

Особенности современной диагностики и фармакотерапии перипартальной кардиомиопатии

П.Г. Мадонов¹, Л.Д. Хидирова¹, В.Д. Казанцева²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассматриваются особенности современной диагностики, фармакотерапии и профилактики перипартальной кардиомиопатии (ППКМ). Обсуждается значение современных маркеров ППКМ: PAI-1, miR-146a, 16 kDa-PRL, sFlt-1/PlGF, интерферон-гамма, асимметричный диметиларгинин и роль инструментальных методов диагностики (эхокардиография, магнитно-резонансная томография), использование которых зависит от сроков беременности и течения ППКМ. Приводятся сведения о показаниях, осложнениях и клиническом опыте использования основных фармакологических препаратов, применяемых в лечении ППКМ с учетом их возможного неблагоприятного влияния на плод и лактацию. Рассматривается новый алгоритм лечения ППКМ, названный концепцией BOARD (бромкриптин, пероральная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН), антикоагулянты, вазодилататоры и диуретики), в котором к стандартной терапии ХСН добавлено применение бромкриптина и антикоагулянтов, а также профилактические мероприятия по ведению пациенток с ППКМ с учетом риска рецидива при стойкой дисфункции левого желудочка миокарда во время и после беременности.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, PAI-1, miR-146a, 16 kDa-PRL, sFlt-1/PlGF, интерферон-гамма, асимметричный диметиларгинин, бромкриптин.

Образец цитирования: Мадонов П.Г., Хидирова Л.Д., Казанцева В.Д. Особенности современной диагностики и фармакотерапии перипартальной кардиомиопатии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 134–148. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-134-148

Features of modern diagnostics and pharmacotherapy of peripartum cardiomyopathy

P.G. Madonov¹, L.D. Khidirova¹, V.D. Kazantseva²

¹Novosibirsk State Medical University

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

ABSTRACT

The review considers the features of modern diagnostics, pharmacotherapy and prevention of peripartum cardiomyopathy (PPCM). The significance of modern markers of PPCM is discussed: PAI-1, miR-146a, 16 kDa-PRL, sFlt-1/PlGF, interferon-gamma, asymmetric dimethylarginine and the role of diagnostic tests (echocardiography, magnetic resonance imaging), the use of which depends on gestational age and the course of PPCM. The information on indications, complications and clinical experience of the use of the main pharmacological drugs used in the treatment of PPCM, taking into account their possible adverse effects on the fetus and lactation, is given. A new algorithm for the treatment of PPCM, called the BOARD concept (bromocriptine, oral therapy of chronic heart failure (CHF), anticoagulants, vasodilators and diuretics), is being

Поступила в редакцию 19.05.2021
Прошла рецензирование 10.11.2021
Принята к публикации 30.11.2021

Автор, ответственный за переписку
Хидирова Людмила Даудовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Received 19.05.2021
Revised 10.11.2021
Accepted 30.11.2021

Corresponding author
Lyudmila D. Khidirova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

considered, in which the use of bromocriptine and anticoagulants is added to the conventional therapy of CHF, as well as preventive measures for the management of patients with PPCM, taking into account the risk of relapse with persistent left ventricular dysfunction during and after pregnancy.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, PAI-1, miR-146a, 16 kDa-PRL, sFlt-1/PlGF, interferon gamma, asymmetric dimethylarginine, bromocriptine.

Citation example: Madonov P.G., Khidirova L.D., Kazantseva V.D. (2021). Features of modern diagnostics and pharmacotherapy of peripartum cardiomyopathy. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 134–148. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-134-148

ВВЕДЕНИЕ

Перипартальная кардиомиопатия (ППКМ) — это идиопатическая форма кардиомиопатии (КМП), проявляющаяся хронической сердечной недостаточностью (ХСН), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в третьем триместре беременности или в течение нескольких месяцев после родов, при условии исключения других причин ХСН [1]. Даже у пациенток с бессимптомным течением может наблюдаться серьезное нарушение сердечной функции. Согласно данным мирового регистра по ППКМ, это заболевание встречается во всем мире [2]. Пациентки с ППКМ в анамнезе нередко в дальнейшем планируют беременность, влияние которой на клинический исход имеет решающее значение [3].

Несмотря на то, что ППКМ встречается во всем мире, большинство эпидемиологических данных поступает из США, Южной Африки, Нигерии и Гаити [2]. Недавнее исследование с использованием общенациональной базы данных по госпитализациям США за период 2004–2011 гг. показало, что заболеваемость ППКМ выросла с одного случая на 1181 живорождение в 2004 г. до одного случая на 849 живорождений в 2011 г. [4]. Предполагаемые причины этого включают в себя повышение среднего возраста матери, числа случаев преэклампсии (ПЭ) и многоплодной беременности (частично за счет использования вспомогательных репродуктивных технологий), которые являются факторами риска при ППКМ; увеличение распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и ожирение, среди женщин репродуктивного возраста, а также растущее признание ППКМ как заболевания. ССЗ стали ведущей причиной материнской смертности в США (25–30 % всех материнских смертей), при этом на долю КМП приходится от половины до 2/3 случаев [5].

Патофизиология ППКМ остается до конца неустановленной, хотя в качестве причины было

INTRODUCTION

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is an idiopathic form of cardiomyopathy (CMP), manifested by chronic heart failure (CHF), left ventricular dysfunction in the third trimester of pregnancy or for several months after childbirth, provided that other causes of CHF are excluded [1]. Even patients with an asymptomatic course may have a serious disorder of cardiac function. According to the worldwide registry of PPCM, this disease occurs all over the world [2]. Patients with a history of PPCM often plan a pregnancy in the future, the impact of which on the clinical outcome is crucial [3].

Despite the fact that PPCM is found all over the world, most epidemiological data comes from the USA, South Africa, Nigeria and Haiti [2]. A recent study using a nationwide database of US hospitalizations for the period from 2004 to 2011 showed that the incidence of PPCM increased from one case per 1 181 live births in 2004 to one case per 849 live births in 2011 [4]. The alleged reasons for this include an increase in the average maternal age, the number of cases of preeclampsia (PE) and multiple pregnancies (partly due to the use of assisted reproductive technologies), which are risk factors for PPCM; an increase in the prevalence of risk factors for cardiovascular diseases (CVD), such as arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM) and obesity, among women of reproductive age, as well as the growing recognition of PPCM as a disease. CVD has become the leading cause of maternal mortality in the United States (25–30% of all maternal deaths), while CMP accounts for from half to 2/3 of cases [5].

The pathophysiology of PPCM remains completely unknown, although several mechanisms have been proposed as the cause, including autoimmune processes, inflammatory factors, viral infections and low levels of selenium in the body [6]. However, none of these mechanisms has been fully proven. In the last decade, works have appeared showing that PPCM is a vascular pathology caused by an imbalance of angiogenic factors with increased production

предложено несколько механизмов, включая аутоиммунные процессы, воспалительные факторы, вирусные инфекции и низкий уровень содержания селена в организме [6]. Однако ни один из этих механизмов не был полностью доказан. В последнее десятилетие появились работы, показывающие, что ППКМ является васкулярной патологией, вызванной дисбалансом ангиогенных факторов с повышенной продукцией факторов антиангиогенной природы. Среди антиангиогенных факторов N-концевой фрагмент пролактина с молекулярной массой 16 кДа (16 kDa-PRL) и sFlt1 считаются наиболее значимыми [7].

