

# КОНСПЕКТ ВРАЧА

ВЫПУСК № 71 (1751)

**Заболевание миокарда у беременных, сопровождающееся сердечной недостаточностью, впервые было описано В.А.Гулеу в 1937 г. Сердечную недостаточность после родов у женщин-африканок наблюдали Н.Seftel и M.Susser.**

**В 1971 г. группа Джона Демакиса из Иллинойского университета (Чикаго, США) (J.G.Demakis) представила клиническую характеристику естественного течения заболевания мышцы сердца, ассоциированного с беременностью у 27 женщин, и назвали его перипартальной кардиомиопатией (от лат. peri – около, вокруг; parturient – относящийся к беременности, родам). В последующие годы (90-е прошлого и 2000-е настоящего столетия) исследования, посвящённые перипартальной кардиомиопатии (ПКМП), производились в США, Южной Африке и Гаити, тогда как в других странах, в том числе европейских, они осуществлялись крайне редко.**

Изучение этиологии и патофизиологии заболевания в западных странах было затруднено из-за незначительной заболеваемости. В России описаны лишь несколько клинических наблюдений.

ПКМП – заболевание неизвестной этиологии с высоким риском смерти для беременной женщины и плода. В связи с актуальностью проблемы при Европейском обществе кардиологов создана рабочая группа по изучению ПКМП, в состав которой вошли многие кардиологические институты и центры Европы, США и ЮАР.

## Определение и классификация

J.G.Demakis et al. впервые представили диагностические критерии ПКМП:

1. Развитие симптомов в последний месяц беременности или в течение 5 месяцев после родов.

2. Отсутствие других причин для возникновения сердечной недостаточности.

3. Отсутствие заболеваний сердца в период, предшествующий беременности.

В исследовании применялись ЭКГ, векторкардиография, рентгенография органов грудной клетки. ЭхоКГ не применялась. Последующие более масштабные исследования с использованием современных методов (ЭхоКГ, биохимические, иммунологические, генетические) позволили внести коррективы в определение и критерии ПКМП, представленные J.G.Demakis et al. По поводу дефиниции и классификации ПКМП высказали своё мнение Европейское общество кардиологов, Американская ассоциация сердца, рабочая группа по изучению ПКМП при Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов.

В итоге дано современное определение ПКМП: «**Перипартальная кардиомиопатия – идиопатическое заболевание миокарда, манифестируемое сердечной недостаточностью, которое развивается вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Возникает в конце беременности или в течение нескольких месяцев после родов. Дилатация ЛЖ не обязательна, однако фракция изгнания, как правило, < 45%**».

В определении нет жёстких временных рамок возникновения ПКМП (последний месяц беременности и пять месяцев после родов), вместе с тем не подчёркнута возможность возникновения ПКМП в более ранние сроки (с 16-й недели). По данным U.Elkaoum et al., почти у 20% женщин признаки сердечной недостаточности появились ранее последнего месяца беременности.

Большинство исследований были непопуляционными и одноцентровыми. В связи с этим в показателях существуют противоречия. Например, по данным M.Lampert, R.M.Lang, заболеваемость ПКМП в США наблюдалась у 1 из 15 тыс. беременных, а в популяционных исследованиях L.M.Mielniczuk et al. и S.S.Brag в той же стране она составила 1 : 2000 – 1 : 4000. На Гаити ПКМП выявлена у 1 из 300, в Южной Африке у 1 из 1000 беременных. Таким образом, среди африканок и латиноамериканок ПКМП наблюдается значительно чаще. В докладе Комитета экспертов ВОЗ подчёркнуто, что сообщения о случаях заболеваемости ПКМП поступают из всех регионов Африки. Максимальная заболеваемость отмечена в Северной Нигерии, бо-

лезнь обнаружена у 13% всех поступивших в клинику женщин. Но встречается ПКМП у женщин различных этнических групп. По данным U.Elkaoum et al., в США среди 123 женщин белых было 67%, негритянок 19%, испанок 10%, азиатов 1%.

## Патофизиология

Патофизиологические механизмы развития ПКМП в настоящее время не ясны, но установлен ряд факторов, способствующих ПКМП. К ним относятся общие факторы сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, табакокурение), факторы, связанные с беременностью (возраст, чаще у женщин старше 30 лет, количество беременностей и родов в анамнезе, препараты, используемые для стимуляции родовой деятельности, расстройство

# Перипартальная кардиомиопатия

общего питания). В ряде исследований у женщин с ПКМП выявлено повышение плазменных уровней маркёров воспаления (ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-6, С-реактивного белка).

