

ГЛАВА 4. ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Е.В. Карелкина, О.М. Моисеева

CHAPTER 4. PULMONARY HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN

Elena V. Karelkina, Olga M. Moiseeva

Легочная гипертензия (ЛГ) – патофизиологический синдром, включающий в себя заболевания различной этиологии и патогенеза, характеризующийся постоянным ростом легочного сосудистого сопротивления, приводящий к прогрессирующему развитию правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖСН) и в итоге к смерти пациентов [1]. ЛГ является одним из серьезных состояний, ассоциированных с высоким уровнем материнской и перинатальной летальности [2, 3], в связи с чем в настоящее время пациенткам с ЛГ рекомендовано избегать беременности, а при возникновении таковой – прерывать ее [4–6]. Физиологические изменения во время беременности часто маскируют клинические проявления ЛГ, в связи с этим клиническая картина ЛГ может быть неспецифичной, а процесс диагностики и лечения представляет определенные трудности, связанные не только с ограничением диагностических возможностей, но и с выбором медикаментозной терапии. Таким образом, наблюдение пациенток с данным диагнозом во время беременности требует высокой настойчивости врача.

Современная медикаментозная терапия ЛГ демонстрирует высокую эффективность в достижении контроля над заболеванием [7] и продлевает ожидаемый срок жизни. С одной стороны, она дает пациенткам с ЛГ возможность задуматься о беременности, с другой стороны, несмотря на обнадеживающие данные об улучшении прогноза, ЛГ по-прежнему остается прогностически неблагоприятным заболеванием, значительно сокращающим продолжительность жизни. В настоящее время в мире отсутствуют единые согласованные подходы к ведению беременных с ЛГ, так как проведение крупных плацебо-контролируемых клинических исследований связано с этическими проблемами. Все доступные рекомендации имеют в основном уровень доказательности C, основаны на опыте экспертов и отдельных центров. Если пациентка с ЛГ проявляет настойчивое желание пролонгировать беременность, то для обеспечения благополучного исхода и улучшения прогноза матери и плода необходимы привлечение мультидисциплинарной бригады и наблюдение в центре, имеющем опыт лечения ЛГ [5, 6].

Легочная гипертензия – гемодинамическое и патофизиологическое состояние

ЛГ является синдромом, ассоциированным с целым спектром различных сердечно-сосудистых (ССЗ) и респираторных заболеваний, и крайне редко представляет собой самостоятельное заболевание, как, например, в случае идиопатической (ИЛАГ) или наследственной легочной артериальной гипертензии. В настоящее время гемодинамическое определение ЛГ претерпевает существенные изменения и определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) в покое > 20 мм рт. ст., измеренного во время процедуры катетеризации правых отделов сердца [6, 9]. Это связано с тем, что результаты исследований последних лет показали увеличение летальности в группе пациентов, находящихся в «серой зоне», т. е. с цифрами среднего ДЛА ≥ 19 мм рт. ст. [6, 11]. Другим важным гемодинамическим параметром, используемым для определения ЛГ, является давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). Таким образом, на основе значений ДЗЛА, легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и сердечного выброса (СВ) в различных сочетаниях выделяют несколько гемодинамических типов ЛГ (табл. 1) [12–14]. Различие между прекапиллярной ЛГ (нормальное ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.) и посткапиллярной ЛГ (повышенное ДЗЛА > 15 мм рт. ст.) принципиально [15]. Тактика лечения этих двух состояний различается: терапия, эффективная при прекапиллярной ЛГ, может привести к развитию неблагоприятных эффектов при посткапиллярной ЛГ, и наоборот. Гемодинамические характеристики типов ЛГ представлены в табл. 1.

Количество заболеваний, сопровождающихся развитием ЛГ, превосходит число гемодинамических вариантов собственно ЛГ. Несмотря на сходное повышение среднего ДЛА и ЛСС в различных клинических группах ЛГ, механизмы развития заболевания, тактика ведения и лечения могут кардинально отличаться. Клиническая классификация ЛГ включает в себя 5 групп, объединенных сходством патофизиологических механизмов, клинических и гемодинамических характеристик, подходов к лечению [6, 8–10] (табл. 2). Последний пересмотр классификации ЛГ, выполненный в 2022 г. (табл. 2),

Таблица 1. Гемодинамические типы легочной гипертензии

Определение	Гемодинамическая характеристика	Клинические группы
ЛГ	Ср. ДЛА > 20 мм рт. ст.	Все варианты ЛГ
Прекапиллярная ЛГ	Ср. ДЛА > 20 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. ЛСС > 2 ед. Вуда	I. ЛАГ. III. ЛГ, связанная с патологией легких и/или гипоксией. IV. ЛГ, связанная с обструкцией ЛА. V. ЛГ неизвестного и/или смешанного генеза
Изолированная посткапиллярная ЛГ	Ср. ДЛА > 20 мм рт. ст. ДЗЛА > 15 мм рт. ст. ЛСС ≤ 2 ед. Вуда	II. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца. V. ЛГ неизвестного и/или смешанного генеза
Комбинированная пост- и прекапиллярная ЛГ	Ср. ДЛА > 20 мм рт. ст. ДЗЛА > 15 мм рт. ст. ЛСС > 2 ед. Вуда	

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ср. ДЛА – среднее давление в легочной артерии; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ЛА – легочная артерия.

представлен в совместных клинических рекомендациях Европейских кардиологического и респираторного обществ (*European Society of Cardiology – ESC; European Respiratory Society – ERS*) [6]. Что касается отечественных клинических рекомендаций по ЛГ, то к настоящему моменту они находятся в процессе утверждения и принципиально не отличаются от европейских. Предыдущая версия Российских клинических рекомендаций по ЛГ датирована 2020 г. [10].

Термины ЛГ и ЛАГ близки по смыслу, и это довольно часто приводит к некоторой путанице как в клинической практике, так и в медицинской литературе. ЛАГ – клиническая группа редких заболеваний (в классификации ЛГ ECS/ERS 2022 г. – 1-я группа; см. табл. 2), характеризующихся наличием прекапиллярной ЛГ, при условии отсутствия других причин для развития прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ при пульмонологических заболеваниях, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и др. Клиническая и гемодинамическая оценка таких пациентов предоставляет важную прогностическую информацию, на основании которой стратифицируются риски и вырабатывается тактика ведения пациента. Прогноз в значительной степени зависит от этиологии ЛАГ [13], а также от функционального класса (ФК) ЛГ по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [16].

Эпидемиология легочной гипертензии при беременности

Истинная распространенность ЛГ в настоящее время не известна. В частности, это связано с тем, что катетеризация правых камер сердца не является простой и рутинной процедурой. С учетом того, что значительную долю пациентов с ЛГ, а особенно ЛАГ составляют женщины детородного возраста [71, 72], можно предположить, что случаи беременности не являются редкими [17, 70]. Согласно базе данных *United Kingdom Obstetrics Surveillance System (UKOSS)*, ЛГ встречается у 1,1 из 100 тыс. беременных [73]. По данным другого регистра (*Nationwide Inpatient Sample of the Healthcare Cost and Utilization Project*), ЛАГ

была ответственна за 1 из 34 046 причин обращения беременных за медицинской помощью и на ее долю приходился 1 случай из 61 538 родов [74].

Физиологические изменения во время беременности

Во время беременности в организме матери происходит ряд физиологических адаптационных изменений, направленных на обеспечение растущих потребностей плода, фактически включается «третий круг кровообращения», и эти изменения у женщин с ЛГ могут привести к развитию ПЖСН (рис. 1). Постепенно увеличиваются объем циркулирующей крови, количество эритроцитов, масса левого желудочка, а также СВ, в то время как общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и системное АД снижаются вследствие сосудорасширяющего действия повышенного уровня прогестерона и эстрогена [20, 21]. Между 28-й и 34-й нед. беременности объем циркулирующей крови достигает максимальных значений, превышающих исходный уровень до беременности на 40–100%, и остается таковым до родоразрешения [21, 22]. В то же время количество красных кровяных клеток возрастает лишь на 25% по сравнению с исходным уровнем, что создает условия для формирования физиологической анемии [21]. СВ постепенно увеличивается в течение I триместра и к концу беременности на 30–50% превышает исходный уровень. В начале беременности это связано с увеличением ударного объема и снижением ОПСС, а на поздних сроках росту СВ способствует увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) – в среднем на 15–20 уд./мин к концу беременности [5, 20].

