

УДК 618.3:616.12-008.1

**Ю.В. Давидова^{1,2}, С.А. Дубров¹, С.О. Сиромеха², А.Ю. Лиманская¹,
А.А. Огородник^{1,2}, К.В. Руденко², Л.П. Бутенко¹, Е.А. Чижевская²****Заболевания сердца у женщин,
ассоциированные с беременностью**¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев²ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.4(76):33-37; doi 10.15574/PP.2018.76.33

В статье освещены современные взгляды на механизмы развития перипартальной кардиомиопатии (ППКМП), представлен алгоритм диагностики, а также схемы лечения ППКМП.

ППКМП — несемейная идиопатическая кардиомиопатия, проявляющаяся сердечной недостаточностью, вторичной по отношению к систолической дисфункции левого желудочка, в конце беременности или в первые месяцы после родов, если нет других причин сердечной недостаточности. Отмечается тенденция к повышению частоты ППКМП, так, в США в 1993 г. ее частота составляла 1:4350 родов, а в 2002 г. — 1:2229.

Учитывая актуальность проблемы, рассмотрены современные маркеры диагностики ППКМП, такие как NTproBNP, Катепсин Д, Пролактин 16 кДа, асимметричный диметиларгинин (ADMA), sFIT-1, microRNA-146a, интерферон-гамма. Приведены клинические случаи ППКМП во время беременности и в послеродовом периоде. Сделаны выводы о целесообразности мультидисциплинарного подхода, тщательного мониторинга таких пациентов с включением инструментальных и лабораторных методов контроля над течением заболевания.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, диагностика, лечение, биомаркеры.

Cardiac diseases in women associated with pregnancy**Iu.V. Davydova^{1,2}, S.A. Dubrov¹, S.O. Siromaha², A.Iu. Limanskaya¹, A.A. Ogorodnyk^{1,2}, K.V. Rudenko², L.P. Butenko¹, E.A. Chyzevskaya²**¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv²SI «Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine», Kyiv

The article presents data on modern views on the mechanisms of development of peripartum cardiomyopathy (PPCM), presents an diagnostic algorithm, as well as a schedule for the treatment of PPCM.

PPCM — non-familial idiopathic cardiomyopathy, manifested by heart failure, secondary to left ventricular systolic dysfunction, at the end of pregnancy or in the first months after birth, if there are no other proved causes of heart failure. There is a tendency to an increase in the frequency of PPCM, for example, in the United States in 1993, its frequency was 1:4350 births, and in 2002, 1:2229.

Given the urgency of the problem consider modern diagnostic markers for PPCM, such as NTproBNP, Katespin D, Prolactin 16 kDa, Asymmetric dimethylarginine, sFIT-1, microRNA-146a, Interferon-gamma. The clinical cases of PPCM during pregnancy and in the postpartum period are given. Conclusions are drawn about the expediency of a multidisciplinary approach, careful monitoring patients with the inclusion of instrumental and laboratory methods disease control.

Key words: peripartum cardiomyopathy, diagnostics, treatment, biomarkers.

Захворювання серця у жінок, асоційовані з вагітністю**Ю.В. Давидова^{1,2}, С.О. Дубров¹, С.О. Сиромеха², А.Ю. Лиманська¹, А.О. Огородник^{1,2}, К.В. Руденко², Л.П. Бутенко¹, О.А. Чижевська²**¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ

Висвітлено сучасні погляди на механізми розвитку перипартальної кардіоміопатії (ППКМП), наведено алгоритм діагностики, а також схеми лікування ППКМП.

ППКМП — несемейна ідіопатична кардіоміопатія, що виявляється серцевою недостатністю, вторинною відносно систолічної дисфункції лівого шлуночка, наприкінці вагітності або в перші місяці після пологів, якщо немає інших причин серцевої недостатності. Відзначається тенденція до підвищення частоти ППКМП, так, у США в 1993 р. її частота становила 1:4350 пологів, а у 2002 р. — 1:2229.

