

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

И.К. Иосава^{1*}, Н.Н. Суворова², Н.М. Савина¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва
²ГБУЗ «ГП № 62 ДЗМ»

PREDICTORS OF PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY OUTCOMES: STATE- OF-ART OF THE PROBLEM

I.K. Iosava^{1*}, N.N. Suvorova², N.M. Savina¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia
²Polyclinic № 62, Moscow, Russia

E-mail: iosava@cgma.su

Аннотация

В обзоре обсуждаются определение перипартальной кардиомиопатии (ПКМП), распространенность заболевания в разных странах и регионах, современные патогенетические механизмы ПКМП. Описываются независимые предикторы неблагоприятного исхода ПКМП, роль артериальной гипертензии / преэклампсии в развитии заболевания, генетические аспекты и биомаркеры ПКМП. Также выделяются факторы риска, полученные в последних регистровых и проспективных исследованиях ПКМП.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, перипартальная кардиомиопатия, беременность, предикторы прогноза, биомаркеры.

Abstract

The review discusses peripartum cardiomyopathy (PCMP) definition, its incidence in various countries and regions, modern pathogenic mechanisms of the disease. The authors also describe independent predictors of poor outcomes in PCMP, the role of arterial hypertension / preeclampsia in the disease course as well as genetic aspects and PCMP biomarkers. One can find risk factors obtained in the latest register and prospective studies on PCMP too.

Key words: heart failure; peripartum cardiomyopathy; pregnancy, predictors of outcome, biomarkers

Ссылка для цитирования: Иосава И.К., Суворова Н.Н., Савина Н.М. Предикторы прогноза перипартальной кардиомиопатии: современное состояние проблемы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 87–97.

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) – редкое, но жизнеопасное идиопатическое заболевание миокарда, проявляющееся сердечной недостаточностью (СН) вследствие систолической левожелудочковой дисфункции. Является осложнением беременности, развивается к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов. ПКМП, часто манифестирует тяжелой острой СН, в 85 % случаев СН сохраняется в течение 1 мес после установления диагноза и сопровождается высоким числом эмболических событий (6.8%). Материнская летальность в первый месяц составляет 2.4%, неонатальная – 3.1% [1]. Имплантация механических устройств вспомогательного крово-

обращения (МУВК) или трансплантация сердца выполняется у 2–7% больных ПКМП [2].

Основное отличие ПКМП от дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) – это восстановление левожелудочковой функции у большей части больных (около 70 %) через 3–12 мес после родов. С накоплением данных по долгосрочному наблюдению за женщинами с ПКМП мы видим, что улучшение и выздоровление могут наступать и позднее – в течение нескольких лет. У остальных заболевание протекает, как и ДКМП, с прогрессированием СН и заканчивается имплантацией МУВК/ трансплантацией сердца [3,4]. Пациентки с ПКМП имеют более высокий уровень отторжения трансплан-

тата и смерти по сравнению с другими больными СН. Известно, что беременность обладает выраженным сенсibiliзирующим эффектом в отношении выработки антител, что способствует отторжению трансплантата. Поскольку выздоровление больных ПКМП возможно и в более поздние сроки, то желательно максимально отдалить трансплантацию сердца [2]. Необходимо выявить и оценить все прогностические факторы, чтобы выбрать правильную тактику лечения.

Диагноз

С момента выделения ПКМП в отдельную нозологическую форму точное ее определение является предметом обсуждения. На практике в основном используются критерии, предложенные в 2010 г. рабочей группой по изучению ПКМП Европейского общества кардиологов [5].

1. СН вследствие систолической дисфункции ЛЖ при ФВЛЖ < 45%.

2. Развивается к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов (преимущественно в течение первого месяца).

3. Отсутствие другой причины для возникновения СН.

Принимая во внимание то, что есть некоторые пациенты с типичными проявлениями ПКМП и значительным (по сравнению с исходным до беременности) снижением ФВЛЖ, иногда диагноз ПКМП может быть поставлен при значении ФВЛЖ между 45 и 50%.

Иногда при диагностике ПКМП используются первоначально предложенные J. Demakis в 1971 г. сроки: от последнего месяца беременности и в течение первых 5 мес послеродового периода.

Существует мнение, что временной интервал развития ПКМП указан некорректно и требует уточнения, т.к. сердечная дисфункция, которая манифестировала до 36-й нед беременности или в первый год после родов, выделяется в отдельный вид КМП: беременность-ассоциированную кардиомиопатию (БАКМП). Однако, возможно, оба заболевания «представляют различные части одного и того же состояния». Такое заключение сделали авторы сравнительного изучения БАКМП и ПКМП на основании того, что не выявили различий в возрасте, расе, коморбидных состояниях, величине ФВЛЖ при постановке диагноза, а также в прогнозе заболевания между этими двумя группами больных [6]. Возможно, данный подход обеспечивает более своевременную диагностику и правильную тактику ведения женщин с ПКМП.

ПКМП является диагнозом исключения, и необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями. Обострение или

возникновение другого заболевания сердца, связанное с гемодинамическими изменениями при беременности, следует дифференцировать от ПКМП. В частности, сообщения о случаях развития в течение последнего триместра беременности или сразу после кесарева сечения или скоротечных родов острого синдрома Такоцубо диктуют необходимость тщательной дифференциации последнего от ПКМП [2, 7].

Эпидемиология

Заболеваемость ПКМП заметно варьирует среди стран, регионов и рас. Самая высокая частота в Африке, в Северо-Западном районе Нигерии составила 1: 96 беременностей, самая низкая в Японии (1: 15 553/20 000). Больше всего исследований было проведено в США и африканских странах. Частота ПКМП в США составляет от 1:1141 до 1: 4350 (в среднем 1 на 3186 беременностей). В странах Африканского континента частота ПКМП колеблется от 1: 96 в Нигерии до 1:1000 в ЮАР. В Европе заболеваемость варьируется от 1: 1500 в Германии до 1: 10 000 в Дании. В азиатских странах распространенность заболевания также неоднородна - 1: 837 в Пакистане, 1:912 в Китае, 1: 15553/ 20000 в Японии, 1: 1741 в Южной Корее, 1: 3790 в Тайване. На Среднем Востоке - в Израиле 1: 3239 [8-10].

