

Современные представления об этиологии, диагностике и лечении перипартальной кардиомиопатии: рекомендации рабочей группы по изучению перипартальной кардиомиопатии при ассоциации сердечной недостаточности европейского кардиологического общества

Карен Слива¹, Дениз Хильфикер-Кляйнер², Марк К. Петри³, Александр Мебазаа⁴, Буркерт Писке⁵, Экхарт Бухманн⁶, Вера Регитц-Загрожек⁷, Мария Шауфельбергер⁸, Луиджи Тавацци⁹, Дирк ван Вельдхузен¹⁰, Хью Воткинз¹¹, Аджай Шах¹², Петар Сеферович¹³, Ури Элкаям¹⁴, Сабина Панкувайт¹⁵, Золтан Папп¹⁶, Фредерик Муке¹⁷, Джон МакМюррей¹⁸

¹Хаттеровский научно-исследовательский институт сердечно-сосудистой патологии при Кейптаунском университете, ЮАР; ²Клиника кардиологии и ангиологии, Ганноверская медицинская школа, Германия; ³Национальный госпиталь, Региональный центр сердца Западной Шотландии, г. Глазго, Великобритания; ⁴Госпиталь Ларибусьери при Парижском университете Дидро, Франция; ⁵Отделение кардиологии при Гразском медицинском университете, Австрия; ⁶Отделение акушерства и гинекологии при Университете Витутерсрэнда и Больнице Криса Хани Барагваната, г. Йоханнесбург, ЮАР; ⁷Институт гендерных проблем при клинике Харите, г. Берлин, Германия; ⁸Отделение медицины при Университетской клинике, г. Гетеборг, Швеция; ⁹Больница Марии Цецилии, Фонд медицинских исследований Этторе Сансавини, г. Катигнола, Италия; ¹⁰Отделение кардиологии, Медицинский центр при Гронингском университете, Нидерланды; ¹¹Больница Джона Рэдклиффа при Оксфордском университете, Великобритания; ¹²Центр обучения при Лондонском Королевском колледже, Великобритания; ¹³II Отделение кардиологии Университетского медицинского центра, г. Белград, Сербия; ¹⁴Медицинская школа Кека при Южнокалифорнийском университете, г. Лос-Анджелес, США; ¹⁵Отделение внутренней медицины и кардиологии при Марбургском университете Филиппса, Германия; ¹⁶Отдел клинической физиологии медицинского факультета, Институт кардиологии, Дебреценский университет, Научный центр теоретической и прикладной медицины, Венгрия; ¹⁷Поликлиника Дюбуа, Отделение сердечно-сосудистой патологии, Кардиологический госпиталь, Университетский госпитальный центр, г. Лилль, Франция; ¹⁸Центр кардиоваскулярных исследований при Британском кардиологическом обществе, Университет Глазго, Великобритания.

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) — одна из причин сердечной недостаточности (СН), обусловленной беременностью. ПКМП развивается у женщин, у которых ранее не были отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы. ПКМП манифестирует в промежутке между последним месяцем беременности и шестым месяцем после родов. В данных рекомендациях кратко освещены современные представления о патогенетических механизмах, клинической картине, диагностике и терапии ПКМП. Так как одышка и отеки голеней в перипартальном периоде часто возникают и при отсутствии ПКМП, это заболевание следует диагностировать только в случае его высокой

вероятности. ПКМП — четко очерченная форма кардиомиопатии (КМП). С одной стороны, ей свойствен высокий риск прогрессирования и летального исхода, с другой — может наступить полное выздоровление. В патогенезе ПКМП ключевую роль, вероятно, играют оксидативный стресс и образование кардиотоксичных фрагментов пролактина. Следовательно, фармакологическая блокада пролактина может применяться как специфическая терапия данного заболевания.

СН, возникающая в послеродовом периоде, была известна еще в XIX веке [1]. ПКМП не является формой идиопатической дилатационной КМП (ДКМП), течение которой усугубляется объемной

перегрузкой, присущей беременности. Максимальное функциональное напряжение, испытываемое системой кровообращения, приходится на период, непосредственно предшествующий родам. В то же время после родов, когда ПКМП манифестирует особенно часто, объемная перегрузка существенно уменьшается. Кроме того, общепринято, что ПКМП имеет четкие отличия от других заболеваний, проявляющихся синдромом СН [2], хотя изменения в сердце при ПКМП напоминают таковые при идиопатической ДКМП. Клиническое течение ПКМП крайне вариабельно. Так, возможно быстрое (нередко за несколько дней) прогрессирование этого заболевания вплоть до стадии терминальной СН [3]. У некоторых пациенток отмечается спонтанное и полное восстановление функции левого желудочка (ЛЖ). Оба варианта течения ПКМП для других форм КМП не характерны [4, 5].

Определение и эпидемиология

Существует несколько определений ПКМП (табл. 1) [2, 6, 7]. Согласно определению рабочей группы Национального института легких, сердца и крови и Управления по контролю над редкими заболеваниями (2000) ПКМП развивается за 1 мес до родов или в течение 5 мес после родоразрешения. Мы считаем, что эти временные рамки так же, как и точки разделения ряда эхокардиографических показателей, являются спорными и могут привести к гиподиагностике ПКМП. Поэтому предлагаем следующее упрощенное определение:

«ПКМП – идиопатическая КМП, манифестирующая СН, которая развивается вследствие систолической

дисфункции ЛЖ. ПКМП возникает в конце беременности или в течение нескольких месяцев после родов при отсутствии какой-либо другой причины, объясняющей СН, то есть ПКМП является диагнозом исключения. Дилатация ЛЖ необязательна, однако фракция выброса (ФВ) ЛЖ, как правило, меньше 45%».

Заболеваемость

О заболеваемости ПКМП известно совсем немного [5, 8-12]. Большинство исследований этой проблемы проводилось в США, ЮАР и Гаити, тогда как в других странах, в том числе европейских, такие исследования осуществлялись редко. Проведенные исследования были преимущественно одноцентровыми. Данные литературы свидетельствуют о том, что заболеваемость ПКМП составляет примерно 1:2500-1:4000 в США, 1:1000 в ЮАР и 1:300 в Гаити. Для получения более точных сведений о заболеваемости ПКМП необходимо проведение тщательно спланированных популяционных проспективных исследований.

Патогенез

Точные механизмы развития ПКМП остаются неясными, однако уже известен ряд способствующих факторов. К таковым относят общие факторы сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, табакокурение) и факторы, связанные с беременностью (возраст беременной, количество беременностей и родов в анамнезе, препараты, используемые для стимуляции родовой деятельности, расстройства общего питания) [13].