Механическая компрессия нижней полой вены, вызванная увеличением матки, затрудняет венозный возврат в правый желудочек (ПЖ) [21]. При нормальном течении беременности повышение СВ вплоть до 50% компенсируется за счет снижения ЛСС и, таким образом, не влияет на постнагрузку и функцию ПЖ. Однако данные физиологические изменения плохо переносятся пациентами с ЛГ, так

Таблица 2. Клиническая классификация легочной гипертензии ESC/ERS 2022 г. (по Авдееву С.Н. и др., 2021 [10])

1. ЛАГ
1.1. Идиопатическая ЛГ
1.1.1. <i>Отрицательный тест на вазореактивность</i>
1.1.2. <i>Положительный тест на вазореактивность</i>
1.2. Наследственная
1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами
1.4. ЛАГ, ассоциированная:
1.4.1. с системными заболеваниями соединительной ткани;
1.4.2. ВИЧ-инфекцией;
1.4.3. портальной гипертензией;
1.4.4. врожденными пороками сердца;
1.4.5. шистозомозом
1.5. <i>ЛАГ с признаками поражения легочных вен / капилляров (легочная веноокклюзионная болезнь / легочный капиллярный гемангиоматоз)</i>
1.6. Персистирующая ЛГ новорожденных
2. ЛГ, связанная с заболеваниями левых отделов сердца
2.1. <i>Сердечная недостаточность:</i>
2.1.1. <i>с сохраненной фракцией выброса;</i>
2.1.2. <i>со сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса</i>
2.3. Клапанная патология
2.4. Врожденная / приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной ЛГ
3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксемией
3.1. ХОБЛ
3.2. Рестриктивные заболевания легких
3.3. <i>Другие заболевания легких с рестриктивно-обструктивными нарушениями</i>
3.4. Гиповентиляционные синдромы
3.5. <i>Гипоксия без заболеваний легких (высокогорная ЛГ)</i>
3.6. Аномалии развития легких
4. ЛГ, связанная с обструкцией ЛА
4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
4.2. Другие причины обструкции ЛА
5. ЛГ неизвестного и/или смешанного генеза
5.1. Гематологические заболевания
5.2. Системные нарушения
5.3. Метаболические нарушения
5.4. <i>Хроническая почечная недостаточность с гемодиализом и без него</i>
5.5. <i>Тромботическая микроангиопатия легких вследствие эмболии опухолевыми клетками</i>
5.6. <i>Фиброзирующий медиастинит</i>

Примечание: курсивом выделены изменения, внесенные в классификацию в 2022 г.; ESC – Европейское кардиологическое общество (*European Society of Cardiology*); ERS – Европейское респираторное общество (*European Respiratory Society*); ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛА – легочная артерия.

как у них уже увеличена постнагрузка на ПЖ вследствие повышенного ЛСС. В результате у беременных с ЛГ происходит перерастяжение ПЖ, неспособного справиться с повышением СВ. Эти изменения могут привести к прогрессированию недостаточности ПЖ и даже внезапной смерти больных вследствие

развития аритмий. Повышение давления в полости ПЖ может также привести к смещению межжелудочковой перегородки влево, нарушению наполнения ЛЖ в диастоле и, как следствие, уменьшению СВ [5].

Наиболее высок риск развития ПЖСН во время родоразрешения, а также в послеродовом периоде.

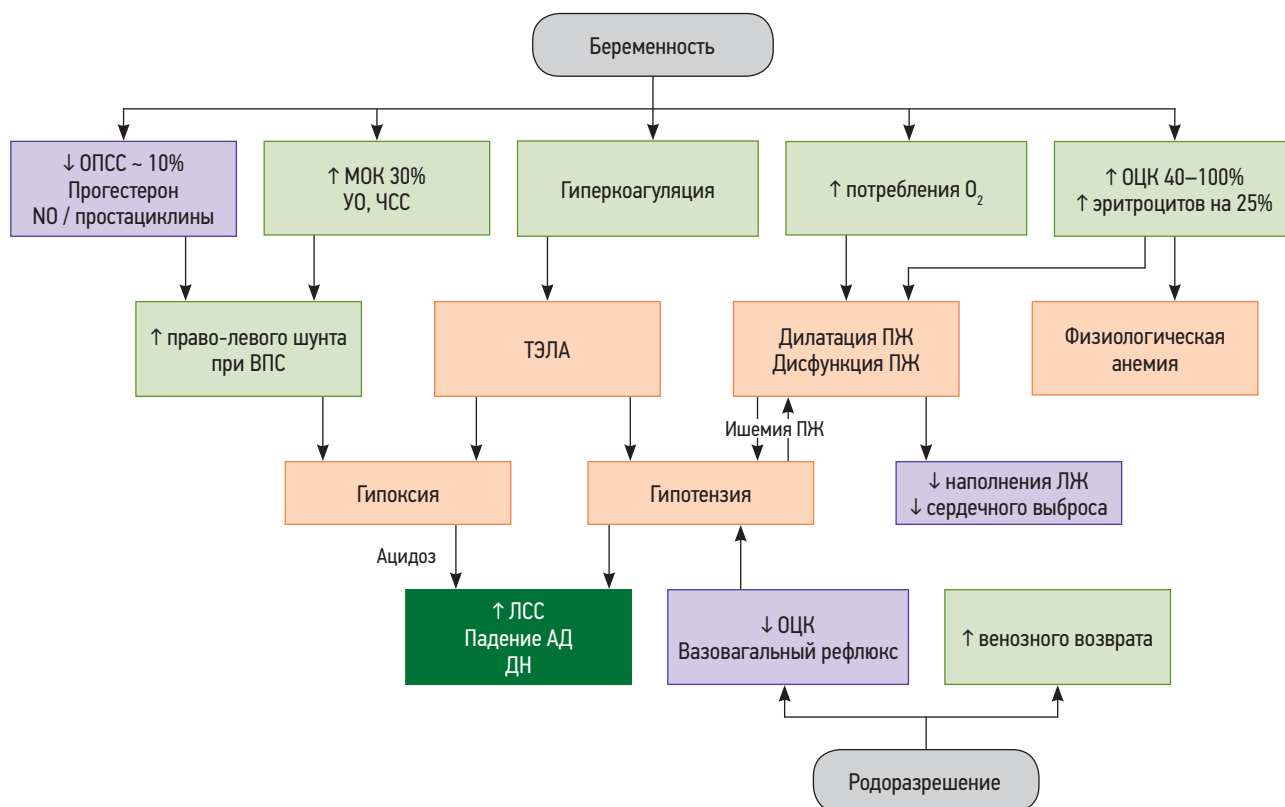


Рис. 1. Гемодинамические изменения во время беременности

Примечание: АД – артериальное давление; МОК – минутный объем кровообращения; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ОЦК – объем циркулирующей крови; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ДН – дыхательная недостаточность; ВПС – врожденный порок сердца; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; NO – оксид азота; ЛЖ – левый желудочек; УО – ударный объем; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Во время каждого маточного сокращения в материнский кровоток из матки поступает ~ 500 мл крови, что приводит к повышению СВ, а также росту системного АД на 15–25% [5, 21, 24]. В то же время в случае гипотонии, обусловленной кровопотерей или вазовагальной реакцией (на фоне болевого синдрома), может возникнуть снижение системного АД и внезапная смерть [22, 38, 39]. Эти противоположные физиологические изменения подчеркивают некоторые сложности ведения родов и родоразрешения у женщин с ЛГ. Увеличение СВ варьируется в широких пределах: в начале родовой деятельности оно составляет 15%, а в послеродовом периоде – до 80%, что обусловлено дополнительной аутоотрансфузией, связанной с инволюцией матки и редукцией отеков нижних конечностей [5]. Кроме того, анестезиологическое пособие, кровотечение и инфекция во время родов и в послеродовом периоде могут оказывать значительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему матери [5]. Гемостатические изменения во время беременности заключаются в повышении уровня факторов свертывания и фибриногена, снижении уровня протеина S и приобретенной резистентности к протеину C [23]. В совокупности формируется тенденция к гиперкоагуляции, и повышается риск развития тромбоэмболических событий [5, 21]. Беременные с синдромом Эйзенменгера или открытым овальным окном имеют повышенный риск развития

парадоксальных эмболий вследствие шунтирования крови справа налево [40].

Стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений во время беременности

В настоящее время не разработаны специальные шкалы стратификации риска для пациентов с ЛГ во время беременности. Традиционно используются шкалы, применяющиеся для оценки прогноза заболевания у пациентов с ЛГ без беременности [6]. Также существуют шкалы оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и материнской летальности у беременных с ССЗ; наиболее распространенной в настоящее время является шкала Модифицированной классификации ВОЗ (мВОЗ) по оценке риска развития ССО для матери и плода у беременных женщин с кардиоваскулярной патологией [5] (табл. 3).