Эпидемиологические данные следует интерпретировать с осторожностью из-за различий в диагностических критериях и в методологии исследований. В основном это ретроспективные и одноцентровые исследования, большинство выполнено в 1990 - 2000 гг., меньше - после 2010 г. [9]. В национальном эпидемиологическом исследовании в Южной Корее частота ПКМП определена как 1:1741 [11]. Регистровое многоцентровое исследование ПКМП в Нигерии (PEACE) выявило выраженные различия в частоте заболевания в 7 районах Нигерии: от 1:96 в Северо-Западном районе до 1:1350 в Южном районе. Продолжающееся по всему миру исследование ПКМП в EURObservational Programm (EORP) позволит получить более точные эпидемиологические данные из разных регионов и стран [1].

Современная сосудисто-гормональная теория патогенеза ПКМП

Этиология ПКМП неизвестна, однако считается, что это сосудистое заболевание, пусковым механизмом которого является секреция гипофизом и плацентой сильнодействующих антиангиогенных веществ на поздних сроках беременности и в раннем послеродовом периоде. Сосудистые изменения индуцируют кардиомиопатию у женщин с исходной предрасположенностью к ПКМП, в том

числе генетической. Эта гипотеза описывается, как комбинированная модель «двух ударов» (two hit) – сочетание ангиогенного дисбаланса и предрасположенности [12,13]. Ранее изученные возможные патогенетические механизмы – вирусные инфекции, воспаление, аутоиммунная реакция, патологические реакция на гемодинамический стресс, низкий уровень селена – не проясняли сроков развития ПКМП и причины восстановления сердечной функции у большинства больных, но они так же, как и генетический фактор, могут участвовать в развитии ПКМП.

В конце беременности и в раннем послеродовом периоде передней долей гипофиза секреторится гормон пролактин массой 23 кДа, участвующий в ангиогенезе и обладающий как прямым (стимулирование пролиферации клеток эндотелия), так и опосредованным действием, влияя на выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

При беременности снижается антиоксидантная защита, и усиленный окислительный стресс стимулирует выделение лизосомального фермента катепсина D, который расщепляет полноразмерный пролактин на фрагмент с массой 16 кДа, обладающий противоположным пролактину действием. Он вызывает повреждение эндотелия, а также опосредованно через микроРНК-146a¹ приводит к нарушению обмена веществ в кардиомиоците и его апоптозу. У женщин с ПКМП отмечается значительное повышение микроРНК-146a, а также повышение концентрации активированного катепсина D, пролактина и его субфрагмента. То есть каскад «пролактин-катепсин D-субфрагмент пролактин 16 кДа-микроРНК-146a» запускает развитие потенциально обратимой сердечной дисфункции. На этом основано успешное специфическое лечение больных ПКМП бромкриптином – препаратом, который блокирует выделение пролактина гипофизом и тем самым предотвращает запуск данного каскада, т. о. функция миокарда может быть восстановлена [2, 15, 16].

Второй сильный антиангиогенный фактор – растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1) секреторится плацентой на поздних сроках беременности. sFlt-1 является ингибитором VEGF и плацентарного фактора роста (PlGF) и ассоциируется с системным ангиогенным дисбалансом и преэклампсией (ПЭ). Доказано, что sFlt-1 играет важную роль в развитии ПЭ.

¹Проллактин 16 кДа индуцирует эндотелиальные клетки для «упаковки» микроРНК-146a в экзосомы – инкапсулированные липидные микрочастицы, которые секреторятся в кровотоки и затем поглощаются кардиомиоцитом, там микроРНК-146a подавляет путь нейрегулина/ErbB, что способствует апоптозу кардиомиоцита.

У женщин с ПКМП обнаружено значительное повышение уровня sFlt-1, который коррелирует с тяжестью СН по NYHA, а также с многоплодной беременностью и ПЭ, являющимися факторами риска развития ПКМП. А. Mebazaa et al. в исследовании 83 больных ПКМП в сравнении со здоровыми роженицами и сопоставимыми по возрасту больными с острой СН определяли концентрации sFlt-1, PlGF, релаксина-2² в плазме, а также в биопсийном материале миокарда и подтвердили роль ангиогенного дисбаланса в развитии ПКМП. Промонстрировано структурное ремоделирование миокардиальных капилляров при ПКМП, что предполагает повреждение эндотелия и нарушения микроциркуляции.

Таким образом, роль ангиогенного дисбаланса в развитии ПКМП не вызывает сомнений [17].

В эксперименте на мышах с моделью ПКМП обнаружена сосудистая дисфункция, вызванная активацией sFlt-1, что приводит к ПКМП с тяжелым нарушением сердечной функции. При этом проангиогенная монотерапия как рекомбинантным VEGF, так и бромкриптином была малоэффективна, но их комбинация способствовала выздоровлению [18].

Генетическая предрасположенность

В последние годы появилось много сообщений, свидетельствующих о роли генетической предрасположенности к ПКМП. Тот факт, что болезнь наиболее часто встречается в определенных регионах мира, например на Гаити, в Нигерии, предполагает генетический вклад в ее этиологию. Возможное объяснение большей частоты ПКМП в этих районах средовыми особенностями, в том числе экономическими, неубедительно, поскольку высокая частота ПКМП сохраняется и у афроамериканок. В двух сравнительно недавно проведенных в США исследованиях ПКМП половину случаев болезни составили афроамериканки, хотя их доля в общей популяции всего 15 %, оказалось, что частота ПКМП у них в 3-4 раза выше по сравнению с таковой у белых женщин, самая низкая заболеваемость ПКМП была выявлена у латиноамериканок. Относительный риск развития ПКМП у афроамериканок приблизительно в 16 раз выше, чем у представительных других рас. Напротив, частота ПКМП у латиноамериканок, азиаток, жительниц тихоокеанских островов значительно ниже, чем не только у афроамериканок, но и белых женщин в США [19, 20].