Таблица 1. Определение и классификация перипартальной кардиомиопатии

Источник	Определение
Классификация КМП Европейского общества кардиологов [49]	Несемейная негенетическая форма ДКМП, ассоциированной с беременностью
Рекомендации по современным определениям и классификациям КМП Американской ассоциации сердца [7]	Редкая форма первичной приобретенной ДКМП, ассоциированной с дисфункцией ЛЖ и СН
Рабочая группа Национального института легких, сердца и крови и Управления по контролю над редкими заболеваниями [7]	Развитие СН в последний месяц беременности или в течение 5 месяцев после родов Отсутствие идентифицируемой причины СН Отсутствие заболеваний сердца в период, предшествующий последнему месяцу беременности Систолическая дисфункция ЛЖ, по классическим эхокардиографическим критериям: ФВ ЛЖ <45% и/или фракционное укорочение <30% ± конечно-диастолический размер ЛЖ >2,7 см/м ² площади поверхности тела
Рабочая группа по изучению перипартальной кардиомиопатии при Ассоциации сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества (2010)	ПКМП – идиопатическая КМП, которая манифестирует симптомами СН, возникающей вследствие систолической дисфункции ЛЖ ПКМП возникает в конце беременности или в течение нескольких месяцев после родов при отсутствии какой-либо другой причины, объясняющей СН, то есть ПКМП является диагнозом исключения Дилатация ЛЖ необязательна, однако ФВ ЛЖ, как правило, меньше 45%

Пролактин, 16 кДа фрагмент пролактина, катепсин D

Имеющиеся в настоящее время данные говорят в пользу вовлечения в патогенез ПКМП таких взаимосвязанных факторов, как оксидативный стресс, уровень катепсина D (протеазы, разрушающей пролактин) и пролактина (гормона лактации). При этом оксидативный стресс служит триггерным механизмом, активирующим в кардиомиоцитах катепсин D. Последний, в свою очередь, отщепляет от пролактина фрагмент, обладающий проапоптотическим эффектом и способностью подавлять ангиогенез [3]. В плазме крови больных острой формой ПКМП обнаружен повышенный уровень окисленных липопротеинов низкой плотности (маркер системного оксидативного стресса), активированного катепсина D, общего пролактина и его 16 кДа фрагмента, оказывающего ангиостатический эффект [3].

В экспериментах на мышах было показано, что 16 кДа фрагмент пролактина потенциально способен нарушать деятельность сердечно-сосудистой системы и за счет этого играть определенную роль в патогенезе ПКМП. Так, он ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, индуцирует их апоптоз, нарушает структуру уже сформированных капилляров. Кроме того, данный фрагмент усиливает вазоконстрикцию и вызывает дисфункцию кардиомиоцитов [3]. На возможную патогенетическую роль апоптоза, опосредованного 16 кДа фрагментом пролактина, указывает то, что при ПКМП концентрация плазменных маркеров апоптоза (например, растворимого рецептора sFas/Apo-1) повышена и служит предиктором нарушений функционального статуса и летального исхода [13, 14].

В конце беременности и послеродовом периоде в тканях сердца матери функционирует эффективный механизм антиоксидантной защиты. Его наличие, вероятно, связано с повышенным внутриклеточным окислением — естественным процессом, присущим физиологической беременности, особенно в ее последнем триместре [15]. Нарушения механизмов антиоксидантной защиты могут приводить к ПКМП. Об этом свидетельствуют данные, полученные на экспериментальной модели этой формы КМП (мыши, из кардиомиоцитов которых удален сигнальный проводник и активатор транскрипции-3 — STAT-3) [3].

Ключевую роль активированного каскада «оксидативный стресс — активация катепсина D — образование 16 кДа фрагмента пролактина» в развитии ПКМП подтверждают также результаты других исследований. В частности, бромкриптин (D₂-агонист, подавляющий синтез пролактина) предупреждает развитие СН у мышей с моделированной ПКМП [3].

Ниже будут рассмотрены сообщения, посвященные возможным клиническим эффектам бромкриптина у больных острой ПКМП [16-18].

Другие предполагаемые патогенетические механизмы**Воспаление**

В патогенезе ПКМП, помимо оксидативного стресса, может принимать участие и воспаление. В частности, у больных ПКМП повышены плазменные уровни маркеров воспаления (включая растворимый рецептор sFas/Apo-1, С-реактивный белок, интерферон-гамма (ИФН-γ) и интерлейкин-6) [3, 13, 14, 19]. Важная роль воспаления подтверждается отчетливым клиническим эффектом противовоспалительного средства пентоксифиллина, который применяли в нерандомизированном исследовании, включавшем 58 пациенток с ПКМП [20]. Более того, отсутствие такого эффекта ассоциируется со стойко повышенным уровнем ИФН-γ, то есть у больных ПКМП воспаление является важным прогностическим фактором [19].

Вирусная инфекция

Кардиотропные вирусы рассматривают как одну из возможных причин перипартального воспаления, хотя клинические данные, подтверждающие эту точку зрения, пока неоднозначны. Так, результаты некоторых исследований указывают на участие кардиотропных энтеровирусов в развитии ПКМП [21, 22]. Однако в других работах у пациенток с ПКМП не удалось выявить более высокой частоты вирусной инфекции по сравнению с больными идиопатической ДКМП [23]. Вирус иммунодефицита человека в патогенезе ПКМП, очевидно, не принимает участия [24].

Аутоиммунные реакции

Кроме вышеуказанных факторов, в развитии ПКМП определенное значение могут иметь аутоиммунные реакции. Так, отмечено ингибирование созревания дендритных клеток *in vitro* под действием сыворотки, взятой у пациенток с ПКМП, по сравнению с действием сыворотки, взятой у здоровых женщин после родоразрешения [25]. У большинства больных ПКМП обнаружены высокие титры аутоантител против некоторых кардиальных белков [26]. Циркулирующие аутоантитела ко всем типам тканей сердца были идентифицированы S. Lamarter и соавт. у 10 обследованных ими больных ПКМП [27]. По данным R. Warrach и соавт., по сравнению с больными идиопатической ДКМП у пациенток с ПКМП титр антител против тяжелых цепей миоглобина кардиомиоцитов (общий IgG и подклассы IgG) выше. Более того, значения этого титра коррелировали с выраженностью клинической симптоматики и функциональным классом СН

(по NYHA) [28]. Также обсуждается потенциальная роль микрохимеризма, индуцированного попаданием гемопоэтических клеток плода в кровотоки матери [29].

Выступают ли описанные механизмы в роли причинных факторов ПКМП или они являются лишь следствием поражения сердца, пока не ясно.

