триместру і повертається близько до рівня зачаття після пологів [32].

Під час фізіологічної вагітності вазомоторна симпатична активність підвищується у ранніх термінах вагітності. Фізіологічна вагітність пов'язана зі збільшенням материнської чутливості до барорецепторів та ослаб-

лена чутливість до  $\beta$ -адренергічної стимуляції [24, 44]. Вважають, що коли симпатична активність надмірна, то може виникнути гестаційна гіпертензія або прееклампсія [16].

При фізіологічній вагітності відбувається значна активація системи ренін-ангіотензин-альдостерон. Підвищена активність систем ренін-ангіотензин та альдостерон спостерігається на ранніх термінах вагітності, при цьому збільшення об'єму плазми починається з 6-8 тижнів і поступово зростає до 28-30 тижнів. Під час вагітності зі збільшенням вироблення естрогену збільшується вироблення субстрату реніну (ангіотензиногену). Наведена активація підтримує артеріальний тиск й допомагає утримувати сіль та воду під час вагітності, оскільки системна та ниркова вазодилатація (з наслідком втрати солі та води) створює "недостатньо-спроможну" серцево-судинну систему [30].

Прогестерон є потужним антагоністом альдостерону, який діє на рецептор мінералокортикоїдів для запобігання затримці натрію та для захисту від гіпокаліємії. Важливість альдостерону очевидна при прееклампсії, при якій об'єм плазми зменшується, а концентрація альдостерону низька. Активація мінералокортикоїдного рецептора альдостероном матері потрібна для росту трофобласту та оптимальної фетоплацентарної функції. Рівень натрійуретичних пептидів у плазмі крові матері збільшується на  $40\%$  у третьому триместрі та в 1  $\frac{1}{2}$  рази протягом першого тижня після пологів, що свідчить про значну роль при післяпологовому діурезі [18].

Товщина стінки лівого шлуночка та маси стінки лівого шлуночка збільшуються відповідно на  $28\%$  та  $52\%$  вище показників прекоцепції відповідно до вагітності. Нещодавні дослідження магнітно-резонансної томографії серця визначають кількісне збільшення маси правого шлуночка на  $40\%$ . З огляду на вазодилатацію системної судинної системи під час вагітності, спостерігається підвищена судинна розтяжність, а індекс збільшення аорти, маркер жорсткості аорти, значно зменшується на ранніх термінах вагітності, досягаючи найнижчого рівня у другому триместрі та поступово зростає в третьому триместрі [17].

Таким чином, кардіо-васкулярна система під час вагітності знає значних структурних та гемодинамічних змін. Спостерігається значне збільшення серцевого викиду та зниження системного судинного опору матері; істотно активізується система ренін-ангіотензин-альдостерон; а серце та судини проходять реконструкцію. Ці адаптації забезпечують адекватний ріст та розвиток плода, а дезадаптація асоціюється із розвитком перинатальної патології. Розуміння фізіологічних серцево-судинних змін під час вагітності має важливе значення для нагляду за пацієнтками з серцево-судинними захворюваннями.

**Консультація на етапі прекоцепції.** Проводити відбір та призначати додаткові обстеження та лікування на етапі прекоцепції повинна спеціалізована кар-

діо-акушерська команда з досвідом спостереження жінок з високим ризиком із серцево-судинними захворюваннями під час вагітності. Це консультування дозволяє мультидисциплінарній групі включити пацієнтку з високим ризиком у спільне прийняття рішень та окреслити передбачувані або потенційні події під час вагітності та клінічні стратегії антенатального нагляду персоналізовано. У плануванні до зачаття слід переглянути всі ліки для забезпечення безпеки під час вагітності (табл. 1).

Наприклад, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину є тера-

тогенними і їх слід негайно замінити на ліки, для яких відомо, що вони мають кращий профіль безпеки під час вагітності. Комплексний клінічний огляд загального стану здоров'я жінки до зачаття повинен включати перегляд потреби у вживанні додаткової фолієвої кислоти та моніторинг стану харчування [1].

Модифікована класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) часто є кращим методом для оцінки індивідуального серцево-судинного ризику у жінок у жінок із ССЗ, які планують вагітність (табл. 2). Було оцінено декілька моделей ризику, які оцінюють кардіо-васкулярний ризик матері, але класифікація

**Таблиця 1.** Антигіпертензивні та антитромботичні препарати, що використовують під час вагітності [35].

Назва	Під час гестації	Під час лактації
<b>АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту	Протипоказані	Певні пр-ти можуть бути безпечні (еналаприл, каптоприл)
Блокатори рецепторів до ангітензину	Протипоказані	Протипоказані
Бетаблокатори та комбіновані альфа-та бета блокатори	Лабеталол - препарат першої лінії. Можливо підвищують розвиток ЗВУР (пропранолол, атенолол, метапролол). Можуть призводити до неонатальної брадикардії (надолол, есмолол) та гіпоглікемії	Можуть бути безпечні за виключенням атенолола. Дія карведілола нез'ясована
Альфа адреноблокатори	Метилдопа - препарат першої лінії. Незначна неонатальна гіпертензія (метидопа, клонідін)	Метилдопа протипоказана
Блокатори кальцієвих каналів	Ніфедіпін - препарат першої лінії. Можлива материнська гіпотензія та фетальна гіпоксія при сумісному використанні і з сульфатом магнію	Ніфедіпін - безпечний. Дія верапамілу нез'ясована
Вазодилататори	В/в гідралазин - препарат першої лінії, протипоказаний при червоному вовчаку, ревматизмі із залученням мітрального клапану, захворюванні коронарних артерій. Нітрати - в/в при набряку легень при тяжкій прееклампсії. Нітропрурид - транзиторна брадикардія	Гідралазин - безпечний, нітрогліцерин - потенційно-безпечний
<b>АНТИКТРОМБОТИЧНІ</b>		
Аспірин	Низькі дози (100-150 мг/добу) використовують для профілактики прееклампсії з 12 тижнів гестації. Не застосовувати високі дози у зв'язку із ризиком розвитку передчасного закриття ductus arteriosus	Дія нез'ясована
Інгібітори P2Y <sub>12</sub> рецепторів тромбоцитів	Використовувати з застереженням. Клопідогрел обмежені дані про використання під час вагітності. Протиречиві результати для прасугрела та тікагрелора	Клопідогрел - обмежені дані про використання під час лактації
<b>Антикоагулянти</b>		
Кумадин (варфарин)	Ризик розвитку кумадинової ембріопатії. Розглянути перехід на гепарин у I триместрі. Перехід на нефракціонований гепарин до запланованих вагінальних пологів	Не протипоказаний
Нефракціонований гепарин або низькомолекулярний гепарин (еноксипарин)	Не протипоказані	Не протипоказані
В/в інгібітори тромбіну (арготробан, бівалірудін)	Використовувати з застереженням	Дія нез'ясована
Оральні антикоагулянти	Протипоказані	Протипоказані
<b>Тромболітики</b>		
Актилізе (Alteplase) та стрептокіназа	Обмежене використання у зв'язку із підвищеним ризиком кровотечі у вагітної. Обмежені дані	Обмежені дані

**Примітка.** ЗВУР - затримка внутрішньоутробного росту плода.

Таблиця 2. Модифікована класифікація серцево-судинного ризику для матері (ВООЗ) [55].

