

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ЧАСТЬ 2): КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ТЕЧЕНИЕ, ЛЕЧЕНИЕ

Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Корниенко С. М., Тараторина А. А., Риджок В. В.

Представленная вторая часть обзора, посвященного перипартальной кардиомиопатии, содержит современные взгляды на особенности дебюта заболевания. Детально описаны особенности клинической картины кардиомиопатии, с учетом их специфичности и диагностической ценности. Подробно описаны диагностические подходы, начиная с данных физикального осмотра и включая результаты инструментальных методов исследования. Учитывая роль клеточных микрочастиц в развитии заболевания, затронута важность изучения их уровней при перипартальной кардиомиопатии наряду со значением уровней натрий-уретического пептида, тропонина-Т и С-реактивного белка. Раздел "лечение" включает подробное описание используемых препаратов при кардиомиопатии, в частности периферических вазодилаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антиаритмических средств, антикоагулянтов, пентоксифиллина, бромокриптина, каберголина. Выделены методы вспомогательного кровообращения при тяжелом течении заболевания, а также приведены данные об использовании плазмафереза и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов. В общих чертах затронуты вопросы родоразрешения женщин, страдающих этой патологией.

**Российский кардиологический журнал 2015, 1 (117): 95–103**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-95-103>

**Ключевые слова:** перипартальная кардиомиопатия, клиника, диагностика, течение, лечение, профилактика.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина.

Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1, Тарадин Г. Г.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №1, Корниенко С. М. — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО, Тараторина А. А. — студентка 6 курса, 2 медицинский факультет, Риджок В. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №1.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): taradin@inbox.ru

АД — артериальное давление, ПКМП — перипартальная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек, НУП-В — натрий-уретический пептид В-типа, ТНТ — тропонин-Т, ФВ — фракция выброса, СРБ — С-реактивный белок, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, КДР — конечно-диастолический размер, МРТ — магнитно-резонансная томография, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Рукопись получена 29.06.2014

Рецензия получена 24.07.2014

Принята к публикации 31.07.2014

## CONTEMPORARY VIEWS ON PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY — CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS, COURSE, TREATMENT (PART II)

Vatutin N. T., Taradin G. G., Kornienko S. M., Taratorina A. A., Ridzhok V. V.

The second part of the review of peripartum cardiomyopathy includes contemporary views of a specifics of disease onset. Detailed specifics of the disease onset is provided according to their specificity and diagnostical value. The approaches to diagnostics described beginning from physical examination to instrumental methods. Taking into account of the microparticles role on the disease onset, the importance of their measurement is highlighted in peripartum cardiomyopathy, especially peripheral vasodilators, diuretics, ACE inhibitors, antiarrhythmic drugs, anticoagulants, pentoxifylline, bromocryptine, cabergoline. The methods selected of artificial circulation in severe disease course and the data provided on plasmapheresis usage and implantable cardioverter-defibrillator. In general the points of delivery problems discussed.

**Russ J Cardiol 2015, 1 (117): 95–103**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-95-103>

**Key words:** peripartum cardiomyopathy, clinic, diagnostics, course, treatment, prevention.

Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky, Donetsk, Ukraine.

### Информация о предыдущей публикации:

Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Корниенко С. М., Тараторина А. А., Кетинг Е. В. Современные представления о перипартальной кардиомиопатии — определение, эпидемиология, патогенез. (Часть I). Российский кардиологический журнал 2014; 11 (115): 76-82; <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-76-82>

### Клиническая картина и диагностика

В соответствии с определением экспертов Рабочей Группы по изучению Перипартальной Кардиомиопатии (ПКМП) Ассоциации по Сердечной Недостаточности Европейского Общества Кардиологов 2010г, "перипартальная кардиомиопатия является идиопатической кардиомиопатией, представленной сердечной недостаточностью (СН) вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), развив-

шейся к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов, если не определена иная причина СН" [1].

На рисунке 1 представлено распределение 123 больных ПКМП в зависимости от срока постановки диагноза на основании исследования U. Elkayam [2].

Аналогичные результаты отмечены A. Naghikia et al., выполнивших проспективное исследование у 115 боль-

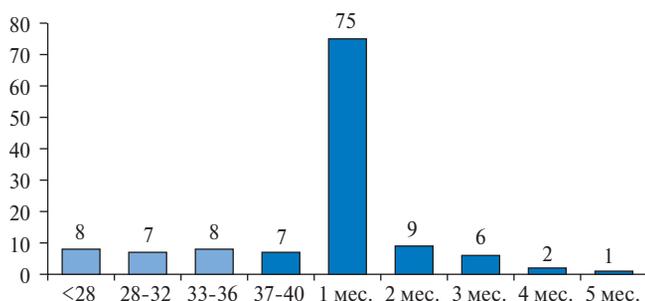


Рис. 1. Время диагностики перипартальной кардиомиопатии у 123 больных.

ных. Диагноз ПКМП в 6% случаев был выставлен в течение беременности, в 23% — во время родов, в 44% — в течение первого месяца после родов, а в период 3-х и 6 месяцев после родов в — 13% и 14% случаев, соответственно [3]. Таким образом, у большинства пациенток симптомы заболевания проявляются в течение первых 3 месяцев после родов и лишь у незначительной части — в последний месяц беременности. Примерно у 10-20% больных признаки ПКМП обнаруживаются спустя 4-5 месяцев после родов [3, 4].

Даже при нормально протекающей беременности у женщин часто наблюдаются ощущения и симптомы, имитирующие СН. Именно схожесть клинических данных во время нормально протекающей гестации и при ПКМП, а также ее низкая частота обуславливает ошибочную или запоздалую диагностику этого заболевания, что приводит к развитию осложнений, включая тяжелую СН, требующую трансплантацию сердца, и даже смерть пациенток [5].