Генетическая предрасположенность к перипартайной кардиомиопатии

Известно несколько исследований, позволяющих формально оценить влияние генетических факторов на предрасположенность к ПКМП. Причем те работы, результаты которых уже опубликованы, представляют собой не систематические исследования, а в основном описывают отдельные случаи. Во многих сообщениях описаны больные ПКМП, у матерей и сестер которых диагностировалось такое же заболевание. Например, в известном исследовании 1960-х гг. [30] у 3 из 17 пробандов, страдающих ПКМП, в семейном анамнезе были обнаружены верифицированные случаи данного заболевания. К настоящему времени опубликованы и другие хорошо задокументированные наблюдения, в которых у больных ПКМП описано наличие от 2 до 3 родственниц первой степени родства с тем же диагнозом [31-34]. Идентификацию ПКМП в семейном анамнезе нередко осложняют трудности, вызванные диагностической неопределенностью: полностью ли соответствует заболеванию, которым страдает родственница, формальным критериям ПКМП (например, действительно ли отсутствует предшествующая патология сердца)? При этом, нет ли у пациентки наследственной формы ДКМП, ставшей клинически явной вследствие гемодинамической нагрузки, присущей беременности? В частности, описаны случаи, когда у мужчин – родственников женщин, страдавших ПКМП, – развивалась ДКМП. Следовательно, по крайней мере, в части наблюдений, вероятно, имеет место семейная ДКМП, а не специфическая ПКМП [35]. Недавно были опубликованы результаты двух исследований, подтверждающих гипотезу о том, что иногда ПКМП действительно может быть проявлением семейной ДКМП [36, 37]. Так, группа голландских ученых во главе с K. van Spaendonck-Zwarts [36] с целью выявления ПКМП обследовали 90 семей, в которых регистрировались случаи семейной ДКМП. Также обследовались больные ПКМП и их родственники первой степени родства (для исключения заболевания сердца). Полученные данные свидетельствуют о том, что возникновение ПКМП может быть начальным проявлением семейной ДКМП. Это подтверждалось обнаружением у

членов одной из семей специфической мутации. Американские ученые A. Morales и соавт. [37] провели такое же исследование на большой когорте пациентов. Результаты обоих исследований говорят о необходимости тщательного обследования для исключения патологии сердца у членов таких семей.

Тем не менее значительная распространенность ПКМП в некоторых странах указывает на важную роль в ее развитии факторов риска, связанных с образом жизни. Однако полностью нельзя исключить наличие у данных больных мутации как общей генетической основы для возникновения ПКМП. Изучение этнических популяций США показывает, что у афроамериканцев отмечается умеренный риск развития ПКМП, тогда как у латиноамериканцев этот риск является низким. Приведенные данные скорее говорят в пользу социально-демографических, чем генетических факторов, определяющих риск ПКМП [9].

На внутривнутрипопуляционном уровне генетическая предрасположенность к ПКМП широко варьирует, что отмечается и для других заболеваний, манифестирующих синдромом СН. В будущем необходимо выяснить вклад общих заболеваний в формирование предрасположенности к ПКМП, а также роль редких аллелей (например, возникающих вследствие рекомбинации), ответственных за проявление клинически значимых признаков. Несколько генов-кандидатов могли бы оказаться перспективными объектами воздействия, например генетические варианты сигнального каскада JAK/STAT. Однако к настоящему времени между ними и ПКМП какой-либо связи обнаружить не удалось.

Таким образом, приведенные данные пока не позволяют рекомендовать рутинное проведение общего генетического обследования для выявления ПКМП, однако такое исследование может оказаться полезным с научной точки зрения.

Клинические проявления и диагностика

Клиническая картина ПКМП соответствует симптоматике систолической СН, развившейся вследствие КМП любого генеза. В то же время клиника ПКМП отличается значительной вариабельностью. До сих пор описаны только пациентки с легкими проявлениями заболевания [37]. Начальные жалобы и данные объективного обследования при ПКМП нередко имитируют признаки, свойственные физиологической беременности: отечность стоп, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ортопноэ, постоянный кашель. Помимо этого, больные могут жаловаться на боль в области сердца, сердцебиение, головокружение, ощущение дискомфорта в животе

вследствие застойной гепатомегалии. На поздних стадиях заболевания возможно присоединение постуральной гипотензии. Часто как больные, так и врачи объясняют эти симптомы беременностью или общей слабостью, которую, в свою очередь, связывают с бессонными ночами, наступающими вслед за рождением ребенка. Альтернативным объяснением иногда выступает анемия.

У подавляющего большинства пациенток (78%) симптоматика появляется в первые 4 мес после родоразрешения и только у 9% больных – в последний месяц беременности. В 13% случаев клиника формируется либо ранее последнего месяца беременности, либо начиная с 5-го месяца после родоразрешения [39]. В некоторых странах заболевание диагностируют позднее 5-го месяца, поскольку далеко не сразу связывают развившиеся у больной признаки с СН (личное наблюдение Карен Слива, ЮАР). Поскольку эти клинические случаи не соответствуют диагностическим критериям ПКМП, таких пациенток до сих пор в исследования не включали. Также вполне возможно, что часть женщин, у которых на более поздних этапах жизни была диагностирована ДКМП, на самом деле страдают вовремя не распознанной ПКМП.

Чаще всего заболевание манифестирует СН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA [11], однако тяжесть СН может варьировать в пределах любого ФК. У некоторых пациенток возникают сложные нарушения сердечного ритма или остановка сердца [40].

К настоящему времени проведено только одно исследование, посвященное оценке физикальных симптомов ПКМП. Из 97 пациенток, проживающих в ЮАР, у 72% обнаружили смещение верхушечного толчка, у 92% – третий тон сердца, у 43% – митральную недостаточность [11].

У больных ПКМП с ФВ ЛЖ <35% в ЛЖ нередко формируются тромбы [31, 41]. Описаны тромбоэмболии мезентериальных и коронарных артерий, а также артерий головного мозга с развитием тяжелой неврологической симптоматики [42, 43]. На тромбоэмболию легочной артерии указывают кровохарканье и боль в грудной клетке.

Для того чтобы оценить риск развития системных и венозных тромбоэмболических осложнений при ПКМП, необходимо проведение соответствующих проспективных исследований.

Дополнительные методы исследования при перипартальной кардиомиопатии

ПКМП является диагнозом исключения. Следовательно, чтобы убедиться в отсутствии каких-либо других причин, объясняющих возникновение СН,

необходимо провести тщательное обследование всех пациенток с подозрением на ПКМП (рис.). При этом следует рассмотреть как кардиологические, так и внесердечные причины развившейся симптоматики.

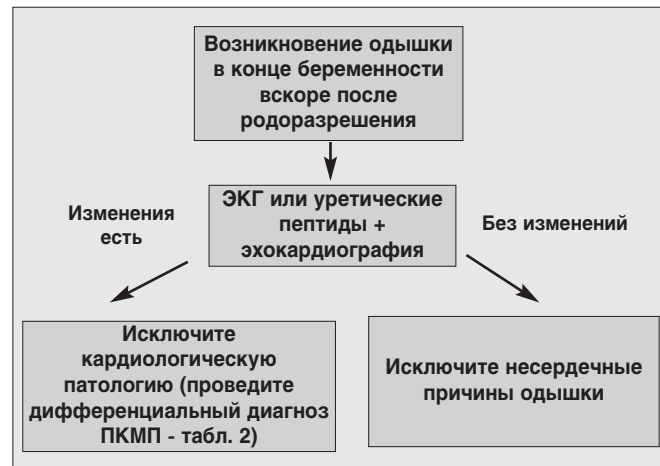


Рис. Алгоритм исключения перипартальной кардиомиопатии у женщины с одышкой, возникшей в конце беременности или вскоре после родов

Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) должна выполняться всем пациенткам с подозрением на ПКМП, так как этот метод позволяет провести дифференциальный диагноз между данным и прочими заболеваниями. Частота ЭКГ-изменений при ПКМП изучалась в двух исследованиях [11, 40]. Так, было показано, что среди 97 южноафриканских больных ПКМП у 66% регистрировалась гипертрофия ЛЖ (согласно вольтажным критериям), у 96% отмечались изменения сегмента ST-T. Считается, что при ПКМП, проявляющейся СН, ЭКГ редко бывает нормальной. Однако, чтобы убедиться в этом, необходимо проведение исследований, включающих большее количество пациенток.