Категорія ризику щодо вагітності	Опис ризику	Фактори ризику для матері
I	Немає помітного збільшення материнської смертності та немає або незначне збільшення ризику захворюваності	Неускладнений малий/легкий легеневий стеноз, ВАП, ПМК Успішно прооперовані прості ураження (ДМПП, ДШП, ВАП, аномальний легеневий венозний дренаж) Ектопічні скорочення передсердь або шлуночків, ізольовані
II	Незначне збільшення материнської смертності та помірне - захворюваності	Неускладнені: Непрооперовані ДМПП та ДШП Прооперована ТФ Більшість аритмій
II-III	Помірне збільшення ризику материнської смертності та захворюваності	Помірне зниження функції ЛШ Гіпертрофічна кардіоміопатія Нативне або тканинне ураження клапанів (не вважається категорією ризику I або IV) Синдром Марфана без РА РА <45 мм при аортопатії двостулкового клапана аорти Прооперована коарктація
III	Значно збільшується материнська смертність або серйозний ризик захворюваності. Потрібна консультація фахівця. У разі вагітності необхідний інтенсивний спеціалізований кардіо- та акушерський контроль протягом усієї вагітності, пологів та післяпологового періоду	Механічний клапан Гіпертрофований та дилатований правий шлуночок Фонтанова циркуляція Ціанотична вади серця (без лікування) Інший комплекс ІХС РА 40-45 мм при синдромі Марфана РА на 45-50 мм при аортопатії двостулкового клапана аорти
IV	Надзвичайно висока материнська смертність або серйозний ризик захворюваності. Вагітність протипоказана. У разі настання вагітності слід обговорити переривання. Якщо вагітність триває, лікування повинно відповідати рекомендаціям III класу	Легенева артеріальна гіпертензія (будь -якої причини) Важка системна дисфункція шлуночків (фракція викиду ЛШ <30%, клас III-IV за NYHA) Попередня перипартальна кардіоміопатія з будь-якими залишковими порушеннями функції ЛШ Важкий мітральний стеноз, виражений симптоматичний стеноз аорти РА > 45 мм при синдромі Марфана РА > 50 мм при аортопатії двостулкового клапана аорти Нативна важка коарктація

**Примітки:** ВАП - відкрита артеріальна протока; ДМПП - дефект міжпередсердної перегородки; ДШП - дефект шлуночкової перегородки; ЛШ - лівий шлуночок; ПМК - пролапс мітрального клапана; РА - розширення аорти; ТФ - тетрада Фалло.

ВООЗ залишається єдиним перспективно підтвердженим методом оцінки ризику.

Тим не менш, більшість моделей включають декілька факторів, які, як відомо, підвищують ризик серцево-судинних захворювань, включаючи попередні анамністичні події серцево-судинної хвороби, аритмію в анамнезі, попередню серцеву недостатність, ціаноз у спокої, застосування антикоагулянтної терапії та наявність механічного клапана. У більшості моделей оцінки серцево-судинного ризику матері вважається, що декілька умов мають високий/непомітний ризик продовження вагітності, включаючи легенева артеріальну гіпертензію, важку дисфункцію шлуночків, важку лівобічну обструкцію серця та значну дилатацію аорти з основним захворюванням сполучної тканини.

Жінкам з такими станами часто рекомендують уникати вагітності. Однак нерідкі випадки, коли жінки є вагітними, і на той момент команда кардіоакушерських груп з високим ризиком повинна працювати разом, щоб знайти найкращий спосіб пом'якшити серцево-судинний та акушерський ризик матері та ризик для плода.

**Гіпертензивні розлади під час вагітності.** Гіпертензія під час вагітності (ГРВ) займає передову позицію серед усіх причин передчасних пологів, тривалої інвалідності та летальних наслідків у матерів і немовлят. Щорічно у всьому світі понад 50 тисяч жінок гине в період вагітності через ускладнення, пов'язаних з гіпертензією. У розвинених країнах у 12-18% вони є другою безпосередньою причиною ante- та постнатальної смертності, впливають на перинатальну смертність у 20-25% випадках. У структурі причин материнської смертності ПЕ вагітних протягом останніх десяти років займає в основному 3-4 місце. ПЕ збільшує ризик небажаного результату вагітності не тільки для матері, але й для плода. Перинатальна смертність для даної патології коливається в межах від 10 до 30%, перинатальна захворюваність - від 463 до 780%. Перинатальна захворюваність і смертність при прееклампсії також обумовлені недоношеністю (30,0%), хронічною гіпоксією (40,0%), затримкою росту плода (30,0%).

Статистика по Україні за 2020 рік: кількість випадків гіпертензії під час вагітності у 21 004 жінки (74,57 на

Таблиця 3. Фактори ризику та ознаки важкості прееклампсії [42].

Ознаки важкості перебігу прееклампсії	Фактори ризику прееклампсії
<p>Тяжка гіпертонія</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- САТ &gt; = 160 мм рт. ст.</li> <li>- ДАТ &gt; = 110 мм рт. ст.</li> </ul> <p>Тромбоцитопенія</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Тромбоцити &lt; 100000 x 10<sup>9</sup>/л</li> </ul> <p>Набряк легень</p> <p>Симптоми ЦНС</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- постійні головні болі, які не знімаються анальгетиками</li> <li>- Змінюється зір</li> </ul> <p>Ниркова недостатність</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Креатинін сироватки крові &gt; 1,1 мг/дл або</li> <li>- Подвоєння креатиніну та інших ниркових порушень були виключені</li> </ul> <p>Порушення функції печінки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Постійний біль у правому верхньому квадранті або епігастрії</li> <li>- Збільшення печінкових ферментів &gt; = удвічі вище межі норми</li> </ul>	<p>Фактори високого ризику для матері:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Цукровий діабет</li> <li>Хронічна гіпертензія</li> <li>Хронічні захворювання нирок</li> <li>Системний червоний вовчак</li> <li>Синдром антифосфоліпідних антитіл</li> <li>Багатоплідна вагітність</li> <li>Попередній анамнез прееклампсії</li> </ul>

1000 пологів), у тому числі прееклампсії та еклампсії у 11 075 жінок (39,32 на 1000 пологів), з них важкі форми прееклампсії та випадки еклампсії у 1573 жінки (5,58 на 1000 пологів).

