

Перипартальная кардиомиопатия

Honigberg M.C., Givertz M.M. Peripartum cardiomyopathy. BMJ. 2019 Jan 30;364:k5287

Введение

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) — редкая, идиопатическая и часто дилатационная кардиомиопатия, характеризующаяся систолической дисфункцией, проявляющаяся на поздних сроках беременности или в раннем послеродовом периоде. Консенсус, организованный Национальным институтом сердца, легких и крови США (NHLBI) в 1990-х годах, определил ПКМП как сердечную недостаточность, которая развивается на последнем месяце беременности или в течение пяти месяцев после родов с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка) (ФВ ЛЖ) <45% или фракционное укорочение <30%, или и то, и другое). Причина исключения женщин с сердечной недостаточностью до последнего месяца беременности заключалась в том, чтобы избежать неправильной классификации ранее существовавших кардиомиопатий, которые обычно проявляются симптомами на ранних сроках беременности. Тем не менее, большая часть пациенток, которые в остальном соответствуют критериям ПКМП, проявляют симптомы до 36 недель беременности, и это вызывает опасения, что определение NHLBI может быть чрезмерно ограничительным и привести к недостаточной диагностике ПКМП. Учитывая эту озабоченность, в 2010 году Европейское общество кардиологов (ESC) определило перипартальную кардиомиопатию, как сердечную недостаточность, возникающую «к концу беременности или в первые месяцы после родов, когда не обнаружено никакой другой причины сердечной недостаточности».

В этом обзоре обобщена современная литература по патогенезу, представлению и лечению ПКМП. Он написан как для врачей общей практики, так и для специалистов, оказывающих медицинскую помощь беременным с этим заболеванием, а также для исследователей, изучающих его патофизиологию и лечение.

Эпидемиология и факторы риска

Хотя ПКМП встречается во всем мире, большинство эпидемиологических данных поступает из США, Южной Африки, Нигерии и Гаити. В США ее заболеваемость оценивается от 1 на 900 до 1 на 4000 живорождений. Недавнее исследование в США с помощью Национальной стационарной выборки (НИС) провело анализ частоты ПКМП за 2012-2016 годы с данными НИС за 2004-2011 годы с использованием линейной регрессии. В период с 2012 по 2016 годы в общей сложности у 21795 женщин был диагностирован ПКМП. Общий коэффициент заболеваемости ПКМП на 10 000 живорождений за 2012-2016 годы составил 11,0. Анализ тенденций показал значительное увеличение заболеваемости ПКМП ($P = 0,03$) в 2012-2016 годах по сравнению с 2004-2011 годами. Общий уровень серьезных осложнений составил 12,7% в 2012–2016 годах по сравнению с 13,5% в 2004–2011 годах. Анализ тенденций между двумя группами не показал существенной разницы, $P = 0,72$.

Эти результаты показали, что частота ПКМП продолжает расти в течение последних лет. Общие показатели осложнений остаются высокими, что указывает на большую потребность в исследованиях для расширения понимания ПКМП. Сердечно-сосудистые заболевания стали ведущей причиной материнской смертности в США (25-30% всех материнских смертей), при этом на кардиомиопатию приходится от половины до двух третей случаев.

Материнский возраст 30 лет и старше является хорошо описанным независимым фактором риска ППКИ со скорректированным отношением шансов 1,7-1,8 по сравнению с женщинами моложе 30 лет. Согласно недавнему анализу, проведенному в США, частота ПКМП составила 1 случай на 1200 живорождений среди женщин в возрасте 20–29 лет, 1 случай на 790 живорождений среди женщин в возрасте 30–39 лет и 1 случай на 270 живорождений среди женщин в возрасте 40–54 лет.

Преэклампсия и эклампсия связаны с ПКМП, что, как обсуждается ниже, может отражать общий патофизиологический процесс. Метаанализ 22 исследований, проведенный в 2013 году, показал, что распространенность преэклампсии среди женщин с ПКМП составляет 22%, что более чем в четыре раза превышает оценочную распространенность в мире. Точно так же из первых 411 женщин в реестре ППКИ Европейской обсервационной программы у 22,8% была преэклампсия.

Американская когорта из 535 женщин с ПКМП определила возраст матери 30 лет и старше, африканского происхождения, с гипертонией, анемией, злоупотреблением психоактивными веществами, астмой, аутоиммунными заболеваниями и преэклампсией или эклампсией в качестве факторов риска и обнаружила экспоненциальное увеличение риска ПКМП с наличием каждого дополнительного фактора риска. Факторы включают в себя ожирение, дисфункцию щитовидной железы и длительный токолиз.

Патогенез

Хотя полностью патогенез ПКМП остается неясным, недавние достижения позволили пролить свет на лежащие в его основе механизмы. Долгое время существовавшая гипотеза предполагала, что ПКМП вызывается вирусным миокардитом. Однако в серии эндомикардиальных биопсий, выполненных у 26 пациенток с ПКМП и 33 пациенток с другими кардиомиопатиями, одинаковая доля образцов в каждой группе (около 30%) имела обнаруживаемые вирусные геномы. Кроме того, среди 38 женщин из Нигера у женщин с ПКМП и контрольной группы были серологические признаки энтеровирусной инфекции. Воспаление вариабельно присутствует в эндомикардиальных биоптатах, взятых у женщин с этим заболеванием, но лишь немногие пациентки соответствуют гистологическим критериям миокардита. Из 40 женщин в когорте Исследования перипартальной кардиомиопатии (IPAC), которым была проведена магнитнорезонансная томография сердца, только у одной были результаты, потенциально соответствующие миокардиту. Хотя воспалительные маркеры повышены у женщин с ПКМП, основной фактор, по-видимому, не является инфекционным.