Больные ПКМП, как и лица, страдающие другими видами КМП, предрасположены к возникновению сердечных аритмий, особенно если у них формируется стойкая систолическая дисфункция ЛЖ [44].

Натрийуретический пептид типа В

При ПКМП из-за систолической дисфункции ЛЖ конечно-диастолическое давление в нем возрастает. Поэтому у таких больных нередко отмечается повышение плазменной концентрации натрийуретического пептида типа В (НУП-В) или N-терминального фрагмента про-НУП-В (НТ-про-НУП-В)[19]. Так, по сравнению с 21 недавно родившей здоровой женщиной у всех 38 больных ПКМП

отмечался повышенный уровень НТ-про-НУП-В (средние значения показателя в группах составили 339,5 и 1727,2 фмоль/мл соответственно; $p < 0,0001$).

Визуализирующие методы диагностики

Применение методов визуализации сердца показано всем недавно родившим женщинам с жалобами или объективными признаками, указывающими на развитие СН. Эти методы позволяют установить причину СН, а если таковой окажется ПКМП, то получить информацию, необходимую для прогнозирования исхода.

Дилатация ЛЖ отмечается не у всех пациенток [22], однако конечно-диастолический размер ЛЖ > 60 мм так же, как и ФВ ЛЖ $< 30\%$, служит предикторами плохого восстановления функции ЛЖ [10, 44, 45]. Кроме того, методы визуализации помогают исключить тромбоз в ЛЖ, особенно при значительном снижении ФВ ЛЖ [41]. Применять эти методы необходимо как можно раньше. Наиболее распространена эхокардиография. В то же время

магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает более точное измерение объемных показателей камер сердца и оценку функции ЛЖ [46], этот метод также более чувствителен при выявлении тромбов в ЛЖ [47]. Кроме того, МРТ позволяет применять специфические методики, необходимые, например, для дифференциальной диагностики с миокардитом (оценка позднего контрастирования после введения гадолиния). Европейское общество радиологов рекомендует избегать введения гадолиния (при отсутствии абсолютных показаний) вплоть до родоразрешения, однако грудное вскармливание после этого исследования можно продолжать [48].

Повторная эхокардиография позволяет оценить эффективность медикаментозного лечения. Ее проводят перед выпиской больной из стационара, потом через 6 нед и 6 мес, далее – ежегодно. Если возможно выполнение МРТ сердца, его также повторяют через 6 мес и 1 год после выписки. Это позволяет точнее оценить динамику заболевания.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика перипартальной кардиомиопатии с другими заболеваниями сердца

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки	Диагностическая тактика
Латентно протекавшая идиопатическая ДКМП, манифестация которой спровоцирована беременностью	Манифестация во втором триместре беременности (ПКМП чаще манифестирует в послеродовом периоде) Более выраженная кардиомегалия	Сбор анамнеза, ЭКГ, НУП-В, эхокардиография
Латентно протекавшая семейная ДКМП, манифестация которой спровоцирована беременностью	Манифестация во втором триместре беременности Отягощенный наследственный анамнез Более выраженная кардиомегалия	Сбор анамнеза, ЭКГ, НУП-В, эхокардиография, генетический анализ, скрининг членов семьи на наличие семейной ДКМП
КМП, вызванная ВИЧ/СПИДом	Отсутствие дилатации желудочков	ВИЧ-тестирование
Бессимптомные пороки сердца, манифестация которых спровоцирована беременностью	Манифестация во втором триместре беременности Частая декомпенсация митрального порока ревматического генеза	Сбор анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография
Гипертензивное сердце	Тяжелая артериальная гипертензия в анамнезе (особо тщательно гипертензивное сердце следует исключать, если признаки СН возникли до родов)	
Нераспознанные врожденные пороки сердца	Манифестация во втором триместре беременности Частое формирование легочной гипертензии	Сбор анамнеза, ЭКГ, эхокардиография
Инфаркт миокарда на фоне беременности	Характерные жалобы (иногда могут быть атипичными)	Сбор анамнеза, ЭКГ, кардиоспецифические маркеры, коронарная ангиография, эхокардиография
Тромбоэмболия легочной артерии	Характерные жалобы	Сбор анамнеза, ЭКГ, исследование на D-димер Уточнить необходимость эхокардиографии, вентиляционно-перфузионного сканирования, пульмональной ангиографии

Примечания: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита.

ПКМП распознают *ex juvantibus*, после проведения дифференциальной диагностики с широким кругом заболеваний (табл. 2). Источником ошибки может послужить временное совпадение сердечной патологии с артериальной гипертензией беременных (преэклампсией). Включение больных с таким осложнением беременности (настоящей или предшествующей), вероятно, является причиной расхождений в результатах исследований, изучавших как клинические характеристики ПКМП, так и время ее возникновения. Например, исследования, в которых значительную часть составляли пациентки с преэклампсией (особенно ее наиболее тяжелыми формами), демонстрировали более высокую частоту развития ПКМП в последний месяц беременности [45]. Напротив, исследования, в которых включение больных с преэклампсией было ограниченным (или в которые включались только пациентки с мягкой артериальной гипертензией), обнаруживали отчетливый пик заболеваемости в послеродовом периоде, чаще всего на 2-62-й день после родоразрешения [5, 14, 44].

Лечебная тактика

Лечебная тактика при острой СН, обусловленной ПКМП

Стартовая терапия

Принципы терапии острой СН, вызванной ПКМП, не отличаются от принципов терапии острой СН другого генеза и приведены в последнем руководстве ESC/ESICM [49]. Данные принципы сводятся к быстрому началу лечения, особенно при наличии признаков отека легких и/или гипоксемии. Оксигенотерапию назначают для поддержания сатурации артериальной крови кислородом на уровне $\geq 95\%$. Для этого при необходимости используют неинвазивную вентиляцию легких с созданием положительного давления в конце выдоха в пределах 5,0-7,5 см водного столба. Внутривенное введение диуретиков показано в случае застойных явлений или объемной перегрузки, при этом назначают внутривенные болюсы фуросемида в стартовой дозе 20-40 мг. Также рекомендовано внутривенное введение органических нитратов (например, нитроглицерина, дозу которого титруют от 10-20 до 200 мкг/мин). Органические нитраты можно назначать больным, систолическое артериальное давление (АД) которых превышает 110 мм рт. ст. Если же систолическое АД составляет 90-110 мм рт. ст., вводить эти препараты следует осторожно. Инотропные препараты могут быть показаны пациентам с застойными явлениями, резистентными к вазодилататорам и/или диуретикам, а также больным со сниженным сердечным выбросом. Последнее состояние проявляется признаками гипоперфузии:

холодная и липкая кожа, вазоконстрикция, ацидоз, почечная и печеночная дисфункция, нарушение сознания. При необходимости инотропные средства (добутамин, левосимендан) следует назначать незамедлительно, если же органический кровоток восстанавливается и/или явления застоя уменьшаются, данные препараты отменяют.