Течение болезни широко варьирует от более мягких форм только с легкими и неспецифическими симптомами до тяжелых, осложненных кардиогенным шоком [8]. В конце третьего триместра беременности или в раннем послеродовом периоде врачи часто сталкиваются с предположительно здоровыми женщинами, которые жалуются на неспецифические симптомы, такие как общий дискомфорт, утомляемость и наличие периферических отеков. При тяжелых формах заболевания пациентки предъявляют жалобы на одышку, ортопноэ и повышенную возбудимость. В худшем случае развивается кардиогенный шок, сопровождающийся отеком легких.

Нечасто, но наблюдается нарушение ритма сердца и случаи тромбозов. У большинства женщин заболевание проявляется в течение первого месяца после родов; чуть меньше случаев зарегистрировано в позднем послеродовом периоде; и редкие случаи наблюдаются еще во втором триместре беременности [9, 10]. В исследовании IPAC, изучавшем КМП во время беременности, у двух женщин ППКМ была диагностирована в день родов, а все остальные случаи — в послеродовом периоде [11]. Афроамериканским женщинам диагноз ставится позже по сравнению с женщинами европеоидной расы, но пока неясно, отражает ли это различие задержку в обращении за помощью, в постановке диагноза или действительно иную картину заболевания (или их комбинацию) в этой популяции [12].

ДИАГНОСТИКА

Ранняя диагностика значительно увеличивает шансы пациенток с ППКМ на восстановление фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), в то время как поздняя диагностика связана с увеличением частоты серьезных нежелательных явлений и большей вероятностью перехода к необратимой терминальной ХСН. Кроме того, недиагностированная ППКМ увеличивает риск

of antiangiogenic factors. Among the antiangiogenic factors, the 16-kDa N-terminal fragment of prolactin (16 kDa-PRL) and sFlt 1 are considered the most significant [7].

The course of the disease varies widely from mild forms with only poor and nonspecific symptoms to severe, complicated by cardiogenic shock [8]. At the end of the third trimester of pregnancy or in the early postpartum period, doctors often encounter supposedly healthy women who complain of nonspecific symptoms, such as general discomfort, fatigue and peripheral edema. In severe forms of the disease, patients complain of shortness of breath, orthopnea and increased excitability. In the worst case, cardiogenic shock develops, accompanied by pulmonary edema.

Infrequently, but there is a cardiac rhythm disorder and cases of thromboembolism. In most women, the disease manifests itself during the first month after childbirth; slightly fewer cases are registered in the late postpartum period; and rare cases are observed even in the second trimester of pregnancy [9, 10]. In the IPAC study, which investigated CMP during pregnancy, PPCM was diagnosed in two women on the day of delivery, and all other cases were diagnosed in the postpartum period [11]. African-American women are diagnosed later than Caucasian women, but it is not yet clear whether this difference reflects a delay in seeking help, in making a diagnosis, or a really different picture of the disease (or a combination of them) in this population [12].

DIAGNOSTICS

Early diagnosis significantly increases the chances of patients with PPCM to restore the left ventricular ejection fraction (LVEF), while late diagnosis is associated with an increase in the frequency of serious adverse events and a greater likelihood of transition to irreversible end stage CHF. In addition, undiagnosed PPCM increases the risk of more severe CHF in subsequent pregnancies [1].

Biomarkers such as B-type natriuretic peptide (BNP) and its N-terminal prohormone (NT-proBNP) are used to diagnose PPCM, but it should be borne in mind that their levels are also slightly increased during physiological pregnancy, whereas the concentration of BNP and NT-proBNP consistently increases in patients with acute form of PPCM [13]. The most important role of natriuretic peptides is to exclude CHF (with a threshold of < 100 pg/ml for BNP and < 300 pg/ml for NT-proBNP), and they should not be used exclusively for the diagnosis of PPCM [14].

более тяжелой ХСН при последующих беременностях [1].

Для диагностики ППКМ используют такие биомаркеры, как натрийуретический пептид типа В (BNP) и его N-концевой пептид (NT-proBNP), но следует иметь в виду, что их уровни незначительно повышены и при физиологической беременности, тогда как у пациенток с острой формой ППКМ последовательно повышается концентрация BNP и NT-proBNP [13]. Самая важная роль натрийуретических пептидов заключается в исключении ХСН (с порогом < 100 для BNP и < 300 пг/мл для NT-proBNP), и они не должны использоваться исключительно для установления диагноза ППКМ [14].

M. Ricke-Hoch et al. изучили экспрессию ингибитора активатора плазминогена PAI-1 и его потенциальную роль в развитии ППКМ. Исследователи сообщили, что у пациенток с ППКМ уровень циркулирующего PAI-1 во время постановки диагноза выше, чем в послеродовом периоде [14]. PAI-1, по-видимому, является новым маркером ППКМ, который положительно коррелирует с уровнями miR-146a, маркером ППКМ, экспрессию которого путем активации NF-κB индуцирует 16 kDa-PRL. Напротив, PAI-1 не коррелирует с NT-proBNP, единственным клиническим маркером, который, как было установлено, повышен при ППКМ. Уровень циркулирующего PAI-1 не коррелировал с тяжестью ХСН при постановке диагноза и не был предиктором выздоровления через 6 мес наблюдения [15].

Несмотря на то, что уровень PAI-1 в плазме является достаточно информативным диагностическим биомаркером при ППКМ, полагаться исключительно на его концентрацию ошибочно, так как этот белок выполняет разные биологические функции в организме. Так, PAI-1 ослабляет фибринолиз и антитромботические эффекты и действует как протромботический фактор. Было показано, что PAI-1 связывается с 16 kDa-PRL и индуцирует активацию NF-κB из uPAR, тем самым способствуя экспрессии miR-146a в эндотелиальных клетках, что в значительной степени отвечает за вызванное 16 kDa-PRL нарушение сосудистой функции и развитие ХСН в патофизиологии ППКМ. У пациенток с ППКМ, у которых уровни PAI-1 в плазме были снижены через 6 мес после начала наблюдения, также было отмечено снижение активации NF-κB. Более того, исследователи доказали, что циркулирующие уровни miR-146a также выше при ППКМ, чем у здоровых пациенток. Авторы обнаружили, что PAI-1 в плазме был повышен у пациенток с ППКМ при

M. Ricke-Hoch et al. the expression of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and its potential role in the development of PPCM were studied. Researchers reported that in patients with PCMP, the level of circulating PAI-1 in diagnosing is higher than in the postpartum period [14]. PAI-1, apparently, is a new marker of PPCM, which positively correlates with the levels of miR-146a, a marker of PPCM, whose expression by activating NF-κB induces 16 kDa-PRL. In contrast, PAI-1 does not correlate with NT-proBNP, the only evidenced clinical marker found to be elevated in PPCM. The level of PAI-1 did not correlate with the severity of CHF in diagnosing and was not a predictor of recovery after 6 months of follow-up [15].

Despite the fact that the level of PAI-1 in plasma is a fairly informative diagnostic biomarker for PPCM, it is a mistake to rely solely on its concentration, since this protein performs different biological functions in the body. Thus, PAI-1 weakens fibrinolysis and antithrombotic effects and acts as a prothrombotic factor. It has been shown that PAI-1 binds to 16 kDa-PRL and induces activation of NF-κB from uPAR, thereby contributing to the expression of miR-146a in endothelial cells, which is largely responsible for the vascular function disorder caused by 16 kDa-PRL and the development of CHF in the pathophysiology of PPCM. In patients with PPCM, whose plasma levels of PAI-1 were reduced 6 months after the start of follow-up, a decrease in NF-κB activation was also noted. Moreover, the researchers proved that levels of miR-146a are also higher in PPCM than in healthy patients. The authors found that PAI-1 in plasma was elevated in patients with PPCM during subsequent pregnancy, but before the onset of CHF [15].

