



Перипартальная кардиомиопатия

Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка,
заведующий, доц. к.м.н. Тарадин Г.Г.
доцент, к.м.н. Ракитская И.В.
доцент, к.м.н. Хоменко М.В.

Определение:

- Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) является идиопатической кардиомиопатией, представленной сердечной недостаточностью (СН) вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), развившейся к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов, если не определена иная причина СН.

Sliwa K, et al. Рабочая Группа по изучению ПКМП Ассоциации по Сердечной Недостаточности Европейского Общества Кардиологов 2010г.

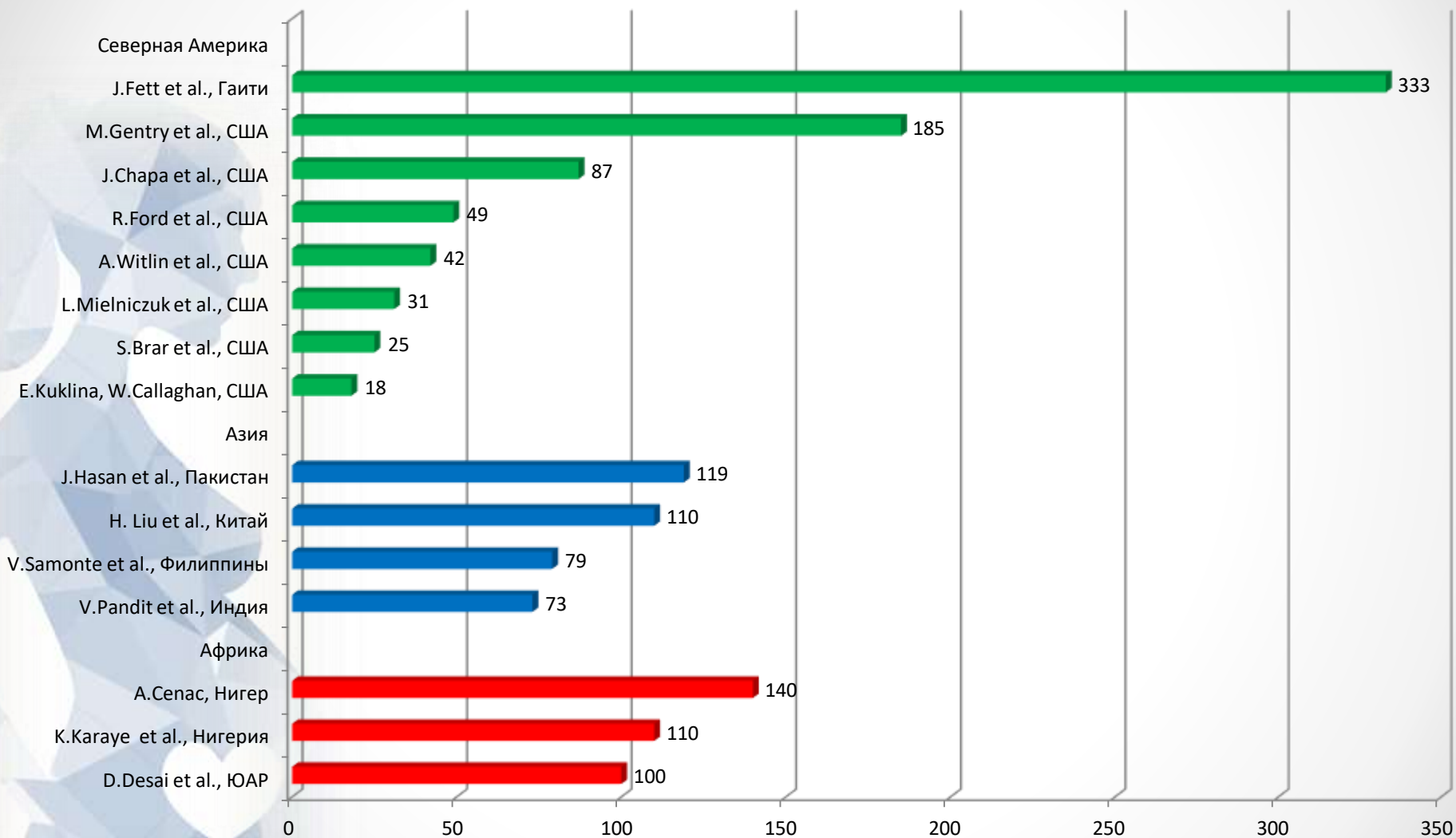
- ПКМП является диагнозом исключения у женщин, у которых наблюдается СН вследствие систолической дисфункции ЛЖ при отсутствии другой причины.