З огляду на актуальність проблеми розглянуто сучасні маркери діагностики ППКМП, такі як NTproBNP, катепсин Д, пролактин 16 кДа, асиметричний диметиларгінин (ADMA), sFIT-1, microRNA-146a, інтерферон-гамма. Наведено клінічні випадки ППКМП під час вагітності та в післяпологовому періоді. Зроблено висновки про доцільність мультидисциплінарного підходу, ретельного моніторингу таких пацієнтів із включенням інструментальних і лабораторних методів контролю над перебігом захворювання.

Ключові слова: перипартальна кардіоміопатія, діагностика, лікування, біомаркери.

За последние годы к основным проблемам современного акушерства относится увеличение числа женщин репродуктивного возраста с одним и более рубцом на матке после кесарева сечения, женщин с ожирением и женщин с коморбидностью (одним и более заболеваниями разных органов и систем).

Опыт отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» показывает, что имеет место тенденция к повышению частоты беременных с заболеваниями

сердца и магистральных сосудов. Значительную обеспокоенность вызывает увеличение частоты перипартальной кардиомиопатии (ППКМП).

Перипартальная кардиомиопатия — несемейная идиопатическая кардиомиопатия, проявляющаяся сердечной недостаточностью, вторичной по отношению к систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), в конце беременности или в первые месяцы после родов, если нет других причин сердечной недостаточности. Клинически ППКМП напоминает дилатационную кардиомиопатию (ДКМП),

Таблица 1

Релевантные биомаркеры для диагностики перипартальной кардиомиопатии

Биомаркер	Использование в диагностике	Релевантность
NTproBNP	Используется	Высокая чувствительность для диагностики сердечной недостаточности. Неспецифичность для ППКМП
Катепсин Д	Повышен в плазме пациенток с ППКМП	Диагностическая точность в стадии разработки
Пролактин 16 кДа	Присутствие отражает патофизиологический фактор ППКМП	Диагностическая точность в стадии разработки
Асимметричный диметиларгинин (ADMA)	Маркер эндотелиальной дисфункции. Используется в стратификации риска развития сердечно-сосудистой патологии	Диагностическая точность в стадии разработки
sFIT-1	Повышен в плазме пациенток с ППКМП	Диагностическая точность в стадии разработки
microRNA-146a	Присутствие отражает патофизиологический фактор ППКМП	Диагностическая точность в стадии разработки
Интерферон-гамма	Повышен в плазме пациенток с ППКМП	Диагностическая точность в стадии разработки

при этом не всегда происходит расширение ЛЖ, однако характерно снижение фракции выброса ниже 45 %. Имеет место тенденция к повышению частоты ППКМП, так, в США в 1993 г. ее частота составляла 1:4350 родов, а в 2002 г. — 1:2229. Среди возможных причин этого называются усовершенствование диагностики заболевания, увеличение информированности о нем, увеличение материнского возраста, применение методик лечения бесплодия, многоплодная беременность [2, 7, 10].

Если проанализировать последние достижения в изучении патофизиологии перипартальной кардиомиопатии, то можно с уверенностью сказать, что ППКМП развивается вследствие

действия ряда факторов: низкий уровень селена; вирусные инфекции; стресс-активированные цитокины; воспаление; аутоиммунный процесс; отсутствие адаптации к гемодинамическому стрессу; окислительный стресс [6, 10, 11].

К недавно открытым факторам относится расщепление пролактина в менее биологически активный субфрагмент — пролактин 16 кДа. Данный процесс опосредуется окислительным стрессом. Пролактин 16 кДа активирует miR-146a, в результате чего реализуются негативные эффекты пролактина 16 кДа: нарушение функции эндотелиоцитов, активация ангиогенных факторов, что вызывает сосудистую и сердечную недостаточность [1, 4, 5, 6, 9].