More accurate biomarkers are needed for a fast and reliable diagnosis of PPCM, but they have not yet been properly identified. Currently, biomarkers such as 16 kDa-PRL, interferon-gamma, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and miR-146a are being considered [13]. The issue of the influence of imbalanced angiogenesis remains debatable. It was proposed by I. Lata et al. to use high values of placental growth factor (PlGF) and/or low values of the sFlt-1/PlGF ratio for the diagnosis of PPCM [16]. The sFlt-1 levels of decrease rapidly after childbirth (after removal of the placental source of sFlt-1) in healthy women, but remain above the normal range in women with PPCM. The source of the constant increase in sFlt-1 in the

последующей беременности, но до начала развития ХСН [15].

Для быстрой и надежной диагностики ППКМ необходимы более точные биомаркеры, но они еще не определены должным образом. В настоящее время рассматриваются такие биомаркеры, как 16 kDa-PRL, интерферон-гамма, асимметричный диметиларгинин (ADMA) и miR-146a [13]. Дискутабельным остается вопрос влияния дисбалансированного ангиогенеза. I. Lata et al. было предложено использовать высокие значения фактора роста плаценты (PlGF) и/или низкие значения соотношения sFlt-1/PlGF для диагностики ППКМ [16]. Уровни sFlt-1 быстро снижаются после родов (после удаления плацентарного источника sFlt-1) у здоровых женщин, но остаются выше нормального диапазона у женщин с ППКМ. Источник постоянного повышения sFlt-1 в послеродовом периоде в настоящее время неизвестен. В когорте IPAC концентрация sFlt-1 на момент постановки диагноза ППКМ коррелировала с функциональным классом по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и наличием побочных эффектов [11]. Уровень sFlt-1 и других плацентарных гормонов у пациенток достигает максимума во время родов, и этот пик может способствовать развитию послеродового синдрома. Возможная роль других плацентарных гормонов, таких как активин А, в настоящее время исследуется [16].

Эхокардиография (ЭхоКГ) — важнейший диагностический инструмент — показана во всех случаях подозрения на ППКМ для подтверждения диагноза, оценки сопутствующих или ранее существовавших ССЗ, исключения осложнений ППКМ (например, тромбов ЛЖ) и получения прогностической информации (например, наличие легочной АГ). Общие находки могут указывать на увеличение объема ЛЖ > 2.7 см/м², снижение ФВ ЛЖ, расширение полости ЛЖ, митральную и трикуспидальную регургитацию, повышение легочного давления и тромбоз ЛЖ. Оценка функции ЛЖ особенно важна для мониторинга состояния пациенток, поскольку более низкая функция ЛЖ связана с высокой госпитальной летальностью и более длительным временем восстановления у пациенток с ППКМ. Было предложено, чтобы клиницисты проводили ЭхоКГ на раннем этапе диагностики, при оценке пациенток с симптомами, характерными для ППКМ [17].

После стабилизации состояния магнитно-резонансная томография (МРТ) может обеспечить более точную оценку структуры и функции сердца и используется в качестве золотого стан-

postpartum period is currently unknown. In the IPAC cohort, the concentration of sFlt-1 at diagnosis of PPCM correlated with New York Heart Association (NYHA) functional class and the presence of side effects [11]. The level of sFlt-1 and other placental hormones in patients reaches their maximum during childbirth, and this peak may contribute to the development of postpartum metabolic syndrome. The possible role of other placental hormones, such as activin A, is currently being investigated [16].

Echocardiography (echoCG), the most important diagnostic tool is indicated in all cases of suspected PPCM to confirm the diagnosis, assess concomitant or pre-exist CVD, exclude complications of PPCM (for example, left ventricular thrombi) and obtain prognostic information (for example, the presence of pulmonary hypertension). Common findings may indicate an increase in the left ventricle (LV) volume > 2.7 cm/m², a decrease in LVEF, enlargement of the LV cavity, mitral and tricuspid regurgitation, increased pulmonary pressure and left ventricular thrombosis. Assessment of left ventricular function is especially important for patient's monitoring, since lower left ventricular function is associated with high hospital mortality and longer recovery time in patients with PPCM. It was suggested that clinicians perform EchoCG at an early stage of diagnosis, when evaluating patients with symptoms characteristic of PPCM [17].

After stabilization of the condition, magnetic resonance imaging (MRI) can provide a more accurate assessment of the structure and function of the heart and is used as the gold standard for differential diagnosis of CMP [18]. A study involving 40 women who underwent cardiac MRI at baseline and 6 months after the diagnosis of PPCM revealed a slight late gadolinium enhancement (5%) (a chemical element that is a key component of contrast agents used for MRI) at baseline and 6 months later, and no significant difference in clinical symptoms or outcomes compared with the control group. A late gadolinium enhancement may indicate irreversible damage to the myocardium, which is not detected by echocardiography [19].

Gadolinium administration should be avoided before delivery due to the increased risk of antenatal fetal death, neonatal mortality, as well as rheumatological, inflammatory or infiltration skin diseases [20]. Endomyocardial biopsy is usually not indicated. It can be used to exclude acute myocarditis after childbirth, identify viral etiology and exclude rare autoimmune myocarditis [21].

дарта дифференциальной диагностики КМП [18]. Исследование с участием 40 женщин, которым проводили МРТ сердца в начале исследования и через 6 мес после постановки диагноза ППКМ, выявило незначительное повышение (5 %) позднего усиления гадолиния (химического элемента, который является ключевым компонентом контрастных веществ, используемых для МРТ) исходно и через 6 мес и отсутствие существенной разницы в клинических симптомах или исходах по сравнению с контрольной группой. Позднее усиление уровня гадолиния может свидетельствовать о необратимом повреждении миокарда, которое не выявляется при ЭхоКГ [19].

Следует избегать введения гадолиния до родов из-за повышенного риска антенатальной гибели плода, неонатальной смертности, а также ревматологических, воспалительных или инфильтрационных заболеваний кожи [20]. Эндомиокардиальная биопсия, как правило, не показана. Она может быть использована для исключения острого миокардита после родов, выявления вирусной этиологии и исключения редкого аутоиммунного миокардита [21].

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Поскольку к настоящему времени проведено мало исследований по терапии ППКМ, применяются те же протоколы, что и для лечения других форм ХСН со сниженной ФВ, или протоколы, основанные на рекомендациях экспертов (или их комбинации).

Если позволяет гемодинамика, следует использовать β -блокаторы, лучше β_1 -селективные (например, метопролола тартрат), чтобы избежать стимуляции маточных сокращений посредством β_2 -иннервации [5]. При назначении лекарственных препаратов необходимо учитывать возможные неблагоприятные последствия для плода. Во время беременности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина (ARNI), ивабрадин и антагонисты минералокортикоидных рецепторов противопоказаны из-за потенциальной тератогенности и фетотоксичности [22]. Гидралазин (например, в дозе 25 мг каждые 6 ч) и нитраты (например, изосорбида динитрат 20 мг один раз в сутки с повышением дозы по мере переносимости) могут использоваться во время беременности вместо иАПФ/БРА для уменьшения постнагрузки. Лечение бета-блокаторами показано всем пациент-

FEATURES OF MODERN PHARMACOTHERAPY

Since few studies have been conducted to date on the therapy of PPCM, the same protocols are used as for the treatment of other forms of CHF with reduced ejection fraction, or protocols based on expert recommendations (or a combination of them).