²Релаксин-2 – белок, который первоначально расценивался как репродуктивный гормон, участвует в почечной регуляции и материнской гемодинамике. Хорошо известен его аналог препарат Serelaxin, используемый для лечения ОСН.



Рисунок. Факторы риска перипартальной кардиомиопатии.

Причины различия в заболеваемости, особенно внутри регионов, остаются неизвестными, но, вероятно, связаны со средовыми и генетическими факторами [21]. Так, в настоящее время на основании полногеномного анализа (GWAS) установлено, что предки современных афроамериканцев являются выходцами из Западной и Центральной Африки (современная Нигерия, ЦАР), для чернокожих жителей Латинской Америки характерны южно-африканские и восточно-африканские корни (современная ЮАР) [22].

Кроме того, во многих исследованиях продемонстрирован семейный характер болезни [23, 24], а также сочетание в одной семье случаев ПКМП и ДКМП [23].

А. Morales и соавт. провели систематический поиск в генетической базе данных ДКМП: из 4110 женщин (520 семей) 45 соответствовали диагностическим критериям ПКМП или БАКМП [25]. Около 15 - 20% больных ПКМП являются носителями мутаций в генах, ассоциированных с КМП: *TTN*, *MYH7*, *MYBPC3*, *LMNA*, *SCN5A*. Рассматривается вопрос о проведении при ПКМП генетического тестирования, особенно у пациенток с семейным анамнезом КМП [2].

Факторы риска ПКМП

Документированы вносящие вклад в развитие СН традиционные факторы риска (ФР) — артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, ожирение, а также специфические, связанные с беременностью, главными из которых являются

гестационная гипертензия и ПЭ [11, 26 - 30]. Возраст беременных старше 30 лет увеличивает риск развития ПКМП [19]. В общенациональном популяционном исследовании заболеваемости и исходов ПКМП в США (34 219 случаев ПКМП по анализу стационарных историй болезни женщин в возрасте от 15 до 54 лет за 2004 - 2011 гг.) частота ПКМП среди женщин в возрасте 20-29 лет составила 1:1200 новорожденных, 1:790 среди женщин в возрасте 30-39 лет и 1:270 в возрастной группе 40-54 г. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были анемия (30.5%), хроническая гипертензия (30.3%), водно-электролитные расстройства (21.3%), ожирение (13.9%), хронические заболевания легких (11.6%), ПЭ (11.3%) и сахарный диабет (7.9%). Повторнородящими были только 0.3% женщин [19]. Также к ФР относятся многоплодная беременность, повторные беременности, искусственное оплодотворение, длительное использование токолитических препаратов (бета-адреномиметиков) с целью сохранения беременности, дефицит питания, африканское происхождение [1, 15]. Женщины африканского происхождения заболевают в более молодом возрасте, течение болезни и прогноз у них хуже, чем у белых, латиноамериканок или азиаток [31,32].

Наиболее доказанные факторы риска представлены на рис. 1. В недавно завершившемся многоцентровом контролируемом регистровом исследовании PEACE в Нигерии, в которое были включены 406 больных ПКМП и 99 здоровых женщин, при многофакторном анализе были выявлены

ны независимые ФР ПКМП: ПЭ, дефицит питания (ИМТ <18.5 кг/м²), недостаток общего образования, безработица, возраст моложе 20 лет. В ряде работ, повторные беременности (многорожавшие) рассматривались как ФР ПКМП, однако это заключение не подтвердилось [30], что совпадает с данными американского [19] и южно-корейского популяционных исследований [11], а также с данными небольшого ретроспективного израильского исследования [33]. В двух последних первая беременность выступала ФР ПКМП, как и многоплодная беременность. Описанные ранее ФР — дефицит селена, употребление озерной каменной соли и нагревание тела с положением на глиняные ложки с подогревом снизу огнем для усиления образования грудного молока [31] — в исследовании PEASE не подтвердились.

Предикторы неблагоприятного исхода

Особенностью и основным отличием ПКМП от других КМП является, помимо ее связи с беременностью, два варианта течения болезни. Первый — злокачественный, более редкий (встречается менее чем у 25% больных), протекает, как и ДКМП, с прогрессированием СН и требует имплантации МУВК, чаще механического левого желудочка, реже бивентрикулярной поддержки или трансплантации сердца. Второй вариант характеризуется спонтанным частичным или полным восстановлением функции левого желудочка, вплоть до выздоровления. Обычно у 23–66% больных ПКМП восстановление функции происходит в первые 3 – 6 мес после родов, но описаны и более поздние сроки — до 2 лет и более [3,4]. Сроки восстановления заметно варьируют в разных исследованиях, во многом это объясняется различиями в их методологии и в диагностических критериях. Так, критерием восстановления в одних исследованиях является фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) > 45% , в других > 50%. Учитывая редкую распространенность заболевания, большая часть сведений получена из ретроспективных и регистровых исследований, однако проспективных исследований с достаточным количеством больных мало. Однако основные различия в прогнозе заболевания связаны с географическим районом, социально-экономическими условиями и этнической принадлежностью больных ПКМП [9]. Систолическая функция ЛЖ восстанавливается в течение первых 6 мес у 46 – 63% больных ПКМП в Японии, Китае, Германии, США [15, 26, 34–36]. В Южной Африке, Нигерии, Пакистане и Турции выздоровление к этому сроку наступает только в 21–36% случаев [9, 37 –39].

В большинстве проведенных исследований изучалось клиническое течение ПКМП в течение 6 мес или года и лишь в немногих — в течение нескольких лет или десятилетий, в связи с чем достоверная информация по долгосрочному прогнозу: восстановлению сердечной функции и по 5 - и 10 - летней выживаемости отсутствует. Нет также репрезентативных данных по долгосрочному прогнозу у пациенток с МУВК или после трансплантации сердца, большинство сведений получено из небольших одноцентровых исследований [40].