Американський коледж акушерів та гінекологів (ACOG) класифікує ГРВ на 4 категорії: прееклампсія/еклампсія, гестаційна гіпертензія, хронічна гіпертензія та хронічна гіпертензія з накладеною прееклампсією [4]. Фактори ризику розвитку прееклампсії (ПЕ) та особливості, що вказують на тяжкість перебігу ПЕ, висвітлені в таблиці 3.

Прееклампсія є маніфестованою формою гестозу у жінок з ПЕ ризик серцево-судинної патології збільшується на 71%, ризик ішемічної хвороби збільшується в 2,5 рази, у 4 рази збільшується ризик розвитку серцевої недостатності порівняно із нормотезивними жінками під час вагітності [59].

Нещодавні спільні рекомендації від ACOG та АНА підкреслили необхідність мультидисциплінарної стратегії управління, яка включала б зміни способу життя та поведінки, включаючи дієту, фізичні вправи та відмову від куріння, а також стандартизовані алгоритми на основі електронних медичних записів, спрямовані на фактори серцево-судинного ризику [11]. Для жінок із станами високого ризику (хронічна гіпертензія, попередня прееклампсія, передчасні пологи на <34 тижні вагітності, цукровий діабет), важливо використати можливість застосування низьких доз аспірину, які слід розпочинати наприкінці першого триместру (12 тижнів).

Щоб зменшити ризик серцевої недостатності матері, ішемії міокарда, інсульту або захворювання нирок, слід розпочати лікування протягом 30-60 хвилин після підтвердженої тяжкої гіпертензії (артеріальний тиск  $\geq 160/110$  мм рт. ст. та зберігається протягом 15 хвилин).

Стратифікація ризику для матері необхідна, щоб допомогти керувати доглядом за пацієнтами, включаючи терміни пологів, і може допомогти покращити серцево-судинні результати. Однією з таких моделей є модель fullPIERS (інтегральна оцінка ризику прееклампсії), яка була розроблена для виявлення провісників не-

сприятливих материнських результатів у жінок, які були госпіталізовані з ПЕ. Провісники включали гестаційний вік, симптоми болю в грудях або задишку, рівні насичення киснем, кількість тромбоцитів, а також концентрації креатиніну та аспартат-трансаміназ у сироватці крові. У цій багатоваріантній моделі артеріальний тиск не передбачав самостійно несприятливих наслідків для матері, і він значною мірою вважався єдиним елементом, для якого можливе втручання [56].

Жінкам з ГРВ у післяпологовому періоді, які потребують антигіпертензивної терапії, рекомендується ранне амбулаторне спостереження за артеріальним тиском протягом перших 1-2 тижнів після пологів. Антигіпертензивну терапію слід продовжувати у післяпологових пацієнтів із стійкою гіпертензією ( $\geq 150/100$  мм рт. ст.). Контроль артеріального тиску продовжує залишатися важливим фактором у післяпологовий період, оскільки навіть ті жінки, які не отримують антигіпертензивних препаратів під час вагітності, можуть вимагати ретельного спостереження, моніторингу та початку прийому ліків у післяпологовий період.

**Гіперхолестеринемія під час вагітності.** Відповідно до багатонаціонального керівництва 2018 року щодо контролю рівня холестерину у крові, оцінка ризику атеросклеротичної серцево-судинної патології та аналіз ліпопротеїдів низької щільності з ліпідною панеллю рекомендується для дорослих у віці  $\geq 20$  років, які не проходять гіполіпідемічну терапію. Однак, враховуючи певні метаболічні особливості під час вагітності, бажано проводити скринінг на наявність дисліпідемії до вагітності відповідно до рекомендацій National Lipid Association's щодо лікування дисліпідемії, орієнтованої на пацієнта [23].

Найбільш поширені стани, при яких ліпіди слід лікувати під час вагітності, - це важка гіпертригліцеридемія та сімейна гіперхолестеринемія. Проте фармакологічне лікування обмежене через ризики для плода. Ускладнення, пов'язані з вагітністю, такі як ПЕ та гестаційний діабет, пов'язані з рівнем тригліцеридів  $> 250$  мг/дл. Для всіх пацієток рекомендується персоналізована

модифікація способу життя (дієта, фізичні вправи, регулювання ваги). Вагітні пацієнтки з дуже високим рівнем тригліцеридів (> 500 мг/дл) знаходяться у групі ризику розвитку панкреатиту й отримують користь від препаратів (омега-3 жирні кислоти з фенофібратом або без нього або гемфіброзилу) протягом другого триместру. Ризик передчасного атеросклерозу підвищується у пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією, під час вагітності цей ризик може ще посилюватися надприродними атерогенними ліпопротеїнами, поки пацієнтка не приймає статини. Статини, на теперешній час, проти показані під час вагітності, всі жінки, які приймають будь-які гіполіпідемічні препарати, повинні проконсультуватися зі своїм лікарем про безпеку лікування під час вагітності та про необхідність припинення лікування до вагітності. Сучасні варіанти лікування вагітних з сімейною гіперхолестеринемією включають секвестранти жовчних кислот, у крайньому випадку, аферез ліпопротеїнів низької щільності у важких випадках [20].

**Ішемічна хвороба серця.** Ішемічна хвороба серця під час вагітності є рідкісним, але потенційно смертельним станом. Вагітність у жінок з наявною ішемічною хворобою серця вважається дуже високим ризиком. Ймовірність розвитку ішемічних ускладнень становить »10%, і лише 21% жінок мають абсолютно неускладнену вагітність. Ризик гострого інфаркту міокарда (ІМ) у 3-4 рази вищий у вагітних жінок порівняно з невагітними. Захворюваність становить від 2,8 до 8,1 випадків на 100 000 пологів, при цьому смертність становить від 4,5% до 7,3% [47].

Вагітним пацієнткам з атеросклеротичним ІМ із підняттям сегмента ST рекомендується своєчасна коронарна реперфузія шляхом черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [38].