If hemodynamics allows, β -blockers should be used, preferably β_1 -selective ones (for example, metoprolol tartrate) in order to avoid stimulation of uterine contractions by β_2 -innervation [5]. When prescribing medications, it is necessary to take into account possible adverse effects on the fetus. During pregnancy, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is), angiotensin receptor blockers (ARBs), angiotensin receptor neprilysin inhibitors (ARNIs), ivabradine and mineralocorticoid receptor antagonists are contraindicated due to potential teratogenicity and fetotoxicity [22]. Hydralazine (for example, at a dose of 25 mg every 6 hours) and nitrates (for example, isosorbide dinitrate 20 mg once a day with an increase in dose as tolerated) can be used during pregnancy instead of ACE-Is/ARB-Is to reduce afterload. Beta-blockers treatment is indicated for all patients with PPCM, regardless of whether they are pregnant or not. These drugs should be prescribed only to patients with euvoemia and clinically stable condition. Diuretics should be used if patients have symptoms or signs of nasal congestion, regardless of whether they are pregnant or not, despite concerns about placental blood flow [13]. Hydralazine and nitrates can be used as vasodilator therapy. According to the results of the RALES and EMPHASIS-HF studies, mineralocorticoid receptor antagonists are indicated in patients with CHF NYHA class II–IV and left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$ [23].

The discovery of a potentially common mechanism of oxidative stress and endothelial dysfunction led to a new algorithm for the treatment of PPCM, called the BOARD concept (bromocriptine, oral therapy of heart failure, anticoagulants, vasodilators and diuretics), in which the use of bromocriptine and anticoagulants was added to the conventional therapy of CHF [24]. The BOARD concept was introduced into the 2018 European clinical guidelines for the treatment of CHF during pregnancy in women with PPCM [13]. Due to the potentiating effect on the dopamine receptors of the hypothalamus, the use of bromocriptine is recommended, which inhibits the secretion of hormones of the anterior pituitary gland, especially prolactin

кам с ППКМ, независимо от того, беременны они или нет. Эти препараты следует назначать только пациенткам с эвулемией и клинически стабильным состоянием. Диуретики следует использовать, если у пациенток есть симптомы или признаки заложенности носа, независимо от того, беременны они или нет, несмотря на опасения по поводу плацентарного кровотока [13]. Гидралазин и нитраты могут использоваться в качестве сосудорасширяющей терапии. Согласно результатам исследований RALES и EMPHASIS-HF, антагонисты минералокортикоидных рецепторов показаны пациенткам с ХСН II–IV класса по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ [23].

Открытие потенциально общего механизма оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции привело к новому алгоритму лечения ППКМ, названному концепцией BOARD (бромокриптин, пероральная терапия СН, антикоагулянты, вазодилататоры и диуретики), в которой к стандартной терапии ХСН добавлено применение бромокриптина и антикоагулянтов [24]. Концепция BOARD была введена в европейские клинические рекомендации 2018 г. для лечения ХСН во время беременности у лиц с ППКМ [13]. В связи с потенцирующим действием на дофаминовые рецепторы гипоталамуса рекомендуется использование бромокриптина, который тормозит секрецию гормонов передней доли гипофиза, особенно пролактина и соматотропина [25]. Рандомизированное исследование 63 немецких женщин с ППКМ, в котором сравнивали однонедельный и восьминедельный курсы приема бромокриптина, выявило улучшение ФВ ЛЖ [26]. Авторы отметили, что у 23 из 37 женщин с исходной ФВ ЛЖ $< 30\%$ значение этого показателя восстановилось до 50% и более.

В открытом рандомизированном исследовании с участием 20 женщин с ППКМ, получавших бромокриптин 2.5 мг два раза в день в течение 8 нед с последующим приемом 2.5 мг один раз в день в течение 6 нед, по сравнению со стандартным медикаментозным лечением отмечалось улучшение ФВ ЛЖ (среднее значение ФВ ЛЖ выросло с 27% исходно до 58% при последующем наблюдении в группе бромокриптина против 27 и 36% соответственно в контрольной группе) [27]. В обсервационном исследовании случаев ППКМ в Германии в период 2004–2012 гг. у 72% женщин наблюдалось улучшение состояния после приема бромокриптина [28].

Помимо того, что гиперкоагуляция характерна для послеродового периода, дисфункция ЛЖ также повышает риск тромбоза и смерти [29].

and somatotropin [25]. A randomized study of 63 German women with PPCM, in which one-week and eight-week courses of taking bromocriptine were compared, revealed an improvement in LVEF [26]. The authors noted that in 23 out of 37 women with initial LVEF $< 30\%$, the value of this indicator recovered to 50% or more.

In an open randomized study involving 20 women with PPCM who received bromocriptine 2.5 mg twice a day for 8 weeks, followed by 2.5 mg once a day for 6 weeks, compared with standard drug treatment, there was an improvement in LVEF (the average LVEF increased from 27% at baseline to 58% at follow-up in the bromocriptine group versus 27 and 36% respectively in the control group) [27]. In an observational study of PPCM cases in Germany in the period 2004–2012, 72% of women had an improvement in their condition after taking bromocriptine [28].

In addition to the fact that hypercoagulation is characteristic of the postpartum period, LV dysfunction also increases the risk of thrombosis and death [29]. Therefore, anticoagulants may be recommended for the treatment of PPCM, which is associated with a higher incidence of thromboembolism than other forms of CMP. Careful consideration of the risk compared to the benefits of anticoagulant therapy in these patients is of paramount importance, especially in patients with LVEF $< 35\%$ or receiving bromocriptine. Since warfarin is not recommended during pregnancy, heparin and unfractionated heparin are first-line drugs in pregnant women with PPCM at risk of thromboembolic complications and their use should be continued in the postpartum period [30].

Treatment of CHF is largely determined by the condition of the patient's pregnancy. Women who require treatment for PPCM during pregnancy, need joint cardiological and obstetric care [8, 31]. In addition, all patients with PPCM should continue treatment of CHF according to the combined regimen until clinical stabilization and at least 12–24 months after complete restoration of left ventricular function [32].

Currently, it is not completely clear when and how to stop CHF therapy in patients with PPCM. It is necessary to monitor patients to assess clinical symptoms. The evaluation of the ejection fraction is also important. A study using stress echoCG showed that women with recovery of left ventricular function have a persistent decrease in contractile reserve, which indicates the presence of persistent

Следовательно, антикоагулянты могут быть рекомендованы для лечения ППКМ, которая связана с более высокой частотой тромбозов, чем другие формы КМП. Тщательное рассмотрение риска по сравнению с пользой антикоагулянтной терапии у этих пациенток имеет первостепенное значение, особенно у пациентов с ФВЛЖ < 35 % или получающих бромекриптин. Поскольку варфарин не рекомендуется при беременности, гепарин и нефракционированный гепарин являются средствами первой линии у беременных женщин с ППКМ с риском развития тромботических осложнений, и их прием должен быть продолжен в послеродовом периоде [30].

Лечение ХСН во многом определяется состоянием беременности пациентки. Женщинам, которые обращаются с ППКМ во время беременности, требуется совместная кардиологическая и акушерская помощь [8, 31]. Кроме того, все больные ППКМ должны продолжать лечение ХСН по комбинированной схеме до клинической стабилизации и не менее 12–24 мес после полного восстановления функции ЛЖ [32].