Современные гипотезы

Современные представления отдают предпочтение «двухударной» модели патогенеза ПКМП, согласно которой сосудистое поражение, спровоцированное антисосудистыми или гормональными эффектами поздних сроков беременности и раннего послеродового периода (рис. 1), вызывает кардиомиопатию у женщин с лежащей в основе предрасположенностью.

Генетическая предрасположенность. Давно было отмечено, что некоторые случаи ПКМП возникают в семьях с анамнезом уже произошедших случаев ПКМП у родственников. Анализ родословных, пораженных этим заболеванием, и регистры дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) выявили варианты в генах, кодирующих саркомерные белки титин, миозин и тропонин. Впоследствии секвенирование 43 генов, связанных с ДКМП, у 172 женщин с ПКМП выявило 26 укороченных вариантов, 65% из которых произошли в гене TTN, кодирующем белок титин. Идентифицируемые варианты присутствовали у 15% женщин с ПКМП, что аналогично 17% распространенности среди женщин с ДКМП и значительно выше, чем у контрольной популяции. Варианты гена TTN значительно перекрываются мутациями, которые, как известно, вызывают ДКМП. Кроме того, наличие варианта TTN по сравнению с вариантами других генов предсказывало более низкую ФВ ЛЖ через 12 месяцев (ФВ ЛЖ через 12 месяцев 44% против 54% в целом, $P = 0,005$). Усеченные мутации TTN наблюдались у 13% чернокожих женщин и 8% белых женщин с ПКМП, что может быть одним из возможных объяснений худшего прогноза, наблюдаемого у чернокожих женщин с этим заболеванием. Интересно, что ни у одной из чернокожих женщин с вариантом TTN не было гипертонии или преэклампсии, тогда как у 15 из 17 чернокожих женщин без варианта TTN была гипертония. Это несоответствие предполагает возможность гетерогенной патофизиологии (гипертоническая болезнь и определенная генетическая предрасположенность могут вызывать ПКМП посредством разных механизмов) и заслуживает дальнейшего изучения. Причины, по которым у одних женщин с этими мутациями наблюдается ПКМП, а у других — ДКМП, который обычно проявляется в более позднем возрасте и не проходит спонтанно, остаются неясными.

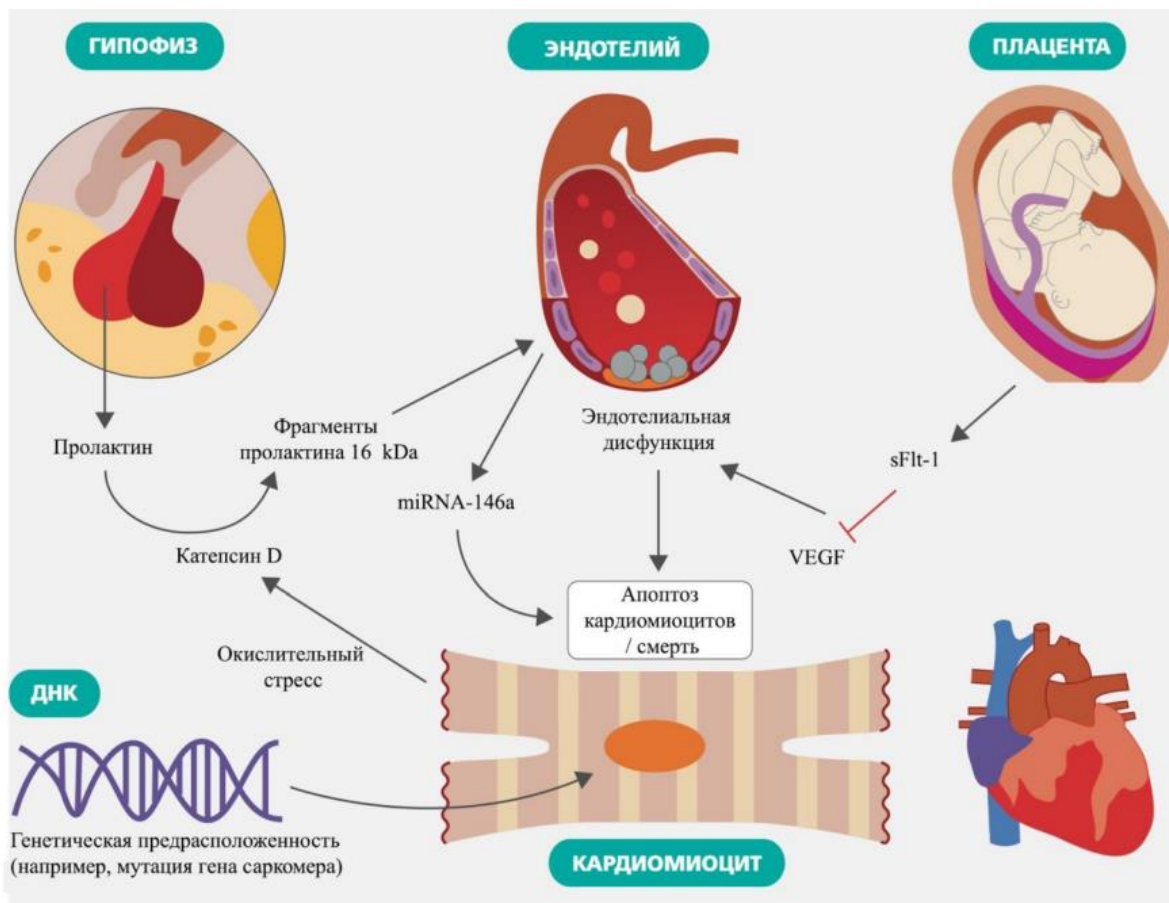


Рисунок 1. Патогенез перипартальной кардиомиопатии. Секреция пролактина передней долей гипофиза, активация эндотелиальной микроРНК-146а (miRNA-146a) и плацентарная секреция растворимого *fms*-подобного тирозинкиназного рецептора 1 (sFlt-1) приводят к дисфункции эндотелия и гибели кардиомиоцитов; генетическая предрасположенность также присутствует у некоторых пациенток. VEGF = фактор роста эндотелия сосудов

Пролактин. Исследование 2007 года показало, что пролактин, белок массой 23 кДа, секретируемый передней долей гипофиза, играет роль в патогенезе ПКМП. Уже было известно, что мыши со сверхэкспрессией фактора транскрипции STAT3 (передатчик сигнала и активатор транскрипции 3) были относительно устойчивы к антрациклинуиндуцированной кардиотоксичности из-за активизации ферментов, таких как марганцевая супероксиддисмутаза (MnSOD), которые поглощают активные формы кислорода (АФК), генерируемые кардиомиоцитами. STAT3 активируется в нормальном материнском сердце во время беременности и в послеродовом периоде. С помощью неизвестных механизмов окислительный стресс стимулирует кардиомиоциты к экспрессии катепсина D, фермента, расщепляющего пролактин на фрагмент размером 16 кДа, который вызывает эндотелиальный апоптоз и гибель капилляров. Беременные мыши, у которых отсутствовал STAT3 в кардиомиоцитах, имели повышенную экспрессию пролактина 16 кДа. У этих мышей наблюдалась большая гибель коронарных капилляров, повышенные концентрации АФК, а также проявлялся фенотип ПКМП, в отличие от мышей с сохраненной экспрессией STAT3. Важно отметить, что использование бромокриптина для блокирования секреции пролактина реверсировало ПКМП у мышей с дефицитом STAT3. Авторы также обнаружили более низкую экспрессию STAT3 в миокарде (из образцов биопсии и трансплантата) и более высокие уровни пролактина 16 кДа в сыворотке у небольшого числа женщин с ПКМП по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что фрагмент 16 кДа является лишь одной из нескольких антиангиогенных молекул «вазоингибина», полученных из пролактина, и что роль этих метаболитов до настоящего времени не исследована.

Последующее исследование, проведенное той же группой, показало, что пролактин с молекулярной массой 16 кДа оказывает кардиотоксическое действие за счет активации микроРНК-146а (miR-146a). Фрагмент пролактина 16 кДа заставляет эндотелиальные клетки высвобождать экзосомы, содержащие miR-146a и другие микроРНК. MiR-146a блокирует несколько путей, включая *ErbB4*, *Nras* и *Notch1*, которые приводят к гибели кардиомиоцитов. У женщин с ПКМП повышен уровень циркулирующей miR-146a, который нормализуется после введения бромокриптина. Введение

антисмысловых олигонуклеотидов для подавления miR-146a снижает выраженность наблюдаемой систолической дисфункции, разрушение капилляров и сердечного фиброза. Таким образом, miR-146a может служить как биомаркером, так и терапевтической мишенью при ПКМП.

Плацентарные сосудистые факторы. Высокая распространенность преэклампсии у женщин с ПКМП предполагает возможную общую патофизиологию. Растворимый fmsподобный тирозинкиназный рецептор 1 (sFlt-1) представляет собой антиангиогенный белок, секретируемый плацентой в экспоненциально возрастающих количествах к концу беременности. sFlt-1 изолирует циркулирующий фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста плаценты (PlGF) и считается основным фактором гипертензии и эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Кроме того, уровни sFlt-1 коррелируют с общей продольной деформацией и увеличением массы левого желудочка у женщин с преэклампсией.

Исследования на животных моделях предполагают, что sFlt-1 также способствует патогенезу ПКМП. Активируемый пролифератором гамма-коактиватор-1 α (PGC1 α) представляет собой коактиватор транскрипции, который способствует ангиогенезу и снижает степень окислительного стресса в дополнение к регуляции митохондриального метаболизма. Введение экзогенного sFlt-1 вызывало кардиомиопатию и сердечную недостаточность даже у небеременных мышей с отсутствием PGC-1 α и вызывало заметную, но менее тяжелую кардиомиопатию. Бромокриптин и VEGF частично уменьшали кардиомиопатию, связанную с беременностью, при отдельном введении и полностью восстанавливали сердечную функцию при совместном введении.

Уровни sFlt-1 быстро снижаются после родов (после удаления плацентарного источника sFlt-1) у здоровых женщин, но остаются выше нормы у женщин с ПКМП. Источник постоянно повышенного уровня sFlt1 в послеродовом периоде в настоящее время неизвестен. В когорте IPAC концентрация sFlt1 на момент постановки диагноза ПКМП коррелировала с функциональным классом пациента по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и нежелательными явлениями. Примечательно, что у большинства женщин ПКМП развивается в послеродовом периоде; материнские уровни sFlt-1 и других плацентарных гормонов достигают пика во время родов, и этот пик может способствовать синдрому, который проявляется после родов. Возможная роль других плацентарных гормонов, таких как активин А, в настоящее время изучается.

Аутоиммунные механизмы. Небольшие серии исследований показали, что аутоантитела против адренергических рецепторов и саркомерных белков чаще встречаются у пациенток с ПКМП. Однако клиническая значимость этих результатов в настоящее время неизвестна.