Ангіографія є золотим стандартом для діагностики ішемічної хвороби серця під час вагітності. У разі відриву атеросклеротичної бляшки або коронарного тромбозу рекомендується ЧКВ з імплантацією стенту [6]. Оскільки вагітні жінки, як правило, були виключені з клінічних досліджень стентів, для цієї популяції є мало даних. Низькі дози аспірину після ЧКВ вважаються безпечними протягом усього періоду вагітності, клопідогрел можна застосовувати з обережністю якнайкоротше. Слід уникати застосування інших антитромбоцитарних засобів.

Спонтанна дисекція коронарної артерії, пов'язана з вагітністю, є складним діагнозом у клінічній практиці [2]. Хоча фармакотерапія за цим клінічним сценарієм недостатньо відома, антитромбоцитарні засоби у поєднанні з β-адреноблокаторами (тобто лабеталолом) є найбільш прийнятною схемою [45].

**Кардіоміопатія.** Діагностика та лікування кардіоміопатії під час вагітності є складним завданням, оскільки як дилатативна кардіоміопатія, так й перипартальна кардіоміопатія (ППКМ) можуть являти собою стан у спектрі подібної патофізіології. Тому важливо виключи-

ти інші причини дисфункції лівого шлуночка (наприклад, міокардит, гіпертонічну хворобу, захворювання клапанів, індуковану токсинами ішемію) [7]. ППКМ визначається як нова кардіоміопатія з систолічною дисфункцією (фракція викиду ЛШ <45%) без реверсних причин, що виникають ближче до кінця вагітності або в післяпологовий період у жінки без відомих захворювань серця, та є важливою причиною материнської захворюваності та смертності. Дослідження IPAC визначило, що відновлення функції ЛШ відбувалося майже виключно протягом перших 6 місяців після пологів, з незначними подальшими змінами. Крім того, серйозні кардіо-васкулярні події (трансплантація серця, допоміжний пристрій для ЛШ або смерть) відбувалися майже виключно у жінок з фракцією викиду <30% [34]. Лікування серцевої недостатності під час вагітності спрямоване на контроль стану об'єму (діуретики), зниження навантаження (нітрати, гідралазин), контроль ритму (β-адреноблокатори, дигоксин) та антикоагулянт при необхідності.

Було показано, що бромокриптин покращує функцію ЛШ і може вважатися допоміжним лікуванням у жінок з ППКМ відповідно до вказівок Європейського товариства кардіологів 2018 року щодо лікування ССЗ під час вагітності [21]. Лікування повинно бути адаптоване до конкретних показань (наприклад, β-адреноблокатори при лікуванні аритмії). Діуретики слід застосовувати обережно, тому що багатьом з цих жінок потрібно підтримувати попереднє навантаження в умовах обструкції вивідного тракту ЛШ [39].

**Аритмії.** Результати досліджень, зібрані між 2000 та 2012 роками у 57 мільйонах вагітностей, свідчать про збільшення кількості госпіталізацій, пов'язаних з вагітністю, з приводу аритмій, висновок, який, як вважають, пов'язаний із збільшенням кількості жінок, які виношують вагітність у похилому віці матері, особливо у жінок 41 до 50 років [53].

Серцебиття, спричинене синусовою тахікардією, поодинокі передсердні або шлуночкові пізні ексрасистолії, зазвичай самообмежується та є доброякісним й не вимагає фармакологічного лікування. Тривалі аритмії частіше зустрічаються у пацієнок з основними структурними захворюваннями серця або порушеннями функції щитовидної залози або дисбалансом електролітів. Стабільне лікування надшлуночкової тахікардії не повинно відрізнятися у вагітних пацієнок. Початок фібриляції передсердь під час вагітності, як правило, свідчить про серцеві захворювання, тому вагітна жінка повинна лікуватись кардіологом у стаціонарі. Якщо пацієнтка нестабільна, рекомендується пряма кардіоверсія замість хімічної кардіоверсії, оскільки вона безпечна та ефективна. Для профілактики інсульту у пацієнтів із захворюванням клапанів серця або високим ризиком інсульту антагоністи вітаміну К можна застосовувати після першого триместру, тоді як низькомолекулярний гепарин (НМГ) слід супроводжувати періодичною оцінкою антифактора Ха [19].

Консультації щодо вагітності у жінок із вродженим син-

дромом тривалого інтервалу QT рекомендуються для обговорення значно підвищеного ризику злукісних тахіаритмій, і ці жінки потребують призначення  $\beta$ -блокаторів протягом усієї вагітності. Оскільки немає даних реєстру чи систематичного аналізу, дані про безпеку антиаритмічних препаратів обмежені. Пацієнтам з вираженою симптоматичною брадикардією кардіостимулятор показаний незалежно від терміну вагітності [41].

Синхронізована кардіоверсія застосовується, якщо є гемодинамічно виражена надшлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь та шлуночкова тахіаритмія, подібні як у невагітних пацієнтів. У разі гемодинамічного компромісу лікування подібне до лікування у невагітних з прямою несинхронізованою кардіоверсією. Дослідження про фармакологічну терапію для лікування стійкої шлуночкової тахікардії у гемодинамічно стабільних пацієнтів вказують на те, що загалом внутрішньовенне введення прокаїнаміду та лідокаїну вважається безпечним [51].

**Захворювання клапанів серця та вагітність.** Патології клапанів серця у жінок дитородного віку найчастіше є вродженими, але можуть включати ревматичні, набуті та нативні дегенеративні причини. Необхідно обговорити безпеку та потенційні ризики до вагітності, включаючи пацієнок з механічними протезами клапанів або помірними/важкими нативними з регургітацією або лівостороннім стенозуючим клапанним ураженням, а також з такими, що супроводжуються дисфункцією шлуночків або легеневою гіпертензією.

Нещодавно опубліковані керівні принципи ACOG рекомендують оцінювати ризик та проводити подальше лікування за допомогою модифікованої класифікації ВООЗ [5]. В ідеалі, важке захворювання клапанів серця слід лікувати перед зачаттям. У кожному випадку переважає клінічне судження; проте слід розглянути можливість проведення відновлення/заміни клапанів біопротезом, щоб мінімізувати потребу в терапевтичній антикоагуляції під час вагітності [28].