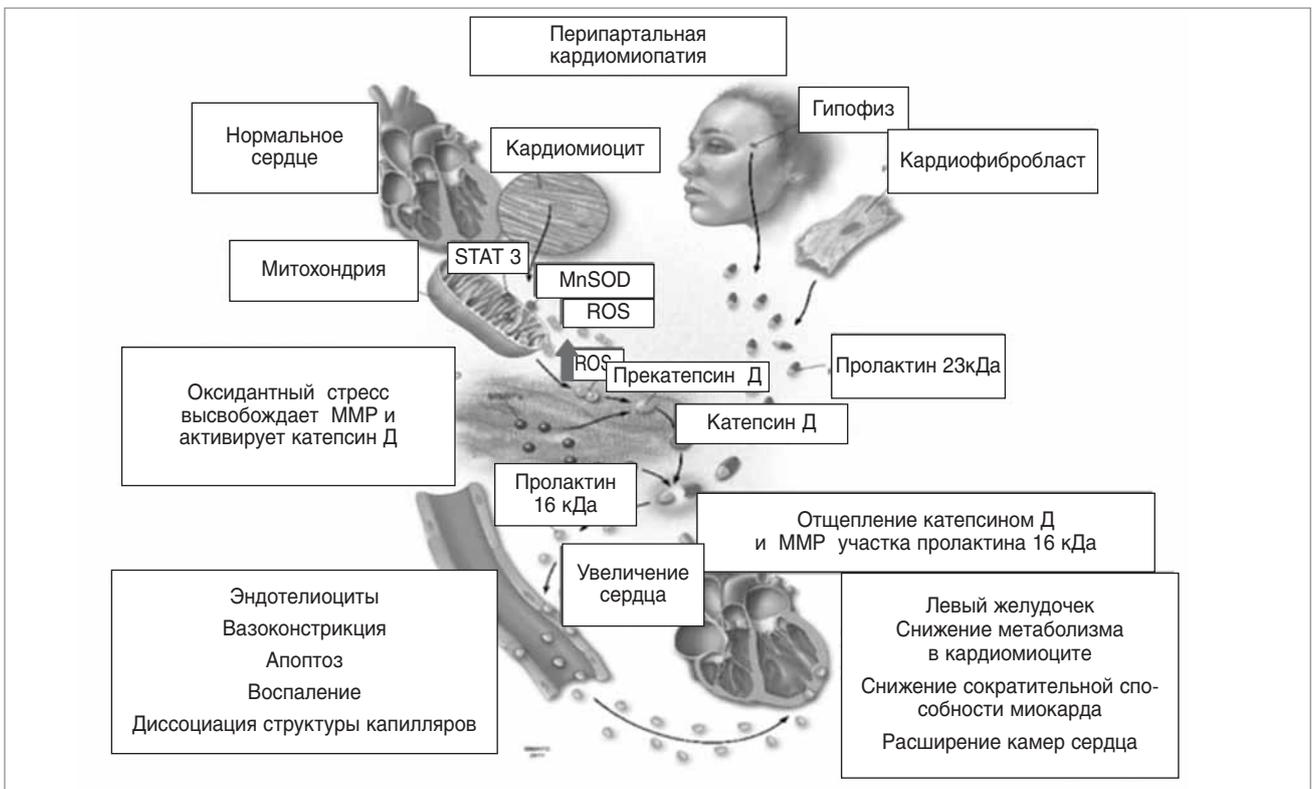


Рис. 1. Патомеханизмы развития перипартальной кардиомиопатии

<p>Жалобы Усталость Серцебиение Никтурия Одышка при физической активности и в положении лежа Отек лодыжек Расширение вен шеи Низкое артериальное давление Орто статический коллапс</p>	<p>Анамнез Третий триместр беременности (манифестация) Первые 6 месяцев после родов (манифестация) Нет другой причины, приводящей к сердечной недостаточности</p>
<p>ЭхоКГ фракция выброса <45% Расширение камер сердца Увеличение КДО, КСО</p>	<p>Увеличение концентрации NTproBNP</p>