Своевременная диагностика ПКМП требует особой настороженности у акушера-гинеколога и консультирующих терапевта или кардиолога. Врачам следует обсуждать этот диагноз на любом сроке беременности, во время родов и в послеродовом периоде при появлении необъяснимых признаков СН. Диагностика осложняется отсутствием специфичных клинических критериев, что затрудняет дифференцировку ПКМП с другими заболеваниями, сопровождающимися систолической дисфункцией ЛЖ. Таким образом, до постановки окончательного диагноза ПКМП должны быть исключены все другие возможные заболевания, манифестирующие клиникой СН. Диагноз ПКМП является диагнозом исключения, поэтому для его обоснованного вынесения необходимо сочетание всех физикальных данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования [6].

Клинические проявления ПКМП обусловлены СН различной степени тяжести. Ранние жалобы при ПКМП зачастую имитируют физиологические изменения в течение гестации и включают утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, ортопноэ, пароксизмальную ночную одышку, ночной кашель. Иногда отмечаются абдоминальный дискомфорт как следствие застоя в веноз-

ной системе печени и асцита, головокружение, боль в предсердечной области, сердцебиение [7-9]. В большинстве случаев женщины, страдающие ПКМП, их лечащие врачи, акушеры-гинекологи расценивают эти симптомы как проявление беременности, либо общей усталости и нехватки полноценного сна после родов [1, 8].

При физикальном обследовании можно выявить набухание шейных вен, увеличение размеров сердца, тахикардию, гепатомегалию, застойные хрипы в легких, появление новых шумов регургитации вследствие относительной недостаточности атриовентрикулярных клапанов, отеки стоп и голеней [1, 2, 9, 10].

Следует остановиться на трактовке значений артериального давления (АД) у больных с предполагаемой ПКМП, так как в некоторых рекомендациях наличие артериальной гипертензии (АГ) считается признаком, исключающим кардиомиопатию. Вместе с тем, АГ — хроническая, индуцированная беременностью или как проявление преэклампсии — отмечается у 15-68% больных ПКМП в разные сроки беременности, в период родов и после них [2, 11-13]. При этом её частота существенно превышает таковую (8%) среди беременных без этой кардиомиопатии [12, 14]. Симптомы СН у больных ПКМП зачастую связывают с АГ или преэклампсией, что приводит к запоздалой диагностике основного заболевания и, соответственно, позднему началу адекватной терапии. Вполне возможно, что дисфункция ЛЖ при наличии выраженной АГ формально не является “идиопатической”, но даже длительно персистирующая гипертензия крайне редко вызывает тяжелое нарушение систолической функции у юных женщин. Да и в общей популяции у больных АГ систолическая функция ЛЖ, по данным ряда исследований, длительное время остается нормальной. Преэклампсия также может проявляться симптомами СН, однако, при этом, как правило, систолическая функция ЛЖ также остается сохранной [15]. Таким образом, сама АГ вероятно не является причиной дисфункции ЛЖ у больных ПКМП, а представляет ассоциированное (коморбидное) с ней состояние. Кроме того, по мнению A. Naghikia et al. гипертензия может быть провоцирующим фактором или частью патогенеза ПКМП [3]. В целом же АД у больных с этой формой кардиомиопатии может быть нормальным, повышенным или пониженным, особенно при тяжелом нарушении систолической функции и развитии кардиогенного шока [5].

Нормальное течение беременности обычно сопровождается небольшим повышением уровня натрийуретического пептида В-типа (НУП-В), причем это повышение отмечается уже в первом триместре гестации и может регистрироваться спустя 24 недели после родов [16]. Полагают, что более высокие уровни НУП-В у больных ПКМП являются результатом высокого конечно-диастолического давления ЛЖ

вследствие его систолической дисфункции [1]. У больных ПКМП уровень НУП-В или N-концевого про-НУП-В нередко в несколько раз превышает показатели здоровых беременных [17, 18]. В частности, при измерении содержания НУП-В в крови 8 женщин, страдавших ПКМП, его уровень находился в интервале 838-3035 пг/мл (при нормальных значениях <100 пг/мл) [9].

Повышение содержания в плазме крови тропонина-Т (ТНТ) ассоциировано с неблагоприятным прогнозом: его уровень  $\geq 0,04$  нг/мл в начале заболевания предсказывает развитие систолической дисфункции ЛЖ с чувствительностью 55% и специфичностью 91% [19]. С. Nu et al. при обследовании 106 больных ПКМП обнаружили, что сывороточные уровни ТНТ, зарегистрированные в течение 2 недель после начала заболевания, отрицательно коррелировали с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в периоде дальнейшего наблюдения [19].

По результатам исследования клинических проявлений ПКМП, F. Zhang рекомендует комбинированный тест из показателей НУП-В, ТНТ и D-димера для ранней и дифференциальной диагностики ПКМП и оценке её прогноза [20].

Уровни сывороточных маркеров воспаления, включая высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), обычно нормальные или несколько повышенные у здоровых беременных, существенно увеличены у больных ПКМП [5, 6]. Кроме того, у таких больных по сравнению со здоровыми в послеродовом периоде, резко повышены уровни окисленных липопротеидов низкой плотности и  $\gamma$ -интерферона [21]. Суммируя результаты обследования биохимических показателей среди 92 больных с подтвержденной ПКМП, A. Naghikia et al. делают вывод, что у большинства пациенток маркеры повреждения миокарда находятся в пределах нормальных значений, в то время как уровни СРБ и N-концевого про-НУП-В почти всегда повышены (рис. 2) [3].