Механическая поддержка ЛЖ и трансплантация сердца

Необходимость в имплантации механического поддерживающего устройства или в трансплантации сердца возникает у тех больных, которые, несмотря на оптимальную терапию, нуждаются во введении инотропных средств или проведении внутриаортальной баллонной контрпульсации. Прогноз у больных ПКМП и ДКМП различен, так как при ПКМП у значительной части пациенток функция ЛЖ нормализуется в течение первых 6 мес после родоразрешения [50]. Поэтому, прежде чем внести больную ПКМП в список лиц, ожидающих очереди на трансплантацию сердца, следует рассмотреть возможность имплантации устройства для механической поддержки ЛЖ. Тем не менее вопрос об оптимальных подходах к ведению таких пациенток пока остается открытым. Вероятно, определенную пользу может принести обмен мнениями, основанный на личном опыте экспертов. Не вызывает сомнения, что имплантация устройства для механической поддержки ЛЖ служит спасительным средством в ситуациях, непосредственно угрожающих жизни больной («мост к трансплантации»).

В последние годы данные устройства были улучшены конструктивно, причем опыт их применения существенно возрос. Несмотря на то что в Европе имплантировано множество таких устройств, [51], частота осложнений, связанных с использованием устройств для механической поддержки ЛЖ, остается высокой [52], причем тромбофилия при ПКМП как протромботического состояния наблюдается чаще, чем при других КМП. Другим фактором, ограничивающим применение этих устройств, является их размер, поскольку далеко не все устройства можно имплантировать женщинам с небольшой площадью поверхности тела.

После наступления клинического улучшения или восстановления функции сердца следует предпринять попытку отказа от дальнейшего использования устройства. Поскольку критерии для принятия такого решения непосредственно для ПКМП не разработаны, можно руководствоваться критериями, принятыми для ДКМП [53]. Если отказ невозможен или его попытка не увенчалась успехом, нужно рекомендовать трансплантацию сердца.

Согласно опубликованным данным трансплантацию сердца выполняют приблизительно у 11% больных ПКМП. К настоящему времени две наиболее крупные серии трансплантаций сердца насчитывают лишь по 8 пациенток с ПКМП [54]. В обоих наблюдениях исходы трансплантации при ПКМП, которая сопоставлялась с другими заболеваниями, проявляющимися СН, оказались сходными.

Чтобы изучить преимущества и недостатки применения устройств для механической поддержки работы сердца а также трансплантации сердца при ПКМП, необходимо проведение широкомасштабных международных исследований.

Лечебная тактика при СН стабильного течения, обусловленной ПКМП

Послеродовой период. Терапия ПКМП должна осуществляться в соответствии с рекомендациями ESC по лечению СН (уровень доказательности IC) [49].

Во время беременности применение данных рекомендаций возможно с учетом следующих ограничений.

– **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II.** Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) противопоказаны, поскольку обладают нефротоксическим и другими неблагоприятными действиями на плод (IC) [55, 56].

– **Гидралазин и органические нитраты длительного действия.** Высказывается мнение о том, что в отличие от ИАПФ и АРА комбинация данных лекарственных средств у больных ПКМП безопасна [57].

– **Бета-адреноблокаторы.** Не доказано, что эта группа препаратов обладает тератогенными эффектами [58]. Предпочтительно применение β_1 -селективных лекарственных средств, так как блокада β_2 -адренорецепторов может оказать антикоагулянтное действие.

– **Диуретики.** Мочегонные средства нужно назначать с осторожностью, поскольку они уменьшают плацентарный кровоток [13, 59]. Чаще всего применяют фуросемид и гидрохлоротиазид.

– **Антагонисты альдостерона.** Спиронолактону приписывают антиандрогенные эффекты, проявляющиеся в первом триместре беременности [49]. Так как неизвестно, существуют ли такие эффекты у эплеренона, этот препарат беременным также не следует назначать.

– **Антигипертензивные средства.** У всех больных ПКМП с ФВ ЛЖ <35%, которым показан прием варфарина, нужно учитывать его фетотоксическое действие. Возможно применение нефракционированного или низкомолекулярных гепаринов.

Сердечная ресинхронизирующая терапия и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы

Руководство ESC по лечению СН содержит раздел, посвященный сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и имплантируемым кардиовертерам-дефибрилляторам (ИКД). Однако в этом разделе показания к применению данных методов непосредственно при ПКМП не рассматриваются. Принятие решения о назначении СРТ и ИКД является чрезвычайно трудной задачей, которая требует тщательного взвешивания всех «за» и «против» при учете особенностей течения ПКМП. В частности, неясно, оправдана ли экономически и не сопряжена ли с высоким медицинским риском (опасность осложнений) временная имплантация устройств тем больным, у которых ожидается быстрое восстановление систолической функции ЛЖ. В то же время многие специалисты рекомендуют проводить имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (одновременно назначая СРТ при ХСН III-IV ФК и ширине комплекса QRS >120 мс), если спустя 6 мес после манифестации ПКМП, несмотря на адекватную медикаментозную терапию, у пациентки сохраняется тяжелая дисфункция ЛЖ.

Для накопления данных о применении СРТ при ПКМП требуется проведение международных исследований, учитывающих данное заболевание как отдельную нозологическую единицу.

Новые терапевтические стратегии

Как отмечалось выше, бромокриптин может стать новым средством специфической терапии ПКМП [16]. В нескольких сообщениях утверждается, что добавление бромокриптина к стандартной терапии СН улучшает течение острой формы ПКМП [16, 17, 31, 61]. Многообещающие результаты также были получены в рандомизированном пилотном исследовании по оценке эффективности бромокриптина. В исследование включали больных ПКМП, диагноз которой устанавливался в течение 4 нед после родоразрешения [18]. Пациентки принимали бромокриптин в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед а затем 2,5 мг/сут в течение 4 нед. По сравнению с больными, получавшими стандартную терапию (ФВ ЛЖ до лечения составила 27%, через 6 мес после лечения – 36%; $p > 0,05$), у пациенток, принимавших бромокриптин (ФВ ЛЖ до лечения 27%, через 6 мес после лечения – 58%; $p = 0,012$), отмечалось более выраженное восстановление сократимости миокарда. В отличие от группы плацебо, 4 пациентки из которой умерли, в основной группе зарегистрирован один смертельный исход.