С-реактивный белок является острофазовым белком, маркёром воспаления, который из-за его специфической связи с фосфохолином представлен в самых различных структурах, включая мембраны апоптотических и реактивных клеток. Уровень в плазме ФНО- $\alpha$  является маркёром гибели кардиомиоцитов. Повышение при ПКМП С-реактивного белка плазмы и ФНО- $\alpha$  позволило считать воспаление миокарда и апоптоз кардиомиоцитов одной из причин возникновения ПКМП. Ранее было отмечено, что заболеваемость ПКМП среди негритянок по сравнению с белыми женщинами выше. M.Albert et al. установили наличие существенных различий в распределении С-реактивного белка плазмы в различных этнических группах, проживающих в США. Средний уровень С-реактивного белка был значительно выше среди чернокожих женщин по сравнению с белыми, латиноамериканками и азиатками. Так как 40% вариаций С-реактивного белка генетически детерминировано, а ПКМП возникает чаще у негритянок, существует предположение, что увеличение интенсивности воспаления может быть одним из факторов, способствующих развитию ПКМП. Подтверждением этого предположения могут служить исследования K.Sliwa et al. Среди женщин, имевших высокий уровень С-реактивного белка до беременности и вскоре забеременевших, наблюдался чрезмерный послеродовой рост провоспалительных цитокинов, который, возможно, сыграл роль в развитии ПКМП. По сравнению со здоровыми женщинами у пациенток с ПКМП был значительно выше и уровень Fas/APO-1 (маркёр потенциальной гибели кардиомиоцитов).

U.Elkaoum et al. выявили более частое возникновение ПКМП при многоплодной беременности (в 13%, а среди одноплодных женщин – в 1-2%). Эту закономерность объясняют аутоиммунным механизмом, установленным A.A.Anzari et al. Они выявили высокий титр аутоантител в сыворотке пациентов с ПКМП (необнаруженный у женщин с дилатационной КМП). Это явление возникает благодаря транспорту клеток гемопоза (химеризм) от плода к матери, который увеличивается при многоплодной беременности.

Таким образом, наиболее вероятными этиологическими факторами возникновения заболевания могут быть миокардит, аутоиммунный механизм (химеризм) и гемодинамический стресс при беременности.

В рекомендации рабочей группы по изучению ПКМП Европейского кардиологического общества эти причины возникновения ПКМП отнесены к предполагаемым патофизиологическим механизмам. В настоящее время имеются данные в пользу вовлечения

в патогенез ПКМП оксидантного стресса. Свободно радикальное окисление является важным звеном жизнедеятельности клеток и процессов, протекающих в межклеточном пространстве. Свободные радикалы, большая часть из которых представлена соединениями  $O_2$  (супероксидный анионрадикал, гидроксильный радикал, пергидроксильный радикал и др.), постоянно образуются при нормальном метаболизме в клетках. Существует мнение, что 2% всего поглощённого  $O_2$  превращается в свободные радикалы. Считается, что в небольшом количестве активные формы  $O_2$  необходимы организму, поскольку с их помощью уничтожаются вредные белки, отмирающие клетки, обеспечивается функция эндотелия и иммунной системы etc. Антиоксидантная система здорового человека обеспечивает нормальный и безопасный уровень свободных радикалов. Если же на организм воздействуют неблагоприятные факторы, то количество активных форм  $O_2$  повышается, и они, обладая высокой окислительной способностью, начинают повреждать белки, липиды, углеводы, ДНК, мембранные структуры клеток, эндотелий, нарушают метаболизм кардиомиоцитов. Для защиты клеточных элементов от действия свободных радикалов в организме

пролактин в развитии ПКМП подтверждает и исследование D.Helfiker-Kleiner et al. Бромкриптин (D2-агонист, подавляющий синтез пролактина) у 2 пациенток с ПКМП способствовал восстановлению миокардиальной функции ЛЖ.

Кроме воспаления и оксидантного стресса, возможной причиной ПКМП рассматривается вирусная инфекция. Но клинические данные о роли вирусов в возникновении ПКМП противоречивы и неубедительны. Кстати, реакция связывания комплекта изучалась J.G.Demakis et al. с вирусами Коксаки В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>4</sub>, аденовирусами, вирусами гриппа А и В и хламидиями.

Значение генетической предрасположенности к развитию ПКМП не установлено. На внутривидовом уровне генетическая предрасположенность широко варьирует. Значительная распространённость ПКМП в некоторых странах (Южная Африка, Гаити) указывает на важную роль в её развитии факторов риска, связанных с образом жизни. Однако полностью исключить наличие у этих пациентов мутаций как общей генетической основы для возникновения ПКМП, затруднительно. Изучение иммигрантских популяций в США показало, что риск возникновения заболевания у испанок ниже, чем у афроамериканок. Эти данные скорее говорят в пользу социально-демографической среды, чем генетических факторов.

## Особенности гемодинамики при физиологической беременности

Беременность ассоциируется с рядом изменений функции сердечно-сосудистой системы. В связи с этим некоторые проявления физиологической беременности могут имитировать начальные проявления ПКМП.

