

---

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.124.2-005.6-036:616.127]:618.5

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.03.07

### **Тромбоз левого желудочка у роженицы с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией после беременности, индуцированной экстракорпоральным оплодотворением**

*Н.Н. Колоскова, С.А. Александрова, М.И. Берсенева, Е.З. Голухова*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Колоскова Надежда Николаевна, канд. мед. наук, кардиолог, e-mail: nkrasotka@mail.ru;

Александрова Светлана Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., рентгенолог;

Берсенева Марина Ивановна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., кардиолог;

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением

В работе представлено редкое клиническое наблюдение пациентки 39 лет с конечной стадией гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, тромбозом левого желудочка, сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации после лечения репродуктивной дисфункции методом экстракорпорального оплодотворения на ранних сроках после родоразрешения. По данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием диагностировано значимое снижение минутного объема, сердечного индекса, объем фиброзно-измененного миокарда составил 51%. Пациентке была подобрана консервативная терапия, направленная на компенсацию хронической сердечной недостаточности, лизис тромба в левом желудочке и профилактику повторного тромбообразования с положительным эффектом от проводимой терапии.

*Ключевые слова:* гипертрофическая кардиомиопатия; сердечная недостаточность; экстракорпоральное оплодотворение; артериальный тромбоз.

### **Left ventricular thrombosis in woman with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after pregnancy, induced in vitro fertilization**

*N.N. Koloskova, S.A. Aleksandrova, M.I. Berseneva, E.Z. Golukhova*

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Koloskova Nadezhda Nikolaevna, MD, PhD, Cardiologist, e-mail: nkrasotka@mail.ru;

Aleksandrova Svetlana Aleksandrovna, MD, PhD, Senior Research Associate, Radiologist;

Berseneva Marina Ivanovna, MD, PhD, Senior Research Associate, Cardiologist;

Golukhova Elena Zelikovna, MD DM, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief of Department

A 39-year-old woman was admitted to an end – stage hypertrophic obstructive cardiomyopathy, left ventricular thrombosis, heart failure, after pregnancy, induced in vitro fertilization and baby born. Contrast magnetic resonance image revealed low left ventricular minute volume, the percent of myocardial fibrosis was 51%. The patient was treated with a therapeutic dose of anticoagulants with positive dynamics.

*Keywords:* hypertrophic cardiomyopathy; heart failure; in vitro fertilization; arterial thrombosis.

## Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – аутомно доминантное заболевание, характеризующееся мутациями генов, кодирующих различные компоненты саркомера, что в свою очередь приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, дезорганизации миокардиальных волокон, развитию диффузного фиброза миокарда и дисплазии интрамуральных артериол [1–3]. Гипертрофическая кардиомиопатия занимает ведущее место среди первичных форм кардиомиопатий, распространенность заболевания составляет 0,2–0,5% среди взрослого населения.

По данным литературы, развитие конечной, или терминальной, стадии заболевания встречается в 2,4–15% случаев [4]. Эта стадия характеризуется ремоделированием левого желудочка с последующим нарушением его систолической функции (фракция выброса менее 50%) и обычно связана с гемодинамической декомпенсацией и неблагоприятным прогнозом [5, 6].

Сегодня одним из распространенных методов лечения репродуктивной дисфункции, позволяющим бесплодным парам иметь детей, является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Несмотря на достигнутые успехи в репродуктологии, процедура ЭКО связана с повышенным риском развития венозных тромбозов и тромбоэмболий легочной артерии в первом триместре беременности, что является основной причиной летальности среди беременных женщин [7]. На сегодняшний день в литературе имеются единичные сообщения о развитии острых артериальных тромбозов после ранее перенесенной процедуры ЭКО, большинство сообщений касается тромбоза каротидных артерий и эмболии сосудов головного мозга [8–10]. Патогенез развития острых артериальных и венозных тромбозов среди этой группы до конца не изучен. В ряде работ имеются данные о том, что такая повышенная склонность к тромбообразованию, вероят-

нее всего, связана с высокими концентрациями эстрогенов и выработкой вазоактивных веществ на фоне гиперстимуляции яичников, что в свою очередь приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, задержке жидкости тканями, гемоконцентрации с последующим тромбообразованием [11, 12].