У пациентов с ССЗ стратификацию риска развития потенциальных осложнений во время беременности рекомендовано проводить с использованием этой шкалы, с последующим учетом предикторов (табл. 4), выявленных в исследованиях, включавших большие популяции беременных женщин с ССЗ, таких как исследования CARPREG (*CARDiac disease in PREGnancy*), ZAHARA и ROPAC (*Registry Of Pregnancy And Cardiac disease*) [5, 25–28]. Классификация

Таблица 3. Модифицированная классификации Всемирной организации здравоохранения по оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений для матери и плода у беременных женщин с кардиоваскулярной патологией

Класс риска мВОЗ	Частота ССО у матери, %	Риск беременности в связи с медицинским состоянием
мВОЗ I	2,5–5,0	Не выявлено повышение уровня материнской летальности по сравнению с популяционным. Отсутствие / слабое повышение риска развития ССО
мВОЗ II	5,7–10,5	Небольшой риск материнской летальности или умеренное увеличение риска развития ССО
мВОЗ II–III*	10–19	Промежуточно повышенный риск развития материнской летальности либо умеренный или выраженный риск развития ССО
мВОЗ III	19–27	Значительный риск материнской летальности или развития ССО. Требуются консультации специалистов. В случае беременности – наблюдение мультидисциплинарной командой в течение беременности, родов и послеродового периода
мВОЗ IV	40–100	Чрезвычайно высокий риск развития материнской смертности или ССО. Беременность противопоказана. При наступлении беременности обсуждается ее прерывание. Если беременность пролонгируется – наблюдение как при классе III

Примечание: * – данный класс выделен в рекомендациях Европейского кардиологического общества «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» 2018 г. [5], в национальных рекомендациях Министерства здравоохранения РФ 2018 г. [4] данный класс отсутствует – пациенты распределяются между II и III классами; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; мВОЗ – Модифицированная классификации Всемирной организации здравоохранения.

Таблица 4. Предикторы развития материнских и неонатальных осложнений

Предикторы ССО у матери	Предикторы нежелательных явлений у новорожденного
Предшествующие сердечно-сосудистые события: СН, ТИА, ОНМК, нарушения ритма	ХСН III/IV ФК (по NYHA) или цианоз на визите до родов
ХСН III/IV ФК (NYHA)	Обструкция ВТЛЖ у матери
Обструкция ВТЛЖ у матери (умеренная или тяжелая степень)	Курение матери во время беременности
Снижение систолической функции системного желудочка (ФВ < 40%)	Снижение SaO ₂ у матери (< 90%)
Снижение систолической функции ПЖ (TAPSE < 16 мм)	Множественные беременности
Недостаточность атриовентрикулярного клапана системного желудочка (от умеренной до тяжелой степени)	Использование антикоагулянтов на протяжении всей беременности
Недостаточность атриовентрикулярного клапана функционально ПЖ (от умеренной до тяжелой степени)	Медикаментозная терапия кардиальной патологии матери до беременности
Легочная артериальная гипертензия	Цианотический порок у матери с рождения
Медикаментозная терапия кардиальной патологии матери до беременности	Механический протез
Цианоз (SaO ₂ < 90%)	Сердечно-сосудистые события у матери во время беременности
Уровень НУП (> 128 пг/мл на 20-й нед. – предиктор последующих событий во время беременности)	Снижение СВ у матери во время беременности
Курение матери	Аномальный маточно-плацентарный кровоток
Механический протез	
Корригированные и некорригированные цианотические ВПС матери	

Примечание: ФК – функциональный класс; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; ПЖ – правый желудочек; SaO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – классификация ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (*New York Heart Association*); СВ – сердечный выброс; ВТЛЖ – выходной тракт левого желудочка; НУП – натрийуретический пропептид; ВПС – врожденный порок сердца.

мВОЗ в настоящее время является наиболее точной системой оценки риска, хотя она, вероятно, больше подходит для развитых, а не для развивающихся стран [5, 29, 30] Согласно этой шкале, пациентки с ЛАГ имеют наибольшую степень риска и относятся к IV группе, беременность которым противопоказа-

на. Следует отметить, что беременность является абсолютным противопоказанием для пациенток с ЛАГ вне зависимости от исходного ФК ВОЗ [5, 6].

В Национальных рекомендациях по ведению беременности у пациенток с ССЗ, опубликованных в 2018 г., делается акцент на уровень расчетного си-

столического давления в легочной артерии ≥ 50 мм рт. ст. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), что определяет противопоказания к беременности и показания к прерыванию, учитывая высокий риск прогрессирования ЛГ на ее фоне [4].

Клиническая картина легочной гипертензии при беременности

Симптомы физиологической беременности часто маскируют жалобы пациентов с ЛГ во время беременности, в связи с чем клиническая картина ЛГ может быть неспецифической. Большинство пациенток с ранних сроков беременности предъявляют жалобы на усиление одышки и утомляемости, на более поздних сроках — пастозность / отеки нижних конечностей. Поскольку данные симптомы в той ли иной степени могут возникать при беременности и без сердечно-сосудистой патологии, вполне вероятно, что и пациентка, и врач могут списывать эти проявления на саму беременность, не подозревая о ЛГ, что приводит к существенной задержке диагностики [44]. В ряде случаев ЛГ диагностируется впервые только во время беременности, так как последняя усугубляет течение заболевания и бессимптомные формы переходят в клинически значимые. Пациенты могут жаловаться на болевой синдром в грудной клетке (как проявление ишемии ПЖ), нередко на фоне низкого СВ возникают головокружения и синкопальные состояния, в связи с чем при появлении у беременных необычной одышки, загрудинных болей и/или синкопальных состояний необходимо в т. ч. исключить наличие ЛГ. Таким образом, наблюдение пациенток с данным диагнозом во время беременности требует высокой настороженности врача.

Диагностика легочной гипертензии у беременных

По данным *E. Bedard et al.*, в 55% случаев ИЛАГ впервые диагностируется на фоне беременности, тогда как среди пациенток с врожденным пороком сердца (ВПС) и ассоциированной с другими заболеваниями ЛАГ это процент ниже и составляет 20–24% [19]. Трансторакальная ЭхоКГ является информативным, доступным и безопасным скрининговым методом обследования при подозрении на наличие ЛГ у беременных, при этом корреляция между давлением в ЛА, измеренным прямым способом и оцененным с помощью ЭхоКГ, довольно высока [47]. При неоптимальной визуализации в ходе трансторакальной ЭхоКГ рекомендовано выполнение чреспищеводной ЭхоКГ для исключения ВПС либо для его дополнительной характеристики. Наличие беременности может существенно усложнить реализацию стандартного алгоритма диагностики, тем не менее у пациенток с впервые выявленной ЛГ во время беременности рекомендуется следовать обычному диагностическому алгоритму, включая выполнение катетеризации правых камер сердца [4–6, 10, 35–37].

Вазореактивный тест в рамках стандартной катетеризации правых камер сердца должен проводиться в экспертном центре пациенткам с ИЛАГ, с лекарственной, наследственной и ассоциированной с приемом анорексигенов ЛАГ для решения вопроса о перспективах назначения блокаторов кальциевых каналов (БКК) [6]. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием ЛА проводится с целью исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) только по жизненным показаниям, при возможности — в режиме низкой лучевой нагрузки с защитой живота (предпочтение отдается аппаратам с низким уровнем лучевой нагрузки — в пределах 0,01–0,66 мГр). Также возможно рассмотреть выполнение перфузионной сцинтиграфии легких [6, 10]. Принимая решение о выполнении диагностического обследования с лучевой нагрузкой, врач должен оценить соотношения риска и пользы для матери и плода. Что касается безопасности рентгенологических исследований в период беременности, в настоящее время доказано: при дозе радиации < 50 мГр риск для плода минимален [32]. Расчетные фетальные / материнские эффективные дозы при выполнении различных радиологических процедур, таких как рентгенография грудной клетки ($\leq 0,01$ – $0,10$ мрГр), МСКТ грудной клетки (0–7 мГр) и ангиопульмонография (1,5–7,0 мГр), считаются безопасными как для плода, так и для матери [33, 34].

Тактика ведения беременности пациентов с легочной гипертензией

В настоящее время в мире отсутствуют единые согласованные подходы к ведению беременных с ЛГ вследствие этических аспектов проведения крупных рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований, а все доступные рекомендации имеют в основном уровень доказательности С и базируются на опыте экспертов и отдельных центров [4, 5]. Согласно Модифицированной классификации ВОЗ по оценке риска ССО и материнской летальности, беременные с ЛГ относятся к IV категории риска, при которой беременность противопоказана [4, 5]. В случае наступления беременности необходимо информировать пациентку о высоком риске развития серьезных осложнений вплоть до летального исхода как для матери, так и для плода / ребенка. Пациентке с ЛАГ должно быть предложено искусственное прерывание беременности либо досрочное родоразрешение (в зависимости от срока беременности).