Бромокриптин назначают женщинам для подавления лактации после родов уже более 20 лет. На сегодняшний день опубликовано несколько сообщений о развитии инфаркта миокарда у женщин, принимавших бромокриптин с этой целью [62]. Поэтому при ПКМП с низкой ФВ ЛЖ, в том числе на фоне терапии бромокриптином, показана антикоагулянтная терапия, при этом до сих пор не описано ни одного случая тромбэмболических осложнений у таких пациенток [18, 31]. Однако данных, на основании которых можно было бы сделать определенные выводы, пока недостаточно.

Безопасность бромокриптина оценивалась в исследовании, включавшем свыше 1 400 женщин, которые начинали принимать данный препарат в первые недели беременности. При этом не был выявлен повышенный риск прерывания беременности или врожденных аномалий развития у плода [63].

Однако для того чтобы рекомендовать бромокриптин как препарат выбора при ПКМП, необходимо проведение более масштабных рандомизированных исследований. Тем не менее некоторые врачи, основываясь на индивидуальных особенностях пациенток, уже сейчас добавляют бромокриптин к общепринятой терапии.

Сроки и методы родоразрешения

Женщины, страдающие ПКМП, требуют совместного наблюдения акушера и кардиолога. Назначая лекарственную терапию, необходимо учитывать ее неблагоприятное действие на плод. Для динамической оценки развития и жизнедеятельности плода показано проведение ультразвукового исследования.

Такие важные вопросы, как сроки и методы родоразрешения больных ПКМП, в рандомизированных или больших когортных исследованиях не изучались. До тех пор, пока состояние матери и плода стабильно, потребности в раннем родоразрешении нет [64]. Необходимость экстренного родоразрешения вне зависимости от срока гестации может возникнуть у гемодинамически нестабильных больных с тяжелой СН [65]. Для каждой беременной, страдающей ПКМП, группа специалистов (в которую входят кардиолог, акушер, анестезиолог, неонатолог и врач интенсивной терапии) должна совместно выработать план родоразрешения, учитывая пожелания как матери, так и отца будущего ребенка. Приоритетное значение принадлежит разгрузке сердечно-сосудистой системы [64]. Если ее функциональный статус хорошо контролируется, а у плода отсутствует видимая патология, рекомендовано самостоятельное родоразрешение

через естественные родовые пути [64, 66]. Женщинам, находящимся в тяжелом состоянии и требующим применения инотропных средств или механической поддержки, показано кесарево сечение [65]. Изменения гемодинамики, обусловленные схватками и родами, сводятся к артериальной гипотензии в положении лежа, повышенному сердечному выбросу, кровопотере и внутривенному введению растворов [67].

Осуществлять родоразрешение наиболее целесообразно в высокоспециализированном учреждении, сотрудники которого имеют большой опыт наблюдения за беременными с различной сердечно-сосудистой патологией. Тактика ведения родов при ПКМП такая же, как и при других кардиологических заболеваниях [68, 69]. Рекомендованы длительный инвазивный мониторинг гемодинамики [70] и катетеризация мочевого пузыря. Необходима профилактика объемной перегрузки и отека легких, которые могут возникать вследствие внутривенных инфузий. В антенатальный период следует продолжать пероральный прием медикаментов, однако введение гепарина после начала схваток следует прекратить.

Мониторинг состояния плода проводят посредством длительной кардиотокографии. Считается, что положение на левом боку облегчает возврат крови из нижней полой вены, однако больным с СН может потребоваться положение сидя [66, 71]. Выбор метода обезболивания должен осуществлять опытный анестезиолог. Поскольку эпидуральная анестезия стабилизирует сердечный выброс, именно она показана во время родов [69]. В случае кесарева сечения рекомендуется проведение длительной спинальной анестезии или комбинированной спинальной и эпидуральной анестезии [64]. Во втором периоде естественных родов физическое напряжение возрастает, схватки становятся более сильными, поэтому следует контролировать усилия роженицы, предотвращая длительные перегрузки. Если естественные роды затягиваются, возможно наложение щипцов или применение вакуум-экстракции, что позволяет снизить физические усилия и уменьшить длительность второго периода [64, 67].

Третий период родов необходимо вести активно, используя однократное внутримышечное введение окситоцина. Эргометрин противопоказан [68]. Для увеличения преднагрузки в послеродовом периоде допустима аутоотрансфузия крови, взятой из сосудов ноги или сократившейся матки. В этот период, как правило, внутривенно однократно назначают фуросемид. Если ранее вводились антикоагулянты, их прием нужно возобновить. Данное решение должны принимать совместно акушер и анестезиолог

после остановки послеродового кровотечения и удаления эпидурального либо спинального катетера.

Грудное вскармливание

В связи с существующим мнением об отрицательной роли фрагментов пролактина в развитии ПКМП грудное вскармливание женщинам с подозрением на эту патологию не рекомендовано (даже несмотря на недостаточную доказательную базу этой гипотезы). Назначать кормящим женщинам можно лишь некоторые ИАПФ (каптоприл, эналаприл, квинаприл), безопасность которых доказана [58].

Прогноз

К сожалению, в Европе подобные исследования еще не проводились. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным прогноз у пациенток с ПКМП зависит от регионально-этнических особенностей [5, 8-12, 14, 24, 44, 45, 72-76]. До сих пор считалось, что наиболее низкий уровень смертности отмечается в США. Однако в исследовании, проведенном К. Modi и соавт. [73], показано, что в США восстановление функции ЛЖ и выживаемость больных сопоставимы с таковыми у пациенток, проживающих в Гаити и ЮАР. В США популяционные исследования не проводились. Анализ результатов отдельных случаев продемонстрировал, что среди пациенток ЮАР уровень смертности от ПКМП несколько снизился, однако ее показатель через 6 мес и 2 года все еще остается на уровне 10 и 28% соответственно. Одноцентровые исследования, проведенные в Бразилии и Гаити, продемонстрировали, что в течение 6 мес уровень смертности пациенток с ПКМП составляет 14-16%. В Турции данный показатель через 4 года от начала заболевания равен 30%.

Количество больных, у которых происходит восстановление систолической функции ЛЖ, в США, Гаити и Турции примерно сопоставимо и находится в пределах 23-41%.

Независимые факторы, прогнозирующие летальный исход, не выяснены [18]. В дальнейшем планируется изучить роль ФК ХСН, ФВ ЛЖ, ширины комплекса QRS и поздней манифестации симптоматики как предикторов смерти при ПКМП.

Семейное консультирование, повторная беременность, контрацепция

Поскольку ПКМП в основном поражает женщин детородного возраста, чрезвычайно важная роль отводится семейному консультированию. Изучению

повторных беременностей у женщин, в анамнезе которых имеет место ПКМП, посвящено лишь несколько исследований.