M.B. Davis, et al. J Am Coll Cardiol 2020;75:207–21

Эпидемиология

Данные распространенности варьирует в зависимости от географического положения. Так, в США частота развития ПКМП колеблется в пределах 1 случай на 1149 — 4350 рожденных детей. С учетом того, что ежегодная рождаемость в этой стране превышает 4 млн. детей, расчетная заболеваемость ПКМП составляет от 1000 до 3500 случаев в год. В Японии распространенность ПКМП составляет 1:6000 родов, а в Южной Индии — 1:1374. Заболевание наиболее распространено в странах Южной Африки и Гаити и особенно в Нигерии — 1:100 (1%). Высокий уровень заболевания в развивающихся странах возможно объясняется этнической предрасположенностью, условиями окружающей среды и особенностями ведения женщин во время беременности, в родовом и послеродовом периоде.

Эпидемиология



Частота перипартальной кардиомиопатии (случаев на 100 тыс. родов)

Факторы риска

Вероятные:

- Двое и более родов в анамнезе;
- Беременность двойней;
- Возрастные беременные;
- Длительная токолитическая терапия;

Предполагаемые:

- Курение;
- Артериальная гипертензия;
- Нарушение питания матери;
- Употребление кокаина;
- Африканская этничность;
- Низкий социально-экономический статус

Обсуждаемые:

- Генетическая предрасположенность;
- Преэклампсия;
- Ожирение;
- Выраженная анемия;
- Кесарево сечение.



Этиология и патогенез

Несмотря на обширные исследования, направленные на изучение причин ПКМП, в настоящее время принято рассматривать это заболевание как кардиальную патологию **неизвестной этиологии**. Ряд авторов предполагает воспалительную природу заболевания — миокардит, вызванный инфекционными (в основном, вирусными) возбудителями, либо обусловленный аутоиммунным механизмом. Другими возможными причинами развития ПКМП являются спазм коронарных артерий, поражение сосудов микроциркуляторного русла, нарушения антиоксидантной защитной системы.