Прерывание беременности

В случае согласия пациентки на прерывание медицинский аборт должен быть выполнен до 22-й нед. беременности в специализированном центре [4]. Оптимальен срок в 10 ± 3 нед. гестации [4, 5, 24, 45]. Прерывание беременности на более поздних сроках (> 22 нед. беременности) юридически

является родами, а по риску развития осложнений данная процедура сопоставима с досрочным родоразрешением на 32–34-й нед. беременности [4, 5, 45]. Медикаментозные и хирургические методы прерывания беременности одинаково эффективны и сопоставимы по частоте развития серьезных осложнений. Однако, по данным специальной литературы, чаще проводятся хирургические манипуляции (2,1 vs 0,6%) [46]. Медикаментозное прерывание целесообразно рассматривать до 9-й нед. беременности с использованием низких доз мизопростола (100 мг) [4, 5].

Пролонгация беременности

В случае отказа от прерывания беременности или досрочного родоразрешения необходимо задокументировать отказ. В дальнейшем пациентку ведут в соответствии с III классом по шкале мВОЗ, обязательно привлекая мультидисциплинарную команду в составе врачей – кардиолога, акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, специалиста по ЛГ и других специалистов при необходимости. Мультидисциплинарная бригада принимает коллегиальное решение по тактике ведения, сроках и способе родоразрешения. При первичном обращении беременной пациентки с ЛГ проводят тщательное обследование и осмотр с объективизацией толерантности к физической нагрузке (6-минутный шаговый тест), оценкой уровня сатурации крови кислородом (SaO₂; пульсоксиметрия), трансторакальной ЭхоКГ с оценкой функции ПЖ, определением уровня натрийуретического пропептида (НУП) в сыворотке крови для стратификации риска и принятия решения о дальнейшей тактике ведения, способах и сроках родоразрешения.

Плановая госпитализация в специализированный перинатальный центр, имеющий опыт диагностики и лечения больных с ЛГ, показана во II триместре беременности в связи с повышенным риском преждевременных родов и гемодинамических осложнений, а также для определения сроков и способа родоразрешения. Внеплановая госпитализация показана при ухудшении общего состояния или при отрицательной динамике параметров ЭхоКГ.

После выписки из стационара необходимо динамическое наблюдение во время беременности и родоразрешение в специализированном родовспомогательном учреждении III уровня [4, 5, 10, 13]. Осмотр беременной кардиологом в динамике проводится с частотой 1 раз в 2 мес. на ранних сроках, далее – каждые 2–4 нед., а при необходимости – еженедельно (в III триместре беременности) [4, 5, 10, 13]. Регулярно выполняются трансторакальная ЭхоКГ (каждые 4–6 нед.), объективный осмотр с пульсоксиметрией, контролирование таких лабораторных показателей, как НУП, альбумин, ферритин, клинический анализ крови [10, 13, 45]. При появлении признаков клинического ухудшения ЛГ (нарастание одышки, появление симптомов дисфункции ПЖ, гипоксемии, нарушений ритма, головокружений или

синкопальных состояний) на любом сроке беременности показана госпитализация пациентки в специализированный центр.

Родоразрешение

Подробный план родоразрешения, определяющий оптимальный способ, сроки и место родоразрешения, коллегиально вырабатывает мультидисциплинарная бригада. В настоящее время нет единого подхода в отношении сроков родоразрешения беременных с ЛГ. По данным литературы, во многих специализированных центрах пациентки родоразрешаются досрочно в плановом порядке на 34–36-й нед. беременности, при этом минимальный рекомендуемый срок родоразрешения составляет 32 нед., максимальный – 38 нед. При гемодинамической стабильности пациентки и отсутствии отрицательной динамики возможна пролонгация беременности до минимально доношенного срока (37 нед.) с последующим плановым родоразрешением.

В плане родоразрешения должна быть отражена потребность в интенсивной терапии и механической поддержке в послеродовом периоде. У гемодинамически стабильных пациенток с невысоким ФК предпочтительны роды через естественные родовые пути, что, как правило, ассоциируется с меньшей потерей крови, снижением инфекционных осложнений, меньшим риском развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и менее резкими гемодинамическими изменениями, по сравнению с кесаревым сечением [65]. Общие мероприятия во время родов включают контролирование болевого синдрома, тревоги, предупреждение гиповолемии и гипоксемии.

Тем не менее вопрос о способе родоразрешения до сих пор остается дискуссионным, и большинство экспертов склоняются к тому, что у пациенток с ЛГ III ФК и выше, а также у пациенток с синдромом Эйзенменгера родоразрешение предпочтительнее проводить оперативным путем (кесарево сечение) с использованием региональной анестезии [19], по возможности избегая общей анестезии [4, 5]. Общая анестезия ассоциирована с неблагоприятными гемодинамическими событиями, включая повышение ЛСС во время интубации трахеи и вентиляции с положительным давлением, а также подавление СВ анестетиками, что приводит к развитию гипотензии; таким образом, региональная анестезия имеет преимущества, так как позволяет избежать этих потенциальных нежелательных реакций [19, 43]. Инвазивный мониторинг гемодинамики в родах не рекомендуется выполнять рутинно в связи с риском инфекционных осложнений, однако, по данным литературы, он проводится довольно часто.

Послеродовый период

Длительность профилактического назначения антибактериальной терапии после оперативного родоразрешения в каждом конкретном случае обсуждается индивидуально. Рекомендовано проведение

профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) согласно акушерскому протоколу [58, 59], если отсутствуют показания к назначению терапевтических доз антикоагулянтов по кардиальной патологии. После родоразрешения пациенткам также должна быть возобновлена оптимальная терапия, которая прерывалась на время беременности (ЛАГ-специфическая, терапия ХСН). В случае ЛАГ выполняется чрезвенозная катетеризация правых камер сердца (при необходимости – в условиях рентгеноперационной, в случае подозрения на ИЛАГ – с выполнением вазореактивного теста) для стратификации класса риска и определения объема ЛАГ-специфической терапии [4–6]. Пациенткам ЛАГ высокого ФК в большинстве случаев требуется усиление ЛАГ-специфической терапии, применение ингаляционного оксида азота интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде, а также оксигенотерапии при парциальном давлении кислорода в артериальной крови (P_aO_2) < 8 кПа (< 60 мм рт. ст.) [4, 5]. Показано выполнение всех необходимых диагностических обследований, которые не были выполнены на этапе беременности, при наличии ВПС или патологии левых камер – уточняется их характер, оцениваются показания к кардиохирургическому лечению, вырабатывается дальнейшая тактика ведения пациентки. В послеродовом периоде показано динамическое наблюдение пациентки от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от состояния и, в первую очередь, от наличия или отсутствия клинических проявлений дисфункции ПЖ. Необходимость более длительного наблюдения в стационаре, а затем на этапе амбулаторного звена диктуется высокими рисками сердечно-сосудистой летальности в первые 4–6 нед. после родоразрешения.

Лактация

Рекомендуется рассмотреть подавление лактации у пациенток с ЛАГ/ХТЭЛГ после родоразрешения для снижения риска развития неблагоприятных событий [2, 4–6]. Лактация является метаболически затратным процессом; в послеродовом периоде пациентки с ЛАГ/ХТЭЛГ нуждаются в ранней оптимизации специфической терапии препаратами, экскретирующимися с грудным молоком. Лактацию подавляют с помощью стандартных доз каберголина (0,25 мг каждые 12 ч в течение 2 дней) или бромокриптина (2,5 мг в день родоразрешения, далее 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней) [2, 4–6].

Терапия легочной гипертензии у беременных

Общие мероприятия

Общие мероприятия включают в себя контроль уровня физической активности пациенток с целью снижения дополнительной потребности в СВ, адекватный режим отдыха и низкое потребление

поваренной соли [43]. Беременные с ЛАГ особенно предрасположены к развитию вазовагальных реакций, таких как синкопальные состояния и тяжелая гипотония. Предвестниками вазовагального обморока могут быть внезапная бледность кожных покровов и потливость, тошнота, головокружение. Пациенткам следует спать и отдыхать в положении лежа на боку для предотвращения сдавления нижней полой вены, избегать резкой перемены положения тела, болевых раздражителей, беспокойства, гипертермии, гиповолемии, анемии и гипервентиляции. Также необходимо избегать развития гипоксемии, при ее развитии показано назначение постоянной кислородотерапии в домашних условиях; доза (поток) кислорода титруется для достижения целевого уровня $P_aO_2 \geq 70$ мм рт. ст. [43]. Всем беременным с ЛГ рекомендована плановая вакцинация от вируса гриппа.