ФВЛЖ <30% и конечно-диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ) >6 см указывают на неблагоприятный прогноз и часто на необходимость механической поддержки и/или трансплантации сердца. Эти значения были получены в проспективном многоцентровом исследовании IPAC (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy) выживаемости и предикторов неблагоприятного прогноза у больных ПКМП, проведенном в 30 центрах США с 2009 по 2012 г. Всего с помощью раннего эхокардиографического скрининга включено 100 больных ПКМП, у которых заболевание развилось в течение 13 нед после родов. Больные получали оптимальную терапию СН (88% — бета-адреноблокаторы и 81% — ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина) и наблюдались в течение 1 года. При однофакторном анализе предикторами восстановления ФВЛЖ были: ФВЛЖ в начале заболевания, ремоделирование ЛЖ — конечно-диастолический размер (КДРЛЖ), раса, индекс массы тела (ИМТ) и время начала заболевания. Кормление грудью и наличие семейного анамнеза КМП не продемонстрировали корреляции с восстановлением функции ЛЖ. Многоплодная беременность, возраст, уровень артериального давления (АД), класс СН по NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) не показали достоверного влияния на восстановление ФВЛЖ через 12 мес. Многофакторный анализ выявил два независимых предиктора — черную расу и низкую исходную ФВЛЖ. Сочетание исходно низкой ФВЛЖ и увеличения КДРЛЖ — самый сильный предиктор неблагоприятного прогноза у больных ПКМП [36]. Напротив, ФВ >30% ассоциируется с лучшим восстановлением функции ЛЖ [15, 41].

Лишь единичные исследования не выявили эту закономерность. Так, в ретроспективном исследовании 55 больных ПКМП при наблюдении в течение 43 мес от постановки диагноза было показано, что исходная ФВ не влияла на дальнейшее восстановление левожелудочковой функции, только КДРЛЖ > 5.6 см, наличие тромба ЛЖ и африканская раса влияли на прогноз [42].

Еще одним независимым предиктором прогноза больных ПКМП является исходная **систолическая дисфункция правого желудочка**. В исследовании IPAC фракция изменения площади ПЖ (FAC, Fractional Area Change), коррелирующая с фракцией выброса ПЖ по данным МРТ, была независимым предиктором восстановления ЛЖ и неблагоприятных клинических событий у пациентов с ППКМ. Исходно низкая FAC, повышенные конечно-диастолическая, конечно-систолическая площадь ПЖ и низкая продольная деформация ПЖ – сильные предикторы неполного восстановления левожелудочковой функции [8, 43, 44].

Оценка глобальной продольной и циркулярной систолической деформации (ГПСД и ГЦСД) методом спекл-трекинг ЭхоКГ показала достоверную корреляцию значительного исходного **снижения показателей систолической деформации** с неблагоприятным течением ПКМП (включая смерть, имплантацию МУВК и сохраняющуюся стойкую дисфункцию ЛЖ). Т.е. оценка этих параметров в дополнение к ФВЛЖ имеет прогностическую ценность [45]. Это нашло подтверждение в исследовании по применению спекл-трекинг ЭхоКГ у беременных с ДКМП и БАКМП, в котором отмечалось достоверно более глубокое снижение ГПСД и скорости ГПСД у беременных с ДКМП, что закономерно отражает разницу в тяжести этих заболеваний [46].

Возможности рутинной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием (выявление зон фиброза миокарда, отека и воспалительной инфильтрации миокарда) в определении прогноза ПКМП, в отличие от ДКМП и миокардита, неясны. Полученные данные по наличию и степени распространенности позднего усиления гадолиниевого контраста не согласуются с клиническим выздоровлением и полным восстановлением ФВЛЖ в течение 6 мес [44,47]. Однако применение T1- и T2- картирования продемонстрировало корреляцию исходно высоких T1, T2 и **фракции внеклеточного объема (ESV)** с плохим прогнозом и определили ESV независимым предиктором восстановления функции ЛЖ при ПКМП [48].

Несмотря на то что, в отличие от ДКМП, при ПКМП реже возникают серьезные нарушения ритма и проводимости, риск внезапной сердечной смерти (ВСС) составляет 25–39% от всех летальных исходов.

Положительный зубец T в отведении aVR рассматривается как новый предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ПКМП и ассоциируется с сохраняющейся систолической дисфункцией ЛЖ, аритмиями и летальностью от сердечно-сосудистых осложнений [49].

При анализе данных регистра EORP, полученных на момент включения 411 больных ПКМП, у 50% из них отмечалось удлинение скорректированного QT- интервала (QT_c), также была установлена взаимосвязь широкого QRS и/или БЛНПГ с КДРЛЖ > 53 мм, но только **синусовая тахикардия** ассоциировалась с ФВЛЖ <35% [50]. Комплекс QRS при ПКМП обычно узкий (<110 мс). В исследовании W.Li и соавт. ретроспективный анализ, проведенный у 71 больной ПКМП, выявил удлинение QT_c у 47% больных, но не выявил удлинения QRS >120 мс ни в одном случае [34].

Есть данные одного проспективного исследования, в котором было показано, что **удлинение QT_c >460 мс** на исходной ЭКГ является независимым предиктором неблагоприятного долгосрочного прогноза при ПКМП [49].

Фрагментированный комплекс QRS (fQRS) у пациентов с ПКМП также рассматривается как предиктор неблагоприятного прогноза и может помочь в идентификации пациентов высокого риска [51].

E. Libhaber и соавт. (ЮАР) в проспективном одноцентровом 6 – месячном исследовании 206 больных ПКМП выявили, что, помимо размера ЛЖ и ФВЛЖ, независимыми предикторами комбинированного неблагоприятного прогноза (смерть, ФВЛЖ <35%, СН III/IV ФК по NYHA) явились: исходные **систолическое артериальное давление (САД) <110 мм. рт. ст. и частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 100 ударов** в минуту [52].