В настоящее время до конца непонятно, когда и как следует прекращать терапию ХСН у пациенток с ППКМ. Необходимо наблюдение пациенток для оценки клинических симптомов. Оценка ФВ также важна. Исследование с использованием стресс-ЭхоКГ показало, что у женщин с восстановлением функции ЛЖ наблюдается стойкое снижение сократительного резерва, что указывает на наличие стойкой субклинической дисфункции [33]. Даже после отмены фармако-терапии этих пациенток следует наблюдать для оценки симптомов ХСН. В связи с этим клиницисты рекомендуют всем пациенткам с ППКМ продолжать долгосрочную терапию, чтобы избежать потенциального снижения систолической функции сердца, риск которого повышается при прекращении фармакологической терапии ХСН [34]. В группе пациенток с ППКМ с восстановленной функцией ЛЖ, которые прекратили лекарственную терапию, не наблюдалось случаев ухудшения состояния, но это не является окончательным доказательством безопасности отмены лекарственной терапии у пациенток с ППКМ [35]. Доказанная генетическая предрасположенность является основанием для бессрочного продолжения терапии ХСН [36]. При планировании пациенткой последующей беременности лекарственная терапия может быть прекращена при тщательном наблюдении в течение примерно 6 мес до зачатия и наступления беременности [14].

subclinical dysfunction [33]. Even after cessation of pharmacotherapy, these patients should be monitored to assess the symptoms of CHF. In this regard, clinicians recommend that all patients with PPCM continue long-term therapy in order to avoid a potential decrease in systolic heart function, the risk of which increases when withdrawing the pharmacological therapy of CHF [34]. In the group of patients with PPCM with recovered left ventricular function who stopped drug therapy, there were no cases of deterioration, but this is not the final proof of the safety of withdrawal of drug therapy in patients with PPCM [35]. The proven genetic predisposition is the basis for the indefinite continuation of CHF therapy [36]. When planning a subsequent pregnancy by the patient, drug therapy can be stopped provided that the careful monitoring for about 6 months before conception and onset of pregnancy will take place [14].

For women with PPCM during pregnancy, a multidisciplinary team consisting of an obstetrician, an anesthesiologist and a cardiologist should develop pregnancy management tactics, including a decision on time and mode of delivery. Natural childbirth is always preferable if the patient has stable hemodynamics and there are no absolute obstetric indications for cesarean section. Careful hemodynamic monitoring is required. Preference is given to epidural analgesia. For women with severe CHF and hemodynamic instability, despite optimal treatment of CHF, caesarean section should be considered, regardless of the gestational age [8].

Thus, for the management of patients with PPCM, an interdisciplinary approach is needed to carefully consider all the pros and cons of withdrawal or continuation of therapy.

IMPLANTABLE CARDIAC DEFIBRILLATORS

Implantable cardiac defibrillators are currently recommended for patients with CHF and persistent low LVEF (<35%) on drug therapy to prevent complex cardiac rhythm disorders [37]. Clinical recommendations should be evaluated on an individual basis, since left ventricular function is often recovered in women, and indications for treatment may change. Currently, there are no guidelines for the use of pacemaker devices in patients with PPCM. D. Duncker et al. in a prospective study evaluating

Женщинам, у которых ППКМ развивается во время беременности, многопрофильная бригада, состоящая из акушера, анестезиолога и кардиолога, должна разработать тактику ведения беременности, включая решение о сроках и способе родоразрешения. Естественные роды всегда предпочтительнее, если у пациентки стабильная гемодинамика и нет абсолютных акушерских показаний к операции кесарева сечения. Требуется тщательный гемодинамический мониторинг. Предпочтение отдается эпидуральной анальгезии. Для женщин с тяжелой ХСН и гемодинамической нестабильностью, несмотря на оптимальное лечение ХСН, следует рассмотреть проведение кесарева сечения, независимо от срока беременности [8].

Таким образом, для ведения больных ППКМ необходим междисциплинарный подход, чтобы тщательно рассмотреть все «за» и «против» прекращения или продолжения терапии.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ДЕФИБРИЛЯТОРЫ СЕРДЦА

Имплантируемые сердечные дефибрилляторы в настоящее время рекомендуются пациенткам с ХСН и постоянной низкой ФВ ЛЖ ($<35\%$) на фоне медикаментозной терапии, для предотвращения сложных нарушений ритма [37]. Клинические рекомендации следует оценивать в индивидуальном порядке, поскольку у женщин часто восстанавливается функция ЛЖ, а показания к лечению могут измениться. В настоящее время нет руководств по использованию устройств электрокардиостимуляции у пациенток с ППКМ. D. Duncker et al. в проспективном исследовании оценки эффективности портативных кардиовертеров-дефибрилляторов, в котором приняли участие 12 пациенток с ППКМ и ФВ ЛЖ $<35\%$, не зарегистрировали ни одного неблагоприятного события в течение одного года наблюдения. Из-за достаточно быстрого выздоровления при ППКМ следует избегать ранней имплантации постоянного кардиовертера-дефибриллятора, которая может рассматриваться лишь в случаях с длительным временем восстановления функции ЛЖ (например, >3 мес при постоянной ФВ ЛЖ $<35\%$) [38].

ПРОГНОЗ ПРИ ППКМ

У пациенток с ППКМ клиническое течение заболевания может сильно различаться, а общий прогноз при лечении в соответствии с текущими принципами и рекомендациями благоприятен. Примерно у 50% женщин наблюдается полное

the effectiveness of wearable cardioverter/defibrillators, which involved 12 patients with PPCM and LVEF $<35\%$, no adverse events were recorded during one year of follow-up. Due to a fairly rapid recovery with PPCM, early implantation of an uninterrupted wearing cardioverter-defibrillator should be avoided, which can only be considered in cases with a long recovery time of left ventricular function (for example, >3 months with LVEF $<35\%$ for a long-time) [38].

PROGNOSIS FOR PPCM

In patients with PCMP, the clinical course of the disease can vary greatly, and the overall prognosis for treatment in accordance with current principles and recommendations is favorable. Approximately 50% of women have complete recovery (LVEF $>55\%$ and NYHA class I CHF), while $35\text{--}40\%$ have partial recovery (defined as LVEF $>10\%$) [28]. Unfortunately, some women still have NYHA class III/IV CHF with a persistent severe decrease in left ventricular function, which requires implantation of a circulatory assist device or heart transplantation [38]. Echocardiographic parameters associated with deterioration were identified in the IPAC study [39]. The initial LVEF $<30\%$ and the LV end-diastolic diameter of the left ventricle >60 mm are independent predictors of deterioration, as well as the dysfunction of the right ventricle assessed by MRI. It is especially important for patients with such indicators to use bromocriptine as an additional method of therapy [40].

CONTRACEPTION AND SUBSEQUENT PREGNANCY

In the absence of pregnancy plans in the future, the use of contraception is strongly recommended, however it is worth refraining from barrier methods because of their unreliability. Due to possible side effects, contraceptive drugs containing estrogens are also not recommended for patients with CHF [41]. Safe methods are levonorgestrel releasing intrauterine devices and contraceptives containing only progesterone [1]. The main question for many women with a history of PPCM is whether they can plan pregnancy in the future. Women with CHF, regardless of its etiology, are prone to further deterioration during subsequent pregnancy. In a study conducted by J.D. Fett et al. among patients with PPCM, the lowest risk of the relapse was found in patients with ejection fraction $>55\%$, which indi-

восстановление (ФВ ЛЖ > 55 % и ХСН класса I по NYHA), тогда как у 35–40 % — частичное восстановление (определяется как ФВ ЛЖ > 10 %) [28]. К сожалению, у некоторых женщин сохраняется ХСН класса III/IV по NYHA со стойким тяжелым снижением функции ЛЖ, что требует имплантации устройства вспомогательного кровообращения или трансплантации сердца [38]. Эхокардиографические параметры, связанные с ухудшением состояния, были выявлены в исследовании IPAC [39]. Начальная ФВ ЛЖ < 30 % и конечный диастолический диаметр левого желудочка > 60 мм являются независимыми предикторами ухудшения, равно как и дисфункция правого желудочка по данным МРТ. Пациенткам с такими показателями особенно важно использование в качестве дополнительного метода терапии бромкриптином [40].