Медикаментозная терапия во время беременности

Единых рекомендаций в отношении применения медикаментозной терапии во время беременности на сегодняшний день пока не существует [5]. Это касается и сроков начала лечения, и выбора препаратов. Медикаментозная терапия назначается беременным и кормящим пациентками согласно рекомендациям лечения небеременных пациентов с учетом коррекции медикаментозной терапии, противопоказанной во время беременности [4, 5]. Поскольку лекарственная терапия влияет как на мать, так и на плод, необходимо стремиться к оптимальному соотношению риска и пользы, взвесить потенциальный риск применения препарата и возможную пользу от терапии. Необходимость медикаментозного лечения зависит от серьезности показаний. По жизненным показаниям не следует отказывать матери в приеме препаратов, не рекомендованных международными агентствами для применения во время беременности и грудного вскармливания [4, 5]. Назначение таких препаратов определяется консилиумно мультидисциплинарной бригадой. Необходимо ознакомиться с информацией о назначении лекарственных средств по специальным базам данных для беременности и лактации (инструкции к препаратам, интернет-базы данных) [5].

В 2015 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (*Food and Drug Administration – FDA*) изменило ранее использовавшуюся систему классификации для консультирования беременных женщин и кормящих матерей, нуждающихся в лекарственной терапии. Прежние категории от А до Х были заменены правилами маркировки лекарственных средств для беременных и кормящих матерей (*Pregnancy and lactation labelling rule – PLLR*), которые содержат описательную сводку рисков и подробную информацию о данных, полученных на животных и в клинических исследованиях. PLLR применимы к рецептурным

препаратам, утвержденным после 30.06.2015, а прежние категории FDA должны были быть удалены для всех остальных препаратов до 29.06.2018 [5]. Однако прежние категории FDA, по-видимому, будут упоминаться в специальной литературе еще в течение длительного времени.

Диуретики

Пациенткам с выраженными симптомами ПЖСН для коррекции симптомов может потребоваться терапия диуретиками. С точки зрения безопасности для плода препаратом выбора является петлевой диуретик фуросемид. Не рекомендовано использование антагонистов минералкортикоидных рецепторов во время беременности, в частности спиронолактона в связи с его антиандрогенными эффектами (феминизация плода) [4, 5, 43]. Также не рекомендовано рутинное назначение мочегонной терапии у беременных. При необходимости следует использовать петлевые диуретики с осторожностью и под динамическим контролем состояния плода в связи с опасностью обеднения фетоплацентарного кровотока [4, 5, 43].

Антикоагулянты

У пациенток, имеющих до беременности показания к постоянному приему антикоагулянтной терапии, терапия должна быть продолжена и во время беременности, а при необходимости – модифицирована с учетом актуальных рекомендаций и безопасности препарата [2, 4, 5]. Терапия новыми пероральными антикоагулянтами у беременных пациенток с ЛГ не рекомендована в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности этих препаратов [4, 5]. Беременным с ЛАГ/ХТЭЛГ, получавшим антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К до беременности, рекомендуется отменить варфарин из-за эмбрио- и фетотоксических эффектов препарата с назначением низкомолекулярных гепаринов в терапевтических дозах в течение всей беременности, расчет производится по весу. Рутинный контроль анти-Ха-активности не показан. Во II и III триместрах беременности возможно применение варфарина, пациентки должны быть предупреждены о вероятности развития варфариновой фетопатии [4, 5]. С особой осторожностью следует обсуждать назначение антикоагулянтной терапии у пациенток с синдромом Эйзенменгера и портальной гипертензией, которые зачастую имеют кровотечения в анамнезе, тромбоцитопению и дефицит факторов свертывания крови [55, 56].

Что касается профилактического назначения антикоагулянтов во время беременности у пациенток с ЛГ – в настоящее время в кардиологии и пульмонологии не существует общепринятого консенсуса по использованию таких ЛС во время беременности, однако, как уже подчеркивалось, во время беременности повышается риск развития ТЭО, в частности ТЭЛА, значительно ухудшающей прогноз больных с ЛГ [30, 38, 56]. В связи с этим в 2015 г. экспертами

Лондонского королевского акушерского колледжа была разработана балльная шкала стратификации риска развития ВТЭО [57, 59] (табл. 5). В настоящее время она включена в клинические рекомендации по венозным осложнениям во время беременности и послеродового периода, совместно разработанные Российским обществом акушеров-гинекологов, Ассоциацией анестезиологов реаниматологов и Ассоциацией акушерских анестезиологов-реаниматологов [58]. Все беременные женщины должны быть стратифицированы по данной шкале в начале беременности, и на основании набранного количества баллов принимается решение о наличии показаний к назначению профилактических доз низкомолекулярных гепаринов, сроках инициации и окончания данной терапии, а также о дозах. Особенностью тромбопрофилактики в акушерстве является наличие «высоких» и «низких» профилактических доз низкомолекулярных гепаринов, не встречающихся в рутинной кардиологической практике. Если у пациентки выявлена угроза кровотечения, следует обсудить баланс рисков кровотечения и тромбоза с врачом-гематологом, имеющим опыт в отношении таких осложнений при беременности.

Блокаторы кальциевых каналов

Назначение вазодилататоров может привести к внезапному снижению системного сосудистого сопротивления, а внутривенное введение лекарственных препаратов должно быть строго обоснованным в связи с риском парадоксальной воздушной эмболии. Тем не менее использование БКК во время беременности не ассоциировано с риском для плода [50, 51]. Эти препараты активно используются для лечения артериальной гипертензии во время беременности, следует отдавать предпочтение медленно высвобождающимся формам. У пациенток с ИЛАГ и положительным вазореактивным тестом, получавших БКК до беременности и имеющих ЛАГ низкого ФК и сохранную функцию ПЖ, терапию следует продолжать в течение всей беременности [6]. При синдроме Эйзенменгера следует избегать использования препаратов этой группы во время беременности в связи с риском дополнительной системной вазодилатации, увеличения право-левого шунтирования и, как следствие, обеднения легочного кровотока, усиления цианоза и снижения СВ.

β-адренблокаторы

В целом β-адренергические блокаторы безопасны при беременности, однако, по данным специальной литературы, отмечается ассоциация их применения с увеличением частоты возникновения синдрома задержки роста плода (СЗРП), а также гипогликемии [5, 49]. Предпочтение отдается β₁-селективным препаратам, поскольку они в меньшей степени влияют на сокращение матки и периферическую вазодилатацию, а также связаны с более низкой частотой развития СЗРП. Наиболее часто используются мето-

Таблица 5. Антенатальная и постнатальная оценка факторов риска венозных тромбозных осложнений и тактика ведения беременности

Предшествующие факторы риска	Баллы
Предшествующие ВТЭО (за исключением однократного эпизода, связанного с большим хирургическим вмешательством)	4
Предшествующие ВТЭО, спровоцированные большим хирургическим вмешательством	3
Подтвержденное наличие тромбофилии высокого риска	3
Сопутствующие заболевания, например онкологические; параксизмальная ночная гемоглинурия, протезированные клапаны, СН; активная СКВ, воспалительная полиартропатия или воспалительное заболевание кишечника; нефротический синдром; СД 1-го типа с нефропатией; серповидноклеточная анемия; наркомания с внутривенным введением наркотиков в настоящее время	3
Семейный анамнез неспровоцированных или связанных с воздействием эстрогена ВТЭО у родственника 1-й степени родства	1
Известная тромбофилия низкого риска (без ВТЭО)	1*
Возраст > 35 лет	1
Ожирение	1 или 2**
≥ 3 родов	1
Курение	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей тяжелой степени	1
Акушерские факторы риска	
Преэклампсия во время текущей беременности	1
ВРТ/ЭКО (только антенатально)	1
Многоплодная беременность	1
Кесарево сечение в родах	1
Плановое кесарево сечение	1
Вагинальное оперативное родоразрешение, в т. ч. с применением ротационных акушерских щипцов	1
Продолжительные роды (> 24 ч)	1
Послеродовое кровотечение (> 1 л или переливание крови)	1
Преждевременные роды на сроке < 37 нед. при данной беременности	1
Мертворождение при настоящей беременности	1
Преходящие факторы риска	
Любая хирургическая процедура во время беременности или послеродового периода (за исключением наложения швов на промежность сразу после родов), например аппендэктомия, послеродовая стерилизация	3
Неукротимая рвота	3
Синдром гиперстимуляции яичников (только I триместр)	4
Текущая системная инфекция	1
Ограничение подвижности, обезвоживание	1
<p>Если общая сумма баллов антенатально составляет ≥ 4, рассмотреть возможность тромбопрофилактики с I триместра. Если общая сумма баллов антенатально составляет 3, рассмотреть возможность тромбопрофилактики с 28-й нед. Если общая сумма баллов постнатально составляет ≥ 2, рассмотреть возможность тромбопрофилактики продолжительностью по меньшей мере 10 дней. При антенатальном поступлении в стационар рассмотреть возможность тромбопрофилактики. В случае продления пребывания в стационаре (> 3 дней) или повторного поступления в стационар в послеродовом периоде рассмотреть возможность тромбопрофилактики</p>	

Примечания: * – если известная тромбофилия низкого риска имеется у женщины с семейным анамнезом ВТЭО у родственника 1-й степени родства, то послеродовая тромбопрофилактика должна продолжаться на протяжении 6 нед.; ** – ИМТ ≥ 30 = 1 балл, ИМТ ≥ 40 = 2 балла (ИМТ рассчитывают по начальному весу пациентки); СН – сердечная недостаточность; СКВ – системная красная волчанка; СД – сахарный диабет; ВРТ – вспомогательная репродуктивная технология; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ВТЭО – венозные тромбозные осложнения; ИМТ – индекс массы тела.

пролол и биспролол. Применение препаратов ряда неселективных β-блокаторов, таких как атенолол, ассоциировано с более высокими показателями развития СЗРП, нарушения плодово-плацентарного кровотока и брадикардии плода [50]. Пациентам с ЛАГ не рекомендованы такие лекарственные средства [13], однако их довольно часто применяют

в лечении женщин с ЛГ на фоне клапанной патологии (митральный и аортальный стеноз), а также как препараты 3-го ряда при лечении артериальной гипертензии [50, 51]. При терапии препаратами этого ряда необходим динамический контроль плодово-плацентарного кровотока, а также ЧСС плода (кардиотокография).

Препараты железа

Во время беременности рекомендована коррекция дефицита железа в связи с его негативным влиянием на процессы ремоделирования сосудов малого круга кровообращения [4, 5, 54, 55].

Специфическая терапия легочной артериальной гипертензии

ЛАГ-специфическая терапия во время беременности представляет определенные трудности из-за наличия тератогенного эффекта у антагонистов эндотелиновых рецепторов (АЭР) [60] и стимулятора растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат), отсутствия простаноидов для парентерального введения на территории РФ (применяемый внутривенно простагландин является эффективным, безопасным средством и считается препаратом выбора при беременности [61, 62]), а также в связи с трудностями бесплатного лекарственного обеспечения пациентов с ЛАГ на фоне ассоциированных заболеваний. В настоящее время рекомендуется рассмотреть продолжение ЛАГ-специфической терапии во время беременности пациенткам, получавшим ее до беременности, с заменой лекарственных препаратов, обладающих потенциальным тератогенным и эмбриотоксическим действием, на более безопасные (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) [4–6, 10, 60–62]. Если пациентка не получала ЛАГ-специфическую терапию до беременности, то решение о назначении последней должно приниматься после выполнения катетеризации правых камер сердца [4–6, 10]. АЭР и риоцигуат должны быть заменены на препараты других групп. Недавно зарегистрированный в РФ препарат из группы простаноидов селексипаг (селективный пероральный агонист IP-рецепторов) также должен быть отменен при наступлении беременности в связи с недостаточным количеством информации.

В качестве препарата 1-й линии можно рассмотреть ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил) в стартовой дозе 20 мг 3 раза в день, который, по данным исследований как на животных, так и у пациентов, также безопасным при использовании у беременных [63]. Монотерапия силденафилом возможна у пациенток с сохранной функцией ПЖ и гемодинамикой малого круга кровообращения, близкой к нормальной, при условии тщательного мониторинга состояния, функции ПЖ и SaO_2 . В остальных случаях необходима комбинация силденафила с простаноидами. В РФ из группы простаноидов возможно применение ингаляционного препарата илопрост, который назначается в дозе 2,5–5,0 мкг 6–9 раз в сутки. Ингаляционный илопрост, так же как и силденафил, продемонстрировал высокую эффективность, однако в некоторых исследованиях при его приеме было отмечено нежелательное влияние на плод [64]. На время родоразрешения всех пациенток с ЛАГ высокого ФК рекомендуется

переводить на внутривенные простаноиды; в РФ в связи с отсутствием таких препаратов используют оксид азота, реже илопрост, учитывая вероятность ухудшения течения ЛАГ в раннем послеродовом периоде у большинства пациенток [6]. При снижении $\text{P}_a\text{O}_2 < 8$ кПа (60 мм рт. ст.) показана инсуффляция кислорода.

После родоразрешения у всех пациенток с ЛАГ следует стратифицировать риск с помощью стандартных шкал, и при наличии критериев промежуточного и высокого риска летальности в послеродовом периоде показана общепринятая схема назначения комбинированной 2- и 3-компонентной ЛАГ-специфической терапии [4–6, 10] с тщательным контролем печеночных трансаминаз и уровня гемоглобина.

Прогноз при беременности на фоне легочной гипертензии

Материнский прогноз

Согласно шкале мВОЗ, пациентки с ЛАГ имеют наибольшую степень риска, относятся к IV группе, и беременность им противопоказана. Это связано с высоким уровнем материнской летальности, которая с появлением ЛАГ-специфической терапии и ведением пациенток в условиях специализированных центров значительно снизилась, однако до сих пор остается на довольно высоком уровне, по сравнению с другими ССЗ. *Bédard et al.* представили анализ всех причин летальных исходов у беременных с ИЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца ЛАГ (ЛАГ-ВПС), и ассоциированной ЛАГ (АЛАГ) в работах, опубликованных между 1997 и 2007 г., и сравнили эти результаты с работами, опубликованными между 1978 и 1996 г. [65]. Авторы пришли к заключению, что летальность у беременных с ЛГ остается очень высокой, хотя во всех 3 подгруппах ЛГ было выявлено некоторое снижение материнской летальности (ИЛАГ – с 30 до 17%; ЛАГ-ВПС – с 36 до 28%; АЛАГ – с 56 до 33%). В обеих сериях работ пик материнской летальности приходился на 1-й мес. после родов. Основной причиной смерти женщин с ЛГ была ПЖСН, реже встречались внезапная смерть и летальные исходы ТЭЛА [66].

В 2007 г. по инициативе ESC был создан Регистр беременности и ССЗ (*Registry of pregnancy and cardiac disease – ROPAC*) с целью изучения исходов беременности. В него были включены беременные женщины с разнообразной сердечно-сосудистой патологией. В подгруппу когорты ЛГ вошла 151 женщина: 26% – с ЛАГ (в 3 подгруппах: ИЛАГ, ВПС-ЛАГ, АЛАГ), а 74% – с ЛГ, обусловленной патологией левых отделов сердца (ЛКС-ЛГ; $n = 112$) [2]. Материнская летальность во время беременности не регистрировалась, однако в течение 1 нед. после родов смерть наступила у 5 пациенток (3,3%), еще две из 78 пациенток, явившихся на обследование (2,6%), умерли в течение 6 мес. после родов. Наиболее высокий

уровень летальности был зарегистрирован в группе ИЛАГ (3 из 7 женщин, 43%). Во время беременности СН развилась у 27% пациенток. Среди акушерских осложнений отмечались выкидыш (5,6%), гибель плода (2%), преждевременные роды (21,7%), низкая масса тела при рождении (19,0%), неонатальная смертность (0,7%).

Прогноз для плода

Неонатальная и фетальная летальность также остается довольно высокой при беременности на фоне ЛГ [2] (рис. 2). У пациенток с ЛАГ до 30% случаев отмечается внутриутробная задержка развития плода и в 7–13% – гибель плода / новорожденного. По данным Европейского регистра беременности и сердечно-сосудистых заболеваний ROPAC (*European Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease*) в группе пациентов с ЛГ среди неонатальных осложнений отмечались выкидыш (5,6%), антенатальная гибель плода (2%), преждевременные роды (21,7%), низкая масса тела при рождении (19,0%), неонатальная смертность (0,7%).

Планирование беременности и прегравидарная подготовка

Следует отметить, что беременность является абсолютным противопоказанием для пациенток с ЛАГ вне зависимости от исходного ФК по ВОЗ (уровень рекомендаций IC) [1, 2], поскольку остается ассоциированной со значительным уровнем материнской летальности, несмотря на использование ЛАГ-специфической терапии и ведение па-

циенток в условиях специализированных центров [4, 5, 10]. Женщинам с ВПС при $\text{SaO}_2 < 85\%$ в покое беременность также противопоказана (уровень рекомендаций IC) [4–6]. Однако существуют заметные различия в исходах для матери и плода у женщин с ИЛАГ, ВПС-ЛАГ, АЛАГ и ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, и эти особенности требуют дальнейшего изучения. У пациенток с ЛГ рекомендуется проводить стратификацию материнских рисков возникновения ССО по шкале мВОЗ при планировании и при наступлении беременности [4, 5]. Перед планированием беременности необходимо информировать женщину не только о риске для ее здоровья в краткосрочной и долгосрочной перспективе, но и об общем вероятном неблагоприятном исходе для ее детей [2, 4, 5].

В Национальных рекомендациях по ведению беременности у пациенток с ССЗ, опубликованных в 2018 г., делается акцент на уровень расчетного систолического ДЛА по данным ЭхоКГ (≥ 50 мм рт. ст.), определяющий противопоказания к беременности и показания к ее прерыванию, учитывая высокий риск прогрессирования ЛГ на ее фоне [4]. Нормативно-правовая база системы охраны материнства и детства включает в себя приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». В случае присутствия диагноза в данном нормативно-правовом акте не может быть определено отсутствие противопоказаний к беременности, пациентке должны быть рекомендованы

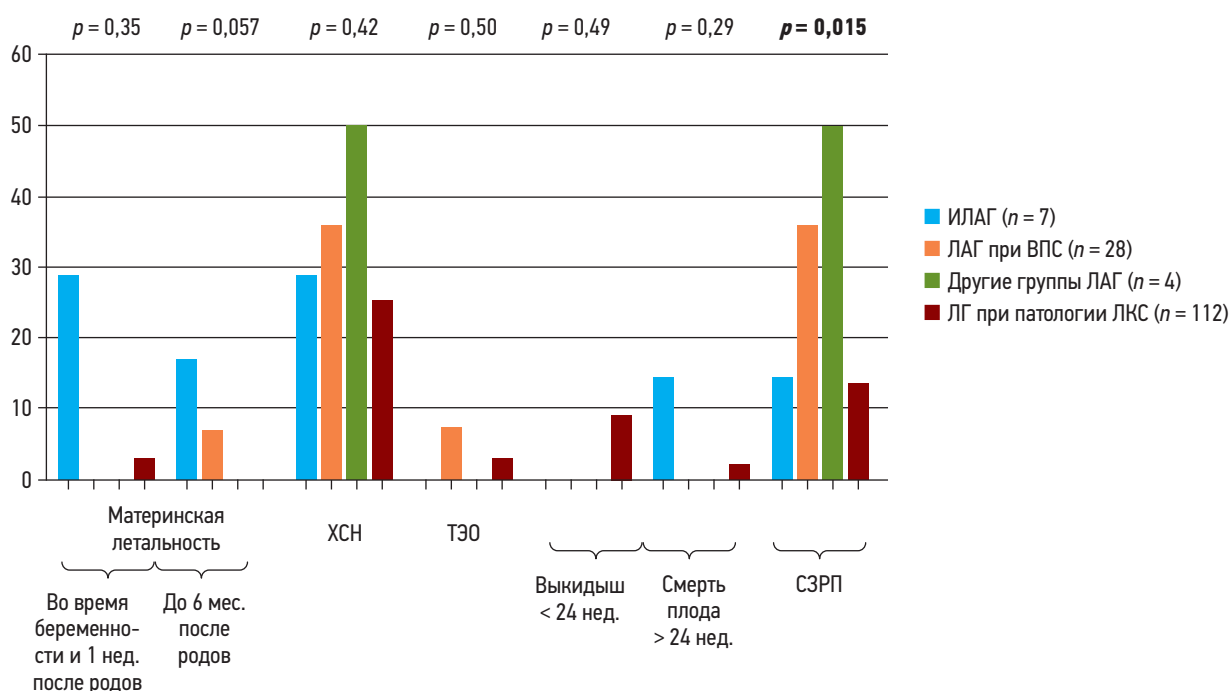


Рис. 2. Исход беременности в группе легочной гипертензии международного регистра ROPAC (по Sliwa K. et al., 2016 [2])

Примечание: ИЛАГ – идиопатическая легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ВПС – врожденные пороки сердца; ЛГ – легочная гипертензия; ЛКС – левые камеры сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТЭО – тромбэмболические осложнения; СЗРП – синдром задержки развития плода.

альтернативные способы материнства (усыновление, использование вспомогательных репродуктивных технологий с участием суррогатного гестационного носителя и т. д.) [4, 67].

Контрацепция

В настоящее время наличие ЛГ рассматривается в современных руководствах как прямое противопоказание к беременности [4, 5, 21, 43]. По данным опроса, проведенного среди врачей в США, только 47% специалистов, ведущих пациенток с ЛАГ, регулярно в течение года обсуждают вопросы беременности и контрацепции [44]. При постановке диагноза ЛАГ женщине фертильного возраста необходимо обсудить с пациенткой и при ее согласии – с родными и близкими необходимость контрацепции, а также возможные риски для матери и плода при возникновении беременности [4, 5, 10, 13, 48]. Общего консенсуса по выбору методов контрацепции у женщин с ЛГ нет. Выбор метода следует обсуждать в индивидуальном порядке, приняв во внимание сопутствующую патологию [4, 5, 48].

Пациенткам, относящимся к IV группе риска материнской летальности по мВОЗ, рекомендуется использовать методы контрацепции с уровнем неэффективности < 1% [4, 5, 45]. К таким методам относятся стерилизация мужчины и/или женщины, содержащие прогестерон импланты и внутриматочные устройства. Самым эффективным способом контрацепции является стерилизация, которая может быть выполнена планомерно во время прерывания беременности или оперативного родоразрешения. Вопрос о стерилизации женщины может обсуждаться в индивидуальном порядке перед искусственным прерыванием беременности, родоразрешением или запланированным кесаревым сечением. Следует избегать изолированного выполнения данной процедуры. Гистероскопические методы стерилизации сопряжены с меньшим риском побочных эффектов, по сравнению с другими инвазивными методами или постоянной гормональной контрацепцией. Также возможно обсуждение стерилизации мужчины. В данном случае процедура выполняется под местной анестезией и связана с меньшим риском осложнений по сравнению со стерилизацией у пациентки с ЛАГ.

Вторая группа контрацептивов (гормоносодержащие таблетированные препараты, инъекции, пластыри, вагинальные кольца и диафрагмы) неэффективна в 6–12% случаев и не рекомендована в качестве единственного метода контрацепции [45]. Безусловно, наиболее безопасным является барьерный метод, однако он имеет непредсказуемую эффективность. При выборе барьерных методов необходимо определиться со вторым методом контрацепции, который также может быть барьерным (диафрагма) или гормональным. Использование комбинированных гормональных противозачаточных препаратов с любым способом доставки (пероральным / трансдермальным / вагинальным) ассоциировано с увели-

чением риска артериальных и венозных тромбозов, преимущественно за счет эстрогенового компонента, однако может обсуждаться у пациенток, получающих пероральную антикоагулянтную терапию [4, 5, 45].

Применение препаратов, содержащих только прогестерон, таких как медросипрогестерона ацетат и этоноргестрел, является эффективным способом контрацепции и позволяет обойти возможные проблемы, связанные с приемом эстрогенсодержащих препаратов, особенно ассоциированных со старым поколением лекарственных средств [45]. Прогестины доступны к применению в виде таблеток, инъекций, имплантов и внутриматочных спиралей. Инъекционные прогестины (Депо-Провера®) имеют относительное противопоказание при ЛАГ, поскольку их применение ассоциировано с повышенным риском венозных тромбозов. Тем не менее данный вариант более эффективен по сравнению с пероральным приемом препарата и при невозможности использовать более эффективные методы контрацепции может обсуждаться у пациенток с ЛАГ, если в анамнезе отсутствуют тромбозы или тромбофилические состояния [45]. Наиболее эффективным методом гормональной контрацепции с минимальным инвазивным риском являются импланты, содержащие прогестин, с различным периодом эффективной контрацепции: этоноргестрел (Nexplanon®) – 3 года, левоноргестерел (Sino-implant®) – 4 года, левоноргестерел (Jadelle®) – 5 лет. Контрацептивная эффективность данной формы сопоставима с хирургической стерилизацией. Импланты помещают в области плеча под местной анестезией. Медная внутриматочная спираль или спираль с высвобождающимся левоноргестрелом (Мирена®) тоже эффективны, однако их установка зачастую сопровождается вазовагальной реакцией, которую пациенты с тяжелой ЛАГ могут плохо переносить [4, 5, 45], а также связана с риском возникновения инфекций, особенно при ВПС. Следует помнить о снижении эффективности пероральных контрацептивов при приеме бозентана, что требует использования второго метода контрацепции или замены бозентана на другой антагонист эндотелиновых рецепторов [10, 13].

Заключение

Несмотря на появление ряда терапевтических возможностей для пациенток с ЛГ, беременность представляет существенный риск и, как правило, приводит к развитию СН и ухудшению заболевания после родоразрешения. Смертность остается высокой, особенно у женщин с ИЛАГ. При этом обращают на себя внимание заметные различия в исходах для матери и плода у женщин с ИЛАГ, ВПС-ЛАГ, АЛАГ и ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, и эти особенности требуют дальнейшего изучения. Для стратификации риска, связанного с беременностью, определения роли поддерживающей терапии и современных методов лечения ЛГ, а также выявления предикторов исхода для каждой

подгруппы ЛГ необходимы более крупные, проспективные, тщательно проведенные многоцентровые исследования.

Литература

1. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122(2): 164-72. doi: 10.1161/circulationaha.109.898122.
2. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W et al. ROPAC investigators. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(9): 1119-28. doi: 10.1002/ehf.594.
3. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J*. 2019; 40(47): 3848-3855. doi: 10.1093/eurheartj/ehz136.
4. Стрюк Р.И., Бунин Ю.А. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации 2018. *Рос. кардиол. журн*. 2018; 3: 91-134. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
5. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2018; 39(34): 3165-241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
6. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022; 43(38): 3618-31.
7. Austin ED, Loyd JE. The genetics of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2014; 115(1): 189-202. doi: 10.1161/circresaha.115.303404.
8. Galie N., Rubin L.J. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology, pathobiology, assessment, and therapy. *Am Coll of Cardiology J*. 2004; 12: 5S-12S.
9. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and 4357 updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1801913.
10. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн*. 2021; 26(12): 1–70: 4683. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4683.
11. Maron B, Hess E, Maddox T et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the VA-CART Program. *Circulation*. 2016; 133: 1240-48.
12. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080-2086.
13. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
14. Humbert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549-555.
15. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 233-241.
16. Wense LR, Opitz CF, Anker SD et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106: 319-324.
17. Affify H, Kong A, Bernal J, Elgendy IY. Pulmonary hypertension in pregnancy: challenges and solutions. *Integr Blood Press Control*. 2022; 15: 33-41. doi: 10.2147/IBPC.S242242.
18. Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2016; 25(142): 431-437. doi: 10.1183/16000617.0079-2016.
19. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J*. 2009; 30: 256-265.
20. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015; 5: 435–465.
21. Olsson KM, Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 681-688.
22. Hsu CH, Gomberg-Maitland M, Glassner C et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2011; 175: 6-14.
23. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 125-130.
24. Hsu CH, Gomberg-Maitland M, Glassner C et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2011; 175: 6-14.

25. Siu SC, Sermer M, Colman JM et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001; 104: 515-521.
26. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2303-2311.
27. Drenthen W, Boersma E, Balci A et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2124-2132.
28. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R et al. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from the ROPAC. *Heart*. 2014; 100: 231-238.
29. Balci A, Sollie-Szarynska KM, van der Bijl AG et al. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart* 2014; 100: 1373-1381.
30. Pijuan-Domenech A, Galian L, Goya M et al. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified who risk score. *Int J Cardiol* 2015; 195: 149-154.
31. Osei E.K., Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. *Br. J. Radiol*. 1999; 72: 773-780.
32. Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin. Oncol*. 1989; 16: 347-368.
33. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. No. 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 647-651.
34. Penning S, Robinson KD, Major CA, Garite TJ. A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterization for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 1568-1570.
35. Wylie BJ, Epps KC, Gaddipati S, Waksmonski CA. Correlation of transthoracic echocardiography and right heart catheterization in pregnancy. *J Perinat Med*. 2007; 35: 497-502.
36. Damilakis J, Theocharopoulos N, Perisinakis K et al. Conceptus radiation dose and risk from cardiac catheter ablation procedures. *Circulation*. 2001; 104: 893-897.
37. Slomka F, Salmeron S, Zetlaoui P et al. Primary pulmonary hypertension and pregnancy: anesthetic management for delivery. *Anesthesiology*. 1988; 69: 959-961.
38. Robson SC, Dunlop W, Boys RJ, Hunter S. Cardiac output during labour. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1987; 295: 1169-1172.
39. Kansaria JJ, Salvi VS. Eisenmenger syndrome in pregnancy. *J Postgrad Med*. 2000; 46: 101-103.
40. Warnes CA. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol*. 2004; 97(suppl. 1): 11-13.
41. McCaffrey RM, Dunn LJ. Primary pulmonary hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv*. 1964; 19: 567-591.
42. Khan J, Idrees MM. Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: pregnancy in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med*. 2014; 9(suppl. 1): S108-S112.
43. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006; 32: 75-81.
44. Hill W, Holy R, Traiger G. EXPRESS: intimacy, contraception, and pregnancy prevention in patients with pulmonary arterial hypertension: are we counseling our patients? *Pulm Circ*. 2018; 10(4): 2045894018785259.
45. Terek D, Kayikcioglu M, Kultursay H et al. Pulmonary arterial hypertension and pregnancy. *J Res Med Sci*. 2013; 18: 73-76.
46. Wylie BJ, Epps KC, Gaddipati S, Waksmonski CA. Correlation of transthoracic echocardiography and right heart catheterization in pregnancy. *J Perinat Med*. 2007; 35: 497-502.
47. Wander G, van der Zande JA, Patel RR et al. Pregnancy in women with congenital heart disease: a focus on management and preventing the risk of complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2023; 21(8): 587-599. doi: 10.1080/14779072.2023.2237886.
48. Pieper PG. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12(12): 718-29. doi: 10.1038/nrcardio.2015.172.
49. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C et al. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J*. 2016; 80: 2221-2226.
50. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016; 123: 40-47.
51. Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015; 39: 548-555.
52. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium green-top guideline No. 37a, April 2015.
53. Olsson KM, Fuge J, Brod T et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in 4794 patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2020; 56: 2000616.
54. Rhodes CJ, Wharton J, Howard L et al. Iron deficiency in pulmonary arterial 4792 hypertension: a potential therapeutic target. *Eur Respir J*. 2011; 38(6): 1453-1460.
55. Pitts JA, Crosby WM, Basta LL. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: does heparin prophylaxis improve the maternal mortality rate? *Am Heart J*. 1977; 93: 321-326.
56. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium green-top Guideline No. 37a, April 2015. 57.
57. Шмаков Р.Г., Вавилова Т.В., Николаев М.Г. и др. Краткие алгоритмы диагностики, профилак-

тики и лечения венозных тромбоемболических осложнений во время беременности. Акушерство и гинекология. 2022; S12: 4-12.

58. Шмаков Р.Г., Пырегов А.В., Вавилова Т.В. и др. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия: Клинические рекомендации. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем O22/O87/O88. Возрастная группа: взрослые/дети; Российское общество акушеров-гинекологов; Ассоциация анестезиологов реаниматологов; Ассоциация акушерских анестезиологов реаниматологов. М., 2021.

59. Madsen KM, Neerhof MG, Wessale JL, Thaete LG. Influence of ET(B) receptor antagonism on pregnancy outcome in rats. *J Soc Gynecol Investig.* 2001; 8: 239-244.

60. Easterling TR, Ralph DD, Schmucker BC. Pulmonary hypertension in pregnancy: Treatment with pulmonary vasodilators. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 494-498.

61. Geohas C, McLaughlin VV. Successful management of pregnancy in a patient with Eisenmenger syndrome with epoprostenol. *Chest.* 2003; 124.

62. Villanueva-García D, Mota-Rojas D, Hernández-González R et al. A systematic review of experimental and clinical studies of sildenafil citrate for intrauterine growth restriction and pre-term labour. *J Obstet Gynaecol.* 2007; 27: 255-259.

63. Elliot CA, Stewart P, Webster VJ et al. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2005; 26: 168-173.

64. Kiely D, Condliffe R, Webster V et al. Improved survival in pregnancy and

65. pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG.* 2010; 117: 565-574.

66. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2012; 40: 881-885.

67. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» (с изм. и доп.).

68. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006.

69. Jha N, Jha AK, Mishra SK, Sagili H. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 253: 108-116. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.028.

70. Wander G, van der Zande JA, Patel RR et al. Pregnancy in women with congenital heart disease: a focus on management and preventing the risk of complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2023; 21(8): 587-599. doi: 10.1080/14779072.2023.2237886.

71. Franco V, Ryan JJ, McLaughlin VV. Pulmonary hypertension in women. *Heart Fail Clin.* 2019; 15(1): 137-145. doi: 10.1016/j.hfc.2018.08.013.

72. Cheron C, McBride SA, Antigny F et al. Sex and gender in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2021; 30(162): 200330. doi: 10.1183/16000617.0330-2020.

73. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension and sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(4): 927-934.

74. Obican SG, Cleary KL. Pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2014; 38: 289-294.

Информация об авторах

Карелкина Елена Викторовна — врач-кардиолог, научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (921) 917-60-57; e-mail: ekarelkina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3655-9709>)

Моисеева Ольга Михайловна — д. м. н., профессор, директор Института сердца и сосудов, руководитель научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (921) 306-82-49; e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-3847>)