В ретроспективном исследовании U. Elkayam и соавт. [77] приняли участие 44 больные ПКМП, у которых наступила повторная беременность. Оказалось, что, несмотря на повышение ФВ ЛЖ, наступившее после предыдущего родоразрешения, во время повторной беременности данный показатель снижался вновь, причем его значения не коррелировали с исходными. СН чаще манифестировала у пациенток той группы, в которой до наступления повторной беременности ФВ ЛЖ не возвращалась к норме (44 и 21%). Кроме того, 3 женщины с сохранявшимся снижением ФВ ЛЖ во время повторной беременности умерли, тогда как среди пациенток с нормальным показателем смертельных исходов не было. Случаи перинатальной смертности отсутствовали. В ретроспективном исследовании M. Nabli и соавт., включавшем 70 больных ПКМП, у 21 пациентки повторная беременность протекала благоприятно, у 16 – заканчивалась преждевременно, у 33 – беременность не наступила. Значение ФВ ЛЖ к моменту постановки диагноза было выше в группе больных с благоприятным течением беременности, в то же время оно не коррелировало с ухудшением клинической симптоматики, которое возникало примерно у трети пациенток этой группы [78].

Недостаток сведений по данному вопросу затрудняет индивидуальное консультирование. Тем не менее если у пациентки значение ФВ ЛЖ на момент распознавания ПКМП не превышало 25% или в дальнейшем не нормализовывалось, повторную беременность рекомендовать не следует. Все больные должны быть осведомлены о том, что беременность может отрицательно повлиять на функцию сердца, а также способствовать развитию СН или наступлению смерти.

Женщины, страдающие ПКМП, нуждаются в тщательном консультировании по вопросам контрацепции, поскольку, как указано выше, повторная беременность повышает риск обострения заболевания, причем прерывание беременности не способствует его предупреждению.

Весьма эффективны внутриматочные средства (спирали, а также средства, высвобождающие прогестерон), которые используют для длительной контрацепции, так как они не повышают риск тромбоэмболических осложнений. От применения комбинированных гормональных контрацептивов, состоящих из эстрогенов и прогестиннов (синтетических производных прогестерона), следует

отказаться. Тем не менее внутримышечные, подкожные или внутривенные лекарственные формы контрацептивов, содержащих только прогестерон, могут быть безопасными [79]. Барьерные методы контрацепции не рекомендуются, поскольку часто являются неэффективными. Также могут быть рассмотрены те или иные варианты стерилизации, в частности вазэктомия, перевязка труб или установка внутритрубных стентов. Психологические особенности больных ПКМП требуют проведения тщательного консультирования, причем таких пациенток нужно информировать о существовании более эффективных альтернативных решений. Кроме того, с женщинами, у которых сохраняется дисфункция ЛЖ, следует обсудить риск, сопряженный с анестезией.

Выводы и направления дальнейших исследований

ПКМП по-прежнему остается сложным заболеванием как для диагностики, так и для лечения. Предыдущие определения ПКМП включали жесткие точки разделения для эхокардиографических показателей и узкое временное «окно», что, вероятно, обуславливало диагностические ошибки. Редкость заболевания и недостаток знаний о нем со стороны врачей приводят к позднему распознаванию и лечению ПКМП. Необходимо создание национальных и международных рекомендаций, включающих результаты проспективных исследований. С их помощью можно улучшить качество диагностики различных вариантов клинического течения, выбрать оптимальные методы терапии, предупредить возможные осложнения, а также улучшить исход (включая выздоровление) у больных ПКМП. Помимо этого, требуется проведение многоцентровых исследований, которые расширят наши знания о патогенетических механизмах ПКМП, в том числе связанных с наследственностью и образом жизни.

Благодаря недавнему открытию каскада «оксидативный стресс – катепсин D – 16 кДа фрагмент пролактина», участвующего в развитии экспериментальной и клинической ПКМП, разработана оригинальная гипотеза возникновения данной патологии. Проверка и подтверждение этой гипотезы, возможно, будет способствовать обоснованию специфической терапии ПКМП. Такая терапия основана на применении бромкриптина – препарата, блокирующего высвобождение пролактина. Для изучения эффективности бромкриптина в качестве средства лечения ПКМП необходимо провести большое количество проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Финансирование

Работа Карен Сливы и Дениз Хильфикер-Кляйнер финансировалась Южноафриканским национальным и Немецким исследовательскими фондами, курировавшими данный проект (DFG № NI/842/6-1). Группу исследователей также поддерживала Ассоциация сердечной недостаточности и Европейское кардиологическое общество.

Литература

- Virchow K. Sitzung der Berliner Geburtshelfer Gesellschaft, cited by Porak C. De l'influence reciproque de la grossesse et des maladies du Coer. Thesis. Paris, 1880.
- Pearson G.D., Veille J.C., 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: 1183-1188.
- Hilfiker-Kleiner D., Kaminski K., Podewski E. et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell 2007; 128: 589-600.
- Fett J.D., Christie L.G., Carraway R.D. et al. Unrecognized peripartum cardiomyopathy in Haitian women. Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 161-166.
- Fett J.D., Christie L.G., Carraway R.D., Murphy J.G. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. Mayo Clin Proc 2005; 80: 1602-1606.
- Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008; 29: 270-276.
- Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006; 113: 1807-1816.
- Mielniczuk L.M., Williams K., Davis D.R. et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol 2006; 97: 1765-1768.
- Brar S.S., Khan S.S., Sandhu G.K. et al. Incidence, mortality and racial differences in peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol 2007; 100: 302-304.
- Chapa J.B., Heiberger H.B., Weinert L. et al. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. Obstet Gynecol 2005; 105: 1303-1308.
- Desai D., Moodley J., Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experiences at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of the literature. Trop Doct 1995; 25: 118-123.
- Witlin A.G., Mabie W.C., Sibai B.M. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. Am J Obstet Gynecol 1997; 176 (1 Pt 1): 182-188.
- Sliwa K., Fett J., Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. Lancet 2006; 368: 687-693.
- Sliwa K., Forster O., Libhaber E. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. Eur Heart J 2006; 27: 441-446.
- Toescu V., Nuttall S.L., Martin U. et al. Oxidative stress and normal pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57: 609-613.
- Hilfiker-Kleiner D., Meyer G.P., Schieffer E. et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2354-2355.
- Habedank D., Kuhnle Y., Elgeti T. et al. Recovery from peripartum cardiomyopathy after treatment with bromocriptine. Eur J Heart Fail 2008; 10: 1149-1151.
- Sliwa K., Blauwet L., Tibazarwa K. et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. Circulation 2010; 121: 1465-1473.
- Forster O., Hilfiker-Kleiner D., Ansari A.A. 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: 861-868.
- 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: 305-309.
- Cenac A., Djibo A., Djangnikpo L. Peripartum dilated cardiomyopathy. A model of multifactor disease? Rev Med Interne 1993; 14: 1033.
- Fett J.D. Viral infection as a possible trigger for the development of peripartum cardiomyopathy. Int J Gynaecol Obstet 2007; 97: 149-150.
- Rizeq M.N., Rickenbacher P.R., Fowler M.B., Billingham M.E. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol 1994; 74: 474-477.