Лівосторонні стенозуючі ураження клапанів пов'язані з ураженням клапанів з найвищим ризиком під час вагітності. Симптоми можуть розвиватися у пацієнок, які раніше не мали симптомів, оскільки збільшення об'єму крові, збільшення частоти серцевих скорочень та зменшення серцевого викиду перебільшують стенозуючу фізіологію. Зміни гемодинаміки, пов'язані з вагітністю, призводять до очікуваного фізіологічного збільшення похідної швидкості, і фахівці з УЗД повинні знати про ці нормальні зміни, коли інтерпретують дослідження, проведені протягом усієї вагітності. Мітральний стеноз, найчастіше через ревматичну хворобу серця, асоціюється із збільшенням материнської та плодової захворюваності та смертності. Нелікований мітральний стеноз може призвести до серцевої недостатності з набряком легенів, передсердними аритміями, цереброваскулярним ускладненням та смертю [55]. Хоча профіль серцево-судинного ризику мітрального стенозу під час вагітності змінювався

з плином часу, ризик зростає із збільшенням тяжкості стенозу. В-1 - селективні  $\beta$ -адреноблокатори разом з обмеженням активності є основними рекомендаціями щодо лікування пацієнтів з мітральним стенозом, які або мають симптоми, або мають значну легеневу гіпертензію. Черезшкірна мітральна комісуротомія може бути виконана вагітним (бажано після 20 тижнів гестації) пацієнткам з мітральним стенозом з вираженою симптоматикою серцевої недостатності або значною гіпертензією у легеневій артерії, незважаючи на оптимальне медичне лікування. Також можуть бути пов'язані зі збільшенням ризику ССЗ матері під час вагітності, включаючи серцеву недостатність, аритмії та рідко, смерть. Негативні наслідки для плода включають недоношеність та ЗВУР, причому найвищий ризик знову виникає у тих, у кого важкий стеноз аорти.

Захворювання клапанів із регургітацією, як правило, добре переносяться під час вагітності. Вагітність у жінок з механічними протезами клапанів серця пов'язана з підвищеним ризиком захворюваності та смертності плода та матері [46]. Материнські ризики включають підвищену смертність, дисфункцію клапанів, пов'язану з тромбозом клапанів, серцеву недостатність, інсульт та крововиливи у матері. Ризики для плода включають підвищену смертність, тератогенність та крововиливи. Враховуючи відому дозозалежну тератогенність, АНА/American College of Cardiology у 2014 році щодо ведення пацієнтів із клапанною хворобою серця та European Society of Cardiology щодо лікування серцево-судинних захворювань під час вагітності 2018 року рекомендують продовжувати використання варфарину, якщо можна зберегти терапевтичну антикоагуляцію у дозі  $\leq 5$  мг/д. [37]. Якщо доза варфарину, необхідна для підтримки терапевтичної антикоагуляції, перевищує 5 мг/добу або пацієнт воліє уникати варфарину, запропоновані альтернативи включають скориговану дозу НМГ (з урахуванням тижневого піку та врахуванням найнижчого рівня антифактора Ха, спрямовані на діапазон 0,8-1,2 ОД/мл) або безперервний нефракціонований гепарин (UFH) з коригуванням дози. Варфарин можна безпечно відновити у другому триместрі, а потім перевести на безперервну UFH з коригуванням дози в очікуванні пологів. Перед пологами потрібно коротке припинення антикоагуляції. Що стосується пологів, то застосування епідуральної анестезії протипоказане пацієнтам, що отримують антикоагулянт. Американське товариство регіональної анестезії та Товариство акушерської анестезії та перинатології рекомендують перед введенням епідуральної анестезії проводити внутрішньовенну УФГ протягом 4-6 годин та НМГ протягом 24 год. Під час вагітності рекомендують планові пологи у жінок з механічними клапанами [29].

Ці жінки повинні бути госпіталізовані та їм може бути рекомендовано внутрішньовенне введення НМГ з ретельним спостереженням до 36 тижнів, а за »36 годин до запланованих пологів вони повинні перебувати на внутрішньовенному введенні НМГ, який рекомендується



ся припинити за 4-6 годин до пологів. Внутрішньовенне введення НМГ може бути розпочато вже через 4-6 годин після пологів, залежно від типу пологів та наявності ускладнень кровотечі. Кесарів розтин слід проводити жінкам, які починають пологи під час терапевтичної антикоагуляції варфарином через ризик крововиливу у плода, пов'язаний з вагінальними пологами [3].

**Захворювання аорти та вагітність.** Аортопатія у вагітної жінки  $v^r$  значний серцево-судинний ризик через поєднання гемодинамічних змін та гормональних структурних впливів на цілісність судинної/сполучної тканини. Спадковість та синдромні особливості генетичних аортопатій неоднорідні, як і ризик серцево-судинної захворюваності та смертності матері [10].

Кілька клінічних досліджень стосуються профілактичної заміни основи аорти, щоб уникнути спонтанного розтину [49]. Загалом, під час антенатального та післяпологового періодів потрібен багатогранний підхід до жінок з аортопатією з клінічною оцінкою артеріального тиску та ехокардіографічною оцінкою розмірів аорти. Рекомендується розглянути фармакологічну терапію  $\beta$ -адреноблокаторами для контролю артеріального тиску. Ехокардіографічну оцінку аорти слід проводити під час вагітності (може бути обґрунтованою кожні 12 тижнів у жінок з низьким ризиком з помірною дилатацією аорти та щомісяця у жінок із сильно розширеною аортою або з високим ризиком розриву) та через 6 місяців після пологів. Концепція кардіо-акушерства також передбачає розгляд втручання, якщо це доцільно, багатопрофільного планування пологів та подальшого спостереження після пологів, у тому числі, коли рекомендується хірургічна заміна аорти. Під час вагітності розтин стенфордського типу А - це невідкладна хірургічна операція, яка потребує кардіоторакального хірургічного втручання для швидкого виношування плода та відновлення розриву аорти. Консервативне лікування, передбачає суворий контроль артеріального тиску, рекомендується для стабільних розривів аорти типу В.

**Цереброваскулярні захворювання при вагітності.** Цереброваскулярний ризик є найвищим у третьому триместрі та протягом 6 тижнів після пологів (післяпологовий період) й включає ішемічний інсульт, тромбоз вен мозку (CVT), внутрішньомозковий крововилив, синдром зворотної церебральної вазоконстрикції (RCVS) та синдром задньої зворотної енцефалопатії (PRES). У недавньому метааналізі частота артеріальних ішемічних інсультів під час вагітності становила 12,2 на 100 000 осіб (розділяючи артеріальний та венозний тромбоз [50]. Існує кілька факторів ризику ішемічного інсульту під час вагітності, включаючи гіпертензію, серповидно-клітинну хворобу, системний червоний вовчак та мігрень. Патогенетичні фактори інсульту під час вагітності включають гіперкоагуляцію, емболію навколоплідними водами, артеріальну дисекцію та кардіоемболічні явища. Гіперкоагуляція під час вагітності опосередковується підвищеним фактором фон Віллебранда, фактором VIII, активатора-

ми плазміногену 1 і 2 та фібриногеном, а також зниженою концентрацією білка S та агрегацією тромбоцитів, спричиненою гіперпролактинемією, гемодинамічним венозним застоєм та травмою судин під час пологів [13]. Підвищений артеріальний тиск - не єдина причина гострих інсультів під час вагітності. Насправді, частота церебральних крововиливів низька у жінок з преєклампсією, включаючи тих, хто страждає від важкої гіпертензії. Ще однією причиною інсульту у жінок з ПЕ є гестаційна ендотеліопатія, що призводить до протеїнурії та набряку і, як наслідок, пошкодження гематоенцефалічного бар'єру [52].