Рис 2. Алгоритм установления диагноза перипартальной кардиомиопатии

Таблица 2

Течение беременности и родов у женщин с перипартальной кардиомиопатией

№ п/п	Беременная	Диагноз установлен	Гипертензивные осложнения беременности	Паритет	Родоразрешение
1.	М., I беременность, I срочные физиологические роды	На 3-и сутки послеродового периода	Не было	I беременность	Срочные роды в сроке 39 недель
2.	К., 26 лет, I беременность, I ятрогенные преждевременные роды	На 8-е сутки послеродового периода	Тяжелая преэклампсия	I роды	Кесарево сечение в сроке 32 недели
3.	П., 32 года, IV беременность, III ятрогенные преждевременные роды	В сроке 26 недель	Не было	III роды	Кесарево сечение в сроке 27–28 недель
4.	Ш., 28 лет, II беременность, вторые роды, ятрогенные преждевременные роды	В сроке 25–26 недель	Не было	II роды	Кесарево сечение в сроке 27–28 недель
5.	П., 28 лет, II беременность, вторые роды	В сроке 37 недель	Тяжелая преэклампсия	II роды	Кесарево сечение в сроке 37–38 недель

В настоящее время изучено ингибирование высвобождения пролактина агонистом дофамин- D_2 рецептора (бромокриптин), кроме того, установлены пролактин-независимые цитопротективные эффекты бромокриптина в различных органах, включая сердце. Клиническое пилотное исследование, основанное на данных регистра женщин с ППКМП, продемонстрировало, что для достижения максимальной клинической пользы может потребоваться длительное лечение бромокриптином, превышающее кумулятивную дозу для прекращения лактации [1, 2, 4, 7].

Углубленное изучение патофизиологии ППКМП привело к предложениям оценивать ряд биомаркеров для диагностики и оценки эффективности лечения (табл. 1, рис. 1).

Итак, ППКМП — заболевание, которое вызывается оксидантным стрессом, высокой экспрессией антиангиогенных факторов, нарушением проангиогенной передачи сигналов, отсутствием защиты кардиомиоцитов. В таком

случае, в группе риска находятся беременные с гипертензивными осложнениями беременности, инфекционными заболеваниями, а также перенесшие вирусную инфекцию [6, 9].

Необходимо отметить, что частота гипертензивных нарушений при беременности (включая преэклампсию тяжелой степени и HELLP-синдром) составляет 8–11%. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в случае поздно развивающейся преэклампсии — диастолическая дисфункция с повышенным давлением наполнения, но с сохраненной систолической функцией и сердечным выбросом. Однако при раннем развитии тяжелой преэклампсии, протекающей с высокой протеинурией, выраженными отеками, тяжелыми нарушениями функции печени, центральной нервной системы, системы кроветворения, отмечается именно систолическая дисфункция [3, 9].

Кроме того, при преэклампсии и ППКМП имеет место ряд общих патофизиологических

механизмов, среди которых эндотелиальная дисфункция и повышение уровней растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1) [2, 4, 8].

Так, в течение 2018 г. диагноз ППКМП установлен у пяти женщин, средний возраст которых составил $27,5 \pm 2,6$ года. Две женщины были первородящими, у двоих произошли повторные роды, у одной — третьи роды. Диагноз ППКМП установлен во время третьего триместра беременности — у троих, в послеродовом периоде — у двоих (табл. 2). Гипертензивные осложнения беременности отмечены у двух женщин (преэклампсия). Алгоритм установления диагноза представлен на рисунке 2.

По данным таблицы 2, у двоих из пяти женщин течение беременности осложнялось преэклампсией, еще у двоих (случаи 3, 4) — преэклампсией осложнялась предыдущая беременность.

Снижение фракции выброса левого желудочка до 16–19 % диагностировано у 40 % женщин, 20–25% — у 40 %, 34 % — у одной (20 %) женщины. Комплекс лечения включал бромкриптин 25 мг дважды в день 8 недель, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, мочегонные средства.