Поскольку синусовая тахикардия связана с неблагоприятным исходом при ППКМ, в послеродовом периоде некормлящим женщинам с ПКМП, особенно при артериальной гипотонии, по-видимому, может быть назначена терапия ивабрадином [53], однако доказательства его эффективности ограничены одним ретроспективным наблюдательным исследованием [54].

Хорошо известно, что пациенты с тяжелым нарушением систолической функции (ФВЛЖ <35%) имеют высокий риск ВСС, в связи с чем им показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Однако, учитывая возможное восстановление функции левого желудочка при ППКМ и молодой возраст больных, ранняя имплантация ИКД при ПКМП неоправдана, и вопрос об ИКД должен решаться в более поздние сроки [53].

Восстановление функции сердца у женщин африканского происхождения с ПКМП происходит значительно медленнее, чем у женщин других рас, также у них выше летальность и необходимость в трансплантации сердца, эти данные базируются на результатах многочисленных исследований ПКМП. **Африканское происхождение** является

независимым предиктором неблагоприятного исхода [36].

Большую роль в прогнозе ПКМП играют сроки развития заболевания. В крупнейшем ретроспективном популяционном исследовании ПКМП в Азии, (Тайвань, с 1997 по 2011 г., 925 больных ПКМП) были расширены временные границы диагностических критериев. Недостатком исследования являлось отсутствие оценки ФВЛЖ. В зависимости от сроков развития СН были проанализированы 3 группы больных. Ранняя группа (9.5% больных): с 1-го по 8-й месяц беременности; традиционная группа (80% больных): СН развилась за 1 месяц до и в течение 5 мес после родов, чаще в 1-й мес после родов и поздняя группа (10%): развитие СН с 6 – го по 12 – й месяц послеродового периода. Клиническое течение и прогноз в поздней группе были значительно хуже: одногодичная летальность достоверно превосходила летальность, как в ранней, так и в традиционной группе и составила 15.8 % по сравнению с 3.4 и 7.3% соответственно. Летальность в ранней и традиционной группе достоверно не различалась [55].

Полученные данные сопоставимы с результатами исследования IPAC, в котором у женщин с более поздним (через 6 нед после родов) началом ПКМП отмечалось достоверно худшее восстановление систолической функции ЛЖ по сравнению с группой с ранним началом заболевания. При этом средние значения ФВЛЖ на момент начала исследования у них были одинаковы. Так, у большинства женщин, включенных в исследование в первые несколько недель после родов, систолическая функция ЛЖ восстановилась рано и уже через 2 мес в среднем составляла 48%, полностью восстановилась к 6 -му месяцу - 53%, к 12-му месяцу после родов составила 55%. При более позднем начале средние значения ФВЛЖ на 6-м и 12-м месяце были достоверно ниже и составляли 47 и 49% соответственно [36]. Одногодичная летальность по сердечно-сосудистым исходам была сопоставима с данными, полученными в исследовании IPAC.

Таким образом сроки развития ПКМП определяют прогноз заболевания, более **позднее начало заболевания** (срок от родов до клинических проявлений) является предиктором неблагоприятного прогноза.

Также в азиатском исследовании было установлено, что данные о распространенности ПКМП в Тайване были сопоставимы с таковыми у американок азиатского происхождения в США, что указывает на генетическую предрасположенность к заболеванию [55]

Еще одним фактором, влияющим на исход болезни, является **артериальная гипертензия** (АГ).

Исследования в разных странах – Германии [15], Японии [26], Дании [56], Швеции [57] обнаружили закономерность – более высокую частоту восстановления функции ЛЖ у женщин в случае сочетания ПКМП с АГ и ПЭ, это нашло подтверждение и у афроамериканок [58], однако в исследовании IPAC в США [36] и в исследовании, проведенном в Китае [34], таких данных не получено. Связь АГ/ ПЭ с ПКМП изучалась во многих исследованиях, высказывалось предположение, что при беременности СН, расцененная как следствие АГ/ПЭ, – это развитие ПКМП в сочетании с любой формой гипертензии (хронической, гестационной, ПЭ) и ПКМП и ПЭ могут представлять собой спектр одного и того же заболевания, так как, по последним данным, возможно, имеют общий патофизиологический механизм развития [18]. Но у большинства пациентов с ПЭ не отмечается снижение ФВЛЖ, напротив, по сравнению со здоровыми беременными у них может отмечаться увеличение сократимости, гипертрофия ЛЖ, увеличение ударного объема и сердечного выброса [59]. N. Ntusi и соавт. в исследовании СН, ассоциированной с беременностью, выявили различия и в сроках развития СН. При гипертензии СН развивается в дородовом периоде, при ПКМП – преимущественно в послеродовом периоде. Также заболевания различаются по клиническим, эхокардиографическим признакам и прогнозу заболевания. Авторы предположили, что наличие АГ при ассоциированной с беременностью СН, возможно, ставит под сомнение диагноз ПКМП [60].

Несмотря на различия в трактовке, многие авторы считают, что наличие АГ у больных ПКМП положительно влияет на восстановление сердечной функции. Таким образом, сопутствующую артериальную гипертензию следует учитывать при определении прогноза ПКМП.