Во время беременности происходят следующие изменения гемодинамики: увеличение объёма циркулирующей крови (ОЦК), увеличение сократимости миокарда и частоты сердечных сокращений, изменения ОПСС, гипотония. Увеличение ОЦК (в среднем на 50%) связано с эстрогеностимулированной стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует задержке Na и воды. Усиление сократимости и темпа сердечных сокращений связано с увеличением ОЦК.

ОПСС и АД снижается в течение I триместра, достигая минимального значения в середине беременности, а затем постепенно возвращается к исходному (до беременности) уровню. Во время беременности при положении беременной на спине может возникнуть синдром гипотензии (маточнокавальный синдром). Синдром сопровождается значительным замедлением темпа сердечных сокращений и проявляется общей слабостью, светобоязнью, тошнотой, головокружением, иногда обмороками. При переходе женщины из положения лёжа на спине в латеральное положение синдром быстро проходит. Физиологическая беременность может проявляться общей слабостью, неопределёнными болями в области сердца, одышкой в покое и при физической нагрузке и даже отёками стоп etc. Часто женщины и даже врачи объясняют эти симптомы именно беременностью и связывают с бессонными ночами, наступающими после рождения ребёнка.

## Клиническая и инструментальная характеристика сердца при физиологической беременности

**Правожелудочковый толчок** может определяться у молодых здоровых женщин, но у беременных во II и III триместрах (в связи с увеличением ОЦК) толчок становится более разлитым и усиленным. Также отчётливым становится и ЛЖ-толчок. Слева от грудины во II межреберье может определяться пульсация ствола лёгочной артерии. В связи с особенностями гемодинамики (увеличение ударного объёма сердца, снижение ОПСС) артериальный пульс может быть похожим на пульсацию артерий при недостаточности аортального клапана (быстрый и высокий).

**При выслушивании сердца** молодой беременной женщины определяются акцент II тона в зоне лёгочной артерии, раздвоение II тона, III и IV тоны и шумы. Акцент II тона во II межреберье слева от грудины у здоровых молодых женщин не связан с лёгочной артерией (как принято считать). Это не присущий беременности признак, он обусловлен повышением диастолического давления в артерии, а вызван аортальным компонентом II тона, так как звуки с аорты в молодом возрасте лучше проводятся в эту область.

Не фиксированное раздвоение II тона – на вдохе лёгочный компонент II тона отдаляется

существует специальная система антиоксидантной защиты. Дисбаланс между оксидантной и антиоксидантной системами называется **оксидантным стрессом**. Существующие в настоящее время данные позволяют утверждать, что в патогенезе ПКМП существенную роль играет оксидантный стресс и взаимосвязанные с ним факторы: катепсин D (протеаза, разрушающая пролактин) и пролактин.

Основная функция пролактина – обеспечение лактации. Пролактин синтезируется и выделяется лактоотропными клетками передней доли гипофиза. Секреция гипофизом пролактина контролируется дофаминергической системой гипоталамуса. Уровень пролактина не постоянен и у не беременных женщин колеблется от 4 до 25 мкг/л. В период беременности пролактин достигает пика и доходит до 250 мкг/л, что в 20 раз превышает его значения до беременности. После родов пролактин способствует лактации и выделению молока. У женщин пролактин существует в двух биологически активных формах с противоположным эффектом. Общий пролактин 23 кДа способствует ангиогенезу и пролиферации клеток, тогда как его фрагмент (дериват) 16 кДа обладает мощной способностью подавлять ангиогенез, вызывает вазоспазм и апоптоз.

Оксидантный стресс является триггером, активирующим в кардиомиоцитах катепсин D (протеаза, расщепляющая пролактин). Катепсин D отщепляет от пролактина фрагмент 16 кДа, обладающий апоптотическим эффектом и способностью подавлять ангиогенез. В плазме пациенток, страдающих ПКМП, обнаружены повышенный уровень окислённых ЛПНП (маркёр системного оксидантного стресса), активированного катепсина D, общего пролактина и его 16 кДа фрагмента.

D.Helfiker-Kleiner et al. предположили, что дисбаланс между 23 кДа и 16 кДа белками в пользу последнего может играть роль в патогенезе ПКМП. С целью проверки данной гипотезы авторы использовали экспериментальную модель на мышах, которые имели недостаток STAT-3. STAT-3 защищает сердце от оксидантного стресса регуляцией антиоксидантных ферментов (активные формы  $O_2$ , сквенджер-ферменты, марганца супероксиддисмутазы MnSOD). У мышей экспериментальной модели во время беременности STAT-3 не функционировала и возникла сердечная недостаточность, очень похожая на ПКМП.

16 кДа фрагмент общего пролактина нарушает деятельность сердечно-сосудистой системы, ингибируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, индуцируя их апоптоз, нарушая структуру уже сформированных капилляров. Кроме того, 16 кДа фрагмент усиливает вазоконстрикцию и вызывает дисфункцию кардиомиоцитов. Ключевую роль активированного каскада **оксидантный стресс – активация катепсина D – образование 16 кДа фрагмента**