Патогенез: пролактин, пролактин 16 кДа, катепсин

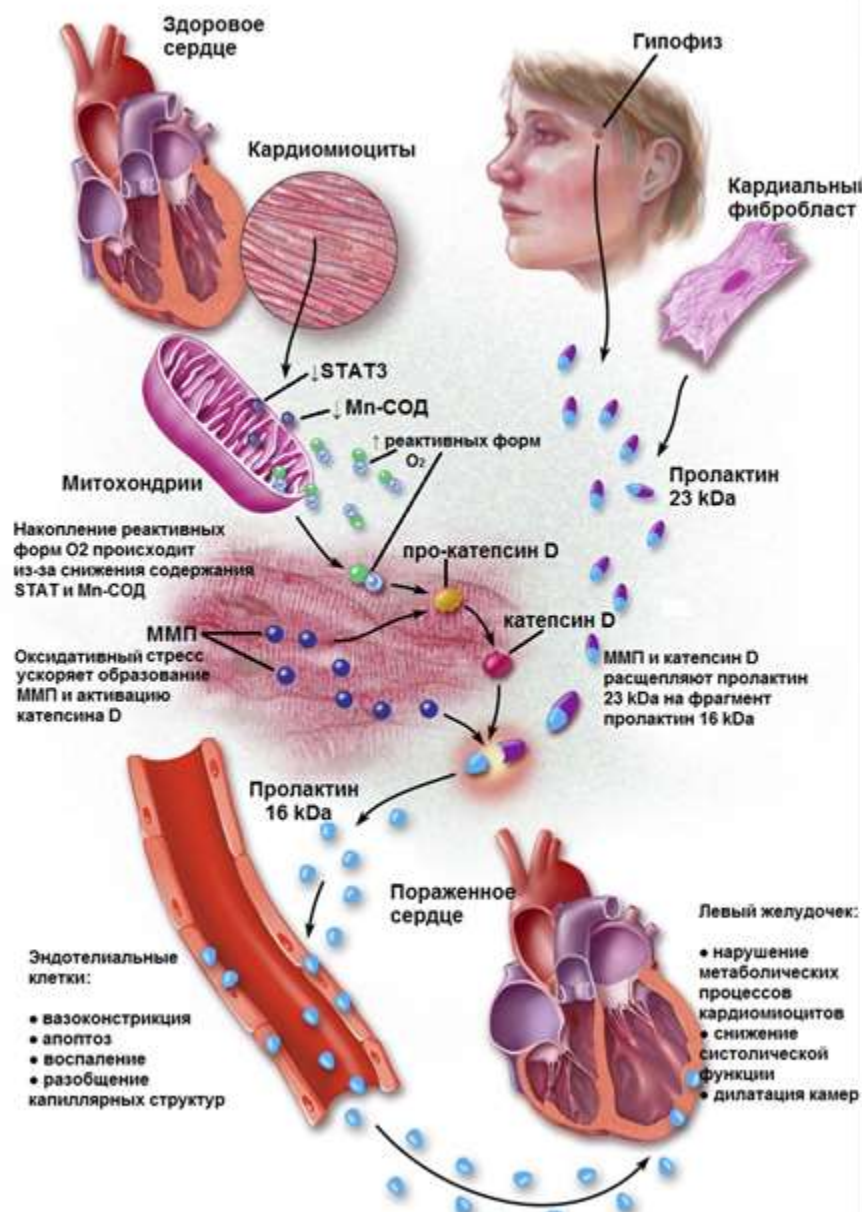
Полученные экспериментальные данные показали роль пролактина массой 16 кДа в патогенезе ПКМП. Известно, что пролактин существует, как минимум, в двух биологически активных формах с противоположными эффектами.

Физиологический полноразмерный пролактин массой 23 кДа ускоряет ангиогенез и оказывает протективное влияние на эндотелиальные клетки. Окислительный стресс, являясь триггером, активировывает катепсин D в кардиомиоцитах, который, в свою очередь, расщепляет физиологический пролактин на ангиостатические и проапоптозные субфрагменты. В свою очередь, окислительный стресс может быть результатом пониженной концентрации сигнального белка и активатора транскрипции-3 (STAT-3) и супероксиддисмутазы в митохондриях, являющихся акцепторами радикалов кислорода. В дальнейшем свободные радикалы кислорода наряду с матриксными металлопротеиназами либо ускоряют конверсию прокатепсина D в активную форму катепсина D, либо напрямую участвуют в расщеплении полноразмерного пролактина 23 кДа.

Полагают, что производная форма пролактина 16 кДа, наоборот, обладает кардиотоксическим, провоспалительным, антиангиогенным и проапоптозным эффектами, которые могут ухудшать метаболические процессы и сократимость кардиомиоцитов. У больных острой ПКМП отмечено повышение сывороточных уровней окисленных липопротеидов низкой плотности, означающее усиленный системный окислительный стресс, а также увеличение концентрации активированного катепсина D, общего пролактина и расщепленного, ангиостатического фрагмента пролактина 16 кДа.

Патогенез: пролактин, пролактин 16 кДа, катепсин

(схема)



Снижение концентрации передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) в кардиомиоцитах приводит к уменьшению экспрессии акцепторов реактивных форм кислорода с помощью супероксиддисмутазы (MnCO₂). Это вызывает накопление реактивных форм кислорода, что способствует образованию матричных металлопротеиназ (ММП), активации катепсина D и пролактина 23 кДа, продуцируемого гипофизом и кардиальными фибробластами. Затем, ММП и катепсин D расщепляют пролактин 23 кДа на его меньшую форму размером 16 кДа. Появление пролактина 16 кДа ухудшает клеточный метаболизм кардиомиоцитов и повреждает эндотелиальные клетки, приводя к вазоконстрикции, апоптозу, воспалению и разобщению капиллярных структур.