Семейный анамнез КМП или внезапной смерти (ВС), **наличие мутаций TTN**, вероятно, также могут рассматриваться в качестве предиктора неблагоприятного исхода ПКМП. В исследовании Van Spaendonck-Zwarts и соавт., включавшем 90 семей с ДКМП в 5 семьях 10 больных отвечали критериям ПКМП, и была обнаружена мутация *TNCC1*, кодирующего сердечный тропонин. Скрининг родственников 1-й степени родства 3 пациенток с ПКМП у которых полное выздоровление не наступило, выявил недиагностированные случаи ДКМП во всех 3 семьях. Но, возможно, ПКМП явилась ранним проявлением семейной ДКМП (СДКМП) [61]. Секвенирование 48 генов, ассоциированных с СДКМП, выявило высокую долю мутаций *TTN*, также были обнаружены мутации в *BAG3*, *TNNC1* и *MYH7*. Изучение клинических характеристик пациентов вы-

Обзор диагностических и прогностических биомаркеров перипартальной кардиомиопатии

Гормоны лактации	Дисфункция кардиомиоцита	Эндотелиальная дисфункция	Ремоделирование сердца
PRL	BNP	микроРНК-146a	TGF- β
16KDa-PRL	NT-proBNP	sFlt1	MMP-2
	cTnT	sFlt1/ PLGF	sST2
	Катепсин D	OxLDL	Fas/Apo1
		MR-proADM	TNF- α
		Релаксин-2	IL-6
			IL-4
			INF- γ

Диагностика
 Оценка прогноза
 Диагностика и оценка прогноза

Примечание. *PRL* – пролактин полноразмерный 24-kDa; *16KDa-PRL* – пролактин 16-kDa; *Apo1* – апоптозный антиген 1; *BNP* – мозговой натрийуретический пептид; *cTnT* – сердечный тропонин Т; *INF- γ* – интерферон γ ; *IL* – интерлейкин; *MMP-2* – матриксная металлопротеиназа 2; *MR-proADM*, – среднерегиональный участок молекулы проадреномедуллина; *NT-proBNP* – неактивный предшественник мозгового натрийуретического пептида; *OxLDL* – окисленные липопротеиды низкой плотности; *PLGF* – плацентарный фактор роста; *sFlt1* – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1; *sST2* – растворимая форма белка ST2; *TGF- β* – трансформирующий фактор роста β ; *TNF- α* – фактор некроза опухоли. По F. Azibani & K. Sliwa. *Peripartum Cardiomyopathy: an Update. Current Heart Failure Reports (2018) 15:297–306.*

явило тенденцию к неблагоприятному течению ПКМП при мутациях *TTN* [62]. Позднее исследование по секвенированию 43 генов, ассоциированных с ДКМП, у 172 женщин с ПКМП выявило 23 редких усеченных варианта мутации 8 генов, 65% из них относились к усеченному *TTN*. Наличие усеченных *TTN* достоверно коррелировало с более низкой фракцией выброса через 1 год наблюдения [63]. В исследовании 115 больных ПКМП у 19 (16.5%) был выявлен семейный анамнез КМП (ДКМП, ПКМП, ВС, аритмии у родственников первой линии), исходная ФВ у них составляла 25 ± 6 %. Уровень восстановления функции ЛЖ у них не отличался от такового у больных без семейного анамнеза КМП, но троем (18%) потребовалась трансплантация, что в 3 раза (но недостоверно) превышало частоту трансплантаций в группе без семейного анамнеза и что предполагало их невосприимчивость к медикаментозной терапии и более тяжелое течение заболевания [15].

Анамнез ПКМП является грозным предиктором рецидива ПКМП и летального исхода при следующей беременности, о чем свидетельству-

ют немногочисленные, но убедительные данные [2].

Также неизвестно, когда и стоит ли прекращать лечение СН у выздоровевших женщин, так как имеются данные о спонтанном ухудшении сердечной функции после первоначального полного ее восстановления [64]. Нужно оценивать не только главный на сегодняшний день предиктор – исходно низкую ФВ и ремоделирование ЛЖ, а совокупность всех прогностических факторов, чтобы избежать рецидива заболевания, а также преждевременной ИКД, МУВК, трансплантации сердца.

Биомаркеры

В исследованиях, проведенных в Африке, получена взаимосвязь **низких значений общего холестерина (ОХ)** с увеличенным размером ЛЖ и более низкой ФВЛЖ. Уровень *ОХ* коррелировал с восстановлением функции ЛЖ. Низкий *ОХ* являлся независимым предиктором неблагоприятного прогноза в исследовании у 176 пациентов ПКМП в ЮАР [37].

В ретроспективном исследовании 71 случая ПКМП W. Li и соавт. определили, что **повышение**

натрийуретического пептида (BNP) в плазме >1860 пг/мл является независимым предиктором неблагоприятного исхода [15], однако в настоящее время прогностическая ценность BNP, как и тропонина, до конца не ясна [2].

Биомаркеры, протестированные для оценки шестимесячного прогноза ПКМП, представлены в таблице [65].

Более **высокий исходно уровень sFlt1** связан с более тяжелым клиническим течением и серьезными неблагоприятными событиями. Окисленные липопротеиды низкой плотности (маркеры усиленного окислительного стресса) и гамма - интерферон значительно снижаются при улучшении левожелудочковой функции и предлагаются для оценки прогрессирования заболевания. Исходный сывороточный Fas / Apo1 не коррелирует с улучшением сердечной функции у пациентов через 6 мес, но может быть полезен в прогнозировании летального исхода. Тропонин сTnT и релаксин -2, возможно, являются предикторами восстановления ЛЖ ФВ, но эти данные противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, ПКМП - особое заболевание, требующее не только предельно ранней диагностики и активного лечения, но и взаимодействия акушеров-гинекологов, кардиологов и кардиохирургов. Мультидисциплинарный подход к ведению больных ПКМП предполагает дальнейшее улучшение прогноза и достижение полного выздоровления у большинства женщин с данной формой кардиомиопатии.