У 80 % женщин проведено введение препарата левосимендан в терапевтической дозе. Выбор препарата обусловлен его фармакологическими свойствами: повышает сократительную способность миокарда без увеличения потребности в кислороде; вызывает периферическую и коронарную вазодилатацию путем раскрытия АТФ-чувствительных калиевых каналов в гладкой мускулатуре сосудов. Так как левосимендан не увеличивает внутри-

клеточные уровни кальция, он менее вероятно, чем традиционные инотропные средства, способен оказывать вредное воздействие на релаксацию кардиомиоцитов, выживание клеток и индукцию аритмии [3].

После лечения увеличение фракции выброса левого желудочка до 32–39 % наблюдалось у 80 % женщин. У пациентки с исходной фракцией выброса 34 % увеличение произошло до 38 %.

Таким образом, мы считаем, что необходим мультидисциплинарный подход к ведению женщин с ППКМП и тяжелой преэклампсией в послеродовом периоде. В такой тяжелой группе пациенток данный период мы рассматриваем как «четвертый триместр», так как необходим частый лабораторный и инструментальный контроль над пациентками командой в составе акушера-гинеколога, специализирующегося на беременности с коморбидностью, кардиолога, кардиохирурга, врача функциональной диагностики, а не дискретные посещения женской консультации или семейного врача.

Терапия сердечной недостаточности проводится в течение месяцев и лет, в ряде случаев при ухудшении состояния женщины рекомендуется трансплантация сердца, поэтому требуется мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы, а также подбор надежных методов контрацепции, применимых в данной группе женщин.

В обеих группах мы рекомендуем контролировать в течение 12 месяцев после родов показатели эхокардиографии, артериального давления, а в группе ППКМП — биомаркеры сердечной недостаточности (NTproBNP).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bauersachs J. (2017). Poor outcomes in poor patients?: Peripartum cardiomyopathy-not just Black and White. *JAMA Cardiol.* 2: 1261–1262.
2. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C et al. (2016). Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 18: 1096–1105.
3. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A. (2004). Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *AnesthAnalg.* 98: 822–824.
4. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E et al. (2013). Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 108: 366.
5. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M et al. (2013). MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 123: 2143–2154.
6. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. (2015). Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 36: 1090–1097.
7. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D et al. (2017). Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicenter randomised study. *Eur Heart J.* 38: 2671–2679.
8. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R et al. (2015). Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC

- study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). J Am Coll Cardiol. 66: 905-914.
9. Patten IS, Rana S, Shahul S et al. (2012). Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. Nature. 485: 333-338.
10. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. (2006). Peripartum cardiomyopathy. Lancet. 368: 687-693.
11. Sliwa K, Boehm M. (2014). Incidence and prevalence of pregnancy associated heart disease. Cardiovasc Res. 101: 554-560.
12. Ware JS, Li J, Mazaika E et al. (2016). Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. N Engl J Med. 374: 233-241.

Сведения об авторах:

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Дубров Сергей Александрович — гл.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», проф. каф. анестезиологии и реанимации НМУ имени А.А. Богомольца, Президент Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Украины. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Сирмаха Сергей Олегович — гл. врач ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Амосова, 6.

Лиманская Алиса Юрьевна — вед.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Огородник Артем Александрович — ст.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Руденко Константин Владимирович — зам. директора ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Амосова, 6.

Бутенко Людмила Петровна — врач акушер-гинеколог отделения для беременных с заболеваниями сердца ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Чижовская Елена Александровна — врач-кардиолог центра лечения патологии миокарда и трансплантации сердца ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Амосова, 6.

Статья поступила в редакцию 29.08.2018 г.; принята в печать 18.12.2018 г.

НОВОСТИ

Дослідження впливу каннабісу на репродуктивне здоров'я чоловіків Research explores effects of cannabis use on males' reproductive health

Reviewed by James Ives
MPsychDec 19 2018

Оскільки законний доступ до марихуани продовжує поширюватися у США, все більше вчених вивчають вплив його активно-го інгредієнта, тетрагідроканнабінолу (ТГК), на здоров'я підлітків, дорослих, а також на вагітних жінок.