КОНТРАЦЕПЦИЯ И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

При нежелании планирования беременности в дальнейшем настоятельно рекомендуется применение контрацепции, однако от барьерных методов стоит воздержаться из-за их ненадежности. Из-за возможных побочных эффектов контрацептивные препараты, содержащие эстрогены, также не рекомендуются пациенткам с ХСН [41]. Безопасными методами являются внутриматочные спирали, высвобождающие левоноргестрел, и пероральные препараты, содержащие только прогестерон [1].

Главный вопрос для многих женщин с ППКМ в анамнезе заключается в том, могут ли они планировать беременность в дальнейшем. Женщины с ХСН, независимо от ее этиологии, склонны к дальнейшему ухудшению состояния во время последующей беременности. В ходе исследования, проведенного J.D. Fett et al. среди пациенток с ППКМ, самый низкий риск рецидива был выявлен у пациенток с ФВ > 55 %, что свидетельствует об адекватном сократительном резерве по результатам стресс-ЭхоКГ [41].

U. Elkayam et al. наблюдали беременных женщин, которым ранее был поставлен диагноз ППКМ. Женщины были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли те, у которых была восстановлена ФВ, а во 2-ю группу вошли женщины, у которых сохранялась стойкая систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ < 35 %). Обе группы показали снижение исходного уровня ФВ. ХСН диагностирована у 21 % пациенток в группе 1 ($p = 0.002$) и у 44 % пациенток в группе 2 ($p = 0.008$). Смертность составила 0 % в 1-й

категории адекватного сократительного резерва согласно стресс-эхо [41].

U. Elkayam et al. observed pregnant women who had previously been diagnosed with PPCM. The women were divided into 2 groups: group 1 included those with restored LVEF, and group 2 included women with persistent left ventricular systolic dysfunction (LVEF < 35%). Both groups showed a decrease in the baseline EF. CHF was diagnosed in 21% of patients in group 1 ($p = 0.002$) and in 44% of patients in group 2 ($p = 0.008$). The mortality rate was 0% in group 1 and 19% in group 2 ($p = 0.06$). In addition, the authors found that the rate of premature birth was higher in group 2 (37% vs. 11% in group 1). Pregnancy for medical reasons was more often interrupted in women in group 2 (25%) compared to group 1 (4%)[42].

Upon the onset of consecutive pregnancy, women who have persistent left ventricular dysfunction have a higher risk of complications compared to those who have restored left ventricular function (pronounced clinical manifestation of heart failure, less LVEF and higher maternal mortality) [43]. Although subsequent pregnancy in women with full recovery is associated with its best outcome, almost all patients with PPCM have a risk of recurrence of heart failure and death [1]. According to studies conducted by scientists from Germany, Scotland and South Africa, patients with PPCM with left ventricular dysfunction have a significant risk of recurrence of the disease and hospital mortality, and therefore they are recommended to limit pregnancy planning. Women with PPCM and systolic dysfunction should be under the dynamic supervision of a cardiologist throughout pregnancy and at least 1 year after childbirth [30].

CONCLUSION

The values of natriuretic peptide are used for the diagnosis of PPCM, but it should be borne in mind that its level is slightly increased during physiological pregnancy. A more significant new diagnostic criterion today is placental growth factor. The value of the sFlt-1 level has also been proven, which decreases rapidly after childbirth in healthy women, but remains above the normal range in women with PPCM and correlates with the NYHA functional class and the presence of side effects. PAI-1 is also actively discussed as a new marker of PPCM, which positively correlates with the level of miR-146a, a marker of PPCM, the expression of which by activation of NF- κ B induces 16 kDa-PRL, but does not correlate with NT-proBNP, the only clinical marker that

группе и 19 % во 2-й ($p = 0.06$). Кроме того, авторы установили, что частота преждевременных родов была выше во 2-й группе (37 % против 11 % в 1-й группе). Беременность по медицинским показаниям чаще прерывалась у женщин во 2-й группе (25 %) по сравнению с 1-й группой (4 %) [42].

При наступлении повторной беременности женщины, у которых наблюдается стойкая дисфункция ЛЖ, имеют более высокий риск возникновения осложнений, по сравнению с теми, у кого функция ЛЖ восстановилась (выраженное клиническое проявление СН, меньше ФВ ЛЖ и более высокая материнская смертность) [43]. Хотя последующая беременность у женщин с полным выздоровлением ассоциируется с лучшим ее исходом, практически у всех пациенток с ППКМ есть риск рецидива сердечной недостаточности и смерти [1]. По данным исследований, проведенных учеными из Германии, Шотландии и Южной Африки, больные ППКМ с наличием систолической дисфункции миокарда левого желудочка имеют значительный риск рецидива заболевания и госпитальной летальности, в связи с чем им рекомендуется ограничить планирование беременности. Женщины с ППКМ и систолической дисфункцией должны находиться под динамичным наблюдением кардиолога на протяжении всей беременности и не менее 1 года после родов [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для диагностики ППКМ используют значения натрийуретического пептида, но следует иметь в виду, что его уровень незначительно повышен и при физиологической беременности. Более значимым новым диагностическим критерием на сегодняшний день является фактор роста плаценты (PlGF). Также доказано значение уровня SFlt-1, который быстро снижается после родов у здоровых женщин, но остается выше нормального диапазона у женщин с ППКМ и коррелирует с функциональным классом ХСН (по NYHA) и наличием побочных эффектов. PAI-1 также активно обсуждается в качестве нового маркера ППКМ, который положительно коррелирует с уровнем miR-146a, маркером ППКМ, экспрессию которого путем активации NF-κB индуцирует 16 kDa-PRL, но не коррелирует с NT-proBNP, единственным клиническим маркером, который повышается при ППКМ; кроме этого, PAI-1 не коррелирует с тяжестью ХСН и не информативен для прогноза. Для быстрой и надежной диагностики ППКМ необходимы более

increases in PPCM; in addition, PAI-1 does not correlate with the severity of CHF and is not informative for prognosis. More accurate biomarkers are needed for a fast and reliable diagnosis of PPCM, but they have not yet been properly identified. Currently, the diagnostic value of interferon-gamma, ADMA and miR-146a is being studied. An important diagnostic aspect is the use of echo imaging at an early stage of pregnancy. The use of MRI reveals irreversible myocardial damage characterized by late gadolinium enhancement.

Since few studies on therapy have been conducted to date, the same protocols are usually used for the treatment of CHF with reduced LVEF, or experts recommendations are followed. The discovery of a potentially common mechanism of oxidative stress and endothelial dysfunction has led to a new treatment algorithm, called the BOARD concept (bromocriptine, oral CHF therapy, anticoagulants, vasodilators and diuretics), in which, in addition to standard CHF therapy, the use of bromocriptine and anticoagulants is included.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

точные биомаркеры, но они еще не определены должным образом. В настоящее время изучается диагностическое значение интерферона-гамма, АДМА и miR-146a. Важным в диагностическом плане является использование ЭхоКГ на раннем этапе беременности. Использование МРТ выявляет необратимое повреждение миокарда, характеризующееся поздним повышением уровня гадолиния.