Конфликт интересов отсутствует

Литература

1. Sliwa K. 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 // *European journal of heart failure*. — 2017. — V. 19. — №. 9. — P. 1131-1141.
2. Bauersachs J. 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 // *European journal of heart failure*. — 2019. — V. 21. — №. 7. — P. 827-843.
3. Cruz M. O., Briller J., Hibbard J. U. New insights in peripartum cardiomyopathy // *Obstet Gynecol Clin N Am*. — 2018. — V. 45. — P. 281-298.
4. Modi K. A. et al. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States // *American journal of obstetrics and gynecology*. — 2009. — V. 201. — №. 2. — P. 171. e1-171. e5
5. Sliwa K. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy // *European journal of heart failure*. — 2010. — V. 12. — №. 8. — P. 767-778. doi: 10.1093/eurjhf/hfq120

6. Elkayam U. et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation // *Circulation*. — 2005. — V. 111. — №. 16. — P. 2050-2055.
7. Citro R. et al. Takotsubo syndrome after cesarean section: rare but possible // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2018. — V. 71. — №. 16. — P. 1838-1839. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.035
8. Karaye K. M. et al. Incidence, clinical characteristics, and risk factors of peripartum cardiomyopathy in Nigeria: results from the PEACE Registry // *ESC heart failure*. — 2020. — V. 7. — №. 1. — P. 236-244. doi: 10.1002/ehf2.12562
9. Isogai T., Kamiya C. A. Worldwide incidence of peripartum cardiomyopathy and overall maternal mortality // *International heart journal*. — 2019. — V. 60. — №. 3. — P. 503-511.
10. Kezerle L. et al. A Population-based Study of Peripartum Cardiomyopathy in Southern Israel: Are Bedouin Women a New High-risk Group? // *Rambam Maimonides medical journal*. — 2018. — V. 9. — №. 2.
11. Lee S. et al. Incidence, risk factors, and clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in South Korea // *Circulation: Heart Failure*. — 2018. — V. 11. — №. 4. — P. e004134
12. Arany Z. Understanding peripartum cardiomyopathy // *Annual review of medicine*. — 2018. — V. 69. — P. 165-176.
13. Honigberg M. C., Givertz M. M. Peripartum cardiomyopathy // *Bmj*. — 2019. — V. 364. — P. k5287
14. Hilfiker-Kleiner D., Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy // *Nature reviews cardiology*. — 2014. — V. 11. — №. 6. — P. 364-370
15. Haghikia A. et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy // *Basic research in cardiology*. — 2013. — V. 108. — №. 4. — P. 366. doi: 10.1007/s00395-013-0366-9
16. Курбанов П. Д. и др. Влияние бромокриптина на клинические и лабораторные показатели у больных с перипартальной кардиомиопатией // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — №. 6. — С. 58-62 [Kurbanov RD, Mirzarakhimova ST, Abdullaev TA, Tsoy IA. [The Effect of Bromocriptine on Clinical and Laboratory Parameters in Patients With Peripartum Cardiomyopathy]. *Kardiologia*. — 2020 — V. 60. — №. 6. — P. 58-62. In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n984.
17. Mebazaa A. et al. Imbalanced angiogenesis in peripartum cardiomyopathy diagnostic value of placenta growth factor // *Circulation Journal*. — 2017. — P. CJ-16-1193
18. Patten I. S. et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy // *Nature*. — 2012. — V. 485. — №. 7398. — P. 333-338
19. Kolte D. et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population based study // *Journal of the American Heart Association*. — 2014. — V. 3. — №. 3. — P. e001056
20. Gentry M. et al. "African-American women have a higher risk for developing peripartum cardiomyopathy." *Journal of the American College of Cardiology* 55 7 (2010): 654-659.
21. Karaye K. M., Habib A. G., Sliwa K. Epidemiology of Peripartum Cardiomyopathy in Africa // *International Cardiovascular Forum Journal*. — 2018. — V. 15. — P. 6-11.
22. Gouveia M. H. et al. Origins, Admixture Dynamics, and Homogenization of the African Gene Pool in the Americas // *Molecular Biology and Evolution*. — 2020. — V. 37. — №. 6. — P. 1647-1656
23. Fett J.D., Sundstrom J.B., Etta King M. et al. Mother-daughter peripartum cardiomyopathy // *International journal of cardiology*. — 2002. — V. 86. — №. 2. — P. 331-332.
24. Baruteau A. E. et al. Can peripartum cardiomyopathy be familial? // *International journal of cardiology*. — 2009. — V. 137. — №. 2. — P. 183-185
25. Morales A. et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy // *Circulation*. —