## Описание случая

Пациентка М., 39 лет, масса тела 51 кг, рост 162 см, индекс массы тела 19,43 кг/м<sup>2</sup>. Впервые диагноз гипертрофической обструктивной кардиомиопатии был установлен в возрасте 13 лет (в 1989 г.) в НЦССХ им. А.Н. Бакулева. На тот момент было рекомендовано динамическое наблюдение, показаний для оперативного лечения не выявлено ввиду отсутствия клинических проявлений хронической сердечной недостаточности, выраженной обструкции на выводном отделе левого желудочка и хорошего самочувствия пациентки. В последующем пациентка за медицинской помощью не обращалась, медикаментозно не лечилась ввиду хорошего самочувствия.

В возрасте 32 лет пациентка вышла замуж, после нескольких неудачных попыток забеременеть был поставлен диагноз бесплодие. В анамнезе семь попыток экстракорпорального оплодотворения. Две последние попытки на фоне гормональной стимуляции; седьмая попытка (в ноябре 2014 г.) – удачная. В плане подготовки к беременности было проведено обследование, исключившее наличие антифосфолипидного синдрома (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину IgG и IgM, антитела к бета-2-гликопротеину I отрицательные) и нарушения со стороны свертывающей системы крови (антитела к белку С, S, тромбомодулину, D-димер, уровень фибриногена и количество тромбоцитов соответствовали нормальным значениям). До момента наступления беременности пациентка была обследована кардиологом по месту жительства. С учетом отсутствия жалоб, симптомов сердечной недостаточности,

жизнеугрожающих нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования (пиковый градиент систолического давления на выводящем отделе левого желудочка составлял 40 мм рт. ст.), противопоказаний к планированию беременности выявлено не было. Беременность протекала нормально на фоне приема прогестерона 300 мг/сут и дидрогестерона 20 мг/сут в течение 9 мес, а также подкожного введения эноксапарина в дозе 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл 2 р/сут в качестве профилактики развития тромбозов, учитывая мощную гормональную терапию. Прибавка в весе во время беременности 9 кг. Родоразрешение в срок кесаревым сечением в областном роддоме по месту жительства.

С 1-х суток после родов был отменен эноксапарин. Со слов пациентки, с 3-х суток обратила внимание на появление одышки и отеков на ногах. На 6-е сутки была выписана из роддома. На 8-е сутки после родов госпитализирована в НЦССХ им. А.Н. Бакулева в связи с нарастающими симптомами сердечной недостаточности. При осмотре обращали на себя внимание: снижение веса до 42 кг (вес до беременности 51 кг), кожные покровы бледные с низким тургором, асцит, отеки до нижней трети голени. На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм, нарушение ритма и проведения не выявлялось. На рентгенограмме грудной клетки наблюдалось увеличение всех отделов сердца, кардиоторакальный индекс составил 68%, двусторонний гидроторакс.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалась дилатация левого желудочка (конечный диастолический объем левого желудочка 129 мл), недостаточность митрального клапана II степени за счет переднесистолического движения передней митральной створки и нарушения коаптации створок, а также дилатации его фиброзного кольца (диаметр 36 мм), умеренная недостаточность трехстворчатого клапана, обусловленная дилатацией фиброзного кольца (диаметр 40 мм), фракция

выброса левого желудочка на момент госпитализации составила 38%, градиент систолического давления на выводящем отделе левого желудочка 5–10 мм рт. ст. На верхушке левого желудочка визуализировался тромб размерами 26 × 39 мм без признаков флотации. Данных, свидетельствующих о тромбозе магистральных сосудов, не получено.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием: минутный объем 3,0 мл/мин, сердечный индекс 2,1 л/мин/м<sup>2</sup>, объем фиброзно-измененного миокарда составил 51%, также было подтверждено наличие тромба в полости левого желудочка (рис. 1). Показатели кардиореспираторного нагрузочного теста также подтверждали тяжесть состояния пациентки; значения пикового потребления кислорода составило 11,1 мл/кг/мин, что свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе течения заболевания [13].

Учитывая тот факт, что родоразрешение проводилось в другом медицинском учреждении (родильный дом Ставропольского края), мы не имели данных о состоянии свертывающей системы крови до родов и в раннем периоде после родоразрешения. На момент поступления в наш Центр в лабораторных данных обращало на себя внимание повышение уровня мозгового натрийуретического пептида до 896,3 пг/мл, D-димер 2869 нг/мл, международное нормализованное отношение (МНО) 1,25, фибриноген 5,51 г/л. Пациентке назначена консервативная терапия, направленная на компенсацию хронической сердечной недостаточности: диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, спиронолактон, бета-адреноблокаторы. В течение 2 сут проводили непрерывную инфузию гепарина в дозе 30 тыс. ЕД в сутки с последующим переходом на эноксапарин в дозе 5000 анти-Ха МЕ/0,2 мл подкожно 2 р/сут. Со 2-х суток к терапии добавлен варфарин, доза препарата титровалась до достижения целевых значений МНО в пределах 2,5–3,0.

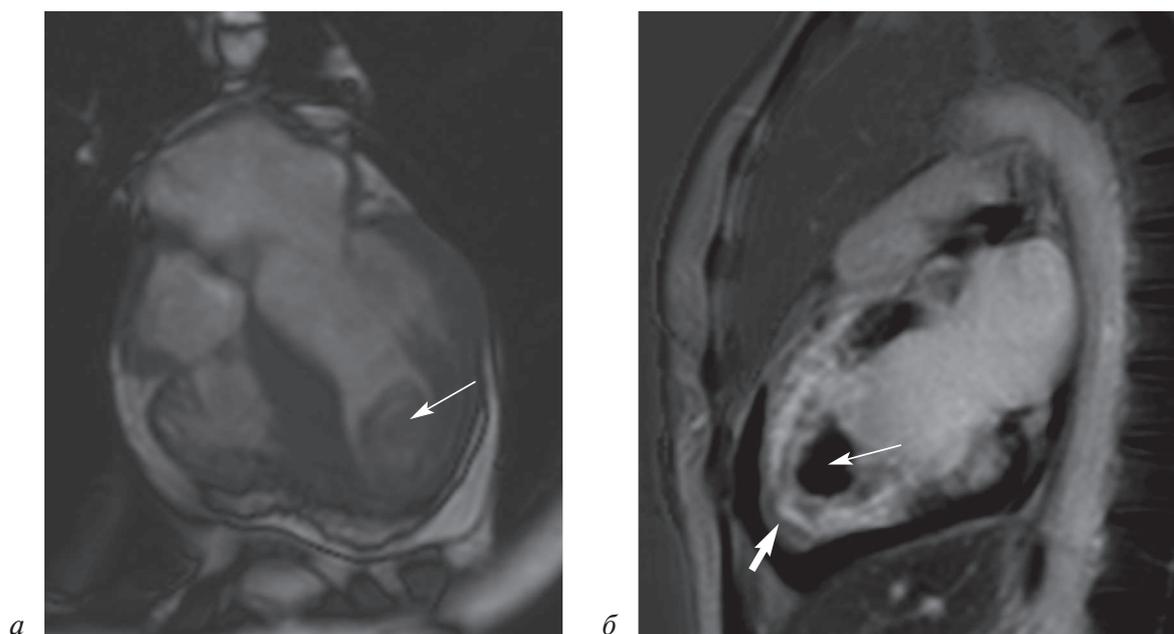


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография в 2-камерной плоскости: *а* – тромб в верхушке левого желудочка (указан стрелкой); *б* – отсроченное контрастирование. Фиброз миокарда левого желудочка (толстая стрелка), тромб на верхушке левого желудочка (тонкая стрелка)

На фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика в виде регресса симптомов хронической сердечной недостаточности. При контрольном ЭхоКГ-исследовании – увеличение фракции выброса левого желудочка до 46%, однако не было отмечено положительной динамики в отношении уменьшения размеров тромба левого желудочка. Уровень D-димера на момент выписки составил 1078 нг/мл, натрийуретического пептида – 605 пг/мл, что свидетельствовало о положительной динамике на фоне проводимой медикаментозной терапии. На 9-е сутки пациентка была выписана из стационара с рекомендациями продолжить консервативную терапию диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами альдостерона (эплеренон), непрямыми антикоагулянтами, в случае частых декомпенсаций хронической сердечной недостаточности – решить вопрос о постановке в «лист ожидания» на трансплантацию сердца.

При контрольном обследовании через 1 мес тромбы в полости левого желудочка по данным эхокардиографического исследования и МРТ сердца с контрастированием не визуализировались (рис. 2). Еще через 1 мес уровень D-димера составил 23,4 пг/мл, что соответствует нормальным значениям. Отмечался регресс симптоматики хронической сердечной недостаточности в виде уменьшения одышки, увеличения толерантности к физическим нагрузкам, нормализации сна и аппетита. Фракция выброса левого желудочка сердца достоверно не увеличилась в сравнении с показателями на момент выписки пациентки.

### Обсуждение

В литературе имеется ограниченное число сообщений о течении беременности у больных с гипертрофической кардиомиопатией [14], большинство из которых сообщают о хорошей переносимости и вынашивании беременности при правильном мультидисциплинарном ведении пациентов [15, 16]. Однако мы не нашли сообще-

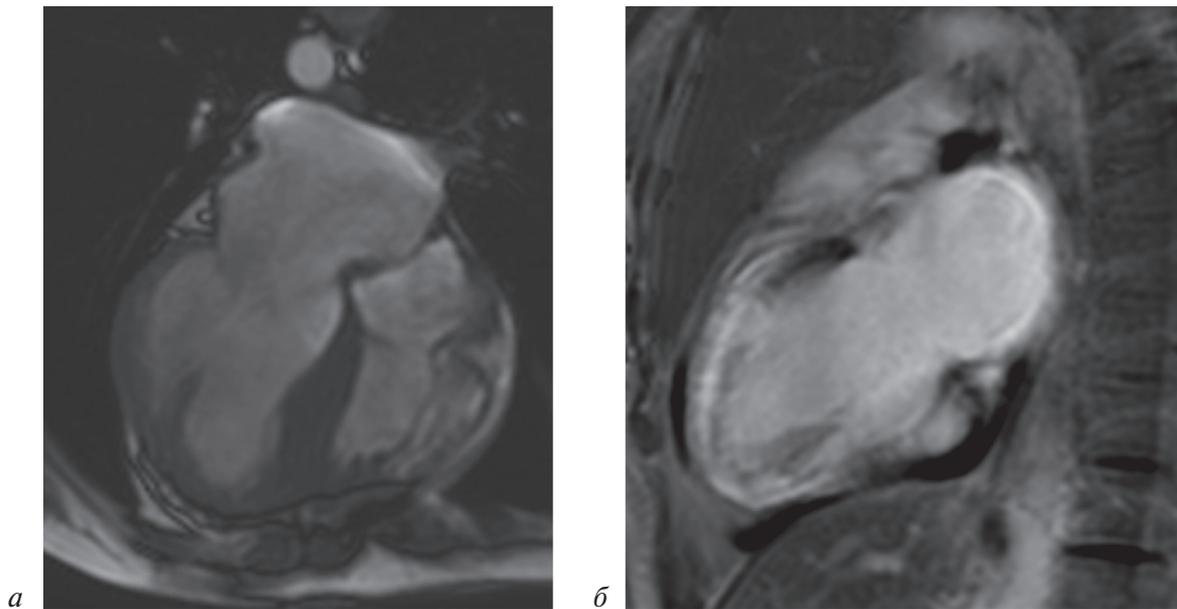


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография в 2-камерной плоскости через 1 мес после выписки. Тромб на верхушке левого желудочка не визуализируется:

*a* – кино-режим; *б* – отсроченное контрастирование. Фиброз миокарда

ний об индукции беременности методом ЭКО у данной группы пациенток.

Развитие тромбозов на фоне гиперстимуляции яичников во время ЭКО встречается в 0–2% случаев и является жизнеугрожающим состоянием. Патогенез тромбообразования до конца не изучен. В ряде работ имеются предположения, что активация овариального ренин-ангиотензинового каскада приводит к повышению проницаемости капилляров и, как следствие, к гиповолемии и гемоконцентрации [17]. В свою очередь гемоконцентрация активирует каскад коагуляции, повышение уровня антитромбина III и тромбоцитов, что может привести к последующему образованию тромбов. Синдром гиперстимуляции яичников – ятрогенное состояние, в основе которого лежит ответ яичников на экзогенное введение препаратов-индукторов овуляции. Н. Kodama et al. показали, что повышение таких маркеров тромбообразования, как антитромбин III, D-димер, плазменный альфа-2-антиплазминовый комплекс, сохраняются в течение длительного времени, даже при разрешении кли-

нических проявлений синдрома гиперстимуляции яичников [18].

С другой стороны, наличие в анамнезе диагноза гипертрофической обструктивной кардиомиопатии исходно являлось риском декомпенсации заболевания на фоне беременности и гормональной гиперстимуляции. В данном случае такие факторы риска тромбообразования, как протеин C, S-протеин, фактор V Лейден и дефицит антитромбина, исходно не были оценены. Ведение всего срока беременности на фоне мощной гормональной терапии исходно предполагало возможность развития тромбоза, даже при отсутствии нарушений со стороны свертывающей системы крови. Профилактика тромбоза проводилась низкомолекулярным гепарином и являлась эффективной, однако после родоразрешения пациентке была отменена гормональная терапия и прием непрямых антикоагулянтов. Можно предположить, что на фоне послеродовой травмы, отмены медикаментозной терапии, а также декомпенсации основного заболевания у пациентки развился тромбоз левого желудочка. Данный

случай является примером, когда беременность, индуцированная ЭКО на фоне гиперстимуляции яичников, привела не только к развитию конечной стадии гипертрофической кардиомиопатии, но и явилась причиной тромбообразования в левом желудочке.

В настоящее время срок наблюдения составляет 6 мес, пациентка продолжает принимать медикаментозную терапию направленную на лечение хронической сердечной недостаточности, а также антикоагулянты с целью профилактики повторных тромбозов; через 3 мес наблюдения варфарин был заменен на прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан в дозе 20 мг/сут.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

#### Литература

1. Бокерия Л.А., Берсенёва М.И., Маленков Д.А. Аритмогенные осложнения гипертрофической кардиомиопатии. *Анналы аритмологии*. 2010; 3: 62–9.
2. Тетвадзе И.В., Маленков Д.А., Санакоев М.К. Сочетанная операция миоэктомии межжелудочковой перегородки из правого желудочка и эпикардиальная криомодификация операции «Лабиринт». *Анналы аритмологии*. 2013; 2: 64–8.
3. Force T., Bonow R.O., Houser S.R., Solaro R.J., Hershberger R.E., Adhikari B. et al. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2010; 122: 1130–3.
4. Harris K.M., Spirito P., Maron M.S., Zenovich A.G., Formisano F., Lesser J.R. et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006; 114 (3): 216–25.
5. Yacoub M.H., Olivotto I., Cecchi F. “End-stage” hypertrophic cardiomyopathy: from mystery to model. *Nat. Clin. Pract. Card. Med*. 2007; 4: 232–3.
6. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Канаметов Т.Н. Случай дифференциальной диагностики у пациентки с фибрилляцией предсердий, рестриктивным нарушением функции миокарда и системными проявлениями. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (3): 145–51. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.2.
7. Fleming T., Sacks G., Nasser J. Internal jugular vein thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol*. 2012; 52: 87–90.
8. Martí E., Santamaría A., Mateo J. et al. Carotid thrombosis after in vitro fertilization: a relatively new thrombotic complication in women. *Br. J. Haematol*. 2008; 141: 897–9.
9. Song T.J., Lee S.Y., Oh S.H., Lee K.Y. Multiple cerebral infarctions associated with polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur. Neurol*. 2008; 59: 76–8.
10. Meshksar A., Khales G., Borhani-haghighi A. Middle cerebral artery infarction after in vitro fertilization: a case report. *Int. J. Stroke*. 2013; 8: e26
11. Kasum M., Danolić D., Orešković S., Ježek D., Beketić-Orešković L., Pekez M. Thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol. Endocrinol*. 2014; 30 (11): 764–8.
12. Zimmerman C. Ovarian hyperstimulation syndrome and development of pulmonary embolism in pregnancy: case report. *Proc. Obst. Gynecol*. 2010; 1: 11–4.
13. Колоскова Н.Н., Шаталов К.В., Бокерия Л.А. Определение пикового потребления кислорода: физиологические основы и области применения. *Креативная кардиология*. 2014; 1: 48–57.
14. Krul S.P.J., Smagt J.J., Berg M.P. et al. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur. J. Heart Fail*. 2011; 13: 584–94.
15. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2011; 32: 3147–97.
16. Langen I.M., Arens Y., Baars H. et al. ICIN working group on Hereditary Heart Diseases. Genetic diagnostics and genetic counselling in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM). *Neth. Heart J*. 2010; 18: 144–59.
17. Hansen A.T., Kesmodel U.S., Juul S., Hvas A.M. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum. Reprod*. 2014; 29 (3): 611–7.
18. Kodama H., Fukuda J., Karube H., Matsui T., Shimizu Y., Tanaka T. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril*. 1996; 66 (3): 417–24.

#### References

1. Bockeria L.A., Berseneva M.I., Malenkov D.A. Arrhythmogenic complications of a hypertrophic cardiomyopathy. *Annaly aritmologii*. 2010; 3: 62–9 (in Russ.).
2. Tetvadze I.V., Malenkov D.A., Sanakoev M.K. The combined operation of a myectomy of an interventricular septum from a right ventricle and epicardial cryomodification of the Maze procedure. *Annaly aritmologii*. 2013; 2: 64–8 (in Russ.).
3. Force T., Bonow R.O., Houser S.R., Solaro R.J., Hershberger R.E., Adhikari B. et al. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of

- Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2010; 122: 1130–3.
4. Harris K.M., Spirito P., Maron M.S., Zeno-  
vich A.G., Formisano F., Lesser J.R. et al.  
Prevalence, clinical profile, and significance of left  
ventricular remodeling in the end-stage phase of  
hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;  
114 (3): 216–25.
  5. Yacoub M.H., Olivotto I., Cecchi F. “End-stage”  
hypertrophic cardiomyopathy: from mystery  
to model. *Nat. Clin. Pract. Card. Med.* 2007; 4:  
232–3.
  6. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Bazarsadaeva T.S.,  
Kanametov T.N. Case of differential diagnostics in  
patient with atrial fibrillation, restrictive myocardial  
distinction and systemic symptoms. *Annaly arit-  
mologii*. 2014; 11 (3): 145–51. DOI: 10.15275/  
annaritmol.2014.3.2 (in Russ.).
  7. Fleming T., Sacks G., Nasser J. Internal jugular vein  
thrombosis following ovarian hyperstimulation syn-  
drome. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 52:  
87–90.
  8. Martí E., Santamaría A., Mateo J. et al. Carotid  
thrombosis after in vitro fertilization: a relatively  
new thrombotic complication in women. *Br. J.  
Haematol.* 2008; 141: 897–9.
  9. Song T.J., Lee S.Y., Oh S.H., Lee K.Y. Multiple  
cerebral infarctions associated with polycystic  
ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome.  
*Eur. Neurol.* 2008; 59: 76–8.
  10. Meshksar A., Khales G., Borhani-haghighi A.  
Middle cerebral artery infarction after in vitro  
fertilization: a case report. *Int. J. Stroke*. 2013;  
8: e26
  11. Kasum M., Danolić D., Orešković S., Ježek D.,  
Beketić-Orešković L., Pekez M. Thrombosis fol-  
lowing ovarian hyperstimulation syndrome.  
*Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30 (11): 764–8.
  12. Zimmerman C. Ovarian hyperstimulation syn-  
drome and development of pulmonary embolism  
in pregnancy: case report. *Proc. Obst. Gynecol.* 2010;  
1: 11–4.
  13. Koloskova N.N., Shatalov K.V., Bockeria L.A.  
Definition of peak consumption of oxygen: physio-  
logical bases and scopes. *Kreativnaya kardiologiya*.  
2014; 1: 48–57 (in Russ.).
  14. Krul S.P.J., Smagt J.J., Berg M.P. et al. Systematic  
review of pregnancy in women with inherited  
cardiomyopathies. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13:  
584–94.
  15. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C.,  
Borghi C. et al. ESC guidelines on the management  
of cardiovascular diseases during pregnancy of the  
European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2011;  
32: 3147–97.
  16. Langen I.M., Arens Y., Baars H. et al. ICIN work-  
ing group on Hereditary Heart Diseases. Genetic  
diagnostics and genetic counselling in Hyper-  
trophic Cardiomyopathy (HCM). *Neth. Heart J.*  
2010; 18: 144–59.
  17. Hansen A.T., Kesmodel U.S., Juul S., Hvas A.M.  
Increased venous thrombosis incidence in pregnan-  
cies after in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 2014;  
29 (3): 611–7.
  18. Kodama H., Fukuda J., Karube H., Matsui T.,  
Shimizu Y., Tanaka T. Status of the coagulation and  
fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation  
syndrome. *Fertil. Steril.* 1996; 66 (3): 417–24.

Поступила 14.09.2016