K. Walenta et al., наблюдавшие значительное повышение уровня клеточных микрочастиц (эндотелиального и тромбоцитарного генеза) у больных ПКМП, полагают, что такое повышение может быть высокочувствительным диагностическим маркером этого заболевания и его дифференцирующим критерием от других состояний [22]. Идентификация специфического профиля микрочастиц больных ПКМП предоставляет возможность не только диагностировать патологию на самых ранних этапах ее развития, но и прогнозировать течение заболевания.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки больных ПКМП могут выявляться кардиомегалия, застойные явления в легких и плевральный выпот [5, 23]. Следует отметить, что определение кардиомегалии на основе рентгенологического метода иногда представляет сложности в связи с тем,

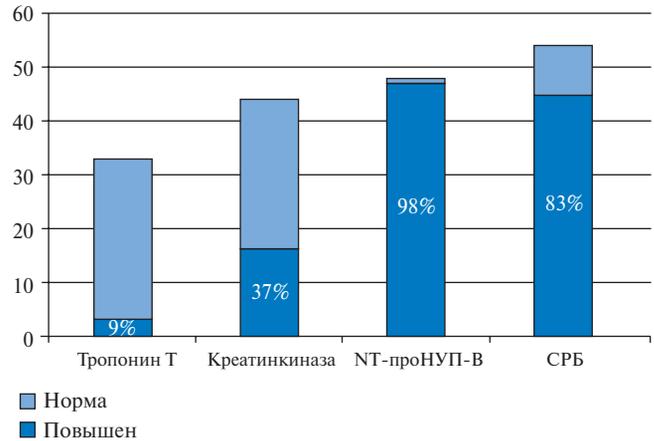


Рис. 2. Уровни некоторых биохимических показателей у больных перипартуральной кардиомиопатией.

что у беременных из-за высокого стояния диафрагмы сердце смещено несколько кпереди и влево, создавая ложное впечатление увеличения его размера [6].

Электрокардиография (ЭКГ) является необходимым первичным исследованием у больных с подозрением на ПКМП. При этом чаще выявляется синусовая тахикардия, неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т, снижение вольтажа желудочкового комплекса или, наоборот, признаки гипертрофии ЛЖ и левого предсердия [2, 24]. Иногда регистрируются патологические зубцы Q, удлинение интервалов PQ и QRS. Следует подчеркнуть, что нормальная ЭКГ-картина не исключает наличие этого заболевания [6, 16].

Нарушения ритма сердца — фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия и тахикардия — не считаются специфичными для этой патологии [25], хотя имеются данные о высокой частоте жизнеугрожающих желудочковых тахикардий у пациенток ПКМП. Появление над- и желудочковых нарушений ритма, как правило, сопровождается существенным ухудшением самочувствия и параметров гемодинамики. Кроме того, аритмии наряду с локальными или глобальными нарушениями сократимости миокарда и прокоагуляционным статусом при беременности могут инициировать формирование интракардиальных тромбов и тромбоэмболические события [5, 6].

Достаточно часто (до 50% случаев) у таких больных развивается блокада левой ножки пучка Гиса [26]. S. Labidi et al. (2011), наблюдавшие такую блокаду при ПКМП, полагают, что её появление следует рассматривать в качестве первого признака дебюта обсуждаемой патологии [27]. Кроме того, основываясь на результатах длительного наблюдения больных ПКМП, этот вариант блокады может выступать и в качестве предиктора смертности.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование представляет доступный и чрезвычайно ценный

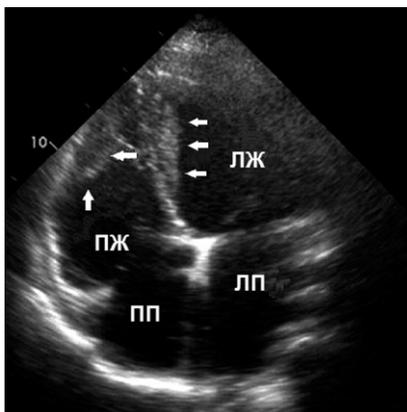


Рис. 3. Эхокардиограмма интракардиальных тромбов при перипартальной кардиомиопатии.

метод в диагностике ПКМП и исключении другой кардиальной патологии. При нормально протекающей беременности, несмотря на увеличение конечно-диастолического размера (КДР) и конечно-диастолического объема, большинство параметров глобальной систолической функции ЛЖ (ФВ и фракция укорочения) сравнимы со значениями у небеременных женщин [16]. В то же время, у больных ПКМП при ЭхоКГ нередко выявляется увеличение всех камер сердца, выраженное снижение систолической функции ЛЖ и относительная недостаточность атриовентрикулярных клапанов. Кроме того, иногда визуализируются пристеночные интракардиальные тромбы (рис. 3), незначительный либо умеренный перикардиальный выпот [11, 28, 29].

Эхокардиографически у таких больных может выявляться истончение стенок, либо наоборот, их незначительное утолщение. Выраженное утолщение стенок миокарда ( $\geq 15$  мм) ЛЖ требует дальнейшего дообследования на предмет возможной гипертрофической кардиомиопатии.

Для мониторинга динамики заболевания ЭхоКГ — исследование должно быть произведено при выписке из стационара, спустя 6 недель, через 6 месяцев после родов и затем выполняться ежегодно [1].

Проведение стресс — ЭхоКГ с добутамином дает возможность определить не только контрактильный резерв миокарда у пациенток с ПКМП, но и вероятность рецидива заболевания в будущем [30].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает более точными в сравнении с ЭхоКГ возможностями в измерении объемов камер сердца, оценки его функции (включая глобальную и региональную сократимость миокарда), а также в визуализации внутриполостных тромбов. МРТ применяется также для точного определения аномальных участков миокарда для прицельной эндомикардиальной биопсии [31]. Более того, использование специфической методики МРТ с поздним гадолиниевым контрастированием

позволяет проводить дифференциальную диагностику ПКМП с другими заболеваниями сердца, включая такие как миокардит и ишемическую болезнь сердца [7]. При миокардите отмечается не сосудистое распределение контраста преимущественно в субэндокардиальных слоях миокарда по узловому или линейному типу, в то время как ишемическое повреждение или некроз имеет сосудистый тип распределения субэндокардиальной или трансмуральной локализации [17, 32].

Наличие и степень распространенности позднего усиления гадолиниевого контраста коррелирует с прогнозом больных ПКМП. Так, четыре из 10 женщин с развившейся клиникой застойной СН и признаками позднего гадолиниевого контрастирования по данным МРТ в дальнейшем были повторно госпитализированы в связи с прогрессированием СН, тогда как среди женщин без этого признака повторная госпитализация потребовалась лишь в одном из 6 случаев [9].