Поскольку к настоящему времени проведено мало исследований по терапии, обычно используются те же протоколы, что и для лечения ХСН со сниженной ФВ, или следуют рекомендациям экспертов. Открытие потенциально общего механизма оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции привело к новому алгоритму лечения, специфичному для заболевания, названному концепцией BOARD (бромокриптин, пероральная терапия ХСН, антикоагулянты, вазодилататоры и диуретики), в которой в дополнение к стандартной терапии ХСН добавлено применение бромокриптина и антикоагулянтов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sliwa K., Petrie M.C., Hilfiker-Kleiner D. et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2018. Vol. 20 (6). P. 951–962. doi: 10.1002/ejhf.1178.
2. Sliwa K., Mebazaa A., Hilfiker-Kleiner D. et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM // *Eur. J. Heart Fail.* 2017. Vol. 19 (9). P. 1131–1141. doi: 10.1002/ejhf.780.
3. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Masuko D. et al. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2017. Vol. 19 (12). P. 1723–1728. doi: 10.1002/ejhf.808.
4. Kolte D., Khera S., Aronow W.S. et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study // *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3 (3): e001056. doi: 10.1161/JAHA.114.001056.
5. Arany Z., Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy // *Circulation.* 2016. Vol. 133 (14). P. 1397–1409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491.
6. Patten I.S., Rana S., Shahul S. et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy // *Nature.* 2012. Vol. 485 (7398). P. 333–338. doi: 10.1038/nature11040.
7. Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D. et al. 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.* 2016. Vol. 18 (9). P. 1096–1105. doi: 10.1002/ejhf.586.
8. Bauersachs J. Poor outcomes in poor patients?: Peripartum cardiomyopathy — not just black and white // *JAMA Cardiol.* 2017. Vol. 2 (11). P. 1261–1262. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3605.
9. Elkayam U., Akhter M.W., Singh H. et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation // *Circulation.* 2005. Vol. 111 (16). P. 2050–2055. doi: 10.1161/01.CIR.0000162478.36652.7E.
10. Puri A., Sethi R., Singh B. et al. Peripartum cardiomyopathy presenting with ventricular tachycardia: a rare presentation // *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2009. Vol. 9 (3). P. 186–189.
11. McNamara D.M., Elkayam U., Alharethi R. et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC study (investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66 (8). P. 905–914. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309.
12. Irizarry O.C., Levine L.D., Lewey J. et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of peripartum cardiomyopathy between african american and non-african american women // *JAMA Cardiol.*

REFERENCES

1. Sliwa K., Petrie M.C., Hilfiker-Kleiner D. et al. (2018). Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.*, 20 (6), 951–962. doi: 10.1002/ejhf.1178.
2. Sliwa K., Mebazaa A., Hilfiker-Kleiner D. et al. (2017). Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur. J. Heart Fail.*, 19 (9), 1131–1141. doi: 10.1002/ejhf.780.
3. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Masuko D. et al. (2017). Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.*, 19 (12), 1723–1728. doi: 10.1002/ejhf.808.
4. Kolte D., Khera S., Aronow W.S. et al. (2014). Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *J. Am. Heart Assoc.*, 3 (3), e001056. doi: 10.1161/JAHA.114.001056.
5. Arany Z., Elkayam U. (2016). Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*, 133 (14), 1397–1409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491.
6. Patten I.S., Rana S., Shahul S. et al. (2012). Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*, 485 (7398), 333–338. doi: 10.1038/nature11040.
7. Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D. 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 (9), 1096–1105. doi: 10.1002/ejhf.586.
8. Bauersachs J. (2017). Poor outcomes in poor patients?: Peripartum cardiomyopathy — not just black and white. *JAMA Cardiol.*, 2 (11), 1261–1262. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3605.
9. Elkayam U., Akhter M.W., Singh H. et al. (2005). Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*, 111 (16), 2050–2055. doi: 10.1161/01.CIR.0000162478.36652.7E.
10. Puri A., Sethi R., Singh B. et al. (2009). Peripartum cardiomyopathy presenting with ventricular tachycardia: a rare presentation. *Indian Pacing Electrophysiol J.*, 9 (3), 186–189.
11. McNamara D.M., 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 (8), 905–914. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309.
12. Irizarry O.C., Levine L.D., Lewey J. et al. (2017). Comparison of clinical characteristics and outcomes of peripartum cardiomyopathy between african american and non-african american women. *JAMA Cardiol.*, 2 (11), 1256–1260. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3574.

2017. Vol. 2 (11). P. 1256–1260. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3574.
13. Bauersachs J., König T., van der Meer P. et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European society of cardiology study group on peripartum cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2019. Vol. 21 (7). P. 827–843. doi: 10.1002/ejhf.1493.
14. Rieke-Hoch M., Hoes M.F., Pfeffer T.J. et al. In peripartum cardiomyopathy plasminogen activator inhibitor-1 is a potential new biomarker with controversial roles // *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol. 116 (11). P. 1875–1886. doi: 10.1093/cvr/cvz300.
15. Bajou K., Herkenne S., Thijssen V.L. et al. PAI-1 mediates the antiangiogenic and profibrinolytic effects of 16K prolactin // *Nat. Med.* 2014. Vol. 20 (7). P. 741–747. doi: 10.1038/nm.3552.
16. Lata I., Gupta R., Sahu S., Singh H. Emergency management of decompensated peripartum cardiomyopathy // *J. Emerg. Trauma Shock.* 2009. Vol. 2 (2). P. 124–128. doi: 10.4103/0974-2700.50748.
17. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies // *World J. Cardiol.* 2014. Vol. 6 (6). P. 478–494. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.478.
18. Schelbert E.B., Elkayam U., Cooper L.T. et al. Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance is uncommon in peripartum cardiomyopathy // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6 (4): e005472. doi: 10.1161/JAHA.117.005472.
19. Pierce T., Hovnanian M., Hedgire S., Ghoshhajra B. Imaging of cardiovascular disease in pregnancy and the peripartum period // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2017. Vol. 19 (12): 94. doi: 10.1007/s11936-017-0593-8.
20. Ricci F., De Innocentiis C., Verrengia E. et al. The role of multimodality cardiovascular imaging in peripartum cardiomyopathy // *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. Vol. 7: 4. doi: 10.3389/fcvm.2020.00004.
21. Tebbe U., Bramlage K., John F. et al. Endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathy of unknown origin: does specialized center experience apply to a tertiary care hospital? // *BMC Res. Notes.* 2016. Vol. 9 (1). P. 459. doi: 10.1186/s13104-016-2263-4.
22. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2013. Vol. 128 (16). P. 1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
23. Ersbøll A.S., Johansen M., Damm P. et al. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome // *Eur. J. Heart Fail.* 2017. Vol. 19 (12). P. 1712–1720. doi: 10.1002/ejhf.882.
24. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39 (34). P. 3165–3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
25. Hilfiker-Kleiner D., Haghighi A., Berliner D. et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38 (35), 2671–2679. doi: 10.1093/eurheartj/ehx355.
13. Bauersachs J., König T., van der Meer P. et al. (2019). Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European society of cardiology study group on peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.*, 21 (7), 827–843. doi: 10.1002/ejhf.1493.
14. Rieke-Hoch M., Hoes M.F., Pfeffer T.J. et al. (2020). In peripartum cardiomyopathy plasminogen activator inhibitor-1 is a potential new biomarker with controversial roles. *Cardiovasc. Res.*, 116 (11), 1875–1886. doi: 10.1093/cvr/cvz300.
15. Bajou K., Herkenne S., Thijssen V.L. et al. (2014). PAI-1 mediates the antiangiogenic and profibrinolytic effects of 16K prolactin. *Nat. Med.*, 20 (7), 741–747. doi: 10.1038/nm.3552.
16. Lata I., Gupta R., Sahu S., Singh H. (2009). Emergency management of decompensated peripartum cardiomyopathy. *J. Emerg. Trauma Shock*, 2 (2), 124–128. doi: 10.4103/0974-2700.50748.
17. Sisakian H. (2014). Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J. Cardiol.*, 6 (6), 478–494. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.478.
18. Schelbert E.B., Elkayam U., Cooper L.T. et al. (2017). Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance is uncommon in peripartum cardiomyopathy. *J. Am. Heart Assoc.*, 6 (4), e005472. doi: 10.1161/JAHA.117.005472.
19. Pierce T., Hovnanian M., Hedgire S., Ghoshhajra B. (2017). Imaging of cardiovascular disease in pregnancy and the peripartum period. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 19 (12), 94. doi: 10.1007/s11936-017-0593-8.
20. Ricci F., De Innocentiis C., Verrengia E. et al. (2020). The role of multimodality cardiovascular imaging in peripartum cardiomyopathy. *Front. Cardiovasc. Med.*, 7, 4. doi: 10.3389/fcvm.2020.00004.
21. Tebbe U., Bramlage K., John F. et al. (2016). Endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathy of unknown origin: does specialized center experience apply to a tertiary care hospital? *BMC Res. Notes*, 9 (1), 459. doi: 10.1186/s13104-016-2263-4.
22. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 128 (16), 1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
23. Ersbøll A.S., Johansen M., Damm P. et al. (2017). Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome. *Eur. J. Heart Fail.*, 19 (12), 1712–1720. doi: 10.1002/ejhf.882.
24. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. (2018). 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J.*, 39 (34), 3165–3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
25. Hilfiker-Kleiner D., Haghighi A., Berliner D. et al. (2017). Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur. Heart J.*, 38 (35), 2671–2679. doi: 10.1093/eurheartj/ehx355.