Клиническая картина и диагностика

Женщины с ПКМП обычно имеют симптомы гиперемии, включая одышку при физической нагрузке, ортопноэ, пароксизмальную ночную одышку и отеки нижних конечностей. Реже у женщин развивается кардиогенный шок, требующий инотропной или механической поддержки кровообращения. Нечастые проявления включают симптоматические или даже нестабильные аритмии и артериальный тромбоз. Большинство женщин обращаются за помощью в послеродовом периоде, в основном, в течение первого месяца после родов; значительное количество - в позднем дородовом периоде; и редкие случаи проявляются уже во втором триместре. В когорте IPAC две женщины были зарегистрированы в день родов, а все остальные были зарегистрированы после родов. Диагноз у чернокожих женщин верифицируется после родов по сравнению с нечернокожими женщинами; неясно, отражает ли эта разница задержку обращения за медицинской помощью, задержку в диагностике или действительно разные проявления заболевания (или их комбинацию) в данной популяции.

Физикальное обследование обычно диагностирует признаки застоя малого круга кровообращения (например, хрипы в легких) и большого круга (например, повышенное артериальное давление в яремных венах, отеки). Может быть слышен левосторонний или правосторонний ритм галопа S3 (или оба), хотя ритм галопа S3 также может присутствовать при нормальной беременности. Электрокардиографическое обследование может выявить синусовый ритм у большинства женщин с ПКМП, часто с неспецифическими аномалиями сегмента ST или зубца T, или того и другого. Рентгенографическое обследование органов грудной клетки обычно показывает отек легких и может показать увеличенный объем сердца или плевральный выпот (или и то, и другое). В отличие от нормальной беременности обычно повышены натрийуретический пептид В-типа (BNP) и Nконцевой про-BNP. Тропонин может быть слегка повышен.

Для постановки диагноза ПКМП требуются эхокардиографические данные о дисфункции левого желудочка с ФВ ЛЖ <45% и часто (но не всегда) дилатации левого желудочка; возникновение после родов или в раннем послеродовом периоде; и отсутствие альтернативного диагноза.

Эхокардиография также может выявить дилатацию и дисфункцию правого желудочка, легочную гипертензию, увеличение левого или правого предсердия, функциональную митральную и трикуспидальную регургитацию и внутрисердечный тромб.

На практике эхокардиография является наиболее полезной формой визуализации при ПКМП. Отсутствие воздействия радиации делает эхокардиографию идеальным методом визуализации у беременных женщин. МРТ может быть полезна в диагностических целях, когда эхокардиография технически ограничена. Магнитно-резонансная томография при 1,5 тесла считается безопасной при беременности, хотя рекомендации не советуют использование гадолиния, который проникает через плаценту и может быть тератогенным. Компьютерная томография не изучалась при ПКМП, но может помочь исключить другие состояния, которые проявляются в виде одышки у пациенток в послеродовом периоде, например, тромбоэмболию легочной артерии. Беременным женщинам рекомендуется экранирование брюшной полости, чтобы свести к минимуму облучение плода.

Эндомиокардиальная биопсия, как правило, не показана, и диагностические гистологические данные отсутствуют. В редких случаях, когда подозревается другая причина сердечной недостаточности, может потребоваться биопсия, когда альтернативный диагноз, такой как сердечная блокада и желудочковые тахикардии, предполагающие гигантоклеточный миокардит или кардиальный саркоидоз, требует лечения.

Дифференциальный диагноз

Врачи должны сохранять бдительность при постановке диагноза ПКМП, поскольку его симптомы совпадают с симптомами нормальной беременности и могут быть пропущены при первоначальном обследовании. Дифференциальный диагноз включает ранее существовавшую кардиомиопатию, такую как семейная дилатационная кардиомиопатия, предшествующий миокардит и кардиомиопатия, вызванная лекарственными препаратами или токсинами; пороки клапанов, при этом митральный стеноз и стеноз аорты являются наиболее распространенными клапанными аномалиями, которые обнаруживаются при беременности; врожденные пороки сердца, такие как шунтирующие поражения; и легочной артериальной гипертензии. Поскольку объем циркулирующей плазмы и сердечный выброс увеличиваются на 50% к концу второго триместра, а затем имеет плато в оставшемся сроке, женщины с этими состояниями, как правило, проявляют одышку и сердечную недостаточность раньше во время беременности, чем женщины с ПКМП; однако следует отметить, что сердечная недостаточность, вызванная ранее существовавшей кардиомиопатией или пороком клапанов, также может иногда проявляться на поздних сроках беременности. Риск инфаркта миокарда в результате разрыва атеросклеротической бляшки или спонтанного расслоения коронарной артерии в три-четыре раза выше в послеродовом периоде и чаще в раннем послеродовом периоде по сравнению с небеременными женщинами, и может проявляться болью в груди, одышкой, сердечной недостаточностью или их сочетанием. Дифференциальный диагноз также включает тромбоэмболию легочной артерии, риск которой в 5-10 раз выше во время беременности и послеродовом периоде, и эмболию околоплодными водами, состояние, характеризующееся шоком и дыхательной недостаточностью во время родов или сразу после родов.

Течение заболевания и прогноз

Последние данные свидетельствуют о том, что у 50-80% женщин с ПКМП восстанавливается нормальная систолическая функция левого желудочка (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), причем большая часть этого восстановления происходит в течение первых шести месяцев.

Эти статистические данные отражают значительное улучшение прогноза ПКМП с начала 1970-х годов, когда смертность составляла 30-50%. Это улучшение исходов, вероятно, отражает как более широкое признание ПКМП, как нозологической единицы, так и успехи в лечении сердечной недостаточности.

Размер левого желудочка и фракция выброса на момент постановки диагноза наиболее точно предсказывают восстановление левого желудочка. В когорте IPAC ФВЛЖ 6 см свидетельствовали о сниженной вероятности восстановления левого желудочка и повышенном риске использования механической поддержки кровообращения, трансплантации сердца или летального исхода. Из 27

женщин с исходной ФВ ЛЖ 6 см не восстановилась систолическая функция, тогда как у 50 из 55 женщин с ФВ ЛЖ $\geq 30\%$ и ДДЛЖ < 6 см восстановилась. Этот вывод согласуется с более ранними исследованиями, проведенными в США и Германии, которые обнаружили, что более высокая ФВ ЛЖ при постановке диагноза была связана с лучшим восстановлением. Кроме того, функция правого желудочка на момент постановки диагноза ПКМП является независимым предиктором восстановления миокарда и клинических событий.

ПКМП, связанный с артериальной гипертензией, может представлять собой фенотип заболевания, отличный от других случаев ПКМП. Исследования, проведенные в Германии, Японии и Дании, выявили более высокие показатели восстановления левого желудочка у женщин с гипертензивным расстройством во время беременности. В преимущественно чернокожей когорте из 39 женщин в Сент-Луисе (штат Миссури, США) преэклампсия была связана с меньшей дилатацией левого желудочка на момент постановки диагноза и большим восстановлением ФВ ЛЖ через год, но, что интересно, также с повышенным риском летального исхода или повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности. В когорте IPAC использование сосудорасширяющих препаратов и проангиогенного гормона релаксин было связано с меньшей дилатацией левого желудочка при постановке диагноза и более ранним восстановлением функции левого желудочка. Кроме того, увеличение концентрации тропонина незначительно связано с персистирующей дисфункцией левого желудочка. В китайской серии из 106 пациентов тропонин T $\geq 0,04$ мг/мл имел чувствительность 55% и специфичность 91% для ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ через шесть месяцев наблюдения.

Осложнения

У большинства женщин ПКМП диагностируют после появления признаков и симптомов сердечной недостаточности. Одно исследование показало, что у 2,6% женщин с ПКМП в США в период с 2004 по 2011 годы также был кардиогенный шок. Механическая поддержка кровообращения использовалась в 1,5% случаев, и 0,5% женщин перенесли трансплантацию сердца. В Межведомственном регистре механической поддержки кровообращения (INTERMACS) 48% женщин, нуждавшихся в механической поддержке при ПКМП, перенесли трансплантацию в течение 36 месяцев. В когорте IPAC ($n = 100$) четыре женщины перенесли имплантацию устройства поддержки левого желудочка (LVAD), одна из которых впоследствии перенесла трансплантацию сердца.

Тромбоэмболия, по-видимому, является наиболее частым тяжелым осложнением ПКМП, поражающим 6,6% женщин с ПКМП в США; аналогичный показатель (6,8%) был недавно зарегистрирован во всемирном реестре EURObservational Research Program. Тромбоз может возникать как в левой, так и в правой половине сердца. Механизмы, лежащие в основе внутрисердечного тромбоза при ПКМП, включают дилатацию сердца и снижение его сократимости, приводящие к застою крови, а также повреждение эндотелия. Кроме того, беременность является состоянием гиперкоагуляции, вторичным по отношению к повышенным уровням факторов VII, VIII, X, фибриногена и фактора фон Виллебранда; снижение активности протеина C и S; и снижение фибринолиза — изменения, которые нормализуются через шесть-восемь недель после родов.

Аритмии вносят большой вклад в осложнения и смертность у женщин с ПКМП, и считается, что внезапная смерть от желудочковой тахикардии является причиной более четверти смертей в этой популяции. В США в период с 2004 по 2011 годы у 2,1% женщин с ПКМП была диагностирована остановка сердца, а 2,9% была проведена имплантация кардиологического устройства. В немецком исследовании 49 женщинам с ПКМП и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ была проведена кардиоверсия с использованием дефибриллятора в течение 120 дней, у шести пациенток развились желудочковые тахикардии; эти аритмии включали в себя пять эпизодов фибрилляции желудочков, два эпизода устойчивой желудочковой тахикардии и один эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии. Анализ 9841 случаев госпитализации по поводу ПКМП в США показал, что аритмии возникали в 18,7% случаев, а желудочковая тахикардия — в 4,2%.

Терапия перипартальной кардиомиопатии

Поскольку исследований, специально проведенных у женщин с ПКМП, немного, рекомендации по ведению, как правило, экстраполируются на другие формы сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса или основываются на мнении экспертов (или на их комбинации). Основные рекомендации включают в себя стандартные методы лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса при ПКМП, уделяя особое внимание профилактике неблагоприятных эффектов на плод у беременных (табл. 1).

В соответствии с американскими и европейскими рекомендациями ограничение поступления натрия является основой управления внутрисосудистым объемом, а петлевой диуретик может быть добавлен при симптомах развития отека легких или периферических отеках. Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать чрезмерного увеличения диуреза во время беременности, что может привести к гипотензии и гипоперфузии матки. Если позволяет гемодинамика, следует использовать вазодилататоры, отдавая предпочтение β 1- селективным (например, метопрололу), чтобы избежать стимуляции сокращения матки через β 2-иннервацию. Ингибиторы АПФ и БРА противопоказаны во время беременности из-за их тератогенного действия, о котором сообщалось в многочисленных исследованиях, но применение некоторых ингибиторов АПФ возможно при грудном вскармливании. Ингибитор рецепторов ангиотензина и сакубитрил-валсартан противопоказан при беременности и не изучался в период лактации. Гидралазин и нитраты могут использоваться в качестве сосудорасширяющей терапии. На основании исследований RALES и EMPHASIS-HF антагонисты минералокортикоидных рецепторов показаны пациентам с сердечной недостаточностью по классификации NYHA II-IV и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$; следует избегать назначения этих препаратов во время беременности из-за их антиандрогенного действия, но их можно использовать во время грудного вскармливания. Дигоксин можно безопасно использовать во время беременности.