Однако Европейское Радиологическое Общество и Американская Коллегия Радиологии пока не рекомендуют назначение гадолиния до родов, если нет абсолютных показаний для выполнения указанного метода исследования. Даже учитывая, что лишь 0,04% материнской дозы гадолиния попадает в грудное молоко, показано прервать кормление грудью на 24 часа после внутривенного введения препарата [33].

Эндомикардиальная биопсия под контролем МРТ с последующим проведением полимеразной цепной реакции (обнаружение вирусной ДНК) и иммуногистохимического анализа дает возможность провести полноценный дифференциальный диагноз. Несмотря на высокую специфичность метода, его инвазивность исключает первоочередное использование в повседневной практике. Проведение биопсии может рассматриваться лишь для подтверждения подозреваемого миокардита или при неэффективности 2-х недельного лечения СН.

Таким образом, ухудшение систолической функции ЛЖ у женщин в позднем дородовом и послеродовом периодах при отсутствии предшествующих кардиальных заболеваний позволяют заподозрить ПКМП, хотя в последнее время появляются сообщения о случаях ПКМП не с систолической, а с диастолической дисфункцией ЛЖ.

Существующие в настоящее время диагностические критерии ПКМП для постановки диагноза предусматривают наличие всех четырёх признаков [34]:

Развитие СН в последний месяц беременности или в течение 5 месяцев после родов;

Отсутствие определяемой причины СН;

Отсутствие заболеваний сердца до последнего месяца беременности;

Снижение фракции выброса менее 45%, либо комбинация уменьшения фракции укорочения менее 30% в М-режиме и увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ более чем  $2,7 \text{ см/м}^2$ .

Так как ПКМП является диагнозом исключения, все беременные, имеющие признаки кардиальной патологии, должны пройти тщательное обследование для идентификации альтернативной причины СН (рис. 4) [1]:

В процессе дифференциальной диагностики синдрома СН у беременных или родивших следует помнить, что многие недиагностированные ранее заболевания могут проявляться во время беременности или после родов.

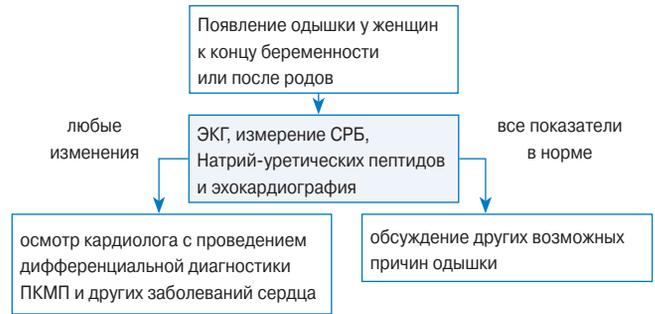
**Течение заболевания и прогноз**

Течение заболевания может завершиться спонтанным выздоровлением, либо регрессировать при адекватно подобранном лечении. Наиболее серьезными и частыми осложнениями ПКМП являются кардиогенный шок, застойная СН, жизнеопасные нарушения ритма, интракардиальный тромбоз, тромбоэмболические осложнения и летальный исход, включая внезапную сердечную смерть. Около 30-50% женщин излечиваются без осложнений с нормализацией систолической функции ЛЖ в покое [10]. Восстановление обычно приходится на 3-6 месяц после родов [35].

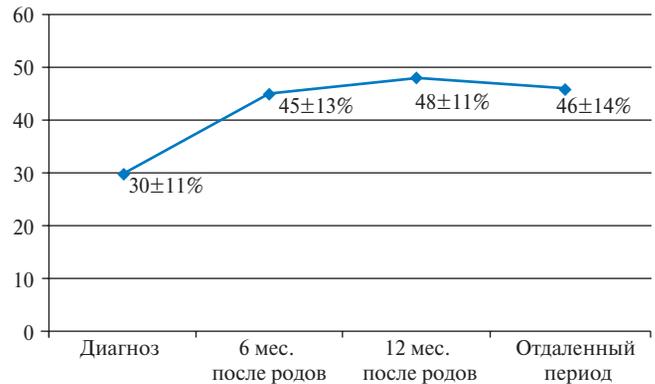
Данные, собранные при изучении течения заболевания примерно у 300 пациенток в США, свидетельствуют, что восстановление функции ЛЖ (ФВ≥50%) к 6 месяцам наблюдалось у 45-78% больных (в среднем — у 54%). Результаты исследования U. Elkayam демонстрируют, что улучшение обычно наступает в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза (рис. 5) [2].

Если же систолическая функция ЛЖ не возвращается к нормальным показателям в течение полугода после родов, это свидетельствует о развитии стойкой (зачастую необратимой) кардиомиопатии и является предвестником худшего прогноза, оцениваемого по уровню смертности и необходимости трансплантации сердца. Вместе с тем, для выздоровления таких пациенток может потребоваться и более длительные сроки — клинично-инструментальное улучшение нередко отмечается лишь спустя 2-3 года на фоне постоянной медикаментозной терапии [35]. Решение о прекращении лечения при полном восстановлении систолической функции ЛЖ (ФВ>50%) остается до настоящего времени спорным. Большинство специалистов считают, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β-адреноблокаторы должны назначаться в течение, как минимум, года после нормализации ФВ.

В плане предсказательной значимости ЭхоКГ-параметров выявлено, что изначальное значение КДР ЛЖ ≤55 мм и ФВ более 30-35% вместе взятые являются предикторами нормализации функции ЛЖ после родов. Мультивариантный анализ, выполненный S. Goland et al. у 187 больных ПКМП, показал,



**Рис 4.** Упрощенный алгоритм исключения перипартальной кардиомиопатии у женщин, страдающих одышкой к концу беременности и в послеродовом периоде.



**Рис. 5.** Динамика изменений функции левого желудочка, оцениваемой по фракции выброса у 40 больных перипартальной кардиомиопатией.