Клинические проявления и диагностика

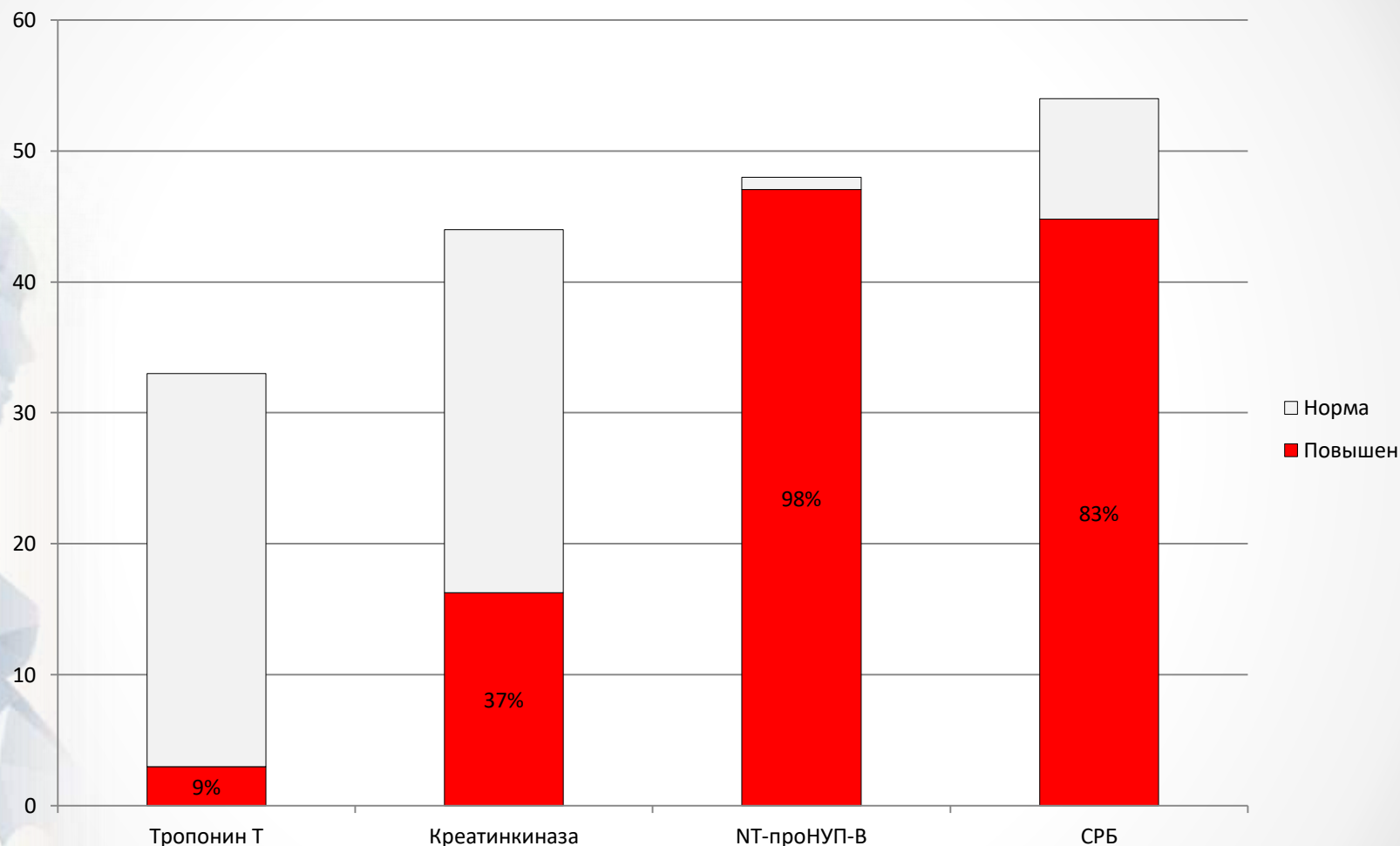
Схожесть клинических данных во время нормально протекающей гестации и при ПКМП, а также ее низкая частота обуславливает ошибочную или запоздалую диагностику этого заболевания, что приводит к развитию осложнений, включая тяжелую СН, требующую трансплантацию сердца, и даже смерть пациенток.