Таблица 1. Профиль безопасности препаратов при лечении перипартальной кардиомиопатии во время беременности и в период лактации

Препарат	Применение во время беременности	Потенциальные неблагоприятные эффекты	Применение во время лактации
Петлевые диуретики	Возможно (наибольший опыт с фуросемидом)	Гиповолемия у беременной и гипотензия, приводящие к гипоперфузии матки	Возможно (избыточный диурез может снизить выработку грудного молока)
β -блокаторы	Возможно	Брадикардия у плода, гипогликемия у плода	Возможно
Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)	Не рекомендовано	Аплазия почек, маловодие, пороки развития, гибель плода	Возможно (каптоприл, эналаприл, квинаприл, беназеприл)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Не рекомендовано	Нарушение формирования наружных половых органов	Возможно
Сакубитрил-Валсартан	Не рекомендовано	То же, что и ингибиторы АПФ/БРА	Неизвестно (отсутствие данных)
Гидралазин/Нитраты	Возможно	Гипотензия у беременной, приводящая к гипоперфузии матки	Возможно
Ивабрадин	Не рекомендовано (негативные результаты исследований на животных, исследований на людях нет)	Неизвестно	Неизвестно (отсутствие данных)
Дигоксин	Возможно	Низкий вес при рождении	Возможно
Гепарин (нефракционированный и низкомолекулярный)	Возможно	Не проникает через плаценту	Возможно
Варфарин	По возможности избегать из-за тератогенности	Варфариновая эмбриопатия (деформация скелета), внутричерепное кровоизлияние, самопроизвольный аборт, мертворождение	Возможно
Пероральные антикоагулянты прямого действия (например, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран)	Возможно	Ограниченные данные предполагают возможные пороки развития, синдром задержки развития плода	В настоящее время не рекомендуется из-за отсутствия данных

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что использование β -агонистов при ПКМП может быть опасным. В обсервационной когорте из 27 женщин с ПКМП и тяжелой дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 25\%$) семи пациенткам, получавшим добутамин, потребовалась LVAD или трансплантация сердца (или и то, и другое), в то время как у 19 из 20, не получавших добутамин, улучшилось состояние, несмотря на сходные базовые клинические характеристики. Однако по своему характеру эти ретроспективные данные могут быть искажены показаниями к той или иной терапии. Точно также недавняя небольшая серия исследований пяти женщин в Германии с ПКМП, осложненных кардиогенным шоком, показала лучшее восстановление левого желудочка при более раннем начале механической поддержки кровообращения. Следует отметить, что механическая поддержка позволила использовать более низкие дозы инотропных препаратов в этой серии.

Левосимендан является препаратом, повышающим чувствительность к кальцию, а не катехоламином, и, таким образом, может привести к лучшим результатам при использовании инотропной поддержки при ПКМП. Ретроспективная серия исследований 28 пациентов с кардиогенным шоком, включая восемь женщин с ПКМП, показала, что левосимендан приводил к быстрому улучшению систолической функции и гемодинамики в подгруппе ПКМП. Однако рандомизированное исследование с участием 24 женщин с ПКМП не показало положительного влияния левосимендана на восстановление ФВ ЛЖ или выживаемость при добавлении к стандартному лечению сердечной недостаточности.

Тромбоэмболия является относительно частым осложнением ПКМП. Нет доступных опубликованных данных, позволяющих предположить, какие женщины с ПКМП нуждаются в антикоагулянтной терапии. Однако рекомендации Европейской ассоциации кардиологов (ESC) выступают за назначение антикоагулянтной терапии у пациенток с ПКМП и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, а также у тех, кто получал бромкриптин. Рекомендации Американской ассоциации кардиологов (АНА) указывают на необходимость рассмотреть антикоагулянтную терапию у женщин с ПКМП и ФВ ЛЖ $< 30\%$. Другие эксперты рекомендуют антикоагулянтную терапию всем женщинам с ПКМП до восьми недель после родов. Варфарин проникает через плаценту и обладает тератогенным действием, но совместим с грудным вскармливанием (табл. 1). Новые пероральные антикоагулянты прямого действия не рекомендуются при беременности, учитывая результаты исследований на животных и отсутствие данных о людях. Нефракционированный и низкомолекулярный гепарин не проникает через плаценту и считается антикоагулянтом выбора для беременных женщин с ПКМП.

Женщинам с ПКМП, осложненной аритмиями, может потребоваться однократное или постоянное введение (или оба) антиаритмических препаратов. Кардиоверсия и дефибрилляция считаются безопасными на протяжении всей беременности и должны выполняться без промедления в экстренных случаях, как и у небеременных пациенток. При неотложной кардиоверсии может быть рекомендован мониторинг плода из-за сообщений о случаях вторичных аритмий плода. Несмотря на ограниченные данные о носимых кардиовертерах-дефибрилляторах при ПКМП, ESC и АНА рекомендуют рассматривать эти устройства у женщин с ПКМП и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ в качестве метода перехода к восстановлению левого желудочка или к имплантации кардиовертердефибриллятора (ИКД) через три-шесть месяцев. Поскольку большинство женщин выздоравливают, ранняя имплантация ИКД, как правило, не рекомендуется. Однако данные свидетельствуют о том, что ИКД могут недостаточно использоваться у женщин с ПКМП, которые не выздоравливают: из 100 американских женщин 53 в конечном итоге имели показания для имплантации ИКД на основе стандартных руководств по устройствам, но только семи пациенткам была проведена имплантация.

Особенности ПКМП во время беременности

Для женщин, у которых развивается дородовая ПКМП, мультидисциплинарная команда, состоящая из акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и кардиологов, должна индивидуализировать ведение пациенток, включая решения о времени и способе родоразрешения. Учитывая отсутствие доказательств того, что преждевременные роды улучшают исходы для матери или плода (при отсутствии надвигающегося ухудшения), женщины, стабилизировавшиеся с помощью медикаментозной терапии, могут пролонгировать беременность под тщательным наблюдением. Кесарево сечение следует рассматривать в случаях острой сердечной недостаточности в соответствии с рекомендациями ESC и АНА, но в остальном оно определяется акушерскими показаниями. Серьезные гемодинамические изменения во время родов могут быть смягчены эффективной эпидуральной анальгезией и вспомогательным вторым этапом (использование вакуума или щипцов).