На тлі інвалідизуючого ішемічного інсульту слід враховувати тромболізис. Пацієнтки, у яких є покази до антикоагулянтної або антитромбоцитарної терапії, повинні дотримуватися вищезгаданих рекомендацій щодо профілактики ішемічного інсульту під час вагітності та після пологів. Вибір антикоагулянта повинен керуватися стадією вагітності та статусом грудного вигодовування [27].

Факторами ризику внутрішньомозкової кровотечі в післяпологовому періоді є вік  $>35$  років, негроїдна раса, попередня гіпертензія, гестаційна гіпертензія, преєклампсія та еклампсія, коагулопатія та вживання тютюну [60]. Для консультації щодо вагітності у пацієнток з відомими вадами розвитку судин потрібно залучати судинних хірургів та нейрохірургів. І RCVS, і PRES асоціюються з преєклампсією та еклампсією і вважаються вторинними до дисфункціональної церебральної ауторегуляції. RCVS зазвичай проявляється головною болем (досягає пікової інтенсивності протягом  $\leq 1$  хвилини). Порівняно з невагітними популяціями, PRES, як правило, має більшу поширеність головного болю та меншу кількість енцефалопатії у вагітних жінок. RCVS та PRES можуть виникати одночасно і можуть проявлятися неаневризматичним субарахноїдальним крововиливом. Лікування RCVS та PRES може включати препарати блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипін) та магній [33].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Кардіо-васкулярна патологія - це основний причинний фактор, що пов'язаний із збільшенням материнської смертності у світі. Зростання віку жінок, несприятливі соціально-економічні обставини, ритм життя та наявні супутні захворювання (включаючи вроджені вади серця) достеменно сприяють підвищенню рівня материнської смертності й в Україні.

Консультації на етапі прекоцепції та раннє залучення багатопрофільної кардіо-акушерської команди фахівців виправдані для того, щоб забезпечити комплексний розгляд ризиків для матері та плода, пов'язаних з вагітністю. Кардіо-акушерська група має важливе значення для запобігання материнської захворюваності та смертності під час вагітності та після пологів у вагітних жінок з високим ризиком.

## Список посилань - References

- [1] ACOG (2019). ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol.*, 133(1), e78-e89. Doi: 10.1097/AOG.0000000000003013
- [2] Alfonso, F., Paulo, M., & Dutary, J. (2012). Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv.*, 5(4), 452-453. Doi: 10.1016/j.jcin.2012.01.016
- [3] Alshawabkeh, L., Economy, K. E., & Valente, A. M. (2016). Anticoagulation during pregnancy: evolving strategies with a focus on mechanical valves. *J Am Coll Cardiol.*, 68(16), 1804-1813. Doi:10.1016/j.jacc.2016.06.076
- [4] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins Obstetrics. (2019). ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.*, 133(1), e26-e50. Doi: 10.1097/AOG.0000000000003020
- [5] American College of Obstetricians and Gynecologists' Presidential Task Force on Pregnancy and Heart Disease and Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. (2019). ACOG Practice Bulletin No. 212: Pregnancy and Heart Disease. *Obstet Gynecol.*, 133(5), e320-e356. Doi: 10.1097/AOG.0000000000003243
- [6] Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., Casey Jr, D. E., Ganiats, T. G., Holmes Jr, D. R., ... & Zieman, S. J. (2014). AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 64(24), e139-e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017
- [7] Arany, Z., & Elkayam, U. (2016). Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*, 133, 1397-1409. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491
- [8] Belkaniya, G. S., Dilenyan, L. R., Konkov, D. G., Wsol, A., Martusevich, A. K., & Puchalska, L. G. (2021). An anthropogenic model of cardiovascular system adaptation to the Earth's gravity as the conceptual basis of pathological anthropology. *J Physiol Anthropol.*, 40(9). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40101-021-00260-2>
- [9] Belkaniya, G. S., Konkov, D. G., Dilenyan, L. R., Razzhivin, A. P., Pukhalskaya, L. G., Bocharin, I. V., ... & Korepanov, S. K. (2017). Новый взгляд на кровообращение у беременных - антропофизиологическая диагностика гемодинамического обеспечения беременности [A new perspective on the circulation of pregnant women - antropotehnicheskaya diagnosis of hemodynamic ensure pregnancy]. *Современные проблемы науки и образования - Modern problems of science and education*, 5. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26872>
- [10] Boodhwani, M., Andelfinger, G., Leipsic, J., Lindsay, T., McMurtry, M. S., Therrien, J., & Siu, S. C. (2014). Canadian Cardiovascular Society position statement on the management of thoracic aortic disease. *Can J Cardiol.*, 30(6), 577-589. Doi:10.1016/j.cjca.2014.02.018
- [11] Brown, H. L., Warner, J. J., Gianos, E., Gulati, M., Hill, A. J., Hollier, L. M., ... & Wenger, N. K. (2018). Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists: a presidential advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*, 137(24), e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582
- [12] Building, U. S. (2018). Capacity to review and prevent maternal deaths. Report from nine maternal mortality review committees. [http://reviewtoaction.org/Report\\_from\\_Nine\\_MMRCs](http://reviewtoaction.org/Report_from_Nine_MMRCs)
- [13] Cauldwell, M., Rudd, A., & Nelson-Piercy, C. (2018). Management of stroke and pregnancy. *Eur Stroke J.*, 3, 227-236. Doi: 10.1177/2396987318769547
- [14] Chapman, A. B., Abraham, W. T., Zamudio, S., Coffin, C., Coffin, C., Merouani, A., Young, D., ... & Schrier, R. W. (1998). Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int.*, 54(6)6, 2056-63. Doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00217
- [15] Ferranti, E. P., Jones, E. J., & Hernandez, T. L. (2016). Pregnancy reveals evolving risk for cardiometabolic disease in women. *JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.*, 45(3), 413-425. Doi: 10.1016/j.jogn.2016.02.004
- [16] Fischer, T., Schobel, H. P., Frank, H., Andreae, M., Schneider, K. T. M., & Heusser, K. (2004). Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a precursor of preeclampsia. *Eur J Clin Invest.*, 34(6), 443-8. Doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01350.x
- [17] Fujime, M., Tomimatsu, T., Okawe, Y., Koyama, S., Kanagawa, T., & Kimura, T. (2012). Central aortic blood pressure and augmentation index during normal pregnancy. *Hypertens Res.*, 35(6), 633-8. Doi: 10.1038/hr.2012.1
- [18] Gennari-Moser, C., Khankin, E. V., Schüller, S., Escher, G., Frey, B. M., Portmann, C.-B., ... & Mohaupt, M. G. (2011). Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol. *Endocrinology*, 1, 263-71. Doi: 10.1210/en.2010-0525
- [19] Georgiopoulos, G., Tsiarris, D., Kordalis, A., Kontogiannis, C., Spartalis, M., Pietri, P., ... & Stefanadis, C. (2019). Pharmacotherapeutic strategies for atrial fibrillation in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*, 20(13), 1625-1636. Doi: 10.1080/14656566.2019.1621290
- [20] Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T. ... & Yeboah, J. (2019). Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 139(25), e1082-e1143. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
- [21] Hilfiker-Kleiner, D., Haghikia, A., Berliner, D., Vogel-Claussen, J., Schwab, J., Franke, A., ... & Bauersachs, J. (2017). Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicenter randomized study. *Eur Heart J.*, 38(35), 2671-2679. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx355
- [22] Jacob, R., & Khan, M. (2018). Cardiac Biomarkers: What Is and What Can Be. *Indian J Cardiovasc Dis Women WINCARS*, 3(4), 240-244. Doi:10.1055/s-0039-1679104
- [23] Jacobson, T. A., Maki, K. C., Orringer, C. E., Jones, P. H., Jones, P. H., Kris-Etherton, P., Sikand, G., ... & Underberg, J. A. (2015). National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol.*, 9(6), 1-122.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2015.09.002
- [24] Jarvis, S. S., Shibata, S., Bivens, T. B., Okada, Y., Casey, B. M., Levine, B. D., & Fu, Q. (2012). Sympathetic activation during early pregnancy in humans. *J Physiol.*, 590(15), 3535-43. Doi: 10.1113/jphysiol.2012.228262
- [25] Konkov, D. G., Belkaniya, G. S., & Puchalska, L. G. (2018). The modern hemodynamic features of predictive diagnosis of preeclampsia. In: *The abstract book of the 18th World Congress of the Gynecological Endocrinology*, 7-10 March 2018. Florence (Italy).
- [26] Kotit, S., & Yacoub, M. (2021). Cardiovascular adverse events in pregnancy: A global perspective. *Glob Cardiol Sci Pract.*, 2021(1), e202105. Doi:10.21542/gcsp.2021.5
- [27] Ladhani, N. N. N., Swartz, R. H., Foley, N., Nerenberg, K., Smith, E. E., Gubitzi, G., ... & Lindsay, M. P. (2018). Canadian Stroke Best Practice Consensus Statement: Acute Stroke Management during pregnancy. *Int J Stroke*, 13(7), 743-758. Doi:10.1177/1747493018786617