24. Sliwa K., Forster O., Tibazarwa K. et al. Long-term outcome of Peripartum cardiomyopathy in a population with high seropositivity for human immunodeficiency virus. *Int J Cardiol*. Published online ahead of print 12 September 2009.
25. Ellis J.E., Ansari A.A., Fett J.D. et al. Inhibition of progenitor dendritic cell maturation by plasma from patients with peripartum cardiomyopathy: role in pregnancy-associated heart disease. *Clin Dev Immunol* 2005; 12: 265-273.
26. Selle T., Renger I., Labidi S. et al. Reviewing peripartum cardiomyopathy: current state of knowledge. *Future Cardiol* 2009; 5: 175-189.
27. Lamparter S., Pankuweit S., Maisch B. Clinical and immunologic characteristics in peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 118: 14-20.
28. Warraich R.S., Sliwa K., Damasceno A. et al. Impact of pregnancy-related heart failure on humoral immunity: clinical relevance of G3-subclass immunoglobulins in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150: 263-269.
29. Sundstrom J.B., Fett J.D., Carraway R.D., Ansari A.A. Is peripartum cardiomyopathy an organ-specific autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2002; 1: 73-77.
30. Pierce J.A., Price B.O., Joyce J.W. Familial occurrence of postpartal heart failure. *Arch Intern Med* 1963; 111: 651-655.
31. Meyer G.P., Labidi S., Podewski E. et al. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. *J Med Case Reports* 2010; 4: 80.
32. Massad L.S., Reiss C.K., Mutch D.G., Haskel E.J. Familial peripartum cardiomyopathy after molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81 (5 Pt 2): 886-888.
33. Pearl W. Familial occurrence of peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129: 421-422.
34. Fett J.D., Sundstrom B.J., Etta King M., Ansari A.A. Mother-daughter peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2002; 86: 331-332.
35. Strunge P. Familial cardiomyopathy. Peripartum and primary congestive cardiomyopathy in a sister and brother. *Ugeskr Laeger* 1976; 138: 2567-2569.
36. Van Spaendonck-Zwarts K., van Tintelen J., van Veldhuisen D.J. et al. Peripartum cardiomyopathy as part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 2169-2175.
37. Morales A., Painter T., Li R. et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 2176-2182.
38. Ntusi N.B., Mayosi B.M. Epidemiology of heart failure in sub-Saharan Africa. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 169-180.
39. Lampert M.B., Lang R.M. Peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 130: 860-870.
40. Diao M., Diop I.B., Kane A. et al. Electrocardiographic recording of long duration (Holter) of 24 hours during idiopathic cardiomyopathy of the peripartum. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97: 25-30.
41. Sliwa K., Skudicky D., Bergemann A. et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 701-705.
42. Helms A.K., Kittner S.J. Pregnancy and stroke. *CNS Spectr* 2005; 10: 580-587.
43. Box L.C., Hanak V., Arciniegas J.G. Dual coronary emboli in peripartum cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 442-444.
44. Duran N., Gunes H., Duran I. et al. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 137-140.
45. Elkayam U., Akhter M.W., Singh H. et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 111: 2050-2055.
46. Mouquet F., Lions C., de Groote P. et al. Characterisation of peripartum cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2008; 18: 2765-2769.
47. Srichai M.B., Junor C., Rodriguez L.L. et al. Clinical, imaging and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *Am Heart J* 2006; 152: 75-84.
48. Webb J.A., Thomsen H.S., Morcos S.K. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005; 15: 1234-1240.
49. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-989.
50. Rasmusson K.D., Stehlik J., Brown R.N. et al. Long-term outcomes of cardiac transplantation for peri-partum cardiomyopathy: a multiinstitutional analysis. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1097-1104.
51. Komoda T., Hetzer R., Lehmkuhl H.B. Destiny of candidates for heart transplantation in the Eurotransplant heart allocation system. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 301-306; discussion 6.
52. Potapov E.V., Loforte A., Weng Y. et al. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J Card Surg* 2008; 23 (9 Suppl.): 185-194.
53. Dandel M., Weng Y., Siniawski H. et al. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation* 2005; 112: 137-145.
54. Keogh A., Macdonald P., Spratt P. et al. Outcome in peripartum cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 202-207.
55. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 591-594.
56. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G. et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-2451.
57. Moioli M., Valenzano Menada M., Bentivoglio G., Ferrero S. Peripartum cardiomyopathy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 281: 183-188.
58. Ghuman N., Rheiner J., Tendler B.E., White W.B. Hypertension in the postpartum woman: clinical update for the hypertension specialist. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 726-733.
59. Egan D.J., Bisanzo M.C., Hutson H.R. Emergency department evaluation and management of peripartum cardiomyopathy. *J Emerg Med* 2009; 36: 141-147.
60. Muldowney J.A. III, Schoenhard J.A., Bengt C.D. The clinical pharmacology of eplerenone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 425-432.
61. Jahns B.G., Stein W., Hilfiker-Kleiner D. et al. Peripartum cardiomyopathy – a new treatment option by inhibition of prolactin secretion. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: e5-6.
62. Hopp L., Haider B., Ifly L. Myocardial infarction postpartum in patients taking bromocriptine for the prevention of breast engorgement. *Int J Cardiol* 1996; 57: 227-232.
63. Turkalj I., Braun P., Krupp P. et al. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982; 247: 1589-1591.
64. Ro A., Frishman W.H. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2006; 14: 35-42.
65. Murali S., Baldisseri M.R. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Med* 2005; 33 (10 Suppl.): S340-S346.
66. Lee W., Cotton D.B. Peripartum cardiomyopathy: current concepts and clinical management. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32: 54-67.
67. Lee F.S., Peters R.T., Dang L.C., Maniatis T. MEKK1 activates both Ikb kinase a and Ikb kinase b. *Proc Natl Sci* 1998; 95: 9319-9324.
68. Whitfield C. Heart disease in pregnancy. In: Whitfield C, ed.: *Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology for Postgraduates*, 5th Ed. Oxford: Blackwell Science; 1995. P. 216-227.
69. Tomlinson M. Cardiac diseases. In: James D., Steer P., Weiner C., Gonik B. eds. *High Risk Pregnancy Management Options*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. P. 798-827.
70. De Beus E., van Mook W.N., Ramsay G. et al. Peripartum cardiomyopathy: a condition intensivists should be aware of. *Intensive Care Med* 2003; 29: 167-174.
71. Hameed A.B., Sklansky M.S. Pregnancy: maternal and fetal heart disease. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 419-494.
72. Fett J.D., Carraway R.D., Dowell D.L. et al. Peripartum cardiomyopathy in the Hospital Albert Schweitzer District of Haiti. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1005-1010.
73. Modi K.A., Illum S., Jariatul K. et al. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 171.e1-5.
74. Sliwa K., Forster O., Zhanje F. et al. Outcome of subsequent pregnancy in patients with documented peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1441-1443, A10.
75. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077-1084.
76. Carvalho A., Brandao A., Martinez E.E. et al. Prognosis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 540-542.
77. Elkayam U., Tummala P.P., Rao K. et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1567-1571.
78. Habli M., O'Brien T., Nowack E. et al. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 415.e1-5.
79. Thorne S., MacGregor A., Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006; 92: 1520-1525.

Сокращенный перевод Глеба Данина ■