Новые методы лечения

Ингибирование пролактина

Исследования, связанные с использованием ингибиторов пролактина в терапии ПКМП, предполагают, что ингибирование пролактина может быть терапевтическим. Бромокриптин является агонистом дофамина D2 рецепторов и ингибируют выработку пролактина, тем самым также подавляя лактацию. Бромокриптин был связан с тромботическими осложнениями, включая инфаркт миокарда и ишемический инсульт, что вызвало прекращение разрешения США в 1995 году на его использование для подавления лактации.

В открытом рандомизированном исследовании с участием 20 южноафриканских женщин с ПКМП у женщин, получавших бромокриптин, наблюдалось большее улучшение ФВ ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ увеличилась с 27% в начале исследования до 58% в последующем в группе, принимавшей бромокриптин, по сравнению с 27–36% в контрольной группе; $p=0,012$). Однако исследование подверглось критике из-за его небольшой выборки и неожиданно высоких показателей стойкой дисфункции левого желудочка и смерти в контрольной группе. Недавнее рандомизированное исследование с участием 63 немецких женщин с ПКМП, в котором сравнивали однонедельные и восьминедельные схемы лечения бромокриптином, выявило аналогичные улучшения ФВЛЖ. Ни одна женщина не умерла и не нуждалась в LVAD или трансплантации. Примечательно, что два случая венозной тромбоэмболии и один случай тромбоза периферических артерий произошел, несмотря на профилактическое применение антикоагулянтов. Группа плацебо не была включена, поскольку это считалось неэтичным, учитывая экспериментальные данные, но авторы отметили, что 23 из 37 женщин с исходной ФВ ЛЖ $<30\%$ восстановились до ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ по сравнению с 10 из 27 женщин с исходной ФВ ЛЖ $< 30\%$ в когорте IPAC (из которых только одна получала бромокриптин). Различный расовый состав исследуемых популяций (только одна женщина была чернокожей в немецком исследовании по сравнению с 30 женщинами в IPAC) ограничивает прямое сравнение результатов этих исследований. Следует отметить, что 72% женщин в когорте IPAC в целом выздоровели до ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ без использования бромокриптина.

Вопрос о том, улучшает ли ингибирование пролактина исходы у всех женщин с ПКМП и, следовательно, должно ли оно быть частью стандартного лечения, остается спорным. В настоящее время добавление бромокриптина к стандартным методам лечения сердечной недостаточности может быть наиболее оправдано у женщин с ПКМП, которые имеют тяжелую кардиомиопатию (ФВ ЛЖ $<25\%$) или кардиогенный шок (или и то, и другое). Грудное вскармливание обеспечивает значительную пользу для здоровья младенцев и особенно полезно в развивающихся странах, где доступ к чистой воде и альтернативным источникам питания может быть ограничен. Учитывая преимущества грудного вскармливания и возможность развития тромботических осложнений, бромокриптин заслуживает проспективной, рандомизированной, плацебо-контролируемой оценки, прежде чем они будут рутинно рекомендованы для лечения ПКМП.

Использование агонистов к VEGF и удаление ангиогенных белков

Применение процедуры афереза для удаления циркулирующего sFlt-1 успешно практиковалось у женщин с очень ранней преэклампсией. Имеется одно сообщение о случае у женщины с тяжелой перипартальной кардиомиопатией, требующей длительной бивентрикулярной поддержки механическими устройствами. В животной модели на мышах при ПКМП введение аналога VEGF уменьшало кардиомиопатию. Аналоги или агонисты VEGF еще не тестировались на людях.

Серелаксин

Серелаксин представляет собой рекомбинантную молекулу, которая идентична эндогенному пептидному гормону релаксину-2 человека. Релаксин-2 представляет собой сосудорасширяющий пептид, продуцируемый желтым телом яичника, молочной железой и плаценты, который управляет многими адаптациями сердечно-сосудистой системы к беременности. Серелаксин представляет собой рекомбинантную форму релаксина-2, которая в исследовании RELAX-AHF продемонстрировала некоторые доказательства пользы в снижении одышки при острой сердечной недостаточности, хотя и не влияла на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (RELAXAHF-2). В мышинной модели ПКМП релаксин усиливал ангиогенез и гипертрофию кардиомиоцитов, но не улучшал систолическую функцию. Необходимы дальнейшие исследования потенциальной пользы серелаксина.

Пергексиллин

Пергексиллин — это препарат, применяемый в клинической практике в качестве антиангинального средства, оказывающего плейотропное действие на метаболизм кардиомиоцитов. Его основной эффект заключается в переключении метаболизма с β -окисления жирных кислот на гликолиз. В исследованиях на людях пергексиллин улучшал класс по NYHA симптомов сердечной недостаточности, и (в одном исследовании) систолическую функцию при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Пергексиллин до настоящего времени не изучался у женщин с ПКМП, и он клинически недоступен в США из-за опасений по поводу гепатотоксичности и невропатии.

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин представляет собой производное ксантина с ингибирующим действием на фосфодиэстеразу и противовоспалительными свойствами. Исследования показали преимущества в отношении симптомов и систолической функции при сердечной недостаточности, а метаанализ шести исследований показал, что он снижает смертность. В южноафриканском исследовании 30 женщин с ПКМП лечились пентоксифиллином и сравнивались с 29 женщинами из контрольной группы по историям болезни. Комбинированная конечная точка неблагоприятного исхода (симптомы класса по NYHA III - IV, отсутствие улучшения фракции выброса левого желудочка на $\geq 10\%$ или смерть (или их комбинация) наблюдалась у 15 из 29 пациентов контрольной группы и у восьми из 30 женщин, получавших пентоксифиллин ($P = 0,03$). Последующие испытания пентоксифиллина у женщин с ПКМП не проводились.