- [28] Lameijer, H., van Slooten, Y. J., Jongbloed, M. R. M., Oudijk, M. A., Kampman, M. A. M., van Dijk, A. P., ... & Pieper, P. G. (2018). Biological versus mechanical heart valve prosthesis during pregnancy in women with congenital heart disease. *Int J Cardiol.*, 268, 106-112. Doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.038
- [29] Leffert, L., Butwick, A., Carvalho, B., Arendt, K., Bates, S. M., Friedman, A., ... & Toledo, P. (2018). SOAP VTE Taskforce. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg.*, 126(3), 928-944. Doi: 10.1213/ANE.0000000000002530
- [30] Lumbers, E. R., & Pringle, K. G. (2014). Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 306(2), R91-101. Doi: 10.1152/ajpregu.00034.2013
- [31] Macdorman, M. F., Declercq, E., Cabral, H., & Morton, C. (2016). Recent increases in the U.S. maternal mortality rate: disentangling trends from measurement issues. *Obstet Gynecol.*, 128(3), 447-455. doi: 10.1097/AOG.0000000000001556
- [32] Mahendru, A. A., Everett, T. R., Wilkinson, I. B., Lees, C. C., McEniery, C. M. (2014). A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens.*, 32(4), 849-56. Doi: 10.1097/HJH.000000000000090
- [33] McDermott, M., Miller, E. C., Rundek, T., Hurn, P. D., Bushnell, C. D. (2018). Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. *Stroke*, 49(3), 524-530. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018416
- [34] McNamara, D. M., Elkayam, U., Alharethi, R., Damp, J., Hsieh, E., Ewald, G., ... & Fett, J. D. (2015). IPAC Investigators. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol.*, 66(8), 905-914. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309
- [35] Mehta, L. S., Warnes, C. A., Bradley, E., Burton, T., Economy, K., Mehran, R., ... & Volgman, A. S. (2020). Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 141(23), e884-e903. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000772
- [36] Nair, M., Nelson-Piercy, C., & Knight, M. (2017). Indirect maternal deaths: UK and global perspectives. *Obstet Med.*, 10(1), 10-15. Doi: 10.1177/1753495X16689444
- [37] Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin III, J. P., Guyton, R. A., ... & Thomas, J. D. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129(23), e521-e643. doi: 10.1161/CIR.0000000000000031
- [38] O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey Jr, D. E., Chung, M. K., de Lemos, J. A., ... & Yancy, C. W. (2013). ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127(4), e362-e425. Doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
- [39] Owens, A. T. (2017). Pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.*, 38(35), 2691-2692. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx304
- [40] Poppas, A., Shroff, S. G., Korcarz, C. E., Hibbard, J. U., Berger, D. S., Lindheimer, M. D., & Lang, R. M. (1997). Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation.*, 95(10), 2407-15. Doi: 10.1161/01.cir.95.10.2407
- [41] Priori, S. G., Blomström-Lundqvist, C., Mazzanti, A., Blom, N., Borggrefe, M., Camm, J., ... & Van Veldhuisen, D. J. (2015). 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.*, 36(41), 2793-2867. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
- [42] Rana, S., Lemoine, E., Granger, J. P., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.*, 124(7), 1094-1112. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
- [43] Regitz-Zagrosek, V., Roos-Hesselink, J. W., Bauersachs, J., Blomström-Lundqvist, C., Cifkova, R., De Bonis, M., ... & Warnes, C. A. (2018). 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.*, 39(34), 3165-3241. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy340
- [44] Sanghavi, M., & Rutherford, J. D. (2014). Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*, 130(12), 1003-8. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029
- [45] Saw, J., Humphries, K., Aymong, E., Sedlak, T., Prakash, R., Starovoytov, A., & Mancini, G. B. J. (2017). Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol.*, 70(9), 1148-1158. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.053
- [46] Silversides, C. K., Grewal, J., Mason, J., Sermer, M., Kiess, M., Rychel, V., ... & Siu, S. C. (2018). Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease: The CARPREG II Study. *J Am Coll Cardiol.*, 71(21), 2419-2430. Doi:10.1016/j.jacc.2018.02.07
- [47] Smilowitz, N. R., Gupta, N., Guo, Y., Zhong, J., Weinberg, C. R., Reynolds, H. R., & Bangalore, S. (2018). Acute myocardial infarction during pregnancy and the puerperium in the United States. *Mayo Clin Proc.*, 93(10), 1404-1414. Doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.019
- [48] Storm, F., Agampodi, S., Eddleston, M., Sørensen, J. B., Konradsen, F., & Rheinländer, T. (2014). Indirect causes of maternal death. *Lancet Glob Heal.*, 2(10), e566. Doi: 10.1016/S2214-109X(14)70297-9
- [49] Svensson, L. G., Adams, D. H., Bonow, R. O., Kouchoukos, N. T., Miller, D. C., O'Gara, P. T., ... & Williams, M. R. (2013). Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures: executive summary. *Ann Thorac Surg.*, 95(4), 1491-1505. Doi:10.1016/j.athoracsur.2012.12.027
- [50] Swartz, R. H., Cayley, M. L., Foley, N., Ladhani, N. N. N., Leffert, L., Bushnell, C., ... & Lindsay, M. P. (2017). The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*, 12(7), 687-697. Doi:10.1177/1747493017723271
- [51] Trappe, H. J. (2006). Acute therapy of maternal and fetal arrhythmias during pregnancy. *J Intensive Care Med.*, 21(5), 305-315. Doi: 10.1177/0885066606291433
- [52] Treadwell, S. D., Thanvi, B., & Robinson, T. G. (2008). Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J.*, 84(991), 238-245. Doi:10.1136/pgmj.2007.066167
- [53] Vaidya, V. R., Arora, S., Patel, N., Badheka, A. O., Patel, N., Agnihotri, K., ... & Deshmukh, A. J. (2017). Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation*, 135(6), 619-621. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026681.56
- [54] van Hagen, I. M., Boersma, E., Johnson, M. R., Thorne, S. A., Parsonage, W. A., Subias, P. E., ... & Roos-Hesselink, J. W. (2016). ROPAC investigators and EORP team. Global cardiac risk assessment in the Registry Of Pregnancy And Cardiac disease: results of a registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 18(5), 523-33. Doi: 10.1002/ehf.501

- [55] van Hagen, I. M., Thorne, S. A., Taha, N., Youssef, G., Elnagar, A., Gabriel, H., ... & Roos, J. W. (2018). Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: results from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease. *Circulation*, 137(8), 806-816. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032561
- [56] Webster, K., Fishburn, S., Maresh, M., Findlay, S. C., & Chappell, L. C. (2019). Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 366, l5119. Doi: 10.1136/bmj.l5119
- [57] WHO. (2019). Trends in maternal mortality: 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization.
- [58] WHO. (2021). Maternal mortality. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
- [59] Wu, P., Haththotuwa, R., Kwok, C. S., Babu, A., Kotronias, R. A., Rushton, C., Zaman, A., ... & Mamas, M. A. (2017). Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 10(2), e003497. Doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.17
- [60] Zhu, D., Zhao, P., Lv, N., Li, Q., Fang, Y., Li, Z., ... & Huang, Q. (2018). Rupture Risk of Cerebral Arteriovenous Malformations During Pregnancy and Puerperium: A Single-Center Experience and Pooled Data Analysis. *World Neurosurg.*, 111, e308-e315. Doi:10.1016/j.wneu.2017.12.056

---

#### THE FEATURES OF A PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES DURING PREGNANCY

**Konkov D. G., Bulavenko O. V., Adamchuk N. V., Kosianenko S. M., Dan N. V., Rekun T. O., Klimas L. A.**

**Annotation.** For the cases of cardiovascular pathology during pregnancy include hypertensive disorders, hypercholesterolemia, myocardial infarction, cardiomyopathy, arrhythmias, valve disease, thromboembolic diseases, aortic disease and cerebrovascular pathology. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death from pregnancy in the world. Raising maternal age and comorbid diseases contribute to increased maternal mortality, also. When searching for literature, we used Medline systems from PubMed (2011). The search was adapted for Embase (2015 - 2021) and Scopus (2017 - 2021). Inclusion criteria were as follows: the impact of diseases of the cardiovascular system on pregnancy; the impact of pregnancy on the course of cardiovascular disease; features of diagnosis and prevention of women with CVD at the stage of preconception and during pregnancy; safety of drugs for the treatment of cardiovascular pathology during pregnancy; choice of drugs to prevent perinatal pathology in women with CVD; features of antenatal observation in CVD. We excluded from the study: references to 2011 (more than 10 years); not English; all methods that were not directly related to the pathology of the cardiovascular system during pregnancy; concomitant diseases that can lead to aggravation of pregnancy; animal studies. As a result, 76 studies were identified that were subject to final inclusion in the systematic review. Analysis of the identified literature sources showed that the preconception reproductive strategy to be developed by a multidisciplinary cardio-obstetric team is becoming important for women with a history of cardiovascular disease or for those with a history of familial preeclampsia. Cardio-obstetrics has become as an important multidisciplinary industry that requires a team approach to optimizing the clinical management of cardiovascular disease during pregnancy. Timely involvement of the cardio-obstetric group is crucial to prevent maternal morbidity and mortality during pregnancy and 1 year after delivery. A general understanding of the importance of the impact of cardiovascular disease on pregnancy and the impact of pregnancy on existing CVD should be a basic area of expertise for family medicine professionals, cardiologists, obstetricians and gynecologists. The given scientific and clinical review of sources of evidence-based medicine contains certain features of predictor diagnosis, prevention and treatment of manifested forms of cardiovascular diseases during pregnancy.

**Keywords:** pregnancy, cardiovascular pathology, treatment, gestational endotheliopathy, heart failure, antihypertensive drugs, antithrombotic drugs.

---