Клинические проявления ПКМП обусловлены СН различной степени тяжести. Ранние жалобы при ПКМП включают:

- утомляемость,
- снижение толерантности к физической нагрузке,
- одышку,
- ортопноэ,
- пароксизмальную ночную одышку,
- ночной кашель,
- иногда отмечаются абдоминальный дискомфорт как следствие застоя в венозной системе печени и асцита,
- головокружение,
- боль в предсердечной области, сердцебиение.



Диагностика. Уровни некоторых биохимических показателей у больных ПКМП



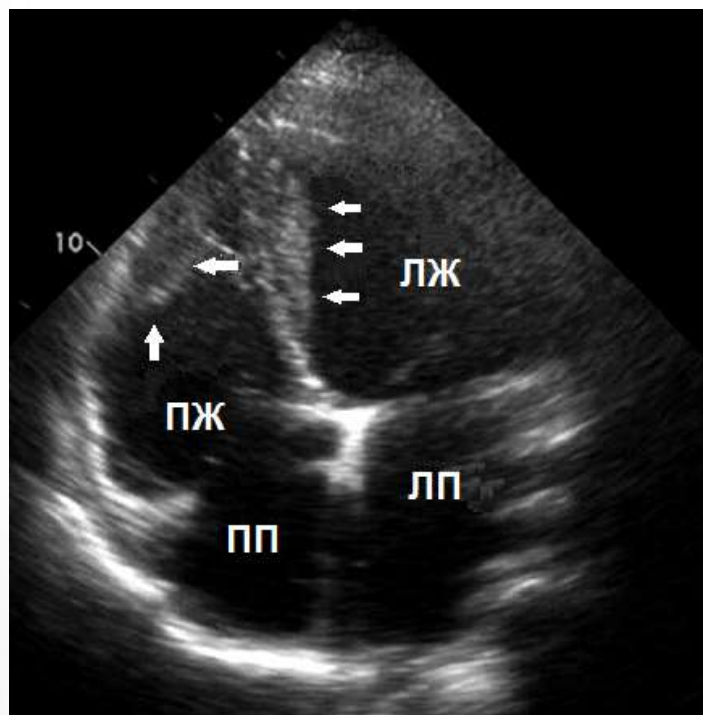
У большинства пациенток маркеры повреждения миокарда находятся в пределах нормальных значений, в то время как уровни СРБ и N-концевого про-натрийуретического пептида-В почти всегда повышены (83% и 98% соответственно).



Электрокардиография (ЭКГ) является необходимым первичным исследованием у больных с подозрением на ПКМП. Чаще выявляется синусовая тахикардия, неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, снижение вольтажа желудочкового комплекса или, наоборот, признаки гипертрофии ЛЖ и левого предсердия. Иногда регистрируются патологические зубцы Q, удлинение интервалов PQ и QRS. Возможно выявление над- и желудочковых нарушений ритма. Нормальная ЭКГ-картина не исключает наличие этого заболевания.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки должно проводиться при подозрении на ПКМП. При исследовании могут выявляться кардиомегалия, застойные явления в легких и плевральный выпот. Определение кардиомегалии на основе рентгенологического метода иногда представляет сложности в связи с тем что у беременных из-за высокого стояния диафрагмы сердце смещено несколько кпереди и влево, создавая ложное впечатление увеличения его размера.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование нередко выявляет увеличение всех камер сердца, выраженное снижение систолической функции ЛЖ и относительную недостаточность атриовентрикулярных клапанов. Кроме того, иногда визуализируются пристеночные интракардиальные тромбы (рисунок), незначительный либо умеренный перикардиальный выпот. Эхокардиографически у таких больных может выявляться истончение стенок, либо наоборот, их незначительное утолщение. Выраженное утолщение стенок миокарда (≥ 15 мм) ЛЖ требует дальнейшего дообследования на предмет возможной гипертрофической кардиомиопатии.



ЭхоКГ-картина интракардиальных тромбов при ПКМП (отмечены стрелками).



Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает более точными в сравнении с ЭхоКГ возможностями в измерении объемов камер сердца, оценки его функции (включая глобальную и региональную сократимость миокарда), а также в визуализации внутрисердечных тромбов. МРТ применяется также для точного определения аномальных участков миокарда для прицельной эндомиокардиальной биопсии.

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

Оценка больной ПКМП

Женщины с признаками и симптомами СН, которые

- находятся на последнем месяце беременности или
- перенесли роды в течение последних 5 месяцев



Признаки и симптомами СН

- одышка;
- утомляемость (в покое или при физической нагрузке);
- набухание шейных вен;
- снижение толерантности к физической нагрузке;
- периферические отеки;
- набор лишнего веса;
- боль в предсердечной области;
- кашель;
- ощущение сердцебиения/тахикардия;
- задержка жидкости;
- аритмии;
- пароксизмальная ночная одышка;
- гепатомегалия;
- слабость.



Диагностические тесты

- сбор семейного анамнеза для выявления возможной наследственной предрасположенности
- исследование сыворотки крови:
 - ❖ развёрнутый клинический анализ крови;
 - ❖ креатинин и мочевины;
 - ❖ электролиты, включая магний и кальций;
 - ❖ кардиальные ферменты, включая тропонин Т;
 - ❖ уровни натрийуретического пептида В-типа и/или
 - ❖ уровни N-концевого про-НУП-В;
 - ❖ функция печени и уровень тиреотропного гормона.
- рентгенография грудной клетки
- ЭКГ
- трансторакальная ЭхоКГ
- магнитно-резонансная томография сердца и/или
- ЭМБ (по показаниям)

Диагностические критерии ПКМП

Все 4 из приведенных ниже:

Классические критерии:

1. Развитие СН в последний месяц беременности или в течение 5 месяцев после родов
2. Не установлена причина СН
3. Не выявлено заболевания сердца за 1 месяц до беременности

Дополнительные:

1. Явные ЭхоКГ признаки дисфункции ЛЖ
 - a. фракция выброса $<45\%$
и/или
 - b. фракция укорочения $<30\%$
 - c. конечно-диастолический размер $>2,7 \text{ см/м}^2$

Нет: рассмотри другую причину

Да: проверь соответствие критериям диагноза ПКМП

Консультация кардиолога, акушера, перинатолога
При установлении диагноза до родов подключение анестезиолога, неонатолога, обсуждение возможности транспортировки пациентки в высокоспециализированный перинатальный центр

Общие принципы лечения

Нефармакологические подходы:

- рекомендуется ограничение приема жидкости до 2 л/сут., поваренной соли до 1,5-2 г/сут;
- при клиническом улучшении ПКМП пациенткам рекомендуется выполнять контролируемые физические упражнения.

Фармакологическая терапия СН

- диуретики;
- вазодилататоры;
- инотропные средства;
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),
- β -адреноблокаторы (β -АБ),
- антикоагулянты, антиаритмические препараты

Патогенетическая терапия ПКМП

- бромокриптин
- каберголин
- иммуносупрессивная терапия



Диуретики

Цель назначения - уменьшение легочного застоя, снижения центрального венозного давления и преднагрузки.

Препараты:

- в госпитальных условиях более безопасными считаются петлевые диуретики (фуросемид);
- в менее тяжелых случаях допустимо применение диуретиков тиазидового ряда (гидрохлоротиазид).

Возможные риски - развития метаболического ацидоза матери и обезвоживания, что приводит к гипоперфузии матки и дистрессу плода. Диуретики уменьшают объем циркулирующей плазмы, снижая плацентарную перфузию, что в последующем приводит к ухудшению гемодинамики плода.



Вазодилататоры

Основными вазодилататорами, допустимыми к использованию во время беременности, являются *нитраты* и *гидралазин*. Внутривенное введение нитроглицерина начинают с минимальной дозы (10-20 мкг/мин) и титруют до необходимой (200 мкг/мин) пациентам с систолическим артериальным давлением (АД) 110 мм рт. ст. и более

Инотропные препараты

Показания к назначению - при состояниях с низким сердечным выбросом, проявляющихся симптомами гипоперфузии (ощущение озноба, холодная и влажная кожа, вазоконстрикция, ацидоз, ухудшение функции почек, нарушение мозговой деятельности), а также признаками застоя, несмотря на применение вазодилататоров и/или диуретиков

Препараты: *допамин*, *добутамин*, *милринон* или *сердечные гликозиды*



Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИАПФ (каптоприл, эналаприл, беназеприл) могут назначаться после родов во время лактации.

ИАПФ противопоказаны для терапии ПКМП во время гестации, так как доказано, что лечение ими во 2-м и 3-м триместрах ассоциировано с токсическими эффектами на плод (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, уменьшение свода черепа и, иногда, фетальная почечная недостаточность и смерть).

β -адреноблокаторы

Цель назначения - снижение риска развития аритмий и внезапной сердечной смерти, а также улучшение отдаленного прогноза, показано назначение β -АБ при отсутствии специфических противопоказаний.

Необходимо применять β_1 -селективные АБ для предотвращения антитокολитической активности, опосредованной блокадой β_1 -рецепторов (или из-за риска стимуляции матки через β_2 -адренергическую иннервацию)

Препараты - метопролол, карведилол и бисопролол



Ингибитор If-канала ивабрадин

Цель назначения - необходимость замедления частоты сердечных сокращений продиктована часто наблюдаемой тахикардией у больных ПКМП, что в сочетании с низким АД является предиктором неблагоприятного исхода заболевания.

Антикоагулянты

Показания к назначению антикоагулянтной терапии при ПКМП - фибрилляция предсердий, наличие интракардиальных тромбов, использование бромокриптина и снижение ФВ <30-35%.

Используют нефракционированный гепарин. Среди прямых антикоагулянтов отмечен ряд преимуществ у низкомолекулярных гепаринов (дальтепарин, эноксапарин, тинзапарин) по сравнению с гепарином.

Варфарин обладает тератогенным эффектом в ранние сроки беременности, а во 2-м и 3-м триместре его назначение может осложняться развитием церебральных геморрагий плода.



Антиаритмические препараты

Большинство антиаритмических препаратов, применяемых у беременных, относится к категории С по данным FDA (риск не может быть исключен). Относительное исключение касается лидокаина и соталола (категория В по данным FDA). Амиодарон относится к категории D (прямые доказательства имеющегося риска развития специфического фетального гипотиреозидизма, замедления внутриутробного роста и преждевременных родов), а дронедаарон — к X (противопоказан при беременности).

Патогенетическая терапия перипартальной кардиомиопатии

Для коррекции возможных механизмов развития ПКМП применяется иммуносупрессивная терапия в случаях (!), когда выполнена эндомиокардиальная биопсия и имеется гистологическое подтверждение миокардита.

Обоснованность назначения иммуноглобулина, пентоксифиллина, плазмафереза больным ПКМП остается сомнительной.



Бромокриптин

Ранняя фармакологическая блокада секреции пролактина бромокриптином может устранить вредные воздействия и субфрагмента пролактина-16 кДа, а также способна предотвратить повреждения сосудов микроциркуляторного русла, замещение фиброзом и, как следствие, патологическое ремоделирование миокарда

В то же время малое количество рандомизированных клинических исследований, неожиданно высокая частота побочных эффектов в контрольных группах и потенциального вреда применения бромокриптина в перинатальном периоде ограничивает его широкое применение.



A photograph of several dandelion seed heads against a clear blue sky. The seed heads are white and fluffy, with some in sharp focus and others blurred in the background. The text "Благодарим за внимание!" is overlaid in the center in a dark blue, serif font.

Благодарим за внимание!