2010. — V. 121. — №. 20. — P. 2176–2182. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931220
26. Kamiya C. A. et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders // *Circulation Journal*. — 2011. — P. 1105251244–1105251244.
27. Bello N., Rendon I. S. H., Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2013. — V. 62. — №. 18. — P. 1715–1723 doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.717
28. Behrens I. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and peripartum cardiomyopathy: a nationwide cohort study // *PLoS one*. — 2019. — V. 14. — №. 2. — P. e0211857–e0211857.
29. Parikh P., Blauwet L. Peripartum Cardiomyopathy and Preeclampsia: Overlapping Diseases of Pregnancy // *Current Hypertension Reports*. — 2018. — V. 20. — №. 8. — P. 1–8
30. Malhamé I. et al. Peripartum cardiomyopathy with co-incident preeclampsia: A cohort study of clinical risk factors and outcomes among commercially insured women // *Pregnancy hypertension*. — 2019. — V. 17. — P. 82–88
31. Goland S. et al. Differences in clinical profile of African-American women with peripartum cardiomyopathy in the United States // *Journal of cardiac failure*. — 2013. — V. 19. — №. 4. — P. 214–218
32. rizarry O. C. et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy Between African American and Non-African American Women // *JAMA cardiology*. — 2017. — V. 2. — №. 11. — P. 1256–1260
33. Shani, Hagit, et al. «Peripartum cardiomyopathy—risk factors, characteristics and long-term follow-up.» *Journal of Perinatal Medicine* 43.1 (2015): 95–101. doi: 10.1515/jpm-2014-0086
34. Li W., Li H., Long Y. Clinical characteristics and long-term predictors of persistent left ventricular systolic dysfunction in peripartum cardiomyopathy // *Canadian Journal of Cardiology*. — 2016. — V. 32. — №. 3. — P. 362–368.
35. Cooper L. T. et al. Myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy: prospective comparison with recent onset cardiomyopathy in men and nonperipartum women // *Journal of cardiac failure*. — 2012. — V. 18. — №. 1. — P. 28–33.)
36. McNamara D. M. et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy) // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2015. — V. 66. — №. 8. — P. 905–914.
37. Blauwet L. A. et al. Predictors of outcome in 176 South African patients with peripartum cardiomyopathy // *Heart*. — 2013. — V. 99. — №. 5. — P. 308–313.
38. Karaye K. M., Lindmark K., Henein M. Y. One year survival in Nigerians with peripartum cardiomyopathy // *Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association*. — 2016. — V. 17. — №. 2. — P. 55.
39. Duran N. et al. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. — 2008. — V. 101. — №. 2. — P. 137–140. doi:10.1016/j.ijgo.2007.11.007
40. Loyaga-Rendon R. Y. et al. Outcomes of patients with peripartum cardiomyopathy who received mechanical circulatory support: data from the interagency registry for mechanically assisted circulatory support // *Circulation: Heart Failure*. — 2014. — V. 7. — №. 2. — P. 300–309.
41. Goland S. et al. Evaluation of the clinical relevance of baseline left ventricular ejection fraction as a predictor of recovery or persistence of severe dysfunction in women in the United States with peripartum cardiomyopathy // *Journal of cardiac failure*. — 2011. — V. 17. — №. 5. — P. 426–430.
42. Amos A. M., Jaber W. A., Russell S. D. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary // *American heart journal*. — 2006. — V. 152. — №. 3. — P. 509–513. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.008
43. Blauwet L. A. et al. Right ventricular function in peripartum cardiomyopathy at presentation is associated with subsequent left ventricular recovery and clinical outcomes // *Circulation: Heart Failure*. — 2016. — V. 9. — №. 5. — P. e002756.
44. Haghikia A, et al. Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study. *ESC Heart Fail*. 2015; 2:139–149
45. Sugahara M. et al. Global Left Ventricular Strain at Presentation Is Associated with Subsequent Recovery in Patients with Peripartum Cardiomyopathy // *Journal of the American Society of Echocardiography*. — 2019. — V. 32. — №. 12. — P. 1565–1573
46. Дорошенко Д. А. и др. Диагностические аспекты спекл-трекинга-эхокардиографии у беременных с синдромом дилатационной кардиомиопатии // *Медицинский совет*. — 2016. — №. 5. — С. 128–130 [Doroshenko D.A et al. Diagnostic aspects of speckle tracking echocardiography in pregnant women with dilated cardiomyopathy syndrome // *Medical Council*. — 2016. — №. 5. — P. 128–130. In Russian].
47. Schelbert E. B. et al. Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance is uncommon in peripartum cardiomyopathy // *Journal of the American Heart Association*. — 2017. — V. 6. — №. 4. — P. e005472. doi: 10.1161/JAHA.117.005472
48. Liang Y. D. et al. Left ventricular function recovery in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study by myocardial T1 and T2 mapping // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. — 2020. — V. 22. — №. 1. — P. 2. doi: 10.1186/s12968-019-0590-z
49. Hoevelmann J. et al. Detection and management of arrhythmias in peripartum cardiomyopathy // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. — 2020. — V. 10. — №. 2. — P. 325
50. Mbakwem A. C. et al. 2371 Electrocardiographic features and their echocardiographic correlates in peripartum cardiomyopathy based on the EURObservational registry on PPCM // *European Heart Journal*. — 2019. — V. 40. — №. Supplement 1. — P. ehz748. 0138
51. Tekin Tak B. et al. Fragmented QRS as a candidate marker for left ventricular nonrecovery in patients with peripartum cardiomyopathy // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. — 2020. — V. 25. — №. 3. — P. e12708. doi: 10.1111/anec.12708
52. Libhaber E. et al. Low systolic blood pressure and high resting heart rate as predictors of outcome in patients with peripartum cardiomyopathy // *International journal of cardiology*. — 2015. — V. 190. — P. 376–382. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.081
53. Bauersachs J. 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 // *European journal of heart failure*. — 2016. — V. 18. — №. 9. — P. 1096–1105
54. Haghikia A. et al. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: subanalysis of the German PPCM registry // *International journal of Cardiology*. — 2016. — V. 216. — P. 165–167.)
55. Wu V. C. C. et al. Clinical outcomes of peripartum cardiomyopathy: a 15-year nationwide population-based study in Asia // *Medicine*. — 2017. — V. 96. — №. 43. — P. e8374.
56. Ersbll A. S. et al. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population based study of incidence, management and outcome // *European Journal of Heart Failure*. — 2017. — V. 19. — №. 12. — P. 1712–1720.
57. Barasa A. et al. Symptomatic recovery and pharmacological management in a clinical cohort with peripartum cardiomyopathy // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2018. — V. 31. — №. 10. — P. 1342–1349
58. Lindley K. J., Verma A. K., Blauwet L. A. Peripartum cardiomyopathy: progress in understanding the etiology, management,

- and prognosis // *Heart failure clinics*. — 2019. — V. 15. — №. 1. — P. 29-39. doi: 10.1016/j.hfc.2018.08.004.
59. Dennis AT, Castro J, Carr C, Simmons S, Permezel M, Royse C. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia* 2012;67:1105–18.
60. Ntusi N. B. A. et al. Pregnancy-associated heart failure: a comparison of clinical presentation and outcome between hypertensive heart failure of pregnancy and idiopathic peripartum cardiomyopathy // *PloS one*. — 2015. — V. 10. — №. 8. — P. e0133466. doi: 10.1371/journal.pone.0133466
61. Van Spaendonck-Zwarts K. Y. et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy // *Circulation*. — 2010. — V. 121. — №. 20. — P. 2169-2175
62. Van Spaendonck-Zwarts K. Y. et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy // *European heart journal*. — 2014. — V. 35. — №. 32. — P. 2165-2173
63. Ware J. S. et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies // *New England Journal of Medicine*. — 2016. — V. 374. — №. 3. — C. 233-241.]
64. Sliwa K. 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 // *European journal of heart failure*. — 2018. — V. 20. — №. 6. — P. 951-962. doi:10.1002/ejhf.1178
65. Azibani F., Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: an update // *Current Heart Failure Reports*. — 2018. — V. 15. — №. 5. — P. 297-306.