У нових дослідженнях Duke Health висловлено припущення, що чоловіки репродуктивного віку повинні враховувати, як ТГК може впливати на їхню сперму і, можливо, на дітей, зачатих у період вживання каннабісу.

Як і в попередніх дослідженнях, в яких виявлено вплив тютюнового диму, пестицидів, антипіренів і навіть ожиріння на сперматозоїди, у дослідженні Duke показано, що ТГК впливає на епігенетику і викликає структурні й регуляторні зміни в ДНК сперми.

В експериментах на щурах і дослідженнях за участю 24 чоловіків показано, що ТГК впливає на цільові гени у двох основних клітинних шляхах і змінює метилювання ДНК, процес, необхідний для нормального розвитку.

Дослідники ще не встановили можливості передавання змін ДНК, спричинених ТГК, дітям, а також наслідки цих змін. Їх висновки опубліковані в Інтернеті 19 грудня (журнал Epigenetics).

«Ми виявили, що наслідки вживання каннабісу на чоловіків та їхнє репродуктивне здоров'я не повністю «нульові», оскільки існує щось, що стосується вживання каннабісу, що впливає на генетичний профіль сперми», — висловився Duke, доктор фізіологічних наук, професор психіатрії та старший автор дослідження.

«Ми ще не знаємо, що це означає, але той факт, що все більше молодих чоловіків репродуктивного віку мають законний доступ до каннабісу, повинно насторожувати», — зазначив Collins.

«Національні дослідження виявили стійке зниження ризику регулярного вживання марихуани. Це, у поєднанні з попитом і широкою доступністю марихуани, виведено спеціально для

отримання більш високого вмісту ТГК, роблять це дослідження особливо своєчасним», — додав Collins.

У дослідженні проведено визначення постійних користувачів, які курили марихуану щонайменше щотижня протягом попередніх шести місяців. Їх сперматозоїди були порівняні з тими, хто не використовував марихуану протягом останніх шести місяців і вживав не більше 10 разів за життя.

Виявлено, що чим вища концентрація ТГК у сечі чоловіків, тим більш виражені генетичні зміни їхньої сперми.

«ТГК впливає на сотні різних генів у щурів і людей, але багато генів мають дещо спільне — вони пов'язані з двома найголовнішими клітинними шляхами», — зазначив провідний автор Susan K. Murphy, Ph.D. доцент і начальник відділу репродуктивних наук в акушерстві та гінекології.

Один зі шляхів впливає на розвиток органів до їх нормально-го розміру; інший включає велику кількість генів, які регулюють ріст під час розвитку. Обидва шляхи можуть бути порушеними при деяких видах раку.

«Що це означає для дитини, яка розвивається, ми просто не знаємо, — сказав Murphy. — Невідомо, чи може сперма, на яку впливає ТГК, бути достатньо здоровою, щоб зберегти запліднені яйцеклітини і продовжити її розвиток в ембріоні».

Дослідження стало відправною точкою для епігенетичних ефектів ТГК на сперму і обмежене відносно невеликою кількістю чоловіків, які взяли у ньому участь. Висновок дослідження може бути пов'язаний з іншими факторами, що впливають на здоров'я чоловіків, такі як харчування, сон, вживання алкоголю та інші звички способу життя.

Команда планує продовжити дослідження за участю великих груп чоловіків. Вона має намір вивчити, чи зберігаються зміни в спермі, коли чоловіки припиняють вживати марихуану, а також перевірити пуловину кров немовлят, народжених від батьків із ТГК-зміненою спермою, щоб встановити, які епігенетичні зміни переносяться до дитини.

«Ми знаємо, що існує вплив використання каннабісу на регуляторні механізми ДНК сперми, але ми не знаємо, чи можуть вони передаватися наступному поколінню, — сказав Murphy. — За відсутності більшого дослідження найкраща порада — припинити вживати каннабіс щонайменше за шість місяців до зачаття».

Підготував к.мед.н. Огородник А.А.