Консультирование женщин с перипартальной кардиомиопатией

Грудное вскармливание

Использование препаратов для ингибирования пролактина и прекращение грудного вскармливания вызывает споры. Некоторые эксперты и клинические исследователи выступают за бромокриптин, как часть лечения всех женщин с ПКМП, в то время как другие рекомендуют грудное вскармливание для всех женщин, которые достаточно стабильны, чтобы делать это, ссылаясь на пользу для плода и отсутствие доказательств явного вреда матери. Как обсуждалось выше, пока не будут получены дополнительные данные, было бы разумно рассмотреть возможность использования бромокриптина у женщин с тяжелой дисфункцией левого желудочка (например, ФВ ЛЖ $< 25\%$) или кардиогенным шоком. Другим женщинам с менее выраженными нарушениями функции левого желудочка следует разрешить кормить грудью, если это возможно.

Последующая беременность

Многие женщины, перенесшие ПКМП, хотят снова забеременеть. В нескольких сериях, документирующих последующие беременности после ПКМП, ФВ ЛЖ до следующей беременности является самым сильным предиктором исходов, с худшими исходами у женщин, у которых ФВ ЛЖ не нормализуется до наступления последующей беременности. В обзоре, охватывающем 191 повторных беременностей, женщины со стойкой дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $< 50\%$) имели 50% риск острой сердечной недостаточности с ухудшением кардиомиопатии и, в некоторых подсериях из Южной Африки, 25-50% риск смертности. Женщины с нормализованной ФВ ЛЖ перед следующей беременностью все еще имели 20% риск ухудшения функции левого желудочка, который сохранялся в течение длительного времени у 20-50% женщин. Аналогичным образом, в группе из 34 женщин с ПКМП из Южной Африки, Германии и Шотландии было обнаружено снижение частоты восстановления функции левого желудочка и значительно более высокая частота смерти у женщин со стойкой дисфункцией левого желудочка перед следующей беременностью (25% против 0% среди женщин с восстановленной ФВ ЛЖ, $p=0,04$). В обоих исследованиях мертворождение, аборт и преждевременные роды чаще встречались у женщин со стойкой дисфункцией левого желудочка. В руководствах ESC и АНА указано, что повторная беременность противопоказана женщинам с ПКМП, у которых не восстановилась нормальная ФВ ЛЖ. В настоящее время нет основанных на фактических данных стратегий для стратификации риска у женщин с восстановленной функцией левого желудочка, которые хотят снова забеременеть, хотя некоторые исследователи выступают за оценку сократительного резерва с помощью стрессэхокардиографии. Женщины с ПКМП в анамнезе должны быть проинформированы о рисках для жизни при последующей беременности и должны находиться под пристальным наблюдением на протяжении

всей беременности и до шести месяцев после родов с частыми клиническими осмотрами и серийными эхокардиограммами.

Рекомендации

Основные принципы лечения включают рекомендации ACCF/AHA по сердечной недостаточности 2013 г., АНА 2016 г. по дилатационной кардиомиопатии, практическое руководство ESC 2016 г. по тяжелой острой ПКМП и руководство ESC 2018 г. по сердечнососудистым заболеваниям у беременных. В этих документах содержатся аналогичные рекомендации относительно стандартной медикаментозной терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, антикоагулянтной терапии, аппаратов механической поддержки кровообращения и междисциплинарного ухода за беременной женщиной. Наиболее важное различие между американскими и европейскими руководствами заключается в том, что в европейских руководствах содержится рекомендация класса IIB по использованию бромокриптина, в то время как в руководствах США бромокриптин считается экспериментальным. Кроме того, европейские руководства рекомендуют левосимендан в качестве препарата выбора инотропной поддержки при ПКМП; этот препарат недоступен в США или Канаде.

Нерешенные вопросы и будущие исследования

Несмотря на значительный прогресс в понимании ПКМП за последнее десятилетие, многие вопросы остаются без ответа. Ключевые этапы его патогенеза требуют дальнейшего выяснения. Более детальное понимание может позволить «субфенотипировать» ПКМП и позволить клиницистам нацеливать вмешательства на конкретные пути развития болезни. За исключением бромокриптина, на сегодняшний день не появилось никакого другого специфического лечения ПКМП, и необходимы клинические испытания ингибирования пролактина и других методов лечения с соответствующей мощностью, особенно для пациентов с самым высоким риском неблагоприятных исходов. Еще один ключевой вопрос, оставшийся без ответа в отношении лечения ПКМП (как и в случае других причин сердечной недостаточности), — это оптимальное лечение женщин с восстановленной ФВ ЛЖ, которые составляют большинство случаев. Хотя сердечная недостаточность с восстановленной фракцией выброса обычно имеет более благоприятное естественное течение, чем сердечная недостаточность со сниженной или сохраненной фракцией выброса, у пациентов сохраняется некоторый риск рецидива сердечной недостаточности и неблагоприятных исходов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить соответствующие стратегии отмены препарата и выяснить пользу, если таковая имеется, от продолжения нейрогормональной блокады после восстановления фракции выброса у пациентов с сердечной недостаточностью в целом и особенно при ПКМП. Наконец, генетическая предрасположенность, выявленная, по крайней мере, у части женщин с ПКМП, вызывает несколько дополнительных вопросов.

Honigberg M.C., Givertz M.M. Peripartum cardiomyopathy. BMJ. 2019 Jan 30;364:k5287