что ФВ ЛЖ >30% и КДР ЛЖ <55 мм существенно связаны с восстановлением систолической функции, предполагая наличие взаимосвязи между степенью повреждения миокарда и нормализацией его сократительной способности [36].

Кроме этих параметров, выделяют другие факторы, ассоциированные с большей вероятностью восстановления систолической функции ЛЖ: низкие уровни ТНТ, НУП-В, отсутствие тромбов в полости ЛЖ, кормление грудью, развитие заболевания после родов и не африканская этничность [2, 19, 21].

С другой стороны, снижение фракции укорочения менее 20% и КДР ЛЖ более 60 мм на момент диагностики означают более чем трехкратный риск ухудшения или персистирования дисфункции ЛЖ в дальнейшем.

Ранее отмечалось, что уровень материнской смертности при этом заболевании достаточно высок (7-56%) и, тем не менее, в настоящее время полагают, что более реалистичные показатели находятся в интервале 10-25% и значительно зависят от географической зоны исследований. По данным статистики США, материнская смертность, обусловленная ПКМП, находится в диапазоне 0-9,6%.

Существенная разница в уровне смертности в разные периоды исследований и в различных странах, вероятно, обусловлена неоднородностью

популяции больных, диагностических критериев, а также различными подходами ведения таких пациенток. В исследованиях, где регистрировался низкий, и даже нулевой уровень смертности больных с учетом случаев трансплантации сердца, можно лишь предполагать потенциальное значение летальности пациенток при отсутствии возможности выполнять мероприятия, спасающие жизнь в безнадежных случаях. Имеются данные, свидетельствующие, что большинство больных (38%) умерли внезапно или вследствие прогрессирования СН (45%) в интервале от первого дня до 8 лет после родов. Сообщается, что уровень смертности больных был выше по мере увеличения возраста, с 4 и более родами в анамнезе, у афроамериканок, при этом 18% смертей зафиксированы в течение первой недели, а в 87% трагических исходов — в течение полугода после постановки диагноза. Персистенция дисфункции ЛЖ обуславливает высокий уровень смертности, достигающей 85% за пятилетний период наблюдения [34].

Выраженную тенденцию снижения материнской смертности в последние годы объясняют разработкой и внедрением унифицированных критериев диагностики ПКМП, более качественным ведением больных с СН и применением искусственных методов кровообращения в критически тяжелых случаях [16, 37, 38].

Имеется мнение, что каждая последующая беременность увеличивает риск необратимого повреждения сердечной мышцы. При этом уменьшается сократительная способность миокарда, даже несмотря на то, что размер и функция ЛЖ нормализовались после предыдущей беременности, осложненной ПКМП [39]. Риск повторного проявления заболевания при последующих беременностях составляет примерно 30-50% [40]. В связи с этим, одним из наиболее важных вопросов для женщин с ПКМП в анамнезе — возможна ли следующая беременность? Пока по этому аспекту точные рекомендации не разработаны. Для женщин с низкой ФВ имеется существенный риск (>19%) рецидива СН и даже вероятность летального исхода. У женщин с восстановленной ФВ риск значительно снижен (<19%) и может быть дополнительно стратифицирован при стресс-ЭхоКГ. Если ФВ соответствует нормальным значениям в покое и увеличивается во время стресс-теста, свидетельствуя о достаточном контрактильном резерве, риск рецидива ПКМП сводится к минимуму.

### Лечение

При ведении больных с ПКМП необходим мультидисциплинарный подход с привлечением кардиолога, акушера, анестезиолога, реаниматолога и неонатолога для максимально ранней диагностики и применения эффективных скоординированных действий, направленных на уменьшение как мате-

ринской, так и фетальной смертности [10].

В целом, лечебная тактика ПКМП сравнима с таковой при других формах неишемической кардиомиопатии и включает в себя лечение СН, антикоагулянтную и антиаритмическую терапию [41]. Однако, при выборе конкретного препарата крайне важно учитывать срок беременности из-за потенциального воздействия медикаментов на внутриутробное развитие плода, а после родов — процесс лактации и попадание в молоко матери лекарственных средств.

Основные лечебные мероприятия должны быть направлены на уменьшение потребления соли и жидкости, пред- и постнагрузки на сердце, увеличение сократительной способности миокарда, профилактику осложнений, в частности снижение риска тромбоэмболий, прогрессирования СН и нарушений ритма сердца.

Больным ПКМП рекомендуется ограничение приема жидкости до 2 л/сут., поваренной соли — до 2-4 г/сут. [10]. Строгий постельный режим не является необходимым, кроме случаев, когда больная плохо переносит физическую нагрузку вследствие выраженной СН, а также из-за высокого риска тромбоэмболических осложнений. Более того, при клиническом улучшении течения ПКМП пациенткам рекомендуется выполнять контролируемые физические упражнения.

Для уменьшения легочного застоя, снижения высокого центрального венозного давления и преднагрузки показано назначение диуретиков. В госпитальных условиях более безопасными считаются петлевые диуретики, однако в менее тяжелых случаях допустимо применение диуретиков тиазидового ряда [8]. Назначать диуретики следует осторожно из-за возможного развития метаболического ацидоза матери и обезвоживания, что приводит к гипоперфузии матки и дистрессу плода. Следует также помнить, что на экспериментальных моделях не доказана безопасность спиронолактона, а информация о его влиянии на течение беременности у людей ограничена.

Применение нитратов и гидралазина в периоде беременности считается безопасным [8]. Гидралазин является препаратом выбора при лечении в период гестации. Внутривенное введение нитроглицерина начинают с минимальной дозы (10-20 мкг/мин) и титруют до необходимой (200 мкг/мин) пациентам с систолическим АД 110 мм рт.ст. и более. При более низких цифрах АД необходима особая осторожность его применения [1]. Нитропруссид натрия назначать не рекомендуется из-за возможного токсического эффекта на плод его метаболитов — цианидов и тиоцианатов.

Препараты с положительным инотропным эффектом рассматриваются при состояниях с низким сердечным выбросом, проявляющихся симптомами гипоперфузии (ощущение озноба, холодная и влажная кожа, вазоконстрикция, ацидоз, ухудшение

функции почек, нарушение мозговой деятельности), а также признаками застоя, несмотря на применение вазодилататоров и/или диуретиков. Если возникает необходимость, обычно используют допамин, добутамин, милринон или сердечные гликозиды [1, 40]. Ранее сообщалось, что левосимендан у больных ПКМП снижает давление заклинивания в легочных капиллярах и увеличивает сердечный выброс [42], но в одном рандомизированном исследовании при его назначении 24 больным (0,1 мг/кг/мин. в течение 24 часов) это не подтвердилось [43]. В связи с этим до получения новых данных об эффективности и безопасности левосимендана, этот препарат не следует назначать в родовом периоде, а после родов при его использовании рекомендуется прервать кормление грудью. Дигоксин считается безопасным в течение беременности и лактации и используется для улучшения контрактильности миокарда при тщательном контроле сыровоточных уровней препарата в диапазоне терапевтических доз. После стабилизации гемодинамического статуса инотропные препараты следует отменить как можно раньше.

ИАПФ противопоказаны для терапии ПКМП во время гестации, так как доказано, что лечение ими во 2-м и 3-м триместрах ассоциировано с токсическими эффектами на плод (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, уменьшение свода черепа и, иногда, фетальная почечная недостаточность и смерть). Однако, ИАПФ (каптоприл, эналаприл, беназеприл) могут назначаться после родов во время лактации [40].

Для снижения риска развития аритмий и внезапной смерти, а также улучшения отдаленного прогноза, показано назначение  $\beta$ -адреноблокаторов (при отсутствии специфических противопоказаний). Преимущества назначения  $\beta$ -адреноблокаторов для материнского здоровья обычно превышают возможный риск для ребенка, который характеризуется ограничением внутриутробного роста и низким весом новорожденного. В отношении использования  $\beta$ -адреноблокаторов бесспорный интерес представляют данные крупного исследования, выполненного K. Petersen et al. Авторы изучили влияние  $\beta$ -блокаторов на течение беременности в 2459 случаях и сравнили полученные результаты с группами беременных, не получавших медикаментозную терапию вообще, либо принимавших другие препараты (антагонисты кальция, метилдопа и др.) [44]. В целом, лечение  $\beta$ -адреноблокаторами ассоциировалось с увеличенным риском снижения веса плода на период гестации, преждевременными родами и перинатальной смертностью, хотя отмечено, что лабеталол был более безопасным в сравнении с другими представителями этой группы и не оказывал влияния на сердечный ритм плода [44].

Собственно антиаритмические препараты, такие как аденозин и флекаинид, должны применяться с осторожностью и лишь в urgentных ситуациях, которые в основном переносятся больными хорошо, хотя и не гарантировано их безопасное влияние на плод. Следует избегать рутинного использования других противоаритмических лекарств при ПКМП из-за их высокого аритмогенного потенциала при ухудшении функции ЛЖ. По мнению ряда авторов, беременным с нарушениями ритма следует назначать в качестве терапии первой линии  $\beta$ -адреноблокаторы, хинидин, прокаинамид, сердечные гликозиды и аденозин.

У пациенток с устойчивой желудочковой тахикардией, сопровождающейся гемодинамическими нарушениями и неэффективностью медикаментозной терапии, следует рассмотреть необходимость имплантации кардиовертера-дефибриллятора. F. Mouquet et al. описывают двух пациенток с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ, которым была выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора с последующей ресинхронизирующей терапией. Спустя 6 месяцев отмечено значительное улучшение систолической функции (в одном случае увеличение ФВ с 25% до 45%, в другом — с 28% до 50%), а также положительная динамика ремоделирования ЛЖ со значительным уменьшением конечного диастолического объема [45]. По результатам только что опубликованной работы, выполненной J. Pillarisetti et al., роль имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, установленного 7 больным ПКМП с рефрактерной дисфункцией ЛЖ для первичной профилактики внезапной сердечной смерти, оценена как крайне низкая [46].

При любых типах дилатационных кардиомиопатий, особенно при резкой дилатации полостей сердца и снижении ФВ, существует повышенный риск развития тромбоэмболических эпизодов, что требует проведения профилактической антикоагулянтной терапии. Беременность и послеродовой период увеличивают этот риск за счет состояния гиперкоагуляции. Следует помнить, что варфарин обладает тератогенным эффектом в ранние сроки беременности, а во 2-м и 3-м триместре его назначение может осложняться развитием церебральных геморрагий плода. Поэтому у больных ПКМП используют гепарин, так как препарат не проникает в плаценту (в отличие от варфарина). Риск тромбоэмболических осложнений особенно высок, если у больных имеется фибрилляция предсердий, эпизоды венозных тромбоэмболий, интракардиальный тромбоз, снижение ФВ ЛЖ менее 35% и выраженная дилатация камер сердца [6]. В этом случае антикоагулянтами выбора считаются низкомолекулярные гепарины (дальтепарин, эноксапарин, тинзапа-

рин), режимы назначений которых должны соответствовать общепринятым рекомендациям.

Существуют схемы лечения, разработанные для коррекции возможных механизмов развития ПКМП. На основе предполагаемой теории воспаления, опосредованного цитокинами, была предпринята попытка назначения пентоксифиллина, который ингибирует синтез ФНО- $\alpha$  и предотвращает апоптоз, а также введение иммуноглобулина в качестве иммуномодулирующей терапии. В одном нерандомизированном исследовании 30 больным назначался пентоксифиллин в дозировке 400 мг 3 р/сут в дополнение к стандартной терапии, в то время как контрольная группа (29 пациенток) принимала только стандартное лечение СН. Через 6 месяцев лечения в группе больных, получавших пентоксифиллин, отмечена лучшая выживаемость, чем в группе контроля (1 смертельный исход по сравнению с 8, соответственно) [47]. Авторы считают, что положительные результаты, оцениваемые по выживаемости больных, связаны с подавлением уровней ФНО- $\alpha$ , СРБ и Fas/Apo-1. В связи с недоказанной эффективностью противовоспалительных и иммуносупрессивных средств при лечении ПКМП их применять не рекомендуют.

После успешной терапии плазмаферезом двух больных ПКМП, T. L. Wang et al. полагают, что благодаря элиминации аутоантител, компонентов комплемента и цитокинов, применение этого эфферентного метода следует обсуждать в тяжелых клинических ситуациях, а в перспективе требуется детальное изучение этого метода на большем объеме пациенток [48].

Появились сообщения о хорошем клиническом эффекте с нормализацией систолической функции ЛЖ при использовании бромкриптина [38, 49], угнетающего секрецию пролактина за счет связывания с дофаминовыми рецепторами и обладающего множеством плейотропных эффектов. В частности, ранее было отмечено его положительное влияние на АД, сосудистое сопротивление и сывороточные уровни норадреналина. Кроме того, показано, что бромкриптин увеличивает ударный объем и уменьшает давление наполнения ЛЖ. По результатам многочисленных сообщений показано, что терапия бромкриптином является эффективным и перспективным методом лечения больных ПКМП. В исследовании A. Naghikia et al. получены убедительные результаты, свидетельствующие, что лечение бромкриптином в комбинации с традиционной терапией СН ( $\beta$ -блокаторами, ИАПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов) сопровождалось значительным улучшением состояния больных и параметров гемодинамики [3].

При применении каберголина (продленного агониста допаминовых рецепторов) также зарегистрировано

значительное улучшение функции ЛЖ. Однако, имеются лишь единичные работы, оценивающие эффективность каберголина при ПКМП. Поэтому преждевременно выделять этот препарат в качестве терапии выбора вследствие малого количества клинических исследований и высокого риска серьезных осложнений, включая развитие инфаркта миокарда.

У больных с тяжелым и рефрактерным течением заболевания, осложненного кардиогенным шоком, используют методы вспомогательного кровообращения, включая интраорральную баллонную контрпульсацию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, имплантацию специальных устройств и трансплантацию сердца [37, 38]. При анализе двухлетнего периода наблюдений 99 женщин с ПКМП, переведенных на методы механического вспомогательного кровообращения, уровень их выживаемости составил 83% [50]. Перевод больных на методы вспомогательного кровообращения может служить “мостом к выздоровлению” (“bridge-to-recovery”) в случаях фульминантного течения заболевания. За последние годы внедрение в клиническую практику таких методов позволило значительно снизить процент больных, требующих трансплантацию сердца с 33 до 4-7% [11].

Пока имеется мало сообщений, оценивающих прогноз у реципиентов, перенесших ПКМП, однако существует высокая вероятность отторжения трансплантата из-за активации аутоиммунной системы. Примечательно, что трансплантация сердца, выполненная в юном возрасте и ближе к дебюту заболевания, ассоциируется с лучшим прогнозом. И, тем не менее, ограниченность реального доступа к донорским сердцам, техническая сложность выполнения операции, оставляет этот метод больше в области теоретического обсуждения, чем рекомендуемым способом лечения больных в повседневной практике.

### Родоразрешение

При стабильной гемодинамике, отсутствии показаний к кесареву сечению, предпочтение отдают физиологическим родам. При необходимости допустимо использование эпидуральной анестезии. Преждевременные роды (встречающиеся примерно в 17-25% случаев) не оказывают негативного влияния на ребенка. Срочное родоразрешение, вне зависимости от срока гестации, выполняется женщинам с нестабильной гемодинамикой и прогрессирующей СН. Кесарево сечение рекомендовано проводить, комбинируя спинальную и эпидуральную анестезию [40]. Грудное вскармливание возможно при тщательном контроле состояния ребенка. При этом следует помнить о возможности проникновения некоторых применяемых препаратов в молоко матери.

## Литература

1. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from Heart Failure Association of European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Failure*. 2010; 12: 767-78.
2. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2011; 58(7): 659-70.
3. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res. Cardiol*. 2013; 108(4): 366. doi: 10.1007/s00395-013-0366-9.
4. Kurbanov RD, Abdullayev TA, Mirzarahimova ST, et al. Postpartum (periportal) cardiomyopathy: some clinical features and course of the disease. *Cardiology*. 2012; 6: 35-9. Russian (Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., Мирзарахимова С.Т. и др. Послеродовая (перипартальная) кардиомиопатия: некоторые особенности клинической картины и течения заболевания. *Кардиология*. 2012; 6: 35-9).
5. Blauwet LA, Cooper LT. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *Heart*. 2011; 97: 1970-1981. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300349.
6. Johnson-Coyle L, Jensen L, Sobey A. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *Am J. Crit. Care*. 2012; 21: 89-98. doi: 10.4037/ajcc2012163.
7. Ramaraj R, Sorrell VL. Peripartum cardiomyopathy: causes, diagnosis, and treatment. *Clev. Clin. J. Med*. 2009; 76 (5): 289-96.
8. Wang M. Peripartum cardiomyopathy: case reports. *Perman. J*. 2009; 13 (4): 42-5.
9. Arora NT, Mohamad T, Mahajan N, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in peripartum cardiomyopathy. *Amer. J. Med. Sci*. 2014; 347(2): 112-7.
10. Pyatt JR, Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad. Med. J*. 2010; 87: 34-9.
11. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy. Clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005; 111: 2050-5.
12. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, et al. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy. 2011; 118 (3): 583-91. doi: 10.1097/AOG.0b013e318229e6de.
13. Fett JD. Peripartum cardiomyopathy: a puzzle closer to solution. *World J. Cardiol*. 2014; 6(3): 87-99. doi: 10.4330/wjcv.v6.i3.87.
14. Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin. Nephrol*. 2011; 31: 70-85.
15. Hamad RR, Larsson A, Pernow J, et al. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J. Hypertens*. 2009; 27: 2257-64.
16. Lok SI, Kirkels JH, Klöpping C, et al. Peripartum cardiomyopathy: the need for a national database. *Neth. Heart J*. 2011; doi 10.1007/s12471-011-0083-7.
17. Ivanovich B, Tadic M, Maksimovich R, et al. Could it have been better? A patient with peripartum cardiomyopathy treated with conventional therapy. *Vojnosanit Pregl*. 2012; 69(6): 526-30.
18. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur. Heart J*. 2006; 27: 441-6.
19. Hu CL, Li YB, Zou YG, et al. Troponin T measurement can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy. *Heart*. 2007; 93: 488-90.
20. Zhang F. The research into the clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy. *Heart*. 2012; 98: 165-166. doi:10.1136/heartjnl-2012-302920j.17.
21. Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, et al. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail*. 2008; 10: 861-68.
22. Walenta K, Schwarz V, Schirmer SH, et al. Circulating microparticles as indicators of peripartum cardiomyopathy. *Eur. Heart J*. 2012; 33(12): 1469-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehr485.
23. Kim DY, Islam S, Mondal NT, et al. Biventricular thrombi associated with peripartum cardiomyopathy. *J. Health Popul. Nutr*. 2011; 29 (2):178-80.
24. Tibazarwa K, Lee G, Mayosi B, et al. The 12-lead ECG in peripartum cardiomyopathy. *Cardiovascular J. Afr*. 2012; 23: 1-8.
25. Tibazarwa K, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy in Africa: challenges in diagnosis, prognosis, and therapy. *Progress Cardiovasc. Dis*. 2010; 52: 317-25.
26. Duran N, Günes H, Duran I, et al. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2008; 101: 137-40.
27. Labidi S, Hilfiker-Kleiner D, Klein G. Left bundle branch block during pregnancy as a sign of imminent peripartum cardiomyopathy. *Eur. Heart J*. 2011; 10.1093/eurheartj/ehq487.
28. Ibebuogu UN, Thornton JW, Reed GL. An unusual case of peripartum cardiomyopathy manifesting with multiple thrombo-embolic phenomena. *Thrombosis Journal*. 2007; 5: 18: 1-5. doi:10.1186/1477-9560-5-18.
29. Zeng Y, Liu YT, Yip G, et al. Intracardiac thrombi and skin necrosis in a young female patient. *Arch. Med. Sci*. 2013; 9 (5): 957-9.
30. Fett JD, Fristoe KL, Welsh SN. Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2010; 109(1): 34-6.
31. Mouquet F, Lions C, de Groot P, et al. Characterization of peripartum cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance imaging. *Europ. Radiol*. 2008; 18: 2765-9.
32. Baruteau AE, Leurent G, Martins RP, et al. Peripartum cardiomyopathy in the era of cardiac magnetic resonance imaging: first results and perspectives. *Int. J. Cardiol*. 2010; 144(1): 143-5.
33. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Europ. Radiol*. 2005; 15: 1234-40.
34. Pearson G, Veille J, Rahimtoola S, et al. Peripartum Cardiomyopathy National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) Workshop Recommendations and Review. *JAMA*. 2000; 283: 1183-8.
35. Fett JD, Sannon H, Thélisma E, et al. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2009; 104: 125-7.
36. Goland S, Bitar F, Modi K, et al. Evaluation of the clinical relevance of baseline left ventricular ejection fraction as a predictor of recovery or persistence of severe dysfunction in women in the United States with peripartum cardiomyopathy. *J. Cardiac. Fail*. 2011; 17: 426-30.
37. Zimmerman H, Rose R, Smith R, et al. Treatment of peripartum cardiomyopathy with mechanical assist devices and cardiac transplantation. *Ann. Thorac. Surg*. 2010; 89: 1211-7.
38. Emmert MY, Prêtre R, Ruschitzka F, et al. Peripartum cardiomyopathy with cardiogenic shock: recovery after prolactin inhibition and mechanical support. *Ann. Thorac. Surg*. 2011; 91: 274-6.
39. Samonte VI, Ngalob QG, Mata GDB, et al. Clinical and echocardiographic profile and outcomes of peripartum cardiomyopathy: the Philippine General Hospital experience. *Heart Asia*. 2013; 5: 245-9. doi:10.1136/heartasia-2013-010356.
40. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011; 32: 3147-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.
41. Bachelier-Walenta K, Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy. 2012. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2013; 19: 397-403.
42. Benezet-Mazueros J, de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: a new successful setting for levosimendan. *Int. J. Cardiol*. 2008; 123(3): 346-7.
43. Biteker M, Duran NE, Kaya H, et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. *Clin. Res. Cardiol*. 2011; 100(7): 571-7.
44. Petersen KM, Jimenez-Solem E, Andersen JT, et al. b-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *Brit. Med. J Open*. 2012; 2: e001185. doi:10.1136/bmjopen-2012-001185.
45. Mouquet F, Mostefa KM, Lamblin N, et al. Unexpected and rapid recovery of left ventricular function in patients with peripartum cardiomyopathy: impact of cardiac resynchronization therapy. *Eur. J. Heart Fail*. 2012; 14(5): 526-9. doi: 10.1093/eurjhf/hfs031.
46. Pillarisetti J, Kondur A, Alani A, et al. Peripartum cardiomyopathy: predictors of recovery and current stage of implantable cardioverter defibrillator use online first. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2014; doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.014 <http://www.content.onlinejacc.org/article.asp?articleID=1867290>.
47. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, et al. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail*. 2002; 4(3): 305-9.
48. Wang TL, Hung HF, Shyu KG, et al. Successful treatment of peripartum cardiomyopathy with plasmapheresis. *Acta Cardiol. Sin*. 2013; 29: 471-4.
49. Elkayam U, Goland S. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 2010; 121: 1463-4.
50. Loyaga-Rendon RY, Pamboukian SV, Tallaj JA, et al. Outcomes of patients with peripartum cardiomyopathy who received mechanical circulatory support: data from the INTERMACS registry. *Circ. Heart Failure*. 2014; doi: 10.1161/circheartfailure.113.000721.