- Heart J. 2017. Vol. 38 (35). P. 2671–2679. doi: 10.1093/eurheartj/ehx355.
26. 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. Vol. 121 (13). P. 1465–1473. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496.
27. Haghikia A., Podewski E., Libhaber E. et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy // *Basic Res. Cardiol.* 2013. Vol. 108 (4): 366. doi: 10.1007/s00395-013-0366-9.
28. Azibani F., Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: an update // *Curr. Heart Fail Rep.* 2018. Vol. 15 (5). P. 297–306. doi: 10.1007/s11897-018-0404-x.
29. Koenig T., Bauersachs J., Hilfiker-Kleiner D. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy // *Card. Fail Rev.* 2018. Vol. 4 (1). P. 46–49. doi: 10.15420/cfr.2018:2:2.
30. Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R. et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists // *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42 (10). P. 967–984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
31. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Nonhoff J., Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36 (18). P. 1090–1097. doi: 10.1093/eurheartj/ehv009.
32. Johnson-Coyle L., Jensen L., Sobey A. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines // *Am. J. Crit. Care*. 2012. Vol. 21 (2). P. 89–98. doi: 10.4037/ajcc2012163.
33. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S. et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial // *Lancet*. 2019. Vol. 393 (10166). P. 61–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
34. Amos A.M., Jaber W.A., Russell S.D. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152 (3). P. 509–513. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.008.
35. Merken J., Brunner-La Rocca H.P., Weerts J. et al. Heart failure with recovered ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72 (13). P. 1557–1558. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.070.
36. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37 (27). P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
37. Koenig T., Hilfiker-Kleiner D., Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy // *Herz*. 2018. Vol. 43 (5). P. 431–437. doi: 10.1007/s00059-018-4709-z.
38. Duncker D., Haghikia A., König T. et al. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function — value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur. J. Heart Fail.*, 16 (12), 1331–1336. doi: 10.1002/ejhf.188.
26. Sliwa K., Blauwet L., Tibazarwa K. et al. (2010). Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*, 121 (13), 1465–1473. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496.
27. 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 (4), 366. doi: 10.1007/s00395-013-0366-9.
28. Azibani F., Sliwa K. (2018). Peripartum cardiomyopathy: an update. *Curr. Heart Fail Rep.*, 15 (5), 297–306. doi: 10.1007/s11897-018-0404-x.
29. Koenig T., Bauersachs J., Hilfiker-Kleiner D. (2018). Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy. *Card. Fail. Rev.*, 4 (1), 46–49. doi: 10.15420/cfr.2018:2:2.
30. Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R. et al. (2021). Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur. Heart J.*, 42 (10), 967–984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
31. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Nonhoff J., Bauersachs J. (2015). Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur. Heart J.*, 36 (18), 1090–1097. doi: 10.1093/eurheartj/ehv009.
32. Johnson-Coyle L., Jensen L., Sobey A. (2012). American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *Am. J. Crit. Care*, 21 (2), 89–98. doi: 10.4037/ajcc2012163.
33. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S. et al. (2019). Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*, 393 (10166), 61–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
34. Amos A.M., Jaber W.A., Russell S.D. (2006). Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am. Heart J.*, 152 (3), 509–513. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.008.
35. Merken J., Brunner-La Rocca H.P., Weerts J. et al. (2018). Heart failure with recovered ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 72 (13), 1557–1558. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.070.
36. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 37 (27), 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
37. Koenig T., Hilfiker-Kleiner D., Bauersachs J. (2018). Peripartum cardiomyopathy. *Herz*, 43 (5), 431–437. doi: 10.1007/s00059-018-4709-z.
38. Duncker D., Haghikia A., König T. et al. (2014). Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function — value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur. J. Heart Fail.*, 16 (12), 1331–1336. doi: 10.1002/ejhf.188.

- the wearable cardioverter/defibrillator // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. Vol. 16 (12). P. 1331–1336. doi: 10.1002/ehf.188.
39. Haghighi A., Röntgen P., Vogel-Claussen J. et al. Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study // *ESC Heart Fail.* 2015. Vol. 2 (4). P. 139–149. doi: 10.1002/ehf2.12059.
 40. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Kardiol. Pol.* 2019. Vol. 77 (3). P. 245–326. doi: 10.5603/KP.2019.0049.
 41. 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. Vol. 80 (12). P. 1602–1606. doi: 10.4065/80.12.1602.
 42. 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. Vol. 344 (21). P. 1567–1571. doi: 10.1056/NEJM200105243442101.
 43. Казанцева В.Д., Хидирова Л.Д., Кокулина Н.А. Современные представления о патофизиологических механизмах перипартальной кардиомиопатии // *Мед. алфавит.* 2021. Т. 17. С. 76–80. doi: 10.33667/2078-5631-2021-17-76-80.
 39. Haghighi A., Röntgen P., Vogel-Claussen J. et al. (2015). Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study. *ESC Heart Fail.*, 2 (4), 139–149. doi: 10.1002/ehf2.12059.
 40. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. (2019). 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Kardiol. Pol.*, 77 (3), 245–326. doi: 10.5603/KP.2019.0049.
 41. Fett J.D., Christie L.G., Carraway R.D., Murphy J.G. (2005). Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin. Proc.*, 80 (12), 1602–1606. doi: 10.4065/80.12.1602.
 42. Elkayam U., Tummala P.P., Rao K. et al. (2001). Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.*, 344 (21), 1567–1571. doi: 10.1056/NEJM200105243442101.
 43. Kazantseva V.D., Khidirova L.D., Kokoulina N.A. (2021). Current understanding of pathophysiological mechanisms of peripartum cardiomyopathy. *Med. Alphabet*, 17, 76–80. doi: 10.33667/2078-5631-2021-17-76-80.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мадонов Павел Геннадьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Хидирова Людмила Даудовна — д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Казанцева Валерия Дмитриевна — клинический ординатор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области.

ABOUT THE AUTHORS

Pavel G. Madonov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Lyudmila D. Khidirova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Valeria D. Kazantseva — Clinical Resident, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology.